

AKNE VULGARİSLİ HASTALARIN BOĞAZ, BURUN VE BARSAK FLORALARININ ANORMAL BAKTERİYEL FLORA VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ BAKTERİ İLE KOLONİZASYON AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Emel Sesli Çetin,¹ Pınar Yüksel Başak,² Ayşe Gül Özseven,³ İpek Gürses⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Isparta

³ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars

⁴ Osmaniye Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Servisi, Osmaniye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akne vulgaris tanısı almış hastaların boğaz, burun ve barsak floralarının sağlıklı kontrollerin floraları ile karşılaştırılması, boğaz ve burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının, izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin ve indüklenebilir veya yapısal makrolid-linkozamid-streptogramin B (i/y MLS) direnç oranlarının ve gaita örneklerinden izole edilen Enterobacteriaceae ailesinden Gram negatif bakterilerde ise genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) aktivitesi varlığının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya son dört haftadır herhangi bir ilaç tedavisi almayan yeni akne vulgaris tanısı konmuş 81 hasta ve 81 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden boğaz, burun sürüntü örnekleri ve gaita örnekleri alınarak uygun mikrobiyolojik tekniklerle flora içeriği ve bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Seksen bir hastanın 24'ünde (%29,6), kontrol grubunda ise 5 kişide (%6,2) flora örneklerinden en az birinde normalden farklı bakteri üremesi göz-

lendi. Normalden farklı mikrobiyal flora varlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$). Hasta grubundan izole edilen 17 *S. aureus* suşunun 4'ünün metisilin (%23,5), 3'ünün (%17,7) sadece eritromisin, 2'sinin ise (%11,8) iMLS direnci gösterdiği tespit edilirken kontrol grubunda metisilin ve i/yMLS dirençli *S. aureus*'a rastlanmadı. GSBL pozitif *Escherichia coli* izolasyon oranı ise hasta grubunda %8,6 iken, kontrol grubunda %3,7 olarak bulundu.

Sonuç: Akne vulgarisli hastaların çeşitli vücut bölgelerinin aerobik mikrobiyal flora içeriğinin sağlıklı kontrollere göre dikkate değer bir farklılık gösterdiği bulunmuştur. Flora bölgelerinin mikrobiyal içeriğinde ve direnç profillerindeki değişimin akne vulgarisli hastaların izleminde ve ortaya çıkabilecek infeksiyonların değerlendirilmesinde önemli olabileceği göz önünde bulundurularak bu değişimlerin dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, flora, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, antibiyotik direnci **Nobel Med 2014; 10(2): 12-17**

EVALUATION OF OROPHARYNX, NOSE AND BOWEL FLORAS OF PATIENTS WITH ACNE VULGARIS IN RESPECT TO COLONIZATION WITH ABNORMAL BACTERIAL FLORA AND ANTIBIOTIC RESISTANT BACTERIA

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the microbial floras of oropharynx, nose and bowel in acne patients in comparison with healthy subjects. The presence of nasal and oropharyngeal *Staphylococcus aureus* carriage, methicillin and inducible or constitutive macrolide-lincosamide-streptogramin B (i/c MLS) resistance rates among *S. aureus* strains and the presence of extended spectrum beta lactamase activity (ESBL) among Gram negative bacteria of Enterobacteriaceae family were evaluated.

Material and Method: Eighty-one new diagnosed acne vulgaris patients without any previous medication during the last 4 weeks and 81 healthy subjects were included. Oropharynx, nose and faeces specimens were taken from study subjects and evaluated for the microbial content and antibiotic susceptibilities of isolated bacteria by using standard microbiological techniques.

Results: Abnormal microbial flora was detected among at least one specimen of 24 (29.6%) patients, and 5 (6.2%) controls. There was statistically significant difference between two groups in means of presence of abnormal flora ($p<0.001$). Methicillin, solely erythromycin and iMLS resistances were detected respectively among 4 (23.5%), 3 (17.7%) and 2 (11.8%) of 17 *S. aureus* strains isolated from acne patients, while methicillin and i/cMLS resistances were not detected among strains of control group. The rate of ESBL positive *Escherichia coli* isolation in fecal floras of patients was 8.6%, while it was 3.7% among subjects of control group.

Conclusion: Considerable variations in the microbial floras of several sites of the body in acne patients have been detected when compared to healthy subjects. In conclusion, these differences should be taken into consideration with the awareness of the fact that alterations in the microbial colonization and bacterial resistance of the flora regions may play an important role during the follow-up procedures and management of infectious diseases which may occur in patients with acne vulgaris.

Key Words: Acne vulgaris, flora, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, antibiotic resistance *Nobel Med 2014*; 10(2): 12-17

GİRİŞ

Akne vulgaris, polimorfik cilt lezyonları ile karakterize, pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu bilinmekle birlikte özellikle artmış yağ eksekresyonu, komedogenez, foliküler mikrofloranın aktivitesi ve inflamasyon gibi dört faktörün patogeneizde önemli rol oynadığı belirtilmektedir.^{1,2} Mikrobiyal etyoloji birçok çalışmada ileri sürülmüş, özellikle *Propionibacterium acnes*'in akne vulgaris patogenezinde önemli olduğunu ortaya koyan dikkate değer çalışmalar bildirilmiştir.^{2,3}

Antibiyotikler, özellikle oral izotretinoin tedavisinin uygun olmadığı akne vulgarisli hastalarda inflamatuvar lezyonlara karşı en etkili ajanlar olarak görülmekte ve 30 yılı aşkın süredir tedavide kullanılmaktadır. Eritromisin gibi makrolidler ve klindamisin gibi linkozamid grubundan antibiyotikler de Gram pozitif bakteriler üzerine etkinlikleri nedeniyle akne vulgaris tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir, ancak bu ajanların uzun süreli kullanımının çapraz direnç gelişim mekanizmalarına da bağlı olarak dirençli *Propionibacterium* suşlarında artışa sebep olduğu gösterilmiştir.^{2,4-6} Makrolid direnci ile birlikte birçok suşda MLS direnci olarak adlandırılan linkozamid ve streptogramin B grubu antibiyotiklere de çapraz direnç gelişimi gözlenmeye başlanmıştır. Bu direnç fenotipik olarak indüklene-

bilir veya yapısal direnç şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Eritromisine direncin nedeninin msrA geni ile eksprese edilen effluks siteminde değişikliğe bağlı olduğu durumlarda eritromisine dirençli olan suş klindamisine duyarlı iken, makrolid direncinin erm geni ile kodlanan ribozomal metilasyondan kaynaklandığı durumlarda ilgili suş klindamisine duyarlı veya dirençli olabilmekte ve bu durum indüklenebilir veya yapısal MLS direnci şeklinde tanımlanmaktadır.⁷ Nitekim Avrupa, Amerika, Avustralya ve Uzak Doğu'dan kutanöz *Propionibacterium* suşlarında eritromisin ve klindamisine direnç bildirilmiştir.⁶

Propionibacterium acnes'in patogenezdeki rolü, akne vulgaris tedavisi sırasında deri florasındaki değişimi ve *P. acnes*'in çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumundaki değişimleri değerlendirmeyi hedefleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte akne vulgariste boğaz, burun ve barsak gibi diğer vücut bölgelerindeki aerobik floraları ve bu bölgelerdeki bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumunu değerlendiren az sayıda veri bulunmaktadır.^{6,8-11}

Stafilokok türlerinin sağlıklı bireylerin boğaz ve burun florasında sıklıkla bulunabileceği bilinmektedir. Özellikle *S. aureus*'un patojenik olma potansiyelinin daha fazla olduğu ve burunda *S. aureus* kolonizasyonunun yüz derisindeki kolonizasyon ve ardından →

AKNE VULGARİSİ
HASTALARIN BOĞAZ, BURUN
VE BARSAK FLORALARININ
ANORMAL BAKTERİYEL
FLORA VE ANTİBİYOTİK
DİRENÇLİ BAKTERİ İLE
KOLONİZASYON AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının flora bölgelerinin normalden farklı flora (NFF) varlığı açısından karşılaştırılması*				
	Hasta (n=81)	Kontrol (n=81)	Ki-kare	p
NFF	24	5	15,16	0,001
Boğaz	13	1	11,26	0,001
Burun	11	3	5,00	0,025
Gaita	7	3	1,71	0,192

*: Bazı hastaların birden fazla flora bölgesinde pozitiflik tespit edilmiş olduğu için tek tek flora bölgelerinde tespit edilen normalden farklı flora üremeleri toplamı NFF tespit edilen hasta sayısına eşit değildir.

gelişebilen çeşitli vücut bölgelerindeki furonkülozis ve follikülitis için önemli bir rezervuar oluşturduğu kabul edilmektedir.¹² Diğer taraftan *S. aureus*'un akne vulgaris patogeneğinde önemli rolü olduğunu ileri süren çalışmaların varlığına rağmen patogeneşte rol oynayan bakteriyel etkenler olarak *S. epidermidis* ve *P. acnes*'i ileri süren çalışmalar karşı görüş olarak ortaya konulmaktadır.¹³ Ayrıca dirençli *Propionibacterium* türlerinin derideki kolonizasyonu yanında Gram negatif bakterilerle ilişkili sekonder follikülitlerin akne vulgarisli hastalarda tedavi başarısızlığında önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir.⁹ Diğer taraftan, dirençli bakterilerin yol açtığı birçok infeksiyonda kaynağın kişilerin gastrointestinal sisteminde kolonize olmuş çoklu ilaç direnci gösteren bakteriler olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır.^{14,15} Bu nedenle genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) aktivitesi gösteren *E. coli* ile kolonizasyonun erken tespitinin bu mikroorganizmaların yol açabileceği infeksiyonlara erken dönemde ve uygun yaklaşımla müdahale edilebilmesini sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada akne vulgaris tanısı almış hastaların boğaz, burun ve gaita florasının değerlendirilip boğaz ve burunda özellikle *S. aureus* taşıyıcılığı, izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin ve indüklenebilir ve/veya yapısal MLS direnç oranlarının ve gaita örneklerinden izole edilen Enterobacteriaceae ailesinden Gram negatif bakterilerde ise GSBL aktivitesi varlığının sağlıklı kontrollerin florası ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hastalar: Çalışmaya akne vulgaris tanısı alan 81 hasta ve herhangi bir hastalık ve antibiyotik kullanım öyküsü olmayan 81 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubu herhangi bir sistemik veya infeksiyöz hastalık öyküsü bulunmayan, son 4 hafta içerisinde topikal ya da sistemik herhangi bir ilaç ve akne vulgaris tedavisi için uzun süreli herhangi bir antibiyotik tedavisi kullanmamış olan kişilerden oluşuyordu.

Klinik değerlendirmeler ve hastalığın şiddeti daha önceden tanımlanmış global akne derecelendirme sistemi kullanılarak yapıldı. Toplam skoru 1-18 arası olan vakalar

hafif; 19-30 arası orta; 31-38 arası olanlar şiddetli; 39'un üzerindeki çok şiddetli akne olarak değerlendirildi.¹⁶ Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı ve araştırma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (15.10.2008 tarih, 17 karar sayılı) tarafından onaylandı.

Mikrobiyolojik örneklerin alınması ve işlenmesi:

Hastalardan ve kontrol grubundaki tüm bireylerden boğaz, burun ve gaita örnekleri standart mikrobiyolojik teknikler kullanılarak alındı.¹⁷ Boğaz ve burun sürüntü örnekleri %5 koyun kanlı agara ve Mannitol Salt Agar'a (BD Diagnostic Systems Sparks, MD, USA) ekimleri yapıldıktan sonra 35±2 °C'de 24-48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda üretilen tüm bakteri kolonileri makroskopik olarak ve Gram boyama ile incelendi. Daha sonra katalaz, koagülaz, oksidaz, lam ve tüp aglütinasyon testleri gibi çeşitli biyokimyasal ve konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilip gerekli durumlarda uygun BBL Crystal İdentifikasyon Sistemi (Gram positive ID Kit, Gram negative ID Kit, Becton Dickinson and Company, MD, USA) kullanılarak tanımlanmaları yapıldı. İzole edilen stafilokok suşlarının metisilin direnci 30 µg sefoksitin diski kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile vankomisin duyarlılığı vankomisin E-test yöntemi ile, indüklenebilir / yapısal MLS direnci varlığı ise eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) kullanılarak disk yaklaşım yöntemi (D-test) ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda araştırıldı.¹⁸

Gaita örnekleri %5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) agar, ve Selenit F buyyonda 6-8 saat zenginleştirme sonrası Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) ve Salmonella-Shigella (SS) agara ekimi ile eş zamanlı olarak bir bölmesine 1,5 µg/ml sefotaksim eklenmiş Drigalski (DR-CTX) ve diğer bölmesine 2 µg/ml seftazidim eklenmiş McConkey besiyeri (MC-CAZ) içeren tarama agar plağına ekilip, 37°C'de 24-48 saat inkübasyon sonrası değerlendirildi. Tarama agar plağında üreyen bakteri kolonilerinin tür düzeyinde tanımlanması için öncelikle Gram boyama, katalaz, oksidaz gibi testler yapılmış ardından BBL Crystal Identification Systems (BD, USA) ile tiplendirilmiştir. MC-CAZ ve/veya DR-CTX besiyerlerinde üreyip laktozu fermente eden Enterobacteriaceae ailesi üyesi koloniler olası GSBL pozitif olarak değerlendirilip bu bakterilerin GSBL üretimi yönünden fenotipik doğrulama testi CLSI önerileri doğrultusunda yapıldı.¹⁸

Boğaz ve burun sürüntü örneklerinde viridans streptokok, koagülaz negatif stafilokok veya *Corynebacterium* türlerinin üremesi normal flora varlığı olarak değerlendirilirken beta hemolitik streptokok, *S. aureus*, saf veya baskın tür olarak olarak Gram negatif basil veya *Candida albicans* üremesi normalden farklı flora varlığı olarak (kolonizasyon →

ve/veya potansiyel patojen) değerlendirildi. Ayrıca gaita örneklerinden *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, baskın ya da saf olarak Gram pozitif bakteri üremesi ve GSBL aktivitesine sahip *E. coli* izole edilmesi normalden farklı intestinal flora olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistiksel analizlerde EpiInfo Version 6 Statcalc programı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının flora örneklerinin normal flora dışında bakteri üremesi açısından karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Normalden farklı flora varlığı tespit edilen hastalarla normal flora tespit edilen hastaların akne skorlarına göre karşılaştırılmasında ise çok gözlü ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmelerde %95 güven aralığı ve %5 standart sapma dikkate alınarak $p < 0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada akne vulgaris tanısı almış, 15-30 yaş arası (20,5±2,8) 27 erkek, 54 kadın hasta ile 16-35 yaş arası (21,4±3,9) 30 erkek ve 51 sağlıklı kadın değerlendirildi. Global akne derecelendirme sistemine göre hastaların 25'inde hafif, 49'unda orta, 7'sinde şiddetli akne olduğu saptandı. Akne tanısı alan 81 hastanın 24'ünde (%29,6), sağlıklı kontrol grubundaki 81 bireyin ise 5'inde (%6,2) boğaz, burun ve gaita örneklerinden en az birinde normal flora bakterileri dışında bakteri üremesi tespit edildi (Tablo 1). Hasta grubunda normalden farklı flora varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla idi ($\chi^2=15,16$, $p < 0,001$). Normal flora dışı bakteri üremesi tespit edilen akneli hastaların 9'u hafif, 14'ü orta, 1'i şiddetli derecede akne skoruna sahipken normal floraya sahip akneli hastaların 16'sı hafif, 35'i orta, 6'sı şiddetli akne skoruna sahipti. Akne skorları dikkate alınarak değerlendirildiğinde akne skoru ile anormal mikrobiyal flora varlığı arasında herhangi bir istatistiksel ilişki tespit edilmedi ($\chi^2=1,30$, $p=0,521$).

Akneli hastalarda normal flora dışı bakteri olarak en sık *S. aureus* izole edildi. Hasta grubundaki 81 hastanın 13'ünde (%16) burun ve/veya boğaz florasında *S. aureus* taşıyıcılığı tespit edildi. Hasta grubunun boğaz ve/veya burun sürüntü örneklerinden toplam 17 *S. aureus* (5 boğaz, 4 burun, 8 boğaz ve burun), 3 *Citrobacter spp.* (1 boğaz, 2 burun), 1 *Enterobacter spp.* (burun), 1 *E. coli* (boğaz), 1 *P. aeruginosa* (boğaz) ve 2 *Streptococcus pneumonia* (boğaz) suşu izole edilirken kontrol grubunda 3 kişinin (%3,7) burun ve/veya boğaz sürüntüsünden 4 *S. aureus* suşu (2 burun, 2 boğaz ve burun) izole edildi. Hasta grubundan izole edilen 17 *S. aureus* suşunun 4'ünün metisilin (%23,5), 3'ünün (%17,7) sadece eritromisin, 2'sinin

ise (%11,8) iMLS direnci gösterdiği tespit edilirken hiçbirinde yapısal MLS ya da vankomisin direncine rastlanmadı. Kontrol grubunda ise metisilin, MLS ve/veya vankomisin direncine rastlanmadı.

Gaita örnekleri GSBL pozitif Enterobacteriaceae ailesinden Gram negatif bakteri varlığı açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda 7 (%8,6), kontrol grubunda ise 3 (%3,7) kişide GSBL pozitif *E. coli* varlığı tespit edildi. GSBL pozitif *E. coli* varlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2=1,71$, $p=0,192$)

TARTIŞMA

Bu çalışmada akne vulgarisli hastaların boğaz ve burun flora bölgelerinin bakteriyel içeriğinin bu hastalığın tedavisine yönelik herhangi bir tedavi almadan önce de sağlıklı bireylere göre anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 1). Ayrıca akne vulgarisli hasta grubunda antibiyotik direnci gösteren suşlarla da kolonizasyon olabileceği yönünde dikkate değer bulgular ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın bulgularına dayanarak *S. aureus* kolonizasyonunun akne vulgaris patogeneziindeki olası rolü üzerine yorum yapmamız mümkün olmasa da akne vulgarisin ya da buna yol açan patogenetik mekanizmaların *S. aureus* kolonizasyonunu kolaylaştırıyor olabileceğini, akne vulgarisli hastalarda tedavi sırasında gözlemlendiği birçok çalışmada ileri sürülen *S. aureus* kolonizasyonundaki artışın hastalarda tedavi türüne bağlı olmaksızın zaten başlangıçtan itibaren florada bozulmaya eğilim olmasından kaynaklanıyor olabileceğini ileri sürebiliriz.

Genellikle uzun süreli antibiyotik tedavisine maruz kalan sağlıklı bireylerden oluştuğu için akneli kişiler uzun süreli antibiyotik tedavisinin etkilerini değerlendirmek için doğal olarak uygun bir hasta grubunu oluşturmaktadır.¹⁰ Akne tedavisi amacıyla uzun süreli antibiyotik kullanımının sadece deride değil tüm vücut bölgelerinde dirençli bakterilerin aşırı çoğalmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür.^{4,19} Nitekim Başak ve ark. da sistemik izotretinoin ve antibiyotik tedavisinin akneli hastaların boğaz, burun ve gaita floraları üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında izotretinoinin özellikle burunda, antibiyotik kullanımının ise özellikle gaita florasında değişikliğe yol açtığını, ayrıca metisilin dirençli *S. aureus* suşları ve GSBL aktivitesi gösteren *E. coli* kolonizasyonunda artışa neden olduklarına dikkati çekmişlerdir.²⁰ Diğer taraftan izotretinoin tedavisi sırasında artmış *S. aureus* kolonizasyonunun furonkülozis ve follikülit gelişmesinde önemli rol oynadığını bildiren birçok çalışmadan yola çıkılarak izotretinoin tedavisi sırasında buruna topikal antibiyotik uygulamasının, rutin olarak önerilmese de, →

**AKNE VULGARİSİ
HASTALARIN BOĞAZ, BURUN
VE BARSAK FLORALARININ
ANORMAL BAKTERİYEL
FLORA VE ANTİBİYOTİK
DİRENÇLİ BAKTERİ İLE
KOLONİZASYON AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

S. aureus kolonizasyonunu azaltarak tedaviye bağlı klinik infeksiyonları önleyebileceği ileri sürülmüştür.^{12,21} Bu açıdan bakıldığında çalışmamızın verileri ışığında tedavi başlangıcında kişinin *S. aureus* kolonizasyonu açısından da değerlendirilmesinin bu yaklaşıma katkıda bulunacağı ileri sürülebilir.

Çalışmamızda akne vulgarisli hasta grubunda burun ve/veya boğazda *S. aureus* kolonizasyon oranı (%16) sağlıklı kontrollerden (%3,7) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($\chi^2=6,93$, $p<0,01$). Bizim bulgularımızın aksine Marples ve ark., nazal *S.aureus* kolonizasyonunun akneli hastalarda sağlıklı bireylerden daha düşük bulunduğunu bildirmiştir.²² Akne vulgarisli hastalarda *S. aureus* ile kolonizasyon oranlarının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda %21, %43 gibi farklı oranlar bildirilmiş, akneli ve sağlıklı kişiler arasında *S. aureus* kolonizasyonu açısından farklılık olup olmadığı konusunda da farklı veriler ortaya konulmuştur.^{13,23,24} Çalışma sonuçlarındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla *S. aureus* kolonizasyon oranlarının coğrafi farklılıklar gösteriyor olmasından kaynaklanmaktadır. İzole edilen suşlarda tespit edilen metisilin direnci açısından değerlendirdiğimizde toplumsal özelliklere bağlı olarak %2-9 arasında değiştiği bildirilen MRSA kolonizasyon oranının bizim çalışmamızda akne vulgarisli hasta grubunda %3,7 tespit edilmiş olması bu hasta grubunda toplum ortalamasına benzer oranda MRSA kolonizasyonu bulunduğunu göstermiştir.^{25,26}

Benzer şekilde Fanelli ve ark. da akneli hastalarda MRSA ile kolonizasyon oranını %2 olarak bildirmiştir. Fanelli ve ark., akne vulgarisli hastalardan izole edilen *S. aureus* izolatlarında eritromisin ve klindamisine direnç oranlarını ise %44 ve %40 olarak bildirmişler, ancak MLS direnç fenotipi ile ilgili herhangi bir bilgi vermemişlerdir.²⁴

Bizim çalışmamızda hasta grubundan izole edilen *S. aureus* suşlarında %17,7 olarak belirlenen eritromisin direnci diğer çalışmalarda bildirilen direnç oranlarının altında yer almakla birlikte %11,8 oranında iMLS direncinin tespit edilmiş olması rutin laboratuvar uygulamalarında genellikle araştırılmayan bu direnç fenotipi nedeniyle bu suşlarda klindamisine gerçek direnç oranlarının gözden kaçabiliyor olabileceğini düşündürmüştür. Standart duyarlılık metodları ile eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı bulunan bu izolatlar D-testi yapılmadan klindamisine duyarlı olarak bildirildiğinde bu suşlarla meydana gelmiş infeksiyonların tedavisi sırasında 14 veya 15 üyeli makrolidlerle karşılaşma sonrası klindamisine direncin ortaya çıkabileceği ve bunun da tedaviye yanıt alınmamasına neden olabileceği bilinmektedir.²⁷ Bu nedenle eritromisine dirençli, klindamisine

duyarlı stafillokok izole edildiğinde bu suşlar klindamisine duyarlı olarak bildirilmeden önce, tedavi sırasında gelişebilecek direnci gösterebilmek amacıyla çift disk yöntemi ile test edilmesinin gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca bulgularımız ve burundaki *S. aureus* taşıyıcılığının elimine edilmesinin riskli hastalarda meydana gelebilecek infeksiyonları ve bu infeksiyonların ciddi sonuçlarını azalttığı bilgisinin farkındalığı ile birlikte bu hastalarda *S. aureus* taşıyıcılığının eradike edilmesinin önemi vurgulanmalıdır.²⁸

Çalışmamızda akne vulgarisli hastaların gaita örneklerinde GSBL pozitif *E. coli* varlığı (%8,6) kontrol grubundaki bireylere (%3,7) göre yüksek oranda tespit edilmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, gastrointestinal floranın aerobik florasını oluşturan ana komponentlerden biri olan *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği tespit edilmiş olmasının, bu mikroorganizmalarla kolonizasyonun daha sonra görülebilecek çeşitli infeksiyonlarda rol oynayabildikleri bilindiği için, dikkate değer ve önemsenmesi gereken bir bulgu olduğu düşünülmüştür.^{29,30} Ayrıca bakteriyel kolonizasyonun hücre yüzey reseptörlerini etkileyebileceği ve bir mikroorganizmanın diğerinin infektivitesi üzerine etkisi olabileceği de unutulmamalıdır.^{30,31} Gram negatif bakterilerle ilişkili sekonder follikülitlerin akne vulgarisli hastalarda tedavi başarısızlığında önemli rolü olduğu göz önüne alındığında bu hastaların tanı aldıklarındaki flora içeriklerinin bilinmesinin tedavi takibi sırasında da yol gösterici olacağı ileri sürülebilir.^{9,11}

Dirençli bir mikroorganizma ile kolonizasyon meydana geldiğinde bu mikroorganizmanın bulunduğu yerde uzun süre varlığını sürdürdüğü ve infeksiyon hastalığına da yol açabileceği bilinmektedir.^{12,32} Bu nedenle flora içeriği hakkında tanı anında fikir sahibi olunması uygulanacak tedavi prensipleri farklı olsa da tedavi sırasında florada meydana gelebilecek değişimlerin ve ortaya çıkabilecek infeksiyonların daha doğru değerlendirilip etkili tedavi yaklaşımları seçilmesine yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın bulgularına dayanarak akneli hastalarda tedavi öncesinde çeşitli vücut flora bölgelerinin değerlendirilmesi ile akne tedavisi sırasında oluşabilecek değişikliklerin ve gelişebilecek infeksiyon risklerinin önceden belirlenmesinin önemli olduğu ileri sürülebilir. Ayrıca akneli hastaların tedaviye başlamadan floralarının değerlendirilip tedavi sırasındaki değişimlerin klinik infeksiyon gelişimi açısından da takip edileceği prospektif çalışmaların konunun aydınlatılmasında faydalı olacağı düşünülmüştür.

* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



KAYNAKLAR

1. Till AE, Goulden V, Cunliffe WJ, Holland KT. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *Br J Dermatol* 2000; 142: 885-892.
2. Lovecková Y, Havlíková I. A microbiological approach to acne vulgaris. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2002; 146: 29-32.
3. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011; 165: 474-485.
4. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59-66.
5. Ergin C, Ergin S, Yavrucuoğlu E, Kaya C. Akne hastalarında propionibacterium acnes ve eritromisin direnci: üç yıllık prospektif analiz. *Türkderm* 2001; 35: 308-310.
6. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467-478.
7. Lim JA, Kwon AR, Kim SK, et al. Prevalence of resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in Gram-positive cocci isolated in a Korean hospital. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 489-495.
8. Leyden JJ, McGinley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 390-393.
9. Eady EA, Cove JH, Blake J, Holland KT, Cunliffe WJ. Recalcitrant acne vulgaris. Clinical, biochemical and microbiological investigation of patients not responding to antibiotic treatment. *Br J Dermatol* 1988; 118: 415-423.
10. Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 467-471.
11. Oprica C, Emtestam L, Hagström L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 246-254.
12. Leyden JJ, James WD. Staphylococcus aureus infection as a complication of isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 1987; 123: 606-608.
13. Khorvash F, Abdi F, Kashani HH, Naeini FF, Narimani T. Staphylococcus aureus in acne pathogenesis: A case-control study. *N Am J Med Sci* 2012; 4: 573-576.
14. Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al. Outbreak of multiply resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 430-436.
15. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 53-58.
16. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36: 416-418.
17. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 11th ed. St. Louis, Mosby, 2002; 884-971.
18. Wayne PA. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI Document M100-S21. Pennsylvania, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011; 42-84.
19. Çiğ FA, Akyol M, Özçelik S, Bakıcı MZ, Elaldı N. Akne vulgarisli olgulardan izole edilen koagülaz negatif stafilocoklar ve Propionibacterium acnes türlerinin antibiyotik direnci. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 57-62.
20. Başak PY, Cetin ES, Gürses I, Özseven AG. The effects of systemic isotretinoin and antibiotic therapy on the microbial floras in patients with acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 13: doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04397.x. [Epub ahead of print]
21. Williams RE, Doherty VR, Perkins W, Aitchison TC, Mackie RM. Staphylococcus aureus and intra-nasal mupirocin in patients receiving isotretinoin for acne. *Br J Dermatol* 1992; 126: 362-366.
22. Marples RR, Fulton JE, Leyden JJ, McGinley KJ. Effect of antibiotics on the nasal flora in acne patients. *Arch Dermatol* 1969; 99: 647-651.
23. Hassanzadeh P, Bahmani M, Mehrabani D. Bacterial resistance to antibiotics in acne vulgaris: an in vitro study. *Indian J Dermatol* 2008; 53: 122-124.
24. Fanelli M, Kupperman E, Lautenbach E, Edelstein PH, Margolis DJ. Antibiotics, acne, and Staphylococcus aureus colonization. *Arch Dermatol* 2011; 147: 917-921.
25. Shopsis B, Mathema B, Martinez J, et al. Prevalence of methicillin resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in the community. *J Infect Dis* 2000; 182: 359-362.
26. Graham PL 3rd, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of Staphylococcus aureus colonization. *Ann Intern Med* 2006; 144: 318-325.
27. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1257-1260.
28. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-520.
29. Alestig K, Lidin-Janson G. The effect of doxycycline and tetracycline hydrochloride on the aerobic fecal flora, with special reference to Escherichia coli. *Scand J Infect Dis* 1975; 7: 265-271.
30. Valtonen MV, Valtonen VV, Salo OP, Mäkelä PH. The effect of long term tetracycline treatment for acne vulgaris on the occurrence of R factors in the intestinal flora of man. *Br J Dermatol* 1976; 95: 311-316.
31. Brogden KA, Guthmiller JM, Taylor CE. Human polymicrobial infections. *Lancet* 2005; 365: 253-255.
32. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, Berlin JA. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1132-1136.