

# Atopik Dermatitli Hastalarda Gözde ve Burundaki Bakteri Dağılımı ile *Staphylococcus aureus* Kolonizasyonunun Göz ve Deri Tutulumu ile İlişkisi

## The Relation Between Ocular/Nasal Bacterial Distribution, *Staphylococcus aureus* Colonization and Ocular and Nasal Involvement in Atopic Dermatitis Patients

Nida Kaçar, Şeniz Ergin, Sinan Tatlıpınar<sup>1</sup>, Melek Demir<sup>2</sup>, Volkan Yaylalı<sup>1</sup>,  
Berna Şanlı Erdoğan, İlknur Kaleli<sup>2</sup>

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Atopik dermatit (AD)'li hastalarda kontrollere kıyasla burun, göz ve çevresindeki bakteri dağılımının ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) kolonizasyonunun saptanması ve bunun deri ve göz tutulumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Hastaların deri ve göz muayeneleri yapıldı. Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı testleri uygulandı. Forniks, göz kapağı kenarı ve burundan bakteriyel kültür için örnekler alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya 27 AD'li hasta ve 28 kontrol alındı. Göz kuruluğu açısından göz tutulumu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Bakteri üreme sıklığı AD'lilerde (%85.2) kontrollerden (%60.7) fazla iken *S.aureus* kolonizasyon sıklığı açısından (sırasıyla %51.9, %50.0) gruplar arasında farklılık bulunmadı ( $p=0.042$ ,  $p>0.05$ ). *S.aureus* ile kolonize hastalarda hastalık daha şiddetliydi ( $p=0.031$ ). Göz tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında *S.aureus* kolonizasyonu ve bakteri varlığı açısından farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Gözyaşı film anomalisi araştırılan hastalarda üreme olmadı.

**Sonuç:** AD'li hastalarda kontrollere kıyasla artmış oranda *S.aureus* kolonizasyonu saptanmadı. Göz kuruluğu ile göz tutulumu arasında ilişki yoktu. Göz kuruluğu ile bakteriyel kolonizasyon arasındaki olası ilişki hakkında yorum yapılamadı.

(Türk Dermatoloji Dergisi 2008; 2: 103-6)

**Anahtar kelimeler:** Atopik dermatit, *Staphylococcus aureus*, göz komplikasyonları

### Abstract

**Objective:** It was aimed to determine bacteria distribution and *S.aureus* colonization in nares, fornix and eyelid margin of patients with atopic dermatitis (AD) compared to controls and to investigate it's relationship with skin and eye involvement.

**Methods:** Patients' dermatological and ophthalmologic examinations were done. The standart tear break-up time and Schirmer tests were performed. Samples were taken from fornix, eyelid margin and nares for bacterial culture.

**Results:** Twenty seven patients and 28 controls were included. There was no difference between the patients with and without eye involvement with respect to dry eye ( $p>0.05$ ). The bacteria was more frequently isolated in patients (85.2%) than controls (60.7%), however *S.aureus* colonization (51.9%, 50.0% respectively) didn't differ in both groups ( $p=0.042$ ,  $p>0.05$ ). The disease severity was positively correlated with *S.aureus* colonization ( $p=0.031$ ). There was no difference between the patients with and without eye involvement with respect to *S.aureus* colonization and presence of bacteria ( $p>0.05$ ). No bacteria was isolated from patients whom tear function analyses were performed.

**Conclusions:** It wasn't established an increased percent of *S.aureus* colonization in AD patients compared with controls. There was no association between dry eye and eye involvement. No comment could be remarked about the possible relation between dry eye and bacterial colonization. (Turkish Journal of Dermatology 2008; 2: 103-6)

**Key words:** Atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, ocular complications

## Giriş

Atopik dermatit (AD) alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreden, kronik, kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. AD'li hastaların %90'ında *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) kolonileri saptanmıştır. Enfeksiyonların AD'yi başlatabileceği ve alevlenmelere neden olabileceği ileri sürülmektedir (1).

AD'li hastalarda atopik konjunktivit, keratokonus, katarakt, yüzeysel punktat keratopati ve retina dekolmanı gibi çeşitli oküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. AD'lilerde göz kapağı kenarından ve konjunktival keseden kontrollerden daha yüksek oranda bakteri, en sık da *S.aureus* izole edilmiştir (2). Yüzeysel punktat keratopatiye göz kuruluğu eşlik edebilir (3). Gözyaşı filmi kalite ve kantitesinde azalma göz enfeksiyonlarına ve gözde bakteriyel kolonizasyona yatkınlık sağlayabilir. Çalışmamızda AD'li hastalarda kontrollere kıyasla forniks, göz kapağı kenarı ve burundaki bakteri dağılımının ve *S.aureus* kolonizasyonunun saptanması ve AD'de *S.aureus* kolonizasyonunun deri ve göz tutulumu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## Yöntemler

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran Hanifin ve Rajka ölçütlerine (4) göre AD tanısı konulan 27 hasta ve atopisi olmayan 28 sağlıklı birey alındı. Son iki hafta içinde sistemik antibiyotik kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların hastalık süreleri ve göz yakınmaları sorgulandı. Dermatolojik muayeneleri yapılarak hastalık şiddeti SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) indeksi ile tayin edildi. Oftalmolog tarafından ayrıntılı göz muayenesi yapılan hastalarda standart gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) tayini ve Schirmer testleri yapıldı. Göz muayenesini kabul etmeyen hastalar çalışmanın bu bölümünde değerlendirmeye alınmadı. GKZ'yi araştırırken göze floresein damlatılarak, hastalardan gözde homojen bir floresein dağılımı sağlanana kadar göz kırpmaları istendi. Kobalt mavisi ışığıyla biyomikroskop altında son kırpma ile kornea üzerinde oluşan ilk siyah nokta arasındaki zaman GKZ olarak saptandı. Schirmer testi lokal anestezi altında her iki alt göz kapağı dış kısmına standart Schirmer kağıtları yerleştirilerek yapıldı. Kağıtlar gözde beş dakika boyunca göz kapalı halde iken bekletildi. Kağıtların göz yaşı ile ıslanan kısmı ölçüldü. GKZ değerleri 10 saniyenin altında olanlarda veya Schirmer testinde 5 mm.den az ıslaklık izlenenlerde gözyaşı fonksiyonları anormal kabul edildi (3).

AD'li hastalardan ve kontrollerden, örnekleme solüsyonu ile nemlendirilen steril pamuklu çubuklar sağ göz forniks ve kapak kenarı ve burun sağ vestibulum nazı iç yüze değiştirilerek bakteriyel kültürler alındı. Kültürler koyun kanlı agar, EMB ve çukulatamsı agara ekildi. Koyun kanlı agarda 37°C'de 24 saat ve çukulatamsı agarda %5-10 CO<sub>2</sub>'li ortamda 37°C'de 72 saate kadar enkübe edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler ki kare, independent samples T test, Fisher'in kesin ki kare testi ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar SPSS (Ver 10.0) kullanılarak yapıldı. İstatistiki hata payı 0.05 kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 27 hastanın (14K, 13E) yaş ortalaması kadınlarda 12.2±11.5 (yaş aralığı 1.5-37 yıl), erkeklerde 12.2±17.4 (yaş aralığı 2-66 yıl) ve 28 kontrol olgusunun (14K, 14E) yaş ortalaması kadınlarda 11.9±12.0 (yaş aralığı 3-39 yıl), erkeklerde 12.9±12.6 (yaş aralığı 4-53yıl) yıl olarak bulundu.

AD'li hastalarda hastalık süresi ortanca 2.0 yıl, SCORAD değerleri 29.1±12.1 (0-61.5) olarak saptandı. Sekiz hasta göz muayenesini kabul etmedi. Teste uyumsuzluk nedeniyle göz muayenesi yapılan hastaların dokuzunda, her iki gözde göz kuruluğu araştırılabilir. Tüm gözlerde Schirmer değerleri 5 mm.den fazlaydı. Dört hastada GKZ 10 sn.nin altında bulundu (Tablo-1). Göz kuruluğu saptanan gözlerde GKZ 6.0±1.1 sn idi. Oküler komplikasyon saptanan hastalarda Schirmer değeri 20.3±7.3 (7-30) mm ve GKZ 9.1±4.6 (5-16) sn, saptanmayanlarda ise bu değerler sırasıyla 18.5±2.1 (15-20) mm ve 13.3±1.9 (8-15) sn olarak bulundu. Göz kuruluğu, oküler komplikasyonlar saptananlarda saptanmayanlardan farklı bulunmadı (p>0.05).

AD'li hastalardan ve kontrollerden izole edilen bakteriler Tablo-2'de gösterilmiştir. AD'li hastaların 23'ünde (%85.2), kontrollerin 17'sinde (%60.7) bir veya daha fazla lokalizasyonda herhangi bir tip bakteri izole edildi. AD'li hastaların 14'ünde (%51.9) (fornikte %18.5, göz kapağı kenarı %25.9, burun %37.0), kontrollerin 14'ünde (%50.0) (fornikte %17.9, göz kapağı kenarı %32.1, burun %21.4) *S.aureus* üredi. Hastalarda kontrollere kıyasla daha fazla sayıda bakteri üremesi saptandı (p=0.042). *S.aureus* kolonizasyonu, hastalarda ve kontrollerde birbirine yakın sıklıkta bulundu (p>0.05). Fornikte, göz kapağı kenarında ve bu-

**Tablo 1.** Hastaların klinik özellikleri

Hastalık süresi (ortanca)	2.0 yıl
SCORAD (ortalama±SD)	0-61.5 (29.1±12.1)
Göz muayenesi yapılan (n, %)	19 (%70.4)
Oküler komplikasyon saptanan (n, %)	11 (%57.9)
blefarit (+)	4 (%21.1)
AK(+)	6 (%31.6)
blefarit ve AK (+)	1 (%5.3)
Oküler komplikasyon (-)	8 (%42.1)
Göz kuruluğu araştırılan (n, %)	9 (%33.3)
Göz kuruluğu saptanan (n, %)	4 (%44.4)
Schirmer (ortalama±SD)	7-30 (19.7±6.1)
GKZ (ortalama±SD)	5-16 (10.5±4.4)
n: hasta sayısı, AK: atopik konjunktivit	

runda *S.aureus* taşıyıcılığı açısından hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Metisiline dirençli *S.aureus* üremesi olmadı.

Bakteri üremesi olan ve olmayan hastalar arasında hastalık süresi ve şiddeti açısından farklılık bulunmadı. Hastalık süresi açısından *S.aureus* kolonizasyonu saptanan hastalarla saptanmayanlar arasında farklılık bulunmazken, *S.aureus* ile kolonize hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğu saptandı (Tablo-3). Oküler komplikasyon saptanan AD'li hastaların %54.5'inde ve %90.9'unda sırasıyla *S.aureus* ve bakteri üremesi saptandı, bu oranlar komplikasyon saptanmayan hastalarda %37.5 ve %75 olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Göz kuruluğu araştırılan hastalarda bakteri üremesi olmadığı için istatistiksel analiz yapılmadı.

### Tartışma

AD, etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Katarakt, keratokonus, keratokonjunktivit, yüzeysel punktat keratopati gibi oküler komplikasyonlar eşlik edebilir (1,3). Göz tutulumu olan hastaların üçte birinde göz kuruluğu tespit edilmiştir ve yüzeysel punktat keratopati saptananlarda göz kuruluğu anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur (3). Çalışmamızda göz tutulumu ve göz kuruluğu arasında ilişki saptamadık. Ancak göz kuruluğu araştırılan hasta sayımız azdı. Yine önceki çalışmadan farklı olarak hastalarımız daha gençti ve hastalık süreleri daha kısaydı.

AD'li hastalarda kontrollerden daha yüksek oranda bakteri izole edildiği ve *S.aureus* kolonizasyonu saptandığı bildirilmiştir (2,5,6). AD'de *S.aureus* kolonizasyonuna yatkınlığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. *S.aureus* hücre duvarı epidermal ve dermal laminin ve fibronektin için adhezini

adı verilen reseptörler içerir. AD'li hastalarda sağlam bir stratum korneumun olmaması dermal fibronektin reseptörlerinin açığa çıkmasına yol açarak *S.aureus* adezyonunu arttırabilir (7). Buna ek olarak deri pH'sının alkaliye kaymasının ve esansiyel yağ asitlerindeki bir defektin de bu yatkınlıkta rolü olabileceği düşünülmüştür (8). En sık kolonizasyon ön burun deliklerinde, perine, koltukaltı ve ayak parmak aralarında olmakla birlikte hastaların ellerinden de *S.aureus* izole edilmiştir (5,6). Elle bakterilerin göz ve çevresine taşınarak bu alanlarda kolonize olabileceği düşünülebilir. Sık temizlenen bölgeler olmaları nedeniyle ellerden bakterilerin uzaklaştırılması daha kolay olabilecek iken göz ve çevresi ve burun *S.aureus* kolonizasyonu için iyi birer odak olabilir.

AD'li hastaların %86'sında göz çevresinden bakteri izole edilmiştir (2). *S.aureus* kolonizasyon sıklığı ise göz çevresinde ve deride sırasıyla %67 ve %57-94 olarak bildirilmiş iken atopik olmayan sağlıklı kontrollerde bu oranlar sırasıyla %6 ve %2-40 arasında değişmektedir (2,5,6,8-12). Çalışmamızda Nakata ve arkadaşlarının (2) sonuçlarına benzer şekilde bakteri üremesi olan hasta oranımız kontrollerden fazlaydı; ancak *S.aureus* kolonizasyonu açısından hastalar ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık. Çalışmamızda *S.aureus* kolonizasyonu üzerine negatif etkileri gösterilmiş olan topikal antibiyotik ve topikal steroid kullanım öyküsü sorgulanmamıştı (13). Hastalarımızın yaş aralığı da oldukça genişti. Literatürde sadece pediatrik, sadece erişkin ve çalışmamızdakine benzer şekilde pediatrik ve erişkin hasta ayrımının yapılmadığı çalışmalarda saptanan *S.aureus* kolonizasyon oranları belirgin farklılıklar göstermemektedir (9,14,15). Bakteri kültürü olarak taradığımız üç bölge ayrı ayrı incelendiğinde de *S.aureus* kolonizasyonunu önceki çalışmalardan farklı olarak her iki grupta benzer sıklıkta (2,5,6).

**Tablo 2.** AD'li hastalar ve kontrollerde izole edilen bakteriler

	Forniks		Göz kapağı kenarı		Burun	
	AD(n)	K(n)	AD(n)	K(n)	AD(n)	K(n)
<i>S.aureus</i>	5	5	7	9	10	6
KNS*	6	4	9	4	8	5
<i>Moroxella catarhalis</i>	1	-	-	-	1	-
<i>Micrococcus spp.</i>	1	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	1
Üreme olmayanlar	14	16	8	13	4	5

\*Koagülaz (-) *Staphylococcus*, AD (n): AD'li hasta sayısı, K (n): kontrol olgu sayısı  
Bazı hastalarda birden fazla lokalizasyonda üreme olmuştur.

**Tablo 3.** Hastalık süresi ve şiddeti ile bakteri üremesi arasındaki ilişki

	Bakteri üremesi			<i>S.aureus</i> üremesi		
	saptanan	saptanmayan	P	saptanan	saptanmayan	P
Hastalık süresi	2.5 (0.08-26 **)	1.3±1.8*	>0.05	2.8 (0.33-26**)	1.5 (0.08-23.83**)	>0.05
SCORAD	29.6±12.8*	25.9±7.5*	>0.05	33.8±12.8*	24.0±9.2*	0.031

\* ortalama±SD, \*\*ortanca değer (min.-maks.)

*S.aureus* tarafından salınan stafilkokokal enterotoksinler A-D ve toksik şok sendromu toksini-1 süperantijenik özelliklere sahiptir. Bu toksinlerin, hem toksine özgü immunglobulin E üretimini indükleyerek hem de yardımcı T2 hücreleri, eozinofiller ve keratinositler gibi çeşitli hücre tiplerini aktive ederek önceden varolan egzamayı başlatabileceği veya alevlendirebileceği gösterilmiştir (16,17). Lezyonlu deri bölgesinde *S.aureus* saptanan AD'li hastalarda tek başına sistemik antimikrobiyal tedaviye iyi yanıtlar alındığı da bildirilmiştir (9,10). Çalışmamızda Han ve arkadaşlarını (18) destekler şekilde *S.aureus* ile kolonize hastalarda hastalığı daha şiddetli saptadık. Bununla birlikte çalışmamızda, hastalığın alevlenmesinde rol oynadıkları gösterilmiş faktörler arasında yer alan iritan maddeler, ev tozu akarları gibi inhalan alerjenler ve gıdalar göz önüne alınmadı (19,20).

AD'de öncelikli tedavi seçeneği topikal steroidlerdir. Bu nedenle hastalık süresi uzadıkça daha fazla miktarda topikal steroid kullanımına bağlı olarak *S.aureus* kolonizasyonunda artış beklenebilir. Bununla birlikte topikal steroidlerin *S.aureus* kolonizasyonunda azalmaya katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (13). Hastalarımızda AD süresi ile *S.aureus* kolonizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık. Yine bakteri üremesi ile hastalık süresi ve şiddeti arasında da Nakata ve arkadaşlarının (2) sonuçlarını destekler şekilde bir ilişki bulmadık.

AD'de oküler komplikasyonlara bağlı gözde ortaya çıkabilecek yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklerin göze bakterilerin yerleşimini kolaylaştırabileceği ileri sürülebilir. Bununla birlikte Nakata ve arkadaşlarının (2) benzer şekilde oküler komplikasyonlar ile bakteri üremesi arasında ilişki bulmadık. Göz kuruluğu araştırılan hastalarımızda bakteri üremesi olmadığı için bu konuda yorum yapamadık. Daha geniş hasta serili yeni çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

## Sonuçlar

Çalışmamızda AD'de oküler komplikasyonlar ile göz kuruluğu arasında ilişki bulmadık. Kontrollere kıyasla artmış bakteri varlığı saptamakla birlikte *S.aureus* kolonizasyonu açısından anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamız oküler komplikasyonlara bağlı olarak bakteri yerleşiminin kolaylaşmadığı yönünde sonuçlar ortaya koymakla birlikte göz kuruluğunun olası etkileri üzerine katkı sağlayamamıştır. Yeni çalışmalar AD'de artmış bakteri üremesinin olası sebeplerinin ve klinik öneminin açığa çıkarılmasına katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızda AD'li hastalarda göz ve çevresinde *S.aureus* kolonizasyonu da araştırıldı. Bu bölge kolonizasyon açısından kontrollerden farklı bulunmadı. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak AD'li hastalarımızda kontrollere oranla *S.aureus* kolonizasyonunda artış saptamadık. Bununla birlikte sonuçlarımız önceki çalışmaların kolonizasyonun hastalığı şiddetlendirdiği yönündeki bulgularını desteklemektedir. Ancak hasta sayımızın azlığı çalışmamızın en önemli sınırlılığıdır. Geniş hasta serili çalışmalar gereklidir.

## Kaynaklar

1. Tüzün B. Atopik Dermatit. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC, editors.

- Pediyatrik Dermatoloji. 1th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p.152-160.
2. Nakata K, Inoue Y, Harada J, et al. A high incidence of *Staphylococcus aureus* colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology* 2000;107: 2167-71.
  3. Dogru M, Nakagawa N, Tetsumoto K, et al. Ocular surface disease in atopic dermatitis. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43: 53-7.
  4. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44-7.
  5. Noble W.C. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol* 1998; 139: 9-12.
  6. Karakayalı G, Akçaba S, Allı N, ve ark. Atopik dermatitli hastalarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu. *T Klin Dermatoloji* 1998; 8: 72-6.
  7. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56: 1034-41.
  8. Abeck D, Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139: 13-6.
  9. Breuer K, Hausser S, Kapp A, Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55-61.
  10. Ricci G, Patrizi A, Neri I, et al. Frequency and clinical role of *Staphylococcus aureus* overinfection in atopic dermatitis in children. *Ped Dermatol* 2003; 20: 389-92.
  11. Patel GK, Wyatt H, Kubiak EM, et al. *Staphylococcus aureus* colonization of children with atopic eczema and their parents. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 366-7.
  12. Karabiber N. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the normal population and hospital laboratory personnel. *Mikrobiyol Bul.* 1991; 25:187-91.
  13. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969-87.
  14. Mahcura E, Mazur B, Golemiac E, et al. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis children is associated with decreased IFN- $\gamma$  production by peripheral blood CD4+ and CD8+ cells. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 37-45.
  15. Tomi NS, Kranke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 67-72.
  16. Leung DYM. Atopic dermatitis and the immune system: The role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S13-S16.
  17. Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 144: 1-9.
  18. Hon KLE, Lam MCA, Leung TF, et al. Clinical features associated with nasal *Staphylococcus aureus* colonisation in Chinese children with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 602-605.
  19. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2002. p.161-8.
  20. David TJ, Patel L, Ewing CI, Baker HB. The role of diet in atopic dermatitis. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2002. p.231-7.