

# Tedaviye Dirençli Akneli Olgularda Stafilokok ve Propionibakterilerde Tetrasiklin Direncinin Araştırılması

## INVESTIGATION OF TETRACYCLINE - RESISTANCY OF STAPHYLOCOCCI AND PROPIONIBACTERIA IN RECALCITRANT ACNE PATENTS

Vahide BAYSAL\*, Birdal YORGANCIGİL\*\*, Mehmet YILDIRIM\*\*\*, Mustafa DEMİRCİ\*\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.Süleyman Demirci Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İSPARTA

\*\* Yrd.Doç.Dr.Süleyman Demirci Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İSPARTA

\*\*\* Dr.Süleyman Demirci Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İSPARTA

\*\*\*\* Dr.Süleyman Demirci Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İSPARTA

### Özet

*Akne vulgaris, pilosehase jolikiilün kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Akne patogenezinin multifaktöriyel olduğu ve Propionibacterium acnes'in akne gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oral antibiyotikler akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı olgularda antibiyotik tedavisinin etkili olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmada sistemde tetrasiklin tedavisine cevap vermeyen 78 olguda tetrasikline dirençli Staphylococcus epidermidis ve Propionibacterium suşları araştırıldı. Elli yedi olguda Staphylococcus epidermidis iiredi, bunların 38'inin tetrasikline dirençli, 19'unun duyarlı olduğu tespit edildi. Olguların 16'sında Propionibacterium spp. iiredi, bunların 13 i tetrasikline dirençli, 3 ji duyarlı olarak bulundu.*

**Anahtar Kelimeler:** Akne, Tetrasiklin, Direnç

T Klin Dermatoloji 1997, 7:177-180

Akne vulgaris pilosehase follikülün kronik inflamatuvar hastalıdır. Akne vulgarisin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu bilinmektedir. Önceleri akne "aene basillus" isimli bir bakterinin sebep olduğu bir enfeksiyon hastalığı olarak düşünülmüştür. Günümüzde mikroorganizmalar aknenin patogenezinde rol oynayan faktörlerden sadece biri olarak kabul edilmektedir. Diğer faktörlerin anormal folliküler keratinizasyon ve sebum yapımındaki artış olduğu bilinmektedir (1-4). Akne de rol oynayan mikroor-

**Geliş Tarihi:** 20.01.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Vahide BAYSAL  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, İSPARTA

T Klin J Dermatol 1997, 7

### Summary

*Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicles. The pathogenesis of acne is multifactorial. Propionibacterium acnes seems to play an important role in acne vulgaris. Oral antibiotics are widely used in the treatment of acne. Some patients respond poorly. In this study we examined 78 patients who did not respond to systemic tetracycline treatment. Fifty-seven strains of Staphylococcus epidermidis were obtained from 78 patients. Thirty-eight tetracycline-resistant and 19 tetracycline-sensitive isolates were determined. There were also 13 tetracycline-resistant Propionibacterium species and 3 tetracycline-sensitive Propionibacterium species isolated from acne patients.*

**Key Words:** Acne, Tetracycline, Resistant

T Klin J Dermatol 1997, 7:177-180

ganizmalar anaerobik difteroidler; Propionibacterium (P). acnes, P. granulosum, P. avidum, aerobik koagülaz negatif koklar; Staphylococcus (S) epidermidis ve lipofilik mantarlar, Pityrosporum ovale, Pityrosporum orbiculare'dir. Bu mikroorganizmalardan özellikle P. acnes'in akne patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (1-3). Antibiyotikler akne tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda antibiyotiklere dirençli P. acnes suşlarının giderek artan sayılarla rapor edildiği dikkati çekmektedir (5,6). Bu çalışmada kliniğimizde akne vulgaris tanısı ile takip edilen ve uzun süreli antibiyotik kullanılmasına rağmen, tedavide başarılı olunamayan olgulardan kültür alınarak P. acnes ve S. epidermidis'te tetrasiklin direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

177

## Gereç ve Yöntem

Eylül 1995- Eylül 1996 tarihleri arasında Süleyman Demirci Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvurarak akne vulgaris tanısı alan ve uzun süredir antibiyotik kullanmasına rağmen iyileşmeyen 78 olgu alınmıştır.

Olgularda steril spanç ile cilt temizliği yapıldıktan sonra, steril lanset ile açılan püstüllerden sürüntü alınmıştır. Sürüntü materyallerinden, %5 koyun kanı içeren Wilkins Chalgren agar (Oxoid), %5 koyun kanı içeren Jeloz (Oxoid) ve 5 mg/ml tetrasiklin içeren Wilkins Chalgren kanlı agar plaklarına ekim yapılmıştır. Ekim yapılan tetrasiklinli ve tetrasiklinsiz Wilkins Chalgren kanlı agar plakları 37°C anaerobik ortamda 7 gün, kanlı jeloz plakları ise 37°C aerobik ortamda 48 saat enkübe edilerek üreyen bakteriler klasik idantifikasyon yöntemleri ile tanımlanmıştır (7,8).

Staphylococcus epidermidis tanısı alan suşların antibiyotik duyarlılıkları disk diffüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya papülo-püstüler lezyonları olan 47 (%60.3)'si kadın, 31 (%39.7)'i erkek, toplam 78 olgu alınmıştır. Olguların yaşları 12 ile 31 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 18.62 yıl olarak bulunmuştur. Olguların hastalık süresi 1 yıl ile 6.5 yıl arasında değişmekte olup, ortalama hastalık süresi 3.2 yıl olarak tespit edilmiştir. Akne lezyonları olguların 21 (%26.9)'inde yüz, omuz ve sırtta, 57(%73.1)'sinde sadece yüzde saptanmıştır. Olguların çalışmaya alınmadan önce 5 ay ile 2 yıl arasında değişen sürelerle (ortalama 8, 4 ay), düzensiz olarak tetrasiklin kullandığı öğrenilmiştir. Tetrasiklin dozu 250 mg-1000 mg/ gün arasında değişiyordu. Olguların 53'ü oral tetrasikline ilave olarak topikal klmdamisin fosfat kullanımı tanımladılar.

Olguların mikrobiyolojik incelemeleri sonucu, 57 (%73.1) olguda S. epidermidis ürettiği tespit edilmiştir. Üreyen soslardan 38 (%66.7)'i tetrasikline dirençli, 19 (%33.3)'ü ise tetrasikline duyarlı olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Propiombaeterium spp. 16 (%20.5) olguda üremiştir. Üreyen suşlardan 3 (% 18.7)'ü tetrasikline duyarlı, 13 (%81.3)'ü ise tetrasikline dirençli olarak saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Propionibacterium spp. ve staphylococcus epidermidisin tetrasikline duyarlılıkları

	Staphylococcus epidermidis		Propionibacterium spp	
	n	%	n	%
Duyarlı	19	33,3	3	18,7
Dirençli	38	66,7	13	81,3
Toplam	57	100	16	100

Olguların 17 (% 21.8)'sinde kültürlerde üreme tespit edilememiştir.

## Tartışma

Akne vulgaris, adolesan çağdaki bireylerin yaklaşık %80'inde görülen bir hastalık olup çok hafif seyredebileceği gibi ciddi papülo-püstüler lezyonlar ve skarlar seyredebilir. Akne fiziksel görünümün özellikle önem kazandığı bir dönemde ve yüzde yerleştiği için depresyona kadar değişebilen psişik bozukluklara neden olabilir (9). Bu nedenle aknenin en kısa dönemde ve tam olarak tedavi edilmesinin önemli olduğu bilinmektedir. Aknenin tedavisinde kullanılan başlıca tedavi yöntemlerinden birisi antibiyotiklerdir. Akne tedavisinde uzun süredir kullanılan antibiyotiklerin tedavideki yerlerinin araştırılmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Leyden ve arkadaşlarının 1976 yılında bini aşkın akneli olguda yaptıkları çalışmada tetrasikline dirençli P. aenes saptanmaması tetrasiklinin yıllarca güvenle kullanılmasına yol açmıştır (5). Antibiyotiklere dirençli P.aenes olguları 1980'li yıllardan itibaren bildirilmeye başlanmıştır. Leyden ve arkadaşları 1983 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nden ilk olguları rapor etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda İngiltere ve Japonya'dan dirençli olgular bildirilmiştir (10,11).

Akne tedavisinde kullanılan antibiyotikler; tetrasiklin, minosiklin, eritromisin, klindamisin doksisisiklin ve trimetoprim-sulfoinetoksazol'dur (12,13). Antibiyotiklerin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etki ile tedavide başarılı oldukları düşünülmektedir (4,14,15). Yapılan çeşitli çalışmalarda klinik düzelme ile orantılı olarak P.aenes sayısında azalma gözlenirken, S.epidermidis

sayısında değişiklik olmadığı ve pitrosporiumların sayısında artma olabildiği bildirilmiştir (1,16). Antibiyotik tedavisi ile *S.cpicrmdidis* sayısında değişiklik olmamasının stafilokokların antibiyotiklere kolayca direne kazanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Zira 1960-1970'li yıllarda yapılan çalışmalarda tetrasiklin kullanan olgularda stafilokok sayısında azalma olduğu bildirilirken, 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda stafilokok sayısında değişiklik olmadığı ve yüksek oranlarda antibiyotiklere dirençli suşların saptandığı bildirilmektedir (16). Bu çalışmada olguların %73.3'ünde *S.cpicrmdidis* ürettiği, bunların %33.3'ünün tetrasikline duyarlı, %66.7'sinin dirençli olarak bulunduğu saptanmıştır. Tetrasikline dirençli suşların yüksek oranda saptanması daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir (1,16). Stafilokokların akne patogeneğinde önemli rolleri olmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle akneli olgularda antibiyotiklere dirençli stafilokokların bulunması önemsiz gibi görülebilir. Ancak antibiyotiklere dirençli stafilokoklar kolayca yayılabilir ve özellikle immüno-supresif kişiler, yenidoğanlar ve protez kullananlarda tedaviye dirençli enfeksiyonlara yol açabilirler (16,17). Akne patogeneğinde önemli rol oynayan mikroorganizma *P.acnes*'dir. *P.acnes* lipaz enzimi ile yüzey lipidlerinin serbest yağ asitlerine dönüşmesini sağlar. Serbest yağ asitleri lökositler için kemotaktik ve sitotoksik özellik taşır. Buna ilave olarak *P.acnes*'den salınan düşük moleküler ağırlıklı peptid de inflamasyona katkıda bulunur. (15,18,19). Son yıllarda antibiyotiklere dirençli *P.acnes* suşları sık olarak rapor edilmektedir. Özellikle uzun süreli ve düzensiz antibiyotik kullananlarda direnç gelişimi daha sıktır. Yapılan çalışmalarda *P.acnes*'in en kolay direnç kazandığı antibiyotik eritromisin olarak bildirilmiştir (6). Yurdumuzda akne tedavisinde eritromisin sık kullanılmamakta, sık olarak tetrasiklin ve deriveleri tercih edilmektedir. Bu çalışmada olguların %20.5'inde *Propionibacterium* spp. üremiştir. Bunların %81.3'ünün tetrasikline dirençli, %18.7'sinin duyarlı olduğu saptanmıştır. Üreyen *Propionibacterium* spp.sayısının az olması, propionibakteriumların folliküllerin derinliklerinde yerleşmesi nedeniyle materyal almadaki zorluğa veya olguların daha önce antibiyotik kullanmasına bağlı olabilir. Bu çalışmada *Propionibacterium* spp. üreyen olgu sayısı az olduğu için tetrasikline

dirençli suşların gerçek oranı hakkında yorum yapılması oldukça zordur. Daha önce yapılan çalışmalar ışığında, uzun süreli antibiyotik kullanımına rağmen tedaviye yanıt vermeyen olgularda antibiyotiklere direnç geliştiği düşünülerek tedavinin yeniden planlanmasında fayda olacağına inanıyoruz. Knaggs ve arkadaşları daha önce tetrasiklin kullanmasına rağmen fayda görmeyen olgularda eritromisin ve eritromisin kullanan olgularda %39, eritromisin kullanan olgularda %79'luk düzelmeye saptamışlardır (10). Akneli olgularda direnç gelişimini önlemek için topikal benzoil peroksit kullanımının da faydalı olduğu bildirilmektedir (17,20).

Sonuç olarak; akne tedavisinde düzenli antibiyotik kullanımına özen gösterilmesinin gerekli olduğu düşünülmüştür. Antibiyotiklerin uzun süreli ve düzensiz kullanılmaları dirençli suşların yaygınlaşmasına ve antibiyotiklerin tedavide etkisiz olmasına yol açabilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:15-25
2. Pochi PE. Acne vulgaris In *Clinical Dermatology*. Ed: Demis DJ. Nineteenth Revision. Philadelphia, JB Lippincott Company. 1992; 2,10-2.
3. Tolman EE. Acne and acneiform dermatoses. In *Dermatology* Ed: Moshella SL, Hurley HE 3. ed. Philadelphia. WB Saunders Company. 1477-95.
4. Strauss JS. The pathogenesis and treatment of acne: the needs of the future. *J Dermatol Treat* 1993; 4: S1-2
5. Eady EA, Jones CE, Gardner K.I, Taylor JP, Cove JH, Cunkiffe. Tetraacycline-resistant propionibacteria from acne patients are cross-resistant to doxycycline. but sensitive to minocycline. *Br J Dermatol* 1993; 128:556-60.
6. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe W.I. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989;121:51-7.
7. Hillier SL, Monela BJ. Peptostreptococcus, Propionibacterium Eubacterium and other nonsporeforming anaerobic gram positive bacteria in: *Manual of Clinical Microbiology*. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover EC, Tenover FC, eds. 6th ed. ASM Press, Washington 1995: 587-602.
8. Klaos WE, Bannerman TL, Staphylococcus and micrococcus In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. Washington: ASM Press, 1995: 282-98.
9. Koo J. The psychosocial impact of acne: Patients perceptions *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:526-30.
10. Knaggs HE, Layton AM, Cunliffe WJ. The role of oral minocycline and erythromycin therapy-resistant acne- a retrospective study and a review. *J Dermatol Treat* 1993; 4:5.3-6.

11. Facy HA, Cove JI, Blake J, Holland KT, Cunliffe WS., Recalcitrant acne vulgaris. Clinical, biochemical and microbiological investigation of acne patients not responding to antibiotic treatment. *Br J Dermatol* 1988; 118: 415-23.
12. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 231-41.
13. Flowing G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag. 1993: 611-9.
14. Parry EJ, Griffiths CEM. Bacteria and antimicrobial agents in the treatment of acne, *Br J Dermatol* 1996; 35: 249-51.
15. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 247-53.
16. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. *Br J Dermatol* 1990; 122: 233-44.
17. Harkavay KS, McGmley K.J, Foglia AN, Fee WE, Fried F, Shalita AR, Leyden JJ. Antibiotic resistant patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* 1992; 126:586-90,
18. Karvonen SL, Räsänen L, Cunliffe WS, Holland KT, Karvanen J, Reunala T. Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994; 189:344-9.
19. Gardner KJ, Cunliffe WS, Eady EA, Cove JH Variation in comedonal antibiotic concentrations following application of topical tetracycline for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131:649-54.
20. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin, resistant *Propionibacteria*. *Br J Dermatol* 1996; 134:107-13.