



© Meryem Güvenir,
 © Aslı Kaptanoğlu*,
 © Kaya Süer**

Propionibacterium acnes'in Mikrobiyoloji Dünyasındaki Yeri ve Önemi

The Importance of *Propionibacterium acnes* Place in Microbiology World

Öz

Propionibacterium acnes, en çok akne patogeneğinde kabul edilen önemi ile tanınmaktadır. Ancak *P. acnes*'in kemotaktik maddeler ürettiği ve kompleman sistemini de aktive ettiği bilinmektedir. Son yıllarda artan moleküler çalışmalar ile başka hastalıkların patogeneğinde önemli yer aldığı ve fırsatçı patojen özellikleri sergilediği de gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çeşitli araştırmalar ile immün sistem üzerindeki etkisinin tedavi amaçlı kullanılmasına çalışılmaktadır. Bu derleme ile *P. acnes*'in özellikleri ve patogenezi güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Propionibacterium acnes*, akne vulgaris, patogenezi, mikrobiyoloji, fırsatçı patojen, biyofilm

Abstract

Propionibacterium acnes is most commonly recognized for its acne pathogenesis. However, it is known that *P. acnes* produces chemotactic substances and activates the compleman system. Recently, it has also been shown to take an important place in the pathogenesis of other diseases and exhibit opportunistic pathogenic properties with increased number of molecular studies. In addition, various studies have been carried out in order to use its effects on the immunity for therapeutic purposes. In this review, the features and pathogenesis of *P. acnes* have been reviewed in the light of current literature.

Keywords: *Propionibacterium acnes*, acne vulgaris, pathogenesis, microbiology, opportunistic pathogen, biofilm

Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Meryem Güvenir, Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC
E-posta: meryemguvenir@hotmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-9702-9947
Geliş Tarihi/Submitted: 15.09.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 14.11.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği
Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Propionibacterium acnes oral flora, kolon, konjunktiva, dış kulak yolu ve derinin normal florasının bir parçası olup, filosebasöz foliküllerin oluşumu esnasında da predominant role sahip olduğu bilinmektedir (1). Aknenin etiopatogeneğinde de *P. acnes* gibi mikroorganizmaların önemli bir yeri olduğu bilinmektedir (2). *P. acnes* endokardit ve osteomyelit gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve prostetik kalp kapaklarında enfeksiyon etkeni olarak düşünülmektedir (3). *P. acnes*'in aksilla bölgesinde sebasöz foliküller ile ilişkili olduğu ve bu bakterinin omuz, femur başından dize kadar birçok "prostetik eklem" enfeksiyonu ile ilişkili olduğu hipotezi de bildirilmiştir (3). Bazı hastalarda *P. acnes* endokardit, intravasküler enfeksiyon, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, endoftalmi

ve nadiren artrit gibi enfeksiyonlara da sebep olmaktadır (4).

Tarihsel Süreç

P. acnes, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium innocuum* ve *Propionibacterium propionicum*'dan oluşan insan kutanöz propionibakteri ailesinin bir üyesidir (1). Tarihsel olarak, *P. acnes*, *Bacillus acnes*, *Corynebacterium acnes* ve *Corynebacterium parvum* adları ile anılan türler propionik asit oluşturmaları ve hücre duvarındaki yapısal farklılıkları nedeniyle propionibakteri cinsi içerisine alınmışlardır (1).

P. acnes, akne vulgaris etkeni olduğu bilinen ve metabolik yan ürün olarak propionik asit üreten, koagülaz negatif stafillokoklar ve difteroid basiller gibi filosebasöz foliküllerin içinde bulunan nonpatojenik anaerobik

bakterilerden biridir (1). "Otoriter anaerob" olarak bilinmesine rağmen %100 oksijenli ortamları tolere edebildiği ancak büyümesinde yavaşlama olduğu rapor edilmiştir (1).

Yapılan bazı çalışmalarda *P. acnes* sayısının normal bireylere göre akne hastalarında daha fazla bulunduğu gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda enfekte ve enfekte olmayan foliküllerdeki *P. acnes* yoğunluğu karşılaştırıldığında herhangi bir fark bulunamamıştır. Bütün bunlara rağmen, *P. acnes*'in anormal kolonizasyonu ve enflamasyon mediatörlerinin indüklenmesi ile akne oluşumu gerçekleştiği düşünülmektedir (1).

Propionibacterium acnes

P. acnes Gram-pozitif, yavaş ürer, anaerobik basil morfolojisine sahiptir. Deri, nazofarinks, oral kavite, gastrointestinal ve genitouriner sistemlerin normal florasında bulunur (5). Boyutları 0,4-1 µm X1-10 olup, dallanma gösteren, hareketsiz, sporsuz difteroid benzeri morfolojiye sahip basillerdir ve pleomorfik yapıya sahiptirler. Gram-pozitif hücre duvar yapısı kuruluğa, osmotik basınca ve mekanik strese karşı dirençli olmalarına neden olmaktadır (6). *P. acnes* vücudun normal florasında nonpatojenik olarak bulunmakta; ancak kan kültürü ve vücut sıvılarında üretildiğinde kontaminasyon olarak bildirilmektedir (7).

Mikrobiyolojik kültür sonucunda kontaminasyon olarak karşımıza çıkmasına karşın beyin apsesi, subdural ve epidural ampiyem gibi santral sinir sisteminde enfeksiyon oluşturduğu bilinmektedir (5). Patojen olarak *P. acnes*'in identifikasyonu ve kültürü anaerobik koşullar ile uzun inkübasyon süresi nedeniyle zordur (4).

***Propionibacterium acnes*: Laboratuvar Tanısı**

Anaerobik ortamda glikoz, gliserol, riboz, fruktoz, mannoz ve N-asetilglikozamin bulunan ortamlarda üreyebilmekte ve derinin kıl folikülü ve sebasöz bez içeren piloseböz kısmında yağ ve sebümü parçalamak için lipaz enzimlerini kullanmaktadır (8). Lipaz enzimi ile deride bulunan lipidleri parçalaması bakterinin deride kolay bir şekilde kolonize olmasında önemli bir faktördür (9). *P. acnes* koyun ve insan eritrositleri içeren besiyerlerinde ko-hemolitik reaksiyon oluşturabilmektedir. Bu reaksiyon, ilk defa 1944 yılında bulunan Christie-Atkins-Munch-Petersen reaksiyonu ile benzerdir (10). Besiyerinde koloniler 1-2 mm çapında kubbe şeklinde ve pembe renkten oluşmaktadır. Kanlı agardan yapılan Gram boyamalarında ise Gram-pozitif kokobasiller görülmektedir (11). *P. acnes* biyokimyasal olarak katalaz ve indol pozitifdir. İndol pozitifliği *P. acnes*'i diğer *Propionibacterium* grubunda yer alan bakterilerden ayırmaktadır. Eskülin hidrolizi, H₂S oluşumu, lesitinaz aktivitesi ve deoksiribonükleaz aktivitesi negatiftir (11). Karbonhidratlardan glikoza etkili olup, maltoz ve sükroza etkisi yoktur (12).

***Propionibacterium acnes* ve Akne Vulgaris Etiyopatogenez**

Deride kommensal olarak bulunan *P. acnes* akne vulgaris oluşumunda rol almaktadır (13). *P. acnes*'in akne oluşumu ile ilişkili olduğu bilinmesine karşın bu konu ile ilgili mekanizmalar henüz daha tam olarak netleşmemiştir (13). *P.*

acnes patogenezi, biyoaktif ekstraselüler ürünler üretebilmesi ve bu ürünlerin immün sistem ile etkileşimi sonucu gerçekleşir. *P. acnes* birçok ekstraselüler enzim üretir ve bu metabolitler direkt olarak konak dokuya hasar vermektedir (1). Hiyalüronidaz, ekstraselüler matrikste hiyalüronik asidi degrade eder; aderans ve invazyona yardımcı olur. *P. acnes* genomunda bulunan siyalidaz ve endoglikoseramidaz enzimlerinin konak doku degradasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (1). Konak doku hasarı sonucu oluşan enflamasyon veya *P. acnes* tarafından immünolojik faktörlerin üretilmesi sonrasında kutanöz enfeksiyonlar oluşmasına neden olur (1). Ayrıca, *P. acnes*'in biyofilm oluşturarak enfeksiyon bölgesine antibiyotiklerin etki göstermesini sınırladığı da bilinmektedir (1).

Birçok antimikrobiyal peptidin enflamasyon sinyali olmadan sağlıklı deride eksprese edildiği bilinmektedir. Bunun nedeninin antimikrobiyal peptitlerin proenflamatuvar sitokin/kemokin olmadan indüklenebileceği ve kalıcı deri mikrobiyotasının enflamasyon olmadan antimikrobiyal peptit oluşumuna olanak sağlayabileceği olduğu düşünülmektedir (14). Sitokinler normal sebasöz glandlarda bulunurlar ve birçok faktör tarafından etkilenirler (2). Aknenin patogenezi enflamasyonun başlaması ve devamında rol oynayan mekanizmalar karmaşıktır. *P. acnes* ile oluşan enflamasyonda hem Th-1 hem Th-2 hücrelerinin, bazı enflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin, peptidazların, serum lipidlerinin ve nöropeptidler gibi hedef reseptörlerin de yer aldığı bilinmektedir (2). İnterlökin (IL)-1a, tümör nekroz faktör (TNF), IL-6 ve IL-8'in stressiz sebase kültürlerin supernatantında bulunduğu bildirilmiştir. Uyarılmış çevrelerde (stresli ortamlarda), sitokin salınımında önemli derecede artış olduğu da bilinmektedir.

Toll benzeri reseptörler (TLR) transmembran proteinleridir; mikroorganizma ve diğer istilacılara karşı doğal bağışıklıkta kritik role sahiptirler. İnsanda 10 tane TLR tanımlanmıştır. TLR, IL-1a etkisini taklit eder ve proenflamatuvar sitokinlerin, prostaglandinlerin, leukotrienlerin ve kemokinlerin üretilmesini teşvik eder. İnsan monositlerinde kemokin/sitokin sentezi *P. acnes* tarafından TLR-2 aktivasyonu ile indüklenir fakat insan keratinositlerinde aktif TLR-2 ve 4 ve CD14 ekspresyonu *P. acnes* tarafından uyarılır (14). *P. acnes*, IL-1β, IL-8, IL-12 ve TNF-α'yı içeren proenflamatuvar sitokinleri uyarmaktadır. Ayrıca *P. acnes*'in sitokinleri TLR-2 aracılığı ile uyardığı da bilinmektedir. Özetle; *P. acnes* TLR-2 aktivasyonu aracılığı ile doğal bağışıklık sistemini uyarmakta ve böylelikle hem erken hem de geç akne lezyonlarına katkıda bulunmaktadır (2).

Son yapılan çalışmalarda büyüme hormonunun (GH), insülinin, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH), adenokortikotropin hormonun, melanokortinin ve glukokortikoidlerin de enflamasyonda yer aldıkları bildirilmiştir (2). CRH hipotalamusta salgılanan nöropeptit orijinli bir hormondur ve deriden de salgılanır (13). Yapılan çalışmalarda CRH'nin enflamasyon ve sebum oluşumunda, ayrıca keratinosit farklılaşmasında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (13).

IGF-1'in şekerler tarafından ve leptin reseptörlerinin ise yağ hücreleri tarafından uyarılmakta olduğu rapor edilmiştir (15). Yapılan çalışmalar sonucunda leptinin enflamasyonun uyarılmasında; ayrıca akne enflamasyon oluşumu ve diyet arasında aracı olabilecek önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (15). Sebum üretimi, puberte döneminin ortalarında GH ve IGF-1 düzeyleri maksimum seviyeye ulaştığı için akne vulgaris çoğunlukla ilk kez puberte döneminde başlamaktadır (2).

Akne vulgaris, özellikle puberte döneminde androjenlerin etkisiyle sebum üretiminde artış, duktal hiperkornifikasyon ve pilosebace ünitede bulunan *P. acnes*'in de rol aldığı enflamasyon sonucu görülen bir deri hastalığıdır (16). Artan *P. acnes* bakterileri, yağ bezlerinin tıkalı olan kanallarından içeri girerek lipaz trigliseritlerini parçalayarak ortaya çıkan propionik asit nedeniyle yağ bezlerinde bir iltihaba sebep olmaktadır (17).

Akne genellikle ergenlik hastalığı olarak bilinmektedir; ancak her yaşta görülmesi mümkündür. Ergenlik sonrası akne hastalığını ikiye ayırabiliriz: Ergenlik sonrası (tru late onset acne) ve kalıcı ergin akne (ergenlik döneminden başlayıp kalıcı olan dönem). Yaş dönemleri arasındaki bu sınıflandırmadan dolayı 3 tip klinik akne tipi bulunmaktadır ve bu üç farklı yaş grubu arasında klinik olarak yüzde yerleşim bölgelerinde, yerleşim yerlerindeki sebum sekresyonu ve patogenezinde farklılıklar görülmektedir (18).

***Propionibacterium acnes*'in Antimikrobiyal Maddelere Direnci**

Akne vulgariste antibakteriyel tedavinin yaygın kullanılması antibiyotik dirençli *P. acnes* kökenlerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (16). Antibiyotik direnci ilk olarak 1979 yılında bildirilmiş ve son yıllarda ise dünya genelinde bir sorun haline gelmiştir (3). Yıllar içinde 1979'daki %20'lik oran, 2000'de %64'e yükselmiş olup; klindamisin ve eritromisin için direnç oranları tetrasiklinlere göre daha yüksektir. Ayrıca antibiyotiğe dirençli *P. acnes* prevalansı dünyanın farklı yerlerinde farklılık göstermektedir (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise eritromisine direnç %50, klindamisine direnç %25,6, ampisiline direnç %77,77, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %19,23 olarak bulunmuştur (20). Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa Komisyonu tarafından çocuklardaki akne tedavisinde antibiyotik kullanımı önerilmemektedir ve antibiyotiklerin uzun dönemde meydana gelebilecek etkileri üzerine çalışmalar hala daha sürmektedir (17).

P. acnes'e direnç oluşmasına neden olan faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz:

- Tedavi amaçlı kullanılan düşük dozdaki antibiyotikler; dirençli *P. acnes* suşlarının artmasına ve normal deri florasında yer alan bakterilerin direnç genlerine sahip olmalarına neden olabilir,
- Akne tanısı konmuş hastalarda dirençli suşların var olabileceği göz önüne alınarak, antibiyotik tedavisinin ona göre verilmesi gerekmektedir. Kontrolsüz antibiyotik kullanımı dirençli suşların daha da artmasına sebep olabilir,

- Birden fazla direnç mekanizmasına sahip propionibakterilerin farklı kimyasal yapıda olan antibiyotiklerin bir arada ya da sürekli kullanılmasından oluşabileceği düşünülmektedir,

- Etkili tedavinin yapılamaması dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (21).

***Propionibacterium acnes*'te Direnç Mekanizmaları**

P. acnes'in transpozona (Tn-5432) sahip olması ve bu transpozon ile taşınan makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direncinin akne de sık antibiyotik kullanımı ile toplumda yaygınlaşması beklenmektedir. MLS_B antibiyotiklerinden bir tanesinde direnç geliştirmesini sağlayan gen olduğunda diğer antibiyotiklerin de çapraz direnç geliştirmesine neden olmaktadır (22).

En sık görülen MLS_B direnç mekanizması 23S rRNA'nın peptiltransferaz bölgesinin 5 ucunda kodlamada görev alan gende meydana gelen 3 farklı nokta mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların hepsi çapraz direnç gösteren bir *P. acnes* fenotipine neden olmaktadır (21).

Etik

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.S., A.K., Dizayn: K.S., M.G., A.K., Veri Toplama veya İşleme: K.S., M.G., A.K., Analiz veya Yorumlama: K.S., M.G., A.K., Literatür Arama: M.G., A.K., Yazan: M.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mizutani H. *Propionibacterium acnes* vaccination induces regulatory T cells and Th1 immune responses and improves mouse atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2011;20:157-8.
2. Ekiz Ö, Balta İ. Acne Vulgaris and Acne Rosacea: An Update in Etiopathogenesis. *J Clin Anal Med* 2014;5(Suppl 2):226-30.
3. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, et al. Optimization of Periprosthetic Culture for Diagnosis of *Propionibacterium acnes* Prosthetic Joint Infection. *Journal of Clinical Microbiology* 2011;49:2490-5.
4. Park HJ, Na S, Park SY, et al. Clinical Significance of *Propionibacterium acnes* Recovered from blood cultures: Analysis of 524 Episodes. *Journal of Clinical Microbiology* 2011;49:1598-601.
5. Chung S, Kim JS, Seo SW, et al. A Case of Brain Abscess caused by *Propionibacterium acnes* 13 Months after Neurosurgery and Confirmed by 16S rRNA Gene Sequency. *Korean J Lab Med* 2011;31:122-6.
6. Bojar RA, Holland KT. Acne and *Propionibacterium acnes*. *Clinics in Dermatology* 2004;22:375-9.
7. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji 8. Basım. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1993; 340-1.
8. Smith CB. *Propionibacterium acnes* (İnternette). Erisim11.09.2017, http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Propionibacterium_acnes
9. Brüggeman H. Insights the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:67-72.
10. Valanne S, McDowell A, Ramage G, et al. CAMP factor homologues in *Propionibacterium acnes*: a new protein family differentially expressed by types I and II. *Microbiology* 2005;151:1369-79.
11. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. *Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology* 6th ed. J.H. Philadelphia: Lippincott, 2006.

12. Gübelin W, Martínez MA, Molina MT, et al. Antimicrobial susceptibility of strains of *Propionibacterium acnes* isolated from inflammatory acne. *Rev Latinoam Microbiol* 2006;48:14-6.
13. Isard O, Knol A, Castex-Rizzi N, et al. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by *Propionibacterium acnes* extract. *Dermo-Endocrinology* 2009;1:96-9.
14. Crouzet J, Claudépierre P, Aribi EH, et al. Two cases of discitis due to *Propionibacterium acnes*. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:68-71.
15. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J EADV* 2017;31:8-12.
16. Ergin Ç, Ergin Ş, Kaleli İ, et al. Screening of Antibiotic Resistant *Propionibacterium Acnes* From Acne Vulgaris Patients: Data From Pamukkale University. *Türkderm* 2007;41:19-21.
17. Serpi M, Özdemir ZÖ, Salman Y. Bazı Bitki Ekstreerinin *Propionibacterium acnes* Üzerine Antibakteriyel Etkilerinin Araştırılması. *KSÜ Doğa Bil Derg* 2012;15:7-11.
18. Holland C, Mak TN, Zimny-Arndt U, et al. Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. *BMC Microbiol* 2010;27:10:230.
19. Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol* 2017;35:163-7.
20. Çiğ FA, Akyol M, Özçelik S, ve ark. Akne Vulgarisli olgulardan izole edilen koagülaz negatif stafilokoklar ve *propionobacterium acnes* türlerinin antibiyotik direnci. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:57-62.
21. Nord CA, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006;12:207-10.
22. Çetin ES, Günes H, Aynali A, et al. Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B Direnci Gözlenen Klinik Stafilokok izolatlarında Fusidik Asidin in-vitro Aktivitesinin Belirlenmesi. *ANKEM Derg* 2008;22:59-63.