The Relationship Between Staphylococcus Aureus Colonization in the Nose and Skin, and Atopic Dermatitis in Tishreen University Hospital outpatients.

Dr.Fouz Hassan*
Dr. Mohammad Moalla*
Dr. Nora Harfouch***

(Received 30 / 9 / 2019. Accepted 28 / 10 / 2019)

□ ABSTRACT □

Atopic dermatitis (AD) is a common chronic inflammatory skin disorder that induces several symptoms including pruritus, dryness, and secondary cutaneous infections; its pathology is still poorly understood. Eventhough other skin diseases (such as psoriasis) share the same pathologic factor - skin barrier defect - with atopic dermatitis , patients diagnosed with those diseases don't suffer infectious exacerbations as atopic patients do.This observational analytic study was conducted to compare staphylococcus aureus colonization rates and densities between atopic dermatitis patients and non-atopic subjects, and to relate the colonization to the severity and duration of disease.We found high rates and densities of colonization in lesional skin of patients, higher rates and densities of nasal colonization in AD patients compared to controls and detected a correlation between density of colonization and severity of eczema, but no correlation between density of colonization and duration of the disease.The high rates and densities of staphylococcus aureus colonization in lesional skin of atopic dermatitis patients point out the role of these organisms in the pathophysiology of the disease and explain infectious features in AD exacerbations

Key words: Atopic dermatitis – Colonization – Staphylococcus aureus – Rate- Density
Abbreviations: Abbreviations: AD :Atopic Dermatitis – SA:Staphylococcus Aureus – SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis – CFU: Colony Forming Units – AMP: AntiMicrobial Peptide - TLR: Toll Like Receptor – DCD: Dermcidin.

* **Professor. Faculty of Medicine, Tishreen University. Syria**
** **Postgraduate, Faculty of Medicine, Tishreen University. Syria**

العَلاقَة بَينَ الاستِعمَارِ الجِلدِيِّ والأَنفِيِّ بالعُنقُودِيَّات المُذَهَّبَة وبَينَ التِهاب الجِلد التَّأَتُّبِي عِندَ مُرَاجِعِي مَشفَى تِشرين الجَامِعيّ.

د فوز حسن*

د محمَّد معلَّا*

نورا حرفوش**

(تاريخ الإيداع 30 / 9 / 2019. قُبِل للنشر في 28 / 10 /2019)

□ ملخّص □

التِهاب الجِلد التَّأَتُّبِيّ مَرَض التِهابِي جِلدِيّ مُزمِن شَائِع يَتَظَاهَر بِأَعرَاض مُتَعَدِّدَة: الحَكَّة – الجَفَاف وَالإنتانات الجِلدِيَّة الثَّانَوِيَّة، ويُعتَبَر ذا آلِيَّة الإمرَاضِيَّة غَير وَاضِحة بِدقَّة. عَلَى الرَّغم مِن أنَّ العديد مِن الأمراض الجِلديَّة (مثل الصُّداف) تَتَشارَك مَع التِهاب الجِلد التَّأَتُّبِي بِوجود خَلَل في الحَاجِز الجِلدِيّ في الآلِيَّة الإمراضِيَّة، فإنَّ المرضى المُشَخَّصين بِتِلك الأمراض لا يعانون مِن مَظَاهِر إنتانيَّة مُرافِقة لِسَورات المَرَض لَدَيهم كَما هو الحال عند مرضَى التِهاب الجِلد التَّأَتُّبِي.

هذه الدِّراسة التَّحليليَّة نَموذَج عيِّنة– شاهد أُجرِيَت لِمُقَارَنَة مُعَدَّلات وَكثَافَة الاستِعمار الجرثومِيّ بِالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة بَين مَرضى التِهاب الجِلد التَّأتبُّي وَ الشَّواهِد غير التَّأَتُّبِيِّين، وَلِتَحرِّي العلاقَة بَينَ هذا الاستعمار وَبَينَ مُدَّة وَشِدَّة المَرَض.

وَجدنا مُعَدَّلات وَكَثَافَات عَالِيَة لِلاستِعمَار في جِلد الآفَة لَدَى المرضَى، وَ مُعَدَّلات وَكثافات استِعمار أنفِيّ أعلى لَدَى عيِّنة المَرضى نِسبَةً لِلشَّواهد، كما وَجَدنا ارتِبَاطاً بَينَ شِدَّة الإكزيما وَكَثَافَة الاستِعمار، دون وجود عَلَاقة بَينَ كَثَافَة الاستِعمَار وَمُدَّة الإصابَة.

إنَّ المُعَدَّلات وَالكَثَافَات العَالِيَة للاستِعمَار بِالعنقودِيَّات المُذَهَّبِة في جِلد الآفات لِمَرضَى التِهاب الجِلد التَّأَتُّبِيّ يُوَجِّه نحوَ دَور هذه المُتَعَضِّيَات في الإمرَاضِيَّة، وَيُفَسِّر المَظاهِر الإنتانيَّة المُرافِقَة لِسَوراتِها.

الكَلِمات المِفتاحِيَّة: التِهاب الجِلد التَّأَتّبِيّ – العنقودِيَّات المُذَهَّبَة – استِعمار – مُعَدَّل – كَثَافَة.

* أستاذ – الأمراض الجلديَّة والزُّهريَّة – كلِّيَّة الطِّبّ البَشَرِيّ– جامعة تشرين– سورية

**طالبة ماجستير – الأمراض الجلديَّة والزّهريَّة – كلِّيَّة الطِّبّ البَشَرِيّ– جَامِعَة تِشرين– سورية

مقدمة:

وَجَدَت العَدِيد مِن الدِّراسَات أنَّ مُعَدَّلات انتِشار الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة هِيَ في زيادَة ثَابِتَة. حَيثُ بَلَغَت في الولايات المُتَّحِدَة الأمريكيَّة 10.7%عِندَ الرُضَّع وَ 7.2% عِندَ البَالِغين (Dinulos, et al 2017)، في حين بَلَغَت نِسبَة الانتِشار في الدَّول الأوروبِّيَّة 30%–10 عِندَ الأَطفال وَ3%–2 عِندَ البَالِغِين.(Gomes, et al 2010). بِشَكل عَامّ 60% مِن حَالَات الإكزيمَا التَّأَتُّبِيَّة تَتَطوَّر خِلَال السَّنة الأولى مِن الحَيَاة، و85% تَتَطوَّر خِلَال السَّنوات الخَمس الأوَل، وَتُعزَى زِيادَة مُعَدَّلات الإصَابَة في الدُّوَل المُتَطَوِّرَة إلى نَقص التَّعرُّض لِبَعض أَنواع الجَراثيم أَثناء سِنِيّ الرِّضاعة وَالطُّفولَة حسَب بعض الفَرَضِيَّات. (Dinulos, et al2017)

الآليَّة الإمرَاضِيَّة للإكزيمَا التَّأَتُّبِيَّة مُعَقَّدَة وَمُتَعَدِّدَة العَوامِل(Alsterholm, et al 2017) لكنَّ المَفَاتِيح الرَّئيسيَّة لِفَهمِها هِيَ: خَلَل الحَاجِز الجِلديّ وَ استِجابَة مَنَاعِيَّة شَاذَّة مُتَواسِطَة بالTH2 تّجاه المُحَسِّسات وَالمُستَضِدَّات البِيئيَّة. لَطَالَما وُجِدَت نَظَرِيَّتان لِتَفسير تَطُوُّر الإكزيمَا التَّأَتُّبِيَّة: الأولَى نَظَرِيَّة (مِن الدَّاخِل لِلخارِج/INSIDE–OUT) وَفيها يُتَّهَم الخَلَل المَنَاعِيّ كَعَامِل بدئِيّ مُطلِق لِخَلَل الحَاجِز الجِلدِيّ وَبِالتَّالِي لِلإكزيمَا التَّأَتُّبِيَّة. أَمَّا النَّظَرِيَّة الثَّانِيَة فَهِيَ نَظَرِيَّة (مِنَ الخارِج لِلدَّاخِل/OUTSIDE–IN) وَفيها يُتَّهَم خَلَل الحَاجِز الجِلديّ بِأَنَّه المُحَرِّض البدئِيّ الَّذي يَسمَح بِمرور المؤَثِّرات الخارِجِيَّة المُطلِقَة لِلخَلَل المَنَاعِيّ وَيُحَرِّض بِالتَّالي الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة. تُشير الدَّلائِل الحَديثَة إِلَى وجود تَشَارُكِيَّة بَينَ العَامِلَين المَذكورَين بِحَيث يَكون تَفعِيل أَحدِهِما مُطلِقاً لِلآخَر مُشَكِّلاً حَلَقَة مُفرَغَة تَقود غَالِبَاً إلى إزمان المَرَض.(Williamson, et al 2019)(Jihyun, et al 2019)

تَقتَرِح الدِّراسَات الحَديثَة دَوراً هَامَّاً للفيلم الحَيَوِيّ فِي إمرَاضِيَّة العَديد مِن الأَمراض الجِلدِيَّة بِما فيها الإكزيمَا التَّأَتُّبِيَّة. وَيُعتَبَر تَشكيل الفيلم الحَيَوِيّ خَاصِّيَّة استراتيجِيَّة نَاجِحَة تَتَمَتَّعُ بِها بَعضُ الميكروبات (ومنها SA)، حَيثُ يَحميها مِنَ العَوَامِلِ الخارِجِيَّة وَ الصَّادَّات الحَيَوِيَّة وَ البَلعَمَة، مِمَّا يَسمَحُ بِبَقَاءِ وجودِها بِشَكلٍ مُزمِنٍ علَى الثَّوِيّ (Gonzalez, et al 2017); مِن هُنا تَمَّ التَّركيز عَلَى دِراسَة عَلاَقَة الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة بِالاستِعمار بالعنقوديَّات المُذَهَّبَة، وَ قد بَدَأَ الحديث عَن هذه العلاَقة في سبعينيَّات القَرن الماضي حَيثُ لُوحِظَ وجودُ مُعَدَّلات وَكثافات استِعمار أَعلَى لَدَى المَرضى نِسبَةً لِلشَّواهِد، وَخُصوصاً في حالات الإكزيمَا الشَّديدَة. إنَّ المُكوَّرات العُنقودِيَّة المُذَهَّبة تُطلِق وَتُعَزِّز الالتِهاب في الآفات الجِلديَّة الإكزيمائِيَّة مِن خِلال إنتاجِها لِمجموعة من العَوامل الَّتي تَتَوَاسَط الالتِهاب وَ تُؤذي الحَاجِز البُشرَوِي (Hanakawa, et al 2004)، كَمَا وُجِدَ أَنَّها تَستبدِل الفلورا المُتَعايِشَة للجِلد أَثناء سَورَات المَرَض.(Sidbury, et al 2014)

إنَّ مَرضَى التِهَاب الجِلد التَّأَتُّبِيّ لَدَيهِم تَثبيط في فَعَالِيَّة كُلّ مِن: (antimicrobial peptides)AMP وَ TLR(toll like receptors) وَهُمَا عُنصرَان أَسَاسِيَّان في المَنَاعَة الفِطرِيَّة تُجاه المُتَعَضِّيَات بما فيها العُنقودِيَّات المُذَهَّبَة (Howell, et al 2009)، كَمَا أَنَّ سَيطَرَة فَعالِيَّة السَّبيل المَنَاعِيّTH2 (IL4–IL13–IL31–IL33) لَدَيهِم تُثَبِّط إنتَاج بروتينات الحَاجِز البُشرَوِيّ وَتُقَلِّل من التَّعبير عن جُزَيئات الالتِصَاق الخُلَوِيّ، مِمَّا يُفسِح المَجَال لِلاستِعمَار الجُرثومِيّ.(Egawa, et al 2018). يُعَبِّر مَرضَى التِهَاب الجِلد التَّأَتُّبِي عَن مُستَوَيات مُنخَفِضَة من الببتيدات المشتقة من DCD(Dermcidin) في العَرَق، وقد لوحِظَ عندَ مُقارَنَة الفَعَالِيَّة الجُرثومِيَّة في الزُّجاج بَينَ الأَشخاص الأَصِحَّاء وَمَرضَىAD، أَنَّ التَّعَرُّق يُؤَدِّي إِلَى تَخفيض عَيوشِيَّة الجَراثِيم عِندَ الأَصِحَّاء، في حين لَم تَتَأَثَّر عَيوشِيَّتُها عِندَ مَرضَى AD (Rieg, et al 2005).إنَّ كُلّ مَاسَبَق يُعَزِّز قُدرَة العنقوديَّات المُذَهَّبَة علَى الاستِعمَار عِندَ مَرضَى التِهاب الجِلد التَّأَتُّبِيّ.

أهمية البحث وأهدافه:

مِن خِلَال مُمَارَسَتِنا السَّريرِيَّة لاحَظنا زِيادَة فِي مُعَدَّل انتِشَار وَنُكس الالتِهابَات الجُرثومِيَّة الجِلدِيَّة المُسَبَّبَة بِالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة (قوبَاء – دَمَامِل – التِهاب أَجرِبَة شَعرِيَّة – شعيرات الأجفان) عِندَ مَرضَى الإكزيمَا التَّأَتُّبِيَّة نِسبَةً لِغَيرِهِم مِن المَرضَى غَير التَّأَتُّبِيِّين، مِمَّا يوحي بِوجود استِعمَار بهذه البكتيريا لَدَيهِم وَ يَجعَل مِن المُلِحّ تَقييم مُعَدَّلاتِ وَكَثَافَة هذا الاستِعمار; كَمَا نُلاحِظ عِندَ الفَحص السَّرِيرِي لِمَرضى الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة أَنَّه كُلَّما زَادَت شِدَّة الأعراض وَتَعنيدُها على العِلاج، كُلَّمَا زَادَ تَرافُقُها بالمَظاهِر الإنتَانِيَّة السَّابِق ذِكرُها، مِمَّا يُعَزِّز الشَّكّ بالاستعمار الموصوف وَبَطرَح فِكرَة تَقييم فَائِدَة استِخدام الصَّادَّات الحَيَوِيَّة وَضَرورَة اللُّجوء لَهَا في السَّيطَرَة عَلَى هَجَمَات الإكزيما, خُصوصَاً الشَّديدَة مِنها. إنَّ إثبات وجود حِمل جرثومِيّ لدى مرضى AD يسمَح بِتَبرير الاستِخدام الوِقَائِيّ للصَّادَّات الحَيَوِيَّة المَوضِعِيَّة (مَرَاهِم أَنفِيَّة – حَمَّامات مُعَقِّمَة) في مَنع النُّكس وَالحِفاظ عَلَى هدأَة طَويلَة الأمَد، كَمَا يَسمَح بِتوصيف الحَالات الَّتي يُبَرَّر فيها تَطبيق الصَّادَّات الحَيَوِيَّة في العِلَاج.

هذه الدِّراسَة هي الأولى من نَوعها في المنطقة، حيثُ لَم نَجِد أَي بَحثٍ عَرَبِيٍّ يَدرُس العَلَاقَة بين الاستِعمَار الجرثومِيّ بالعنقوديَّات المُذَهَّبَة وبين الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة.

إنَّ هَدَف هذه الدِّراسَة هو مُقارَنَة مُعَدَّلات الاستِعمار الجِلدِيّ وَالأنفِيَ بالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة وَكَثافة هذا الاستعمار بَين مَرضى الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة وَ الشَّواهِد الأَصِحَّاء، وَاختِبَار وجود عَلَاقَة بَين هذا الاستِعمَار نَوعَاً وَكَمَّاً وَبين شِدَّة الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة و مُدَّة الإصَابَة.

طرائق البحث ومواده:

دِراسَة تَحليليَّة نَمَط حَالَة – شَاهِد أُجرِيَت خِلَال فَترة زَمَنِيَّة مِقدارُها سَنَة مُمتَدَّة من أيَّار 2018 وَحتَّى أيَّار 2019 في قِسم الأَمراض الجِلدِيَّة وَالزُّهرِيَّة في مَشفَى تِشرين الجَامِعِيّ في اللَّاذقيَّة.

ضَمَّت الدِّراسَة 99 مَريض إكزيما تَأَتُّبِيَّة مِن مُختَلَف الفِئات العُمرِيَّة مِن مُرَاجِعِي قسم الأمرَاض الجِلدِيَّة وَالزُّهرِيَّة في مَشفَى تِشرين الجَامِعِيّ في اللَّاذقيَّة، وَالَّذين شُخِّصَت لَدَيهِم الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة وفقَ مَعَايير Hanifin&Rajka (ملحق رقم/1/); تمَّ تقييم شدَّة الإكزيما لدى كل مريض باستخدام مقياس SCORAD (Scoring–Atopic–Dermatitis) (ملحق رقم/2/)، كما ضَمَّت101 شاهد مِن مُرَاجِعِي العِيادَات الخَارِجِيَّة لِمَشفى تِشرين وَالَّذين لَيسَ لَدَيهِم قِصَّة شَخصِيَّة أَو عَائِلِيَّة لِلتَّأَتُّب، مَع مُراعَاة جَمع عَيِّنَة الشَّواهِد بِنَفس الفَترَة الزَّمَنِيَّة لِعَيِّنَة المَرضَى.

<u>مَعَايير الاستِبعَاد لعيِّنَتَي المرضى والشَّواهِد:</u>

A. عِلَاج جِهَازِيّ أَو مَوضِعيّ بِالصَّادَّات الحَيَوِيَّة مُنذُ أَقَلّ مِن أَربَع أَسابِيع مِن أَخذ المَسحَات
B. عِلَاج بِمُثَبِّطات المَنَاعَة الجِهَازِيَّة (كورتيكوستيروئيدات – ميتوتريكسات...) مُنذُ أَقَلّ مِن أَربَع أَسابِيع مِن أَخذ المَسحَات.

جُمِعَ من كلّ مريض أربع مسحات جلدِيَّة: اثنتان مِن مَوقِعَين مُصَابَين بِآفَات إكزيمائِيَّة وَاثنَتَان مِن مَوقِعَي جِلد سَلِيم بَعيد عَن الإصَابَة، وَ مسحتان أنفِيَّتان من المنخَرَين; أمَّا من كلَ شاهِد : مَسحَتان جِلدِيَّتَان مِن المِرفَقَين وَمَسحَتَان أَنفِيَّتَان.

☒ المَسحَة الجِلدِيَّة: يُعامَل حَامِل قُطنِيّ عَقيم بَعدَ غَمرِهِ بِالمَحلول الفيزيولوجيّ بِتَمَاس مَع الجِلد لِمُدَّة ثَلاثين ثانية فِي كُلّ مَوقِع.

☒ المَسحَة الأنفِيَّة: يَتِمُّ تَدوير حَامِل قُطنِيّ عَقيم بَعدَ غَمرِه بِالمَحلول الفيزيولوجيّ فِي كُلّ مَنخَر بحركة دائريَّة 360 دَرَجَة.

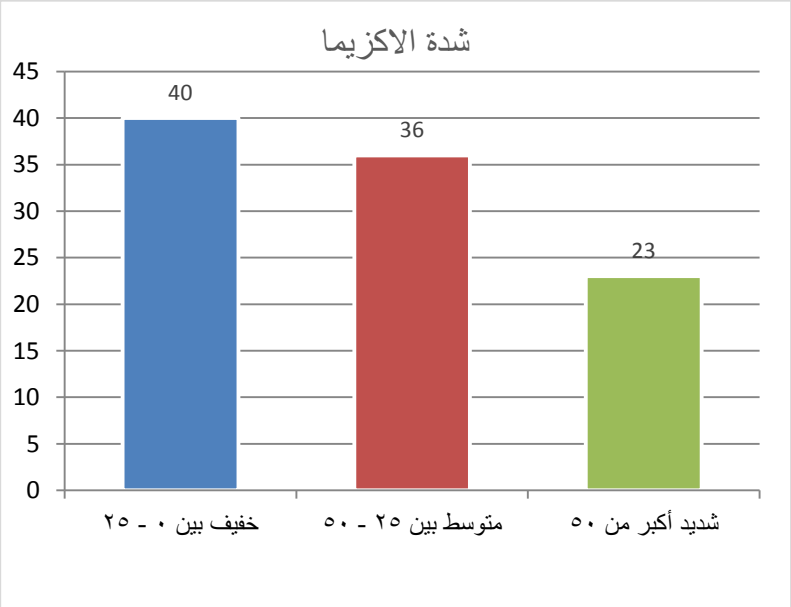
أُرسِلَت العَيِّنَات إِلى المَخبَر الجُرثومِيّ بِنَفس اليَوم لِيَتِمّ الزَّرع الجُرثومِي على الأطباق الخاصَّة وَتَحدِيد هَوِيَّة الجراثيم المَعزولَة عَلَى عِدَّة مَرَاحِل، وَمِن ثَمَّ يَتِمّ عَدّ المُستَعمَرَات فِي كُلّ طَبَق وَتَصنِيف كثافة الاستِعمَار حسَب عَدَد المُستَعمَرات إِلى:

خفيف: $CFU<10^4/ml$ – متوسِّط : $CFU(10^4-10^5)/ml$ – شديد: $CFU>10^5/ml$

النَّتائِج وَالمُنَاقَشَة:

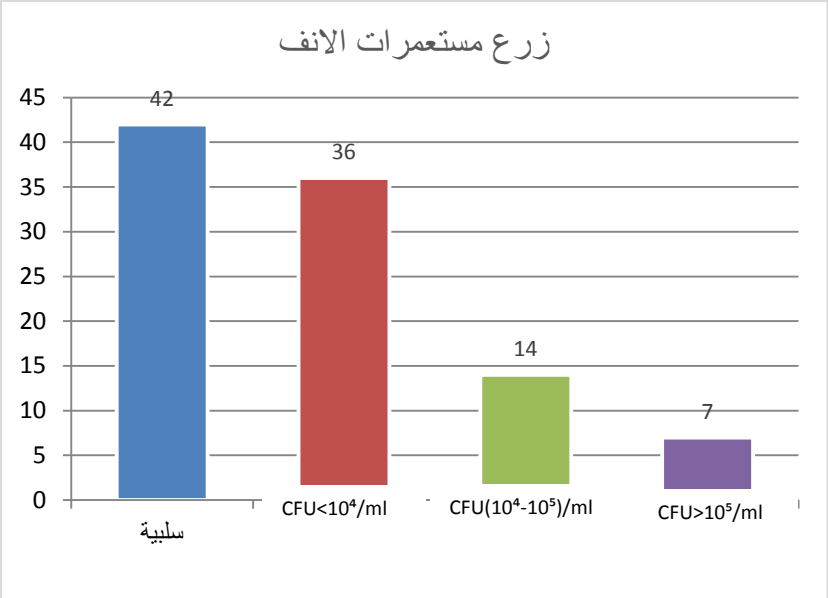
الخَصائِص العَامَّة لِمَجموعَة المَرضى:

1- شدّة الإكزيما مُقاسة بـSCORAD



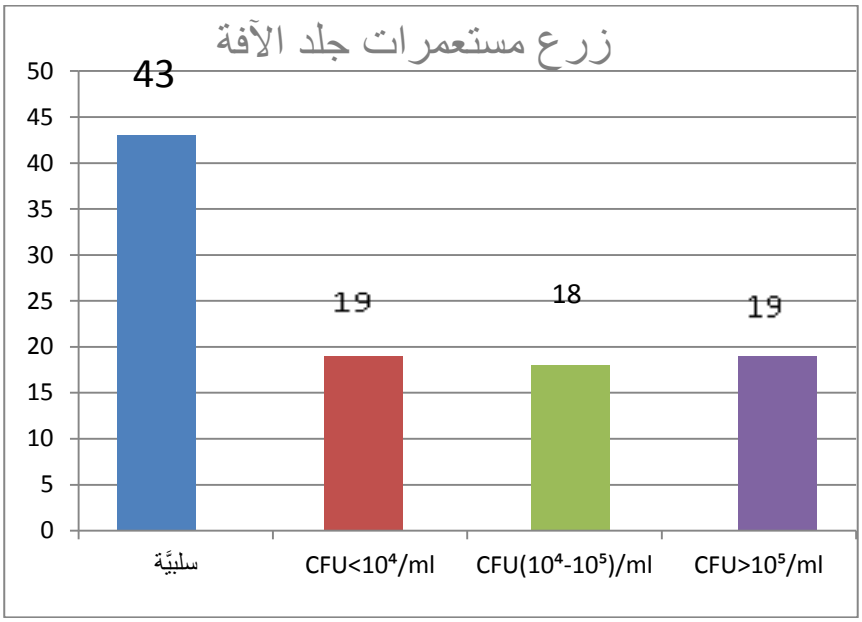
الشَّكل رقم (1): توزُّع المرضى وفقاً لشدَّة الإكزيما

2- زرع مُستعمرات الأنف:



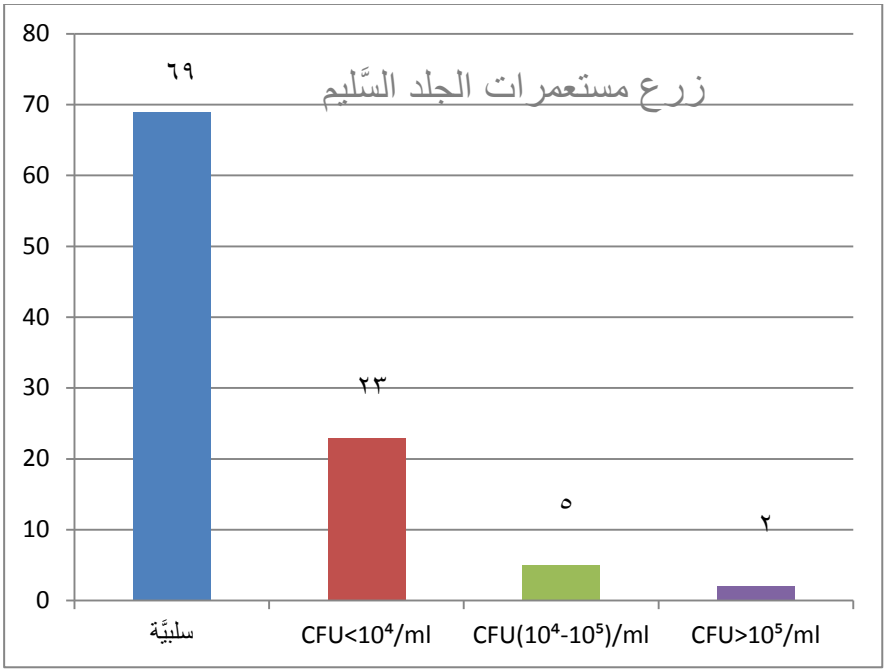
الشَّكل رقم (2): توزُّع المرضى وفقاً لِنَتَائِج زَرع مَسحَات الأَنف.

3- زرع مستعمرات جلد الآفة:



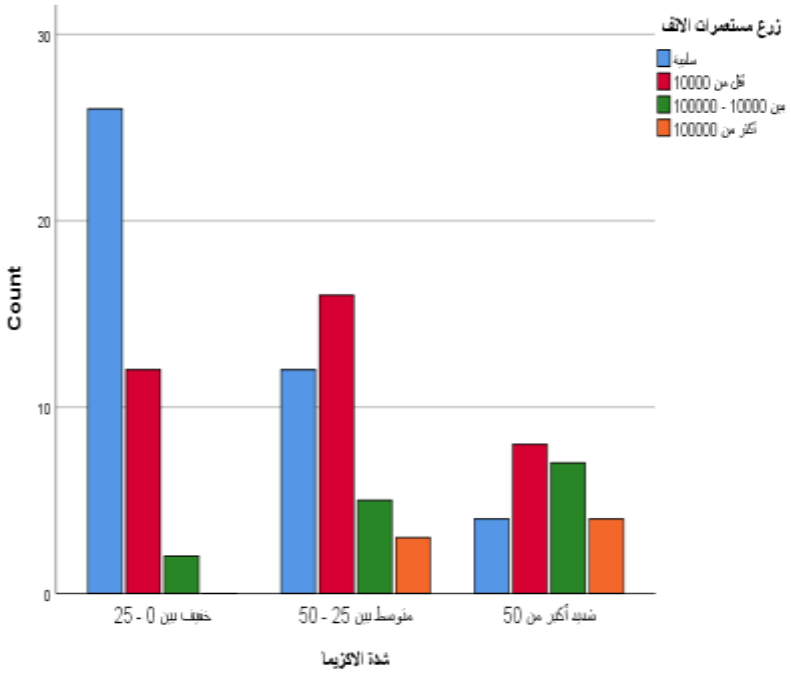
الشَّكل رقم (3): توزُّع المرضى وفقاً لِنَتَائِج زَرع مَسحَات جلد الآفة.

4- زرع مستعمرات الجلد السَّليم:



الشَّكل رقم (4): توزُّع المرضى وفقاً لِنَتَائِج زَرع مَسحَات الجلد السَّليم.

5- مُقارَنَة مُعَدَّلات وكثافة الاستِعمَار الأَنفِيّ حسَب شِدَّة الإكزيما:

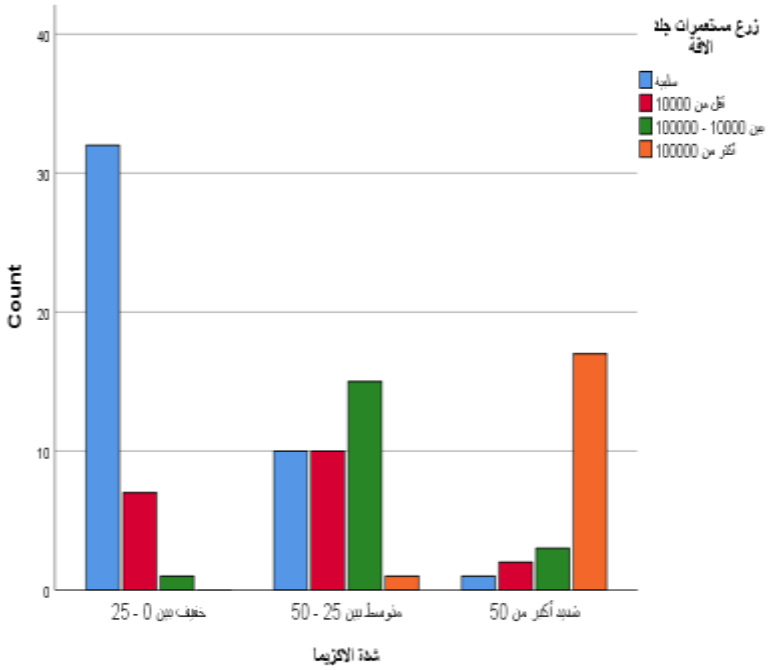


الشَّكل رقم (5): توزُّع مرضى زروع الأنف وفقاً لشدَّة الإكزيما

الجدول رقم (1): توزُّع المرضى إيجابيِّي زروع الأنف وفقاً لشدَّة الإكزيما

شدَّة الإكزيما	عدد المرضى إيجابيي الزرع	استعمار خفيف	استعمار متوسط	استعمار شديد
خفيفة	14	11	3	–
متوسطة	25	17	5	3
شديدة	18	8	6	4
المجموع	57	36	14	7

6- مُقارَنَة مُعَدَّلات وكثافة الاستِعمَار في جِلد الآفة حَسَب شِدَّة الإكزيما



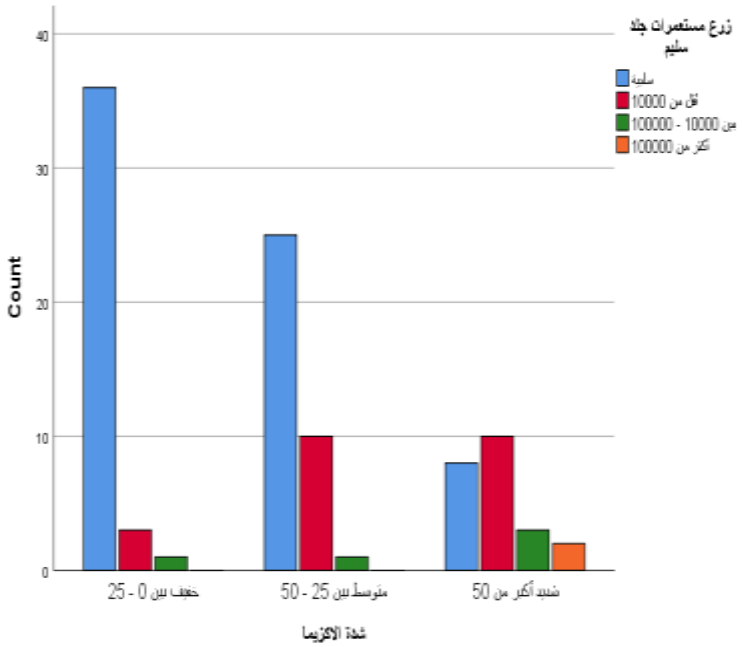
الشَّكل رقم(6): توزُّع مرضى زروع جلد الآفة وفقاً لشدَّة الإكزيما

الجدول رقم(2): توزُّع المرضى إيجابيِّي زروع جلد الآفة وفقاً لشدَّة الإكزيما

شدَّة الإكزيما	عدد المرضى إيجابيي الزرع	استعمار خفيف	استعمار متوسط	استعمار شديد
خفيفة	8	7	1	–
متوسطة	26	10	15	1

شديدة	22	2	2	18
المجموع	56	19	18	19

7- مُقَارَنَة مُعَدَّلات وكثافة الاستِعمَار فِي الجِلد السَّليم حَسَب شِدَّة الإكزيما



الشَّكل رقم(7): توزُّع مرضى زروع الجلد السَّليم وفقاً لشدَّة الإكزيما

الجدول رقم(3): توزُّع المرضى إيجابيِّي زروع الجلد السَّليم وفقاً لشدَّة الإكزيما

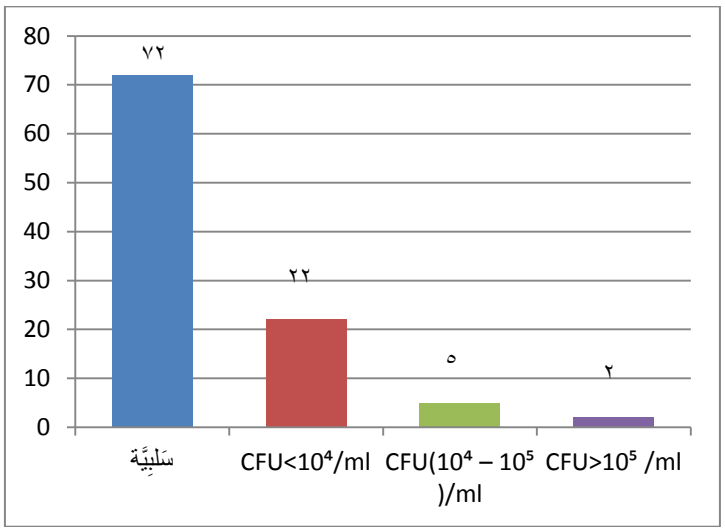
شدَّة الإكزيما	عدد المرضى إيجابيي الزرع	استعمار خفيف	استعمار متوسط	استعمار شديد
خفيفة	4	3	1	-
متوسطة	11	10	1	-
شديدة	15	10	3	2
المجموع	30	23	5	2

- سجَّل 18 مَريضاً مِن أَصل 23 مريض إكزيمَا شَديدَة وجودَ مَظَاهِر إنتَانِيَّة مُرَافِقَة، أي ما نِسبَتُهُ 78.26% ولاحظنا في بعض الحالات تشارك أكثر من مظهر التهابي عند نفس المريض.

تَوَزَّعَت هذه المظاهر بَينَ 10 حالات التِهاب أجرِبَة شَّعرِيَّة –6 حالات دمامِل – 12 حالة تَّقوبُؤ ثَّانَوِيّ للآفات الإكزيمائيَّة وَحالَتَي شُّعَيرات جفنيَّة . جميع المرضى ال18 الَّذين عَبَّروا عَن مَظَاهِر إنتَانِيَّة كَانَت كَثَافات الاستِعمار في جلد الآفات لَدَيهِم شَديدَة(>10^5/مل)

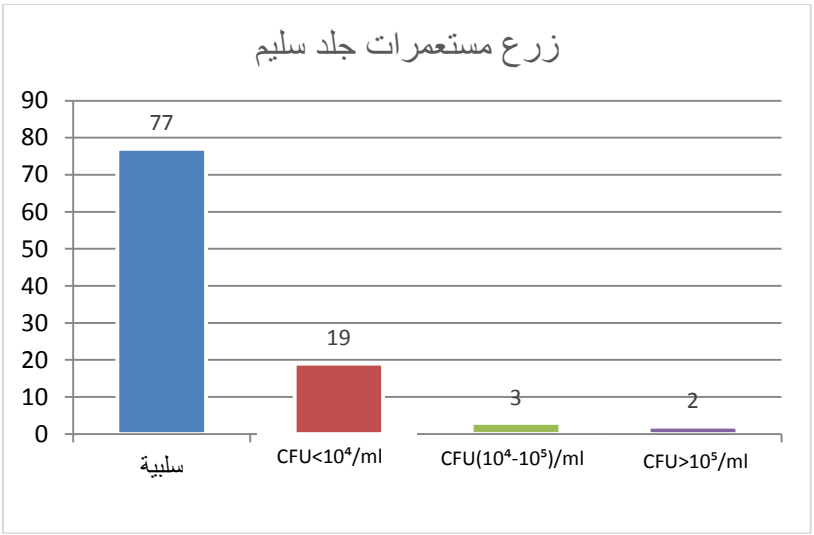
الخَصائِص العَامَّة لِمَجموعَة الشَّاهِد:

1- زرع مستعمرات الأنف:



الشَّكل رقم (8): توزُّع الشَّواهِد وفقاً لنتائج زروعات الأنف.

2- زرع مستعمرات الجلد:



الشَّكل رقم (9): توزُّع الشَّواهِد وفقاً لنتائج زروعات الجلد.

دِراسَة الارتبَاط بَينَ المُتَغَيِّرات في مَجموعَة المَرضى:

نُلاحِظ في الجَدوَل التَّالي وجود عَلاقَة ذات دَلَالَة إحصَائِيَّة بَينَ العُمر وَشِدَّة الإكزيما، وَبَينَ شِدَّة الإكزيما و مُعدَّل وكثافة وَالاستِعمَار الجرثومِيّ في كُلّ مِن المَوَاقِع الثَّلَاثة (مستوى الدَّلالة الهامة إحصائيّاً=0.05).

الجدول رقم (4): نَتَائِج مُعامَلَة بيانات المَرضَى بِمعامل ارتِبَاط سبيرمان– براون

معاملات الارتباط بين المتغيرات المدروسة		العمر	شدة الاكزيما	زرع مستعمرات الاتف	زرع مستعمرات جلد الافة	زرع مستعمرات جلد سليم
العمر	معامل الارتباط	1	.235*	0.052	0.126	0.146
	مستوى الدلالة		0.019	0.608	0.212	0.148
شدة الاكزيما	معامل الارتباط		1	.464**	.774**	.453**
	مستوى الدلالة			0.000	0.000	0.000
زرع مستعمرات الاتف	معامل الارتباط			1	.381**	.368**
	مستوى الدلالة				0.000	0.000
زرع مستعمرات جلد الافة	معامل الارتباط				1	.376**
	مستوى الدلالة					0.000

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

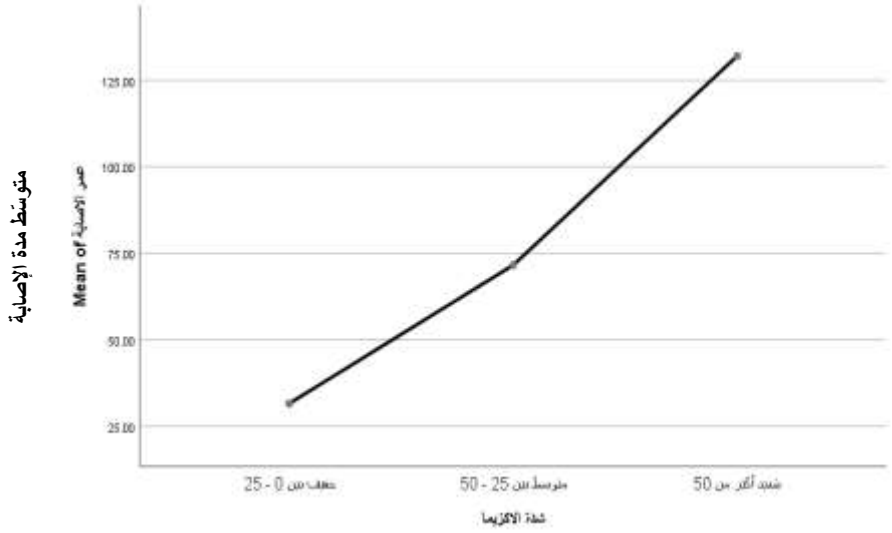
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

عِندَ مُعامَلَة بيانات مُدَّة الإصابة بِمُعامِل ارتِباط سبيرمان براون لاحَظنا:

الجدول رقم(5): دِرَاسَة الارتِبَاط بَينَ مُدَّة الإصابَة وبين شدَّة الإكزيما ونتائج الزّروعات وفقَ مُعامِل ارتِباط سبيرمان براون

المتغير المدروس		زرع مستعمرات الاتف	زرع مستعمرات جلد الافة	زرع مستعمرات جلد سليم	مدة الإصابة
شدة الإكزيما	معامل الارتباط	.461**	.754**	.456**	.416**
	مستوى الدلالة	0.000	0.000	0.000	0.000
زرع مستعمرات الاتف	معامل الارتباط		.387**	.375**	0.065
	مستوى الدلالة		0.000	0.000	0.525
زرع مستعمرات جلد الافة	معامل الارتباط			.397**	.358**
	مستوى الدلالة			0.000	0.000
زرع مستعمرات جلد سليم	معامل الارتباط				0.123
	مستوى الدلالة				0.226

- وجود عَلَاقَة بَينَ مُدَّة الإصابَة وَشِدَّة الإكزيما(مُستَوَى دَلَالة هَامّ إحصَائِيًّا=0.05) وَتَأَكَّدَت هذه العلاقة بِاختِبَار ANOVA حَيثُ قَارنًا مُتَوَسِّطَات مُدَّة الإصابة لِمُختَلَف فِئَات الشِّدَّة وَوَجَدنا مُدَّة إصابَة عَالِيَة مُرَافِقَة للإكزيما الشَّديدَة وَمُنخَفِضَة مُرَافِقَة للإكزيما الخفيفة كَمَا يَظهَر في الشَّكل التَّالي:



الشَّكل رقم(10): عَلَاقَة مُدَّة الإصابَة بِشِدَّة الإكزيما وفق اختبار ANOVA

- كَمَا وَجَدنَا عَلَاقَة بَينَ مُدَّة الإصابَة وَالاستِعمار في جِلد الآفة فقط، وَلِلتَّحَقُّق مِن طبيعة هذه العَلَاقَة قُمنا بِتَطبيق اختِبَار ANOVA عَلَى نَتَائج الاستِعمار في كُلّ مَوقِع بَعدَ استِثناء العَيِّنات سَلبِيَّة الزَّرع، وَكانَت النَّتيجَة (عِند مُستَوَى دَلَالَة هَامّ إحصَائِيًّا = 0.05) عَدَم وجود ارتباطٍ دَالٍّ إحصائِيًّا،

مِمَّا يَعني أَنَّ مُدَّة الإصابة لا عَلَاقَةَ لَها بِكَثَافَة الاستِعمار، لَكن يُمكن القَول– وفقاً لِنَتيجَة مُعَامِل سبيرمان براون السَّابقة – أَنَّها تَرتَبِط بِمُعَدَّلات الاستِعمار في جلد الآفة فقط.

الجدول رقم(6): اختبار ANOVA لِدِراسَة عَلَاقَة كَثَافة زروعات الأَنف بِمُدَّة الإصابة

ANOVA

مدة الإصابة

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1214.537	2	607.269	.114	.892
Within Groups	287684.937	54	5327.499		
Total	288899.474	56			

الجدول رقم(7): اختبار ANOVA لِدِراسَة عَلَاقَة كَثَافة زروعات جلد الآفة بِمُدَّة الإصابة.

ANOVA

مدّة الإصابة

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	55488.921	2	27744.461	2.277	.113
Within Groups	645911.579	53	12187.011		
Total	701400.500	55			

الجدول رقم(8): اختبار ANOVA لِدِراسَة عَلَاقَة كَثَافة زروعات الجلد السَّلِيم بِمُدَّة الإصابة.

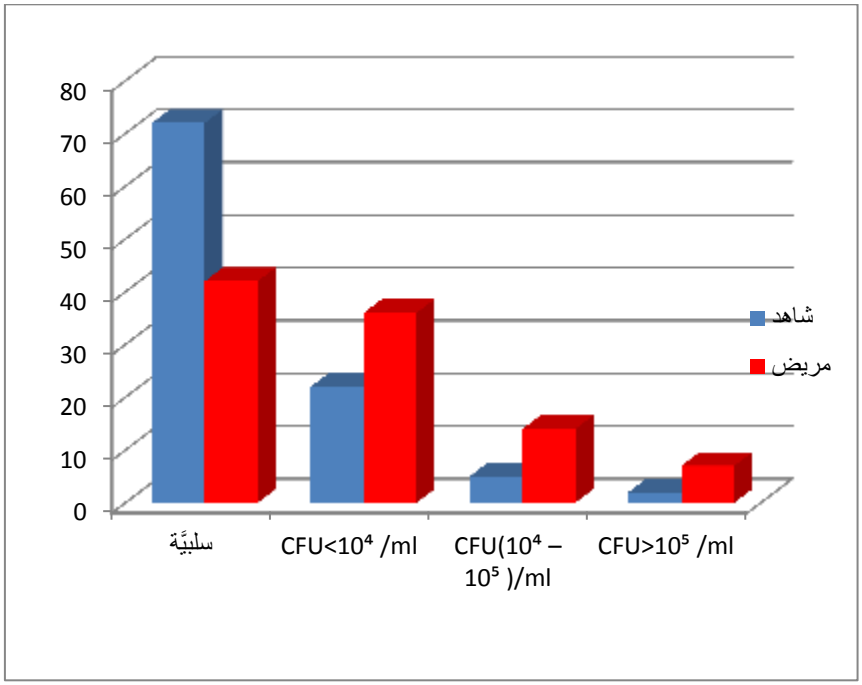
ANOVA

مدّة الاصابة

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	55.488	2	27.744	.001	.999
Within Groups	542647.478	27	20098.055		
Total	542702.967	29			

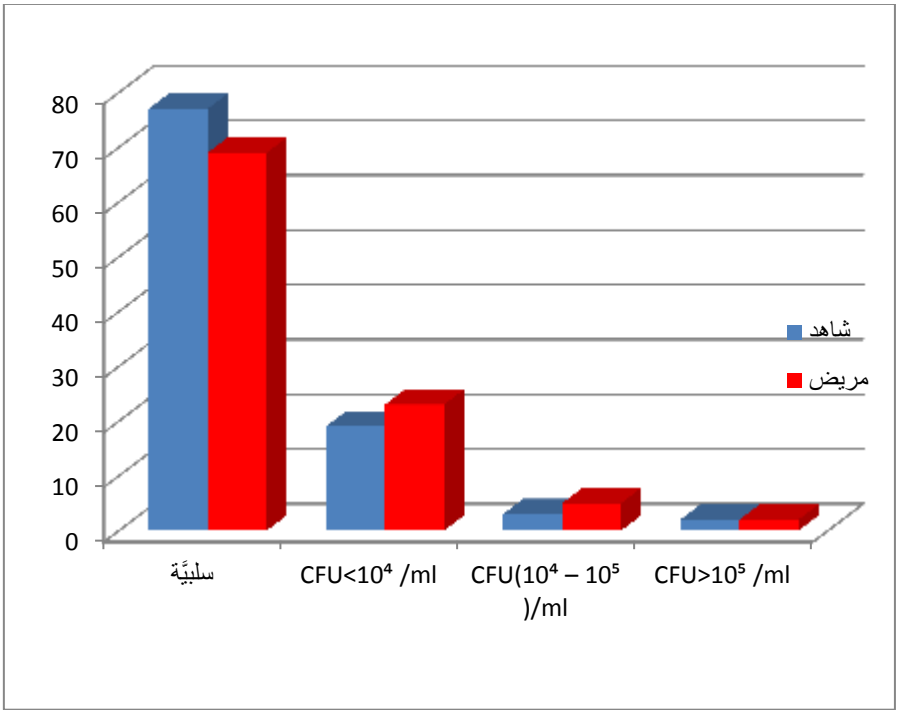
دِراسَة العَلَاقة بَينَ المُتَغَيِّرات في المجموعتين:

1 – الاستعمار الأنفي:



الشَّكل(11): مُقارَنة مُعدَّلات وكثافات الاستِعمار الأنفي بَينَ مَجموعَتَي المرضى والشَّواهِد.

2- الاستعمار الجلدي:



الشَّكل(12): مُقارَنة مُعدَّلات وكثافات الاستِعمار الجلدي بَينَ مَجموعَتَي المرضى والشَّواهِد.

تُظهِر المُخَطَّطَات البَيانِيَّة أَنَّ مُعَدَّل الاستِعمَار الأَنفِيّ بِالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة في مَجموعَة المَرضَى أَعلَى مِنه في مَجموعَة الشَّاهِد في مُختَلَف فِئات كَثَافَة الاستِعمَار، كَمَا أَنَّ مُعَدَّل سَلبِيَّة الاستِعمَار في مَجموعَة الشَّاهِد أَعلى مِنه في مَجموعَة المَرضَى بِشَكل مَلحوظ.أَمَّا بِالنِّسبَة لِزروعات الجِلد السَّليم، فنجد تَقَارُبَاً بَينَ مَجموعَتَي المرضى وَالشَّواهِد في الحالات سَلبِيَّة الزَّرع، كَمَا نَجِد تَقَارُباً في أَعداد المَرضَى لِكُلٍّ مِن الكثافات الثَّلاث.

الدِّراسات المُقارِنَة:

وَجَدَ *Lai Shan Chiu* وَزُمَلَاؤُهُ فِي دِرَاسَتِهِم في جامعة هونغ كونغ في الصِّين أَنَّ 52% مِن المَرضَى كَانَ لَدَيهِم استِعمَارٌ بِالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة في الأَنف مُقابِلَ 32% في مَجموعَة الشَّاهِد، وَ44% مِنهُم كَانَ لَدَيهِم استِعمَار في جِلد الآفة وَكَانَت نِسبَة الاستعمَار فِي جِلد الآفة عِندَ مَرضى الإكزيما الشَّديدَة 100% (Chiu,LS et al 2010) في حين كانت نِسبَة الاستِعمار الأنفي عند المرضى في دراسَتِنا57.6%، وَ 28.8% عند الشَّواهِد. وَ بَلَغَت نِسبَة الاستعمَار فِي جِلد الآفة 95.65% عِندَ مَرضى الإكزيما الشَّديدَة.

فِي الدِّراسَة الَّتي أَجراها Mikael Alsterholm وَ زُمَلَاؤُهُ في جامعة غوثينبورغ في السّويد كَانَ 71% مِنَ المَرضَى لَدَيهِم استِعمَار بِالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة في جِلد الآفة وَبَلَغَ مُتَوَسِّط الكَثَافَة $2.6*10^6$ CFU/CM^2، تَرَافَقَت الكثافات العَالِيَة مِن الاستِعمَار الجُرثومِيّ مَع قِيَم عَالِيَة لِمِقياس SCORAD أَي مَع الحالات المُصَنَّفَة شَدِيدَة حَسَب هذا المِقياس (Alsterholm.M et al 2017) وَهذا يَتَوافَقُ مَع دِرَاسَتِنَا.

فِي دِراسَة ML.Clausen وَ زُمَلَائِهِ في جامعة كوبنهاغن في الدَّنمارك كانت هناك عَلَاقَة بَينَ شِدَّة الإكزيما مُقاسَة بِمِقياس SCORAD وَبَينَ الاستِعمَار بِالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة، حَيثُ كَانَت مُعَدَّلاتُ الاستِعمَار أَعلَى لَدَى مَجموعَتَي

الSCORAD المُتَوَسِّط وَالشَّديد مِنها لَدَى الخَفيف وَهذا يَتَوافَقُ مَع مَا تَوَصَّلنا لَهُ مِن عَلَاقَة بَينَ مُعَدَّلات الاستِعمار وَشِدَّة الإكزيما.(Clausen,ML et al 2017)

فِي دِراسَة PLR.Gomes وَزُمَلَائِه في جامعة سريجاياواردانابورا في سريلانكا كَانَ مُعَدَّل الاستِعمار الجِلدِيّ خَارِجَ الآفة 32% في عَيِّنَة المَرضَى مُقَابِل 8% في الشَّواهِد وَ كَان مُعَدَّل الاستِعمار الأَنفِيّ 45% عِندَ المَرضَى وَ8% عِندَ الشَّواهِد، فِي حِين كَانَ مُعَدَّل الاستِعمار الجِلدِيّ فِي دِراسَتِنا 30.3%عِندَ المَرضَى وَ23.8%عِندَ الشَّواهِد وَالاستِعمار الأَنفِيّ 57.6%عِندَ المَرضى وَ 28.8% عِندَ الشَّواهِد.

حَسَب دِراسَة PLR.Gomes وَزُمَلائِه تَزَايَدَت مُعَدَّلات الاستِعمَار بِالعُنقودِيَّات المُذَهَّبَة مَع زِيادَة العُمر وَمَع زِيادَة مُدَّة المَرَض، فِي حِين لَم تَجِد دِراسَتُنا عَلَاقَة بَينَ مُعَدَّل الاستِعمَار وَالعمر، وَوَجَدَت ارتِباطَاً بَينَ مُدَّة الإصابَة وَمُعَدَّل الاستِعمار في جِلد الآفة فَقَط. (Gomes,PLR et al 2010)

حَسَب دِراسَة Kedzierska,A وَزُمَلَائِهِ جامعة كراكو في بولَّندا كَانَت مُعَدَّلات الاستِعمار في جِلد الآفة 87% وَفي الجِلد السَّليم 44% وَكانَت الكَثَافَة فِي الجِلد المُصَاب أَعلَى بِشَكلٍ وَاضِحٍ مِنهُ في الجِلدِ السَّلِيمِ وَقَد تَنَاسَبَت كَثَافَة الاستِعمَار مَع شِدَّة الإكزيما، وَهذا يَتَوافَقُ مَع دِرَاسَتِنا.(Kedzierska,A et al 2008)

الاستنتاجات والتوصيات:

يُوجَد لَدَى مَرضَى الإكزيما التَّأَتُبِيَّة استِعمَار مَلحوظ بالعُنقودِيَّات المُذَهَّبة في كُلٍّ مِن الأَنف وَجِلد الآفات الإكزيمَائِيَّة وَبِكَثَافَاتٍ عَالِيَة، وَقَد كَانَت مُعَدَّلَات وَكَثافات الاستِعمار الأَنفِيّ أَشَدّ بِشَكلٍ مَلحوظٍ لَدَى المَرضى نِسبَةً لِلشَّواهِد فِي حِين تَقَارَبَت في الجِلد السَّلِيم لَدَى المَجموعَتَين.

هذه النَّتائج تُبَرِّرُ الدَّورَ الوِقَائِيَّ لاستِخدام مَرَاهِم الموبيروسين والفوسيدين في الأَنف بِشَكلٍ دَورِيٍّ للحِمايَة مِن تَكَرُّر النّكس. وَقد تَبَيَّنَ أَنَّه يُوجَدُ ارتِباطٌ إيجابِيٌ بَينَ كَثَافَة الاستِعمَار وَ شِدَّة الإكزيما مُقَدَّرَةً بِمِقيَاس SCORAD، ممَّا يُوحِي بِدَورِ هذه المُتَعَضِّيَات في إمرَاضِيَّة الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة وَيُفَسِّر الإنتاناتِ المُتَكَرِّرَةَ للجِلد وَالأنسِجَة العَميقَة لَدَى هؤلاء المَرضَى، وَبالتَّالي يُبَرِّرُ الحَاجَة الدَّورِيَّة لِاستِخدَام الصَّادَّات الحَيَوِيَّة في عِلَاج الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة الشَّديدَة خَاصَّةً.

في ظلّ النَّتائج الَّتي توصَّلنا إليها في دِراسَتنا، نوصي بالتَّالي:

1- التَّركيز عَلَى تَأهِيل وَظيفَة الحَاجِز الجِلدِيّ عِندَ المَرضَى مِن خِلَال تَدريبِهم عَلَى التَّطبيق الدَّورِيّ وَالمُنتَظَم لِلمُطَرِّيَات وَالمُعَقِّمَات اللَّطيفة أثناء غَسيل الجسم مَع تَجَنُّب تَخريش الجلد بِالفَرك.

2- ضَرورَة إضَافَة الصَّادَّات الحَيَوِيَّة الجِهَازِيَّة وَالمَوضِعِيَّة فِي تَدبير حَالَات الإكزيمَا الشَّديدَة، ، دون استخدامها بشكل روتيني نَظَرَاً لِزِيادَة مُعَدَّلات المُقَاوَمَة عَلَى الصَّادَّات.

3-ضَرورَة الاستِخدَام الوِقَائِيّ لِلصَّادَّات الحَيَوِيَّة الجِهَازِيَّة عِندَ مَرضَى الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة قَبلَ الإجراءَات البَاضِعَة.

4-الاستِخدَام الدَّورِيّ الوِقَائِيّ لِمَرَاهِم الفوسيدين أَو الموبيروسين ضِمنَ الأَنف عِندَ مرضى الإكزيما النَّاكِسَة بِشِدَّة أَو المُتَرَافِقَة بِمَظَاهِر التِهَابِيَّة شَديدَة.

5-إجرَاء دِراسَات مُوَسَّعَة لِتَحديد مُعَدَّل شُيوع الاستِعمَار الأَنفِيّ وَالجِلدِيّ فِي مُجتَمَعِنا لِاعتِمَادِهَا كَقِيَم مَرجِعِيَّة لِلمُقارَنَة.

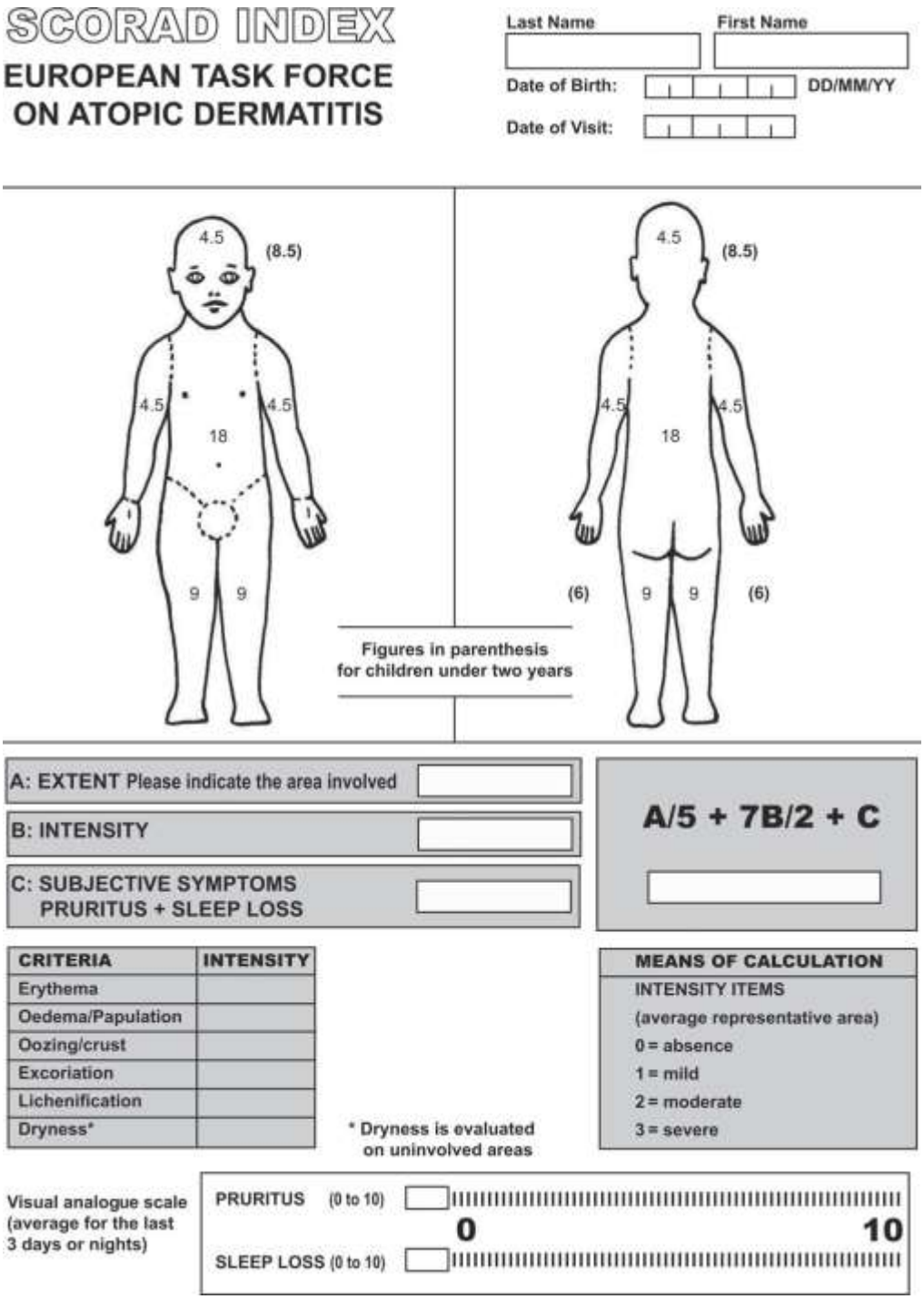
6-إجرَاء دِراسَات لِتَقييم دَورِ العِلَاج بِالصَّادَّات الحَيَوِيَّة فِي تَحسين أَعرَاض الإكزيما التَّأَتُّبِيَّة.

7- إجرَاء دِرَاسَات لَاحِقَة لِتَحديد السُّلَالَات المَعزولَة مِن العُنقودِيَّات المُذَهَّبَة وَحَسَاسِيَّتِها عَلَى الصَّادَّات المُختَلِفَة.

ملحق رقم/1/:(Wallach et al 2016)

1979 Criteria (Hanifin and Rajka[11])
4 major criteria (Three or more are required): (abridged text):
Pruritus
Typical eczema, according to age (flexural in adults, …)
Chronicity
Personal or family history of atopy
23 minor criteria (Three or more are required):
Xerosis
Ichthyosis / keratosis pilaris
Immediate skin reactivity
Elevated serum IgE
Early age of onset
Tendency toward cutaneous infections (S aureus and Herpes simplex)
Non-specific hand and foot dermatitis
Nipple eczema
Cheilitis
Conjunctivitis
Dennie-Morgan fold
Keratoconus
Cataracts
Orbital darkening
Facial pallor / facial erythema
Pityriasis alba
Anterior neck folds
Itch when sweating
Intolerance to wool and lipid solvents
Perifollicular accentuation
Food intolerance
Influence of environmental/emotional factors
White dermographism

ملحق رقم/2/: (Oranje et al 2011)



Reverences

1- Alsterholm,M;Strömbeck,L;Ljung,A;Karami,N;Widjestam,J;Gillstedt,M;Hren,C & Faergemann,J. *Variation in Staphylococcus aureus Colonization in Relation to Disease Severity in Adults with Atopic Dermatitis during a Fivemonth Follow-up*. Acta Derm Venereol. Volume 97.P: 802–807. Sweden.2017

2- Chiu,LS; Chi Ying Chow,V;Mei Lun Ling,J; Lun Hon,K. *Staphylococcus aureus Carriage in the Anterior Nares of Close Contacts of Patients With Atopic Dermatitis*. ARCH DERMATOL.2010.v:146. P:748-752

3- Clausen,ML; Edslev,SM; Andersen,PS; Clemmensen,K; Krogfelt,KA & Agner,T.*Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations.* British Journal of Dermatology.2017volume 177. P:1394-1400.

4- Dinulos,J.G;Trickett,A&Crudele,C. *New science and treatment paradigms for atopic dermatitis.* Current Opinion in Pediatrics. USA .Volume 29. Number00.P:161-168. 2017

5- Egawa,G & Kabashima,K. *Barrier dysfunction in the skin allergy*. Allergol Int.volume67.P:3-11. Japan.2018

6- Gomes,P.L.R;Malavige,G.N;Fernando,N;Mahendra,M.H.R;Kamaladasa,S.D; Seneviratne,J.K.K;Karunatilaka,D.H&Ogg,G.S. *Characteristics of Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic dermatitis in Sri Lanka*. Clin Exp Dermatol.UK. Volume 36, P:195–200.2010

7- Gonzalez,T;Biagini Myers,J.M;Herr,A.B;Khurana Hershey,G.K. *Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis*. Curr Allergy Asthma Rep. 2017

8- Hanakawa,Y;Schechter,N.M;Lin,C;Nishifuji,K;Amagai,M;Stanley,J.R. *Enzymatic and molecular characteristics of theefficiency and specificity of exfoliative toxin cleavage of desmoglein-1*.Journal of Biological Chemistry. Vol 279. P: 5268–5277. USA.2004

9- Howell,M.D;Kim,B,E;Gao,P;Grant,A.V;Boguniewicz,M;DeBenedetto,A; Schneider,L;Beck,L.A;Barnes,K.C&Leung,D.Y.*Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression.* J Allergy Clin Immunol. VOLUME 120. USA.2009

10- Jihyun,K;Eui Kimand,B&Leung,D.Y.M. *Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications.* Leung.Allergy and Asthma Proceedings.Volume 40. P: 84–92.2019

11- Ke˛dzierska,A;Kapin´ska-Mrowiecka,M;Czubak-Macugowska,M;Wo´jcik,K & Ke˛dzierska,J. *Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization*. British Journal of Dermatology.2008. volume:159.P:1290-1299

12- Oranje,A.P. *Practical Issues on Interpretation of Scoring Atopic Dermatitis: SCORAD Index, Objective SCORAD, Patient- Oriented SCORAD and Three- Item Severity Score.* Curr Probl Dermatol.volume41.P:149-155.Switzerland 2011

13- Rieg,S;Steffen,H;Seeber,S;Humeny,A;Kalbacher,H;Dietz,K;Garbe,C &Schittek,B. *Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo*. J Immunol.volume 174.P:8003-8010.2005

14- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF. Guidelines *of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents*.J Am Acad Dermatol.USA VOLUME 71.P:327-349.2014
15- Wallach,D.*The Significance of Atopic Dermatitis*.Journal of Dermatologic Research.volume1.P:1-5.Hong Kong. 2016
16- Williamson,S;Merritt,J & De Benedetto,A. *Atopic Dermatitis in the Elderly: A review of clinical and pathophysiology Hallmarks*. Br J Dermatol. UK. 2019