

# 만성비부비동염을 동반한 비염에서 포도상구균 외독소 (SEA, TSST-1)의 발현에 관한 연구

가천의과대학교 의학전문대학원 길병원 이비인후과학교실

하중수 · 강일규 · 김선태

## Detection of *Staphylococcus Aureus* Exotoxins(SEA, TSST-1) in Nasal Polyp with Chronic Rhinosinusitis Patients

Jongsu Ha, MD, Ilgyu Gang, MD and Seon Tae Kim, MD

Department of Otolaryngology, Gil Medical Center, Graduate School of Medicine and Science, Gachon University, Incheon, Korea

### ABSTRACT

**Background and Objectives** : *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) exotoxins have been implicated in the pathogenesis of chronic sinusitis with nasal polyp. The aim of this study was to identify the interplay of *S. aureus* exotoxins between the nasal mucus and nasal polyp tissue. **Subjects and Method** : We have selected 30 nasal polyp with chronic sinusitis patients and 10 controls with rhinoplasty without sinusitis. Nasal mucus culture was done by smearing in nasal polyp and middle meatus. PCR analysis of the nasal lavage and immunohistochemical staining in nasal tissue were done for the presence of *S. aureus* exotoxins (SEA and TSST-1). **Results** : Nasal culture results were positive for *S. aureus* in 27% of the nasal polyp group compared to 10% of the control group. PCR analysis for SEA and TSST-1 in the nasal lavage demonstrated remarkable expression in the nasal polyp group (SEA : 53%, TSST-1 : 60%) compared to the control group (SEA : 20%, TSST-1 : 10%). In addition, immunohistochemical staining of nasal tissues reflected significantly higher expression of *S. aureus* exotoxin in the nasal polyp group (SEA : 20%, TSST-1 : 33%) compared to the control group (SEA : 0%, TSST-1 : 0%). There was a significant correlation between the exotoxins of nasal lavage and nasal polyp. **Conclusion** : Our results demonstrated that the *S. aureus* exotoxin in the nasal cavity might invade the nasal mucosa and have some role to play in the pathogenesis of nasal polyp. (Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52:139-44)

**KEY WORDS** : *Staphylococcus aureus* · Exotoxin · Nasal polyp.

### 서 론

황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)은 비염을 동반한 비부비동염에서 가장 흔히 검출되는 세균 중 하나로 비염의 발생에 관여될 수 있음이 알려져 있다.<sup>1-3)</sup>

황색포도상구균은 사람의 피부나 상기도, 소장 등에 정상균주의 일부로 존재한다. 사람의 25%는 황색포도상구균에 대한 영구적인 보균자들이며 황색포도상구균 감염자의 20%는 자가감염질환으로 여러 인자들이 이와 같은 감염에 대한 감수성을 높이는데 기여한다.<sup>4)</sup> 이러한 인자들 중에는 알레르기, 피부와 점막에 대한 손상, 비정상적인 백혈구 활

동, 바이러스 감염, 대사장애 등이 있다.<sup>5)</sup> 적당한 조건이 되면 정상적으로 존재하는 황색포도상구균들이 분비한 외독소들이 조직내로 침범하여 면역조절자나 염증전구세포들에 영향을 주어서 아토피 피부염 등 만성 염증성 질환의 병인에 중요한 역할을 하게 된다.<sup>6,7)</sup>

황색포도상구균의 경우 19개의 다른 외독소들이 알려져 있는데 이들 중 *Staphylococcus aureus* exotoxin A(SEA), *Staphylococcus aureus* exotoxin B(SEB), Toxic Shock Syndrome Toxin 1(TSST-1) 등이 대표적인 외독소들이다.<sup>8,9)</sup> 또한 이런 외독소들은 폐렴구균, 마이코플라즈마, 바이러스에 의해서도 분비될 수 있다.<sup>10)</sup> 아토피성 피부염에서는 이미 SEA 등에 의한 초창기의 역할이 알려져 있다.<sup>6,11)</sup>

비염의 발생원인 중 감염은 유력한 원인 인자로서 최근에는 황색포도상구균의 외독소가 비염의 발생에 영향을 준다는 주장이 제기되고 있다.<sup>12,13)</sup> 포도상구균의 외독소는 초

논문접수일 : 2008년 8월 27일 / 심사완료일 : 2008년 10월 14일  
교신저자 : 김선태, 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198  
가천의과대학교 의학전문대학원 길병원 이비인후과학교실  
전화 : (032) 460-3324, 3764 · 전송 : (032) 467-9044  
E-mail : rhinokim2002@hanmail.net

항원과 알레르기 항원으로 각각 작용할 수 있는데 초항원으로 작용하여 특정 T세포 수용체 V(쇄를 표현하는 T세포와 결합하여 일반 항원보다 약 1,000배에서 10,000배의 강도로 직접 T림프구를 강력하게 자극하게 된다.<sup>5,14)</sup> 이에 따라 자극된 T세포에 의한 염증반응이 활성화되어 비용 형성에 관여할 수 있다고 알려져 있다.<sup>13,15,16)</sup> 그러나 아직까지 비강내 포도상구균 외독소와 비용 조직내의 포도상구균 외독소와의 직접적인 관계를 본 결과는 없었다.

저자들은 비강내 존재하는 포도상구균의 외독소가 비용의 발생과 관련이 있는지 보고자 비용을 포함한 비강점막과 비강세척액내에서의 포도상구균 외독소의 분포를 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

실험군은 부비동염이 동반된 비용으로 진단받고 수술 받은 30명의 환자를 대상으로 하였다. 대조군은 실험군과 같이 2006년 1월부터 6월 사이에 내원한 환자 중에서 정상 비점막 소견을 보이며 비용이 없고 비루 등 증상이 없는 비중격 만곡증 및 외비 기형 환자로 총 10명이었다. 알레르기 기왕력이 있거나 피부반응검사나 MAST에서 양성을 보인 환자는 제외하였으며 두 군 간에 성별과 나이에 따른 의미 있는 차이는 없었다.

### 방 법

#### 도말배양검사

비용종이 있는 환자군에서는 비용종의 표면에서 대조군은 중비도 비점막에서 도말을 시행한 후 MacConkey Agar를 사용하여 검체를 접종시킨 후 35℃ 배양기에서 1주일간 배양하였다.

#### 비강세척액

모든 실험군과 대조군에서 1% phenylephrine hydrochloride를 양측 비강내로 분무시켜 비점막을 수축시킨 후 환자로 하여금 숨을 들이마시고 참게 한 후 양측 비강내로 10 mL 멸균 생리식염수를 주입하였다. 비강내를 세척한 식염수를 모아 비세척액을 채취하였다. 이를 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 침전물을 영하 20℃ 냉동고에 보관하여 사용하였다.

#### 중합효소연쇄반응(PCR)

DNA 추출은 침전물과 동량의 2배 용해 완충액을 넣고

68℃ 항온수조에서 3시간 동안 반응시킨 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하였다. 상층액을 취하여 페놀/클로로포름/이소아밀알코올(25 : 24 : 1)과 클로로포름/이소아밀알코올(24 : 1)로 처리과정을 순차적으로 1회씩 처리한 후 3,000 rpm에서 30분간 원심 분리하여 상층액을 반복하여 취하였다. 이 상층액에 동량의 이소프로필알코올을 첨가하여 영하 20℃ 냉동고에 12시간 이상 보관하였고 보관된 상층액을 3,000 rpm에서 30분간 원심 분리하여 DNA를 침전시켰다. 침전된 DNA에 70% 에탄올 1 mL를 넣고 세척한 다음 원심 분리하여 만든 침전물을 증류수 50 μL에 녹인 후 흡광광도계를 이용하여 흡광도를 측정하여 DNA의 농도를 정량하였다.

추출된 유전자의 DNA를 이용하여 유전자 발현을 보기 위해 중합효소연쇄반응을 실시하였다. 2 μL DNA에 10배 중합효소연쇄반응 완충액, 2.5 mM dNTPs, sense 및 antisense primer, Tag DNA polymerase, 증류수 등을 넣어 중합효소연쇄반응에 이용하였다. 이 연구에서 사용된 SEA에 대한 sense primer의 배열은 5'-TTG GAA ACG GTT AAA ACG AA-3' antisense primer는 5'-GAA CCT TCC CAT CAA AAA CA-3'이고 TSST-1에 대한 sense primer의 배열은 5'-ACC CCT GTT CCC TTA TCA TC-3'이고 antisense primer는 5'-TTT TCA GAT TTT GTA ACG CC-3'이다. 중합효소연쇄반응은 Gene Amp PCR system 2,400(Perkin Elmer, USA)에서 94℃에서 5분간 변성시킨 후 94℃에서 35초, 53~57℃에서 30초, 72℃에서 30초 주기로 약 35회 증폭한 후 최종 72℃에서 약 5분간 반응을 연장시켰다. 최종 중합효소연쇄반응 산물을 1.5% 아가로스젤에서 전기영동을 한 후 ethidium bromide 용액으로 30분간 염색하여 확인하였다.

#### 면역조직화학적 염색

포도상구균 외독소에 대한 면역조직화학염색을 위해 일차 항체로 Anti-rabbit SEA Immunoglobulin G(Toxin technology, Sarasota, FL)와 Anti-rabbit TSST-1 Immunoglobulin G(Toxin technology, Sarasota, FL)를 사용하였다. 일차 항체의 항원-항체 결합을 검출하기 위해 Universal LSAB2/HRP kit(Dakocytomation, Denmark)을 사용하였다. 내인성 페록시다아제 활성을 억제하기 위해 37℃에서 3% 과산화수소로 10분간 처리하고 나서 삼중 염화 수소 완충액으로 세척하였다. 조직내의 비 특이적인 면역반응을 억제하기 위해 37℃에서 완충액으로 희석된 정상 마우스 혈청으로 30분간 항온 반응시킨 후 일차 항체를

4℃에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 일차 항체의 희석농도는 SEA와 TSST-1의 항체는 1 : 50 농도로 희석하여 사용하였다. 삼중 염화 수소 완충액으로 세척하고 이차 항체를 37℃에서 30분 반응시킨 다음 완충액으로 세척하고 avidin과 37℃에서 15분간 반응시켰다. AEC(3-amino-9-ethylcarbazole)와 3% 과산화수소 용액을 잘 혼합한 다음 37℃에서 10분간 반응시키고 증류수로 세척한 다음 1분간 H & E 염색을 시행하였다.

## 분석 및 통계처리

SPSS version 12.0(SPSS inc. Chicago, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 도말배양검사 및 중합효소 연쇄 반응, 면역조직화학염색검사의 분석은 Z-test를 사용하였다. 도말배양검사 및 중합효소 연쇄반응검사와 면역조직화학염색검사 사이의 관련성은 Chi-square test로 분석하였다. 그리고  $p$ 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 해석하였다. 본 연구는 본 병원의 임상시험윤리위원회(IRB)의 심의를 통과한 연구이다.

## 결 과

### 도말배양검사

도말배양검사 결과 비용종군에서 포도상구균은 8명(27%), 대조군에서는 1명(10%)에서 검출되어 황색포도상구균이 비용종을 가진 환자군에서 의미 있게 높게 검출됨을 확인하였다( $p<0.05$ ) (Table 1).

### 중합효소연쇄반응

수술 전 채취한 비세척액에 대한 중합효소연쇄반응 결과 만성부비동염을 동반한 비용종 환자 30명 중 SEA는 16

명(53%)에서 검출되었고 TSST-1은 18명(60%)에서 검출되었다. 정상 대조군 10명 중 SEA는 2명(20%)에서 TSST-1은 1명(10%)에서 검출되어 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 확인되었다( $p<0.05$ ) (Table 2, Fig. 1).

### SEA, TSST-1에 대한 면역조직화학염색

수술 중 채취한 비용종과 정상 비점막 조직에서 시행한 면역조직화학염색의 결과 비용종을 가진 환자 30명 중 SEA는 6명(20%)에서 검출되었고 TSST-1은 10명(33%)에서 검출되었다. 정상 대조군 10명 중에서는 SEA와 TSST-1 모두 검출되지 않아 두 군간의 차이를 확인할 수 있었다( $p<0.05$ ) (Table 3, Figs. 2 and 3).

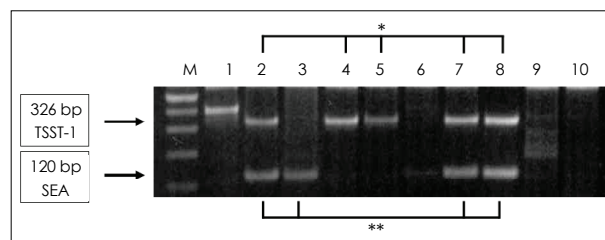
### 배양검사, 중합효소연쇄반응, 면역조직화학염색 사이의 관련성 조사

배양검사 양성으로 나온 군에서 SEA에 대한 중합효소연

**Table 2.** The PCR results of nasal lavage. PCR analysis for SEA and TSST-1 demonstrated a significant expression in the nasal polyp group compared to the control

Exotoxin	Number (%)	
	NP (N=30)	Control (N=10)
SEA	16 (53%)*	2 (20%)
TSST-1	18 (60%)*	1 (10%)

\* $p<0.05$ . NP : nasal polyp group, Control : control group, SEA: *Staphylococcus aureus* exotoxin A, TSST-1 : toxic shock syndrome toxin 1, PCR : polymerase chain reaction



**Fig. 1.** The PCR results of nasal lavage in the nasal polyp and control group. SEA was detected in nasal lavages of 2, 3, 7, 8 patients and TSST-1 was detected in nasal lavages of 2, 4, 5, 7, 8 patients. \*TSST-1 (+), \*\*SEA (+). 1, 2, 3, 4, 7, 8 : nasal polyp group, 5, 6, 9, 10 : Control. SEA : *Staphylococcus aureus* exotoxin A, TSST-1 : toxic shock syndrome toxin 1.

**Table 1.** Results of swab culture in nasal polyp group and control. The culture for *Staphylococcus aureus* was significantly increased in nasal polyp group compared to control

Bacteria	Number (%)	
	NP (N=30)	Control (N=10)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 ( 30)	4 ( 40)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8* ( 27)	1 ( 10)
Coagulase (-) <i>Staphylococci</i>	5 ( 17)	1 ( 10)
<i>Micrococci</i>	3 ( 10)	2 ( 20)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 ( 10)	1 ( 10)
<i>Serratia marscecens</i>	1 ( 3)	0 ( 0)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1 ( 3)	0 ( 0)
G (+) cocci	0 ( 0)	1 ( 10)
Total	30 (100)	10 (100)

\* $p<0.05$ . NP : nasal polyp group, Control : control group

**Table 3.** Results of immunohistochemical staining. Immunohistochemical staining showed a significantly higher expression of *S. aureus* exotoxin in nasal polyp group compared to control

Exotoxin	Number (%)	
	NP (N=30)	Control (N=10)
SEA	6 (20%)*	0 (0%)
TSST-1	10 (33%)*	0 (0%)

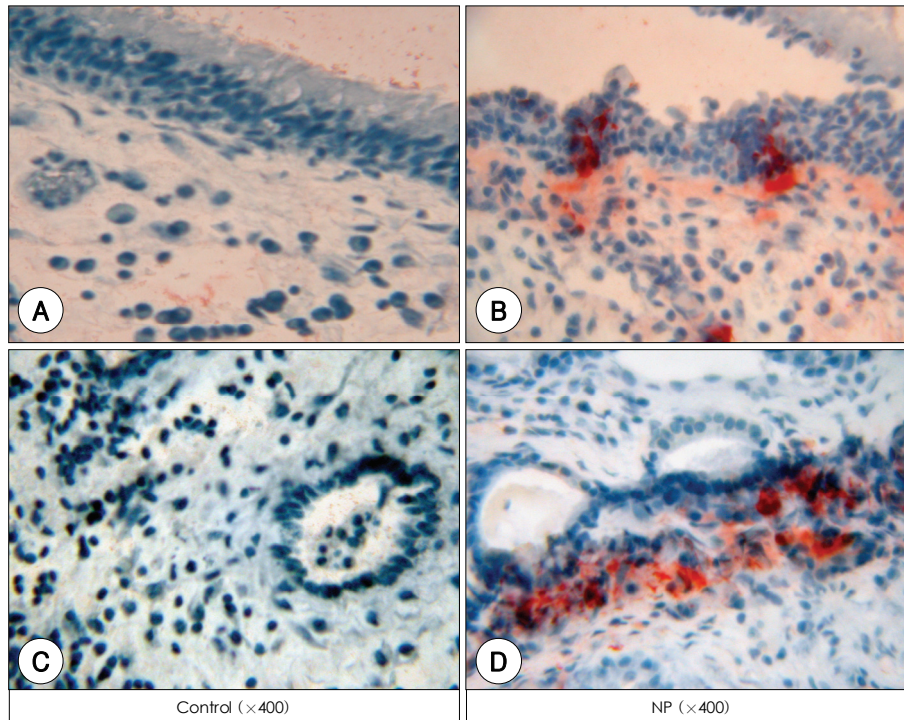
\* $p<0.05$ . NP : nasal polyp group, Control : control group, SEA : *Staphylococcus aureus* exotoxin A, TSST-1 : Toxic shock syndrome toxin 1

쇄반응과 면역조직화학적 검사 결과가 모두 유의한 관련이 있었다( $p<0.05$ ). 또한 각각 SEA와 TSST-1 외독소 모두에서 비염에 대한 중합효소반응과 비염내 면역조직화학적 검사 결과에 대한 관련성 조사에서 모두  $p<0.05$ 로 뚜렷한 연관성을 보여주었다(Table 4). 대조군에서는 SEA에 대한 중합효소연쇄반응과 도말배양검사 사이에서만 관

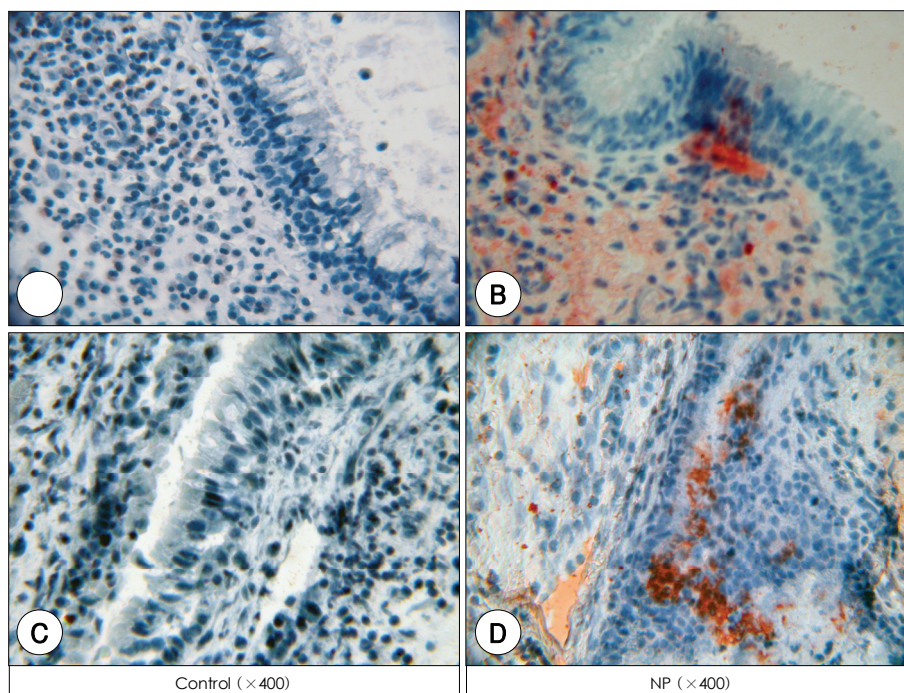
련성이 있었다( $p<0.05$ ). 그러나 나머지 결과들은 특별한 관련성을 보이지 않았다(Table 5).

## 고 찰

본 연구에서 세균배양검사 결과상 만성부비동염을 동반



**Fig. 2.** Immunohistochemical stains for SEA. SEA was detected in the nasal tissue of the nasal polyp group. A : Control nasal epithelium. B : Epithelium of nasal polyp. C : Control subepithelial layer. D : Nasal polyp, subepithelial layer. NP : nasal polyp group, Control : control group, SEA : *Staphylococcus aureus* exotoxin A.



**Fig. 3.** Immunohistochemical stains for TSST-1. TSST-1 was detected in the nasal tissue of the nasal polyp group. A : Control nasal epithelium. B : Epithelium of nasal polyp. C : Control subepithelial layer. D : Nasal polyp, subepithelial layer. NP : nasal polyp group, Control : control group, TSST-1 : toxic shock syndrome toxin 1.



**Table 4.** Relations of each experimental results in the nasal polyp group. The culture result showed a significant correlation with the result of PCR and immunohistochemical staining. For SEA and TSST-1, there was a close correlation between the PCR result and immunohistochemical staining

		PCR (SEA)			PCR (TSST-1)			IHS (SEA)			IHS (TSST-1)		
		(+)	(-)	p-value	(+)	(-)	p-value	(+)	(-)	p-value	(+)	(-)	p-value
Culture	(+)	8	0	0.002*	8	0	0.007*	4	4	0.013*	4	4	0.243
	(-)	8	14		10	12		2	20		6	16	
PCR (SEA)	(+)				12	4	0.073	6	10	0.010*	6	10	0.605
	(-)				6	8		0	14		4	10	
PCR (TSST-1)	(+)							6	12	0.025*	4	14	0.018*
	(-)							0	12		6	6	
IHS (SEA)	(+)										4	2	0.053
	(-)										6	18	

\*p<0.05. (+) : Positive, (-) : Negative, SEA : *Staphylococcus aureus* exotoxin A, TSST-1 : toxic shock syndrome toxin 1, IHS : immunohistochemical stain, PCR : polymerase chain reaction

**Table 5.** Relations of each experimental results in the control. The culture result showed a significant correlation with the result of PCR

		PCR (SEA)			PCR (TSST-1)			IHS (SEA)			IHS (TSST-1)		
		(+)	(-)	p-value	(+)	(-)	p-value	(+)	(-)	p-value	(+)	(-)	p-value
Culture	(+)	1	0	0.035*	0	1	0.725	0	1		0	1	
	(-)	1	8		1	8		0	9		0	9	
PCR (SEA)	(+)				0	2	0.598	0	2		0	2	
	(-)				1	7		0	8		0	8	
PCR (TSST-1)	(+)							0	1		0	1	
	(-)							0	9		0	9	
IHS (SEA)	(+)										0	0	
	(-)										0	10	

\*p<0.05. (+) : Positive, (-) : Negative, White blank : could not be computed because at least one of the variables was constant, SEA : *Staphylococcus aureus* exotoxin A, TSST-1 : toxic shock syndrome toxin 1, IHS : immunohistochemical stain, PCR : polymerase chain reaction

한 비용중 환자군의 27%에서 황색포도상구균이 검출되었고 대조군에서는 10%에서만 배양되어 비용 환자군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높은 양성률을 보였다. 황색포도상구균은 부비동염에서 가장 흔히 검출되는 세균 중 하나이며<sup>1)</sup> Merino 등<sup>2)</sup>은 만성부비동염으로 진단된 510명의 환자에서 상악동 천자 후 세균배양검사를 시행하여 황색포도상구균이 네 번째로 흔한 균주라고 보고하였으며, 일부에서는 비용을 동반한 만성부비동염 환자의 55%에서 포도상구균이 검출되었다고 보고된 바 있다.<sup>17)</sup> 이런 이전의 보고들과 저자들의 실험 결과로 볼 때 포도상구균과 비용중을 동반한 만성부비동염에서 많이 검출됨을 알 수 있다.

본 연구에서 황색포도상구균의 외독소를 중합효소연쇄반응을 이용하여 검출하였을 때 비용 환자의 비세척액에서 통계적으로 의미 있게 높은 결과를 보였다. 이전 Bernstein 등<sup>17)</sup>은 비용을 가진 환자의 비세척액에서 효소결합 면역흡착검사(ELISA)를 이용하여 비용 환자의 23%에서 SEA를 검출하였고 TSST-1을 15%에서 검출한 바 있다. 이와 비교할 때 중합효소연쇄반응 결과에서는 SEA의 경우에는

53%, TSST-1은 60%로 훨씬 높은 검출률을 보여 외독소의 발생 빈도가 검사 방법에 따라 달라질 수 있음을 보여주었다. 이는 배양검사에는 안 나올 수 있지만 실제적으로 검사 방법의 민감성을 높인다면 더 많은 경우에 외독소가 비강내에 존재함을 의미한다.

저자들이 시행한 면역조직화학염색검사상 SEA와 TSST-1은 비용중 조직에서 각각 20%, 33%에서 검출되어 전혀 검출되지 않은 정상 대조군과 유의한 차이를 보였으며 비용중 조직내에 황색포도상구균의 외독소가 존재함을 직접적으로 보여주었다. 이전의 연구에서 황색포도상구균의 외독소가 비점막 조직 인접 비분비물에서 발견된 바 있었지만 본 실험에서는 황색포도상구균의 외독소를 비강분비물과 비용중 조직내에서 동시에 발견할 수 있었다. 이로 미루어 볼 때 외독소가 비용 형성에 기여할 수 있다고 생각한다. 또한 본 실험 결과에서도 이러한 외독소가 정상 인에서도 10~20%까지 존재함을 보여주었다. 이는 외독소가 정상 균주로 존재하더라도 외독소에 대한 민감성이 사람에 따라 다를 수 있는데 이는 Allergic fungal sinu-

sitis처럼<sup>14)</sup> 아직까지 확실히 알려져 있지는 않지만 사람에 따른 면역학적 반응의 차이가 염증 반응을 일으킬 수 있다고 생각된다.

또한 포도상구균은 세포외 기질을 이루는 fibronectin, fibrogen, 그리고 collagen 등을 인식하는 수용체를 가지고 있다. 따라서 아토피 피부염 환자에서 포도상구균의 결합은 주로 각질층에서 이루어지며 fibronectin의 재배치도 일어난다.<sup>18)</sup> 일반적으로 비용의 면역조직화학염색검사에서 fibronectin의 분포는 정상에 비해 비용에서 주로 상피와 상피하에 증가되어 관찰된다.<sup>19,20)</sup> 따라서 비용에서 특별한 염증 반응이 있다면 상피세포에서 이러한 포도상구균의 집락을 촉진시킬 수 있는 조건이 되는 것이다.<sup>5)</sup> 그러나 단순히 이러한 외독소의 침투를 통한 염증 반응에 의해서만 비용 형성에 기여한다고 볼 수는 없다. 이는 비용을 치료할 때 항생제 사용과 더불어 스테로이드 제제를 함께 사용하였을 때 비용의 치료에 더 좋은 효과를 보이는데 이는 비용이 감염과 이에 의한 고전적인 염증 반응에 의해서만 발생한다기보다는 그 외에 어떤 면역학적인 요소가 관여한다는 것을 시사한다.<sup>21)</sup>

저자들의 결과에서 SEA와 TSST-1 외독소 모두에서 비좁에 존재하는 것과 비용내에 존재하는 것에 연관성을 보여주었다. 이는 비강에 존재하는 황색포도상구균 외독소가 비점막을 침투하여 비용의 병리기전에 관여할 수 있음을 보여주는 증거이다. 따라서 저자들의 실험 결과로 미루어 볼 때 비강내 정상 균주로 존재하는 황색포도상구균은 비강내에서 외독소를 분비하고 이들 외독소들은 비점막의 손상 부위를 통해 비조직내로 침투하여 비용 형성에 관여할 수 있는 것으로 보인다. 본 연구에서는 만성부비동염이 동반된 비용 환자군을 정상 대조군과 비교하였는데 이후에는 비용종을 동반하지 않은 만성부비동염 환자군을 대조군으로 한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구에서 저자들은 비세척액에서 뿐만 아니라 비용 조직내에서도 황색포도상구균의 외독소를 동시에 검출함으로써 비점막 조직의 외부 및 내부에 존재하는 황색포도상구균의 외독소가 비용 발생에 서로 관여할 수 있음을 보여주었다. 향후 황색포도상구균의 외독소가 조직내로 침투하는 기전에 대해서도 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 포도상구균 · 외독소 · 비용.

## REFERENCES

- 1) Chan J, Hadley J. *The microbiology of chronic rhinosinusitis: Results of a community surveillance study.* *Ear Nose Throat J* 2001;80 (3): 143-5.
- 2) Merino LA, Ronconi MC, Hrenuk GE, de Pepe MG. *Bacteriologic findings in patients with chronic sinusitis.* *Ear Nose Throat J* 2003; 82 (10):798-800.
- 3) Brook I, Frazier EH. *Microbiology of recurrent acute rhinosinusitis.* *Laryngoscope* 2004;114 (1):129-31.
- 4) Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. *Nasal carriage of Staphylococcus aureus: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks.* *Clin Microbiol Rev* 1997;10 (3):505-20.
- 5) Bachert C, van Zele T, Gevaert P, De Schrijver L, Van Cauwenberge P. *Superantigens and nasal polyps.* *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3 (6):523-31.
- 6) Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. *Presence of IgE antibodies to Staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: Evidence for a new group of allergens.* *J Clin Invest* 1993;92 (3):1374-80.
- 7) Breuer K, Kapp A, Werfel T. *Bacterial infection and atopic dermatitis.* *Allergy* 2001;56 (11):1034-41.
- 8) Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus enterotoxins: A key in airway disease.* *Allergy* 2002;57 (6):480-7.
- 9) Bachert C, Gevaert P, Howarth P. *IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2003;111 (5):1131-2.
- 10) Diaz I, Bamberger DM. *Acute sinusitis.* *Semin Respir Infect* 1995;10 (1):14-20.
- 11) Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O. *Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis.* *Arch Dermatol* 1996;132 (1):27-33.
- 12) Tripathi A, Kern R, Conley DB, Seiberling K, Klemens JC, Harris KE, et al. *Staphylococcal exotoxins and nasal polyposis: Analysis of systemic and local responses.* *Am J Rhinol* 2005;19 (4):327-33.
- 13) Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines GK 3rd, et al. *Superantigens and chronic rhinosinusitis: Detection of Staphylococcal exotoxins in nasal polyps.* *Laryngoscope* 2005;115 (9):1580-5.
- 14) Schubert MS. *A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87 (3):181-8.
- 15) Hanifin JM, Rogge JL. *Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis.* *Arch Dermatol* 1977;113 (10):1383-6.
- 16) Herz U, Schnoy N, Borelli S, Weigl L, Kasbohrer U, Daser A, et al. *A human-SCID mouse model for allergic immune response bacterial superantigen engenders skin inflammation and suppresses IgE production.* *J Invest Dermatol* 1998;110 (3):224-31.
- 17) Bernstein JM, Ballow M, Schlievert PM, Rich G, Allen C, Dryja D. *A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis.* *Am J Rhinol* 2003;17 (6):321-6.
- 18) Foster TJ, Hook M. *Surface protein adhesion of Staphylococcus aureus.* *Trends Microbiol* 1998;6 (12):454-8.
- 19) Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. *Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin.* *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (2):269-74.
- 20) Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Van Cauwenberge P. *Nasal polyposis: From cytokines to growth.* *Am J Rhinol* 2000;14 (5): 279-90.
- 21) Nilsson EJ, Hennings CG, Magnusson J. *Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis.* *J Am Acad Dermatol* 1992;27 (1):29-34.