

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA NAZAL *STAPHYLOCOCCUS*
AUREUS TAŞIYICILIĞI VE TOKSİN GENLERİNİN TESPİTİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ali DURMAZ

Danışman

Doç. Dr. Nizami DURAN

HATAY-2014

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA NAZAL *STAPHYLOCOCCUS*
AUREUS TAŞIYICILIĞI VE TOKSİN GENLERİNİN TESPİTİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ali DURMAZ

Danışman

Doç. Dr. Nizami DURAN

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
1001Y0105 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY-2014

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA NAZAL *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* TAŞIYICILIĞI VE TOKSİN GENLERİNİN TESPİTİ

Yüksek Lisans Tezi
Ali DURMAZ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 17/01/ 2014 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı :Doç Dr Nizami DURAN
Üye :Doç Dr Burçin ÖZER
Üye :Doç Dr Cemil TÜMER

Bu tez, Enstitümüz Mikrobiyoloji (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Yaşar ERGÜN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

.../.../....

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesi, yürütülmesi, tezin yazılması aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini her zaman biz öğrencileriyle paylaşan değerli danışman hocam Doç. Dr. Nizami DURAN'a,

Yüksek lisans eğitimimde emeği geçen Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Burçin ÖZER ,ve Doç. Dr. Gülnaz ÇULHA 'ya

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta bakteriyoloji laboratuvarı olmak üzere tüm laboratuvar çalışanı arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitimim süresince hep yanımda olan desteğini hiç eksik etmeyen arkadaşlarım Naciye ERYILMAZ, Cansu ÖNLEN, ve Hayat ASLAN'a

Benden hiçbir zaman yardımını, samimiyetini, güler yüzünü ve en önemlisi de dostluğunu esirgemeyen, tezimin her aşamasında bana her anlamda yardımcı olan sevgili arkadaşım, Suphi BAYRAKTAR'a

Hayatımın her döneminde yanımda olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, biricik eşim Türkan DURMAZ'a

Çok teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>S. aureus</i> Nazal Taşıyıcılığının Epidemiyolojisi	4
2.2. <i>S. aureus</i> Taşıyıcılığı ve Klinik Etkileri.....	5
2.3. Nazal Taşıyıcılığın Eradikasyonu	7
2.4. Profilaksi Maliyet Etkinliği	9
2.5. Aşılama.....	10
2.6. Kronik Ürtiker (KÜ) Spekturumu	11
2.6.1. Patofizyoloji	12
2.6.2. Yüksek Affiniteli IgE Reseptörlerinin α -zincirlerine Karşı Oluşan Otoantikorlar.....	14
2.6.2.1. KÜ’de Fc ϵ RI α Otoantikorlarının Spesifitesi	15
2.6.3. Kronik Ürtikerde Potansiyel Patojenik Anormallikler	16
2.6.4. Klinik Bulgular.....	16
2.6.5. Tanı.....	17
2.6.6. Değerlendirme	20
2.6.7. Tedavi.....	21
2.6.7.1. H ₁ -Antagonistleri.....	22
2.6.7.2. H ₂ -Antagonistleri.....	23
2.6.7.3. Kortikosteroidler.....	24
2.6.7.4. Diğer İkinci ve Üçüncü Nesil Ajanlar	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Örneklerin Alınması.....	26
3.2. Örneklerin Ekimi	26
3.3. Araç ve Gereçler.....	27
3.3.1. Araçlar.....	27
3.3.2. Kimyasal Maddeler	27
3.4. Örneklerin Toplanması ve Kültivasyon	28
3.5. Kullanılan Besiyerleri, Solüsyonlar	29

3.5.1. Kanlı Agar	29
3.5.2. Mannitol Salt Agar	29
3.5.3. Gram Boyama	29
3.5.4. Katalaz Testi:.....	30
3.5.5. Koagülaz Testi:	30
3.5.6. Triptik Soy Buyyon (Saklama Besiyeri)	30
3.5.7. Fosfat Buffer Tamponu (PBS)	30
3.6. Genomik DNA ekstraksiyonu	31
3.7. PCR Amplifikasyonu	34
3.7.1. 50X TAE Elektroforez Tamponu (1 litre).....	38
3.7.2. Yükleme (Loading) Tamponu (6X)	38
3.8. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi Tekniği ile Görüntülenmesi	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 4.1. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda <i>S.aureus</i> nazal taşıyıcılık yüzdeleri.	40
Şekil 4.2. Kronik ürtiler hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda toksin genleri sıklığı.	41
Şekil 4.3. Kronik ürtiler hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda bazı virülens genlerinin sıklığı	43
Şekil 4.4. <i>PVL</i> geninin PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü. 43	
Şekil 4.5. <i>Seg</i> geninin PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü. . 44	
Şekil 4.6. <i>Sei</i> geninin PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü . . 44	

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Kronik Ürtiker Nedenleri.....	19
Çizelge 1.2. Kronik ürtiker için muhtemel laboratuvar değerlendirmeleri.....	20
Çizelge 1.3. Sık kullanılan birinci nesil H ₁ -antagonistleri.....	22
Çizelge 1.4. Sık kullanılan ikinci nesil H ₁ -antagonistleri.....	23
Çizelge 1.5. Sık kullanılan H ₂ - antagonistleri.....	24
Çizelge 2.1. <i>S.aureus</i> izolatlarında çeşitli virülens genleri, primer dizinleri ve büyüklükleri.	33
Çizelge 2.2. <i>S.aureus</i> izolatlarında çeşitli enterotoksin genleri, primer dizinleri ve büyüklükleri.	34
Çizelge 2.3. Enterotoksin genleri için (<i>sea, seb, sec, sed, see, seg, seh, sei, sej</i>) için PCR karışımları.	35
Çizelge 2.4. <i>EtaA, mecA</i> ve <i>TST</i> gen bölgeleri için PCR karışımları.	35
Çizelge 2.5. <i>Pvl</i> ve <i>femB</i> gen bölgeleri için PCR karışımları.	36
Çizelge 2.6. Enterotoksin genleri için (<i>sea, seb, sec, sed, see, seg, seh, sei, sej</i>) ısı döngüleri	36
Çizelge 2.7. <i>EtaA, mecA</i> ve <i>TST</i> gen bölgeleri için ısı döngüleri.	37
Çizelge 2.8. <i>Pvl</i> ve <i>femB</i> gen bölgeleri için ısı döngüleri.	37
Çizelge 3.1. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda <i>S.aureus</i> nazal taşıyıcılık oranları.	40
Çizelge 3.2. Kronik ürtiler hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda toksin genleri sıklığı.	41
Çizelge 3.3. Kronik ürtiler hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda bazı virülens genlerinin sıklığı.	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µl:	Mikrolitre
µm:	Mikrometre
AIDS:	Acquired Immundeficiency Syndrome (Kazanılmış immun yetmezlik sendromu)
ALS:	Aglütinin benzeri sekans proteini
Avir:	Avirulan
bp:	Base pare (baz çifti)
CD4:	Cluster of differantiation 4 glikoproteini
CHK1p:	Histidin kinaz proteini
cm:	Santimetre
CMA+TW80:	Cornmeal Agar Tween 80 besiyeri
COS1/NIK1:	Histidin kinaz proteinleri
dk:	Dakika
DNA:	Deoksiribonükleik asit
ECM:	Ekstraselüler matriks
EDTA:	Etilendiamintetraasetik asit
ELISA:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EPA:	Epitelyal Adezin Proteini
FN:	Fibronektin
GPI:	Glikozilfosfatidilinositol
gr:	Gram
HBEC:	İnsan bukkal epitelyal hücresi
HIV:	Human immundeficiency virus
HOG:	Yüksek ozmolariteli gliserol
ITS:	Internal Transcribed Spacer
kDA:	Kilo Dalton
KOH:	Potasyum hidroksit
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
NCAC:	Non-albicans Candida türleri
ND:	Belirlenmemiş
PAS:	Periyodik Asit Schiff boyama tekniği
PBS:	Fosfat tampon solüsyonu
PCR:	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
PFGE:	Pulse Field Gel Electrophoresis
PKC:	Protein kinaz C
PL:	Fosfolipaz
PNA-Fish:	Peptid nükleik asitli <i>in situ</i> floresan hibridizasyon yöntemi
RAPD:	Randomly Amplified Polymorphic DNA
RFLP:	Restriction Fragment Length Polymorphism
RGP:	Ribozomal protein gen
RIA:	Radioimmuno Assay

RNA:	Ribonükleik asit
rpm:	Rotation per minute (dakikadaki tur sayısı)
RT-PCR:	Reverse transcription – PCR
SAP:	Aspartil proteinaz
SDA:	Sabouraud Dextrose Agar besiyeri
sn:	Saniye
TAE:	Trisasetat EDTA
Tgase:	Transglutaminaz
UV:	Ultravirole
Vir:	Virulan
Wt:	Wild type

ÖZET

Kronik Ürtiker Hastalarında Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı ve Toksin Genlerinin Tespiti

Kronik ürtiker, deri ve müköz membranların ödemiyle karakterize bir hastalıktır. Birçok çalışmada hastalığa yol açan faktörlerden bahsedilse de, hastaların çoğunda (%70-75) etioloji bilinmemektedir. İnfeksiyonlar özellikle kronik infeksiyonlar hastalığının oluşumundan en sık sorumlu tutulan sebepler arasında gösterilmektedir. Biz bu çalışmada kronik ürtiker tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubu nazal sürüntü örneklerinde *S.aureus* frekansını ve bu kökenlerde *mecA*, *femA*, *femB*, *pvl* ve *etaA* genlerinin ile enterotoksin genlerinin (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *se* ve *sej*) varlığını mütipleks PCR yöntemiyle belirlemeyi amaçladık. Çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji polikliniklerine başvuran 121 ürtiker hastası ve 176 sağlıklı gönüllü üzerinde yapıldı. Nazal sürüntü örnekleri bakteriyel üreme için kanlı agar da 37 °C’de 48 saat h inkübe edildi. *S.aureus* kökenlerinde virulans ve enterotoksin (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *se* ve *sej*) genlerinin varlığının araştırılması için mütipleks PCR yöntemi kullanıldı. Elde edilen bilgiler, chi-square testiyle istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmada kronik hastalar arasında *S.aureus* taşıyıcılık oranı %67.8 (82/121), sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %20.1 (36/179) olarak tespit edildi. Çalışmada *S.aureus* kökenlerinde metislin direnç geni sıklığı kronik ürtiker hastaları arasında %15.9 olarak bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda metisilin direnci %2.8 olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farkın olduğu tespit edilmiştir ($P<0.001$). Bu iki grup arasında benzer şekilde bir ilişki *pvl* geni varlığında da tespit edilmiştir. Panton-Valentine geni frekansı kronik ürtiker hastalarından izole edilen 82 *S.aureus* kökeninden 47 (%57.3)’ sinde pozitif olarak saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda 36 *S.aureus* kökeninden sadece 3 kökende *pvl* varlığı tespit edilmiştir (%8.3). Bu iki grup arasında *pvl* geni varlığı açısından yine istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark bulunmuştur. Bu çalışmada kronik ürtiker hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca metisilin direnci ve *pvl* genleri gibi virulans genleri ile enterotoksin genleri frekansları da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik ürtiker hastalarından izole edilen *S.aureus* kökenlerinin yüksek derecede virulan suşlar taşıdığı tespit edilmiştir. Bu virulan suşlar hem kendileri hem de diğer insanlar için potansiyel bir tehlike oluşturabilir. Bu hastaların *S.aureus* nazal taşıyıcılı bakımından periyodik olarak taranması ve tedavi edilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik ürtiker, *S.aureus*, nazal taşıyıcılık, gen, virulans.

ABSTRACT

Detection Of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage And Toxin Genes In Chronic Urticaria Patients

Chronic urticaria is a disorder that is characterized by oedema of the skin and mucous membranes. Although it is mentioned about the causes of the disease in many studies, the etiology in majority of patients (70-75%) is unknown. Infections, especially chronic infections are most commonly held responsible for chronic urticaria. In this study, we aimed to the rate of *S.aureus* nasal carriage and the frequency of enterotoxins (*sea, seb, sec, sed, see, seg, seh, se ve sej*) and *mecA, femA, femB, pvl* and *etaA* genes in nasal swab samples of urticaria patients and healthy control group. The patients were included to admitted to the dermatology clinics with the diagnosis of chronic urticaria at Mustafa Kemal University Faculty of Medicine Research and Application Hospital. Nasal swab samples were taken from both urticaria patients and healthy control group. Nasal swab specimens were incubated at 37 ° C degrees for 48 h, and inoculated to blood agar for bacterial growth. The multiplex PCR technique was selected for the determination of virulence (*mecA, femA, femB, pvl* and *etaA*) and enterotoxins genes. (*sea, seb, sec, sed, see, seg, seh, se and sej*). The nasal carriage rate in chronic urticaria and healthy controls was detected as 67.8% (82/121) and 20.1% (36/179), respectively. In this study, while the rate of methicillin resistance gene in *S. aureus* isolates was found as 15.9% of patients with chronic urticaria, that rate was found to be 2.8%. in healthy controls. This statistically significant difference was determined to be between these two groups (P <0.001). Between these two groups, a similar relationship was also detected in the presence of *pvl* gene. While, Panton-Valentine gene frequency was detected as positive in 47 (57.3%) of 82 *S.aureus* strains isolated from patients with chronic urticaria, the presence of *pvl* gene frequency in 36 *S. aureus* isolates was detected in only 3 strains (8.3%) in the healthy control group. In this study, nasal carriage of *S. aureus* in patients with chronic urticaria was found to be significantly higher than the control group. Also, the frequencies of virulence (methicillin and *pvl* genes etc.) and enterotoxin genes and were significantly higher in chronic urticaria patients than the control group. *S.aureus* strains isolated from patients of chronic urticaria have been found to carry highly virulent strains. This virulent strains can source of a potential hazard for both themselves and the other people. Of these patients, nasal carriage of *S. aureus* in terms of periodic screening and treatment we recommend that these patients should be screened and treated in terms of nasal carriage of *S. aureus* periodically.

Key words: Chronic urticaria, *S.aureus*, nasal carriage, genes, virulence

1. GİRİŞ

Kronik ürtiker, popülasyonun %10-15'inde görülebilen, deri ve müköz membranlarda ödem ile karakterize ve en az 6 hafta boyunca hemen hemen her gün ürtiker atakları ile seyreden ve hastaları psiko-sosyal yönden de etkileyen önemli bir hastalıktır. Etiyolojisinde birçok faktörden bahsedilmektedir. Ancak, gerçek etiyoloji kapsamlı araştırmalara rağmen çoğu hastada tam olarak bilinmemektedir. İlaçlar, infeksiyon ve infestasyonlar, inhale edilen allerjenler, gıdasal ürünler ve katkı maddeleri, sistemik hastalıklar ve duyarlılık, hastalığın etiyolojik faktörlerinin başında gelmektedir. Hastalar diş, paranazal sinüs, üriner sistem veya safra kesesi infeksiyonları, kronik farenjit, fekal parazitler ve parazit serolojisi gibi infeksiyon odaklarına göre değerlendirilmektedir (Braun-Falco ve ark. 2000).

S. aureus insanlarda ve bazı hayvanlarda deri ve müköz membranlarda kolonize olmaktadır. Yapılan araştırmalara göre burun delikleri girişi, bu mikroorganizmanın en sık izole edildiği bölge olarak belirlenmiştir (Moreira ve ark. 2003). Çalışmalarda *S.aureus* ve taşıyıcılık konusunda persiste taşıyıcılık, intermitent taşıyıcılık ve taşıyıcı olmama terimleri kullanılmaktadır. Sağlıklı bireylerin %10-35'inde *S.aureus* taşıyıcılığının olduğu bildirilmekte olup bu kişilerde persiste taşıyıcılık sözkonusudur. Daha büyük oranda bir bölümde (%20-75) intermitent *S. aureus* taşıyıcılığının ve %5-50 oranında arasında sağlıklı kişinin ise non-carrier (taşıyıcı) olmadığı bilinmektedir (Moreira ve ark. 2003).

Genotiplendirme çalışmaları persiste taşıyıcıların zaman içerisinde sadece bir *S.aureus* suşu taşıdığı ve intermitent taşıyıcıların ise birden fazla değişik suş taşıdığını göstermiştir (Daschner ve ark. 2005). *S. aureus* yükü persiste taşıyıcılarda, intermitent (intermitans) taşıyıcılara oranla daha fazladır ve bulaşıcılık ve infeksiyon riski dolaylı olarak daha yüksektir (Pawlowicz R ve Panaszek 2004). Çocuklarda persiste taşıyıcılık erişkinlere oranla daha fazladır ve birçok kişide 10 ve 20'li yaşlar arasında persiste taşıyıcılıktan intermitent taşıyıcılığa veya taşıyıcı olmamaya (non-carriage) geçişler görülmüştür (Pasqui ve ark. 2004). Kolonizasyon paternlerinde bu farklılıklara neden olan sebepler hala bilinmemektedir. Çalışmalar genel popülasyonda çok kısa bir dönem içerisinde hem persiste hem de intermitent taşıyıcılıkta %35 gibi bir prevalansa işaret

etmektedir (Oteifa ve ark. 1998, Wolfrom ve ark. 1996). Taşıyıcılık oranı önemli ölçüde artmış olan hasta alt grupları, insülin bağımlı *diabetes mellitus* hastaları, hemodiyaliz hastaları veya kronik ambulatoriyer periton diyaliz hastaları (CAPD), intravenöz ilaç kullanan kişiler, *S. aureus* deri infeksiyonu olan hastalar, karaciğer disfonksiyonu olan hastalar ve HIV hastaları olarak sayılabilir (Oteifa ve ark. 1998, Wolfrom ve ark. 1996).

Staphylococcus aureus hem toplum kökenli hem de hastane infeksiyonlarının, en yaygın nedenidir. Dünya genelinde bu patojenin, çeşitli antibiyotiklere karşı artan direnci, *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir. Bu infeksiyonların önlenmesi için, acilen etkin yöntemler geliştirilmelidir. *S. aureus* nazal taşıyıcılığı olan bireyler bu patojenle infekte edilme riskleri daha fazla olan kişilerdir. İnsanlarda burun boşluğu, *S. aureus* kolonizasyonu için en uygun bölgedir ancak, taşıyıcılığı belirleyen faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. *S. aureus*'un nazal taşıyıcısı olan hastalardan eradikasyonu, spesifik hasta gruplarında (hemodiyaliz hastaları, genel cerrahi hastaları gibi) infeksiyonu önlemek açısından oldukça önemlidir. *S. aureus* nazal taşıyıcılığı ve infeksiyon mekanizmaları hakkında yeni korunma stratejileri geliştirilmelidir.

Staphylococcus aureus, insanlarda hem bir kommensal hem de klinik açıdan önemli infeksiyonların en önemli sebebidir (Braun-Falco ve ark. 2000). İlaç dirençli *S.aureus* özellikle de metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oluşturulan infeksiyonlar, dünya genelinde hızla artmaktadır. MRSA infeksiyonlarına karşı en etkili terapötik ajan vankomisinidir. Vankomisin dirençli MRSA suşlarının izolasyonu son zamanlarda ABD'de endişe uyandırmaya başlamıştır (Fukuda ve ark. 2007). Ayrıca, stafilokok infeksiyonlarının önlenmesi MRSA suşlarının ortaya çıkması ve yayılmasının önlenmesi açısından da oldukça önemlidir.

S. aureus oldukça zengin toksinleri bulunan bir mikroorganizmadır. *S. aureus*'un sitolitik ve hücre membranında hasarlar oluşturan (Panton-Valentin Lokosidin (PVL),eksfolyasyon oluşturan (eksfolyatif toksin,etaA) ve çok sayıda enterotoksinleri (A-G, G-I) ve toksik sok sendrom toksin-1 (TSST-1) gibi çok sayıda toksin üretme yeteneğinde olan mikroorganizmalardır.

S. aureus nazal taşıyıcılığı ve stafilokok kökenli hastalıklar arasındaki ilişki, ilk olarak, fronkül üzerinde çalışan Danbolt tarafından, 1931'de ortaya konmuştur (Federman ve ark. 2003). Penisilin dirençli *S. aureus* hastane infeksiyonları insidansındaki artış, stafilokok kökenli infeksiyonların daha iyi anlaşılabilmesi için, 1947'den beri

vurgulanmaktadır. Daha sonraları yapılan çalışmalar da Danbolt'u desteklemiştir (Alcaraz Calderon ve ark. 2003, Moreira ve ark. 2003, Daschner ve ark. 2005, Pasqui ve ark. 2004, Oteifa ve ark. 1998). *S. aureus* nazal taşıyıcılığı ve infeksiyonu arasındaki ilişki, aynı faj tiplerine veya aynı genotipe sahip olmalarından ileri gelmektedir (Pasqui ve ark. 2004, Wolfrom ve ark. 1996). Ayrıca, bir antistafilokok ajanın nazal yolla uygulaması, geçici bir süreliğine burun ve diğer vücut bölgelerinde dekolonizasyona neden olarak infeksiyonun önüne geçmeyi sağlayabilmektedir (Buchter ve ark. 2003).

Biz bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji polikliniklerine başvuran ve kronik ürtiker tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubu nazal sürüntü örneklerinde;

S.aureus frekansını belirlemeyi,

İzole edilen *S.aureus* kökenlerinde

- *mecA*, *femA*, *femB*, *pvl* ve *etaA* genlerinin varlığını,

- *S.aureus* kökenlerinde *tsst*, *pvl* (Panton Valentin Lökositin), *etaA*, *femA* ve *B* genleri ile in varlığını, enterotoksin genlerinin (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *se* ve *sej*) varlığını mültipleks PCR yöntemiyle belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Staphylococcus aureus insanlık tarihindeki en önemli infeksiyon etkenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kanada’da yapılan geniş bir sürveyans çalışmasına göre (Laupland ve ark. 2003) her yıl, her 100.000 kişiden yaklaşık 30’unda invazif infeksiyonların Şekillendiği bildirilmiştir. Toplumun yarısından daha az ya da daha fazlasında, hastanelerde ise eşit oranda ortaya çıkmaktadır. İnvazif infeksiyonla ilişkili mortalitenin %19, yıllık ölüm oranının ise 5/100.000 olduğu bildirilmektedir. (Laupland ve ark. 2003). *S. aureus* yüksek nozokomiyal infeksiyon insidansı ve insandan insana bulaş eğiliminden ötürü gerçek bir nozokomiyal patojen olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda hastanelerde *S. aureus* rezervleri ve bulaşma kaynakları belirlenmiştir. Hastanelerde kros infeksiyon riskini azaltmak için koruyucu önlemler geliştirilmiştir (Williams ve ark. 1966). Günümüzde hastane idarelerinde gerekli önlemler alındığında kros infeksiyonların büyük ölçüde önüne geçildiği görülmektedir. Ancak *S. aureus* hala en önemli nozokomiyal patojen olarak değerlendirilmektedir. Bu durum kısmen kros infeksiyon korunma prosedürlerinin tam olarak yerleşmemiş olmasından ileri gelmektedir. Fakat kros infeksiyonlardan korunma ilkeleri uygulansa dahi birçok hasta hala *S. aureus* ile infektedir. Yayınlanmış alışmalar, infeksiyonlara neden olan birçok suşun tek tip olduğunu ortaya koymuştur (von Eiff ve ark. 2001, Wertheim 2004, Kalmeijer ve ark. 2002). Bu infeksiyonlar için en önemli kaynağın hastanın kendi florası olduğu bildirilmiştir.

2.1. *S. aureus* Nazal Taşıyıcılığının Epidemiyolojisi

S. aureus insanlarda ve bazı hayvanlarda deri ve müköz membranlarda kolonize olmaktadır. Yapılan araştırmalara göre burun delikleri girişi, bu mikroorganizmanın en sık izole edildiği bölge olarak belirlenmiştir (Williams 1963). Çalışmalarda *S.aureus* ve taşıyıcılık konusunda persiste taşıyıcılık, intermitent taşıyıcılık ve taşıyıcı olmama terimleri kullanılmaktadır. Sağlıklı bireylerin %10-35’inde *S.aureus* taşıyıcılığının olduğu bildirilmekte olup bu kişilerde persiste taşıyıcılık sözkonusudur. Daha büyük oranda bir bölümde (%20-75) intermitent *S. aureus* taşıyıcılığının ve %5-50 oranında arasında sağlıklı kişinin ise non-carrier (taşıyıcı) olmadığı bilinmektedir (Williams 1963).

Genotiplendirme çalışmaları persiste taşıyıcıların zaman içerisinde sadece bir *S.aureus* suşu taşıdığı ve intermitent taşıyıcıların ise birden fazla değişik suş taşıdığını göstermiştir (Noble 1964). *S. aureus* yükü persiste taşıyıcılarda, intermitent (intermitans) taşıyıcılara oranla daha fazladır ve bulaşıcılık ve infeksiyon riski dolaylı olarak daha yüksektir (Williams ve ark. 1966). Çocuklarda persiste taşıyıcılık erişkinlere oranla daha fazladır ve birçok kişide 10 ve 20'li yaşlar arasında persiste taşıyıcılıktan intermitent taşıyıcılığa veya taşıyı olmamaya (non-carriage) geçişler görülmüştür (Armstrong-Esther ve Smith 1976). Kolonizasyon paternlerinde bu farklılıklara neden olan sebepler hala bilinmemektedir.

Çalışmalar genel popülasyonda çok kısa bir dönem içerisinde hem persiste hem de intermitent taşıyıcılıkta %35 gibi bir prevalansa işaret etmektedir (Kluytmans 1997, Nouwen 2001). Taşıyıcılık oranı önemli ölçüde artmış olan hasta alt grupları, insülin bağımlı *diabetes mellitus* hastaları, hemodiyaliz hastaları veya kronik ambulatuvar periton diyaliz hastaları (CAPD), intravenöz ilaç kullanan kişiler, *S. aureus* deri infeksiyonu olan hastalar, karaciğer disfonksiyonu olan hastalar ve HIV hastaları olarak sayılabilir (Kluytmans 1997, Nouwen 2001).

2.2. *S. aureus* Taşıyıcılığı ve Klinik Etkileri

S. aureus taşıyıcılığı çeşitli infeksiyonların gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu risk faktörü cerrahi hastalar (genel cerrahi, ortopedi ve göğüs cerrahisi), hemodiyaliz hastalar, CAPD hastalar, HIV ile infekte hastalar ve yoğun bakım ünitesindeki hastalar üzerinde geniş ölçüde çalışma alanı bulmuştur. Von Eiff ve ark.. (von Eiff 2001) yaptıkları bir prospektif çalışmada nazal suşların ve sonrasında oluşan bakteriyemik suşların vakaların %80'inde aynı genotipe sahip olduklarını detaylı bir şekilde örneklendirmiştir. Wertheim ve ark.. (Wertheim ve ark. 2004) cerrahi hastalar dışındaki hastalar üzerinde taşıyıcılar ve taşıyıcı olmayanlarda (n=14008) bakteriyemi insidensi konusunda çalışmışlar, çalışmada *S. aureus* nazal taşıyıcılığının, taşıyıcı olmayanlara göre nozokomiyal *S. aureus* bakteriyemisi riskini önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir (Wertheim ve ark. 2004). Taşıyıcılardaki bakteriyemik suşların vakaların yaklaşık %80'inde nazal suşlarla aynı genotipe sahip oldukları gösterilmiştir. Öte yandan

S. aureus ilişkili ölümler taşıyıcı olmayanlarda gelişen bir enfeksiyona bağlı olarak 4 kat daha yüksek seyretmektedir (Wertheim ve ark. 2004).

Hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* vasküler giriş bölgesi ve bakteriyemilerde enfeksiyona en sık sebep olan etken olarak değerlendirilmektedir (Boelaert 1994). İnfeksiyon oranı taşıyıcı hemodiyaliz hastalarında daha yüksek olup 1.8'den 4.7'ye değişen göreceli risk oranıyla *S. aureus* izolatlarının her zaman daha önce hastanın burun deliklerinden alınan izolatlardan biriyle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Tedavi gören CAPD hastalarında *S. aureus*, kateter çıkış bölgesi ve tünel enfeksiyonlarının sebebi olarak ortaya konmuştur. Taşıyıcılık için gözlemlenen göreceli risk faktörleri hemodiyaliz hastalarınınkinden dahi yüksek bulunmuştur. CAPD hastalarında da nazal ve enfeksiyöz suşların birçok vakada klonal olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir.

HIV pozitif hastalarda sık sık nükseden artan *S. aureus* bakteriyemisi ve derin yumuşak doku enfeksiyonları oranlarının araştırıldığı bir çalışmada AIDS hastaları ile HIV pozitif asemptomatik hastalar arasında bile yüksek oranlar tespit edilmiştir. *Nguyen* ve ark.. (Nguyen 1999) nazal taşıyıcılığın bu hasta popülasyonunda oldukça önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalarda nazal taşıyıcılığın trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi almayan hastalar arasında daha yaygın olduğu belirtilmiştir.

Koagülaz negatif stafilokoklardan sonra *S. aureus* intravasküler kateter ilişkili bakteriyemilerden sorumlu ikinci en yaygın mikroorganizma olarak değerlendirilmektedir (Schaberg ve ark. 1991). *Pujol* ve ark.. (Pujol ve ark. 1996) bir yoğun bakım ünitesinde gelişen bakteriyemileri incelemişler ve *S. aureus* kaynaklı bakteriyemilerin çoğunun intravasküler kateter kökenli olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada *S. aureus* taşıyıcılarının *S. aureus* bakteriyemisi gelişim riskinin 12.4 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (Noble ve ark. 1964).

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) taşıyıcılığı enfeksiyondan korunma ve tedavide özel bir problemi de beraberinde getirmektedir. Nazal MRSA taşıyıcılarının nozokomial enfeksiyonlar için daha fazla risk taşıdığı ve duyarlı suşları taşıyanlara oranla daha yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiği bildirilmiştir (Pujol ve ark. 1996, Selvey 2000).

2.3. Nazal Taşıyıcılığın Eradikasyonu

S. aureus infeksiyonundan korunmak için *S. aureus* nazal taşıyıcılığın ortadan kaldırılması (eliminasyonu) en doğru strateji olarak görünmektedir. *S. aureus* kolonizasyonunun önüne geçmek için mupirosin kullanımı 1980'lerin sonunda başlamıştır. Mupirosin profilaksisi alan kalp göğüs cerrahisi hastaları (n= 868) ve daha önce kalp göğüs cerrahi operasyon hikayesi olan (mupirosin tedavisi almayan) kontrol grubunun (n= 928) karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubunda cerrahi yara infeksiyon oranının (%7.3) kontrol grubuna (%2.8) göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (p < 0.001).

Son zamanlarda yapılan genel cerrahi ve ortopedi hastaları üzerinde yapılan iki çalışmada mupirosinin etkisini ortaya koyan mupirosin kullanımının oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Kalmeijer ve ark. 2002, Perl ve ark. 2002). *Perl* ve ark.adaşlarının (Perl ve ark. 2002) yaptığı bir çalışmada ise hem mupirosin tedavisi alan, hem de plasebo uygulanan taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan 3864 hasta dahil edilmiş, %2.3 mupirosin tedavisi alan hastaların %2.3'ünde ve tedavi almayanların ise %2.4'ünde *S.aureus*'un sebep olduğu cerrahi yara infeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (Perl ve ark. 2002). Mupirosin tedavisi alan nazal *S. aureus* taşıyıcılık oranı %83.4 oranında elimine edildiği bildirilirken, plasebo grubu hastalarında ise bu oranın %27.4'lerde kaldığı tespit edilmiştir. *S. aureus* nazal taşıyıcıları arasında (n=891) mupirosin alanların % 4'ünde nozokomiyal kökenli *S. aureus* infeksiyonu görülmüş olup, plasebo alanlarda bu oran % 7.7 olarak hesaplanmıştır. Ortopedik cerrahi hastaları arasında yapılan bir çalışmada nazal taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan hastalar arasında toplam 614 hastaya sırasıyla mupirosin tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalarda preoperatif nazal taşıyıcılık oranı yaklaşık olarak %30 idi, nazal taşıyıcılığın eradikasyonu mupirosin tedavi grubunda oldukça yüksek olarak tespit edildi. Mupirosin tedavisi sonucu hastaların %83.5'unda *S.aureus* eradikasyonunun yapıldığı bildirilmiştir (Kalmeijer ve ark. 2002).

Wertheim ve ark.(2004). cerrahi hastası olmayan bir *S. aureus* taşıyıcı popülasyonunda rastgele bir plasebo kontrollü çalışma yapmış, çalışmada 17500'den fazla hasta taranmıştır. Taşıyıcılar nazal kültürde *S. aureus* üremesinden sonra kısa süreli mupirosin (n= 793) ve plasebo (n= 809) uygulamasına tabi tutulmuşlar ve neticede bu iki

grup arasında hospitalizasyon süresince mortalite oranlarında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0.05$). Her protokol grubunda mupirosin profilaksisinin nozokomiyal *S. aureus* infeksiyonu görülme süresini 13 günden 32 güne kadar uzattığı belirlenmiştir ($p=0.02$). Bu da, hospitalizasyon süresi uzayan hastalarda hastaneye kabul esnasında 1 doz mupirosin uygulaması yeterli olmayabildiğini göstermektedir. Buna ek olarak burundan topikal olarak yapılan uygulamanın istenen etkiyi doğurup doğurmadığı da sorgulanmalıdır. Sonuç olarak tedavi başlatıldığında bu düşük risk popülasyonda etkinin öngörülenden daha az olacağı unutulmamalıdır.

Hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* nazal taşıyıcılığının eradikasyonunda çeşitli oral ve topikal antibiyotikler kullanılmaktadır (Chow ve Yu 1989). Nazal basitrasin ve rifampisin birlikte kullanıldığı hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* infeksiyonlarında büyük ölçüde azalma olduğu bildirilmiştir. Zaman içerisinde rifampisin dirençli suşların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Kısa süreli tedaviler ve kombine uygulamalar dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında mupirosinin etkisi kapsamlı bir şekilde araştırıldığı bir çalışmada nazal *S. aureus* taşıyıcıları 2 hafta süreyle günde 3 doz ve daha sonra toplam 9 ay boyunca günde 3 doz mupirosin tedavisi almışlar, uygulamadan sonra *S. aureus* infeksiyon oranında önemli ölçüde azalma kaydedildiği bildirilmiştir (Schaberg ve ark. 1991, Boelaert ve ark. 1989).

Periton diyaliz hastalarında burun deliği girişinde *S. aureus* dekolonizasyonunun etkilerinin çalışıldığı bir başka çalışmada ise rifampisinin CAPD hastalarında aralıklarla uygulanarak değerlendirilmiştir (Zimmerman ve ark. 1991). Çalışmada *S. aureus* peritonit oranında önemli bir azalma gözlenmemiştir. CAPD hastalarından oluşan bir popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada mupirosin tedavis alan *S. aureus* nazal taşıyıcılarında *S. aureus* peritoniti oranının önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Perez-Fontan ve ark. 1993). Tedavi grubu ve tedavi almayan grup karşılaştırıldığında özellikle Gram negatif bakterilerin oluşturduğu peritonitler başta olmak üzere tüm peritonit vakalarında azalma olmadığı saptanmıştır. Özellikle 3 ay sonra sık sık rekolonizasyonun şekillendiği görülmüştür. Çalışmada nazal taşıyıcılara günde 2 kez olmak kaydıyla toplam 5 gün boyunca mupirosin tedavisi uygulanmış ve bu uygulama her 4 haftada bir yinelenmiştir. Toplam 1144 hastanın takip edildiği çalışmada 267 *S. aureus* taşıyıcısı tespit edilmiştir

(%23.3). Tedavi grubunda *S. aureus* infeksiyonlarında önemli oranda daha az olduğu belirlenmiştir. Mupirosin direncinin CAPD hastaları gibi gruplarda uzun süreli tedavi protokolleri sonrasında gelişebildiği unutulmamalıdır. *S. aureus* nazal taşıyıcılığının önlenmesi infeksiyon oranlarını azaltacaktır.

2.4. Profilaksi Maliyet Etkinliği

Maliyet etkinliği çalışmaları hemodiyaliz hastaları, periton diyaliz hastaları ve göğüs cerrahisi hastalarında mupirosin tedavisi üzerinde yapılmıştır (VandenBergh ve ark. 1996, Bloom ve ark. 1996, Davey ve ark. 1999). Bloom ve ark.. (Bloom ve ark. 1996) üç idari strateji geliştirmişlerdir: (i) *S. aureus* taşıyıcısı olan ve ark.a ark.aya 5 gün boyunca günde 2 doz mupirosin tedavisi alan her hasta, her 3 ayda bir takip edilmelidir. (ii) Her hasta taşıyıcılık durumuna bakılmaksızın haftada 3 gün günde 2 doz olacak şekilde tedavi edilmelidir. (iii) Koruyucu hiçbir tedbir alınmayacak, sadece infeksiyonlar tedavi edilmelidir. Hemodiyaliz hastalarında *S. aureus* infeksiyonlarının %75 kadarının nazal taşıyıcılıkla ilgili olduğu düşünülmekte ve *S. aureus* infeksiyonlarına neden olan taşıyıcılığın eliminasyonunu %45'den %55'e yükselttiği bilinmektedir. Her bin diyaliz hastası için 784 bin Amerikan doları, ikinci stratejinin kayıtlarına göre ise her bin diyaliz hastası için yıllık 1.117 bin Amerikan doları olarak belirlenmiştir. Her iki strateji ölümleri önleyerek hastalara yaşam kalitesi sağlamaktadır. Mupirosin kullanımına bağlı olarak zamanla gelişebilecek direnç göz önünde bulundurulduğunda ikinci stratejinin tercih sebebi olduğu bildirilmiştir.

Davey ve ark.adaşları da periton diyaliz hastalarında kontrollü bir maliyet etkinliği araştırması yapmışlar, (Davey ve ark. 1999, Mupirocin Study Group 1996) mupirosin grubundaki hastalarda antibiyotik ve hospitalizasyon masraflarının daha az olduğu tespit edilmiştir. Ancak mupirosini de içeren total antibiyotik masrafı, mupirosin grubuna göre oldukça fazladır. Vandenbergh ve ark.adaşları (VandenBergh ve ark. 1996) kalp göğüs cerrahisi hastalarında daha önce yapılmış olan bir çalışmanın sonuçları baz alınarak perioperatif intranasal mupirosin kalsiyum topikal uygulamasının maliyet değerlendirmesi yapılmış, operasyon sonrası giderlerin cerrahi yara infeksiyonu olan hastalarda infekte olmayan hastalara göre önemli ölçüde artışlar gösterdiği belirlenmiştir. Cerrahi yara infeksiyonlarının ortalama maliyeti 16878 Amerikan doları olarak tahmin edilmektedir.

Kontrol grubunda cerrahi yara infeksiyonu insidansı %7.3, mupirosin grubunda ise bu oran %2.8 olarak hesaplanmıştır. Hasta başına mupirosin maliyetinin 11 Amerikan doları olduğu düşünüldüğünde cerrahi yara infeksiyonlarından korunma protokolleri sayesinde 16633 Amerikan doları tasarruf edilmiş olmaktadır. Duyarlılık analizi sonuçları 4 değişkenin maliyet etkinliği üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Bunlar: mupirosin maliyeti, cerrahi müdahalenin etkinliği, cerrahi yara infeksiyonu maliyeti ve mupirosin kullanılmadan ortaya çıkan cerrahi yara infeksiyonu insidansıdır. Cerrahi yara infeksiyonu maliyeti tek başına bu modelde oldukça etkilidir. Bu yüzden perioperatif mupirosin uygulamasının cerrahi yara infeksiyonu oranında önemli bir maliyet azalması sağladığı görülmektedir. Sonuç olarak nozokomiyal *S. aureus* infeksiyonları ile mücadele her hasta kategorisinde infeksiyon maliyetlerine göre değişkenlik göstermektedir. Mupirosin uygulamasının cerrahi hastalar ve diyaliz hastaları üzerinde maliyet etkinliği sağladığı tespit edilirken diğer hasta gruplarında etkinliğin tartışıldığı bildirilmiştir.

2.5. Aşılama

Geçen 100 yıl içerisinde insanlarda ve sığırlarda stafilokok kökenli hastalıkların önlenmesi için birçok aşı geliştirme denemesi yapılmıştır. Ancak *S. aureus* kökenli bir infeksiyonun *S. aureus* kökenli diğer bir infeksiyona karşı koruma sağlamadığı için aşı geliştirmek oldukça zor görünmektedir. Aşı geliştirme aşamasında son kaydedilen gelişmeler bazı koruyucu önlemleri de beraberinde getirmiştir. Son zamanlarda hemodiyaliz hastaları üzerinde *S. aureus* tip 5 ve 8 kapsül polisakkaritleri konjuge aşısının kullanımına yönelik bir deneme çalışması yürütülmüştür (Shinefield ve ark. 2002). Bu iki tipin, tüm klinik izolatların %85'i olarak hesap edilmiş ve nötrofiller tarafından *in vitro* tipe özgü opsofagositik etkinliği indüklemiş ve hayvanlarda koruma sağladığı görülmüştür. Çalışmada aşının 40 hafta boyunca *S. aureus* bakteriyemisine karşı kısmen koruma sağladığı ve daha sonra antikor seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür. Hastaların yaklaşık %90'ı aşuya cevap vermiş ve aşı etkinliğinin azalması spesifik antikor seviyelerindeki azalma ile paralellik göstermiştir. Etki tam anlamıyla *S. aureus* taşıyıcılarında infeksiyon oranlarında azalmaya bağlı olarak şekillenmiştir. Bu aşının

etkinliği konusunda veya *S. aureus* infeksiyonu riski taşıyan diğer hasta gruplarında bu aşının fark.lı modelleriyle çalışmak oldukça ilgi çekici sonuçlar doğurabilecektir.

Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında yapılan çalışmalar, *S. aureus* infeksiyonlarında 3-4 kat azalma oduğu bildirilmiştir. Hemeodiyaliz hastaları için mupirosin profilaksisi maliyet etkinliği olan bir seçenektir. Ancak periton diyaliz hastalarında aynı şeyden söz etmek mümkün olmayıp, bu popülasyonda mupirosinin uzun süre kullanılmasın da direnç gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir.

Şimdiye kadar yapılan tüm çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında *S.aureus* taşıyıcılarında mupirosin tedavisinin nozokomiyal *S. aureus* infeksiyonlarında önemli ölçüde azalma sağladığını tespit edilmiştir. İleride yapılacak olan çalışmalar *S. aureus* infeksiyonu riski taşıyan hastalar üzerinde yoğunlaştırılmalıdır. Ayrıca profilaksi sayesinde maliyetlerin düşürülmesi ve direnç gelişiminin önlenmesi de hedef konular arasında yer almaktadır. Mupirosin dışında *S. aureus* taşıyıcılık oranlarını azaltmaya yönelik etkinlik sağlayabilecek stratejilerin geliştirilmesi fark.lı hasta gruplarında dikkatlice çalışılması gereken konulardır. Burun bölgesi dışındaki *S. aureus* kolonizasyonlarının da önlenmesi ile ileride daha etkili stratejilerin geliştirilmesi sağlanacaktır.

S. aureus infeksiyonlarının kontrolü yeni antibiyotik ajanların geliştirilmesi yeni profilaksi seçeneklerinin (aşı, topikal ajanlar) geliştirilmesi, taşıyıcılığın belirlenebilmesi için daha hızlı tanı testlerinin geliştirilmesi, infeksiyon kontrol parametrelerinin iyileştirilmesi, özellikle de el yıkama alışkanlığı gibi birçok faktöre bağlıdır.

2.6. Kronik Ürtiker (KÜ) Spekturumu

Ürtiker veya kurdeşen insanların hayatlarının bir döneminde görülen ve popülasyonun %15-25' ini etkileyen heterojen bir durumdur (Kaplan 2003). Hastalık akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. En az 6 hafta boyunca, klinik sepmptomların sürekliliği veya intermitans seyri nedeniyle kronik olarak nitelendirilmektedir (Kaplan 2003). Akut ürtiker ise atopik bireylerde ortaya çıkması daha muhtemel bir formdur. Ancak, kronik ürtiker prevalansı atopik bireylerde non-atopik bireylere göre daha fazla değildir. Kronik ürtikerin ortalama süresi 3-5 yıl olup, bu süre uzayıp kısalabilmektedir.

Bazı hastalarda semptomların 20 yıl veya daha uzun süre de devam ettiği bildirilmektedir (Champion ve ark. 1969). Çalışmalar, kronik ürtikerli hastaların birçok yönden zayıf düşebildiğini göstermiştir. Bir çalışmada, ürtiker hastalarının, psikolojik, sosyal ve mesleki strese maruz kaldığı ve hatta bazı hastalarda, koroner bypass operasyonuna varabilecek boyutlarda ciddi sağlık sorunlarına da neden olabildiği görülmüştür (O'Donnell ve ark. 1997).

Kronik ürtikerli hastaların en az %80-%90'ında, hastalığa dış etkenlerin neden olmadığı bilinmektedir. Bu hastalar, rutinde "kronik idiopatik ürtiker" (KIÜ) hastaları olarak değerlendirilirler. KIÜ hastalarının %3-%20'si hayatlarının aynı diliminde, 10 yıldan fazla klinik belirti ile seyredecek etkilere maruz kalmaktadırlar. KIÜ, erişkinlerde, çocuklara nazaran daha sık ortaya çıkmakta ve kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha fazla görülmektedir. Orta yaş kadınların hastalıktan en çok etkilenen yaş grubu olduğu bildirilmiştir (Sheikh 2008).

Ürtikerli hastalarda eş zamanlı ortaya çıkan anjioödem de görülebilir. Bu durum ayrı ayrı da şekillenebilmektedir. Anjioödem, derin doku ve subkutan/submukozal dokuların şişkinliği ile karakterize bir hastalıktır. Alerji uzmanlarına başvuran bu hastalar arasında yapılan değerlendirmelerde, bu hastaların yaklaşık %50'sinde hem ürtiker hem de anjioödem olduğu gözlenmiştir. Sadece ürtiker olan hastalar %40, sadece anjioödem olan hastalar ise %10 olarak belirlenmiştir (Sheikh 2008)

2.6.1. Patofizyoloji

Kronik ürtiker, çoğu zaman alerjik veya non-alerjik mekanizmalardan ileri gelen deri lezyonu ve kaşıntı ile karakterize olarak ortaya çıkar. Ürtikerde, en önemli biyokimyasal mediatörün histamin olduğu düşünülmektedir (Hide ve ark. 1993). Ürtikerde deri üzerinde kızarıklık ve kabartılar gözlemlenmesi alışıl gelmiş bir durum olup allerji testi pozitif sonuç vermektedir. Bu konudaki çalışmalarda, lezyonlu deriden alınan sürüntü örneklerinde histamine rastlanıldığı bildirilmiştir. Ancak, bu belirtilere neden olan tek mediatörün histamin olmadığı bildirilse de histamin hastalıkla ilişkilendirilebilen en önemli bulgudur. Bu belirtilere neden olan iki hücre; doku yerleşik mast hücreleri ve ikincisi ise dolaşımdaki ve/veya dokulardaki bazofillerdir (Brodell ve ark. 2008). Bazı çalışmalar, ürtiker lezyonlarda mast hücrelerinin arttığını göstermiştir. Mast hücreleri,

FcεRI adı verilen ve immunglobulin E (IgE)'ye yüksek affinitesi olan reseptörlere sahiptir. Allerjik reaksiyonlarda, mast hücrelerinin yüzeyine yapışan komşu IgE molekülleri, allerjenlerle çapraz bağlı olarak bulunmakta ve histamin ve diğer mediatör maddelerin salınımına neden olmaktadır. Bazofiller de IgE (FcεRI) reseptörlerine yüksek affinite göstermektedirler.

Histamin ve diğer mediatörler, non-allerjik mekanizmalarla da salınabilirler. Örneğin, nöropeptidlerin, mast hücrelerinde, non-allerjik bir mekanizmayla degranülasyona neden olduğu bilinmekte ve dermatografizm ve ürtikerin alevlenmesi ile ilişkili olabildiği bildirilmektedir. Histamine ek olarak, diğer mast hücre mediatörlerinin de ürtikerde rol oynadığı düşünülmektedir.

Hem akut hem de kronik ürtikerde, lezyonlarda, sık olarak bir lenfositik infiltrasyon görülür. Bazı kronik ürtiker lezyonları hücreli miks infiltrasyona (örneğin lenfosit, polimorfnükleer lökositler ve diğer inflamasyon hücreleri gibi) sahiptir (Kaplan 2004). Bu miks infiltrasyonun görülmesi, tedaviye cevap vermeyen KU formlarında özellikle karakteristiktir. Şiddetli veya atipik ürtikerli bazı hastalardan alınan deri biyopsilerinde vaskulit görüldüğü de bildirilmektedir.

KÜ'li hastaların %30-%50'sinde, IgE (FcεRI)'ye yüksek affiniteli α-zincire karşı oluşan antikörelere dair birçok kanıt mevcuttur (Kaplan 2004). Bu hastaların kan dolaşımında bu antikörelere bulduğu ve infiltrate bazofillerin ya da deri mast hücrelerinin aktivasyonuna ön ayak olduğu ve dolayısıyla kurdeşene yol açtığı ile ilgili hipotezler olsa da bu mekanizmayla ilgili kesin kanıtlar hala mevcut değildir. Bu nedenle kronik ürtiker tiroid otoimmunitesiyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Antikörelere oluşturmeyen KÜ hastalarında, hala ürtiker nedenleri açıkça izah edilememiş olsa da, son kanıtlar, belli popülasyondaki bu hastalarda, kurdeşenin altında yatan faktör olarak, intrinsik bazofil veya mast hücre defektlerinden söz edilmektedir (Sheikh 2005). İlginç olan, kronik otoimmün ürtikerli hastalar ve KİÜ hastaları arasında (bu grup KİÜ hastalarının %30-%50'sini oluşturur) farklı klinik, histolojik tablolar veya tedaviye cevap vermeme gibi durumlar gözlenmiştir. KÜ hastalarında otoantikörelere varlığı veya yokluğu dikkate alınmaksızın derideki kızarıklık ve kabartılardan alınan biyopsi materyallerinde eozinofiller, bazofiller ve lenfositlerden oluşan benzer infiltrasyon öğeleri görülmektedir (Sabroe ve ark. 1999, Ying ve ark. 2002). KİÜ'de deri infiltrasyonu, allerjenle uyarılmış uzun faz reaksiyonları

ile benzerlik gösterir, KİÜ'de sitokin paternleri (interlökin-4, interlökin-5 ve interferon γ) bir T_H0 cevabını ya da bir miks T_H1/T_H2 cevabını, T_H2 'den daha iyi belirlemektedir (Brodell ve ark. 2008, Ying ve ark. 2002).

2.6.2. Yüksek Affiniteli IgE Reseptörlerinin α -zincirlerine Karşı Oluşan Otoantikorlar

Son 20 yılda araştırmacılar bazı KÜ hastalarında intradermal otolog serum enjeksiyonların yol açtığı deride aniden gelişen kızarıklık ve kabartılara işaret etmişler ki, bu durumun sadece hastalık esnasında şekillendiği, iyileşme döneminde gözlenmediğini bildirmişlerdir (Grattan ve ark. 1986, Nguyen ve ark. 2000). Günümüzde diagnostik olarak bu test rutin olarak uygulanmakta ve "otolog serum deri testi" olarak adlandırılmaktadır (Sabroe ve ark. 1999). Bu in vitro histamin salınımı, hastaların büyük bir çoğunluğunda serum purifiye IgG fraksiyonlarıyla ortaya çıkmakta ve histamin salınım faktörünün çoğu vakada bir IgG antikoru olduğu düşünülmektedir (Zweiman ve ark. 1996, Grattan ve ark. 1991). İmmunoblotting yöntemlerinin inhibisyonu ile histamin salınım IgG antikollarının birçok hastada yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin α -zincirleri (Fc ϵ RI α) olduğunu belirlenmiştir^{5,17}. Son zamanlarda, donör bazofilleri üzerinde serumdaki histamin salınımı aktivasyonunun, bazofillerin, kalsinörin (Calcineurin) inhibitörleri siklosporin ve asomisin (ascomycin) ile preinkübasyonu sonucunda bloke olabildiği tespit edilmiştir (Marsland ve ark. 2005). Otoimmun KÜ tedavisinde siklosporinin klinik etki göstermesi oldukça ilginçtir (Grattan ve ark. 2000). Çok az sayıda vakada histamin sentez aktivitesi olan serum Fc ϵ RI α 'a karşı antikor üretimi göstermemiştir ve bu vakalarda serumun IgE moleküllerine karşı otoantikor içerdiği düşünülebilir (Ferrer ve ark. 1998, Tong ve ark. 1997). Bir başka kanıt ise antikorların fonksiyonel aktiviteleri ortamda klasik komplement komponentleri bulunduğu durumlarda kademeli olarak artmakta (Ferrer ve ark. 1999) ve komplement komponenti C5a olarak ortaya çıkmaktadır (Kikuchi ve Kaplan 2002). KÜ hastalarında Fc ϵ RI α otoantikollarının predominant IgG subtipleri IgG1 ve IgG3'tür. Son dönemlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, fonksiyonel histamin salınımına neden olan otoantikolların alt sınıfları predominant IgG1 ve IgG3 ve daha az miktarda IgG4 olduğu gösterilmiştir (Soundararajan ve ark. 2005).

2.6.2.1. KÜ'de FcεRIα Otoantikörlerinin Spesifitesi

ELISA ve immün blotlama teknikleri FcεRIα otoantikörlerinin sadece KÜ hastalarında bulunmadığını, terapötik amaçlı IV immünglobulin (IVIG) alanların yanında norma kişilerde de bulunabileceğini göstermiştir. IVIG'de otoantikörler histamin salınımı için fonksiyonel olmamakla birlikte, immün blotlamada tetanoz toksini ile kros-reaksiyonlar gelişebildiği bildirilmiştir. Anti- FcεRIα'nın vücudun doğal antikörlerinden olduğu düşünülmektedir ve bazı antitetanoz toksoid antikörleri gibi maternal antikörler olarak değerlendirilmektedir (Horn ve ark. 1999). Farklı epitoplara sahip anti-FcεRIα heterojenitesi olarak da varsayılabilir. Bu nedenle immün blotlama ve ELISA teknikleri KÜ hastalarında klinik olarak önemli anti-FcεRIα otoantikörlerini ölçmede kullanılmayabilir. Ancak otoantikörlerin gerçekten tüm KÜ vakalarında patojenik olup olmadığı sorularını doğurmaktadır. Birkaç anti-FcεRIα alt tipi, non-fonksiyonel antikörler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden klinik olarak ilişkili antikörlerin *in vitro* donör bazofil histamin salınımı testinde fonksiyonel olup olmadığının tayini "altın standart" olarak değerlendirilmektedir (Soundararajan ve ark. 2005, Kikuchi ve Kaplan 2001).

ASST (autolog serum skin test), FcεRIα'ya karşı fonksiyonel antikor miktarını belirlemede kullanılsa da, yanlış pozitiflik (serum işlenirken, diğer vazoaktif mediatörlerin formasyonları bağlı olarak) ve yanlış negatiflik (histamin salınım faktörü veya antikorunayrıştırılması sonucu) konusunda endişeler mevcuttur. Öte yandan, yanlış pozitif ASST sonuçlarının (bazofil histamin salınım testlerinin negatiflik hallerinde) aslında, mast hücreleri spesifik serum histamin salınım faktörlerinin bazofiller üzerinde aktif olmadığı durumlarda hastaları işaret edebileceği tartışılmaktadır (Asero ve ark. 2004). Yakın geçmiş dönemde yapılan çalışmalarda KÜ hastası olmayan bireylerden alınan serum örneklerinin pozitif ASST sonuçlarına da neden olduğu (Mari 2004, Guttman-Yassky ve ark. 2007) ve donör bazofillerinden *in vitro* histamin salınımına neden olduğu sonucuna varılmıştır (Vasagar ve ark. 2006). Şüphesiz ki, bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması klinik ilişkili otoantikörlerin tespitinde kullanılan bu testlerin hassasiyet ve özgüllüğünü arttıracaktır.

2.6.3. Kronik Ürtikerde Potansiyel Patojenik Anormallikler

FcεRIα' ya karşı otoantikor taşımayan KÜ hastalarının %50-%70'inin hastalıkları herhangi bir nedene dayandırılmamaktadır. Bu durum bazı KÜ hastalarında bazofil veya mast hücrelerindeki sayı, şekil ve fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir. Örneğin, KÜ hastaları kanda daha az sayıda bazofil taşımakta ve bazofiller FcεRIα'ya karşı non-spesifik stimülasyona cevap vermeyen ya da çok az cevap veren yapıdadırlar(Sabroe ve ark., 1998, Saini ve ark. 2003). Bir çalışmada histamin salınımı serum aktivitesi olan KÜ hastalarının bazofil sayılarının histamin salınım aktivitesi olmayan KÜ hastalarına nazaran daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (Grattan ve ark. 1997).

Günümüzde KÜ hastalarında spesifik intrinsik bazofil veya mast hücre defektleri konusunda azımsanmayacak miktarda araştırma vardır. KÜ hastası olduğu kesinleşen kişilerde bazofillerdeki SH₂, inositol 5-fosfataz (SHIP-1) ve SHIP-2 proteinlerindeki artışlar olduğu bildirilmektedir. Gerçek KÜ hastalarda ve soğuk ürtiker hastalarında SHIP-2 formunun değiştiği bildirilmektedir (Saini ve ark. 2003). SHIP-1 ve SHIP-2'nin FcεRIα üzerinde belirleyici negatif regülatör oldukları bilinmektedir. Ayrıca KÜ hastalarında non-KÜ allerjik bireylere oranla bazofil aktivasyon mark.ırlarında (CD63, CD69 ve CD203) artılar olduğu gözlenmektedir (Vasagar ve ark. 2004). Non-spesifik stimülasyona duyarlı bazofillere sahip hastalarda duyarsız bazofillere sahip olanlara nazaran bazofil sinyalizasyonunda olası farklılıklar bildirilmiştir (Vonakis ve ark. 2004). Bu konu ileriki yıllarda bu alanda yapılan araştırmalara bağlı olarak daha çok dikkat çekici ve üzerinde durulması gereken bir konuhaline gelecektir. KÜ hastalarında bazofil veya mast hücrelerinin sinyalizasyon hatasına bağlı alt tiplerin oluşması muhtemeldir.

2.6.4. Klinik Bulgular

Hastalığın tipik lezyonları deride ödematöz, pembe veya kırmızı kabartılar şeklinde, çeşitli büyüklük ve formlarda, sınırlı eritemler şeklinde gözlenmesidr. Lezyonlar sıkça anlatıldığı gibi kırmızı kabarıklıklar şeklinde genellikle kaşıntılıdır (Kaplan 1998).

Bazı vakalarda ağrılı veya yanma hissiyle seyrettiği bildirilmiştir (bu lezyonlar çoğunlukla anjiödem veya vaskülit ile ilişkilendirilir)(Charlesworth 1996).

KÜ ile birlikte çoğunlukla dermografizm görülür, kaşıntı, eritem ve kaşınan yerde artan kızarıklık, kabarıklık reaksiyonları da şekillenir. KÜ hastalarında belirtiler elastik ya da tayt gibi dar giyim tarzı ile de ilişkilendirilir.

Bireysel lezyonlar, genellikle 24 saat içerisinde ortaya çıkmakta ve sürekli gelişme eğilimi göstermektedir (Sheikh 2008). Gecikmiş ürtiker lezyonları en geç 48 saat içerisinde ortaya çıkarılır, ürtiker ilişkili vaskülit lezyonları, birkaç gün sonra iyileşebilmekte ve rezidüel hiperpigment değişimlere öncülük edebilmektedir.

2.6.5. Tanı

Ürtikerin ana nedenleri Çizelge 1.1’de özetlenmiştir. Akut ürtikerin en önemli ve en sık nedeni gıda allerjisi ve çoğunlukla çocuklarda ortaya çıkar ancak, KÜ’de de gıda allerjisinin nadiren de olsa faktör olduğu bilinmektedir. KÜ’de spesifik gıda katkı maddelerine karşı nadiren de olsa duyarlılık bildirilmiştir (genellikle vakaların %3-%4’ünde) (Sheikh 2008). Konu ile ilgili verilere göre gıda katkıları tartışmalı olarak değerlendirilmektedir. Pensilin gibi antibiyotikler akut ürtikere en sık neden olan ilaçlar olarak gösterilmektedir. Günlük kullanılan bir ilaca duyarlılık da KÜ nedeni olabilir. Bu yüzden hekimin hastayla ilgili geçmişte yapılan herhangi bir ilaç tedavisi hakkında bilgi edinmesi gerekmektedir. Ürtiker hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm ve ötiroid hastalarında antitiroid antikoları ile birlikte ele alınmış, %90’dan fazla KÜ vakası idiopatik olarak değerlendirilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalara göre bu vakaların %30-%50’sinin otoimmün komponente sahip olduğu bildirilmiştir (Kaplan 2004).

KÜ hastalarında tiroid otoimmünitesi daha sık görülmektedir (Leznoff ve ark. 1983). Bu hastalarda tiroid proteinlerine karşı (muhtemelen ötiroid) otoantikolar oluşmaktadır. Tiroid antikoları oluşan bazı hastalarda aynı zamanda FcεRIα’ya karşı da antikor oluşmaktadır. Diğer hastalarda bu durum gözlenmemektedir (Irinç ve ark. 2007). Bazı araştırmacılar ürtikerli ötiroid hastalarının tiroksin (thyroxine) ile tedavisinde ilerleme

kaydetmişler (Rumbyrt ve ark. 1995), tiroid antikorlarının sitokinlerin salınımıyla tiroid bezinde inflamasyona yol açtığını savunmuşlardır. Bir kısım araştırmacı ise tiroid antikorlarını otoimmunité mark.ırı olarak değerlendirmişlerdir.

KÜ'in ayırıcı tanısında anjioödem, multiform eritem (lezyonlar daha uzun süreli), büllöz pemfigoid, herpetiform dermatit, papüler ürtiker (örneğin böcek ısırığı), mastositozis/pigmentöz ürtiker, kaşıntılı ürtiker papülleri ve hamilelik plakları ve ürtikere bağlı vaskülit ile karıştırılmamalıdır (Sheikh 2008). Ürtikere bağlı vaskülit KÜ'in ileri bir formu olarak değerlendirilebilir. Kaşıntılı olup sistemik lupus eritematozus, juvenil römatooid artrit, hepatit B veya C ve paraproteinemi ile birlikte görülebilir. Tanı deriden alınan biyopsi materyalinin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (Greaves 2000).

Çizelge 1.1. Kronik Ürtiker Nedenleri

Kronik Ürtiker (KÜ) Nedenleri
Allerjik reaksiyonlar (akut ürtikere de sebep olurlar) Gıdalar (özellikle akut; çocuklarda kronik ürtiker vakalarının %2' sinden azı) Gıda katkı maddeleri/koruyucuları (nadiren) İlaçlar Diğer (örneğin; venom ve lateks malzemeler)
Mediatorlerin non-allerjik salgıları (akut ürtikere de sebep olurlar) İlaçlar Non-steroid antiinflamatuvarlar ACE inhibitörleri Opiyatlar Suksinilkolin Venomlar Radyokontrast maddeler
İnfeksiyonlar (KÜ) Viral örneğin; hepatit B ve C, Epstein-Barr ve herpes Paraziter Sınırlı bulgular <i>Helicobacter pylori</i> , sinüzit, fungal deri infeksiyonları ve diğer bilinmeyen hastalıklar
Sistemik hastalıklar/durumlar (KÜ) Komplement yetmezlikleri Kriyoglobulinemi örneğin; hepatit C ve kronik lenfositik lösemilerde Serum hastalığı veya diğer immün kompleks ilişkili durumlar Romatolojik örneğin; SLE, RA ve JRA Tiroid hastalığı Neoplazmalar örneğin; kronik lenfositik lösemi Diğer endokrin hastalıklar örneğin; tümörler, ovaryum ilişkili ve oral kontraseptiflere bağlı
Fiziksel (KÜ) Sıcak, soğuk, basınç, titreşim, kolinerjik, güneşe bağlı, akuajenik, dermografizm ve egzersizle uyarılmış ürtiker/anafilaksiler
Kronik "idiopatik" Tüm KÜ'lerin yaklaşık %80-90' ı Yukarıda değinilen tüm etiyolojilerin dışında kalanlar Bilinmeyen antijenik uyarımlar %40-60' ın üzerinde otoimmün olabileceği düşünülmekte Yeni veri: mast hücreleri ve bazofil defektleri
<i>ACE: anjiyotensin çevirici enzim; JRA: çocuklarda görülen romatoid artrit; RA: romatoid artrit; SLE: sistemik lupus eritematosus</i>

Çizelge 1.2. Kronik ürtiker için muhtemel laboratuvar değerlendirmeleri

Muhtemel Rutin Değerlendirmeler	Klinik Belirtilere Göre Değerlendirme
CBC (tam kan sayımı) fark.ı Total eozinofil sayısı Sedimentasyon oranı Tiroid çalışmaları: TSH, antimikrozomal antikorlar ve antitiroglobulin antikorları Fonksiyonel otoantikor deneyi	Kompleman sistem: C3, C4 ve CH ₅₀ Kimyasal ve hepatik paneller Yumurta ve parazitler için dışkı muayeneleri <i>Helicobacter pylori</i> aranması Hepatit B ve C tetkikleri Sinüs radyografisi (septomatik ise) ANA Romatoid faktör Kriyoglobulin düzeyleri Diğer görüntüleme yöntemleri Deri testi Fiziksel testler Deri biyopsisi İdrar analizi
<i>ANA: antinükleer antikor; TSH: Tiroid uyarıcı hormon</i>	

2.6.6. Değerlendirme

KÜ'de rutin laboratuvar değerlendirilmeleri oldukça tartışmalıdır. Birçok uzman hastalık ortaya çıktıktan en az 6 hafta sonra hala teşhis edilemediği durumlarda, önemli birkaç laboratuvar tanı yöntemlerini benimsemişlerdir (Çizelge 1.2). Tiroid çalışmaları çoğunlukla kadınlar veya ailede tiroid hastalığı hikayesi olanlar veya diğer otoimmün hastalığı olanlar üzerinde değerlendirilebilir (Sheikh 2008). Anjioödemli olan ve 24 saatten uzun süren ürtiker lezyonları bulunan hastalarda kompleman sistemi değerlendirilebilmektedir. Diğer laboratuvar testleri, esas test sonuçlarında bir anormallik varsa veya hekimin ön gördüğü özel bir durum var ise uygulanabilir. Serum histamin salınım faktörleri ile ilgili testler ve spesifik antikorların (anti-IgE reseptörleri ve anti-IgE) değerlendirilmesi, bazı araştırma merkezleri tarafından yapılmaktadır (Kikuchi ve Kaplan 2001, Yasnowsky ve ark. 2006, Sheikh 2008). ABD'deki donör bazofil histamin salınımını ölçen IBT Reference Lab ve donör bazofil CD203c aktivitesini değerlendiren National Jewish Reference Laboratuvarları bu merkezler arasında sayılabilir (Yasnowsky ve ark. 2006, Sheikh 2008). CD203c yüzdesi histamin salınım yüzdesiyle birlikte değerlendirilir ($R = 0,6; p = 0,001$) ve bazofil histamin salınımı testi %77 hassas, %82 özgül, %83 pozitif belirleyicilik değerli ve %75 negatif belirleyicilik değeri ile altın standarttır (Yasnowsky ve ark. 2006). Soğuk ürtikerli (cold urticaria) hastalar, soğuk aglütininler ve kriyoproteinler yönünden değerlendirilmelidirler, çünkü vakaların %5'inde bu maddeler görülebilir.

Kriyoglobulin varlığında kronik hepatit (B veya C) veya lenforetiküler malignensi gibi altta yatan bir sebepten söz etmek mümkündür.

Buz küpü uygulaması, sıcak uygulamalar, basınç, ışık, dermografizm (derinin çizilmesine bağlı olarak), egzersiz ve titreşim gibi fiziksel uyaranlar, fiziksel ürtiker şüpheli vakalarda endikedir. Buna benzer olarak gıda allerjisi şüpheli durumlarda, böcek ısırması ya da sokması hallerinde oluşan hipersensitivite reaksiyonlarında, polen, kedi tüyü veya lateks (bahsi geçen etmenler nadiren de olsa, KÜ nedenlerindedir) gibi çeşitli allerjenle oluşan reaksiyonlarda seçici allerji testlerine başvurulur. Deri testleri, bazı antibiyotiklere karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonlarında da rahatlıkla yapılabilir. Deri biyopsisi, rutinde uygulanmaz ancak, uygun tedaviye cevap vermeyen ürtiker vakalarında veya vaskülite neden olabilecek herhangi bir şüpheli atipik olguda akla gelmelidir.

2.6.7. Tedavi

Hastalığın şiddeti ve klinik belirtilerine bakılarak hastadan hastaya değişebilen tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Diğer allerjik durumlarda ürtikere neden olan spesifik etken (örneğin fiziksel uyarmı, spesifik gıda, ilaç tedavisi, topikal uygulamalar) tespit edilebilirse, etken ortadan kaldırılarak tedaviye başlanmaktadır. Bazı ürtiker vakaları, sadece non-allerjik etkenler tarafından oluşturulabilmektedir. Bazı vakalarda, ürtiker kronik seyredebilir ancak, non-allerjik tetikleyiciler, hastalığın alevlenmesine neden olabilmektedir. Non-allerjik etkenler içerisinde, aspirin, diğer non-steroid antiinflamatuvarlar (NSAIDs) (Wong ve ark. 2000, Grattan 2003) uyuşturucular ve alkol sayılabilir.

Çizelge 1.3. Sık kullanılan birinci nesil H₁-antagonistleri

İlaç	Önerilen yetişkin dozu	Önerilen çocuk dozu	Yorumlar
Klorfeniramin (Chlor-Trimeton)	4 mg oral her 4-6 saatte Günlük 40 mg' ı aşmamak kaydıyla 10-20 mg iv/im/deri altı	2-6 yaş: günlük 4 mg' ı aşmamak kaydıyla her 4-6 saatte bir 1 mg oral 6-12 yaş: günlük 12 mg' ı aşmamak kaydıyla her 4-6 saatte bir 2 mg oral	Hamilelik kategori B
Siproheptadin (Periactin)	2-4 mg oral günde üç kez	2-6 yaş: günde 2-3 kez 2 mg 7-14 yaş: günde 2-3 kez 2-4 mg	Primer kazanılmış soğuk ürtiker için geçmişte seçilmiş olan bir ilaç
Difenhidramin (Benadryl)	Her 4 saatte bir 25-50 mg oral/iv/im	Günlük 300 mg' ı aşmamak kaydıyla 3-4 doza bölerek toplam 5 mg/kg/gün oral/iv/im	
Doksepin (Sinequan)	Yatmadan önce veya günlük 2-3 doza bölerek toplam 10-150 mg oral	>12 yaş: Yatmadan önce veya günlük 2-3 doza bölerek toplam 10-50 mg oral ve bu doz azar azar 100 mg' a kadar çıkarılabilir	Trisiklik antidepresan yatmadan önce düşük dozla başlanmalı (10-25 mg)
Hidroksizin (Atarax, Vistaril)	10-100 mg her 6-8 saatte bir oral/im	0,6 mg/kg her 6 saatte bir oral, 0,5-1 mg/kg im her 4-6 saatte bir	Primer kazanılmış soğuk ürtikerde tercih edilen bir ilaç

im: kas içi, iv: damar içi

2.6.7.1. H₁-Antagonistleri

H₁-reseptör antagonistleri (antihistaminler), KÜ tedavisinde ilk basamağı oluşturur. Eski ve ilk nesil H₁-antagonistler (Çizelge 1.3) ürtiker lezyonlarını ve belirtilerini indirgerler. Yüksek dozlar her zaman düşük dozlardan daha etkilidir ancak, sedasyon, kognitif yetersizlik, ağız kuruluğu, üriner retensiyon gibi yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler neticesinde, kronik veya tüm gün süren ilaç kullanımları istenmez. Yeni nesil H₁-antagonistler (Çizelge 1.4), genellikle daha az sedatif etkiye sahiptir. Bu ilaçların bazıları (örneğin; loratadine, fexofenadine ve desloratadine) tavsiye edilen dozlarda kullanıldığında, sedasyon oranında bir artışa neden olmaz ve bu gibi ilaçlar non-sedatif olarak değerlendirilirler. Diğer bir grup ilaç (örneğin; cetirizine ve levocetirizine), ilk nesil ajanlar (Kalivas ve ark. 1990, Breneman 1996) kadar olmasa da, az sayıda hastada sedasyona yol açabilir (Kalivas ve ark. 1990, Breneman 1996, Breneman ve ark. 1995). Birçok klinisyen, kronik vakalarda veya gün boyu tedavide ikinci nesil ajanların kullanımını tavsiye etmektedir. Şiddetli veya akut alevlenmelerde ise ilk nesil ajanları

önermektedirler. Bazı klinisyenler ise, gün içerisinde ikinci nesil ajanların kullanımını, gece ise ilk nesil ajanların tek doz kullanımını tavsiye etmektedir. Doxepin gibi bazı trisiklik antidepresanlar, ağız kuruluğu gibi antikolinerjik yan etkilere ve sık sık büyük ölçüde sedasyona neden olsalar bile potansiyel H₁ ve H₂-antihistaminik aktiviteye sahiptir ve antihistaminik olarak fayda sağlarlar (Harto ve ark. 1985, Goldsobel ve ark. 1986).

2.6.7.2. H₂-Antagonistleri

Ağızda oldukça fazla miktarda bulunan H₂-reseptörleri, aynı zamanda deride de bulunur ve histaminin kutanöz etkilerine katkıda bulunur. KÜ tedavisi için yapılan birkaç küçük denemenin sonuçlarına göre, H₂ antagonist bir ajana, H₁-antagonist bir ajan daha eklendiğinde, tek başına H₁ antagonist kullanımına oranla daha etkili sonuçlar elde edildiği görülmüştür (Monroe ve ark. 1981, Harvey ve ark. 1981, Bleehen ve ark. 1987).

Çizelge 1.4. Sık kullanılan ikinci nesil H₁-antagonistleri

İlaç	Önerilen yetişkin dozu	Önerilen çocuk dozu	Yorumlar
Setirizin (Zyrtec)	Günde bir kez 5-10 mg oral	6-12 ay: Günde bir kez 2,5 mg oral 12-23 ay: Başlangıçta günde bir kez daha sonra günde iki kez 2,5 mg oral 2-5 yaş: Günde bir kez 2,5-5 mg oral veya günde iki kez 2,5 mg oral >6 yaş: Günde bir kez 5-10 mg oral	Hastaların yaklaşık %10-14'ünde sedasyona neden olabilir. Gebelik kategori B
Desloratadin (Clarinx)	Günde bir kez 5 mg oral	12 yaş altı çocuklarda kullanılmamaktadır	Sedasyon oranı plasebo ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Bir Loratadin metabolitidir
Fekzofenadin (Allegra)	Günde iki kez 60 mg oral	<6 yaş: Kullanılmamakta 6-11 yaş: Günde iki kez 30 mg oral	Sedasyon oranı plasebo ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir
Loratadin (Claritin)	Günde bir kez 10 mg oral	2-5 yaş: Günde bir kez 5 mg oral >6 yaş: yetişkinlerdeki gibi	Sedasyon oranı plasebo ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Gebelik kategori B
Levosetirizin (Xyzal)	Günde bir kez 2.5-5 mg oral	6-12 yaş: Günde bir kez 2,5 mg oral >12 yaş: yetişkinlerdeki gibi	Gebelik kategori B

Çizelge 1.5. Sık kullanılan H₂- antagonistleri

İlaç	Önerilen yetişkin dozu	Önerilen çocuk dozu	Yorumlar
Simetidin (Tagamet)	Günde iki kez 400 mg oral	Yenidoğanlarda: Günlük her 6 saatte bir eşit dozlara bölünerek toplam 10-20 mg/kg oral Çocuklarda: Günlük her 6 saatte bir eşit dozlara bölünerek toplam 10-20 mg/kg oral	Gebelik kategori B
Ranitidin (Zantac)	Günde iki kez 150 mg oral	Günde iki kez 1,5-2 mg/kg oral	Gebelik kategori B

2.6.7.3. Kortikosteroidler

H₁-antagonist tedavisine (yüksek dozlarda bile) cevap vermeyen CU vakalarında, sistemik kortikosteroidlerin kullanılması tavsiye edilebilir. Geniş ölçülü (large-scale), çift kör (double-blind), plasebo kontrollü (placebo-controlled) denemelerde, KÜ hastalarında kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının yeterli dozlarda uygulandığında birçok hastada oldukça etkili olduğu görülmüştür. Standart dozaj (0.5-1.0 mg/kg/gün) başlangıç dozu olarak uygulanabilir. Daha sonra tedaviye azalan dozlarda, arzu edilen cevap oluşuncaya kadar devam edilir. Tedavi uzadıkça kortikosteroidlerin yan etkileri ortaya çıkmaya başlayabilmektedir. Bu nedenle riskler ve potansiyel faydalar iyice düşünülüp tedaviye devam etme ya da tedaviyi bitirme yönünde karar verilmelidir.

2.6.7.4. Diğer İkinci ve Üçüncü Nesil Ajanlar

Daha önce değinildiği gibi KÜ tedavisinde tiroksinin rolü hala şüpheli olarak değerlendirilmektedir (Rumbyrt ve ark. 1995, Leznoff ve Sussman 1989). İntravenöz γ -globulin, plazmaferez ve siklosporin uygulamalarının, ürtiker tedavisinde etkili olduğu birkaç çalışmada bildirilmiştir (O'Donnell ve ark. 1998, Grattan ve ark. 1992, Toubi ve ark. 1997). Çoğunlukla tedaviye cevap vermeyen otoimmün tip şiddetli ürtikerde bu uygulamalar bir çıkar yol olabilir. Kolşisin ve dapson, inatçı ürtiker ve ürtiker kökenli

vakülit tedavisinde tavsiye edilmektedir (Werni ve ark. 1986, Ruzicka ve Goerz 1981). Ürtikerde, antilökotrin ajanlarının da etkili olduğu bildirilmiş (Nettis ve ark. 2001, Asero ve ark. 2001) ancak, kapsamlı klinik deneyimler, antilökotrinin etkinliği hakkında çelişkili sonuçlar olduğunu göstermiştir. KÜ'de bir vaka raporuna ve klinik denemeye göre, omalizumab umut verici olarak nitelendirilmiştir ancak, bu konu hakkında ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Gober ve ark. 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniklerine müracaat eden yaşları 18-58 arasında değişen kronik ürtiker tanısını almış 121 hasta ile 58 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmada stafilokok izolatlarında multipleks PCR yöntemiyle bazı virülans ve enterotoksin genlerinin (*sea-j*) varlığı ns genlerinin varlığı araştırıldı.

Çalışmada *S.aureus* kökenlerinde *pvl* (Panton Valentin Lökositidin), *etaA*, *femA* ve *B femA*, *mecA*, *femB*, ve *tsst* virülans genleri ile enterotoksin genlerinin (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *se* ve *sej*) varlığı araştırıldı.

3.1. Örneklerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen kişilerden çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş olur formu ile onayları ile etik kurul izni yerel etik kurulundan alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin her iki burun deliğinden steril eküvyon çubuklarla örnek alınarak koyun kanlı agar besiyerine inoküle edildi. Çalışmada tüm bireylere her bir sürüntü çubuğu her iki burun deliğine sokularak alındı. Toplamda iki örnek alındı. Alınan örneklerin kültürasyonu yapılarak 24 saat sonunda üremiş ve stafilokok tanısı konmuş bakterilerde nükleik asit ekstraksiyonları yapıldı. PCR çalışması örnek sayısı hedeflenen sayıya ulaşınca kadar örnekler -20 °C’de muhafaza edildi.

3.2. Örneklerin Ekimi

Her iki burun deliklerinden de steril swaplarla alınan örnekler oksasilinli mannitol salt agar, %5 koyun kanlı agara ekimleri yapılarak 36 °C’de 24 saat inkübe edildi. Oksasilinli mannitol salt agar 24., 36. ve 48. saatlerde değerlendirildi. Mannitol Agar (Oxoid, İngiltere)

toz besiyeri olarak piyasadan temin edildi ve oksasilin (Sigma, ABD) 6 mg/l olacak şekilde ilave edilerek laboratuvarında hazırlandı. Oksasilinli mannitol salt agarda sarı renkli koloni oluşturan suşlar ve MRSA ID agarda yeşil trenkte koloni oluşturan suşlar Gram boyama ve koagülaz testinden sonra MRSA olarak kabul edildi. Kanlı agarda *S.aureus*'un tanısında konvansiyonel tanı yöntemleri (koloni morfolojisi, gram boyama, katalaz testi ve koagülaz testleriyle) *S. aureus* tanısı kondu (Larry ve ark. 2009, Gulay 2009).

3.3. Araç ve Gereçler

3.3.1. Araçlar

- Etüv (Heal Force HF90, Çin)
- Soğutmalı santrifüj (NF 048; Nüve, Türkiye)
- Forez sistemi (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD)
- Thermal cycler, Techne Flexigene™, İngiltere
- Transillumunator (Wealtec, Dolphin-View, ABD)
- Mac farland cihazı (İtalya)
- Otomatik pipetler (Discovery, Transferpette, Almanya)

3.3.2. Kimyasal Maddeler

- Agaroz (Sigma, ABD)
- Kanlı agar (biEOMrieux, Fransa)
- Jelli transport besiyeri (Macaristan)
- Müller Hinton Agar (Merck, Almanya)
- Buffer (Fermentas, EU)
- Mg (Fermentas, EU)
- dNTP (Fermentas, EU)

- dH₂O (Fermentas, EU)
- Taq polimeraz enzimi (Thermo Scientific Fermentas, EU)
- Eosin Metilen-Blue Agar (EMB) (biEOMrieux, Fransa)
- DNA Ladder (100 bp, Fermentas, EU)
- Etil Alkol (Merck, Almanya)
- Etidium Bromid (Sigma, ABD)
- Potasyum dihidrojen fosfat, KH₂PO₄ (Sigma, ABD)
- Proteinaz K (Sigma, ABD)
- Potasyum klorür, KCl (Sigma, ABD)
- Sodyum hidrojen fosfat, Na₂HPO₄ (Sigma, ABD)
- Sodyum klorür, NaCl (Sigma, ABD)
- TAE Elektroforez Tamponu(Tris Asetat Tamponu) 50X
- GF-1 Bacterial DNA Extraction Kit (Vivantis, ABD)

3.4. Örneklerin Toplanması ve Kültivasyon

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniklerine başvuran kronik ürtiker tanısı konan 121 ve 58 sağlıklı kontrol grubundaki bireylerden hastadan steril eküvyonlarla çevresel etkenlerden kontaminasyona dikkat edilerek alınan örnekler transport besiyeri içinde Mikrobiyoloji kültür laboratuvarına yollandı.

3.5. Kullanılan Besiyerleri, Solüsyonlar

3.5.1. Kanlı Agar

Ticari olarak toz halinde temin edilen kanlı agardan (bioMeurieux, Fransa) 40 gr tartılarak bidistile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Sterilizasyon işleminden sonra 45-50°C'ye kadar soğutuldu. İçerisine %5.0 (v/v) oranında, steril şartlarda alınmış koyun kanı ilave edilip karıştırıldıktan sonra petri kutularına dağıtıldı.

3.5.2. Mannitol Salt Agar

Ticari olarak toz halde temin edilen Müller Hinton agardan (Merck, Almanya) 34 gr tartılarak bidistile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Otoklavda 121°C de 15 dakika sterilize edildikten sonra 9 cm çapında steril petri plaklarına döküldü.

3.5.3. Gram Boyama

Kanlı, çukolata, EMB ve SDA besiyerinden 24 saatlik inkübasyondan sonra üretilen mikroorganizma kolonilerinden öze ile alınarak temiz bir lam üzerine serum fizyolojik ile süspanse edilerek homojenize edildi ve havada kurutuldu. Preparat metanol ile 3-5 dk. tespit edildikten sonra Gram boyama işlemine geçildi. Preparat üzerine ilk olarak kristal viyole konup 1.5 dk. süre ile muamele edildi. Preparat üzerindeki boya dökülüp çeşme suyuyla yıkandıktan sonra yine 1.5 dk. lügol konup inkübasyon sonunda çeşme suyuyla yıkandı. Takiben preparat %96'lık etil alkol ile dekolorizasyona tabii tutuldu. Son aşamada ise preparat sulu fuksin boyası ile 15 saniye muamele edilip yıkandıktan sonra havada kurutuldu. Preparatlar immersiyon objektifinde incelenerek Gram (+), Gram (-) ve Candida ayrımı yapıldı.

3.5.4. Katalaz Testi:

Katı besiyerinde 37 °C deki 1 günlük inkübasyon sonunda saf üreyen koloniden öze yardımıyla alınarak temiz bir lam üzerine yayıldı. Üzerine %30'luk hidrojen peroksitten bir damla damlatılarak hava kabarcıklarının görülmesi katalaz pozitif olarak değerlendirildi.

3.5.5. Koagülaz Testi:

Test için bir tüpe 0.5 ml plazma konarak öze yardımıyla stafilokok kolonisinden plazma besiyerine inoküle edildi. Tüplerin inkübasyonu 37 °C'de 6 saat inkübe edildi. Koagülasyon varlığı açısından tüpler her 2 saatte bir kontrol edildi. Koagülasyonun tespit edilmesi stafilokok izolatlarının koagülaz pozitif *S. aureus* olarak değerlendirilmesiyle sonuçlandı. Süspansiyonda hiçbir değişikliğin olmaması durumunda ise koagülaz negatif olarak tiplendirildi.

3.5.6. Triptik Soy Buyyon (Saklama Besiyeri)

Ticari olarak temin edilen Triptik Soy Buyyon besiyeri (Tryptic Soy Broth, Merck Almanya) 3 gr tartılarak bidistile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Otoklavda 121°C de 15 dakika sterilize edildi. Sterilazyondan sonra oda ısısında 30 dk bekletilen besiyerine 25 ml gliserol eklendi. Daha sonra 1'er ml olarak eppendorf tüplere porsiyonlanarak bakteri izolatlarının derin dondurucuda saklanması için kullanıldı.

3.5.7. Fosfat Buffer Tamponu (PBS)

- 8.0 gr NaCl
- 0.2 gr KCl
- 1.15 gr Na₂HPO₄

- 0.2 gr KH_2PO_4 tartılarak distile su ile 1000 ml'ye tamamlanır. pH'sı 7.2 olacak şekilde ayarlanarak $+4^\circ\text{C}$ 'de saklanır.

3.6. Genomik DNA ekstraksiyonu

Genomik DNA ekstraksiyonu için ticari olarak temin edilen GF-1 Bacterial DNA Extraction Kit (Vivantis, Amerika) kullanıldı. Ekstraksiyon adımları aşağıdaki şekilde uygulandı.

Stafilokok için;

- Saklama besiyeri içinde -70°C 'de bulunan bakteriler kanlı BY ve EMB'ye pasaj çekildi ve 37°C 'de 48 saat inkübe edildi.
- İnkübasyon sonunda saf olarak bulunan tek bir koloniden alınarak steril kapaklı santrifüj tüplerine 1-3 ml konulmuş olan Müller Hinton Broth besiyerine ekim yapıldı ve 37°C 'de 48 saat inkübe edildi.
- İnkübasyon sonunda tüpler 3500 devirde 15 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrasında süpernatant kısım döküldü.
- Tüplerde bulunan pelletin üzerine 1000 μl serum fizyolojik konularak vorteks ve ardından pipetaj yapıldı.
- 6000 g' de 2dakika santrifüj yapıldı ve süpernatant kısım döküldü.
- Pellete 100 μl Buffer R1 eklendi ve hücrelerin tamamı pipetaj yapılarak resüspanse edildi.
- Hücre süspansiyonu içine 20 μl (50mg/ml) lizozim enzimi eklendi, vorteks yapıldı ve 37°C ' de 20 dakika inkübe edildi.
- 10.000g'de 3 dakika santrifüj edildi ve süpernatantın tamamı uzaklaştırıldı.
- Pellete 180 μl Buffer R2 resüspanse edildi ve 20 μl Proteinaz K eklendi. Vortekslendi. 65°C , 1000 rpm' de 20 dakika inkübe edildi.

- İnkübasyon sonunda tüplere 400 µl Buffer BG eklendi ve homojen bir solüsyon elde edilene kadar tüp birkaç kez alt üst edilerek iyice karıştırıldı. 65°C' de 10 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonunda tüplere 200µl %100'lük etil alkol eklendi ve hemen vortekslendi.
- Eppendorf tüplerde bulunan bu karışım toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı.
- 10.000g' de 1 dakika santrifüj edildi. Sıvı içeren alttaki tüp atıldı ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 750 µl yıkama tamponu eklendi ve 10.000g'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpündeki sıvı atıldı ve kolon tekrar aynı tüpe yerleştirildi.
- Kalan etanolu uzaklaştırmak için 10,000g' de 1 dakika santrifüj edildi.
- Spin kolon 1.5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpe transfer edildi.
- Mikrosantrifüj tüpe transfer edilen spin kolon üzerine 50-100 µl 70°C' ye ısıtılmış Elution Buffer eklendi ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi.
- 10,000g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Spin kolon atıldı ve mikrosantrifüj tüpünün içindeki elüsyon tamponunda genomik DNA elde edildi.

Çizelge 2.1. *S.aureus* izolatlarında çeşitli virülens genleri, primer dizinleri ve büyüklükleri.

Primer	Hedef gen	Primer dizisi (5'-3')	Fragment boyutu (bp)
<i>femA</i>	<i>femA-F</i>	AAAAAAGCACATAACAAGCG	132
	<i>femA-R</i>	GATAAAGAAGAAACCAGCAG	
<i>mecA</i>	<i>mecA-F</i>	ACT GCT ATC CAC CCT CAA AC	163
	<i>mecA-R</i>	CTG GTG AAG TTG TAA TCT GG	
<i>femB</i>	<i>femB-F</i>	TTA CAG AGT TAA CTG TTA CC	651
	<i>femB-R</i>	ATA CAA ATC CAG CAC GCT CT	
<i>pvl</i>	<i>pvl-F</i>	ATC ATT AGG TAA AAT GTC TGG ACA TGA TCC	433
	<i>pvl-R</i>	GCA TCA AST GTA TTG GAT AGC AAA AGC	
<i>etaA</i>	<i>etaA-F</i>	CTA GTG CAT TTG TTA TTC AA	119
	<i>etaA-R</i>	TGC ATT GAC ACC ATA GTA CT	
<i>etaB</i>	<i>etaB-1</i>	ACG GCT ATA TAC ATT CAA TT	200
	<i>etaB-2</i>	TCC ATC GAT AAT ATA CCT AA	
<i>mecA</i>	<i>mecA-F</i>	ACT GCT ATC CAC CCT CAA AC	163
	<i>mecA-R</i>	CTG GTG AAG TTG TAA TCT GG	
<i>tsst</i>	<i>tsst-F</i>	ATG GAC GAC TCA GCT TGA TA	350
	<i>tsst-R</i>	TTT CCA ATA ACC ACC CGT TT	

Çizelge 2.2. *S.aureus* izolatlarında çeşitli enterotoksin genleri, primer dizinleri ve büyüklükleri.

Primer	Hedef gen	Primer dizisi (5'-3')	Fragment boyutu (bp)
<i>sea</i>	<i>sea-F</i>	GTA GGG AAG CGA ACA GAG	361
	<i>sea-R</i>	AAG CTC CGT GTG CCT GAA	
<i>seb</i>	<i>seb-F</i>	ACA CTG GAT GAT CTC AGT GG	614
	<i>seb-R</i>	CTG AAT CCC CCT CCA TTA TG	
<i>sec</i>	<i>sec-F</i>	CCA TGA CAA CGG ACA GCA GTT	779
	<i>sec-R</i>	CCT GTC AAC TGA GCA CTT TG	
<i>sed</i>	<i>sed-F</i>	CTA GTT TGG TAA TAT CTC CT	317
	<i>sed-R</i>	TAA TGC TAT ATC TTA TAG GG	
<i>see</i>	<i>see-F</i>	AGG TTT TTT CAC AGG TAC TCC	200
	<i>see-R</i>	CTT TTT TTT CTT CGG TAC ATC	
<i>seg</i>	<i>seg-F</i>	CGT CTC CAC CTG TTG AAG G	328
	<i>seg-R</i>	CCA AGT GAT TGT CTA TTG TCG	
<i>seh</i>	<i>seh-F</i>	CAA CTG CTG ATT TAG CTC AG	360
	<i>seh-R</i>	GTC GAA TGA GTA ATC TCT AGG	
<i>sei</i>	<i>sei-F</i>	CAA CTC GAA TTT TCA ACA GGT ACC	466
	<i>sei-R</i>	CAG GCA GTC CAT CTC CTG	
<i>sej</i>	<i>sej-F</i>	CAT CAG AAC TGT TGT TCC GCT AG	142

3.7. PCR Amplifikasyonu

Ekstrakte edilen *S. aureus* ve *P. aeruginosa* genomik DNA örneklerinden *S. aureus* için ticari olarak sentezlenen; *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *sei*, *sej*, *femB*, *mecA*, *pvl*, *etaA* ve *tst* primerleri kullanılarak ısı döngü cihazında PCR amplifikasyonu gerçekleştirildi.

Stafilokoklar için; PCR karışımı 25 µl olarak ayarlanarak (Çizelge 2.4, 3.5 ve 3.6) aşağıdaki thermal cycler döngülerinde amplifikasyon gerçekleştirilmiştir (Çizelge 2.7, 3.8 ve 3.9).

Çizelge 2.3. Enterotoksin genleri için (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *sei*, *sej*) için PCR karışımları.

Bileşen	Her örnek için µl hacim
Distile su	15.5
Buffer	2.5µl
Dntp	0.5µl
Taq DNA Polimeraz	1µl
MgCl ₂	2.5µl
P1 forward (F)	0.5µl
P1 reverse (R)	0.5µl
Genomik DNA	2µl
Toplam	25µl

Çizelge 2.4. *EtaA*, *mecA* ve *TST* gen bölgeleri için PCR karışımları.

Bileşen	Her örnek için µl hacim
Distile su	15.25µl
Buffer	2.5µl
dNTP	0.5µl
Taq DNA Polimeraz	0.5µl
MgCl ₂	1 µl
etaA-F	0.5µl
etaA-R	0.5µl
mecA-F	0.5µl
mecA-R	0.5µl
TST-F	0.75µl
TST-R	0.75µl
Genomik DNA	2µl
Toplam	25µl

Çizelge 2.5. *Pvl* ve *femB* gen bölgeleri için PCR karışımları.

Bileşen	Her örnek için µl hacim
Distile su	15.5
Buffer	2.5µl
dNTP	0.5µl
Taq DNA Polimeraz	1µl
MgCl ₂	2.5µl
P1 (F)	0.5 µl
P1 (R)	0.5 µl
Genomik DNA	2µl
Toplam	25µl

Çizelge 2.6. Enterotoksin genleri için (sea, seb, sec, sed, see, seg, seh, sei, sej) ısı döngüleri

Aşama	Tanımlama	Sıcaklık	Süre	
1	İlk denatürasyon	94 °C	4 dk.	
2	Denatürasyon	94 °C	30 sn.	} 35 siklus
	Bağlanma (Annealing)	58 °C	45 dk.	
	Uzama	72 °C	45 dk.	
3	Son uzama (final extension)	72 °C	10 dk.	
4	Bekleme	+4 °C	∞	

Çizelge 2.7. *EtaA*, *mecA* ve *TST* gen bölgeleri için ısı döngüleri.

Aşama	Tanımlama	Sıcaklık	Süre	
1	İlk denatürasyon	94 °C	45 sn.	
2	Denatürasyon	94 °C	1 sn.	} 35 siklus
	Bağlanma (Annealing)	59 °C	1 sn.	
	Uzama	72 °C	1 dk.	
3	Son uzama (final extension)	72 °C	10 dk.	
4	Bekleme	+4 °C	∞	

Çizelge 2.8. *Pvl* ve *femB* gen bölgeleri için ısı döngüleri.

Aşama	Tanımlama	Sıcaklık	Süre	
1	İlk denatürasyon	94 °C	5 dk.	
2	Denatürasyon	94 °C	1 dk.	} 25 döngü
	Bağlanma (Annealing)	58 °C	1 dk.	
	Uzama	72 °C	1 dk.	
3	Son uzama (final extension)	72 °C	10 dk.	
4	Bekleme	+4 °C	∞	

3.7.1. 50X TAE Elektrophorez Tamponu (1 litre)

- 242 gr Tris Base (Sigma)
- 57.1 ml Glasiyal asetik asit
- 100 ml 0.5 M EDTA (pH 8) (Sigma)

Tris base, 600 ml distile su içerisinde çözdürüldükten sonra glasiyal asetik asit ve son olarak EDTA eklendi. Son hacim distile su ile 1 litreye tamamlandı. TAE 50X olacak şekilde stok solüsyon olarak hazırlandı ve 1xTAE olacak şekilde sulandırılarak kullanıldı.

3.7.2. Yükleme (Loading) Tamponu (6X)

- 40 gr sükröz
- 0.25 gr Bromfenol mavisi

Yukarıda miktarları verilen maddeler karıştırılarak 100 ml olacak şekilde distile su içinde çözdürüldü. Porsiyonlanarak -20 °C'de muhafaza edildi.

3.8. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektrophorezi Tekniği ile Görüntülenmesi

PCR işleminden sonra amplifikasyon ürünleri % 2.5'lik agaroz jelde yürütülerek araştırıldı. Agaroz jelin hazırlanmasında TAE (Tris-Asetat-EDTA) tamponu kullanıldı. TAE 50X olacak şekilde stok solüsyon olarak hazırlandı ve 1xTAE olacak şekilde sulandırılarak kullanıldı.

- 50X TAE Elektrophorez Tamponu: 1 litre
- 242 gr Tris Base (Sigma)
- 57.1 ml Glasiyal asetik asit
- 100 ml 0.5 M EDTA (pH 8) (Sigma)

242 Gram Tris base 600 ml distile su içerisinde çözdürüldükten sonra glasiyal asetik asit eklendi. En son olarak EDTA eklendi ve son hacim distile su ile 1 litreye tamamlandı.

- Elektroforez için stok TAE solüsyonundan 1xTAE olacak şekilde distile su ile dilüe edildi.
- 2 gr agaroz tartılarak 100 ml'lik bir erlenmayere konuldu, 100 ml 01X TAE tamponu eklendi (%2'lük agaroz) ve 10 mg/ml'lik etidyum bromid'den 10 µl ilave edildi.
- Mikrodalga fırında 1-2 dk kaynatıldı.
- Elektroforez tarakları jel dökme kabına, tabanda 1mm boşluk kalacak şekilde ayarlanarak yerleştirildi.
- Yaklaşık 60° C'ye kadar soğutulan agaroz jeli, jel kabına dökülüp donması için oda sıcaklığında 30 dk bekletildi.
- Taraklar dikkatlice çıkartılarak jel kabı elektroforez tankına (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD) yerleştirildi (Şekil 3.4).
- Amplifiye edilen örneklerden 10'ar µl 3µl yükleme tamponu ile karıştırılarak jelde açılan kuyucuklara yerleştirildi.
- Yükleme sırasında DNA mark.er (100 bp'lik, Fermentas) kullanıldı.
- Jele elektrik akımı (15 Volt/cm) verilerek 15 dk elektroforez yapıldı.
- Yaklaşık 30 dk sonra yürütme işlemi durdurularak jel görüntüleme cihazı (Wealtec, Dolphin-View, ABD) ile bantların varlığı incelendi (Şekil 3.5).

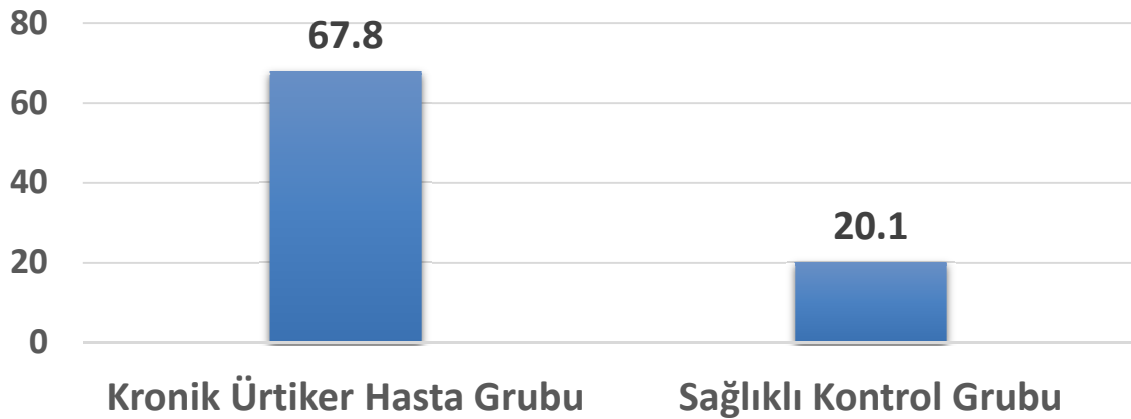
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen kronik ürtiker tanılı hastaların yaş aralığı 18-53 olup, yaş ortalaması 32.8 ± 21.2 idi. Çalışmada 121 kronik hasta grubu ile uyumlu yaş aralığında olan 58 sağlıklı kontrol grubu seçildi. Sağlıklı kontrol grubunda bulunan bireylerin yaş aralığı 19-55 olup, yaş ortalaması ise 34.2 ± 16.2 idi. Kronik ürtikerli hastaların %59'u, sağlıklı kontrol grubunun ise %52'si kadınlardan oluşmaktaydı.

Çalışmada kronik hastalar arasında *S.aureus* taşıyıcılık oranı %67.8 (82/121), sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran %20.1 (36/179) olarak tespit edildi (Çizelge 3.1). Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farkın olduğu saptandı ($p < 0.001$), (Şekil 4.1).

Çizelge 3.1. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda *S.aureus* nazal taşıyıcılık oranları.

Hasta Grupları	Örnek alınan Hasta sayısı Sayı (n)	<i>S.aureus</i> izolasyon oranı Sayı (n)	%
Kronik Ürtikerli Hasta Grubu	121	82	67.8
Sağlıklı Kontrol Grubu	179	36	20.1



Şekil 4.1. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda *S.aureus* nazal taşıyıcılık yüzdeleri.

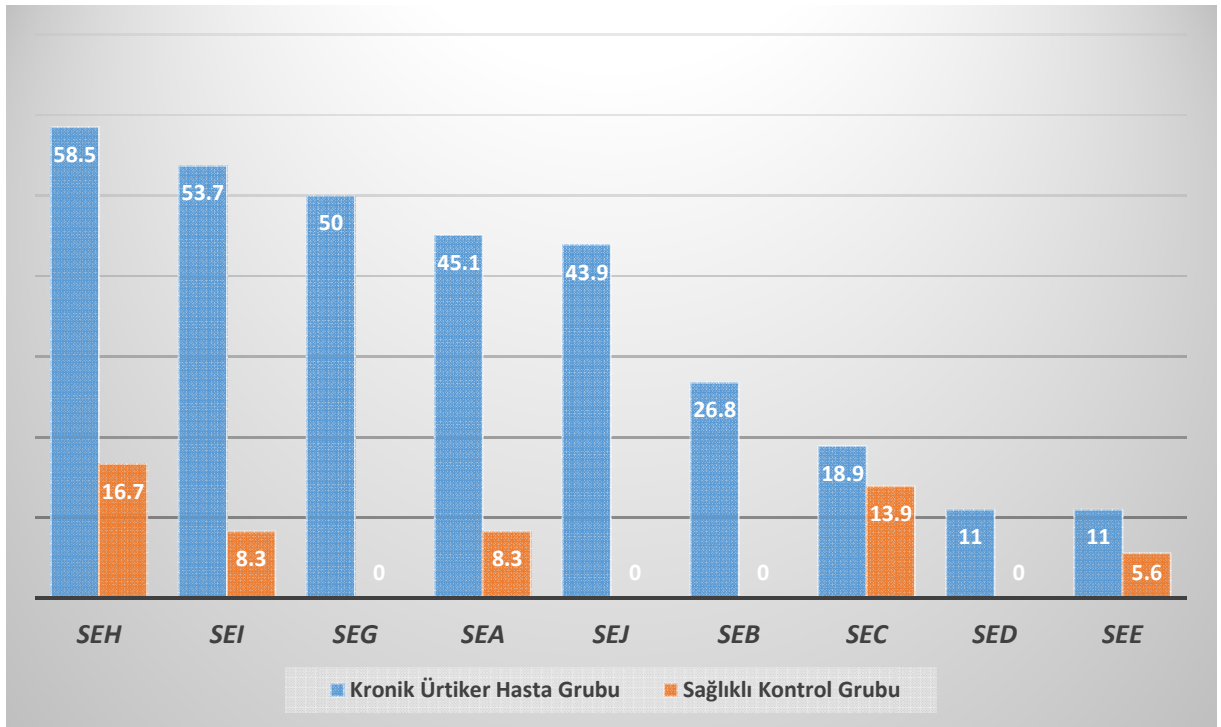
Çalışmada nazal kronik ürtiker hastalarından izole edilen *S.aureus* kökenlerinde en yüksek oranda enterotoksin varlığı seh ve sei enterotoksinleri ile en yüksek değerde

seyrederken, sed ve see genlerinin varlığı en düşük oranda tespit edilen enterotoksinler oldu.

Sağlıklı kontrol grubu hastalarına bakıldığında ise sea ve seh genlerinin frekansının en yüksek düzeyde olduğu tespit edilirken, see, seg ve sei toksin genleri varlığına rastlanmamıştır.

Çizelge 3.2. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda toksin genleri sıklığı.

Enterotoksinler	Kronik Ürtiker Hasta Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu		P değeri
	n	%	n	%	
sea	37	45,1	6	16,7	$P<0.01$
seb	22	26,8	3	8,3	$P<0.01$
sec	15	18,9	0	0	$P<0.000$
sed	9	11,0	3	8,3	$P<0.05$
see	9	11,0	0	0	$P<0.00$
seg	41	50	0	0	$P<0.001$
seh	48	58,5	5	13,9	$P<0.01$
sei	44	53,7	0	0	$P<0.001$
sej	36	43,9	2	5,6	$P<0.01$



Şekil 4.2. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda toksin genleri sıklığı.

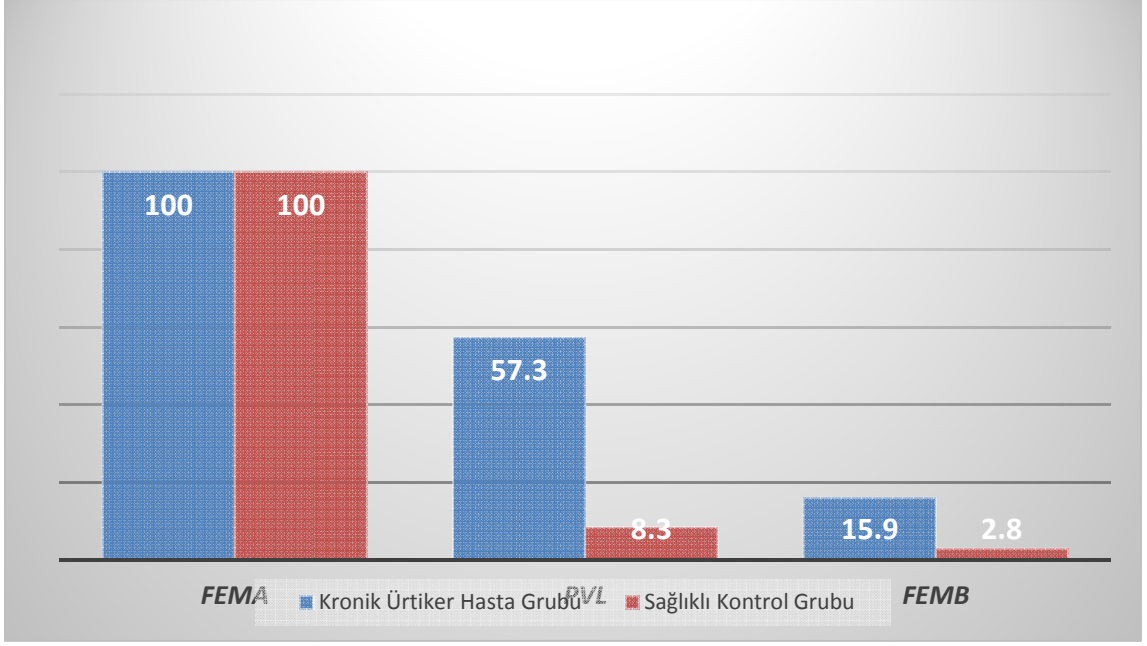
Çalışmada S.aureus kökenleri arasında metislin direnç geni sıklığı kronik ürtiker hastaları arasında %15.9 olarak bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda metislin direnci %2.8 olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farkın olduğu tespit edilmiştir ($P<0.001$).

Bu iki grup arasında benzer şekilde bir ilişki pvl geni varlığında da tespit edilmiştir. Panton-Valentine geni frekansı kronik ürtiker hastalarından izole edilen 82 S.aureus kökeninden 47 (%57.3) 'sinde pozitif olarak saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda 36 S.aureus kökeninden sadece 3 kökende pvl varlığı tespit edilmiştir (%8.3). Bu iki grup arasında pvl geni varlığı açısından yine istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark bulunmuştur (Çizelge 3.3, Şekil 4.2).

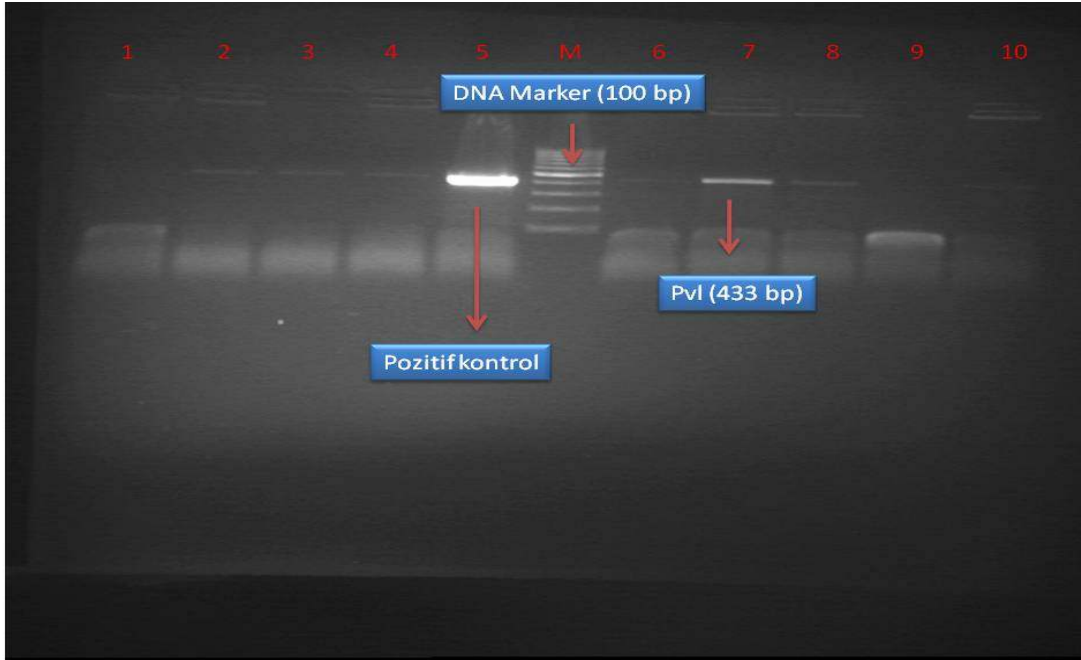
Çizelge 3.3. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda bazı virülens genlerinin sıklığı.

Virülans geni	Kronik Ürtiker Hasta Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu		P değeri
	n	%	n	%	
<i>mecA</i>	13	15,9	1	2,8	$P<0.001$
<i>femA</i>	82	100	36	100	$P>0.01$
<i>femB</i>	13	15,9	1	2,8	$P<0.05$
<i>pvl</i>	47	57,3	3	8,3	$P<0.001$
<i>etaA</i>	9	11,0	0	0	$P<0.01$

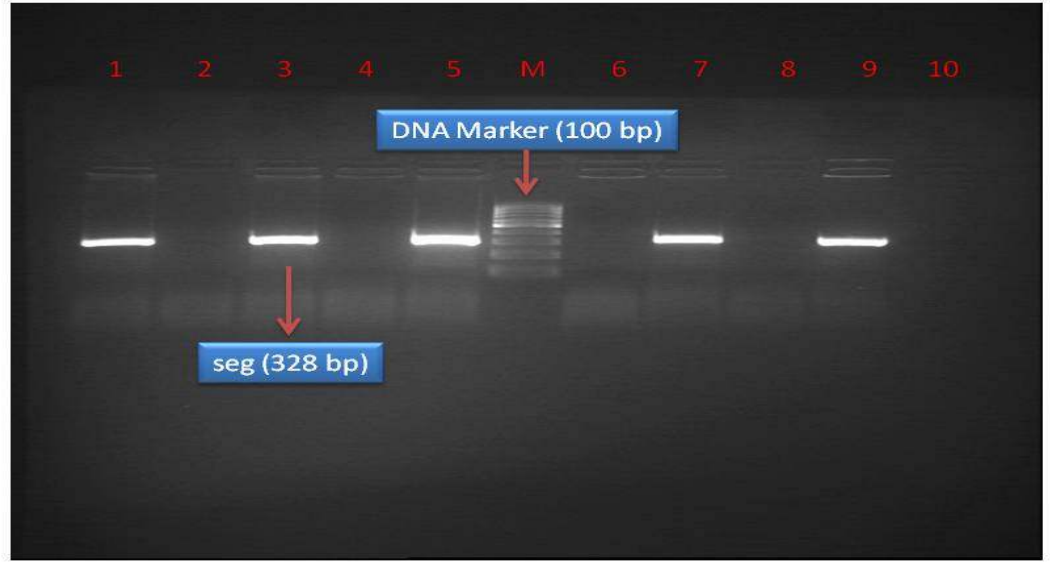
Çalışmada nazal S.aureus taşıyıcılığı çalışıldığı için fenotipik olarak tiplendirilen S.aureus kökenlerinin genotipik analizlerinde de tüm kökenlerin fema geni bakımından pozitif olduğu saptanmıştır. Kronik ürtiker hastaları arasında etaA geni varlığı %11 olarak tespit edilirken. Sağlıklı kontrol grubunda etaA geni pozitivitesi saptanmamıştır.



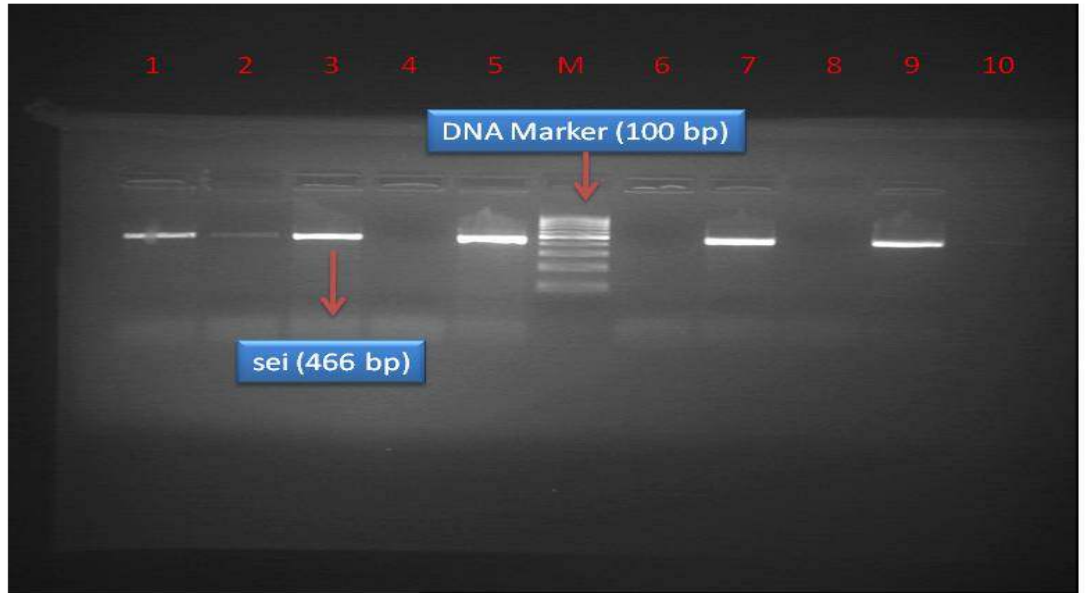
Şekil 4.3. Kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda bazı virülens genlerinin sıklığı



Şekil 4.4. *PVL* geninin PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü M: 100 bp DNA Ladder. 2-4 ve 6. 7. 8. ve 10: *pvl* (433 bp) pozitif örnekler; 5: pozitif kontrol,1. ve 9; negatif örnekler.



Şekil 4.5. *Seg* geninin PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü M: 100 bp DNA Ladder. 1, 3, 5, 7 ve 9: *seg* (328 bp) pozitif örnekler; 2, 4, 6, 8 ve 10: negatif örnekler.



Şekil 4.6. *Sei* geninin PCR amplifikasyon ürünlerinin agaroz jel elektroforezi görüntüsü M: 100 bp DNA Ladder. 1, 2, 3, 5, 7 ve 9: *sei* (466 bp) pozitif örnekler; 4, 6, 8 ve 10: negatif örnekler.

5. TARTIŞMA

Staphylococcus aureus insanlık tarihindeki en önemli infeksiyon etkenlerinden biridir. Kanada'da yapılan geniş bir sürveyans çalışmasında her yıl, her 100.000 kişiden yaklaşık 30'unda invazif *S.aureus* infeksiyonların şekillendiği bildirilmiştir (Braun-Falco ve ark. 2000). Hem toplum kökenli hem de hastane kökenli infeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Mikroorganizmanın invazif infeksiyonuyla ilişkili mortalitenin %19, yıllık ölüm oranının ise 5/100.000 olduğu bildirilmiştir (Braun-Falco ve ark. 2000). *S. aureus* yüksek nozokomiyal infeksiyon insidansı ve insandan insana bulaş eğiliminden ötürü gerçek bir nozokomiyal patojen olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda hastanelerde *S. aureus* rezervleri ve bulaşma kaynakları belirlenmiştir. Hastanelerde kros infeksiyon riskini azaltmak için koruyucu önlemler geliştirilmiştir (Pawlowicz ve Panaszek 2004). Günümüzde hastane idarelerinde gerekli önlemler alındığında kros infeksiyonların büyük ölçüde önüne geçildiği görülmektedir. Ancak *S. aureus* hala en önemli nozokomiyal patojen olarak değerlendirilmektedir. Bu durum kısmen kros infeksiyon korunma prosedürlerinin tam olarak yerleşmemiş olmasından ileri gelmektedir. Fakat kros infeksiyonlardan korunma ilkeleri uygulansa dahi birçok hasta hala *S. aureus* ile infektidir. Yayınlanmış çalışmalar infeksiyonlara neden olan birçok suşun tek tip olduğunu ortaya koymuştur (Fukuda ve ark. 2007, Federman ve ark. 2003, Alcaraz Calderon ve ark. 2003). Bu infeksiyonlar için en önemli kaynağın hastanın kendi florası olduğu bildirilmiştir.

Ürtiker deri erozyonları bazı bakteriyal infeksiyonlar ile ilişkilendirilmektedir ve özellikle kronik infeksiyonların kronik ürtiker ile bağıntılı olabileceği bildirilmektedir (Braun-Falco ve ark. 2000). İnfeksiyöz ajanlara bağlı temel ürtiker mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu ajanların ürtiker ve anjiyoödemden sorumlu olan histamin ve lökotrienlerin IgE antijen kompleksi ile veya kompleman sistemi yoluyla üretilen anafilatoksin C3a, C4a üzerinden mast hücreleri ve bazofillerden salınımını tetiklediği bildirilmiştir (Pawlowicz ve Panaszek 2004, Fukuda ve ark. 2007). *S. aureus* genellikle deride bir kommensal olarak bulunmakta ve aynı zamanda insanların yaklaşık üçte birinin burunlarında, (Federman ve ark. 2003) daha az olarak da boğazda bulunduğu bildirilmektedir. Son dönemlerde yapılan çeşitli çalışmalarda kronik ürtikerin

etiyojisinde *S. aureus* nazal taşıyıcılığın önemli rolü gösterilmiştir (Alcaraz Calderon ve ark. 2003). Bakterilerin neden olduğu kronik infeksiyonlar bazı ürtiker vakaları ile ilişkili olup her vaka için olmasa da bazılarının tedavileri yönünde fayda sağlamaktadır. Ancak kronik ürtikerde kronik bakteriyel infeksiyonların önemli etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Moreira ve ark. 2003, Daschner ve ark. 2005).

Biz bu çalışmamızda kronik ürtiker tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrol grubu nazal sürüntü örneklerinde *S.aureus* frekansını tespit etmeyi, izole edilen kökenlerde kökenlerinde mikroorganizmanın önemli virulans *mecA*, *tsst*, *pvl* (Panton Valentin Lökosidin), *etaA*, *femA* ve *B* ve enterotoksin (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *sei* ve *sej* genlerinin varlığını göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda kronik ürtikerli hastalar arasında (%67.8) *S.aureus* frekansının sağlıklı kontrol grubuyla (%20.1) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bunun yanında ürtikeri olan hastalarda *S.aureus* kökenlerinde enterotoksin varlığında araştırılan tüm toksin genlerinin sağlıklı kontrol gurubundaki bireyler arasında anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ürtikerli hastalardan izole edilen *S.aureus* kökenlerinde *seg*, *seh* ve *sei* genleri izolatların yarısından fazlasında tespit edilirken (sırasıyla; %50, %58.5 ve %53.7), aynı genlerin frekansı sağlıklı kontrol gurubunda incelendiğinde ise *seg* ve *sei* genleri kontrol grubunda tespit edilmezken, *seh* geni frekansı ise %13.9 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde kontrol grubu izolatlarında *sec* ve *see* genleri varlığına rastlanmazken, ürtikerli hastalarda bu genlerin %18.9 ve %11 oranında pozitif olduğu saptanmıştır. Bu enterotoksin genleri yanında *sea* geni de ürtiker hastalarından izole edilen kökenlerde yine oldukça yüksek frekansta (%45.1) tespit edilen genlerden biri olarak bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan benzer çalışmalardan biri olan Ertam ve arkadaşlarının (Ertam ve ark. 2007) yaptığı bir çalışmada, 94 kronik ürtiker hastasından alınan burun sürüntü örneklerinin 50'sinde (%53.2) *S. aureus* izole edilmiş olup, yüksek *S. aureus* nazal taşıyıcılığının kronik ürtikerde rol oynadığı tespit edilmiştir. Sharma ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada ise hastaların %56.14'ünde *S. aureus* nazal taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Kronik ürtikerli hastalardaki bu yüksek taşıyıcılık oranı kontrol grubu (%28) ile karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (χ^2 test). Bu çalışmanın sonuçlarının Ertam ve ark.'nın yaptığı çalışmayla uyumlu olduğu görülürken, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ürtiker hastalarında *S.aureus* izolasyon

oranının (%67.8) bu iki çalışma sonuçlarından daha yüksek olduğu görülmektedir (Sharma 2012).

Ayrıca Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bakteriyel infeksiyonların kronik hastalıkların prognozuyla yakından ilişkili olabileceği de bildirilmiştir. Ancak, Çalışmada tedavi edilen nazal *S. aureus* taşıyıcılarından sadece %28.1'inin eradikasyonundan sonra ürtiker hastalığının iyileştiği bildirilmiştir. Çalışmada birden fazla etiyolojik faktöre bağlı ürtiker problemi olan hastaların %12.5'inin kısmen iyileştiği, bu vakalarda *S. aureus* nazal taşıyıcılığın ürtikeri alevlendirici rol oynadığı bildirilmiştir.

Öte yandan *S. aureus* nazal taşıyıcılığı olan kronik ürtiker hastalarının büyük bir çoğunluğunun (%59.37) tedaviye yanıt vermediği tespit edilmiş ve *S. aureus* nazal taşıyıcı olmalarına rağmen, taşıyıcılıklarının ürtiker ile bağlantılı olduğu ortaya konamamıştır. Bu vakalarda otoimmunité vb. etiyolojik faktör(ler) üzerinde durulmuştur.

Literatürde kronik ürtiker nedeni olan birçok faktörden söz edilmektedir. En etkili olan faktörlerin ilaçlar, gıdalar ve infeksiyonlar olduğu bildirilmektedir. Hastalığın etiyolojisinde *Helicobacter pylori* infeksiyonu (Pawlowicz ve Panaszek 2004, Fukuda ve ark. 2007, Federman ve ark. 2003, Alcaraz Calderon ve ark. 2003, Moreira ve ark. 2003), paraziter infestasyonlar (*Giardia*, *Entamoeba*, *Trichinella*) (Daschner ve ark. 2005, Pasqui ve ark. 2004, Oteifa ve ark. 1998, Wolfrom ve ark. 1996), diş infeksiyonları (Buchter ve ark. 2003) sistemik hastalıklar (özellikle tiroid hastalıkları) (Zweiman 2003, Carvalho 2003), malignite (Barcat2003, Hachulla 2003, Alonso ve ark. 2000, Clore ve Stafford 1999, Lipsker 1998, Mowad 1998) ve ilaçlar (Balaban 2002) sayılabilir. Diğer muhtemel infeksiyon etkenleri arasında ise Hepatit A, B, sitomegalovirus ve koksaki virus infeksiyonlarına bağlı hastalıklar, streptokoklara bağlı bakteriyel hastalıklar, çeşitli fungal etkenlere (*Trichophyton* ve *Candida* gibi) bağlı infeksiyonların olduğu bildirilmektedir. Diş, tonsiller, safra kesesi, prostat, mesane veya böbrek infeksiyonlarının da akut veya kronik ürtikere neden olabilecek hastalıklar arasında yer aldığı bildirilmektedir.

Akut ürtiker ile akut başlayıp kronik olarak seyreden ürtiker arasında açıkça ortaya konan bir ilişki vardır. Öte yandan kronik form etiyolojisinde kronik infeksiyonun rolü ile hastalığı alevlendiren ve eş zamanlı seyreden bir diğer infeksiyon arasında bir uyumsuzluk olduğu bildirilmiştir. Kronik ürtiker ile ilişkilendirilen çeşitli infeksiyonların varlığı

kanıtlanmış olmasına rağmen, bu konu hakkında randomize (rastgele) kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalarda ürtiker hastalarında infeksiyon prevalansında herhangi bir artışın olmadığı, duyarlı vakalarda immun yanıtı bağı olarak kronik ürtiker şekillenmesi görülebileceği bildirilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda nazal taşıyıcılığının nazal taşıyıcılık ve kronik infeksiyonlar arasında anlamlı ilişkinin olduğu bildirilmiştir (Nouwen ve ark. 2005), Bir çalışmada periton diyaliz hastalarında *S. aureus* persiste nazal taşıyıcılığın periton diyaliz ilişkili problemlerin majör belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (Nouwen ve ark. 2005). Yaşlı ve uzun süre hemodiyaliz alan hastalarda *S. aureus* nazal taşıyıcılığının artmasıyla komplikasyonların şekillendiği bildirilmiştir (Nouwen ve ark. 2005).

Atopik dermatitte *S. aureus* rekolonizasyonunda deri dışındaki faktörleri değerlendiren bir çalışmada, *S. aureus* rekolonizasyonu, deri, burun deliği girişleri, yumuşaticılar ve topikal kortikosteroidlerden alınan kültürlerin %86'sında *S.aureus* varlığı tespit edilmiştir. Atopik dermatitin şiddetinin *S. aureus* kolonizasyonu olan hastalarda diğer tüm hastalardan daha yüksek olduğu hesaplanmıştır (Gilani ve ark. 2005). *S. aureus* kolonizasyonu yaşlı ve diyabetik hastalar, beslenme bozuklukları, multisistem hastalıkları ve uzun süre hastanede yatış öyküsü olan hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmektedir (Lu ve ark. 2005, Giraud ve ark. 2004).

Allerjik rinit ve astım hastalarında *S. aureus* kronik nazal taşıyıcılığının, hastalığın bir döneminde etkili olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada kronik alerjik rinit hastalarında kontrol grubuna göre nazal taşıyıcılık oranının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Tedaviye dirençli atopik dermatit hastalarında *S. aureus*'a karşı oluşan IgE otoantikoları varlığı tespit edilmiştir (Shiomori ve ark. 2000).

Bir başka çalışmada Behçet hastalığında *S. aureus* gingivite bağı olarak hastalığın alevlenebildiği gözlenmiştir. Behçet hastalığında *S. aureus* nazal taşıyıcılığı sıklığının araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda taşıyıcılık oranının daha yüksek olmasına rağmen sonuçlar arasında istatistiksel olarak bir farkın olmadığı tespit edilmiştir (Keser ve ark. 2005).

İnfeksiyon odağı araştırıldığında nazal taşıyıcılık varlığı daima göz ardı edilmektedir. *S. aureus* kolonizasyonu için en çok tercih edilen bölge burun boşluğudur. *S.*

aureus'un, Stafilokokkal protein A, süperantijenler ve çoğalan endotelial adezyon moleküllerinin neden olduğu çeşitli damar hastalıklarından da sorumlu olabildiği bildirilmektedir (Keser ve ark. 2005). Sağlıklı bireylerdeki nazal taşıyıcılık oranının %18-50 arasında değiştiği bildirilmiştir (Lu ve ark. 2005).

Nazal taşıyıcılığın tedavisi için antibiyotikler ve antiseptik tedavi seçenekleri yetersiz kalmakta ve hastaların yaşadığı ortamlar da temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (Kniehl ve ark. 2005).. Mupirocin, *S. aureus* nazal taşıyıcılığını tedavi etmek için topikal olarak uygulanan bir antibiyotiktir. Dünya genelinde *S.aureus* kökenleri arasında artan mupirocin direncinden de bahsedilmektedir (Schuenck ve ark. 2004). Ülkemizde yapılan bir çalışmada mupirocin direncinin %46.3 olarak kaydedilirken, fusidik asit direncini mupirocinde oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (Schuenck ve ark. 2004).

Mikroorganizmaların sahip olduğu virulans genlerinin tipleri hastalığın prognozunun en önemli belirleyicileridir. Çalışmamızda *S.aureus*'un en önemli toksin ve virulans faktörlerinin varlığı araştırılmıştır. *S.aureus* kökenlerinin tedavisinde ilaç duyarlılığının bilinmesi ve tedavisinin bu duyarlılık profiline göre verilmesi hayati öneme sahiptir. Özellikle metisilin dirençli kökenlerin tedavisinde son derece büyük zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubundan izole edilen *S.aureus* kökenlerinde metisilin direnç geni oranı %2.8 olarak bulunurken, ürtiker hastalarında metisilin direncinin anlamlı derecede yüksek olduğu (%15.9) tespit edilmiştir. Daha önce hastanemizde yaptığımız çeşitli hasta gruplarında metisilin direnç oranını %3.7-%24.3 arasında olarak tespit etmiştik. Bu çalışmamızda direncin önceki çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmektedir (Melek ve ark. 2011, Duran ve ark. 2010, Duran ve ark. 2012).

S.aureus kökenlerinde mikroorganizmanın virulansına katkı sağlayan en önemli faktörlerden biri Pantone Valentine lökositidin'dir. Bu genin varlığı çalışmamızda kontrol grubu izolatlarında %8.3 olarak bulunurken, ürtiker hasta izolatlarında oldukça yüksek (%57.3) olarak tespit edilmiştir. Daha önce yaptığımız çalışmalarda *pvl* geni frekansının %26.8 olarak bulunduğu düşünülürse bu hasta grubundaki *S.aureus* izolatlarının oldukça potent bir tehlike olduğu görülmektedir (Duran ve ark. 2012).

Çalışmamızda ürtiker hastalarında önemli virulans genlerinden *femB* ve *etaA* genleri oranlarında da benzer şekilde sağlıklı kontrol grubu izolatlarıyla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. *etaA* geni ürtiker hasta izolatlarında %11 oranında pozitif olarak bulunurken, sağlıklı kontrol grubu izolatlarında bu genin varlığı tespit edilememiştir. Benzer şekilde *femB* geni varlığı kontrol grubunda %2.8 olarak tespit edilirken, ürtiker hastalarında bu oranın %15.9 olduğu saptanmıştır. Ürtiker hastalarından izole edilen *S.aureus* kökenlerinde virulans genlerinin oldukça yüksek olmasının sebebi bu hastalarda immünütleyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu çalışma *S. aureus* nazal taşıyıcılığının bazı kronik ürtiker vakalarında etiyolojik faktör olarak rol oynayabildiğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmada kronik ürtikerli hastalarda (%67.8), kontrol grubu (%20.1) ile karşılaştırıldığında nazal taşıyıcılık oranının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kronik ürtikerli hastalarda enterotoksin genleri (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *seh*, *se* ve *sej*) varlığı sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde kronik ürtikerli hastalarından izole edilen *S.aureus* kökenlerinde *tsst*, *pvl* (Panton Valentin Lökositin), *etaA*, *femB* virulans genleri varlığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada kronik ürtiker hastalarında nazal *S.aureus* taşıyıcılığı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca metisilin direnci ve *pvl* genleri gibi virulans genleri ile enterotoksin genleri frekansları da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik ürtiker hastalarından izole edilen *S.aureus* kökenlerinin yüksek derecede virulan suşlar taşıdığı tespit edilmiştir. Bu virulan suşlar hem kendileri hem de diğer insanlar için potansiyel bir tehlike oluşturabilir. Bu hastaların *S.aureus* nazal taşıyıcılığı bakımından periyodik olarak taranması ve tedavi edilmesini önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Alcaraz Calderon L, Escarcega Barbosa D, Castrejon Vazquez MI et al.** Presence of anti-*Helicobacter pylori*, antithyroid, and high-affinity IgE receptor antibodies in patients with chronic urticaria. *Rev Alerg Mex* **2003**; **50**: 96–102.
2. **Alonso R, Cistero-Bahima A, Enrique E et al.** Chronic urticaria associated with chronic myelomonocytic leukemia. *J Invest Allergol Clin Immunol* **2000**; **10**: 380–381.
3. **Armstrong-Esther CA, Smith JE:** Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Ann Hum Biol* **1976**; **3**: 221–227.
4. **Asero R, Lorini M, Chong SU, et al.** Assessment of histamine releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* **34**:1111–1114, **2004**.
5. **Asero R, Tedeschi A, and Lorini M.** Leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. *Allergy* **56**:456–457, **2001**.
6. **Balaban J.** Medicaments as the possible cause of urticaria in children. *Acta Dermatovenerol Croat* **2002**; **10**: 155–159.
7. **Barcat D.** Which investigations should be performed in chronic urticaria? *Ann Dermatol Venereol* **2003**; **130**: 95–104.
8. **Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al.** Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A multi-center randomized double-blind study. *Br J Dermatol* **117**:81– 88, **1987**.
9. **Bloom BS, Fendrick AM, Chernew ME, Patel P:** Clinical and economic effects of mupirocin calcium preventing *Staphylococcus aureus* infection in hemodialysis patients: a decision analysis. *Am J Kidney Dis* **1996**; **27**: 687–694.
10. **Boelaert JR:** *Staphylococcus aureus* infection in haemodialysis patients. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage: a review. *J Chemother* **1994**; **6** (Suppl. 2): 19–24.
11. **Boelaert JR, De Smedt RA, De Baere YA:** The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *Staphylococcus aureus* infections in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **1989**; **4**: 278–281.
12. **Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH.** Urticaria, Angioedema and Anaphylaxis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin, **2000**: 431–456
13. **Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, et al.** Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: A double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* **33**: 192–198, **1995**.
14. **Breneman DL.** Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* **30**:1075–1079, **1996**.
15. **Brodell LA, Beck LA, and Saini SS.** Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* **100**:291–298, **2008**.
16. **Buchter A, Kruse-Losler B, Joos U et al.** Odontogenic foci – possible etiology of urticaria? *Mund Kiefer Gesichtschir* **2003**; **7**: 335–338.
17. **Carvalho P.** In which circumstances does the description of an etiology affect the treatment and the course of chronic urticaria? *Ann Dermatol Venereol* **2003**; **130**.
18. **Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, et al.** Urticaria and angioedema—A review of 554 patients. *Br J Dermatol* **81**:588–597, **1969**.
19. **Charlesworth EN.** Urticaria and angioedema: A clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* **76**:484–495, **1996**.
20. **Chow JW, Yu VL:** *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis patients. Its role in infection and approaches to prophylaxis. *Arch Intern Med* **1989**; **149**: 1258–1262.
21. **Clore LS Jr, Stafford CT.** Chronic urticaria as a presenting sign of hairy cell leukemia. *Allergy Asthma Proc* **1999**; **20**:51–55.
22. **Cook LJ, and Shuster S.** Lack of effect of cimetidine in chronic idiopathic urticaria. *Acta Derm Venereol* **63**:265–267, **1983**.
23. **Daschner A, Vega de la Osada F, Pascual C.** Allergy and parasites reevaluated: wide-scale induction of chronic urticaria by the ubiquitous fish-nematode *Anisakis simplex* in an endemic region. *Allergol Immunopathol (Madr)* **2005**; **33**: 31–37.

24. Davey P, Craig AM, Hau C, Malek M: Cost-effectiveness of prophylactic nasal mupirocin in patients undergoing peritoneal dialysis based on a randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43: 105–112.
25. Duran N, Ozer B, Duran GG, Onlen Y, Demir C. Antibiotic resistance genes & susceptibility patterns in staphylococci. *Indian J Med Res.* **2012**; 135: 389-96.
26. Duran N, Dogramaci Y, Demir C, Ozer B, Kalaci A. Detection of slime and methicillin resistance genes in Staphylococci isolated from nasal samples of patients with orthopaedic implants. *Med Sci Monit.*; 16(8):BR271-7 **2010**.
27. Duran N, Yildirim Y, Duran GG. Frequency of Pantone-Valentine Leucocidin Genes in *Staphylococcus aureus* strains Isolated from footballers. 2nd international Congress On Sport For All And Sport Tourism. Oral Presentation-3-Tsfaf-172-Fc-124. 8-11 November **2012**, Antalya- Kemer/Turkey.
28. Ertam *et al.* Nasal carriage in chronic urticaria **780** © 2007 The Authors *JEADV*2007,**21**, 777–780 Journal compilation © 2007 European Academy of Dermatology and Venereology patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* **2004**;39: 827–830.
29. Ertam I, Biyiki SE, Yazkan FA, Aytimur D, Alper S. The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2007**;21:777-80.
30. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP *et al.* The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* **2003**;49: 861–864.
31. Ferrer M, Kinet JP, and Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 101:672– 676, **1998**.
32. Ferrer M, Nakazawa K, and Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 104:169 –172, **1999**.
33. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J. Gastroenterol* **2004**; 39(9):827-30.
34. Giraud K, Chatap G, Bastuji-Garin S *et al.* Impact of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among geriatric intermediate care facility patients. *Presse Med* **2004**; 33: 1497–1501.
35. Gilani SJ, Gonzalez M, Hussain I *et al.* *Staphylococcus aureus* re-colonization in atopic dermatitis: beyond the skin. *Clin Exp Dermatol* **2005**; 30: 10–13.
36. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, and Saini SS. Effect of anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 121:AB566, **2008**. e10.
37. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, *et al.* Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 78:867– 873, **1986**.
38. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, *et al.* A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: A clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 114:583–590, **1986**.
39. Grattan CE, Francis DM, Hide M, *et al.* Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 21:695–704, **1991**.
40. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, *et al.* Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic “idiopathic” urticaria. *Br J Dermatol* 143:365–372, **2000**.
41. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, *et al.* Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: Basophilia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 27:1417–1424, **1997**.
42. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 28:123–127, **2003**.
43. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, *et al.* Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 339:1078 –1080, **1992**.
44. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 105:664– 672, **2000**.
45. Gulay Z. Coklu Direncli Hastane Infeksiyonu Etkenlerinin Kontrolunde Hızlı Tanı Testleri. *ANKEM Dergisi*, 23(Ek 2): 193-200 s., **2009**.
46. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, *et al.* The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:35–39, 2007. 56. Vasagar K, Vonakis BM, Gober L, *et al.* Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 36:770 –776, **2006**.
47. Hachulla E. Systemic urticarias. *Ann Dermatol Venereol* **2003**;130: 53–68.
48. Harto A, Sendagorta E, and Ledo A. Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 170:90 –93, **1985**.

49. **Harvey RP, Wegs J, and Schocket *al.*** A controlled trial of therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 68:262–266, **1981**.
50. **Hide M, Francis DM, Grattan CE, *et al.*** Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 328:1599 – 1604, **1993**.
51. **Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, *et al.*** Human anti-FcεpsilonRIα autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 29:1139 –1148, **1999**.
52. **Irinyi B, Szeles G, Gyimesi E, *et al.*** Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 144:217–225, **2007**.
53. **Kalivas J, Breneman D, Tharp M, *et al.*** Urticaria: Clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 86:1014 –1018, **1990**.
54. **Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen E, deBaere G, Kluytmans J:** Surgical site Infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* **2002**; 35: 353–358.
55. **Kaplan AP. Urticaria angioedema.** In **Allergy: Principles and Practice.** Adkinson NFJ Jr, Busse WW, Bochner BS, *et al.* (Eds). Philadelphia: Mosby, 1537–1558, **2003**.
56. **Kaplan AP.** Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 114:465– 474, **2004**.
57. **Kaplan AP.** Urticaria and angioedema. In **Allergy: Principles and Practices.** Middleton E, *et al.* (Eds). St. Louis, MO: Mosby- Year Book, 1104–1118, **1998**.
58. **Kaplan AP.** Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 346:175–179, **2002**.
59. **Keser G, Erdogan M, Aydemir S *et al.*** Nasal *Staphylococcus aureus* carriage is not increased in Behçet’s disease. *Rheumatol Int* **2005**; 25: 567–568.
60. **Kikuchi Y, and Kaplan AP.** A role for C5a in augmenting IgG-dependant histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 109:114 –118, **2002**.
61. **Kikuchi Y, and Kaplan AP.** Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 107:1056 –1062, **2001**.
62. **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.
63. **Kluytmans JAJW, Mouton JW, VandenBergh MFQ, Manders MAAJ, Maat AWPM, Wagenvoort JHT, Michel MF, Verbrugh HA:** Reduction of surgical site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *S. aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1996**; 17: 780–785.
64. **Kniehl E, Becker A, Forster DH.** Bed, bath and beyond: pitfalls in prompt eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrier status in healthcare workers. *J Hosp Infect* **2005**; 59: 180–187.
65. **Larry J. Bischof, L. Lapsley, K. Fontecchio, Jacosalem D, Young C, Hankerd R, Newton D.W.** Comparison of Chromogenic Media to BD GeneOhm Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR for Detection of MRSA in Nasal Swabs. *Journal of Clinical Microbiology*, July; 2281–2283, **2009**.
66. **Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Dele Davies H:** Population based study of the epidemiology of and risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* **2003**; 87:1452– 1459.
67. **Leznoff A, and Sussman GL.** Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 84:66 –71, **1989**.
68. **Leznoff A, Josse RG, and Denburg J.** Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 119:636–640, **1983**.
69. **Lipsker D, Cribier B, Maloisel F *et al.*** Chronic urticaria and IgA myeloma. *Acta Derm Venereol* **1998**; 78: 395.
70. **Lu PL, Chin LC, Peng CF *et al.*** Risk factors and molecular analysis of community methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *J Clin Microbiol* **2005**; 43: 132–139.
71. **Mari A.** Allergy-like asthma and rhinitis: A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 133:29–39, **2004**.
72. **Marsland AM, Soundararajan S, Joseph K, *et al.*** Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 35:554 –559, **2005**.
73. **Melek IM, Duran N, Duran GG, Duman T and Okuyucu E.** The frequency of slime, adhesin and methicillin resistance genes among *staphylococci* isolated from nasal samples of multiple sclerosis patients African Journal of Microbiology Research **2011**; 5(30):5453-60.
74. **Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleish J, *et al.*** Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 117:404–407, **1981**. idiopathic urticaria? *Allergol Immunopathol (Madri)* **2003**; 31: 209–214.

76. Mowad CM, Mowad JJ, Cirigliano MD. Testicular cancer presenting as urticaria. *Cutis* **1998**; 61: 147–148.
77. Mupirocin Study Group: Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* **1996**; 7: 2403–2408.
78. Nettis E, Dambra P, D’Oronzio L, *et al.* Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 137:99–100, **2001**.
79. Nguyen L, Shiekh J, Lin CK, *et al.* Serial basophil histamine release correlates with the clinical course
80. Nguyen MH, Kauffman CA, Goodman RP: Nasal carriage of and infection with *Staphylococcus aureus* in HIV- infected patients. *Ann Intern Med* **1999**; 130: 221–225.
81. Noble WC, Williams REO, Jevons M P, Shooter RA: Some aspects of nasal carriage of staphylococci. *J Clin Pathol* **1964**; 17: 79–83.
82. Nouwen JL, Fieren MW, Snijders S *et al.* Persistent (not intermittent) nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int* **2005**; 67:1084–1092.
83. Nouwen JL, van Belkum A, Verbrugh HA: Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *J Med* **2001**; 59: 126–133.
84. O’Donnell BF, Lawlor F, and Simpson J. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 136:197–201, **1997**.
85. O’Donnell BF, Barr RM, Black AK, *et al.* Intravenous immunoglobulin autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 138:101–106, **1998**.
86. Oteifa NM, Moustafa MA, Elgozamy BM. Toxocariasis as a possible cause of allergic diseases in children. *J Egypt Soc Parasitol* **1998**; 28 : 365–372.
87. Pasqui AL, Savini E, Saletti M *et al.* Chronic urticaria and *Blastocystis hominis* infection: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2004**; 8 : 117–120.
88. Pawlowicz R, Panaszek B. Pathogenetic and clinical signification of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria and angioedema. *Pol Merkuriusz Lek* **2004**; 17 : 399–402.
89. Perez-Fontan M, Garcia-Falcon T, Rosales M: Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. *Am J Kidney Dis* **1993**; 22: 708–712.
90. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP: Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* **2002**; 346: 1871–1877.
91. Pujol M, Pena C, Pallares R: Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* **1996**; 100: 509–516.
92. Rumbly JS, Katz JL, and Schocket *al.* Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 96:901–905, **1995**.
93. Ruzicka T, and Goerz G. Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria: Effect of dapsone and complement levels. *Dermatologica* 162:203–205, **1981**.
94. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, *et al.* Anti-Fc(epsilon)RI auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 102:651– 658, **1998**.
95. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, *et al.* The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 140:446–452, **1999**.
96. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, *et al.* Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: Comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 103:484–493, **1999**.
97. Saini SS, and Gibbons S Jr, Vasagar K, and Vonakis BM. Relationship between syk protein and degranulation in basophils from chronic urticaria donors. *J Allergy Clin Immunol* 113:S89, 2004. 61. Vonakis B, Nocka K, Rao S, *et al.* Modulation of signaling proteins in cultured mast cells from chronic idiopathic urticaria patients. *J Allergy Clin Immunol* 113:S88, **2004**.
98. Saini S, Vasagar K, Huang F, *et al.* Signaling defects in basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 111: S178, **2003**.
99. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* **1991**; 91:725–755.
100. Schuenck RP, Dadalti P, Silva MG *et al.* Oxacillin- and mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro activity of silver sulphadiazine and cerium nitrate in hospital strains. *J Chemother* **2004**; 16:453–458.
101. Selvey LA, Whitby M, Johnson B: Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: is it any worse than nosocomial methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2000**; 21: 645–648.

102. **Sharma AD.** Role of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* in Chronic Urticaria Indian Journal of Dermatology **2012**; 57(3).
103. **Sheikh J.** Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria: Issues with the determination of autoimmune urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 100:88, **2008**.
104. **Sheikh J.** Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: How important are they? Curr Opin Allergy Clin Immunol 5:403-407, **2005**.
105. **Sheikh J.** Urticaria. Available online at www.emedicine.com/med/index.shtml; last accessed Nov. 17, **2008**.
106. **Shinefield H, Black S, Fattom A:** Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med **2002**; 346: 491–496.
107. **Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H et al.** Relationship of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol **2000**; 105:449–454.
108. **Simons FE, Sussman GL, and Simons KJ.** Effect of the H2- antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and etirizine in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 95:685– 693, **1995**.
109. **Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, et al.** Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. J Allergy Clin Immunol 115:815– 821, **2005**.
110. **Toubi E, Blant A, Kessel A, et al.** Low-dose cyclosporine in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. Allergy 52:312–316, **1997**.
111. **Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, et al.** Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 99:461– 465, **1997**.
112. **VandenBergh MF, Kluytmans JA, van Hout BA, Mouton JW, Verbrugh HA:** Cost-effectiveness of perioperative mupirocin nasal ointment in cardiothoracic surgery. Infect Control Hosp Epidemiol **1996**; 17:786–792.
113. **Vasagar K, Vonakis BM, Viksman, et al.** Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 113:S257, **2004**.
114. **von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G:** Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. N Engl J Med **2001**;344: 11–16.
115. **Wedi B, Raap U, Kapp A.** Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol **2004**; 4: 387–396.
116. **Werni R, Schwartz T, and Gschnait F.** Colchicine treatment of urticarial vasculitis. Dermatologica **1986**; 172:36–40.
117. **Wertheim HFL, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JAJW, van Keulen PHJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Meester MHM, Verbrugh HA:** Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. Lancet **2004**; 364: 703–705.
118. **Wertheim HFL, Vos MC, Ott A, Kluytmans JAJW, Voss A, Vandenbroucke-Grauls CME, Verbrugh HA:** Mupirocin prophylaxis for nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in non-surgical patients. Annals Int Med **2004**; 140: 419–425.
119. **Williams REO:** Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. Bacteriol Rev **1963**; 27: 56–71.
120. **Williams REO, Patricia-Jevons M, Shooter RA, Hunter CJW, Girlingb JA, Griffith JD, Taylor GW:** Hospital infection, causes and prevention. (2nd edn) Lloyd-Luke (medical books) Ltd., London, United Kingdom, **1966**.
121. **Wolfrom E, Chene G, Lejoly-Boisseau H et al.** Chronic urticaria and toxocara canis infection. A case-control study. Ann Dermatol Venereol **1996**; 123: 240–246.
122. **Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, et al.** Rapid oral challenge desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. J Allergy Clin Immunol 105:997–1001, **2000**.
123. **Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efaw B, et al.** Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. JACI 117:1430–1434, **2006**.
124. **Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al.** TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. J Allergy Clin Immunol 109:694–700, **2002**.
125. **Zimmerman SW, Ahrens E, Johnson CA:** Randomized controlled trial of prophylactic rifampin for peritoneal dialysis-related infections. Am J Kidney Dis **1991**; 18: 225–231.
126. **Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, et al.** Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 98:89–98, **1996**.
127. **Zweiman B.** Chronic urticaria and systemic diseases. Curr Allergy Asthma Report **2003**; 3 : 455–457.

ÖZGEÇMİŞ

Ali DURMAZ 10.08.1980 tarihinde Antakya’da doğdu. İlköğrenimini Şükrü Kanatlı İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini Süleyman Nazif Lisesi’nde tamamladı. Üniversite eğitimini 2001-2006 yılları arasında Dicle Üniversitesi Biyoloji Bölümünü tamamlayarak 2008 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji bölümünde yüksek lisans yapmaya hak kazandı ve yüksek lisans eğitimini 2014 yılında “Kronik Ürtiker hastalarında nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve toksin genlerin tespiti” adlı teze bitirdi. Evli ve bir çocuk babasıdır.