

Atopik Dermatitli Hastalarda Stafilokokus Aureus Kolonizasyonu

STAPHYLOCOCCUS AUREUS COLONIZATION IN ATOPIC DERMATITIS PATIENTS

Giiliz KARAKAYALI*, Sumru AKÇABA*, Nııran ALLI**, Emel GÜNGÖR*, Nilüfer EREN***

* Dr.,Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniđi,

** Doç.Dr.,Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniđi,

*** Dr.,Ankara Numune Hastanesi Mikrobiyoloji Kliniđi, ANKARA

Özet

Stafilokokus aureus, atopik dermalilli hastalarda kültürlerde saptanan predominant mikroorganizmadır. Atopik dermatitli hastalardaki *S. aureus* kolonizasyonu epidemiyolojik açıdan önemli olup, deri lezyonlarında alevlenmeye neden olabilir. Bu olumsuz etki, vü mikroorganizmanın direkt biyolojik etkisine, ya da immünit ve inflamatuvar sistemler tarafından belirlenen indirekt hasara bağlı olarak ortaya çıkar.

Bu çalışmada, dominant el ve burun deliklerinden alınan kültürlerde, atopik dermalilli hastalarda, hem el içi kültürlerinde (10^4), hem de burun kültürlerinde ($p<0.05$), kontrol grubuna oranla anlamlı derecede artmış *S. aureus* üremesi gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, Stafilokokus aureus

T Klin Dermatoloji 1998, 8:72-76

Atopik dermatit (AD), sıklıkla erken çocukluk döneminde ya da çocukluk çağında ortaya çıkan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik bir deri hastalığıdır. Hastalığa artmış IgE düzeyi, allerjik rinit ve/veya astım eşlik edebilir (1).

AD' in etyopatogeneğinde genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Enfeksiyonlar, çevresel faktörler arasında oldukça önemli bir gruptur. Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda, atopik dermatitli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde *S. aureus* kolonizasyonunda artış gösterilmiştir (2). AD'li hastalarda saptanan artmış *S. aureus* kolonizasyonu, hem hastalığı aktive etmesi.

Geliş Tarihi: 23.06.1997

Yazışma Adresi: Dr.Giiliz KARAKAYALI
Ankara Numune Hastanesi
Dermatoloji Kliniđi, ANKARA

Summary

Staphylococcus aureus is the predominant organism in skin affected by atopic dermatitis. *S. aureus* skin colonization in patients with atopic dermatitis is of epidemiologic importance and may aggravate the skin lesions. These deleterious effects may be due to the direct biologic action of the microorganism or may be due to indirect damage mediated by the immune and inflammatory systems.

In this study, cultures of the surface bacterial flora of the dominant hands and anterior nares were obtained and significantly higher numbers of *S. aureus* both in the hands ($p<0.0001$) and in the nares ($p<0.05$) were detected in patients with atopic dermatitis than in the control group.

Key Words: Atopic dermatitis, Staphylococcus aureus

T Klin J Dermatol 1998, 8:72-76

hem de atopik kişilerden temasta buldukları sağlam bireylere stafilokoksik enfeksiyon yayılma olasılığı açısından oldukça önemlidir (3).

Biz de bu çalışmamızda, atopik dermatitli hastaların el içi ve burun kültürlerinde *S. aureus* üreme sıklığını ve bu üremenin hastalığın etyopatogeneindeki olası rolünü araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Ocak-Ağtustos 1996 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 21 kadın, 29 erkek, 50 atopik dermatitli hasta ve kontrol grubu olarak atopisi olmayan 23 kadın, 27 erkek, 50 sağlıklı birey alındı. AD tanısı, Hanifin ve Rajka tanı kriterleri temel alınarak kondu.

Kültürlerin alınmasından bir hafta öncesinden, hastalara antibakteriyel sabun, sistemik antibiyotik-kortikosteroid ve topikal antibiyotik-kortikosteroid kullanılmaları söylendi. Her olgunun yalnızca

dominant eli ve burun delikleri test edildi; kültür alındığı sırada olguların hiçbirinde aktif erupsiyon yoktu.

Yüzeyel bakteriyel flora kültürleri, kanlı agar içeren plaklara hastanın elinin iç yüzü bastırılarak alındı. *S. aureus* için kültürler aynı yöntemle, *S. aureus* için selektif izolasyon sağlayan mannitol tuzlu ağara alındı ve aerobik ortamda 37 santigrad derecede 48 saat inkube edildi. Ayrıca her elin yüzey alanı tespit edildi.

Kanlı ağarda üreyen beta hemolizli 2-3 mm çaplı beyaz-krem renkli kolonilerde, gram boyası ve koagülaz deneyi ile *S. aureus* varlığı gösterildi. Mannitol tuzlu ağarda sarı halo veren kolonilerde de gram (+) koklar saptandı, koagülaz ve lateks koagülasyon testleri (+) idi. Kültürlerde el yüzey alanları göz önüne alınarak birim alandaki *S. aureus* koloni sayısı belirlendi.

Hasta ve kontrol grubundan örnekleme solüsyonu ile nemlendirilen steril pamuklu çubukların sırayla her iki burun deliğine sokulup aynı yönde iki kez döndürülmesiyle alınan burun kültürleri, mannitol tuzlu ağara ekildi. Bu plaklar da 37 santigrad derecede aerobik ortamda 24 saat inkube edildi; daha sonra koloni morfolojisi ve pigment üretimi için 24 saat oda sıcaklığında bekletildi. Kültürlerde koagülaz ve lateks koagülasyon testleri (+), gram (+) koklar tespit edildi.

Bakteriyel koloniler agar plağı üzerindeki el yüzeyi toplam alanının %50' den fazlasını kaplıyorsa ++, %20-50 arası ise +, %20' nin altında ise +, %5' in altında ise +-, koloni yoksa 0 olarak değerlendirildi.

İki grup arasındaki fark araştırılırken, parametrik test varsayımlarını yerine getirmeyen değişkenler için Mann Whitney U testi, oransal karşılaştırmalar için ise Ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza 50 atopik dermatitli hasta ve 50 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi alındı.

Hasta grubunun 21'i kadın (%42), 29'u erkekti (%58). Kontrol grubunun ise 23'ü kadın (%46), 27'si erkekti (%54). Yapılan istatistiksel analizlerde hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunun yaşları 3 ay-34 yaş (ortalama 8.8+7.6) arasında, kontrol grubunun yaşları ise 9 ay-35 yaş (ortalama 8.4+6.1) arasında değişmekteydi. Yaş dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunda kanlı agar besiyerinde el içi kültürlerinde 2 hastada üreme olmadı, 2 hastada %5'in altında, 12 hastada %5-20 arasında, 16 hastada %20-50 arasında ve 18 hastada %50'nin üzerinde üreme saptandı. Bu grubun mannitol tuzlu ağardaki el içi kültürlerinde 2 hastada %5'in altında, 14 hastada %5-20 arasında, 16 hastada %20-50 arasında ve 18 hastada %50'nin üzerinde üreme saptandı.

Kontrol grubunda kanlı agar besiyerinde el içi kültürlerinde 6 kişide üreme olmadı, 23 kişide %5'in altında, 18 kişide %5-20 arasında, 2 kişide %20-50 arasında ve 1 kişide %50'nin üzerinde üreme saptandı. Bu grubun mannitol tuzlu ağardaki el içi kültürlerinde 6 kişide üreme saptanmadı, 24 kişide %5'in altında, 17 kişide %5-20 arasında, 2 kişide %20-50 arasında ve 1 kişide %50'nin üzerinde üreme saptandı.

Hasta ve kontrol grupları arasında gerek kanlı agar, gerekse mannitol tuzlu agar besiyerlerindeki el içi kültürlerinde *S. aureus* izolasyonu açısından anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.0001$, $pO.0001$).

Her iki gruptan alınıp mannitol tuzlu agar besiyerine ekilen burun kültürleri değerlendirildiğinde, hasta grubunda 15 hastada üreme olmadı, 15 hastada %5'in altında, 5 hastada %5-20 arasında, 6 hastada %20-50 arasında ve 9 hastada %50'nin üzerinde üreme tespit edildi.

Kontrol grubunun burun kültürlerinde 33 kişide üreme olmadı, 14 kişide %5'in altında, 2 kişide %5-20 arasında ve 1 kişide %20-50 arasında üreme tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubunun burun kültürlerinde *S. aureus* izolasyonu açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$).

Tartışma

AD, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan bir deri hastalığıdır. AD klinik bulgularının ortaya çıkmasını kolaylaştıran çevresel fak-

tiklerin içinde bakteri kolonizasyonu ve bakteriyel enfeksiyonlar da yer alır. Deri enfeksiyonları, ya bakterinin direkt etkisi ile, ya deri yüzeyinde oluşturduğu ürünler aracılığı ile, ya da atopik kişideki konak savunma sistemlerinin bakteriyel antijenlere karşı oluşturduğu immünolojik yanıt sonucu ortaya çıkar (4,5).

AD'in ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde bakterilerin rol oynadığını gösteren kanıtlar; atopik dermatitli hastalarda yüksek oranda S. aureus taşıyıcılığının olması, deri yüzeylerinde birim alana düşen S. aureus sayısının oldukça yüksek olması, piyodermilerin ve konak savunma bozukluklarının sık görülmesi, ve derinin oral veya topikal antimikrobiyal ajanlarla tedavisi ile dermatitin sıklıkla düzelmesidir (4,5,6).

Atopik dermatitli erişkin hastaların %90-100'ünde deriden S. aureus izole edilmektedir. Hiperkeratoz, diskeratoz, artmış transepidermal su kaybı, ter ve yağ bezlerinin regülasyon bozukluğunun bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. AD'de görülen baskılanmış polimorfonükleer lökosit kemotaksisi gibi kalıtsal lokal immünolojik bozukluklar da bu olaya katkıda bulunmaktadır. Stafilokoksik deri enfeksiyonları atopik dermatitli hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Kronik S. aureus kolonizasyonunun bu hastalarda IgE sentezi için spesifik olmayan bir uyarıcı gibi davrandığı, veya nötrofillerin oksidatif metabolizmasını aktive ettiği düşünülmektedir (7-17). Ayrıca stafilokokların süperantijenik aktiviteye sahip toksinler salgıladıkları ve poliklonal T hücreleri aktivasyonunu uyarabildikleri de bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda, normal ve atopik kişilerin sağlam derilerine stafilokokal bir süperantijen uygulandığında, dermatit tablosunun oluştuğu gösterilmiştir (18,19).

Schvyn 1965 yılında yaptığı çalışmada 133 dermatitli hastanın 36 tanesinde S. aureus taşıyıcılığı ve bu hastaların 24 tanesinde AD bulguları tespit etmiştir (2). 1974 yılında Leyden ve arkadaşları, atopik dermatitli hastaların derilerinde S. aureus kolonizasyonunu araştırmışlar ve S. aureus'un bu hastalarda derideki predominant mikroorganizma olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, kronik likenifiye lezyonlardan %91, akut eksüdatif lezyonlardan %100, normal deri alanlarından ise %77 oranlarında S aureus izole

edilmiştir.(2(J). 1978 yılında Aly ve arkadaşları, atopik dermatitli hastalarda total aerobik floranın %91'ini S. aureus'un oluşturduğunu, bu hastalarda S. aureus taşıyıcılık oranının burunda %79 ve deri lezyonlarında %93, lezyonsuz deride ise %76 olduğunu saptamışlardır (7).

Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı kişilerde S. aureus izolasyonu, farklı değerler göstermektedir. 1992 yılında Hoeger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağlıklı kişilerde S. aureus izolasyonu deride %32, burun sürüntü örneklerinde ise %7 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, AD'li kişilerin lezyonlu derilerinde %93, lezyonsuz derilerinde ise %68 oranlarında S. aureus izole edilmiştir (8). Aly ve arkadaşları, derledikleri çeşitli yayınlarda sağlıklı toplumda burunda S. aureus taşıyıcılığının %10-48 arasında değiştiğini, perine bölgesi dışında kalan deri alanlarında ise taşıyıcılığın %10'un altında bulunduğunu saptamışlardır (7).

1995 yılında Nishijama ve arkadaşları, atopik dermatitli, ve diğer deri hastalıkları bulunan iki hasta grubunda ve sağlıklı bireylerde dominant el içi ve burun kültürlerinden yaptıkları S. aureus izolasyon çalışması sonucunda, aktif lezyon olmayan atopik dermatitli hastalarda S. aureus izolasyonunu diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (3).

Biz yaptığımız çalışmada atopik dermatitli hastaların mannitol tuzlu agar kültürlerinde 50 hastanın tümünde (%100) el içinde S. aureus üremesi saptadık. Aynı hastaların kanlı agar plağına alınan el içi kültürlerinde ise 50 hastanın 48 tanesinde (%96) S. aureus üremesi saptandı. Hastalarımızın hiçbirinde aktif lezyon yoktu. Daha önceden yapılan çalışmalarda, AD'te lezyonsuz deriden S aureus izolasyonu oranları, %51-100 olarak bildirilmiştir (21). AD hastalarının normal derilerinde görülen bu artmış S aureus kolonizasyonunun nedenini açıklamak zordur. Hastalıkta görülen kaşıntı nedeniyle lezyonlu deriden lezyonsuz deriye mikroorganizma taşınması etkili olabilir. Ayrıca, bu hastaların derilerinde S. aureus kolonizasyonuna uygun zemin hazırlayan faktörlerin hem lezyonlu, hem de sağlam deride bulunduğu düşünülmektedir. AD'li hastaların korneositlerince ve nazal mukoza hücrelerine S. aureus adheransmm normal bireylere göre artmış olduğu gösterilmiştir.

Bu artmış adheransın, *S. aureus* teikoik asit kısmı ile hücrel bir glikoprotein olan fibronektin bağlanması sorumlu tutulmaktadır. Bu görüş, *S. aureus* adheransını önlemeye yönelik tedavi seçeneklerinin aranması yolunu açmışsa da, atopik kişilerin korneositlerinde spesifik bir kimyasal anomali saptanamaması üzerine fazla ilgi görmemiştir (2). Bu konu üzerinde halen çalışmalar sürmektedir.

Atopik dennatitli hastaların burun sürüntüsü örnekleri mannitol tuzlu ağara ekildiğinde, 50 hastanın 35 tanesinde (%70) *S. aureus* üremesi saptandı. Bu bulgumuz da daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Kontrol grubundaki bireylerin el içi mannitol tuzlu agar ve kanlı agar kültürlerinde, çoğunluğu %5'in altında olmak üzere 50 hastanın 44 tanesinde (%88) üreme saptandı. Bu değer, daha önce yapılan çalışmalarda saptanan sonuçlardan (%10-32) yüksekti. Bu yüksekliğin nedeni, kontrol grubuna alınan bireylerin el hijyen şartlarına yeterince uymalarına bağlanabilir. Kontrol grubunun burun mannitol tuzlu agar kültürlerinde çoğunluğu %5'in altında olmak üzere 50 hastanın 17 tanesinde (%34) *S. aureus* üremesi saptandı. Bu değer, daha önceki çalışmalarda bildirilen burun taşıyıcılığı oranları ile (%7-48) uyumlu idi.

AD ve kontrol grubu arasında, el içi ve burunda hem *S. aureus* izolasyonu, hem de koloni sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (el içi $p < 0.0001$, burun $p < 0.05$). Bu bulgularımız, daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Atopik dennatitli hastalarda deri ve burun gibi taşıyıcı alanlardan *S. aureus* kontaminasyonu olduğu, bu kontaminasyonun hem hastaların kendileri, hem de onlarla temas eden kişiler açısından oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Bu durum, bir taraftan mevcut hastalığı alevlendirirken, bir taraftan da toplum sağlığı açısından tehdit oluşturur. Bu hastalarda el yüzeyinde *S. aureus* kolonizasyonunun varlığı, elle bakterilerin yayılını göz önüne alındığında, epidemiyolojik açıdan daha da önem kazanır. Yapılan bazı araştırmalarda, mevcut tedaviye ek olarak kullanılan topikal antiseptiklerin tedaviyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (22). Sonuç olarak, atopik dennatitli hastaların ellerinin, hatta tüm vücut yüzeylerinin antibakteriyel

bir sabunla yıkanmasının, topikal antibiyotiklerle *S. aureus* kolonizasyonunun engellenmesinin, lokal kontaminasyonu önlemek ve tedavi başarısını arttırmak açısından oldukça etkili olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews' Diseases of the Skin*. 8. Baskı. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990: 68-74.
2. Lacour M, Hauser C. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 491-522.
3. Nishijima S, Namura S, Kawai S, Hosokawa H, Asada Y. *Staphylococcus aureus* on hand surface and nasal carriage in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 677-9.
4. Dahi MV. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 840-6.
5. Cooper KD. Atopic dermatitis; Recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 128-37.
6. Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1996; 135: 528-32.
7. Aly R, Howard I. Microbial flora of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 780-2.
8. Hoeger PH, Lenz W. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: Prevalence, persistence and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 1992; 165: 1064-8.
9. Hauser C, Wuctrieb B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend W et al. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica* 1985; 170: 35-9.
10. Finley AY, Nicholl SS, Kings CS, Marks R. The dry non-eczematous skin associated with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1980; 102: 249-56.
11. Ropge JL, Hanifin JM. Immunodeficiencies in severe dermatitis: depressed chemotaxis and lymphocyte transformation. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1391-6.
12. Hanifin JM, Ropge JL. Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1383-6.
13. Hanifin JM, Hamburger HA. Staphylococcal colonization, infection and atopic dermatitis- association, not etiology. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 563-5.
14. Mc Fadden JP, Noble WC, Camp RDR. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 631-2.
15. Nordwall SL, Lindgren L, Johansson SGO. IgE antibodies to pityrosporum orbiculare and staphylococcus aureus in patients with very high serum total IgE. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 756-61.
16. Leung D Y M, Harbeck R, Bina P. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1378-80.

17. Ncuber Iv, Koning W. Effects of staphylococcus aureus cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxin B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG) synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. *Immunology* 1992; 75: 23-8.
18. Skov L, Baadsgaard O. Superantigens. Do they have a role in skin diseases?' *Arch Dermatol* 1995; 131: 829-32.
19. Strange P, Skov L, Lisby S et al. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132:27-33.
20. Leyden JE, Marples RR, Kligman A M . Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-30.
21. Monti G, Tonetto P, Mostert M, Oggero R. Staphylococcus aureus skin colonization in infants with atopic dermatitis. *Dermatology* 1996; 193:83-7.
22. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M et al. Comparative effects of two topical antiseptics (Clorhexidine vs KM n 0 4) on bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; Suppl. 176:132-4.