Odnos raspodjele sluzničke hiperplazije i kliničkih simptoma u kroničnom rinosinuitisu

Vrljičak, Antonela

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:273894

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonela Vrljičak

Odnos raspodjele sluzničke hiperplazije i kliničkih simptoma u kroničnom rinosinuitisu

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Livija Kalogjere i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

KRS- kronični rinosinuitis

EPOS- eng. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps

CRSwNP- kronični rinosinuitis s nazalnim polipima

CRSsNP- kronični rinosinuitis bez nazalnih polipa

Th1 - pomagački limfociti T

Th2 - pomagački limfociti T

SNOT-22 - eng. Sino-Nasal Outcome Test-22, upitnik za ocjenu težine bolesti KRS-a

SF-36 - eng. Short Form 36 questions, upitnik za procjenu zdravlja

VAS- vizualno analogna skala

KOPB- kronična opstruktivna plućna bolest

CT- kompjutorizirana tomografija

OMC- ostiomeatalni kompleks

LMS- Lund Mackay Score

SADRŽAJ

1. SAŽETAK I
2. SUMMARY II
3. UVOD 1
4. HIPOTEZA 6
5. CILJ RADA 6
6. ISPITANICI I METODE 6
7. REZULTATI 8
8. RASPRAVA 26
9. ZAKLJUČAK 26
10. ZAHVALA 28
11. LITERATURA 29
12. ŽIVOTOPIS 31

SAŽETAK

Kronični rinosinuitis široko je rasprostranjena bolest različite simptomatologije. KRS definiramo kao upalu sluznice nosa i paranazalnih sinusa u trajanju od 12 tjedana, praćenu nazalnom opstrukcijom i/ili kongestijom te dodatnim simptomima kao što su bol i/ili pritisak u licu te smanjen osjet njuha. Usprkos širokoj rasprostranjenosti bolesti, dijagnostika te terapija KRS-a još uvijek nisu adekvatno razvijene, stoga velik broj pacijenata ostaje krivo dijagnosticiran. U ovom radu sudjelovalo je 150 pacijenata koji su prema EPOS smjernicama odgovarali dijagnozi KRS-a bez nazalnih polipa. Svaki pacijent podvrgnut je CT snimanju paranazalnih sinusa i svaka snimka ocijenjena je po Lund-Mackayu sustavu bodovanja. Nadalje, pacijenti su ispunili SNOT-22 upitnike i VAS koja je ispitivala teškoću njihovih simptoma. Cilj ovog rada bio je pronaći povezanost između stupnja upale sluznice te kliničkih simptoma koje je pacijent naveo.

Rezultati su pokazali blagu pozitivnu povezanost između ispunjenosti prednjeg etmoidnog sinusa i osjeta boli te vrlo blagu negativnu povezanost između ispunjenosti prednjeg etmoidnog sinusa i osjeta njuha. Također je pokazano da obliteracija OMC dovodi do jače izraženosti nosnih simptoma. Nadalje, rezultati su pokazali da je simptom kašlja više izražen u osoba s obostrano izraženom bolesti.

Ipak, navedene korelacije su vrlo blage te klinički nisu značajne stoga ne možemo govoriti o tome da raspodjela upale po sinusima značajno utječe na pojavu karakterističnih simptoma u kroničnom rinosinuitisu.

KLJUČNE RIJEČI: KRS, Lund-Mackay score, VAS, klinički simptomi

SUMMARY

Relationship between distribution of mucosal hyperplasia and clinical symptoms in chronic rhinosinusitis

Chronic rhinosinusitis is one of the most prevalent diseases in the world. Chronic rhinosinusitis refers to a condition that lasts at least 12 weeks, despite being treated, and causes at least two of the following symptoms: nasal congestion. mucus discharge from the nose or mucus that drips down the back of the throat, facial pain, pressure, or "fullness".

There are several factors which can increase the risk, or worsen the symptomes of CRS. These include: allergies, tobaco soke immune system disorders, infections etc. In this study, a series of patients with a clinical diagnosis of chronic rhinosinusitis underwent CT scans of the paranasal sinuses and each of the scans was staged using the Lund-MacKay system. In addition, the patients also filled the sino- nasal outcome test (SNOT-22) and, using the visual analog scale (VAS), they evaluated the pain they are experiencing daily.

The object of this study was to find a correlation between the objective findings of the CT scan and the subjective symptoms reported by the patients. The results showed a weak positive correlation between the mucosal hyperplasion of the anterior ethmoid sinus and pain sensations and a very weak negative correlation between the mucosal hyperplasion of the anterior ethmoid sinus and the sensation of smell. It has also been shown that obliteration of OMC leads to increased expression of nasal symptoms, such as nasal congestion and nasal drainage. Furthermore, the results showed that the symptom of cough is more pronounced in people with bilateral disease. However, these correlations are very mild and clinically not significant so we can not say that the distribution of inflammation of the sinuses significantly affects the appearance of characteristic symptoms in chronic rhinosinusitis.

UVOD

Kronični rinosinuitis jedna je od najčešćih dijagnoza koja se pojavljuje u medicini te dotiče sve razine zdravstvene zaštite: od liječnika obiteljske medicine do specijalista otorinolaringologa, imunologa, pulmologa itd.

Osim što izaziva značajne fizičke simptome, KRS dovodi do emotivnih poremećaja te poteškoća u dnevnom funkcioniranju oboljelog. (1)

Uz učinak na život pacijenta, KRS predstavlja i snažan ekonomski teret. Prema podacima EPOS-a iz 2012., rinosinuitis jedna je od 10 najskupljih bolesti za poslodavce u SAD-u, s godišnjim troškovima od 5,38 bilijuna dolara za KRS, što ne uključuje troškove za prosječno 6 dana godišnje koje zaposlenici s KRS-om izostaju zbog svoje bolesti.(2)

Rinosinuitis je definiran prema EPOS smjernicama 2007. godine. Prema EPOS smjernicama, rinosinuitis je upala sluznice nosa i paranazalnih sinusa koju karakterizira 2 ili više simptoma, od kojih jedan mora biti ili nazalna opstrukcija/kongestija ili nazalna sekrecija (koja može biti anteriorna i posteriorna). Uz te simptome, opisani su još dodatni simptomi koji mogu pratiti rinosinuitis: pritisak ili bol u licu te smanjen osjet njuha. (2)

Kroničnim rinosinuitisom smatramo bolest kod koje navedeni simptomi traju dulje od 12

tjedana.

Prevalencija i incidencija kroničnog rinosinuitisa predmeti su rasprave. Razlozi tomu jesu raznolikost kliničke slike i simptomatologije te česta dijagnostička nepreciznost.

U svibnju 2011. godine objavljeno je istraživanje The Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA2LEN) prema kojemu je utvrđeno da je prevalencija kroničnog rinosinuitisa u Europi 10.9%. Navedeno istraživanje također je pokazalo povećanu učestalost kroničnog rinosinuitisa kod žena te snažnu povezanost KRS-a sa pušenjem. (3)

Usporedno s time, prevalencija KRS-a dijagnosticiranog od strane liječnika iznosi 2-4%. (2) Različitost utvrđenih prevalencija možemo objasniti činjenicom da su dijagnoze često utvrđene anamnestički, tj. postojanjem navedenih simptoma bez objektivizacije bolesti endoskopijom ili CT-om.

Postoji jasna potreba za daljnjim istraživanjem svih oblika rinosinuitisa. Budući da se bolest još uvijek nedovoljno razumije, ne postoje dovoljno dobra terapijska rješenja, a posebno su ograničena istraživanja koja se bave KRS-om.

U patogenezi KRS-a sudjeluje više čimbenika. (2)

Jedan od njih je cilijarna disfunkcija. U fiziološkim uvjetima, cilije svojim ritmičkim gibanjem održavaju dišne puteve čistima od prašine i sluzi te time omogućavaju normalno disanje. Pacijenti s KRS-om većinom boluju od sekundarne cilijarne disfunkcije, premda u rjeđim slučajevima, KRS nastaje u sklopu Kartagenerovog sindroma ili primarne cilijarne disfunkcije. Također, kod pacijenata koji boluju od cistične fibroze, nepokretnost cilija dovodi do nakupljanja viskozne sluzi što posljedično dovodi do KRS-a.

Epidemiološka istraživanja potvrdila su povećanu prevalenciju alergijskog rinitisa i astme kod pacijenata s KRS-om, iako jasna uloga tih komorbiditeta u patogenezi KRS-a još uvijek nije objašnjena. (4, 5)

Dodatno, postoje istraživanja koje govore o prisutnosti bakterijskog biofilma (nakupina mikroorganizama okruženih glikokaliksom koji imaju sposobnost komunikacije i otporni su na učinak antibiotika) (6) kao jednom od čimbenika koji pogoršavaju bolest. Osim u KRS-u, smatra se da biofilm ima ulogu i u drugim otorinolaringološkim bolestima, kao što su adenoitis, tonzilitis, otitis media. (7)

Nadalje, među čimbenicima koji sudjeluju u razvoju KRS-a navode se i aspirinska preosjetljivost, različita imunokompromitirana stanja, trudnoća te različite hormonalne promjene. (2)

Osim intrizičnih faktora, važnu ulogu u patogenezi KRS-a imaju i ekstrinzični faktori.

Zagađenje zraka, tj. različiti iritansi u zraku kao što su sulfurni dioksid (8), ozon (9),

formaldehid (10) negativno djeluju na cilijarni klirens, a aktivno i pasivno pušenje negativno utječe na sluznicu nosa i paranazalnih sinusa.

Pušenje također negativno utječe na dugoročni ishod endoskopske operacije sinusa, s 27% pacijenata pušača koji se moraju podvrgnuti revizijskoj operaciji sinusa u odnosu na 10% pacijenata pušača koji to ne moraju. (11)

KRS klinički se manifestira u dva oblika: KRS s nosnom polipozom (CRSwNP) i KRS bez nosnih polipa (CRSsNP). Navedene oblike dijagnosticiramo endoskopski, ovisno o prisutnosti ili odsutnosti polipa. Endoskopski staging CRSwNP-a bazira se na veličini polipa u odnosu na srednji nosni hodnik. (12)

CRSwNP karakteriziran je Th2 upalnim odgovorom s prevladavajućom tkivnom eozinofilijom, dok je CRSsNP praćen Th1 upalnim odgovorom te tkivnom neutrofilijom. (13)

Histopatološki preparati sluznica pacijenata s CRSwNP pokazuju prisutnost rahlog vezivnog tkiva, dok je kod CRSsNP povećana prisutnost debelih kolagenskih vlakana. (14)

CRSsNP karakteriziran je fibrozom, zadebljanjem bazalne membrane te subepitelnim edemom nosne sluznice. (15)

Pacijenti s CRPwNP imaju više izražen edem nosne sluznice te njihova je sluznica češće infiltrirana eozinofilima, limfocitima, mastocitima te plazma stanicama. Također, u navedene skupine pacijenata primijećena je češća prisutnost hiperplazije vrčastih stanica. (16, 17)

Osim navedenih histopatoloških značajki, pacijenti s CRSwNP češće imaju izraženije neke simptome, kao što je disosmija. Disosmija nastaje kao posljedica eozinofilne infiltracije sluznice, a ne kao posljedica prisutnosti ili veličine samog polipa. (18)

CRSwNP također je češće povezan s komorbiditetima kao što su astma, aspirinska preosjetljivost te alergijski fungalni rinosinuitis. (2)

Liječenje KRS-a može biti medikamentozno ili kirurško.

Pod medikamentoznim liječenjem podrazumijeva se svakodnevno ispiranje nosa fiziološkom otopinom te primjena kortikosteroida i/ili antibiotika.

Kortikosteroidi mogu se primjenjivati lokalno na nosnu sluznicu u obliku kapi ili spreja ili sistemno tj. oralno. I lokalni i sistemni kortikosteroidi djeluju na eozinofilnu funkciju; ili direktno (19) smanjujući eozinofilnu aktivaciju ili indirektno (20) smanjujući sekreciju kemotaktičnih citokina.

Najčešći kortikosteroid koji se koristi u liječenju KRS-a jest prednizolon.

Lokalna primjena kortikosteroida predmet je brojnih rasprava, zbog upitne učinkovitosti distribucije lijeka, koja ovisi ne samo o anatomskim obilježjima sluznice nosa i paranazalnih sinusa, nego i o pravilnoj tehnici primjene lijeka te samom uređaju kojim isporučujemo lijek.

Vjeruje se da je endoskopska operacija sinusa ključna za povećanje učinkovitosti lokalne primjene lijeka, budući da je predoperativno pristup frontalnom i etmoidnom sinusu uvelike otežan, a za uspješan pristup maksilarnom sinusu potrebna je ostijalna veličina od najmanje 4mm. (2)

Primjena antibiotika u kroničnom rinosinuitisu može biti kratkotrajna (kraće od 4 tjedna) i dugotrajna (više od 4 tjedna).

Potvrđeno je da makrolidni antibiotici, osim antimikrobnog, imaju i antiupalno djelovanje (21) te se stoga u zadnje vrijeme provodilo više studija koje su proučavale učinkovitost dugotrajne primjene male doze makrolida u liječenju KRS-a. (22, 23)

Rezultati navedenih istraživanja su oprečni, stoga se zasad dugotrajna primjena makrolidnih antibiotika ostavlja kao mogućnost za pacijente kojima ispiranje nosa fiziološkom otopinom i primjena kortikosteroidne terapije nisu uspjeli reducirati simptome. (2)

Stupanj težine KRS-a možemo procijeniti na više načina.

Za procjenu težine bolesti najčešće se koristimo različitim upitnicima kojima, osim klasičnih simptoma povezanih uz rinosinuitis, ispitujemo i utjecaj KRS-a na kvalitetu života pojedinca (QoL). U praksi se najčešće koristi vizualno analogna (VAS) skala kojom se stupnjuje bolest od blage (VAS 0-3), srednje teške (VAS 3-7) do teške bolesti (VAS 8-10).

Osim te skale, za procjenu težine bolesti koristi se i SNOT-22 upitnik koji je specifičan za rinosinuitis te SF-36 upitnik koji je jedan od najčešće upotrebljavanih upitnika kojima se ispituje pojedinac koji boluje od neke kronične bolesti.

Pacijenti s KRS-om pokazuju značajno niže rezultate (lošiji ishod) SF-36 upitnika u odnosu na populaciju SAD-a. Također se pokazalo da i trpe veću bol u odnosu na pacijente s drugim kroničnim bolestima kao što su KOPB, angina, kongestivno srčano zatajenje.

Osim fizičkog aspekta, rezultati pokazuju da KRS djeluje i na socijalni aspekt života pojedinca; pacijenti s KRS-om značajno su više ograničeni svojim zdravstvenim stanjem u socijalnom funkcioniranju nego pacijenti s drugim kroničnim bolestima. (24)

Od radioloških metoda, za procjenu stupnja bolesti najčešće se koristi kompjutorizirana tomografija. Pomoću CT-a može se procijeniti stanje sluznice nosa i paranazalnih sinusa te odrediti postoji li hiperplazija sluznice.

Za procjenu stanja sluznice sinusa koriste se više sustava ocjenjivanja od kojih se najčešće koristi Lund- Mackayov sustav ocjenjivanja.

Prema Lund-Mackayovom sustavu, za procjenu stanja sluznice boduju se etmoidalni, frontalni, sfenoidalni i maksilarni sinus te ostiomeatalni kompleks. Boduje se stupanj zasjenjenja sinusa,

od 0 do 2; s time da 0 predstavlja sinus koji nije zasjenjen, 2 predstavlja potpuno zasjenjeni sinus dok 1 predstavlja svaki stupanj zasjenjenja što se nalazi između toga.

Za bodovanje ostiomeatalnog kompleksa koristi se 0 i 2; 0 se koristi za prohodan OMC dok se brojem 2 označava neprohodan OMC. (25)

HIPOTEZA

Sluznička hiperplazija u pojedinim skupinama anatomski povezanih paranazalnih sinusa u bolesnika koji nemaju nosnu polipozu povezana je skupinom karakterističnih simptoma za određenu anatomsku lokalizaciju.

CILJ RADA

Cilj rada bio je utvrditi da li prisutnost upale u pojedinom sinusu ima prediktivnu vrijednost za pojavljivanje pojedinih simptoma.

Nadalje, utvrđivali smo da li postoji povezanost između težine upale (Lund-Mackay score) u pojedinom sinusu i težine pojedinih simptoma.

ISPITANICI I METODE

Na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu provedeno je presječno istraživanje koje je dio projekta Ministarstva znanosti broj 065-235-0145, čiji je voditelj prof. dr. sc. Livije Kalogjera. Projekt je odobren od strane Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC “Sestre milosrdnice”.

Etičko povjerenstvo Medicinskog fakuleta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je dio istraživanja koji je prikazan u ovom radu odobravajući temu doktorske disertacije dr. Tomislava Gregurića.

U studiju su uključeni pacijenti s kroničnim rinosinuitisom koji su upućeni na ORL kliniku KBC-a Sestre milosrdnice tijekom dvogodišnjeg razdoblja (2012.-2014.) radi nedostatnog odgovora na višemjesečnu farmakološku terapiju.

Za dijagnozu kroničnog rinosinuitisa korišteni su kriteriji iz EPOS smjernica.

U ovaj rad uključeni su pacijenti s dijagnozom kroničnog rinosinuitisa bez nosnih polipa. Nakon informiranog pristanka, pacijenti su ispunili SNOT-22 upitnik i VAS za kronični rinosinuitis. SNOT-22 upitnik sastoji se od 22 stavke koje pacijent ocjenjuje od 0 do 5. Navedene stavke ispituju nosne i algične simptome te kvalitetu života pacijenta.

VAS je vizualno analogna skala kojima pacijenti procjenjuju težinu simptoma tako da na VAS-i dugoj 10 centimetara pokažu odgovor na pitanje:

Koliko su problematični vaši simptomi rinosinuitisa?

Manje problematični 10cm Iznimno problematični

Na osnovi ukupnog VAS score-a, pacijente svrstavamo u 3 kategorije: blage (0-3), srednje teške (4-7) te teške slučajeve (8-10).

Pacijenti su također podvrgnuti CT snimanju te njihovi nalazi su stupnjevani prema Lund-Mackay sustavu.

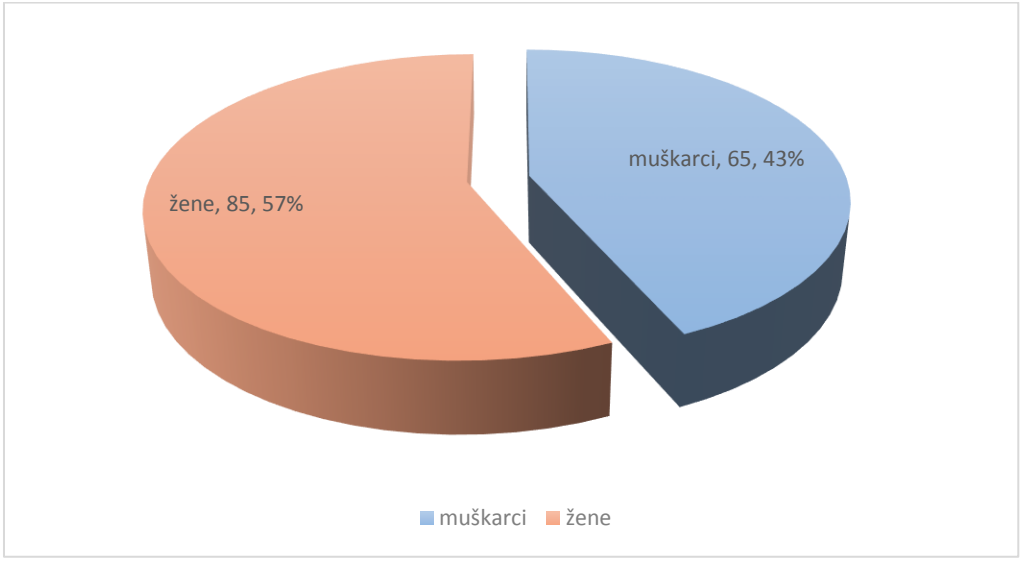
Tablica 1: Stupnjevanje CT-a prema Lund-Mackay sustavu

Sinus	Desno	Lijevo
Predni etmoid (0-2)		
Stražnji etmoid (0-2)		
Maksilarni (0-2)		
Frontalni (0-2)		
Sfenoidni (0-2)		
Ostiomeatalni kompleks 0 ili 2		
Ukupno		

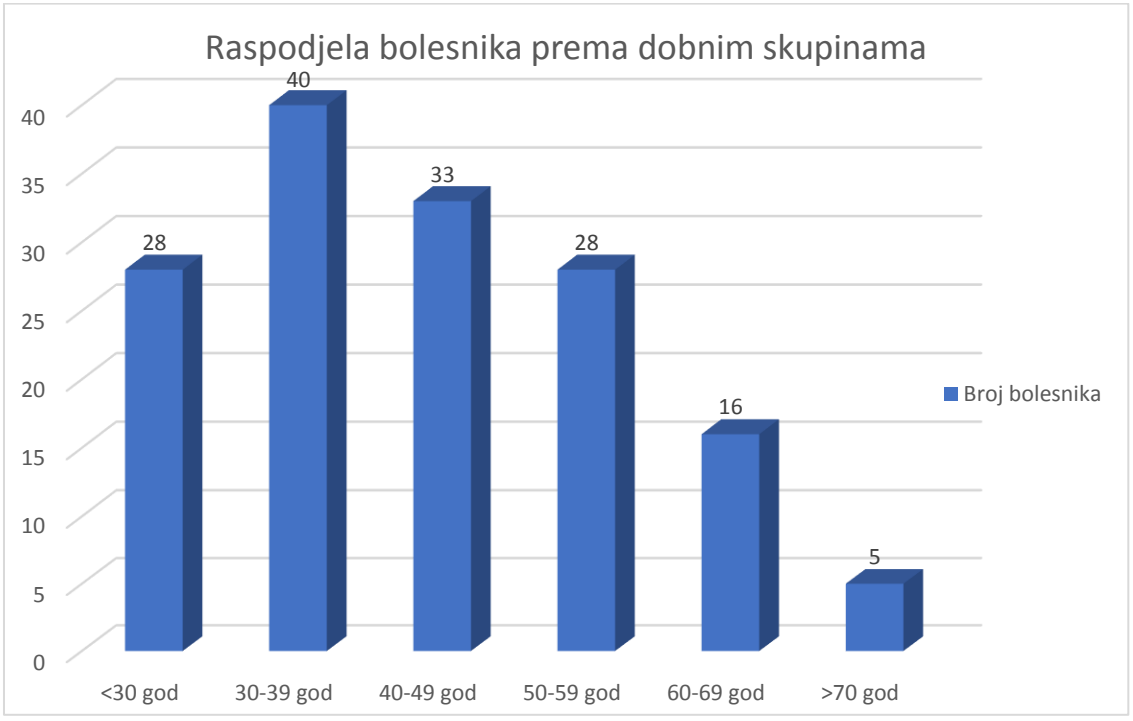
REZULTATI

U istraživanje je uključeno 150 pacijenata s dijagnozom KRS-a. Od 150 ispitanika, 65 su muškog, a 85 ženskog spola. (Graf 1.) Najmlađi ispitanik imao je 15 godina, a najstariji 76 godina. Prosječna dob ispitanika je 42,7 godina. (Graf 2.)

Graf 1.



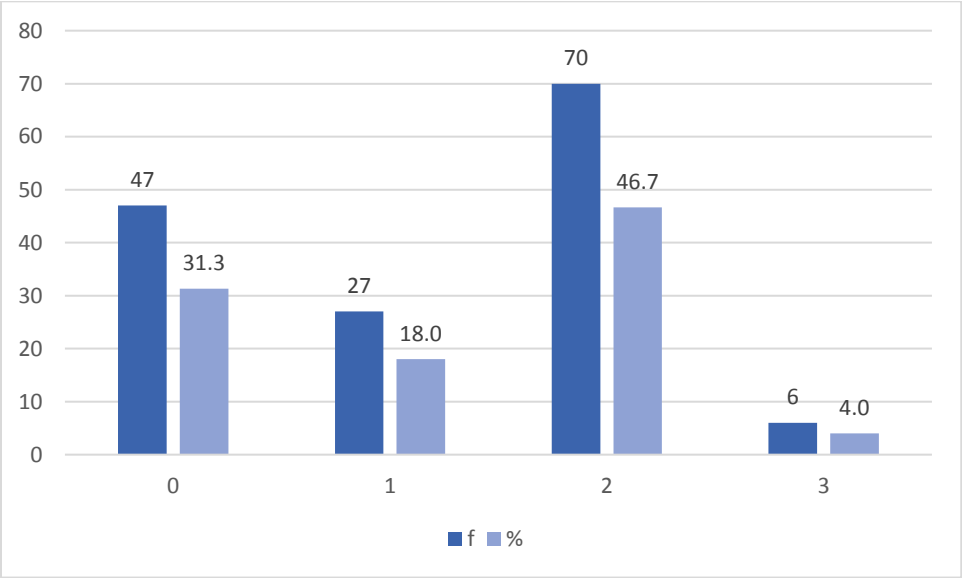
Graf 2.



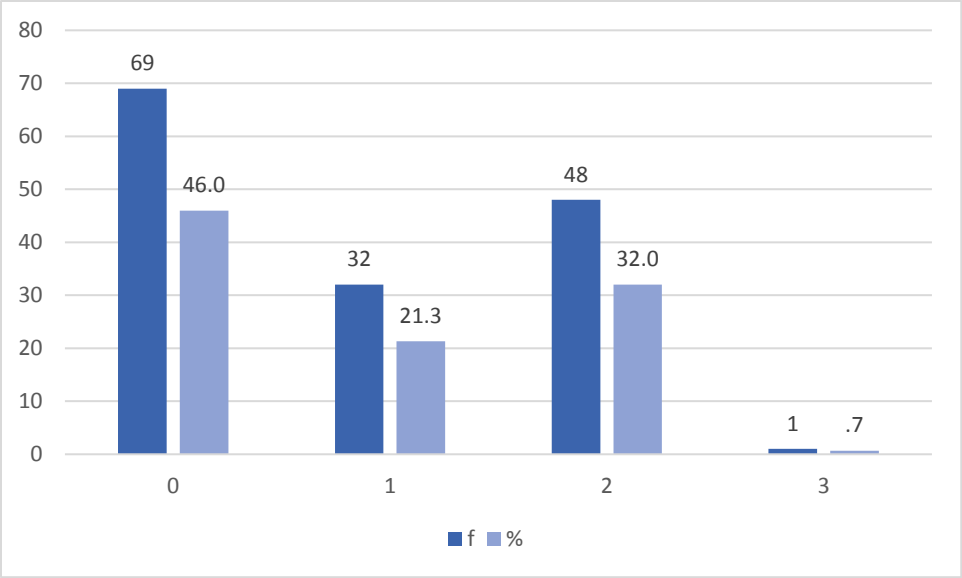
Za dijagnozu KRS-a korištene su EPOS smjernice. Uključeni pacijenti spadaju u kategoriju pacijenata sa kroničnim rinosinuitisom bez nazalnih polipa.

U ovom radu, utvrđivali smo povezanost između težine upale (Lund-Mackay score-a) za pojedini sinus i promatranih simptoma (svaki pojedinačni VAS simptom i ukupan SNOT-22).

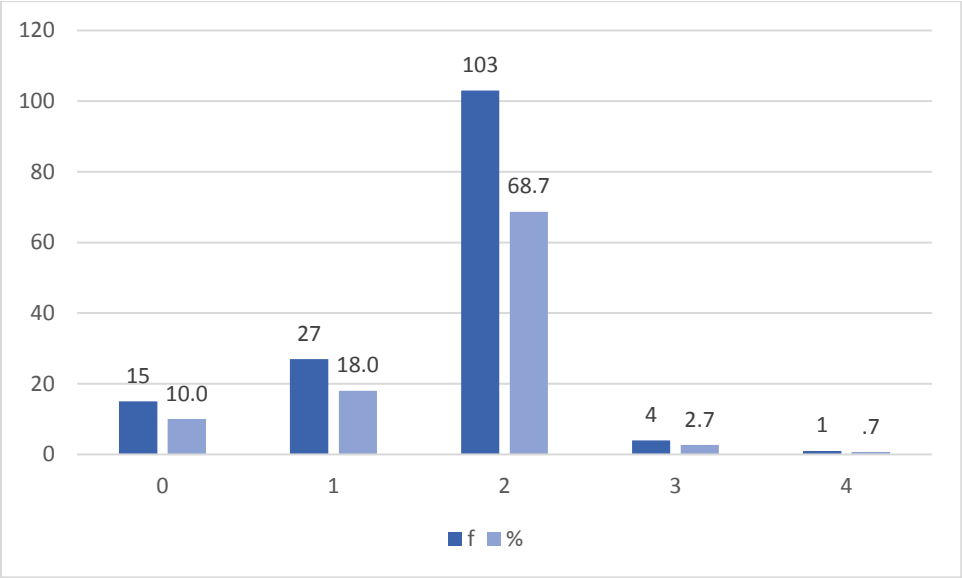
Na slikama od 1. do 6. grafički je prikazana raspodjela Lund-Mackay score-a za pojedine sinuse.



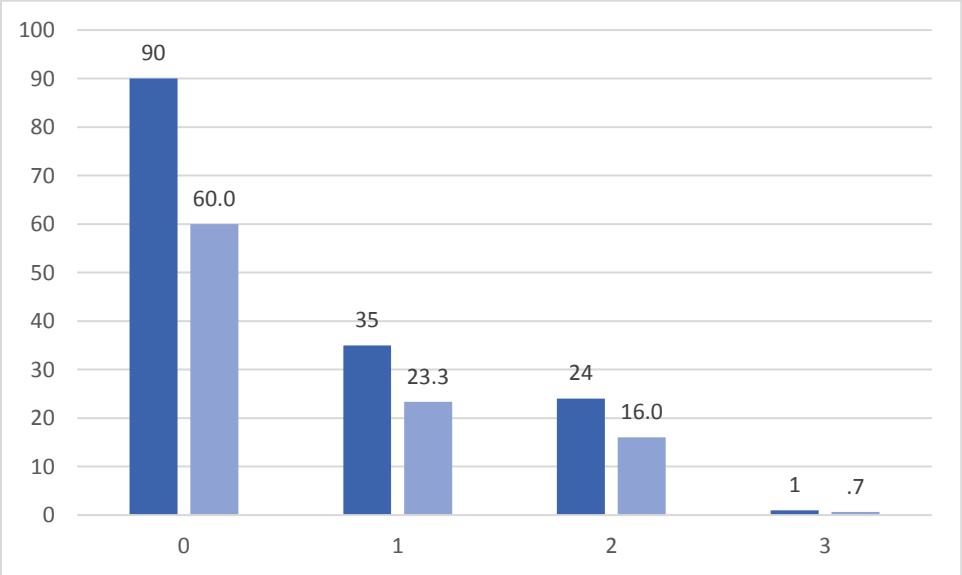
Slika 1. Raspodjela LMS-a za prednji etmoidni sinus



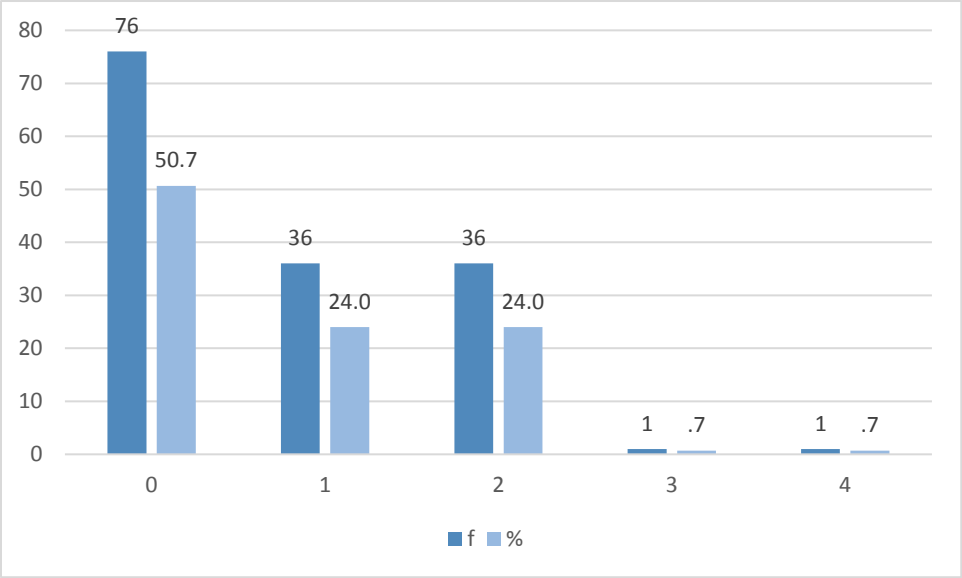
Slika 2. Raspodjela LMS-a za stražnji etmoidni sinus



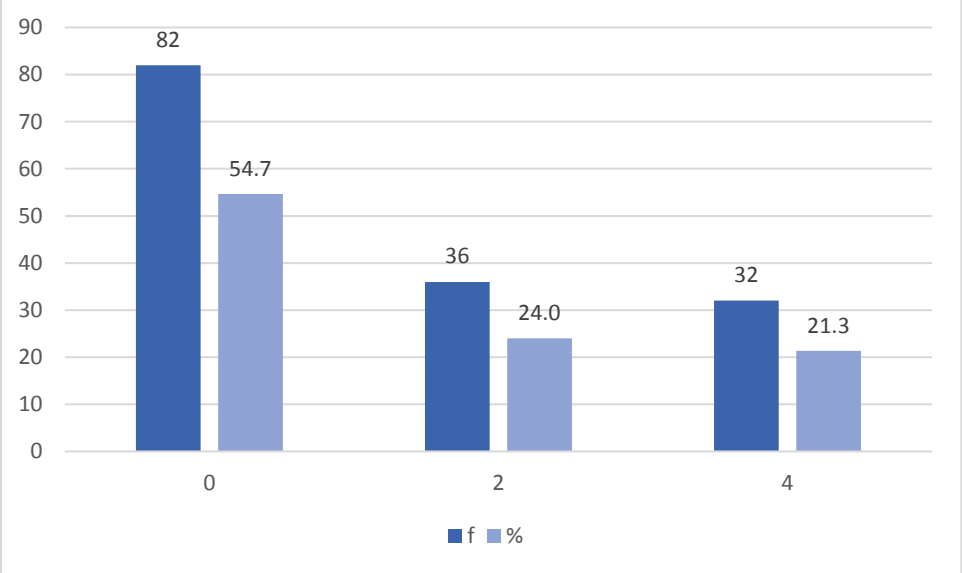
Slika 3. Raspodjela LMS-a za maksilarni sinus



Slika 4. Raspodjela LMS-a za frontalni sinus



Slika 5. Raspodjela LMS-a za sfenoidni sinus



Slika 6. Raspodjela LMS-a za ostiomeatalni kompleks

U Tablici 2. prikazani su Pearsonovi koeficijenti korelacije težine upale (Lund-Mackay score-a) za pojedine sinuse i izraženosti promatranih simptoma.

Utvrđena je niska pozitivna povezanost VAS 1 simptoma (nosne sekrecije) i LM score-a za ostiomeatalni kompleks (obostrano) ($r=0,184$, $p<0,05$).

Nadalje, niska pozitivna povezanost utvrđena je između izraženosti VAS 4 simptoma, odnosno smanjenog osjeta mirisa i težine upale prednjeg etmoidnog sinusa ($r=0,173$, $p<0,05$) te težine upale sfenoidnog sinusa ($r=0,180$, $p<0,05$).

Utvrđena je niska negativna povezanost izraženosti VAS 5 simptoma (bolnosti ili pritiska u licu) i težine upale prednjeg etmoidnog sinusa ($r=-0,207$, $p<0,05$) te težine upale sfenoidnog sinusa ($r=-0,166$, $p<0,05$).

Niska negativna povezanost utvrđena je i između izraženosti VAS 6 simptoma (osjećaj punoće u licu) i upale prednjeg etmoidnog sinusa ($r=-0,199$; $p<0,05$); između VAS 7 simptoma (glavobolje) i upale (LM skora) maksilarnog sinusa ($r=-0,179$; $p<0,05$), frontalnog sinusa ($r=-0,167$; $p<0,05$), sfenoidnog sinusa ($r=-0,214$; $p<0,05$) i OMC-a ($r=-0,186$; $p<0,05$); između izraženosti VAS 8 simptoma (bol zuba) i težine upale prednjeg etmoidnog sinusa ($r=-0,162$; $p<0,05$); između VAS 9 simptoma (umor) i težine upale prednjeg etmoidnog sinusa ($r=-0,164$; $p<0,05$) i težine upale frontalnog sinusa ($r=-0,231$; $p<0,05$).

Za ukupan SNOT 22 rezultat, utvrđena je niska negativna povezanost ukupnog rezultata i upale frontalnog sinusa ($r=-0,195$; $p<0,05$).

Tablica 2. Povezanost Lund-Mackay score-a za pojedini sinus vrste pojedinih simptoma

N=150		Prednji etmoidni	Stražnji etmoidni	Maksilarni	Frontalni	Sferoidni	Ostiomeatalni
VAS 1 nosna sekrecija	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	,102	,153	,105	,068	,096	**,184***
	Značajnost (p)	,213	,062	,201	,407	,243	**,024**
VAS 2 postnazalna sekrecija	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	-,123	-,045	-,112	-,043	-,046	-,051
	Značajnost (p)	,134	,585	,172	,603	,577	,537
VAS 3 nosna začepljenost	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	,111	,132	,051	,091	,115	,047
	Značajnost (p)	,178	,108	,538	,266	,161	,568
VAS 4 smanjen osjet mirisa	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	**,173***	,148	,096	,044	**,180***	,083
	Značajnost (p)	**,034**	,070	,243	,589	**,027**	,311
VAS 5 bolnost ili pritisak u licu	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	**-,207***	-,084	-,083	-,067	**-,166***	-,149
	Značajnost (p)	**,011**	,308	,315	,413	**,043**	,068
VAS 6 osjećaj punoće u licu	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	-,199*	-,103	-,095	-,120	-,044	-,115
	Značajnost (p)	,015	,211	,248	,143	,589	,161
VAS 7 glavobolje	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	-,121	-,109	**-,179***	**-,167***	**-,214****	**-,186***
	Značajnost (p)	,141	,185	**,029**	**,041**	**,008**	**,023**
VAS 8 bol zuba	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	**-,162***	-,114	-,009	-,058	-,067	-,027
	Značajnost (p)	**,048**	,165	,917	,482	,414	,743
VAS 9 umor	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	**-,164***	-,121	-,142	**-,231****	-,132	-,068
	Značajnost (p)	**,045**	,142	,084	**,004**	,106	,409
VAS 10 bol ili pritisak u uhu	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	-,066	-,037	,018	-,007	,010	-,088
	Značajnost (p)	,419	,651	,830	,936	,900	,284
VAS 12 neugodan zadah iz usta	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	,011	-,028	,067	,025	,027	,087
	Značajnost (p)	,892	,736	,416	,759	,743	,293
VAS 13 kašalj	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	,040	,085	,124	-,025	,132	,088
	Značajnost (p)	,624	,304	,130	,758	,108	,287
Ukupni SNOT-22	Pearsonov koeficijent korelacije (r)	-,096	-,049	-,110	**-,195***	-,032	-,080
	Značajnost (p)	,242	,555	,181	**,017**	,700	,329

**p<0,01; *p<0,05

Nadalje, u Tablicama od 3. do 14. prikazani su rezultati regresijske analize.

Rezultati regresijske analize pokazuju kako izraženost upale u pojedinim sinusima ne predviđa statistički značajno izraženost pojedinih simptoma.

Tablica 3. Prognoza nosne sekrecije (VAS 1 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,164	,027	-,007	2,92976	,801	0,551
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	B	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	3,529	,611		5,775	,000
Prednji etmoidni	,023	,340	,008	,069	,945
Stražnji etmoidni	,444	,359	,136	1,236	,218
Maksilarni	,250	,379	,062	,660	,511
Frontalni	-,080	,382	-,021	-,209	,835
Sfenoidni	,018	,347	,005	,051	,960

Tablica 4. Prognoza postnazalne sekrecije (VAS 2 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay skora) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
,147[a]	,022	-,012	3,14935	,636	0,672
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	B	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	6,969	,657		10,610	,000
Prednji etmoidni	-,420	,366	-,127	-1,147	,253
Stražnji etmoidni	,127	,386	,036	0,329	,743
Maksilarni	-,360	,407	-,083	-,883	,379
Frontalni	,099	,411	,025	,242	,809
Sfenoidni	,043	,373	,012	,116	,908

Tablica 5. Prognoza nosne začepljenosti (VAS 3 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
,147[a]	,022	-,012	3,09936	,634	0,674
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	B	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	5,750	,646		8,895	,000
Prednji etmoidni	,140	,360	,043	,389	,698
Stražnji etmoidni	,270	,380	,078	0,711	,479
Maksilarni	-,078	,401	-,018	-,194	,846
Frontalni	,049	,405	,012	,121	,904
Sfenoidni	,190	,367	,055	,517	,606

Tablica 6. Prognoza smanjenog osjeta mirisa (VAS 4 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Macray score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,23	,053	,020	3,19436	1,604	0,163
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	1,912	,666		2,869	,005
Prednji etmoidni	,486	,371	,142	1,310	,192
Stražnji etmoidni	,154	,391	,043	0,395	,694
Maksilarni	,005	,413	,001	,012	,991
Frontalni	-,496	,417	-,120	-1,189	,236
Sfenoidni	,546	,378	,150	1,442	,151

Tablica 7. Prognoza bolnosti ili pritiska u licu (VAS 5 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,245	,060	,027	3,26945	1,834	0,11
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	5,881	,682		8,624	,000
Prednji etmoidni	-,837	,380	-,238	-2,205	,029
Stražnji etmoidni	,336	,401	,090	0,838	,403
Maksilarni	,110	,423	,024	,261	,795
Frontalni	,327	,427	,077	,767	,444
Sfenoidni	-,573	,387	-,153	-1,479	,141

Tablica 8. Prognoza osjećaja punoće u licu (VAS 6 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,211	,044	,011	3,52921	1,339	0,251
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	4,880	,736		6,629	,000
Prednji etmoidni	-,747	,410	-,199	-1,822	,071
Stražnji etmoidni	-,004	,432	-,001	-0,009	,993
Maksilarni	-,130	,456	-,026	-,285	,776
Frontalni	-,218	,461	-,048	-,473	,637
Sfenoidni	,316	,418	,079	,755	,452

Tablica 9. Prognoza glavobolje (VAS 7 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,249	,062	,029	3,38442	1,902	0,098
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	6,301	,706		8,927	,000
Prednji etmoidni	,060	,393	,016	,152	,879
Stražnji etmoidni	,178	,415	,046	0,430	,668
Maksilarni	-,526	,438	-,111	-1,203	,231
Frontalni	-,374	,442	-,085	-,846	,399
Sfenoidni	-,634	,401	-,163	-1,581	,116

Tablica 10. Prognoza bola zuba (VAS 8 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,181	,033	-,001	3,02585	,974	0,436
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	2,310	,631		3,660	,000
Prednji etmoidni	-,583	,351	-,182	-1,659	,099
Stražnji etmoidni	-,169	,371	-,050	-0,457	,648
Maksilarni	,314	,391	,075	,803	,423
Frontalni	,145	,395	,037	,368	,714
Sfenoidni	-,018	,358	-,005	-,049	,961

Tablica 11. Prognoza umora (VAS 9 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,245	,060	,027	3,07592	1,838	0,109
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	T	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	4,984	,642		7,769	,000
Prednji etmoidni	-,156	,357	-,047	-,436	,663
Stražnji etmoidni	,078	,377	,022	0,207	,836
Maksilarni	-,288	,398	-,067	-,723	,471
Frontalni	-,777	,401	-,194	-1,936	,055
Sfenoidni	-,016	,364	-,005	-,044	,965

Tablica 12. Prognoza boli ili pritiska u uhu (VAS 10 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,094	,009	-,026	3,23496	,256	0,936
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	t	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	2,578	,675		3,821	,000
Prednji etmoidni	-,339	,376	-,100	-,903	,368
Stražnji etmoidni	-,104	,396	-,029	-0,263	,793
Maksilarni	,203	,418	,046	,484	,629
Frontalni	,097	,422	,024	,231	,818
Sfenoidni	,152	,383	,042	,396	,693

Tablica 13. Prognoza neugodnog zadaha iz usta (VAS 12 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,093	,009	-,026	2,52791	,250	0,939
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	t	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	1,436	,527		2,725	,007
Prednji etmoidni	-,004	,294	-,002	-,015	,988
Stražnji etmoidni	-,222	,310	-,079	-0,717	,475
Maksilarni	,256	,327	,074	,783	,435
Frontalni	,085	,330	,026	,257	,798
Sfenoidni	,082	,299	,029	,274	,785

Tablica 14. Prognoza kašlja (VAS 13 simptoma) temeljem težine upale (Lund-Mackay score-a) pojedinog sinusa

R	R^2	Prilagođeni R^2	St.pogreška prognize	F	Značajnost (p)
0,196	,039	,005	3,08373	1,154	0,335
	Nestandardizirani regresijski koeficijent (b)		Standardizirani koeficijenti (β)	t	Značajnost (p)
	b	St. pogreška	Beta		
(Konstanta)	2,004	,643		3,116	,002
Prednji etmoidni	-,097	,358	-,030	-,271	,787
Stražnji etmoidni	,193	,378	,056	0,510	,611
Maksilarni	,459	,399	,107	1,151	,252
Frontalni	-,539	,403	-,136	-1,339	,183
Sfenoidni	,483	,365	,138	1,322	,188

Dodatno, parametrijskim T testom testirali smo razlike u težini simptoma kod pacijenata sa jednostrano izraženom upalom i pacijenata bez jednostrano izražene upale.

Rezultati statističkog testiranja (Tablica 15.) pokazuju podjednaku izraženost svih promatranih simptoma ($p>0,05$) kod osoba sa jednostrano izraženom upalom i osoba bez jednostrano izražene upale, osim kod izraženosti kašlja odnosno simptoma VAS 13 ($t=2,56$, $p<0,05$). Osobe koje nemaju jednostrano izraženu upalu u prosjeku imaju izraženiji kašalj ($M=3,25$) (VAS 13) u odnosu na osobe koje imaju jednostranu izraženu upalu ($M=2,01$).

Tablica 15. Testiranje razlike u izraženosti pojedinih simptoma pacijenata sa jednostrano izraženom upalom i bez jednostrano izražene upale

Jednostrano izražena upala		N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	F (Levenov test jednakosti varijanci)	Značajnost (p)	t	df	Značajnost (p)
VAS 1 nosna sekrecija	Ne	103	4,44	2,93	,166	,684	,774	149	,440
	Da	48	4,04	2,90					
VAS 2 postnazalna sekrecija	Ne	103	5,99	3,02	1,947	,165	-,233	149	,816
	Da	48	6,12	3,39					
VAS 3 nosna začepljenost	Ne	103	6,18	3,06	,035	,852	,113	149	,910
	Da	48	6,12	3,25					
VAS 4 smanjen osjet mirisa	Ne	103	2,83	3,26	,628	,429	,363	149	,717
	Da	48	2,63	3,18					
VAS 5 bolnost ili pritisak u licu	Ne	103	5,14	3,39	,412	,522	,526	149	,600
	Da	48	4,83	3,23					
VAS 6 osjećaj punoće u licu	Ne	103	3,92	3,58	,029	,866	,441	149	,660
	Da	48	3,64	3,53					
VAS 7 glavobolje	Ne	103	5,17	3,49	,076	,783	1,270	149	,206
	Da	48	4,40	3,32					
VAS 8 bol zuba	Ne	103	1,99	3,07	,016	,901	-,207	149	,836
	Da	48	2,10	2,93					
VAS 9 umor	Ne	103	3,95	3,20	,535	,466	,297	149	,767
	Da	48	3,79	2,99					
VAS 10 bol ili pritisak u uhu	Ne	103	2,35	3,12	,631	,428	-1,186	149	,238
	Da	48	3,01	3,32					
VAS 12 neugodan zadah iz usta	Ne	103	1,55	2,38	3,796	,053	-1,530	149	,128
	Da	48	2,21	2,69					
VAS 13 kašalj	Ne	103	3,25	3,25	14,078	,000	2,556	115,396	**0,012***
	Da	48	2,01	2,54					

*p<0,05

Tablica 16. prikazuje povezanost između obliteracije OMC desno te izraženosti kliničkih simptoma.

Rezultati upućuju na zaključak da obliteracija ostimeatalnog kompleksa desno ne uvjetuje izraženost većine VAS simptoma ($p>0,05$), odnosno osobe sa obliteracijom OMC-a desno (LMS 2) i osobe bez obliteracije OMC-a desno (LMS 0) imaju većinom iste simptome, osim glavobolje i boli/pritiska u uhu.

Rezultati pokazuju ponešto izraženiju glavobolju (VAS 7) i bol/pritisak u uhu (VAS 10) kod osoba s LMS 0 ($M_{glavobolja}$ =5,42 , $M_{bol/pritisak\ u\ uhu}$=2,97) u odnosu na osobe LMS 2 ($M_{glavobolja}$ =4,12 , $M_{bol/pritisak\ u\ uhu}$=1,87).

Tablica 16. Testiranje razlike u izraženosti VAS simptoma osoba s obliteracijom ostiomeatalnog kompleksa (desno) i osoba bez obliteracije

Obliteracija ostiomeatalnog kompleksa desno		N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	F (Levenov test jednakosti varijanci)	Značajnost	t	df	Značajnost
VAS 1 nosna sekrecija	0	97	4,15	2,82	,802	,372	-0,99	148	0,325
	2	53	4,65	3,10					
VAS 2 postnazalna sekrecija	0	97	6,22	3,06	,223	,638	0,88	148	0,382
	2	53	5,75	3,27					
VAS 3 nosna začepljenost	0	97	6,35	2,98	,997	,320	0,78	148	0,434
	2	53	5,94	3,27					
VAS 4 smanjen osjet mirisa	0	97	2,69	3,26	,078	,781	-0,50	148	0,618
	2	53	2,97	3,18					
VAS 5 bolnost ili pritisak u licu	0	97	5,35	3,18	,845	,360	1,39	148	0,165
	2	53	4,56	3,51					
VAS 6 osjećaj punoće u licu	0	97	4,17	3,59	,257	,613	1,46	148	0,147
	2	53	3,29	3,44					
VAS 7 glavobolje	0	97	5,42	3,37	,226	,635	2,24	148	**0,026***
	2	53	4,12	3,43					
VAS 8 bol zuba	0	97	2,27	3,13	2,649	,106	1,28	148	0,201
	2	53	1,61	2,80					
VAS 9 umor	0	97	4,20	3,06	,641	,425	1,45	148	0,149
	2	53	3,43	3,19					
VAS 10 bol ili pritisak u uhu	0	97	2,97	3,38	7,577	,007	2,18	128,34	**0,031***
	2	53	1,87	2,70					
VAS 12 neugodan zadah iz usta	0	97	1,64	2,32	2,532	,114	-0,90	148	0,369
	2	53	2,02	2,80					
VAS 13 kašalj	0	97	2,89	2,95	1,918	,168	0,10	148	0,920
	2	53	2,84	3,36					

*p<0,05

Tablica 17. pokazuje da se pacijenti s LMS 2 razlikuju od pacijenata s LMS 0 u izraženosti VAS 1 simptoma, odnosno u izraženosti nosne sekrecije ($t= 2,76$, $p <0,01$) te u izraženosti VAS 3 simptoma, odnosno nosne začepljenosti ($t=2,00$, $p<0,05$).

Osobe s LMS od *2* u prosjeku imaju izraženiju nosnu sekreciju ($M= 5,25$) i nosnu začepljenost ($M=6,93$) u usporedbi s osobama s LMS od *0* ($M_{\text{nosna sekrecija}} =3,9$; $M_{\text{nosna začepljenost}}=5,86$).

Tablica 17. Testiranje razlike u izraženosti VAS simptoma osoba s obliteracijom ostiomeatalnog kompleksa (lijevo) i osoba bez obliteracije

Obliteracija ostiomeatalnog kompleksa lijevo		N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	F (Levenov test jednakosti varijanci	Značajnost	t	df	Značajnost
VAS 1 nosna sekrecija	0	102	3,90	2,83	,015	,903	-2,67	148	0,008**
	2	48	5,24	2,93					
VAS 2 postnazalna sekrecija	0	102	6,13	3,09	,000	,988	0,40	148	0,688
	2	48	5,91	3,24					
VAS 3 nosna začepljenost	0	102	5,86	3,13	2,342	,128	-2,00	148	0,047*
	2	48	6,93	2,87					
VAS 4 smanjen osjet mirisa	0	102	2,54	3,23	,186	,667	-1,37	148	0,174
	2	48	3,31	3,18					
VAS 5 bolnost ili pritisak u licu	0	102	5,37	3,22	,187	,666	1,60	148	0,112
	2	48	4,44	3,46					
VAS 6 osjećaj punoće u licu	0	102	4,00	3,59	,013	,909	0,72	148	0,471
	2	48	3,55	3,49					
VAS 7 glavobolje	0	102	5,24	3,34	1,388	,241	1,49	148	0,137
	2	48	4,35	3,58					
VAS 8 bol zuba	0	102	1,93	2,87	1,788	,183	-0,63	148	0,532
	2	48	2,26	3,35					
VAS 9 umor	0	102	3,95	3,10	,103	,749	0,14	148	0,888
	2	48	3,87	3,19					
VAS 10 bol ili pritisak u uhu	0	102	2,56	3,15	,243	,623	-0,07	148	0,945
	2	48	2,60	3,32					
VAS 12 neugodan zadah iz usta	0	102	1,67	2,41	1,784	,184	-0,77	148	0,440
	2	48	2,00	2,67					
VAS 13 kašalj	0	102	2,55	2,80	9,865	,002	-1,74	75,06	0,086
	2	48	3,57	3,57					

**p<0,01, *p<0,05

RASPRAVA

Kronični rinosinuitis široko je rasprostranjena bolest praćena raznolikošću simptomatologije.

Specifičnost KRS-a nalazi se u čestom nesrazmjeru kliničkih i radioloških nalaza oboljelih pacijenata.

Zbog navedenih nesrazmjera, bolest se još uvijek krivo dijagnosticira, usprkos jasno navedenim kriterijima u EPOS smjernicama.

Nedostaci u dijagnostici dovode do manjkavih terapeutskih rješenja za pacijente što posljedično dovodi do povećanih nosnih i algičkih simptoma pacijenta te do smanjenja kvalitete života pacijenta.

Zbog velike prevalencije KRS-a, navedeni problem globalnih je razmjera.

U ovom radu proučavali smo navedenu problematiku, tj. nastojali smo pronaći poveznicu između težine nalaza na CT-u te simptoma navedenih od strane pacijenata.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su negativnu povezanost između ispunjenosti prednjeg etmoidnog i sfenoidnog sinusa te smanjenog osjeta njuha, tj. pokazalo se da veći stupanj upale u sfenoidnom i prednjem etmoidnom sinusu dovode do smanjenog osjeta njuha.

Međutim, navedena korelacija je vrlo blaga te se sukladno s time ne može govoriti o njenoj kliničkoj značajnosti.

Rezultati su također pokazali negativnu povezanost između bolnih sindroma (glavobolja i bol u zubima) te umora i ispunjenosti prednjeg etmoidnog sinusa, što bi govorilo u prilog tomu da su bolni simptomi i umor manji što je jače izražena upala u prednjem etmoidnom sinusu.

Ipak, navedene korelacije su blage (korelacijski koeficijenti ispod 0,40 ne govore u prilog jače povezanosti) te stoga navedene rezultate treba uzeti s oprezom.

Nadalje, rezultati su pokazali da osobe s obostranom upalom imaju jače izražen simptom kašlja. To je u skladu s hipotezom o većoj proširenosti bolesti difuzno u sinusnih šupljinama u bolesnika s united airways disease (astmom, KOPB i općenito bolestima donjih dišnih putova). Jednostrana pak bolest više je prisutna u odontogenih sinuitisa.

Pokazalo se i da obliteracija ostiomeatalnog kompleksa dovodi do izraženijih nosnih simptoma, tj. do povećane nosne začepljenosti i nosne sekrecije. Taj nalaz je u skladu s hipotezom o

patogenezi rinosinuitisa temeljenoj na odsustvu adekvantne ventilacije i drenaže infundibuluma, tj. ostiomeatalnog kompleksa.

Regresijske analize provedene u ovom istraživanju pokazale su da ne možemo predvidjeti pojavljivanje specifičnih simptoma koristeći objektivne pokazatelje bolesti, tj. Lund-Mackay score-ove pojedinih sinusa.

Iz rezultata dobivenih iz ovog istraživanja donose se oprečni zaključci.

S jedne strane, pokazalo se da postoji negativna korelacija između subjektivnih i objektivnih nalaza (veća težina upale u etmoidnom sinusu dovodi do većih smanjenog osjeta njuha), a s druge strane također se pokazala pozitivna korelacija između težine bolesti i simptoma prijavljenih od strane pacijenata (veća težina upale u etmoidnom sinusu dovodi do smanjenja bolnih simptoma).

Navedeni rezultati ne doprinose boljem razumijevanju povezanosti između subjektivnih simptoma pacijenata i objektivnih nalaza na CT-u te dodatno povećavaju potrebu za daljnjim istraživanjima koja bi mogla dodatno objasniti navedene rezultate.

ZAKLJUČAK

Odbacujemo hipotezu.

Raspored težine upale i hiperplazije sluznice ne utječe na simptome koji se pojavljuju u kroničnom rinosinuitisu (vrlo blaga korelacija pronađena između smanjenog osjeta njuha i upale u etmoidnom sinusu klinički nije relevantna).

Stupanj upale u pojedinom sinusu ne može predvidjeti simptome koji se pojavljuju u KRS-u.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Liviju Kalogjeri, na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada, dostupnosti i stručnim savjetima.

Zahvaljujem i doktoru Tomislavu Greguriću na pomoći pri prikupljanju materijala i na rješenjima za moje nedoumice.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na podršci.

LITERATURA

1. Senior B, Glaze C, Benninger M. Use of the rhinosinusitis disability index in rhinologic disease. Am J Rhinol 2001;15:15-20.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C i sur (2012). European position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology supplement 23 :1-298.
3. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C i sur (2011): Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA2LEN study. Allergy, 66:1216–23.
4. Tamaoki J, Kobayashi K, Sakai N, Chiyotani A, Kanemura T, Takizawa T. Effect of bradykinin on airway ciliary motility and its modulation by neutral endopeptidase. Am Rev Respir Dis. 1989 Aug;140(2):430-5.
5. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000 Dec;123(6):687-91.
6. Costerton J, Stewart P, Greenberg E. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999;284: 1318 –22.
7. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial Biofilms in Surgical Specimens of Patients with Chronic Rhinosinusitis. Laryngoscope 2005 Apr;115 578-82.
8. Kienast K, Riechelmann H, Knorst M, Haffner B, Muller-Quernheim J, Schellenberg J, i sur. Combined exposures of human ciliated cells to different concentrations of sulfur dioxide and nitrogen dioxide. Eur J Med Res 1996;1:533-6.
9. Christian DL, Chen LL, Scannell CH, Ferrando RE, Welch BS, Balmes JR. Ozone-induced inflammation is attenuated with multiday exposure. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:532-7.
10. Schafer D, Brommer C, Riechelmann H, Mann JW. In vivo and in vitro effect of ozone and formaldehyde on human nasal mucociliary transport system. Rhinology 1999;37:56-60.
11. Briggs RD, Wright ST, Cordes S, Calhoun KH. Smoking in Chronic Rhinosinusitis: A Predictor of Poor Long-Term Outcome After Endoscopic Sinus Surgery. Laryngoscope 2004 Jan;114:126-8.
12. Malm L. Assessment and staging of nasal polyposis. Acta Otolaryngol 1997;117:465–67.
13. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P i sur. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy 2006;61:1280-9.

14. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C. TGF-b signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2009;124:253–59, 259.e51–59.e252.
15. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. Am J Rhinol 2000;14:279–90.
16. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. Laryngoscope 2002;112:738–45.
17. Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. Auris Nasus Larynx 2000;27:59– 64.
18. Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. J Allergy Clinical Immunology 1997;100: 158–64.
19. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T i sur. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. [Comparative Study In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Apr;24(4):307-17.
20. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, RocaFerrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J i sur. Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa. Med Clin (Barc). 1997 May 31;109(1):6-11.
21. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on Pseudomonas aeruginosa. Chest 2004;125:62S–69S; quiz 69S.
22. Cervin A, Kalm O, Sandkull P i sur. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. Otolaryngoly Head and Neck Surgery 2002;126:481–89.
23. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A Double-Blind, Randomized, PlaceboControlled Trial of Macrolide in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. Laryngoscope 2006 Feb;116: 189-93.
24. Glikich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngology Head and Neck Surgery 1995 Jul; 104-9.
25. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. Otolaryngology Head and Neck Surgery 1997 Sep;S35-40.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4.1.1993. godine u Imotskom, u Republici Hrvatskoj.

Završila sam opću gimnaziju i 2011. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.