

Astımlı Hastalarda İnhaler Budezonid'in Nazal ve Orofarengeal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığına Etkisi

Fahrettin Talay¹, Oğuz Karabay², Fahrettin Yılmaz³, Esra Koçoğlu⁴

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

⁴Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZET

Astımlı Hastalarda İnhaler Budezonid'in Nazal ve Orofarengeal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığına Etkisi

Bu çalışmada astım tedavisinde kullanılan bir aylık inhaler budezonidin nazal ve orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonuna etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 42 astımlı hasta (32 kadın, 10 erkek) ve 42 sağlıklı kontrol (33 Kadın, 9 Erkek) alındı. Göğüs Hastalıkları polikliniğine kayıtlı astımlılardan 800 µg/gün budezonid tedavisi öncesi ve 1 aylık tedavi sonrası 2 kez, sağlıklı kontrol grubundan 1 kez nazal ve orofarengeal kültürler alındı ve değerlendirildi. Astımlılarda tedavi öncesi 3 nazal, 4 orofarengeal; tedavi sonrası 4 nazal, 4 orofarengeal *S. aureus* kültürü pozitif idi. Kontrol grubunda 5 nazal, 2 orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonu saptandı. Astımlılarda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre, tedavi sonrası tedavi öncesine göre nazal ve orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark yoktu ($p>0.05$). Üç grupta da nazal ve orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonu ile cinsiyet, yaş, sigara içimi, atopi varlığı ve hastalık derecesi arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Astımlıların tedavisinde oral yoldan kullanılan inhaler budezonidin nazal ve orofarengeal *S. aureus* kolonizasyonunu etkilemediği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: astım, steroid, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Effect of Inhaler Budesonide on Nasal and Oropharyngeal Carriage of *Staphylococcus aureus* in Asthma Patients

We aimed to investigate the effect of inhaler budesonide spray that was used for one month to treat asthma on nasal and oropharyngeal carriage of *Staphylococcus aureus*. Forty two asthma patients (32 female, 10 male) and 42 healthy control groups (33 female, 9 male) were accepted for this study. Oropharyngeal cultures were obtained from asthmatics admitted to the outpatient clinic of chest disease, before and after one-month 800µg/day inhaler budesonide therapy, evaluated for nasal and oropharyngeal carriage for *S. aureus* and compared with one single culture that was obtained from healthy controls. Three nasal and four oropharyngeal cultures were found to be positive for *S. aureus* in pretreatment cultures, and 4 nasal and 4 oropharyngeal cultures were positive after treatment. Five nasal and two oropharyngeal cultures were positive for *S. aureus* in control group. There was no difference in nasal and oropharyngeal *S. aureus* colonization in asthmatics before treatment compared to controls, and after treatment compared to pretreatment values ($p>0.05$). There was no relationship between nasal and oropharyngeal colonization of *S. aureus* and gender, age, smoking, presence of atopy, and the degree of the illness in three groups ($p>0.05$). We thought that the orally used inhaler steroid, budesonide which was administered to treat asthmatic do not affect the colonization of *S. aureus* in the nose and oropharynx.

Keywords: asthma, steroid, *Staphylococcus aureus*

Geliş tarihi: 29.06.2006

Kabul tarihi: 29.08.2006

Received: 29.06.2006

Accepted: 29.08.2006

GİRİŞ

Astım hava yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Astım hastalarının tedavisinde inhaler steroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde astım ve hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılan inhaler steroidler beklometazon propiyonat, budezonid, flutikazon propiyonattır.

Staphylococcus aureus enfeksiyonlarında en büyük risk faktörü bakterinin burundaki kolonizasyonu olmasına rağmen, *S. aureus* taşıyıcılığını belirleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. *S. aureus* hem hastane hem de hastane dışında gelişen enfeksiyonlarda önemli rol oynamaktadır.

En sık deri enfeksiyonlarına neden olmakla beraber solunum sistemi enfeksiyonları, endokardit, osteomyelit gibi değişik enfeksiyonlarda da rol oynamaktadır. Enfeksiyon oluşturma potansiyeli ve epidemi yapma riskleri nedeniyle taşıyıcılık halk sağlığı yönünden önemlidir. Antibiyotiklere kısa sürede direnç geliştirmesi tedavide önemli sorunlara yol açmaktadır [1-3].

Burunda *S. aureus* taşıyıcılığı oldukça karmaşık ve halen birçok değişkeni çözölememiş bir durumdur. Ancak burunlarında *S. aureus* taşıyanların bu bakteriye bağlı enfeksiyonlara çok daha açık olduğu gösterilmiştir [1]. Stafilokoklar burunda fibrinojen, fibronektin, trombositler gibi maddeleri reseptör olarak kullanarak burunda kolonize

Yazışma Adresi: Dr. Fahrettin Talay, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Gököy Bolu-Türkiye, Tel: +90 374 2534656, e-posta: ftalay2000@yahoo.com

Tablo I. Astımlı olguların ve kontrol grubunun demografik özellikleri, solunum fonksiyon testi ve cilt prik testi sonuçları.

| | Astımlı Olgular | Kontrol Grubu | p değeri |
|----------------------------|-----------------|---------------|----------|
| Cinsiyet | | | |
| Kadın | 32 (%76.2) | 33 (%78.6) | p>0.05 |
| Erkek | 10 (%23.8) | 9 (%21.4) | |
| Yaş ortalaması | 48.8 ± 15.5 | 48.2 ± 14.7 | p>0.05 |
| Sigara içme durumu | | | |
| İçen | 7 (%16.7) | 6 (%14.3) | p>0.05 |
| Bırakan | 5 (%11.9) | 5 (%11.9) | |
| İçmemiş | 30 (%71.4) | 31 (%73.8) | |
| Prik testi | | | |
| Pozitif | 17 (%40.5) | 3 (%7.1) | p<0.05 |
| Negatif | 25 (%59.5) | 39 (%92.9) | |
| Solunum fonksiyon testleri | | | |
| FVC(L) | 2.7 ± 0.9 | 3.0 ± 0.8 | p<0.05 |
| FVC (%) | 80.8 ± 11.1 | 95.0 ± 12.4 | |
| FEV ₁ (L) | 2.1 ± 0.8 | 2.7 ± 0.7 | |
| FEV ₁ (%) | 73.5 ± 12.4 | 101.0 ± 12.6 | |

olurlar. Çok yakında aspirin kullanımıyla burunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığının azalabileceği, çünkü aspirinin araşidonik asit metabolizmasını bozarak resöptör madde salınımını azaltabileceği gösterilmiştir [4]. Steroidlerin de hem sikloksijenaz hem de lipoksijenaz yollarını etkilediği bilinmektedir dolayısıyla steroidlerin siklooksijenaz üzerinden burundaki bir çok faktörü etkileyerek burundaki *S.aureus* taşıyıcılığını etkileyebilmesi olasıdır. İnhaler steroidlerden biri olan budezonid tedavisi lokal savunma mekanizmalarını bozarak *S. aureus* kolonizasyonunu etkileyebilir. Astım gibi atopik kişilerde görülen atopik dermatit patogenezinde *S. aureus*'un önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın başlamasında ve/veya ataklarında etkili olabilmektedir. Yine çok yakında stafilokok bakterisine ait bir enterotoksin olan Stafilokokal enterotoksin B'nin astım ataklarını uyardığı gösterilmiştir [5].

Dolayısıyla astımlı kişilerde stafilokok taşıyıcılık hızı ve bu hızı etkileyen faktörlerin önemli olduğu varsayılabilir. Yaptığımız literatür araştırmasında sistemik ve inhaler steroidlerin *S. aureus* taşıyıcılığına olan etkisi ile ilgili çalışmaya rastlayamadık. Bu çalışmada çok kısa süreli steroid salınımındaki etkinliğin araştırılmasında varsayımız steroidlerin lokal immüniteye olan etkisinden çok siklooksijenaz yoluyla oradaki bazı molekülleri (fibrinojen, fibrinojen bağlayan protein, fibronektin) miktarını etkileyerek *S.aureus* taşıyıcılığını etkileyebileceği varsayımı idi. Bu nedenle bu çalışmada bir aylık süre ile astımlı hastaların tedavisinde kullanılan inhaler steroidlerden biri olan budezonidin nazal ve orafarengeal *S. aureus* kolonizasyonuna olan etkisinin araştırılması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Tablo II. Astımlı hastalarda tedavi öncesi, inhaler budezonid tedavisi sonrası ve kontrol grubunda *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranları.

| | Tedavi öncesi <i>S.aureus</i> (+) n(%) | Tedavi sonrası <i>S.aureus</i> (+) n(%) | Kontrol grubu <i>S.aureus</i> (+) n(%) |
|-------------|--|---|--|
| Orofarenks* | 3(7.3) | 4(9.5) | 2(4.8) |
| Burun* | 4(9.5) | 4 (9.5) | 5 (11.9) |

*p>0.05

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu

Etik kurul kararı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra GINA [6] kriterlerine göre tanısı konan 42 astımlı ve 42 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Olgulara astım tanısı konar konmaz nazal ve orofarengeal kültür alındı ve bir ay süre ile günde iki doz 400 µg kuru toz inhaler budezonid tedavisi uygulandı. Tedavinin standart olması amacıyla yalnızca 1 aylık çalışma süresince olguların hepsine günde 800 µg budezonid verildi. Bir aylık çalışma süresinden sonra olguların hastalık derecelerine göre inhaler steroid dozu ayarlandı. Ayrıca, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak, tedaviye gerektiğinde uzun etkili bir beta-2 agonisti olan kuru toz inhaler formoterol eklendi. Gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili beta-2 agonisti kullanmalarına izin verildi. Tedavi sonrası ikinci kültür alınarak mikrobiyolojik inceleme yapıldı. Tedavi sonrası kültür sonuçları tedavi öncesi ve sağlıklı kişilerden (kontrol grubu) alınan kültür sonuçları ile karşılaştırıldı.

Kültür örnekleri

Kültür örnekleri orofarenksten ve burun deliklerin ön 1/3 kısmından alındı. Örnekler hemen Stuart transport besiyerine konuldu ve mannitollü tuzlu besiyerine (Chapman Medium, BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) ekilinceye kadar 4°C'de muhafaza edildi. Mannitol pozitif kolonilerin tümü %5'lik kanlı agara (besi yerine) ekildi ve daha sonra tüp koagülaz yöntemi kullanılarak katalaz üreten gram pozitif koklar *S. aureus* olarak tanımlandı ve *S. aureus*'a özel hızlı lateks aglutinasyon testi (Staphaurex Plus, BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) ile konfirme edildi. Nazal kültüründe üçten fazla *S. aureus* kolonisi üreyen olgular taşıyıcı olarak kabul edildi [7].

Dışlanma kriterleri

Kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitüs, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve ciddi bronşiektazisi olan hastalar, tüberküloz geçirmiş, akciğer operasyonu öyküsü olan, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu olan olgular, geçmiş altı aylık süre içerisinde sistemik anti-

Tablo III. Üç grupta orofarengal *S. aureus* taşıyıcılığı ile olguların cinsiyet, sigara içme durumu, atopi varlığı ve hastalık derecesi arasındaki ilişki.

| | Tedavi öncesi n(%) | Tedavi sonrası n(%) | Kontrol grubu n(%) | p değeri |
|---------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 1(3.2) | 3(9.4) | 2(6.1) | p>0.05 |
| Erkek | 2(20) | 1(10) | 0(0) | |
| Sigara içme durumu | | | | |
| İçmemiş | 3(10.3) | 1(3.2) | 1(3.2) | p>0.05 |
| İçiyor | 0(0) | 0(0) | 0(0) | |
| Bırakmış | 0(0) | 2(4.8) | 1(20.0) | |
| Prik testi | | | | |
| Negatif | 2(8) | 1(2.7) | 1(2.7) | p>0.05 |
| Pozitif | 1(6.3) | 1(20) | 1(20) | |
| Hastalık derecesi | | | | |
| Hafif | 0(0) | 1(8.3) | | p>0.05 |
| Orta | 3(11.1) | 3(11.1) | | |
| İleri | 0(0) | 0(0) | | |

Tablo IV. Üç grupta nazal *S. aureus* taşıyıcılığı ile olguların cinsiyet, sigara içme durumu, atopi varlığı ve hastalık derecesi arasındaki ilişki.

| | Tedavi öncesi n(%) | Tedavi sonrası n(%) | Kontrol grubu n(%) | p değeri |
|---------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------|
| Cinsiyet | | | | |
| Kadın | 3(9.4) | 2(6.3) | 3(9.1) | p>0.05 |
| Erkek | 21(10) | 2(20) | 2(22.2) | |
| Sigara içme durumu | | | | |
| İçmemiş | 4(13.3) | 4(13.3) | 5(13.5) | p>0.05 |
| İçiyor | 0(0) | 0(0) | 0(0) | |
| Bırakmış | 0(0) | 0(0) | 0(0) | |
| Prik testi | | | | |
| Negatif | 1(4) | 1(4) | 5(13.5) | p>0.05 |
| Pozitif | 3(17.6) | 3(17.6) | 0(0) | |
| Hastalık derecesi | | | | |
| Hafif | 1(8.3) | 2(16.7) | | p>0.05 |
| Orta | 3(11.1) | 2(7.4) | | |
| İleri | 0(0) | 0(0) | | |

biyotik tedavisi almış olgular, geçmiş dört haftalık süre içerisinde sistemik veya inhaler steroid almış olanlar, proton pompa inhibitörü ve antiasit tedavisi almakta olan hastalar, KBB muayenesi sonucunda oral hijyeni bozuk olduğu görülen, tedavi öncesinde ve tedavi süresince astım atağı geçiren olgular çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS istatistik programı 10.0 versiyonu kullanıldı. Astımlı olgularda tedavi sonrasında tedavi öncesi göre *S. aureus* taşıyıcılığının anlamlılığının araştırılması için nonparametric Mc Nemar testi uygulandı. Sağlıklı kontrol, tedavi öncesi ve sonrası astımlı gruplarda her bir grup kendi içinde *S. aureus* taşıyıcılığı ile cinsiyet, yaş, sigara içimi, atopi olması ve hastalığın ciddiyeti arasındaki karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değerlerin karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların demografik verileri, solunum fonksiyon testi ve Allergopharma prik testi sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir. Çalışmaya yaş ortalaması 48.8 ± 15.5 olan toplam 42 astımlı hasta (32 kadın, 10 erkek) ve 42 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması 48.2 ± 14.7, 33 Kadın, 9 Erkek) katıldı. Astımlıların ve kontrol grubunun cinsiyeti, yaş ortalaması ve sigara içme durumları birbirine benzer idi. Astımlı olguların kontrol grubuna göre prik testi pozitiflik oranı daha fazla, solunum fonksiyon değerleri ise belirgin olarak daha düşük idi. Astımlı olguların 12'si (%29) hafif persistan, 27'si (%64)

orta persistan, 3'ü (%7) ileri persistan grubunda idi. Astım yakınmalarının süresi ortalama 96 ± 74 ay idi.

Astımlı hastalarda tedavi öncesi alınan örneklerin kültürleri sonucunda nazal örneklerin üçü ve orofarengal örneklerin dördünde *S. aureus* pozitif bulundu (Tablo II). Tedavi sonrasında dört nazal kültür ve dört orofarengal kültürde *S. aureus* izole edildi. Kontrol grubunda 5 nazal, 2 orofaryngeal örnekte *S. aureus* pozitif idi. Astımlılarda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre nazal ve orofarengal *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark yoktu (p>0.05). Astımlılarda tedavi sonrasında hem nazal hem de orofarengal *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark bulunmadı (p>0.05). Üç grupta da nazal ve orofarengal *S. aureus* taşıyıcılığı ile cinsiyet, yaş, sigara içimi, atopi olması ve hastalığın ciddiyeti arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo III ve IV).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda oral yoldan astımlı hastaların tedavisi için kullanılan bir inhaler steroid olan budezonidin *S. aureus* nazal ve orofarengal kolonizasyonunu etkilemediğini bulduk. Astımlılarda ve sağlıklı kontrollerde *S. aureus* kolonizasyonu ile cinsiyet, yaş, sigara içimi, atopi varlığı ve hastalığın ciddiyeti arasında bir ilişki saptanmadı.

Atopik kişilerde görülen atopik dermatit patogeneğinde *S. aureus*'ün önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın başlamasında ve/veya ataklarında etkili olabilmektedir [8,9]. Yine atopik kişilerde daha sık görülen bronşial astımda *S. aureus* taşıyıcılığının ve enfeksiyonlarının etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda astımlılarda orofarengal kolonizasyon sıklığı kontrol gruplarına göre farklı sonuçlar bulunmuştur. Sachs ve ark.

orofarengal *S. aureus* kolonizasyon sıklığını astımlılarda kontrol grubuna göre daha az buldular [10]. Vazquez Nava ve ark. astımlı olgularda kontrol grubuna göre orofarengal *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark saptamadılar [11]. A.B.D.'de 10477 kişiyi kapsayan bir araştırmada nazal *S. aureus* kolonizasyon oranları 65 yaş altındaki kişilerde, erkeklerde, düşük eğitimlilerde ve astımlılarda diğerlerine göre daha yüksek olduğu bildirildi [12]. Sosyal ve ark. 0–16 yaş arası 1000 çocukta nazal, axiller ve perine bölgelerindeki *S. aureus* kolonizasyonu araştırdılar. Yalnızca *S. aureus* taşıyıcısı olanlarda olmayanlara göre alerjik rinit oranını fazla buldular. Taşıyıcı olan grupla olmayan grup arasında astım ve atopik dermatit sıklığında bir fark olmadığını bildirdiler [13]. Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada alerjik rinitli olguların tedavisinde kullanılan nazal triamcinolone acetonide aqueous'un nazal *S. aureus* kolonizasyonunu etkilemediği bildirildi [14] Bizim çalışmamızda astımlılarda inhaler budezonid tedavisinden sonra tedavi öncesine göre hem boğaz hem de burun *S. aureus* kolonizasyonunda bir fark bulunmadı. Astımlılar ve kontrol grubu arasında da *S. aureus* kolonizasyonu yönünden bir fark bulamadık. Her iki grupta da *S. aureus* kolonizasyonu ile olguların cinsiyeti, yaşı, atopi durumu, sigara içmeleri ve astım grubunda hastalık derecesi arasında bir ilişki bulmadık. Yapılan bu araştırmalarda astımlıların kontrol grubuna göre *S. aureus* kolonizasyon oranlarında farklı sonuçlar bulunmuştur.

Stafilokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde burunda *S. aureus* taşıyıcılığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nasal *S. aureus* taşıyıcılığı normal populasyonda %10–30 arasında olduğu bildirilmiştir. Özellikle kronik dermatitli hastalar, alerjik rinitliler, diğer kronik lezyonlular ve hemodiyaliz hastalarında burun taşıyıcılığı normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir [14]. Ancak tüm bilinenlerin yanında stafilokokların burundaki kolonizasyonunu etkileyen birçok faktör halen tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Astım hastaları gibi alta yatan akciğer problemi olan özel bir popülasyonda burundaki stafilokok taşıyıcılığı önemli olabilir. Normal şartlarda steroid kullanan olgularda hücrel immünitedeki gelişen defekte bağlı olarak artmış kolonizasyon olması beklenebilir. Ancak tüm bu beklentilere rağmen yaptığımız çalışmada steroid kullanalarda artmış oranda nazal stafilokok kolonizasyonu saptayamadık. Bu durum iki nedene bağlı olarak gelişmiş olabilir. Birinci olarak steroidlerin lokal ve topikal kullanımını nazal ve orofarengal savunma mekanizmasını etkilemiyor olabilir. İkinci neden burundaki stafilokok taşıyıcılığı burun ön kısmındaki fibronectin ve fibrinojen gibi bazı maddelerin yoğunluğuyla doğrudan ilintilidir. Bu maddeler *S. aureus*'un burun cildine yapışmasında anahtar rol oynamaktadır. Steroidlerin fibroblastlardan fibronectin salınımını bloke ederek *S. aureus* taşıyıcılık sıklığını nega-

tif yönde de etkiliyor olabilirler. Olgu sayımızın az olması bu çalışmanın önemli bir sınırlamasını oluşturmaktadır. Benzer konuda daha fazla olgu sayıları içeren ve moleküler teknikleri de kullanan yeni çalışmalarla konu ile ilgili daha net sonuçlara varılabilir.

Sonuç olarak, kısıtlı sayıda olgu ile yapılan bu çalışmada astımlı hastaların tedavisi için kullanılan inhaler budezonidin nazal ve orofarengal *S. aureus* kolonizasyonunu etkilemediği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-20.
2. Cole AM, Tahk S, Oren A et al. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1064-9.
3. Özdemir L, Kıvanç Ö, Nur N ve ark. Sivas il merkezinde 14-18 yaş lise öğrencilerinde *Staphylococcus aureus* boğaz taşıyıcılığı ve etkileyen faktörler. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26:9-12.
4. Karabay O, Arinc H, Gunduz H et al. A new effect of acetylsalicylic acid? Significantly lower prevalence of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients receiving orally administered acetylsalicylic acid. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:318-9.
5. Liu T, Wang BQ, Yang PC. A possible link between sinusitis and lower airway hypersensitivity: the role of Staphylococcal enterotoxin B. *Clin Mol Allergy* 2006;4:7.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA Workshop Report: updated November 2003. Available on <http://www.ginasthma.com>.
7. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:1-9.
8. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:373-8.
9. Sachs AP, van der Waaij D, Groenier KH et al. Oropharyngeal flora in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Indigenous oropharyngeal microorganisms in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1302-7.
10. Vazquez Nava F, Casados Robledo JS, Beltran Guzman FJ. Oropharyngeal bacterial flora in asthmatic and health subjects. *Rev Alerg Mex* 1998;45:31-5.
11. Tomic R, Lassiter CC, Ritzenthaler JD, Rivera HN, Roman J. Anti-tissue remodeling effects of corticosteroids: fluticasone propionate inhibits fibronectin expression in fibroblasts. *Chest* 2005;127:257-65.
12. Graham PL 3rd, Lin SX, Larson EL. A US population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med* 2006;144:318-25.
13. Soysal A, Sahin H, Yagci A et al. The low rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkish children. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:195-6.
14. Yilmaz F, Karabay O, Talay F et al. The effect of triamcinolone acetone aqueous nasal spray on the nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Am J Rhinol* 2006;20:248-50.
15. Gündüz T, Akgül S, Yılmaz S. Hemodiyaliz hastalarında ve çalışanlarında nazal *Staphylococcus Aureus* taşıyıcılığı. *The Medical Journal of Kocatepe* 2005;6:13-6.