



Atopik Dermatiti Olan Çocuklarda *Staphylococcus Aureus* Kolonizasyonu ve Kolonizasyonu Etkileyen Faktörler

Staphylococcus Aureus Colonization and the Factors Affecting Colonization in Children with Atopic Dermatitis

Pınar UYSAL¹, Faruk DEMİR¹, Nilüfer TURAN², Murat TELLİ³, Nazmiye ÖZDEMİR¹, Duygu ERGE¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Allerji ve Klinik İmmünoloji BD, Aydın, Türkiye
Department of Pediatrics, Division of Allergy and Clinical Immunology, Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Aydın, Turkey

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
Department of Family Medicine, Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Aydın, Turkey

³ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
Department of Medical Microbiology, Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Aydın, Turkey

ÖZ

Giriş: Çalışmanın amaçları atopik dermatiti olan çocuklarda *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) kolonizasyonunun sıklığını belirlemek ve kolonizasyon ile ilişkili risk faktörlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tüm katılımcılardan nazal sürüntü kültürü alındı. Atopik dermatitli hastalardan lezyon yerinden ve sağlıklı çocuklardan parmak ucu sürüntü kültürleri alındı. Atopik dermatitin ağırlığı çalışma başında ve 1 yıllık takip sonunda SCORing Atopik Dermatit (SCORAD) ve Egzema Alanı ve Ağırlığı İndeksi (EASI) skorları ile değerlendirildi. Hastaların serum total IgE düzeyleri ölçüldü. Atopi durumu deri prik testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında nazal *S.aureus* kolonizasyonu açısından anlamlı fark saptandı (p=0.034). Nazal ve deri *S.aureus* kolonizasyonu hastalığın ağırlığı ile ilişkili bulundu (sırasıyla p=0.047, p=0.04). Erkek cinsiyet, yüksek serum IgE düzeyi ve deri *S.aureus* kolonizasyonu nazal *S.aureus* kolonizasyonu ile ilişkili idi (p<0.05). Deri *S.aureus* kolonizasyonu sadece nazal *S.aureus* kolonizasyonu ile ilişkili bulundu (p=0.012). Lojistik regresyon analizinde kız cinsiyet [p=0.04, düzeltilmiş odds oranı (dOO): 0.15, %95 güven aralığı (GA): 0.28-0.916], deri *S.aureus* kolonizasyonunun bulunmaması (p=0.027, dOO: 0.14, %95 GA: 0.26-0.807) nazal *S.aureus* kolonizasyonu için azalmış risk ile ilişkili iken, yüksek serum total IgE düzeyi nazal *S.aureus* kolonizasyonu için artmış risk ile ilişkili bulundu (p=0.026, dOO:1.04; 95% GA, 1.001-1.008).

ABSTRACT

Objective: The aims of the study were to evaluate the prevalence of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) colonization and to determine the risk factors related to colonization.

Materials and Methods: Nasal swab cultures were obtained from all participants. Lesional skin swabs were taken from atopic children and fingertip skin swabs were taken from healthy controls. The severity of atopic dermatitis was evaluated by using the SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) and Eczema Severity and Scoring Index (EASI) scores at the beginning and also at the end of the study after a year of follow-up. Serum total IgE levels were measured. Atopic status was evaluated by skin prick tests.

Results: Nasal *S. aureus* colonization was higher in children with atopic dermatitis compared to healthy controls (p=0.034). Both nasal and skin *S. aureus* colonization was associated with disease severity (p=0.047, p=0.04, respectively). Nasal *S. aureus* colonization was significantly associated with male gender, high serum total IgE levels, extrinsic atopic dermatitis and skin *S. aureus* colonization (p<0.05). Skin *S. aureus* colonization was only associated with nasal *S. aureus* colonization (p=0.012). In logistic regression analysis, female gender [p=0.04, adjusted Odds Ratio (aOR):0.15, 95% Coefficient Interval (CI): 0.28-0.916], and having non-colonized skin with *S.aureus* (p=0.027, aOR:0.14, 95% CI:0.26-0.807) were associated with lower risk for nasal *S. aureus* colonization, whereas, high serum total IgE levels were associated with increased risk for nasal *S. aureus* colonization (p=0.026, aOR:1.04; 95% CI: 1.001-1.008).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Pınar UYSAL
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Allerji ve Klinik İmmünoloji BD, Aydın, Türkiye
e-posta: druysal.pinar@gmail.com

Sonuç: Atopik dermatitli çocuklarda nazal *S.aureus* kolonizasyonu yüksektir. Nazal ve deri *S.aureus* kolonizasyonları hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Erkek cinsiyet, yüksek serum IgE düzeyi ve deri *S.aureus* kolonizasyonu nazal *S.aureus* kolonizasyonu ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, *Staphylococcus aureus*, pediatri, risk faktörleri

Geliş Tarihi: 06/01/2016 • **Kabul Tarihi:** 12/04/2016

Conclusion: Nasal *S. aureus* colonization is high in children with atopic dermatitis. Both nasal and skin *S. aureus* colonization are associated with disease severity. Male gender, high serum IgE levels and skin *S. aureus* colonization are associated with nasal *S. aureus* colonization.

Key words: Atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, pediatrics, risk factors

Received: 06/01/2016 • **Accepted:** 12/04/2016

GİRİŞ

Atopik dermatit çocukluk çağında sık görülen kronik enflamatuvar deri hastalığıdır (1,2). Atopik dermatitin sıklığı çocuklarda %10 ile %20 arasında değişmektedir (3). Atopik dermatitli çocukların %50'si ilk bir yaşta, %30'u da 1-5 yaşları arasında hastalıktan etkilenir (4). Deri bariyer bütünlüğünde bozulma, immün yanıtlardaki düzensizlik, genetik ve diğer çevresel faktörler hastalığın gelişimine zemin hazırlar (4,5). Derideki enflamatuvar yanıt başta *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) olmak üzere bakteriyel kolonizasyonu artırmaktadır (5). Kolonize olan bakterilerden salgılanan süperantijenler deri epitel bariyerini geçerek yardımcı T hücreleri 2 (Th2) yanıtına neden olur ve enflamatuvar yanıtı ağırlaştırır (6). Böylece, deride *S.aureus* kolonizasyonu hastalığın ağırlığı ile de yakından ilişkilidir.

Nazal *S.aureus* kolonizasyonu uzun yıllardan beri üzerinde çalışılan önemli bir sağlık sorunudur (7). Sağlıklı kişilerde nazal *S.aureus* kolonizasyonun sıklığı %30'lara kadar çıkmaktadır (8). Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi atopik dermatitte de nazal *S.aureus* kolonizasyonun sıklığı çocuklarda artmaktadır. Çocuklarda nazal *S.aureus* kolonizasyonu atopik dermatitin ağırlığı ile de ilişkilidir (9). Nazal *S.aureus* kolonizasyonunun altı aydan küçük çocuklarda başladığı bildirilmiştir (10). Ancak, özellikle erken çocukluk yaş grubunda nazal *S.aureus* kolonizasyonunu artıran faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda atopik dermatiti olan çocuklarda nazal ve deri lezyonlarındaki *S.aureus* kolonizasyonun sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması, sıklığının araştırılması ve kolonizasyonu etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamız Nisan 2014-Eylül 2015 tarihleri arasında kesitsel ve olgu-kontrol dizaynda yürütüldü. Çalışmamıza hastanemiz Çocuk Allerji Polikliniği'ne başvuran ve yaşları 3 ay ile 12 yaş arasında değişen toplam 109 çocuk katıldı.

Atopik dermatit tanısı Williams atopik dermatit tanısall kriterlerine göre kondu (11). Tüm hastaların başvurusu esnasında fizik muayeneleri aynı doktor tarafından (PU) yapıldı ve hastalara detaylı hasta bilgi formu dolduruldu. Hastaların tıbbi özgeçmişleri forma kaydedildi.

Atopik Dermatitin Ağırlığının Değerlendirilmesi

Atopik dermatitin ağırlığı SCORing atopik dermatit (SCORAD) skoru ile değerlendirildi. Skoru <15 olanlar hafif, ≥15 ve <40 olanlar orta, ≥40 olanlar ağır atopik dermatit olarak sınıflandırıldı (12). Ek olarak, hastalığın ağırlığı Egzema Alanı ve Ağırlığı İndeksi (Eczema Area and Severity Index, EASI) ile de hesaplandı. Hastaların klinik seyri bir yıl süre ile takip edildi ve çalışmanın sonunda SCORAD ve EASI indeksleri tekrar değerlendirildi. Çalışmanın başında değerlendirilen skorlar SCORAD₁ ve EASI₁, çalışmanın sonunda değerlendirilen skorlar da SCORAD₂ ve EASI₂ olarak kaydedildi.

Hasta Dışlama Kriterleri

Atopik dermatit tanı kriterlerini taşımayan egzemalı çocuklar, kronik hastalığı (malignite, diyabet, büyüme gelişme geriliği yapan hastalıklar, primer immün yetmezlik vb.) olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmanın başlamasından önceki son 14 gün içinde topikal veya sistemik kortikosteroid alanlar ve cilt lezyonları için nemlendirici dışında tedavi kullananlar çalışmaya alınmadı.

Atopinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda atopik dermatitli çocuklarda atopinin varlığı deri prik testi (DPT) ile değerlendirildi (13). Test inek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein, ovalbumin, ovomukoid, ev tozu akarları (*D. farinea* and *D. pteronyssinus*) ve küf mantarı karışımı, salin (negatif kontrol) ve histamin dihidroklorid (10 mg/ml) (pozitif kontrol) oluşan standardize edilmiş ticari set (LoFarma Lab, Milano, İtalya) ile ve Stallerpoint® (Stallergen, Paris, Fransa) kullanılarak yapıldı. Uygulamadan 15 dakika sonra eritemin ortasındaki endurasyon çapı saydam bir cetvelle ölçülerek kaydedildi. Endurasyon çapının negatif kontrole göre ≥ 3 mm olması pozitif reaksiyon olarak kabul edildi (14). En az bir pozitif reaksiyonun varlığı veya test sonrasında bir saatlik izlem esnasında mevcut atopik dermatit lezyonlarında alevlenme olması durumunda DPT pozitif kabul edildi. Testin pozitif olması durumunda çocuklar atopik, negatif olması durumunda ise atopik olmayan olarak sınıflandırıldı. Deri prik testi pozitif olan ve yüksek serum total IgE (>150 IU/mL) düzeyine sahip çocuklar ekstrinsik atopik dermatit grubuna alındı, DPT negatif olan ve aynı zamanda serum total IgE düzeyleri düşük olanlar (≤ 150 IU/mL) intrinsik atopik dermatit grubuna alındı (15).

Staphylococcus Aureus'un Örnekleme ve Tesbiti

Nazal *S.aureus* kolonizasyonu nemlendirilmiş steril kültür çubuğunun her iki burun boşluğundaki nostrillerin iç mukozasına sürülmesi ile elde edildi. Alınan örnekler daha sonra steril transport tüplerine konarak laboratuvara gönderildi. Örnekler bekletilmeden koyun kanlı agarına inoküle edildi. Bir gece 37 C°'de bekletildikten sonra beta-hemolitik, sarı renkli pürüzsüz koloniler *S.aureus* açısından değerlendirildi, türün tesbiti için katalaz, DNAz, mannitol-tuz agar ve koagulaz testleri uygulandı (16). Nazal *S.aureus* kolonizasyonuna göre çocuklar *S.aureus* ile kolonize olanlar ve *S.aureus* ile kolonize olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Deri *S.aureus* kolonizasyonunun değerlendirilmesi için atopik dermatitli çocukların deri lezyonlarının en yoğun olduğu bölgelerden ve sağlıklı çocukların *S.aureus* taşıyıcılığı için en riskli vücut bölgeleri olan antekubital ve el parmak ucu bölgelerinden aynı yöntem ile sürüntü kültürleri alındı. Nazal *S.aureus* kolonizasyonuna göre çocuklar *S.aureus* ile kolonize olanlar ve *S.aureus* ile kolonize olmayanlar diye iki gruba ayrıldı.

Belirteçlerin Ölçülmesi

Çalışmanın başında venöz kan örnekleri vakumlu tüplere alındı, 4°C'de 3000 g'de 15 dakika süre ile santrifüj edildi ve çalışma sonunda değerlendirilmek üzere -80°C'de saklandı. Serum total IgE düzeyi ticari SunRed insan ELİZA ticari kiti (SunRed Biyolojik Teknoloji, Şangay, Çin) ile değerlendirildi. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda serum total IgE düzeyi <150 IU/mL normal değer olarak kabul edildi.

Etik Onay

Çalışmanın protokolü hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan çocukların birinci derece yakınlarına çalışma hakkında sözlü ve yazılı detaylı bilgilendirme yapıldı ve gönüllü bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri Windows için SPSS, 18. versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi, homojenliği de varyansların homojenliği testi ile yapıldı. Tanısal istatistik verileri ortalama±standard sapma (SS) ve ortanca (çeyrekler arası aralık, ÇAA, 25-75 persantil) ile tanımlandı. Verilerin sıklığı frekans analizi ile tesbit edildi ve (%) ile gösterildi. Ki-kare testi bağımsız kategorik verilerin ikili veya çoklu karşılaştırmalarında kullanıldı. Ki-kare testinin koşullarının karşılanmaması durumunda Fisher kesin testi kullanıldı. Dağılımın normal olmadığı bağımsız nümerik değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırması için Mann-Whitney U testi, korrelasyon analizi için Spearman korrelasyon analizi kullanıldı. Binary lojistik regresyon analizi ile nazal *S.aureus* kolonizasyonu ile ilişkili olabilecek risk faktörleri için model oluşturuldu. Receiving Operator characteristics (ROC) analizi ile nazal *S.aureus* kolonizasyonu etkileyen parametreler analiz edildi ve serum total IgE düzeyinin eşik değeri olabilirlik oranı (likelihood ratio, LR) ile belirlendi. P değerinin <0.05 olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma Gruplarının Klinik Özellikleri

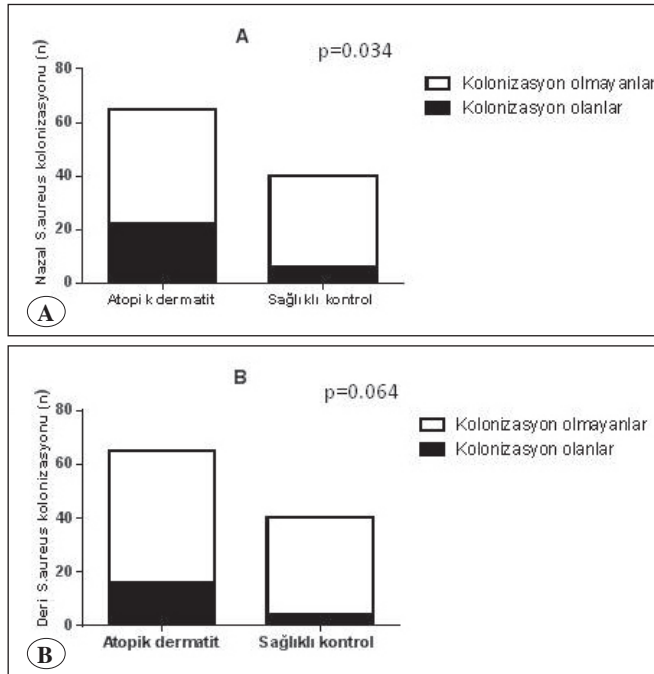
Çalışmamıza yaşları 3 ay ile 12 yaş arasında değişen 67 atopik dermatitli çocuk ile yaş ve cinsiyetleri benzer 42 sağlıklı kontrol katıldı. Atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında yaş [18 ay (ÇAA 10.5-46.5) vs

12 ay (ÇAA 7.5-30)] ve cinsiyet [erkek cinsiyet 39 (%58.2) vs 22 (%52.3)] açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.065$, $p=0.614$). Atopik dermatiti olan 23 çocukta (%34.3) atopi saptandı. Deri prik testi sonrasındaki bir saatlik takip esnasında üç olgunun (%13) atopik dermatit lezyonlarında artma görüldü. Reaksiyon yaşayan olguların ikisinde yumurta allerjisi, diğerinde de inek sütü allerjisi saptandı. Atopik dermatiti olan çocukların demografik özellikleri için Tablo 1'e bakınız.

Atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında nazal *S.aureus* kolonizasyonu [22 (%32.8) vs 6 (%14.2)] istatistiksel açıdan anlamlı farklı iken, deri *S.aureus* kolonizasyonu [16 (%23.8) vs 4 (%9.5)] açısından gruplar arasında fark gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.034$, $p=0.064$) (Şekil 1A,B).

Değişkenlerin Atopik Dermatit Altgrupları Arasında Karşılaştırılması

Atopik dermatitli çocuklarda SCORAD₁ ve SCORAD₂ [34.6 (ÇAA 28-56.2) vs 0 (ÇAA 0-20)] ile EASI₁ ve EASI₂ [13.2 (ÇAA 11-24.4) vs 0 (ÇAA 0-2.6)] skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.0001$, $p<0.0001$).



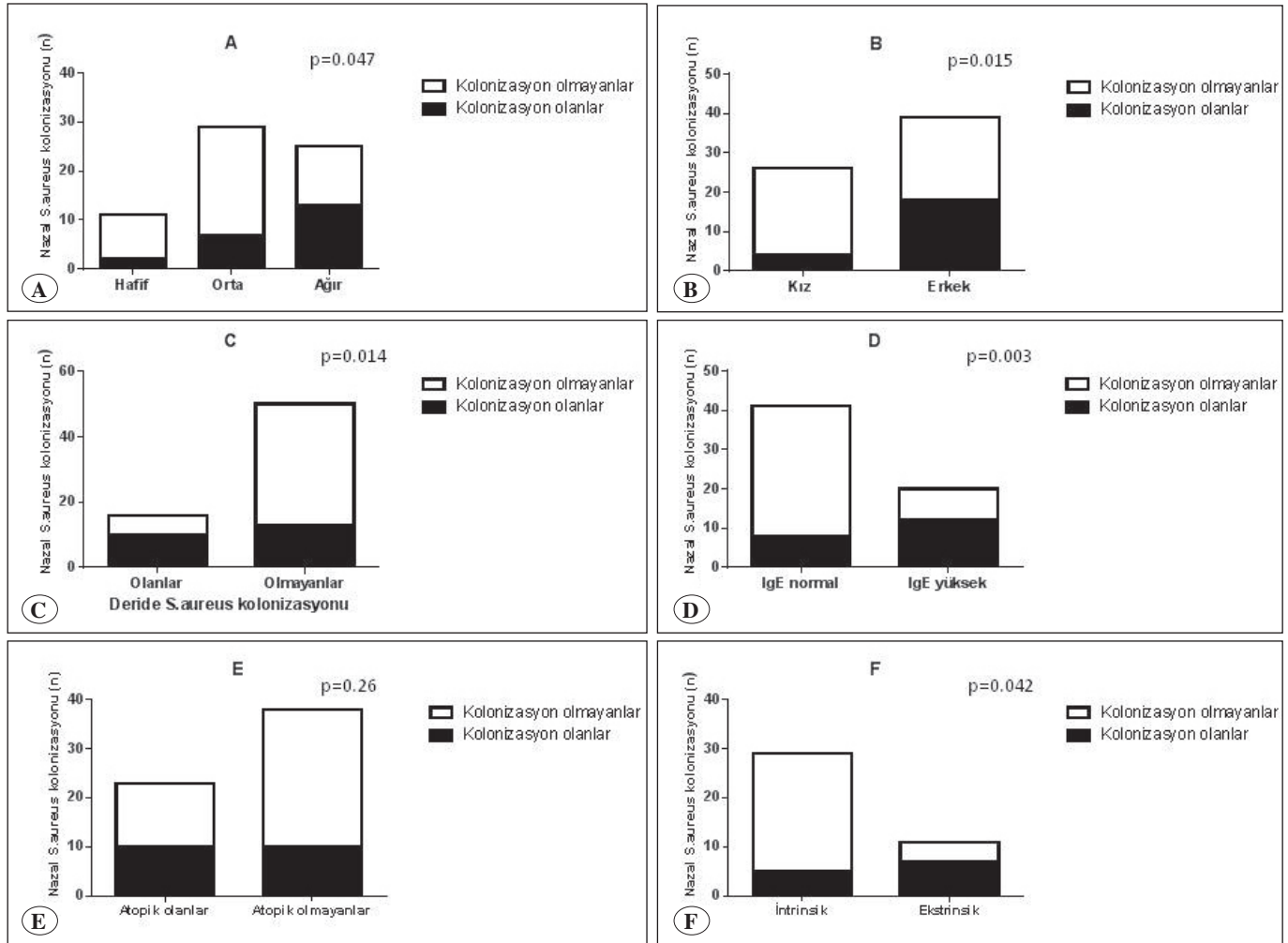
Tablo I. Atopik dermatitli çocukların demografik özellikleri

Özellikler	Sıklık
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	39 (%58.2)
Kız	28 (%41.8)
Yaş (ay)	
Ortanca (ÇAA)	18 (10.5-46.5)
Semptomların başlangıç yaşı, (ay)	
Ortanca (ÇAA)	4 (2-11.7)
Semptomların süresi	
Ortanca (ÇAA)	11.5 (4-20.2)
Kişisel atopi öyküsü, n (%)	
Astım	12 (%17.9)
Besin allerjisi	19 (%28.3)
Ebeveynlerde atopi öyküsü, n (%)	
Astım	8 (%11.9)
Allerjik rinit	16 (%23.8)
Diğer	3 (%4.5)
Atopik dermatitin ağırlığı, n (%)	
Hafif	13 (%19.4)
Orta	29 (%43.2)
Ağır	25 (%37.3)
Atopi varlığı, n (%)	
Deri prik testi pozitif	23 (%34.3)
Deri prik testi negatif	44 (%65.7)
Duyarlanma, n (%)	
İnek sütü	9 (%39.1)
Yumurta	10 (%43.4)
Ev akarı	4 (%17.3)
Serum total IgE düzeyi, n (%)	
≤ 150 IU/mL	20 (%29.8)
>150 IU/mL	47 (%70.2)
Atopik dermatitin ağırlığı	
SCORAD ₁	34.6 (28-56.2)
SCORAD ₂	0 (0-20)
EASI ₁	13.2 (11-24.4)
EASI ₂	0 (0-2.6)
Atopik dermatit alt grubu, n (%)	
İntrinsik	29 (%43.2)
Ekstrinsik	11 (%16.4)
<i>S.aureus</i> kolonizasyonu yeri, n (%)	
Nazal	22 (%57.8)
Lezyonel	16 (%42.1)
Nazal ve lezyonel	10 (%26.3)
<i>S.aureus</i> antibiyotik duyarlılığı, n (%)	
Metisilin duyarlı	34 (%89.5)
Metisilin dirençli	4 (%10.5)

ÇAA: Çeyreklerarası aralık, EASI: Eczema Area and Severity Index, IU: International Unit, mL: mililitre, n: sayı, *S.aureus*: *Staphylococcus aureus*, SCORAD: SCORin atopik dermatitis, %: yüzde.

Nazal *S.aureus* kolonizasyonu hafif atopik dermatitte 2 (%9.1), orta atopik dermatitte 7 (%31.8) ve ağır atopik dermatitte 13 (%59.1) olguda saptandı ($p=0.047$). Deride *S.aureus* kolonizasyonu ise hafif atopik dermatitte 3 (%18.8), orta atopik dermatitte 3 (%18.8) ve ağır atopik dermatitte 10 (%62.5) olguda saptandı ($p=0.040$). Nazal *S.aureus* kolonizasyonu ile SCORAD₁ ve EASI₁ skorları arasında anlamlı ilişki (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$) var iken, çalışmanın sonunda bakılan SCORAD₂ ve EASI₂ skorları ile ilişkisi gösterilemedi (sırasıyla, $p=0.063$, $p=0.102$). Tersine, deri *S.aureus* kolonizasyonunun SCORAD₁ ve EASI₁ skorları ile ilişkisi saptanamaz iken (sırasıyla, $p=0.102$, $p=0.217$), SCORAD₂ ve EASI₂ skorları ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterildi (sırasıyla, $p=0.001$, $p=0.005$).

Yüksek serum total IgE düzeyi [20 (%29.8) vs 47 (%70.2)] ($p=0.007$), deri *S.aureus* kolonizasyonu [10 (%45.5) vs 6 (%14)] ($p=0.005$), ekstrinsik atopik dermatit [7 (%58.3) vs 4 (%14.3)] ve erkek cinsiyet [18 (%81.8) vs 21 (%48.8)] ($p=0.01$), nazal *S.aureus* kolonizasyonu olanlarda daha sık görüldü (Şekil 2A-F). Deri *S.aureus* kolonizasyonu sadece nazal *S.aureus* kolonizasyonu olanlarda daha sık saptandı [10 (%62.5) vs 12 (%24.5)] ($p=0.005$) (Şekil 3). Atopi varlığı, hastanın yaşı, semptom süresi ve semptomların başlama yaşı ile nazal ve lezyonel *S.aureus* kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Serum total IgE düzeyi hastanın yaşı ($r=0.336$, $p=0.015$), SCORAD₁ ($r=0.308$, $p=0.026$) ve EASI₁ skorları ($r=0.393$, $p=0.004$) ile pozitif yönde orta düzeyde korrele bulundu.



Şekil 2. Atopik dermatitli çocuklarda nazal *S.aureus* kolonizasyonunun alt gruplar arasında karşılaştırılması. **A)** Hafif, orta, ağır atopik dermatitte, **B)** Cinsiyetler arasında, **C)** Deri *S.aureus* kolonizasyonu olanlar ve olmayanlar arasında, **D)** Serum total IgE düzeyi normal olanlar ve yüksek olanlar arasında, **E)** Atopik olan ve olmayanlar arasında, **F)** Ekstrinsik ve intrinsik atopik dermatitli çocuklar arasında. **n:** sayı, **IgE:** İmmünglobulin E, *S.aureus:* *Staphylococcus aureus*. İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

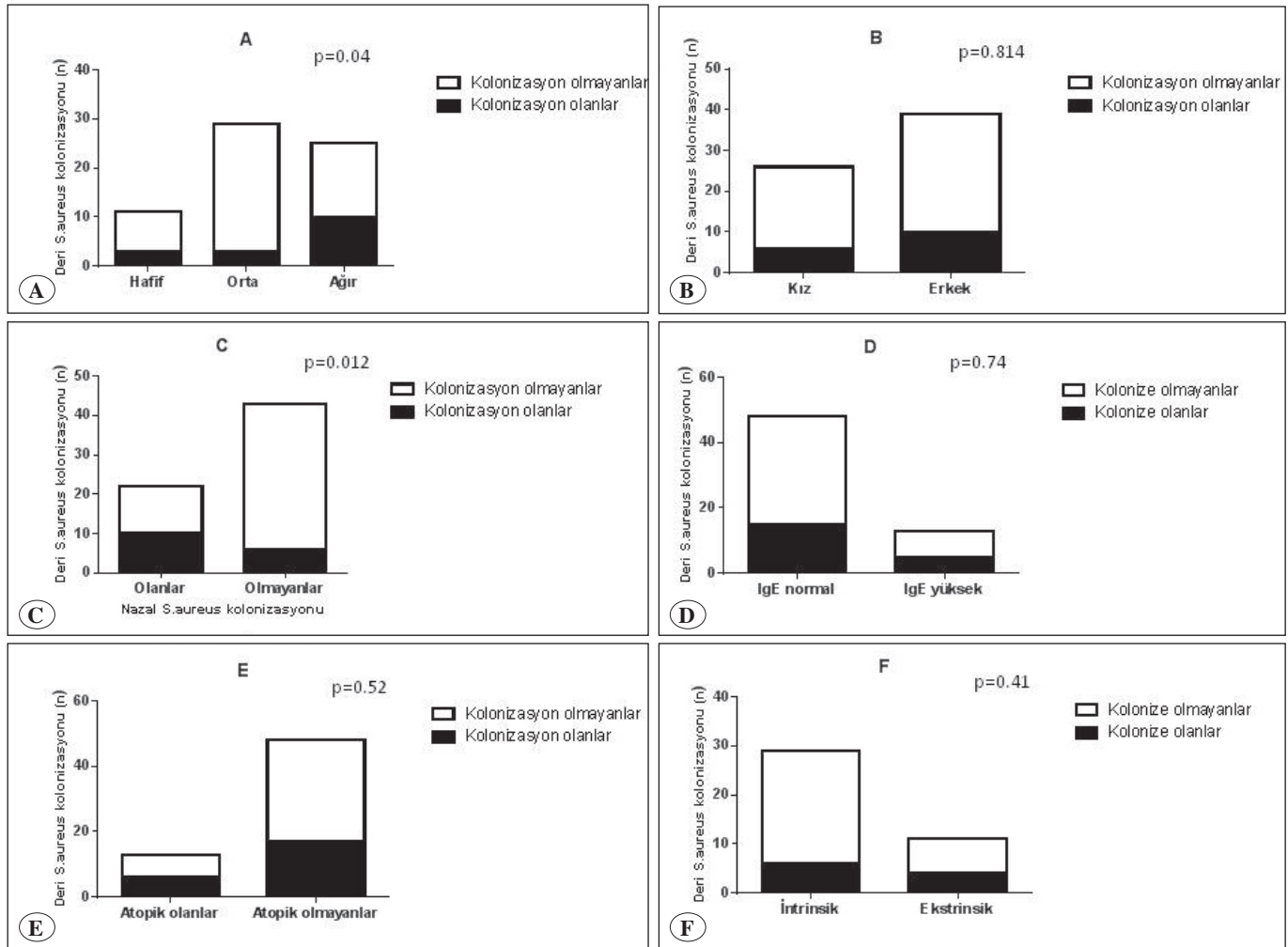
Nazal *S.aureus* kolonizasyonu için oluşturulan lojistik regresyon analiz modeli Tablo II'de özetlenmiştir. Cilt lezyonlarında *S.aureus* kolonizasyonu için risk faktörü kabul edilebilecek bir parametreye rastlanmadı ($p>0.05$).

Atopik dermatitli çocuklarda Receiver operating characteristic (ROC) analizinde serum total IgE düzeyinin nazal *S.aureus* kolonizasyonunu öngörmesi için hesaplanan Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve, AUC) 0.718

Tablo II. Nazal *S.aureus* kolonizasyonu için lojistik regresyon analiz modeli

Değişken	p değeri	Düzeltilmiş Odds oranı (dOO)	%95 Güven aralığı
Kız cinsiyet	0.040	0.15	0.280-0.916
Deri <i>S.aureus</i> kolonizasyonunun olmaması	0.027	0.14	0.260-0.807
Serum total IgE düzeyi > 150 IU/mL	0.026	1.04	1.001-1.008

IU: International Unit, mL: mililitre, *S.aureus*: *Staphylococcus aureus*.



Şekil 3. Atopik dermatitli çocuklarda deri *S.aureus* kolonizasyonunun alt gruplar arasında karşılaştırılması. A) Hafif, orta, ağır atopik dermatitte, B) Cinsiyetler arasında, C) Nazal *S.aureus* kolonizasyonu olanlar ve olmayanlar arasında, D) Serum total IgE düzeyi normal olanlar ve yüksek olanlar arasında, E) Atopik olan ve olmayanlar arasında, F) Ekstrinsik ve intrinsik atopik dermatitli çocuklar arasında. n: sayı, IgE: İmmünglobulin E, *S.aureus*: *Staphylococcus aureus*.

İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

($p=0.008$) bulundu (Şekil 4). Serum total IgE'nin 260.5 IU/mL düzeyi için nazal *S. aureus* kolonizasyonunu öngörmeye pozitif prediktif değeri %31.5 (%95 GA: 12.5-56.5) ve negatif prediktif değeri %97.5'tir (%95 GA: 86.8-99.9).

TARTIŞMA

Çalışmamız atopik dermatitli çocuklarda cilt lezyonu ve nazal *S.aureus* kolonizasyonunu etkileyen risk faktörlerini araştıran ve ülkemizde bu konu ile ilgili yayınlanan ilk çalışma olma özelliğindedir.

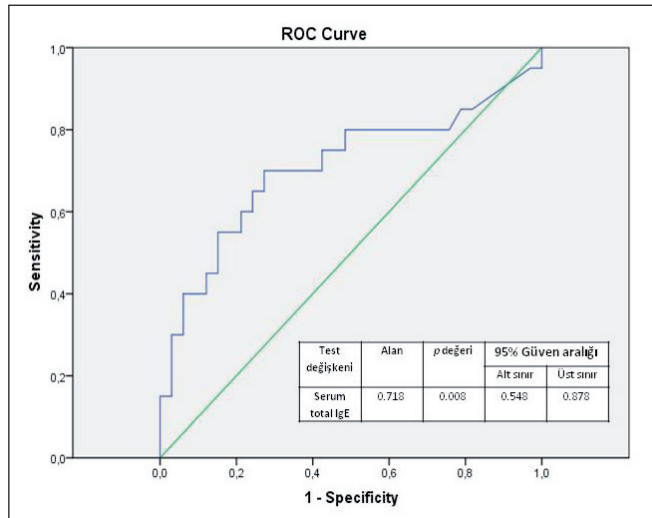
Çalışmamızda *S.aureus* kolonizasyonu atopik dermatitli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre yüksek bulundu. Benzer şekilde, ülkemizde erişkin atopik dermatitlilerde hem el içi hem de burundan alınan sürüntü kültürlerinde *S. aureus* üremesinin artmış olduğu gösterildi (17).

Çalışmamızda atopik dermatitli çocuklarda nazal *S.aureus* kolonizasyonun sıklığı yaklaşık %25, deri *S.aureus* kolonizasyonu %18 ve MRSA %6 bulundu. Ancak bulgularımızdan farklı olarak literatürde atopik dermatitli çocuklarda belirtilen bakteriyel kolonizasyon sıklığı %66-80 arasındadır ve bizim saptadığımız değerlerin üstündedir (18,19). İspanya'da Gilaberte ve ark. (20) tarafından yapılan bir çalışmada atopik dermatitli çocuklarda nazal *S.aureus* kolonizasyon sıklığı %23, deri *S.aureus* kolonizasyonu %28 bulunmuştur. Yazarlar, literatüre göre düşük kolonizasyon oranlarını çalışmaya katılan olguların

sıklıkla hafif atopik dermatitli olmasına dayandırmıştır. Şenol ve ark. da (21) atopik dermatitli erişkinlerin sağlam derilerinde %25, lezyonlu derilerinde %40 ve burun deliklerinde %41.7 sıklıkla *S. aureus* kolonizasyonu olduğu göstermiştir. Bakteriyel kolonizasyon sıklığı yaş ile arttığı için bu sonucu katılımcıların yaş ortalamasının diğer çalışmalardan düşük olması ile ilişkilendirmekteyiz (22). Elde ettiğimiz sonuçlara benzer şekilde, Bilal ve ark. (23) çalışmasında da atopik dermatitli çocuklarda lezyon yerinde *S.aureus* kolonizasyonu %37.5 oranında bulunmuş ve yazarlar düşük kolonizasyon sıklığını hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması ile açıklamışlardır. Diğer taraftan, hasta yaşının *S.aureus* kolonizasyonu üzerine etkisi Park ve ark. (24) tarafından araştırılmış, yaş artışı ile hem akut hem de kronik lezyonlarda *S.aureus* kolonizasyonunun arttığı gösterilmiştir. Sonuçlarımız ile paralel şekilde, Özgüven ve ark. da (25) okul çağındaki sağlıklı çocuklarda nazal *S.aureus* taşıyıcılığının sıklığını %14.7 bulmuşlar. Literatürde %20-40 arası nazal *S.aureus* taşıyıcılık oranlarına göre sonuçlarının düşük olmasını da çalışmaya katılanların çocuk ve genç erişkin olmalarına ve risk faktörlerinin az olmasına bağlamışlardır. Sonuçta, çalışmamızda her ne kadar yaş ile bakteriyel kolonizasyon sıklığı arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptayamasak da bakteriyel kolonizasyon olan hastalarımızın yaşı olmayanlara göre daha yüksek idi. Çalışmamızda hasta yaş ortalamasının literatürdeki diğer çalışmalar göre düşük olması nedeni ile kolonizasyon sıklığı da düşük bulunmuş olabilir.

Literatürde bugüne kadar atopik dermatitli çocuklarda yapılan çalışmaların birçoğunda SCORAD veya EASI indeksleri ile bakteriyel kolonizasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (19,26,27). Biz de önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bakteriyel kolonizasyonun atopik dermatitin ağırlığı ile ilişkili olduğunu ve kolonizasyonun en sık ağır atopik dermatitte görüldüğünü saptadık. Bakteriyel süperantijenlerin Th2 yanıtını arttırması, Th2 yanıtının da enflamasyona yol açarak deri bariyer bütünlüğünde ve doğal immün yanıtta bozulmaya sebep olarak bakteriyel kolonizasyona sebep olduğunu düşünüyoruz.

Serum total IgE düzeyinin atopik dermatit patogenezinde rol oynadığını ve hastalığın ağırlığı ile yakından ilişkili olduğunu biliyoruz (28). Ulaşabildiğimiz kadarı ile literatürde, serum total IgE düzeyinin bakteriyel kolonizasyon ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Kronik lezyonları olan atopik dermatitli



Şekil 4. Atopik dermatit varlığının değerlendirilmesinde serum total immunoglobulin E için (IgE) Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ve eğri altında kalan alan.

hastalarda *S.aureus* kolonizasyonu olanlarda serum total IgE düzeyleri daha yüksek ölçülmüştür (24). Bir başka çalışmada ortalama serum total IgE düzeyi nazal bakteriyel kolonizasyonu olanlarda yüksek bulunmuştur ancak fark anlamlı değildir (20). Çalışmamızda sadece nazal *S.aureus* kolonizasyonu olanlarda serum total IgE düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kolonizasyon için serum total IgE düzeyi bir risk faktörü gibi gözükmemektedir. Deneysel çalışmalarda gösterildiği gibi, *S.aureus* kolonizasyonu olanlarda stafilokokal enterotoksinler ve toksik şok sendrom toksini-1 Th2 hücre infiltrasyonunu sağlayarak IgE aracılıklı enflamasyona neden olur (29). Aktif lezyonlardan salgılanan interlökin-4 (IL-4) *S.aureus* kolonizasyonunu artırır. Böylece, bakteriyel kolonizasyon bir yandan Th2 yanıtına ve IgE sentezine neden olurken, Th2 yanıtı da bakteriyel kolonizasyonu sağlar (30). Bu nedenle, çalışmamızda serum total IgE düzeyi yüksek olan hastalarda nazal *S.aureus* kolonizasyonunun daha sık görülmesi patogeneze bu iki etken arasındaki nedensel ilişkiyi de klinik açıdan açıklıyor gibi görünmektedir. Diğer taraftan, ekstrinsik atopik dermatit olan çocuklarda intrinsik atopik dermatit olanlara göre nazal *S.aureus* kolonizasyonunun daha yüksek saptanması da bunu destekleyen bir bulgudur.

Bu çalışmada, nazal ve deri *S.aureus* kolonizasyonu birbiri ile ilişkili bulunmuş ve atopik dermatitli çocuklarda oldukça yüksek oranda nazal ve deri *S.aureus* kolonizasyon birlikteliği saptanmıştır. Williams ve ark. (31) ellerin ve burnun *S.aureus*'un deri lezyonlarına taşınması ve ototransmisyonu için önemli bir rezervuar ve vektor olduğunu göstermişlerdir. Nazal kolonizasyon zaman içinde deride kolonizasyona neden olmaktadır. Olgularımızda nazal kolonizasyon çok erken yaşlarda başlamakta ve yaş ile beraber deri kolonizasyonu tabloya eşlik etmektedir.

Literatürde atopinin bakteriyel kolonizasyon ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı neredeyse yok denecek kadar azdır. Şaşırtıcı bir biçimde, çalışmamızda atopi ile bakteriyel kolonizasyon arasında bir ilişki saptanmadı. Fakat sonuçlarımızın aksine, Gilaberte ve ark. (20) atopik olanlarda deride bakteriyel *S.aureus* kolonizasyonunun daha yüksek olduğunu gösterdi. Önceki çalışmadan farklı olarak biz atopiyi DPT yöntemi ile değerlendirdik. Hastalarımızın yaş ortalamasının düşük olması nedeni ile de DPT pozitifliğini daha düşük oranlarda saptamış olabiliriz. Bu beklediğimiz bir sonuçtu çünkü, infantil döneminde atopik dermatit olgularının sadece üçte birinde atopi

tesbit edilebilmekte ve daha büyük çocuklara kıyasla polen allerjen duyarlılığı gözlenmemektedir (32). Bahsedilen çalışmada bizimkinden farklı olarak hasta yaş ortalaması daha yüksektir ve spesifik IgE ölçümü ile polen duyarlılığı olan çocuklar da atopik gruba dahil edilmiştir (20). Tüm bu nedenlerle, çalışmamızda çocuklarda nazal ve deride bakteriyel kolonizasyon ile atopi arasında istatistiksel ilişki saptanamamış olabilir.

Cinsiyetin allerjik hastalıkların gelişimi ve hastalığın ağırlığı üzerine etkisi uzun süredir tartışılan bir konudur. Birçok çalışmada erkek cinsiyetin atopik dermatit gelişimi ve nazal *S.aureus* kolonizasyonu ile ilişkisi gösterildi (33-37). Atopik dermatitli çocuklarda yapılan çalışmalarda da erkek cinsiyet nazal *S.aureus* kolonizasyonu ve metisiline dirençli *S.aureus* kolonizasyonu için risk faktörü olarak belirtildi (38-40). Bu ilişki, *S.aureus* genotiplerinden özellikle *spa* t065 ve t084 alttiplerinin erkek cinsiyette daha sık görülmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır (41). Bu sonuç, bakteri ve konak immün sistemi arasında bir etkileşim olduğunu ve bazı bakteri tiplerinin erkeklerde adezyon ve invazyonunu kolaylaştırdığını düşündürmektedir (42). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, erkek cinsiyette nazal *S.aureus* kolonizasyonu daha yüksek saptanmış ve kız cinsiyet nazal *S.aureus* kolonizasyonunu azaltıcı bir faktör olarak bulunmuştur.

Hastaların tüm değerlendirmeleri ve fizik muayenelerinin aynı çocuk allerji uzmanı tarafından yapılması, hastalara DPT uygulanması ve hastalığın ağırlığının SCORAD ve eş zamanlı EASI skorları ile değerlendirilmesi çalışmanın gücünü artırmaktadır. Tüm parametrelerin hastaların ilk tanı aldığı dönemde değerlendirilmesi ve hasta seçim kriterlerine göre katılımcıların son 14 gün içinde ilaç kullanmamış olmaları sonuçların tedavi yaklaşımlarından etkilenmesini önlemiştir. Literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak, hastaların bir yıl süre ile takip edilerek klinik ağırlıklarının çalışma sonunda tekrar değerlendirilmesi bakteriyel kolonizasyonun hastalığın seyri ile ilişkisi hakkında daha çok bilgi edinmemizi sağlamıştır.

Çalışmanın sınırlılıkları hastalardan alınan bakteriyel kültür örneklerinin çalışma sonunda tekrarlanmamış olmasıdır. Böylece, kolonizasyonun tedavi sonrasındaki durumu hakkında bilgi sahibi olamadık. Ayrıca, polikliniğimizin üçüncü basamak tedavi merkezi olması nedeniyle hafif atopik dermatiti olan hastalardan ziyade orta-ağır atopik dermatitli hastalar tarafımıza

yönlendirilmektedir. Bu nedenlerle çalışmadaki bazı parametrelerin değerlendirilmesi esnasında tarafımıza başvuran hasta popülasyonunun etkilerini görmüş olabiliriz.

Sonuç olarak, bu çalışma atopik dermatitli çocuklarda nazal ve deri *S.aureus* kolonizasyonunun sıklığı ve kolonizasyon ile ilişkili risk faktörlerini araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, ülkemizde küçük yaş grubundaki atopik dermatitli çocukların yaklaşık üçte birinde nazal, beşte birinde de deride *S.aureus* kolonizasyonu görmekteyiz. Literatürdeki az sayıdaki veri ile uyumlu olarak, nazal *S.aureus* kolonizasyonunun da deri kolonizasyonu kadar hastalığın seyri üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmadan, elde ettiğimiz verilere dayanarak özellikle risk faktörlerini taşıyan çocuklarda ve ağır atopik dermatiti olan çocuklarda yaşa bakmaksızın *S.aureus* kolonizasyonunu rutin olarak araştırmak gerektiğini düşünmekteyiz. *S.aureus* kolonizasyonunun ortaya çıkarılması tedavi yaklaşımlarını da değiştirecektir. Elde ettiğimiz veriler ileride yürütülecek olan daha kapsamlı araştırmalar için temel oluşturacaktır. Ülkemizde bu konuda yapılacak olan geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
2. Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF OR (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. New York ;2014:540-65.
3. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004;59 (Suppl 78):86-92.
4. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.
5. Sprecher E, Leung DY. Atopic dermatitis: Scratching through the complexity of barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1130-1.
6. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:167-77.
7. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risk. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-20.
8. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al; Active Bacterial Core Surveillance (ABCS) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298:1763-71.
9. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: A double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155(4):680-7.
10. Lebon A, Labout JA, Verbrugh HA, Jaddoe VW, Hofman A, van Wamel WJ, et al. Role of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in atopic dermatitis in infants: The Generation R Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(8):745-9.
11. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131(3):397-405.
12. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195(1):10-9.
13. Dreborg S. Skin test in diagnosis of food allergy. *Allergy Proc* 1991;12(4):251-4.
14. Uçaktürk A, Özmen S, Demirçeken F, Arslan Z, Yöney A. Sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerin çocuklarında giardiazis ve atopi birlikteliği. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:52-7.
15. Roguedas-Contios AM, Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(3):233-236.
16. Petry V, Lipnharski C, Bessa GR, Silveira VB, Weber MB, Bonamigo RR, et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil. *Int J Dermatol* 2014;53(6):731-5.
17. Karakayalı G, Akçaba S, Allı S, Güngör E, Eren N. Atopik dermatitli hastalarda *Stafilokokus aureus* kolonizasyonu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1998;8(2):72-6.
18. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* 2001;56(11):1034-41.
19. Na SY, Roh JY, Kim JM, Tamang MD, Lee JR. Analysis of colonization and genotyping of the exotoxins of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012;24(4):413-9.
20. Gilaberte Y, Sanmartín R, Aspiroz C, Hernandez-Martin A, Benito D, Sanz-Puertolas P, et al. Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D and virulence genes of *Staphylococcus aureus* isolates colonizing children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32(4):506-13.
21. Şenol M, Özerol İH, Şaşmaz H, Şahin K, Soytürk D, Özcan A. Atopik deri hastalıklarında *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1996;3(4):299-302.
22. Gomes PL, Malavige GN, Fernando N, Mahendra MH, Kamaladasa SD, Seneviratne JK, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic dermatitis in Sri Lanka. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(2):195-200.

23. Bilal JA, Ahmad MI, Robaee AA, Alzolibani AA, Shobaili HA, Al-Khowailed MS. Pattern of bacterial colonization of atopic dermatitis in Saudi children. *J Clin Diagn Res* 2013;7(9):1968-70.
24. Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH, et al. *Staphylococcus aureus* colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2013;25(4):410-6.
25. Özgüven A, Tünger Ö, Çetin ÇB, Dinç G. İlköğretim ve lise öğrencilerinde toplam kökenli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:661-7.
26. Hill SE, Yung A, Rademaker M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in children with atopic dermatitis: A New Zealand experience. *Australas J Dermatol* 2011;52(1):27-31.
27. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Ng C, Ip M, Leung TF. Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2015; 11:1-6.
28. Aral M, Arican O, Gul M, Sasmaz S, Kocturk SA, Kastal U, et al. The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN-gamma and disease severity in children with atopic dermatitis. *Mediators Inflamm* 2006;2006(4):73098.
29. Ryu S, Song PI, Seo CH, Cheong H, Park Y. Colonization and infection of the skin by *S. aureus*: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides. *Int J Mol Sci* 2014;15(5):8753-72.
30. Vu AT, Baba T, Chen X, Le TA, Kinoshita H, Xie Y, et al. *Staphylococcus aureus* membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):985-93, 993.e1-3.
31. Williams JV, Vowels B, Honig P, Leyden JJ. *Staphylococcus aureus* isolation from the lesions, the hands, and anterior nares of patients with atopic dermatitis. *J Emerg Med* 1999;17(1):207-11.
32. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(1):22-8.
33. Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Camargo CA Jr, Gold DR, et al. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004;113(3 Pt 1):468-74.
34. Kerkhof M, Koopman LP, van Strien RT, Wijga A, Smit HA, Aalberse RC, et al; PIAMA Study Group. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: The PIAMA study. *Clin Exp Allergy* 2003;33(10):1336-41.
35. Carson CG. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan Med J* 2013;60(7):B4687.
36. Andersen PS, Larsen LA, Fowler VG Jr, Stegger M, Skov RL, Christensen K. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nasal colonization in Danish middle-aged and elderly twins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(10):1321-6.
37. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis* 2006;193(2):172-9.
38. Halablab MA, Hijazi SM, Fawzi MA, Araj GF. *Staphylococcus aureus* nasal carriage rate and associated risk factors in individuals in the community. *Epidemiol Infect* 2010;138(5):702-6.
39. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Ng C, Ip M, Leung TF. Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res* 2013;7(9):1968-70.
40. Suh L, Coffin S, Leckerman KH, Gelfand JM, Honig PJ, Yan AC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008;25(5):528-34.
41. Sangvik M, Olsen RS, Olsen K, Simonsen GS, Furberg AS, Sollid JU. Age- and gender-associated *Staphylococcus aureus* spa types found among nasal carriers in a general population: The Tromso Staph and Skin Study. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4213-8.
42. Nouwen J, Boelens H, van Belkum A, Verbrugh H. Human factor in *Staphylococcus* nasal carriage. *Infect Immun* 2004;72(11):6685-8.