

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Zoran R. Dudvarski

**PROGNOSTIČKI FAKTORI U
ENDOSKOPSKOM LEČENJU NOSNO-
SINUSNE POLIPOZE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Zoran R. Dudvarski

**PROGNOSTIC FACTORS IN THE
ENDOSCOPIC TREATMENT OF SINO-
NASAL POLYPOSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

Mentor:

Prof. dr Vojko Đukić, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, predmet Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom

Članovi komisije:

Prof. dr Ljiljana Janošević, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, predmet Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom

Prof. dr Anton Mikić, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, predmet Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom

Prof. dr Rade Kosanović, redovni profesor na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, predmet Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom

Datum odbrane:

Zahvaljujem se

Prof. dr Vojku Đukiću, na pruženoj podršci i razumevanju tokom izrade disertacije

Prof. dr Ljiljani Janošević, na nesebičnoj pomoći tokom izrade disertacije

Ass. dr Ivanu Soldatoviću na statističko-analitičkoj obradi

PROGNOSTIČKI FAKTORI U ENDOSKOPSKOM LEČENJU NOSNO-SINUSNE POLIPOZE

REZIME

Uvod: Nosno-sinusna polipoza je hronično inflamatorno oboljenje sluznice nosa i paranazalnih sinusa koje dovodi do nastanka polipoidnih formacija u šupljini nosa. Smatra se podgrupom hroničnog rinosinuzitisa, a često se javlja u sklopu različitih oboljenja kao što su astma, intolerancija aspirina i cistična fibroza. Ranija istraživanja su pokazala da je prisustvo polipa u nosu povezano sa težom formom bolesti. Prema novijim istraživanjima, nosno-sinusna polipoza može dovesti do značajnih ograničenja u fizičkim, emocionalnim i socijalnim aspektima života obolelih. Stoga, osim kliničkih merenja težine bolesti na osnovu intenziteta simptoma, nalaza endoskopije nosa i kompjuterizovane tomografije (*CT*) paranazalnih sinusa, važan dodatni aspekt u globalnoj evaluaciji bolesnika predstavlja merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Neuspeh medikamentoznog tretmana u lečenju nosno-sinusne polipoze zahteva hirurško lečenje. Stopa uspešnosti funkcionalne endoskopske sinusne hirurgije (*FESS*) u lečenju hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa je prema podacima iz literature 76-97,5%. Posle hirurškog lečenja 2,5-24% bolesnika i dalje ima simptome. Neuspeh u hirurškom lečenju se obično pripisuje anatomskim abnormalnostima, alergiji, astmi, recidivu polipoze, intoleranciji aspirina, cilijarnoj disfunkciji i drugim sistemskim oboljenjima. Iz navedenih razloga, jedan od glavnih ciljeva u novijim istraživanjima predstavlja pronalaženje potencijalnih prognostičkih faktora za rezultate hirurškog lečenja.

Cilj: Proceniti terapijski efekat *FESS*-a u lečenju bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom i ispitati prognostički značaj pojedinih faktora i komorbiditeta za rezultate lečenja.

Materijal i metode: Ovom prospektivnom studijom je obuhvaćeno 85 bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom (≥ 18 godina) koji su lečeni endoskopskom sinusnom hirurgijom posle neuspeha medikamentoznog tretmana. Simptome bolesnika smo grupisali kao major i minor faktore, a njihov intenzitet je prikazan pomoću vizuelne analogne skale (*VAS*). Kvalitet života je prikazan pomoću generičkog upitnika *SF-36*. Objektivni status bolesnika je prikazan kao endoskopski i *CT* skor. Bolesnici su evaluirani u okviru cele grupe i odgovarajućih podgrupa, koristeći demografske faktore, kliničke faktore i komorbiditete kao dihotomne varijable (pol, godine života, prethodno

hirurško lečenje, alergija, astma, intolerancija aspirina). Posmatrajući sve bolesnike u ovom istraživanju kao jedinstvenu grupu, analizirali smo intenzitet pojedinačnih simptoma, vrednosti skorova simptoma (major, minor i ukupni), vrednosti za skale dimenzija i zbirne skale kvaliteta života, kao i vrednosti endoskopskog skora kroz tri vremena (preoperativno, šest i 12 meseci posle operacije). U okviru odgovarajućih podgrupa analizirali smo intenzitet simptoma preko odgovarajućih skorova simptoma (major, minor i ukupni), kvalitet života preko odgovarajućih skorova zbirnih skala (ukupni, fizički i mentalni), kao i endoskopski skor kroz dva vremena (pre operacije i 12 meseci posle operacije). Terapijske efekte *FESS*-a i prognostički značaj pojedinih faktora smo procenili na osnovu postoperativnih vrednosti skorova simptoma, kvaliteta života i endoskopskog skora odnosno njihove razlike u odnosu na preoperativne vrednosti. Da bi se utvrdilo koji od šest prediktora ima statistički značajan uticaj na promene skorova, kreirani su multivarijantni modeli pomoću višefaktorske analize varijanse.

Rezultati: Intenzitet pojedinačnih simptoma je bio statistički značajno niži šest meseci posle operacije za sve pojedinačne simptome, osim za dentalni bol. Godinu dana posle operacije intenzitet pojedinačnih simptoma je bio statistički značajno niži za sve simptome, a u odnosu na vrednosti šest meseci posle operacije nije bilo statistički značajne razlike. Kvalitet života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom je šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja bio statistički značajno bolji za sve dimenzije i skale upitnika *SF-36*. U periodu između šest i 12 meseci posle operacije nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života. Endoskopski skor je bio statistički značajno bolji šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja, ali je ipak 12 meseci posle operacije bio statistički značajno lošiji u odnosu na vrednost koja je zabeležena šest meseci posle operacije. Alergija i intolerancija aspirina nisu imali uticaja na rezultate endoskopskog lečenja nosno-sinusne polipoze. Iako je kod oba pola 12 meseci posle operacije zabeleženo statistički značajno poboljšanje simptoma, osobe ženskog pola su imale značajno veći stepen poboljšanja u svim skorovima simptoma. Bolesnici stariji od 60 godina su 12 meseci posle operacije imali značajno lošiji kvalitet života u fizičkom i ukupnom skor *SF-36*, ali se po stepenu poboljšanja nisu značajno razlikovali od bolesnika koji su imali manje od 60 godina života. Bolesnici koji su prethodno lečeni hirurškim putem zbog polipoze nosa imali su 12 meseci posle operacije značajno viši skor za minor simptome i ukupni skor simptoma, ali se po stepenu poboljšanja u skorovima simptoma nisu značajno razlikovali u odnosu na bolesnike koji prethodno

nisu operisani. Bolesnici sa astmom su 12 meseci posle operacije imali značajno veći ukupni skor simptoma i skor za major simptome, ostvarili su manji stepen poboljšanja u skor za major simptome i imali su viši endoskopski skor uz sličan stepen poboljšanja u odnosu na bolesnike bez astme. U okviru prognostičkog modela sa šest potencijalnih prediktora, pol je imao statistički značajan uticaj na promenu svih skorova simptoma (veći stepen poboljšanja kod žena), astma je imala statistički značajan uticaj na promenu major skora simptoma (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme), dok je prethodna hirurgija imala uticaj na promenu minor skora simptoma (veći stepen poboljšanja kod bolesnika koji nisu prethodno operisani). Nijedan od analiziranih prediktora nije uticao na promenu skorova *SF-36*, dok su astma i intolerancija aspirina imale statistički značajan uticaj na promenu endoskopskog skora (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme i kod bolesnika sa intolerancijom aspirina).

Zaključak: Funkcionalnom endoskopskom hirurgijom je kod bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom postignuto značajno poboljšanje u intenzitetu simptoma, kvalitetu života i endoskopskom skor. Za razliku od intenziteta simptoma i kvaliteta života gde je šest meseci posle hirurškog lečenja zabeležen trend održavanja, kod endoskopskog skora je zabeležen trend pogoršanja. Pojedini faktori i komorbiditeti uticali su na rezultate hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze. Pol je imao statistički značajan uticaj na promenu svih skorova simptoma (veći stepen poboljšanja kod žena), astma je imala statistički značajan uticaj na promenu major skora simptoma (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme), dok je prethodna hirurgija imala uticaj na promenu minor skora simptoma (veći stepen poboljšanja kod bolesnika koji nisu prethodno operisani). Nijedan od analiziranih prediktora nije uticao na promenu skorova *SF-36*, dok su astma i intolerancija aspirina imale statistički značajan uticaj na promenu endoskopskog skora (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme i kod bolesnika sa intolerancijom aspirina).

Ključne reči: *Nosno-sinusna polipoza, funkcionalna endoskopska hirurgija sinusa, kliničke karakteristike, kvalitet života, prognostički faktori*

Naučna oblast: *Medicina*

Uža naučna oblast: *Otorinolaringologija*

UDK broj:

PROGNOSTIC FACTORS IN THE ENDOSCOPIC TREATMENT OF SINO-NASAL POLYPOSIS

SUMMARY

Introduction: Sino-nasal polyposis is a chronic inflammatory disease of the mucous membrane of the nose and paranasal sinuses, which leads to the forming of polypoid formations inside the nasal cavity. It is considered to be a subgroup of chronic rhinosinusitis, and it often appears related to various diseases such as asthma, intolerance to aspirin and cystic fibrosis. Earlier research indicated that the presence of polyps in the nose is related to a more serious form of disease. According to later research sino-nasal polyposis can lead to significant limitations regarding physical, emotional and social aspects of patients' lives. Therefore, besides clinical evaluation of the seriousness of disease based on the intensity of symptoms, nasal endoscopy findings and computerized tomography (*CT*) of paranasal sinuses, the important additional aspect in the global evaluation of a patient is the evaluation of the quality of life regarding health. The failure of medicamentous treatment of sino-nasal polyposis requires surgical treatment. The success rate of functional endoscopic sinus surgery (*FESS*) in treatment of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, according to literature data, is 76-97,5%. After surgical treatment 2,5-24% patients continue to have symptoms. The failure of surgical treatment is usually ascribed to anatomical abnormalities, allergy, asthma, recurrency of polyposis, intolerance to aspirin, ciliary dysfunction and other system diseases. Due to aforementioned reasons, one of the primary goals in the recent research is discovering the potential prognostic factors for the outcome of surgical treatment.

Outcomes: The evaluation of therapeutic effect of *FESS* in the treatment of patients with sino-nasal polyposis and the examining of prognostic significance of certain factors and comorbidities for the outcomes of treatment.

Material and methods: This prospective study has comprised 85 patients with sino-nasal polyposis (age ≥ 18) who were treated by endoscopic sinus surgery after the failure of medicamentous treatment. We have grouped the patients' symptoms into major and minor factors, and their intensity is presented by means of visual analogous scale (*VAS*). The quality of life is presented by general health survey *SF-36*. The objective status of

patients is presented as endoscopic and *CT* score. The patients were evaluated within the whole group and corresponding subgroups, by means of demographic factors, clinical factors and comorbidities as dichotomic variables (gender, age, previous surgical treatment, allergy, asthma, intolerance to aspirin). By observing these patients in the research as a unique group, we have analysed the intensity of individual symptoms, the values of symptom scores (major, minor and total), the values of dimension scales and total scale of the quality of life, as well as the values of endoscopic score through three time periods (pre-surgery, 6 and 12 months after the surgery). Within the corresponding subgroups we have analysed the intensity of symptoms through corresponding symptom scores (major, minor and total), quality of life through corresponding scores of total scales (total, physical and mental), as well as endoscopic score through two time periods (pre-surgery and 12 months after the surgery). The therapeutical effect of *FESS* and prognostic significance of certain factors were evaluated based on post-surgery values of the symptom scores, the quality of life and endoscopic score, i.e. the difference in comparison to pre-surgery values. In order to establish which of six predictors has statistically important influence on the score changes, multi-variational models were created by means of multi-factor variance analysis.

Outcomes: The intensity of individual symptoms was significantly lower in terms of statistics 6 months after the surgery for all individual symptoms, except for dental pain. A year after the surgery the intensity of individual symptoms was significantly lower in terms of statistics for all symptoms, and in comparison to the values 6 months after the surgery there was no statistically significant difference. The quality of life of the patients with sino-nasal polyposis 6 and 12 months after the surgery was significantly better in terms of statistics for all the *SF-36* dimension scales. In the period between 6 and 12 months after the surgery there was no statistically significant difference in the quality of life. Endoscopic score was significantly better in terms of statistics 6 and 12 months after the surgical treatment, although it was still significantly worse in terms of statistics in comparison to the value recorded 6 months after the surgery. Allergy and intolerance to aspirin had no effect on the outcomes of the endoscopic treatment of the sino-nasal polyposis. Despite the fact that 12 months after the surgery statistically significant improvement was recorded regarding both genders, the female patients had significantly higher rate of improvement in all symptom scores. A year after the surgery, patients of the age older than 60 had significantly worse quality of life in

physical and total *SF-36* score, although there was no significant difference in the rate of improvement in comparison to the patients of the age younger than 60. The patients who were previously surgically treated for nasal polyposis 12 months after the surgery had significantly higher score for minor symptoms and total symptom score, but regarding the rate of improvement in symptom scores there was no significant difference between them and the patients who were not previously surgically treated. The patients with asthma had a significantly higher total symptom score and score for major symptoms 12 months after the surgery, had lower improvement rate in major symptom score and had higher endoscopic score with similar improvement rate in comparison to patients without asthma. Within prognostic model with 6 potential predictors, the gender had statistically significant influence on the change of all symptom scores (women had higher improvement rate), asthma had statistically significant influence on the change of major score (patients without asthma had higher improvement rate), while previous surgery had influence on the change of minor score (patients who did not have surgery previously had higher improvement rate). None of analysed predictors had influence on the change of *SF-36* scores, while asthma and intolerance to aspirin had statistically significant influence on the change of endoscopic score (patients without asthma as well as those with intolerance to aspirin had higher improvement rate).

Conclusion: Significant improvement in the symptom intensity, quality of life and endoscopic score for patients with sino-nasal polyposis has been achieved by means of functional endoscopic surgery. Unlike the symptom intensity and quality of life where 6 months after the surgical treatment a trend of maintenance was recorded, with endoscopic score there was recorded a trend of decline. Certain factors and comorbidities influenced the outcomes of surgical treatment of sino-nasal polyposis. The gender had statistically significant influence on the change of all symptom scores (women had higher improvement rate), asthma had statistically significant influence on the change of major score (patients without asthma had higher improvement rate), while previous surgery had influence on the change of minor score (patients who did not have surgery previously had higher improvement rate). None of analysed predictors had influence on the change of *SF-36* scores, while asthma and intolerance to aspirin had statistically significant influence on the change of endoscopic score (patients without asthma but also those with intolerance to aspirin had higher improvement rate).

Key words: *Sino-nasal polyposis, functional endoscopic sinus surgery, clinical characteristics, quality of life, prognostic factors*

Scientific field: *Medicine*

Narrow scientific field: *Otorhinolaryngology*

UDK number:

SADRŽAJ

I UVOD	1
1. Klinička anatomija i (pato)fiziologija paranazalnih sinusa	2
2. Definicija i klasifikacija rinosinuzitisa	4
2.1. Bazični kriterijumi	4
2.1.1. Akutni rinosinuzitis	6
2.1.2. Subakutni rinosinuzitis	6
2.1.3. Rekurentni akutni rinosinuzitis	7
2.1.4. Hronični rinosinuzitis	7
2.1.5. Akutna egzacerbacija hroničnog rinosinuzitisa	7
2.2. Redefinisanje hroničnog rinosinuzitisa	8
2.3. Savremeni stavovi	10
2.3.1. Opšta razmatranja.....	10
2.3.2. Klinička definicija rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze	11
2.3.2.1. Težina bolesti	11
2.3.2.2. Trajanje bolesti.....	11
2.3.2.3. Kontrola bolesti.....	12
2.3.2.4. Definicija rinosinuzitisa koji je težak za lečenje.....	12
2.3.3. Definicija za primarnu zdravstvenu zaštitu i epidemiološke studije.....	13
2.3.4. Definicija za upotrebu u istraživačkom radu	13
2.3.4.1. Definicija hroničnog rinosinuzitisa bez prethodnog hirurškog lečenja.....	13
2.3.4.2. Definicija hroničnog rinosinuzitisa nakon hirurškog lečenja	13
2.3.4.3. Komorbiditeti za subanalizu	13
2.3.4.4. Komorbiditeti za isključenje iz opštih studija.....	14
3. Etiopatogeneza hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze	14
4. Teorije nastanka nosno-sinusne polipoze	16
5. Hronični rinosinuzitis sa i bez polipa u nosu - isti ili različiti entiteti?	16
5.1. Kliničko-histološki aspekti	16
5.2. Predlog za novu podelu hroničnog rinosinuzitisa	17
6. Epidemiologija nosno-sinusne polipoze	18
7. Faktori udruženi sa nosno-sinusnom polipozom	19
7.1. „Oboljenja koja uzrokuju nastanak polipa u nosu“	19
7.2. Alergija	20
7.3. Bronhijalna astma	21
7.4. Intolerancija aspirina	21
7.5. Genetski faktori.....	21

7.6. Faktori okoline	22
8. Inflamatorni mehanizmi kod nosno-sinusne polipoze	22
8.1. Histopatologija i inflamatorne ćelije	22
8.2. Patomehanizmi i inflamatorni medijatori	24
8.3. Uticaj enterotoksina Staphylococcus aureus-a	25
9. Dijagnostika rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze	25
9.1. Anamneza	26
9.1.1. Simptomi rinosinuzitisa	26
9.1.2. Simptomi hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze	26
9.1.3. Procena intenziteta simptoma	27
9.2. Standardni ORL pregled	28
9.3. Endoskopija nosa	28
9.4. Citologija, bakteriologija i biopsija	31
9.5. Radiološka dijagnostika	31
9.5.1. Standardne nativne radiografije paranazalnih sinusa	31
9.5.2. Kompjuterizovana tomografija paranazalnih sinusa	32
9.5.3. Nuklearna magnetna rezonanca paranazalnih sinusa	34
9.6. Funkcionalna dijagnostika	35
9.6.1. Procena mukocilijarne funkcije	35
9.6.2. Procena protoka vazduha kroz nos	35
9.6.2.1. Maksimalni inspiratorni protok vazduha kroz nos	35
9.6.2.2. Aktivna prednja rinomanometrija	36
10. Kvalitet života	36
10.1. Instrumenti za merenje kvaliteta života	36
10.2. Opšti upitnici za merenje kvaliteta života	37
10.3. Specifični upitnici za merenje kvaliteta života	37
11. Komplikacije hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze	38
12. Lečenje nosno-sinusne polipoze	38
12.1. Medikamentozno lečenje	38
12.1.1. Glukokortikoidi	38
12.1.1.1. Intranazalna primena glukokortikoida	38
12.1.1.2. Sistemska primena glukokortikoida	40
12.1.2. Antibiotici	40
12.1.2.1. Sistemska primena antibiotika	40
12.1.2.1.1. Kratkotrajna primena antibiotika	40
12.1.2.1.2. Dugotrajna primena antibiotika	41
12.1.2.2. Topikalna primena antibiotika	41

12.1.3. Ostali načini medikamentoznog lečenja	41
12.2. Hirurško lečenje	41
12.2.1. Konvencionalne tehnike hirurgije sinusa.....	41
12.2.2. Savremeni aspekti hirurgije sinusa.....	42
12.2.3. Komplikacije hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze	44
12.2.4. Efikasnost hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze.....	45
12.3. Postoperativni medikamentozni tretman nosno-sinusne polipoze	46
12.4. Poređenje efikasnosti hirurškog i medikamentoznog lečenja nosno-sinusne polipoze	46
12.5. Algoritam dijagnostike i lečenja nosno-sinusne polipoze kod odraslih.....	47
13. Prognostički faktori u hirurškom lečenju hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze.....	48
13.1. Godine života	48
13.2. Pol.....	48
13.3. Preoperativni objektivni status.....	49
13.4. Prethodno hirurško lečenje	49
13.5. Astma.....	49
13.6. Intolerancija aspirina	49
13.7. Alergija	50
13.8. Navika pušenja cigareta.....	50
14. Socio-ekonomski aspekti hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze... 50	50
14.1. Direktni troškovi lečenja	50
14.2. Indirektni troškovi lečenja	51
II CILJEVI ISTRAŽIVANJA	52
III MATERIJAL I METODE	54
1. Koncept studije i selekcija bolesnika	55
2. Preoperativni nalaz	55
2.1. Opšti podaci i komorbiditeti	55
2.2. Intenzitet simptoma.....	56
2.3. Kvalitet života.....	56
2.4. Endoskopski nalaz.....	58
2.5. CT paranazalnih sinusa	58
3. Postoperativni nalaz.....	59
4. Statistička metodologija.....	59
IV REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	61
1. Karakteristike bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom.....	62
2. Intenzitet simptoma i skorovi simptoma pre i posle operacije za sve ispitanike	62
3. Kvalitet života preoperativno i postoperativno za sve ispitanike.....	65

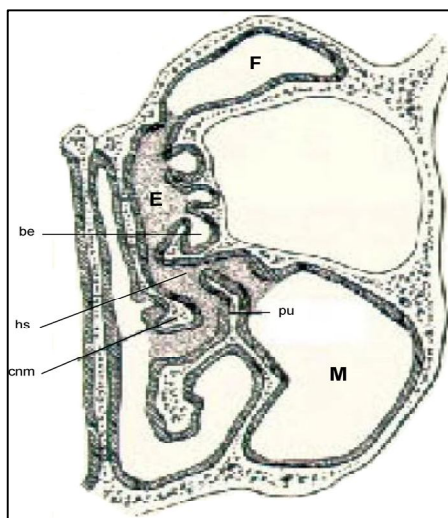
4. Endoskopski i CT skor za sve ispitanike	66
5. Prognostički faktori	67
5.1. Pol	67
5.2. Godine života.....	69
5.3. Prethodno hirurško lečenje nosno-sinusne polipoze.....	71
5.4. Alergija	74
5.5. Astma.....	76
5.6. Intolerancija aspirina i NSAID	79
6. Prognostički modeli	81
6.1. Prognostički model za promenu skorova simptoma	81
6.2. Prognostički model za promenu skorova kvaliteta života.....	82
6.3. Prognostički model za promenu endoskopskog skora	82
V DISKUSIJA	83
1. Značaj hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze	84
2. Prevalenca i intenzitet simptoma u odnosu na hirurško lečenje	85
3. Kvalitet života i hirurško lečenje	91
4. Endoskopski i CT skor u odnosu na hirurško lečenje	93
5. Uticaj pola na rezultate hirurškog lečenja	96
6. Značaj godina života za rezultate hirurškog lečenja	98
7. Značaj prethodnog hirurškog lečenja	99
8. Uticaj alergije na rezultate hirurškog lečenja	104
9. Uticaj astme na rezultate hirurškog lečenja	105
10. Značaj intolerancije aspirina za rezultate hirurškog lečenja	109
11. Uticaj pušenja cigareta na rezultate hirurškog lečenja	111
12. Uticaj depresije na rezultate hirurškog lečenja	112
13. Savremeni koncept istraživanja i prognostički značaj histopatoloških i inflamatornih markera za rezultate hirurškog lečenja	112
14. Praćenje bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i nosno-sinusnom polipozom	114
VI ZAKLJUČAK	116
VII LITERATURA	118
VIII PRILOG	136
IX BIOGRAFIJA	144

I UVOD

1. Klinička anatomija i (pato)fiziologija paranazalnih sinusa

Paranasalni sinusi nastaju tokom drugog meseca embrionalnog života, a na rođenju su prisutni samo maksilarni i etmoidalni sinusi. Frontalni i sfenoidalni sinusi se razvijaju nešto kasnije, između četvrte i šeste godine života. Svi sinusi dostižu punu veličinu u pubertetu, a proces pneumatizacije kostiju lica i lobanje može trajati tokom celog života.

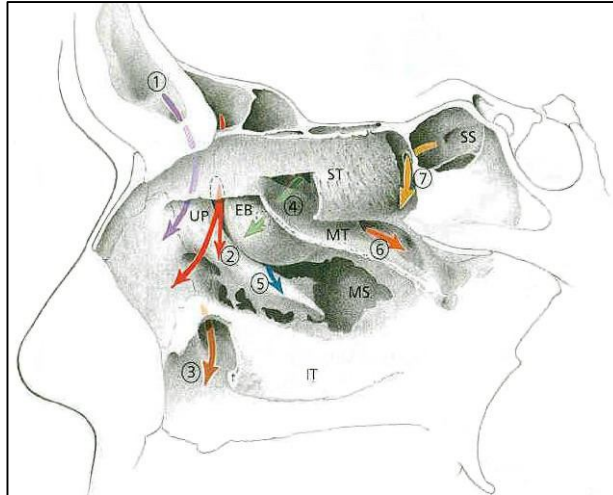
Sinusi predstavljaju četiri parne šupljine ispunjene vazduhom u kostima lica i lobanje, po kojima su i dobili ime. Preko odgovarajućih otvora, kraćih ili dužih kanala, sinusne šupljine komuniciraju sa nosnom šupljinom pa se često označavaju kao nazo-paranasalni kompleks. Prednju grupu paranazalnih sinusa čine maksilarni, frontalni i prednji etmoidalni sinusi, čiji ostijumi zajedno sa etmoidalnim infundibulumom, hiatusom semilunarisom i srednjim nosnim hodnikom čine ostiomeatalni kompleks (*Slika 1.*).



Slika 1. Ostiomeatalni kompleks (*F - sinus frontalis, E - sinus ethmoidalis, M - sinus maxillaris, be - bulla ethmoidalis, hs - hiatus semilunaris, cnm - concha nasalis media i pu - processus uncinatus*)

Zadnju grupu paranazalnih sinusa čine zadnji etmoidalni i sfenoidalni sinusi, čiji ostijumi se nalaze u gornjem nosnom hodniku odnosno sfenoetmoidalnom recesusu (*Slika 2.*). Granicu između prednje i zadnje grupe sinusa na lateralnom zidu nosne šupljine čini pripoj srednje nosne školjke. Sinusne šupljine su u bliskom kontaktu sa

važnim anatomskim strukturama orbite i prednje lobanjske jame, što je od velikog značaja zbog mogućnosti širenja infekcije i nastanka egzokranijalnih i endokranijalnih komplikacija.



Slika 2. Drenaža paranazalnih sinusa (1 - ductus nasofrontalis, 2 - prednje etmoidalne ćelije, 3 - ductus nasolacimalis, 4 - retrobularne etmoidalne ćelije, 5 - ostium sinus maxillaris, 6 - zadnje etmoidalne ćelije, 7 - ostium sinus sphenoidalis, SS - sinus sphenoidalis, ST - concha nasalis superior, MT - concha nasalis media, IT - concha nasalis inferior, MS - sinus maxillaris, UP - processus uncinatus i EB - bulla ethmoidalis)

Paranasalni sinusi su obloženi sluznicom koja je u kontinuitetu sa sluznicom nosa, a epitel je pseudoslojeviti cilindrični sa trepljama (cilijama). Peharaste ćelije i seromukozne žlezde stvaraju sekret koji održava sluznicu vlažnom i čini njen prekrivač. Najvažniju ulogu u transportu mukusa imaju cilije, a mukocilijarni transport predstavlja osnovni mehanizam neimunološke odbrane sluznice nosa i paranazalnih sinusa (1).

Ostiomeatalni kompleks predstavlja funkcionalnu jedinicu od najvećeg značaja u patogenezi rinosinuzitisa. Ključni element za dobru aeraciju i drenažu paranazalnih sinusa jeste održavanje prohodnosti sinusnih ostijuma. Na prohodnost ostijuma značajno utiču količina i sastav mukusa. Problemi se javljaju u slučaju infekcije kada je ostijum sinusa suviše mali za povećanu količina sekreta ili je mukocilijarni transport oslabljen. Tada dolazi do staze sekreta, nemogućnosti eliminacije bakterija i nastanka odnosno pogoršanja već postojeće inflamacije. Oslabljena aeracija sinusa dovodi do još

izraženije cilijarne disfunkcije i nastaje *circulus vitiosus* koji je teško prekinuti, a ukoliko stanje potraje može rezultirati hroničnim rinosinuzitisom. Ipak, čini se da je uloga opstrukcije sinusnih ostijuma kao patogenetskog mehanizma manje izražena kod hroničnog nego kod akutnog rinosinuzitisa.

2. Definicija i klasifikacija rinosinuzitisa

2.1. Bazični kriterijumi

Rinosinuzitisi predstavljaju značajan problem zdravstva i veruje se da su incidenca i prevalenca u stalnom porastu. Prema različitim izvorima, troškovi lečenja rinosinuzitisa predstavljaju veliki ekonomski teret za društvo (2-4). Dijagnostikom i lečenjem rinosinuzitisa se bave lekari primarne zdravstvene zaštite, otorinolaringolozi, pedijatri, alergolozi, pulmolozi i drugi. Prema nekim studijama 87% pacijenata koji zahtevaju dijagnostiku i lečenje rinosinuzitisa najpre se obrate lekarima primarne zdravstvene zaštite (5). Podaci pokazuju da se 33-50% pregleda u okviru primarne zdravstvene zaštite obavi zbog infekcije gornjih respiratornih puteva (6). Većina lekara primarne zdravstvene zaštite nema dovoljno iskustva i ne poseduje instrumente i opremu za dodatne dijagnostičke procedure, kao što je na primer endoskopija nosa. Takođe, skupa dijagnostika kao što je kompjuterizovana tomografija (CT) paranazalnih sinusa nije potrebna u svakom pojedinačnom slučaju. Zbog toga je često inicijalni tretman većine formi rinosinuzitisa empirijski.

Iz navedenih razloga, odavno je postojala potreba za prihvatljivom definicijom rinosinuzitisa koja bi predstavljala osnovu za lečenje, dalje izučavanje i bolje razumevanje ovog značajnog problema. Takođe, neophodno je bilo odrediti uniformne dijagnostičke kriterijume kako bi postojala efikasnija komunikacija i razmena informacija između lekara, kao i uniformno izveštavanje o ovom čestom oboljenju. Dakle, definicija i kriterijumi za postavljanje kliničke dijagnoze rinosinuzitisa morali su biti prilagođeni lekarima različitih profila, uključujući i lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Zbog toga je od strane *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS)* 1996. godine formirana radna grupa *Task Force on Rhinosinusitis*, sa ciljem da se utvrde radna definicija i kriterijumi za postavljanje kliničke dijagnoze rinosinuzitisa. Ustanovljena radna definicija je rezultat pregleda literature i kombinacije kliničkog i istraživačkog iskustva članova tima *Task Force on Rhinosinusitis*. Definicija

je predmet periodičnih revizija, a to je otprilike svakih tri do pet godina. Izglasana je nakon opširne diskusije 17. avgusta 1996. godine i odobrena od strane *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS)*, *American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA)* i *American Rhinologic Society (ARS)* (7).

Rinosinuzitis može klinički da se definiše kao stanje koje se manifestuje inflamatornim odgovorom sluznice (moguće i neuroepitela) i eventualno periosta i kosti kavuma nosa i paranazalnih sinusa. Tečnost unutar ovih šuljina je dinamičnog karaktera, u skladu sa dinamikom patoloških promena mekih tkiva i kosti kavuma nosa i paranazalnih sinusa.

Klinički simptomi rinosinuzitisa uključuju sledeće: nazalnu opstrukciju, nazalnu/postnazalnu sekreciju, facijalni bol/pritisak, facijalnu kongestiju/punoću, hiposmiju/anosmiju, glavobolju, foetor ex ore, malaksalost/umaranje, dentalni bol, kašalj, bolove/pritisak/punoću u ušima i temperaturu. Oni su po kliničkom značaju podeljeni na major i minor faktore, verujući da je to od najvećeg značaja za preciznu kliničku dijagnozu svih formi rinosinuzitisa kod odraslih. Pomenutim simptomima pridodat je i nalaz purulentnog sekreta u kavumu nosa kao jedan od najvažnijih kliničkih znakova koji govori u prilog rinosinuzitisa (*Tabela 1.*).

Tabela 1. Simptomi i znaci rinosinuzitisa

<i>Major faktori</i>	<i>Minor faktori</i>
1. Nazalna opstrukcija	1. Glavobolja
2. Nazalna/postnazalna sekrecija	2. Foetor ex ore
3. Purulentan sekret u kavumu nosa	3. Kašalj
4. Facijalni bol/pritisak	4. Dentalni bol
5. Facijalna kongestija/punoća	5. Malaksalost/umaranje
6. Hiposmija/anosmija	6. Bol/pritisak/punoća u ušima
7. Temperatura	7. Temperatura

Klinička dijagnoza rinosinuzitisa se postavlja na osnovu prisustva dva major faktora ili jednog major i dva minor faktora. Treba naglasiti da facijalni bol/pritisak i temperatura sami po sebi nisu dovoljan kriterijum za kliničku dijagnozu rinosinuzitisa, ukoliko nije prisutan bar još jedan major faktor. Temperatura je major faktor za akutni rinosinuzitis, a minor faktor za subakutni i hronični rinosinuzitis.

Na bazi svega iznetog, članovi radne grupe *Task Force on Rhinosinusitis* su zaključili da na osnovu toka oboljenja odnosno vremenskog aspekta trajanja simptoma i prisustva opisanih major i minor faktora postoji pet različitih vrsta rinosinuzitisa kod odraslih, a to su:

- Akutni rinosinuzitis
- Subakutni rinosinuzitis
- Rekurentni akutni rinosinuzitis
- Hronični rinosinuzitis
- Akutna egzacerbacija hroničnog rinosinuzitisa

2.1.1. Akutni rinosinuzitis

Akutni rinosinuzitis se karakteriše naglim početkom simptoma i trajanjem do četiri nedelje, a završava se obično kompletnim izlečenjem. Klinička dijagnoza se postavlja na osnovu prisustva dva ili više major faktora odnosno jednog major i dva minor faktora. Nalaz purulentnog sekreta u kavumu nosa je veoma pouzdan kriterijum za dijagnozu akutnog rinosinuzitisa. Prisustvo samo jednog major faktora ili samo dva minor faktora uključuje akutni rinosinuzitis u diferencijalnu dijagnozu. Facijalni bol i temperatura u odsustvu drugih major simptoma i znakova nisu dovoljni za kliničku dijagnozu rinosinuzitisa. Pogoršanje simptoma nakon pet dana, trajanje simptoma duže od 10 dana, ili pojava novih i netipičnih simptoma, ukazuju da se verovatno radi o akutnom bakterijskom rinosinuzitisu.

2.1.2. Subakutni rinosinuzitis

Subakutni rinosinuzitis predstavlja nastavak i prirodni tok akutnog rinosinuzitisa koji nije izlečen. Ovo stanje se dijagnostikuje nakon četiri nedelje trajanja akutnog rinosinuzitisa i traje do 12 nedelja. *Task Force on Rhinosinusitis* smatra da subakutni rinosinuzitis ne postoji kao poseban histopatološki entitet, ali je stanje koje može opravdati drugačiji tretman u odnosu na akutni i hronični rinosinuzitis. Bez obzira da li su bolesnici sa subakutnom formom rinosinuzitisa lečeni u akutnoj fazi ili ne, simptomatologija je slabije izražena u odnosu na akutnu formu. Tako, za razliku od akutnog rinosinuzitisa, temperatura predstavlja minor faktor u postavljanju kliničke

dijagnoze subakutnog rinosinuzitisa. Major i minor faktori potrebni za dijagnozu subakutnog rinosinuzitisa i hroničnog rinosinuzitisa su identični. Nakon adekvatnog medikamentoznog tretmana subakutnog rinosinuzitisa obično dolazi do potpune rezolucije simptoma.

2.1.3. Rekurentni akutni rinosinuzitis

Rekurentni akutni rinosinuzitis se karakteriše ponavljanim epizodama akutnog rinosinuzitisa sa kliničkim simptomima i znacima koji se pogoršavaju nakon pet dana ili traju duže od 10 dana. Svaka epizoda traje obično sedam do 10 dana, a najduže četiri nedelje. Da bi kriterijum za postavljanje dijagnoze rekurentnog akutnog rinosinuzitisa bio upotpunjen, potrebne su najmanje četiri ovakve epizode u toku jedne godine. Između epizoda ne postoje klinički simptomi i znaci bolesti. Ostali dijagnostički kriterijumi su isti kao kod akutnog rinosinuzitisa. Ovu formu vidamo često kod osoba sa lokalnim i/ili opštim predisponirajućim faktorima za nastanak rinosinuzitisa.

2.1.4. Hronični rinosinuzitis

Hronični rinosinuzitis se karakteriše trajanjem simptoma i/ili znakova inflamacije duže od 12 uzastopnih nedelja. Klinička dijagnoza se postavlja na osnovu prisustva dva ili više major faktora odnosno jednog major i dva minor faktora. Prisustvo samo jednog major faktora ili samo dva minor faktora uključuje hronični rinosinuzitis u diferencijalnu dijagnozu. Facijalni bol i/ili pritisak u odsustvu drugih major faktora nije dovoljan kriterijum za kliničku dijagnozu rinosinuzitisa. Ovu kliničku formu takođe često srećemo kod osoba sa lokalnim i/ili opštim predisponirajućim faktorima za nastanak rinosinuzitisa.

2.1.5. Akutna egzacerbacija hroničnog rinosinuzitisa

Akutna egzacerbacija hroničnog rinosinuzitisa predstavlja iznenadno pogoršanje postojećih ili pojavu novih simptoma u okviru hroničnog rinosinuzitisa. Za razliku od akutnog rekurentnog rinosinuzitisa gde između epizoda postoji kompletna rezolucija kliničkih simptoma i znakova, ovde to nije slučaj. Uz akutni rinosinuzitis, ova forma najčešće daje egzokranijalne i endokranijalne rinosinusogene komplikacije.

2.2. Redefinisanje hroničnog rinosinuzitisa

Kriterijumi za kliničku dijagnozu i klasifikaciju rinosinuzitisa se zasnivaju na prisustvu određenih simptoma i znakova označenih kao major i minor faktori odnosno na vremenskom periodu prisustva tih simptoma i znakova. Ovi kriterijumi su prilično dobri u postavljanju kliničke dijagnoze akutnog rinosinuzitisa, ali ne pružaju istu pouzdanost kada je u pitanju hronični rinosinuzitis. Hronični rinosinuzitis je termin koji se koristi u opisu brojnih kliničkih entiteta koji se karakterišu hroničnim simptomima nosno-sinusne inflamacije ili infekcije, tako da pre možemo govoriti o sindromu nego o zasebnom oboljenju. Brojna istraživanja su pokazala diskrepancu između subjektivnih tegoba pacijenata i objektivnog nalaza endoskopije nosa i CT-a paranazalnih sinusa kod hroničnog rinosinuzitisa. Zbog toga je klinička dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa bazirana skoro isključivo na simptomima pacijenata zahtevala izvesno redefinisane.

Stankiewicz i Chow (8,9) su pokazali da čak 53% pacijenata sa kliničkom dijagnozom hroničnog rinosinuzitisa baziranoj na simptomima nema evidenciju bolesti na CT-u. Negativan endoskopski nalaz su konstatovali kod 70% pacijenata. Zaključili su da endoskopski i CT nalaz koreliraju jer skoro 80% ispitanika sa negativnim endoskopskim nalazom nema evidenciju bolesti na CT-u ili je pak taj nalaz minimalan. Shodno tome, preko 50% pacijenata sa kliničkom dijagnozom hroničnog rinosinuzitisa ne zahteva dugotrajan antibiotski tretman jer je on opravdan samo kod dokazanog rinosinuzitisa.

Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP) je 2002. godine formiralo radnu grupu *Chronic Rhinosinusitis Task Force* sa ciljem da se razviju i odrede pouzdaniji dijagnostički kriterijumi i preciznija definicija hroničnog rinosinuzitisa. Zaključak radne grupe je bio sledeći: hronični rinosinuzitis obuhvata grupu oboljenja koja se karakterišu inflamacijom sluznice nosa i paranazalnih sinusa u trajanju od najmanje 12 uzastopnih nedelja (10,11). Ova nova definicija se sastoji iz tri važna dela. Prvi deo govori o hroničnom rinosinuzitisu kao sindromu odnosno grupi oboljenja. Drugi deo definicije govori o inflamatornom procesu sluznice nosa i paranazalnih sinusa koji može, ali i ne mora biti udružen sa infekcijom. Treći deo se odnosi na vremenski period prisustva simptoma, koji iznosi najmanje 12 uzastopnih nedelja. Nova, dopunjena definicija hroničnog rinosinuzitisa je odobrena od strane *AAO-HNS*, *AAOA*, *ARS* i *SAHP*.

Osim redefinisanja hroničnog rinosinuzitisa, dopunjeni su i dijagnostički kriterijumi za hronični rinosinuzitis u oblasti kliničkog i istraživačkog rada.

Kriterijumi za postavljanje kliničke dijagnoze hroničnog rinosinuzitisa po preporuci *SAHP* su sledeći:

1. Simptomatologija i/ili fizikalni nalaz koji se održavaju u kontinuitetu više od 12 nedelja

2. Jedan od sledećih znakova inflamacije mora biti prisutan u skladu sa simptomima koji karakterišu hronični rinosinuzitis:

- Purulentan sekret, polipi ili polipoidno izmenjena sluznica kavuma nosa otkriveni prednjom rinoskopijom ili endoskopskim pregledom nosa
- Edem i/ili hiperemija u srednjem nosnom hodniku otkriveni endoskopskim pregledom nosa
- Generalizovani ili lokalizovani edem, hiperemija ili granulaciono tkivo
 - ukoliko ove promene nisu prisutne u srednjem nosnom hodniku, za potvrdu dijagnoze rinosinuzitisa potrebna je radiološka dijagnostika*
- Radiološka dijagnostika
 - *CT* može da otkrije lokalizovano ili difuzno zadebljanje sluznice, promene na koštanim strukturama ili nivo tečnosti u sinusima
 - nativna radiografija paranazalnih sinusa (*RTG* projekcija po *Waters-u*) otkriva zadebljanje sluznice sinusa veće od 5 mm ili zasenčenje sinusa (delimično ili potpuno); nivo tečnosti u sinusima pre ukazuje na akutni rinosinuzitis, ali se viđa i kod hroničnog**
 - nuklearna magnetna rezonanca (*MRI*) se ne preporučuje kao alternativa *CT-u* u rutinskoj dijagnostici hroničnog rinosinuzitisa

** stanja poput hroničnog alergijskog rinitisa mogu imati ovakav nalaz i ne moraju biti udružena sa rinosinuzitisom; u ovakvim slučajevima je za potvrdu dijagnoze potrebna radiološka dijagnostika*

*** nativna radiografija paranazalnih sinusa bez znakova navedenih gore (sekret, edem polipi, itd.) nije dovoljan dijagnostički kriterijum, a osim toga ima nisku senzitivnost i specifičnost*

Dakle, predloženo je da se klinička dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa podjednako oslanja kako na simptome, tako i na fizikalni nalaz za određeni vremenski

period. Ukoliko se na ovaj način ne može sa sigurnošću utvrditi dijagnoza, potrebno je uraditi endoskopsko i/ili radiološko ispitivanje.

Dijagnostički kriterijumi u istraživačkom radu su rigorozniji i podrazumevaju upotrebu *CT*-a paranazalnih sinusa ili fotoendoskopsku dokumentaciju kod svih ispitanika. Na taj način se postavlja sigurna dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa, kao i osnova za dalje ispitivanje i praćenje rezultata lečenja.

2.3. Savremeni stavovi

2.3.1. Opšta razmatranja

Tokom poslednje decenije razvile su se brojne preporuke i vodiči u cilju postizanja konsenzusa o epidemiologiji, dijagnostici i tretmanu rinosinuzitisa i nosnosinusne polipoze. Tako je 2005. godine na inicijativu *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)* publikovan prvi *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP³OS)*, koji je odobren od strane *European Rhinologic Society (ERS)* (12,13). Ciljevi su bili da se razmotri ono što je do sada poznato u vezi rinosinuzitisa i polipoze nosa, da se daju preporuke vezane za dijagnozu i tretman, kao i da se razmotre mogućnosti daljeg napretka u istraživanju u ovoj oblasti.

Kontinuirana istraživanja iz ove oblasti i nova saznanja uslovlila su reviziju i dopunu prve verzije *EP³OS*. Publikacija *EP³OS2007* (14) je naročito doprinela boljem razumevanju i lečenju akutnog rinosinuzitisa, smanjenju nepotrebnog korišćenja radiološke dijagnostike, smanjenju prekomerne upotrebe antibiotika, kao i poboljšanju lečenja upotrebom nazalnih glukokortikoida.

Nakon ove publikacije usledila je još jedna revizija koja je rezultirala sada aktuelnom publikacijom *EPOS2012* (15). Kriterijumi za uključivanje publikacija u aktuelnu analizu su restriktivniji i uglavnom fokusirani na randomizirane kontrolisane studije, kao i studije publikovane nakon 2007. godine. Zbog razlike u etiologiji, patofiziologiji i pricipima lečenja, autori su odlučili da u okviru publikacije *EPOS2012* hronični rinosinuzitis sa i bez polipa u nosu kod odraslih razmatraju kroz odvojena poglavlja.

2.3.2. Klinička definicija rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

Rinosinuzitis (uključujući nosno-sinusnu polipozu) se definiše kao:

- Inflamacija sluznice nosa i paranazalnih sinusa koja se karakteriše prisustvom ≥ 2 simptoma, od kojih je jedan od simptoma nazalna opstrukcija/kongestija ili nazalna/postnazalna sekrecija
 - ± facijalni bol/pritisak
 - ± hiposmija/anosmija

i/ili

- Endoskopski nalaz
 - polipa u nosu i/ili
 - muko-purulentnog sekreta prvenstveno u srednjem nosnom hodniku i/ili
 - edema/mukozne opstrukcije prvenstveno u srednjem nosnom hodniku

i/ili

- *CT* nalaz
 - promena na sluznici u predelu ostiomeatalnog kompleksa i/ili sinusa

2.3.2.1. Težina bolesti

Subjektivnu težinu bolesti označava sam pacijent na vizuelnoj analognoj skali (*VAS*) odgovorom na pitanje koliko su izraženi simptomi rinosinuzitisa/polipoze nosa. Na osnovu vrednosti *VAS* skora (0-10 cm) sveukupna težina bolesti može da se okarakteriše kao:

- Blago izražena (*VAS* = 0-3)
- Umereno izražena (*VAS* > 3-7)
- Jako izražena (*VAS* > 7-10)

Smatra se da težina bolesti sa vrednostima na *VAS* > 5 utiče na kvalitet života bolesnika (16).

2.3.2.2. Trajanje bolesti

U odnosu na trajanje bolesti, prema preporukama *EPOS2012* može se govoriti o dve forme rinosinuzitisa:

- Akutni (<12 nedelja uz kompletnu rezoluciju simptoma)
- Hronični (≥12 nedelja bez kompletne rezolucije simptoma)

2.3.2.3. Kontrola bolesti

Osnovni cilj u lečenju rinosinuzitisa i polipoze nosa je postizanje i održavanje kliničke kontrole bolesti. Ta kontrola se definiše kao odsustvo simptoma ili prisustvo slabije izraženih simptoma, prisustvo zdrave ili skoro zdrave sluznice nosa i sinusa i primena eventualno lokalne medikacije (*Tabela 2.*).

Tabela 2. Procena kliničke kontrole hroničnog rinosinuzitisa u poslednjih mesec dana (preporuka EPOS2012)

<i>Karakteristike</i>	<i>Kontrola bolesti (sve navedene karakteristike)</i>	<i>Delimična kontrola bolesti (≥ 1 karakteristika prisutna)</i>	<i>Bez kontrole bolesti (prisutno ≥ 3 karakteristike bolesti sa delimičnom kontrolom)</i>
Nazalna opstrukcija	Odsutna/slabo izražena	Prisutna više dana tokom nedelje	
Nazalna/postnazalna sekrecija	Slabo izražena i mukozna	Mukopurulentna, prisutna više dana tokom nedelje	
Facijalni bol/glavobolja	Odsutni/slabo izraženi	Prisutni	
Čulo mirisa	Normalno/malo oslabljeno	Oslabljeno	
Poremećaj spavanja/zamor	Slabo izraženi	Izraženi	
Endoskopija nosa	Zdrava/skoro zdrava sluznica	Izmenjena sluznica (polipi, mukopurulentni sekret, inflamacija)	
Sistemska medikacija za kontrolu bolesti	Nije potrebna	Kurs antibiotika/sistemskih kortikosteroida u poslednja 3 meseca	Dugotrajna primena antibiotika/sistemskih kortikosteroida u poslednjih mesec dana

2.3.2.4. Definicija rinosinuzitisa koji je težak za lečenje

Bolesnici kod kojih nije postignut prihvatljivi nivo kontrole bolesti uprkos adekvatnog hirurškog lečenja, tretmana intranazalnim glukokortikoidima i dva kratka kursa antibiotika ili sistemskih glukokortikoida u poslednjih godinu dana, mogu se smatrati bolesnicima koji imaju rinosinuzitis težak za lečenje.

2.3.3. Definicija za primarnu zdravstvenu zaštitu i epidemiološke studije

Za epidemiološke studije i primarnu zdravstvenu zaštitu definicija rinosinuzitisa je bazirana na simptomima i ne uključuje otorinolaringološki pregled i radiološku dijagnostiku. Ispitivanje se može obaviti putem intervjua ili telefonskog razgovora.

2.3.4. Definicije za upotrebu u istraživačkom radu

U istraživačkom radu, naročito kada je u pitanju hronični rinosinuzitis, neophodan je endoskopski pregled nosa u cilju jasnog diferenciranja podgrupa sa i bez polipa u nosu. Takođe se uzima u obzir prethodno hirurško lečenje.

2.3.4.1. Definicija hroničnog rinosinuzitisa bez prethodnog hirurškog lečenja

Hronični rinosinuzitis sa polipozom nosa podrazumeva endoskopski nalaz polipa obostrano u srednjem nosnom hodniku.

Hronični rinosinuzitis bez polipoze nosa podrazumeva da nema endoskopski vidljivih polipa u srednjem nosnom hodniku.

2.3.4.2. Definicija hroničnog rinosinuzitisa nakon hirurškog lečenja

Prethodno hirurško lečenje narušava anatomiju lateralnog zida nosa, a prisustvo polipa se definiše kao bilateralne pedunkulirane lezije šest meseci nakon operativnog lečenja, otkrivene endoskopskim pregledom. Promene na sluznici koje nisu jasno formirani polipi smatraju se hroničnim rinosinuzitisom.

2.3.4.3. Komorbiditeti za subanalizu

Sledeće komorbiditete treba razmatrati kroz subanalizu:

- Intolerancija aspirina
- Astma/bronhijalna hiperreaktivnost/hronična opstruktivna bolest pluća/bronhiektazije
- Imunoglobulin-E (*IgE*) zavisna alergija

2.3.4.4. Komorbiditeti za isključenje iz opštih studija

Sledeće komorbiditete treba isključiti iz opštih studija, ali oni mogu biti predmet specifičnih studija hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa:

- Cistična fibroza
- Imunodeficijencija
- Primarna cilijarna diskinezija
- Gljivična oboljenja
- Sistemski vaskulitis i granulomatozna oboljenja
- Kokainski zavisnici
- Neoplazme

3. Etiopatogeneza hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

Hronični rinosinuzitis je klinički sindrom koji se karakteriše perzistentnom inflamacijom sluznice nosa i sinusa. Inflamacija koja se događa na mestu interakcije sa spoljnom sredinom sugerise na još uvek nepotvrđenu hipotezu da je hronični rinosinuzitis rezultat neadekvatnog ili prekomernog imunog odgovora na spoljašnje stimulse. Ranije korišćen termin „sinuzitis“ je zamenjen terminom „rinosinuzitis“, što znači da spoljašnji stimulusi najpre deluju na sluznicu nosa, a zatim direktno ili indirektno na sluznicu sinusa. U nekim slučajevima, kao na primer kod dentogenog sinuzitisa, ovaj patomehanizam je obrnut pa inflamacija najpre zahvata sluznicu sinusa, a zatim sekundarno sluznicu nosa. Hronični rinosinuzitis može u retkim slučajevima da se razvije sekundarno na već postojeću inflamaciju u sluznici, a bez spoljašnjih stimulusa (*Wegener-ova granulomatoza*, *sarkoidoza*). Na kraju, hronični rinosinuzitis može da bude udružen sa posebnim genetskim faktorima domaćina (cistična fibroza) ili sistemskom imunodeficijencijom. Ipak, u većini slučajeva etiologija i patogeneza ostaju nejasni pa govorimo o idiopatskom hroničnom rinosinuzitisu.

Ranije se smatralo da je idiopatski hronični rinosinuzitis završni stadijum nepotpuno izlečenog akutnog rinosinuzitisa (oblik bez polipa) ili posledica izražene atopije (oblik sa polipima). Vremenom su nastale nove teorije, pa tako „fungalna“ hipoteza objašnjava etiopatogenezu hroničnog rinosinuzitisa prekomernom imunom reakcijom domaćina na gljivice iz roda *Alternaria* (17,18). Iako je većina istraživača

odbacila osnovne principe ove teorije, veruje se da gljivice ipak igraju određenu ulogu kod pojedinih formi rinosinuzitisa.

Eikosanoidi su molekuli sa imunološkim i inflamatornim karakteristikama koji nastaju oksidativnim metabolizmom arahidonske kiseline (19,20). Poremećaji u ovom metaboličkom putu su udruženi sa aspirin-intolerantnom polipozom nosa, ali takođe mogu biti potencijalno i u osnovi aspirin-tolerantne polipoze nosa. Postoji nekoliko familija klasičnih eikosanoida sa posebnim karakteristikama: leukotrieni, prostaglandini (*PGD2*, *PGE2*, *PGF2*), prostaciklin (*PGI2*) i tromboksan (*TXA2*). Takođe su važni lipoksani, koji spadaju u ne-klasične eikosanoide. Uopšteno, *PGE2* i lipoksani imaju anti-inflamatorne efekte, dok ostali imaju pro-inflamatorne efekte. Pretpostavlja se da kao rezultat poremećaja metabolizma arahidonske kiseline dolazi do regulacije „na gore“ pro-inflamatornih leukotriena i regulacije „na dole“ anti-inflamatornih prostagladina *PGE2*. Ovakva pro-inflamatorna okolina koja je možda modifikovana kolonizovanim *Staphylococcus aureus*-om može biti centralna u etiologiji polipoze nosa (21). Entuzijazam vezan za ovu teoriju nije opravdan kliničkom efikasnošću inhibitora leukotriena. Hipoteza „stafilokoknog superantigena“ ističe značaj egzotoksina u etiopatogenezi polipoze nosa, ali ostaje nejasno zašto efekti superantigena mogu da se dokažu samo kod otprilike polovine bolesnika sa polipozom nosa (22).

Na osnovu novijih istraživanja pretpostavlja se da je inflamacija kod idiopatskog hroničnog rinosinuzitisa prvenstveno rezultat disfunkcionalne interakcije domaćin-okolina, pa je tako nastala hipoteza „imune barijere“ (23). Defekt u koordinisanju između mehaničke barijere i/ili urođenog imunog odgovora sino-nazalnog epitela teoretski rezultira mikrobnom kolonizacijom, oštećenjem barijere i kompenzatornim imunim odgovorom. Prekomeran i/ili neadekvatan *Th2* adaptivni imuni odgovor može dalje da kompromituje funkciju barijere i oslabi urođeni imunitet formirajući na taj način *circulus vitiosus*.

Oštećenje epitela i/ili disfunkcija barijere domaćina, kolonizacija *Staphylococcus aureus*-om i efekti egzotoksina na multiple ćelije, kao i modeliranje metabolizma arahidonske kiseline, objašnjavaju zašto su novije hipoteze manje u konfliktu nego što to možda izgleda. Identifikacija egzogenih agenasa i faktora sredine koji aktiviraju sekundarne inflamatorne mehanizme predstavlja predmet dugogodišnjih istraživanja.

4. Teorije nastanka nosno-sinusne polipoze

Još u 19. veku nastale su neke od teorija patogeneze nosno-sinusne polipoze. *Billroth* je smatrao da su polipi nosa adenomi, a *Hopmann* ih je interpretirao kao meke fibrome. Obe teorije su tokom 19. veka odbačene. Teorija nekrotizirajućeg etmoiditisa takođe nije podržana jer su kasnija istraživanja pokazala odsustvo nekroze kosti u etmoidalnom sinusu. Zatim su usledile glandularno-cistična teorija, teorija mukoznog eksudata i teorija cistične dilatacije i opstrukcije krvnih sudova. Međutim, kasnije je dokazano da histološke promene na kojima se ove teorije baziraju nastaju zapravo kada je polip već formiran. Teorija blokade i teorija periflebitisa i perilimfangitisa se zasnivaju na prisustvu difuznog edema u stromi i hroničnih vaskularnih promena u sluznici nosa.

Bernstein i sar. (24,25) nalaze promene u bioelektricitetu natrijumskih i hloridnih kanala sluznice nosa, što može biti rezultat inicijalne inflamacije koja dovodi do edema. Teorija vazomotornog disbalansa se bazira na postulatu povećane vaskularne permeabilnosti i oslabljene vaskularne regulacije, što doprinosi da efekti produkata mast-ćelija, pre svega histamina, budu prolongirani u stromi polipa. Rezultat je izražen edem koji se povećava opstrukcijom venske drenaže, što je naročito važno u predelu peteljke polipa (15,26,27). Teorija rupture epitela objašnjava da usled edema ili povećanog turgora tkiva kod alergije ili infekcije dolazi do prolapsa lamine proprije i formiranja polipa. Efekti gravitacije i već pomenute opstrukcije venske drenaže dovode do uvećanja polipa (27). Sve navedene teorije bazirane na difuznom edemu ne mogu da objasne zašto polipi nastaju samo u određenoj regiji sluznice nosa.

5. Hronični rinosinuzitis sa i bez polipa u nosu - isti ili različiti entiteti?

5.1. Kliničko-histološki aspekti

Rinosinuzitisi predstavljaju heterogenu grupu oboljenja različite etiopatogeneze. Do danas nije razjašnjeno da li se akutni rekurentni rinosinuzitis obavezno razvija u hronični rinosinuzitis koji može naknadno da dovede do nastanka polipa u nosu ili se ovi klinički entiteti razvijaju nezavisno jedni od drugih. Iz didaktičkih razloga, kao i u cilju daljih istraživanja, poželjno je razlikovati pojedine kliničke entitete. Pa tako, danas obično govorimo o akutnom rinosinuzitisu, hroničnom rinosinuzitisu bez polipa u nosu i

hroničnom rinosinuzitisu sa polipima u nosu. Ne preporučuje se korišćenje termina „hronični hiperplastični rinosinuzitis“ jer on može da dovede do izvesnog preklapanja u okviru podgrupa hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa.

Hronični rinosinuzitisi sa i bez polipa u nosu često se posmatraju zajedno kao jedan entitet jer je teško jasno izdiferencirati oba entiteta bolesti (28-30). Oblik sa polipima u nosu se smatra podgrupom hroničnog rinosinuzitisa. Još uvek ne postoji odgovor na pitanje zašto dolazi do „baloniranja“ sluznice kod pacijenata sa polipima, a ne kod svih pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom. Polipoza nosa ima tendenciju recidiviranja, čak i ako se poboljša aeracija (31). Ovo može da bude odraz posebnih karakteristika sluznice kod pacijenata sa polipozom nosa koje tek treba da se utvrde.

Dosadašnja istraživanja nisu do kraja razjasnila da li su hronični rinosinuzitis sa i bez polipa u nosu dva različita stadijuma u evoluciji iste bolesti ili se možda od samog početka radi o različitim kliničkim i histološkim entitetima bolesti. *Polzehl i sar.* (32) su ispitivali kliničke, histopatološke i imunohistohemijske karakteristike kod dve grupe bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. U jednoj grupi su bili bolesnici bez polipa u nosu, a u drugoj bolesnici sa malim polipima lokalizovanim u infundibulumu srednjeg nosnog hodnika (rani stadijum polipa). Ispitivane grupe bolesnika se nisu značajno razlikovale po vrednostima *CT* skora i jačini pojedinih simptoma (nazalna opstrukcija, sekrecija iz nosa, kašalj, osećaj pritiska u licu), ali je hiposmija bila češća u grupi bolesnika sa polipima u infundibulumu. Semikvantitativna histološka analiza sluznice prednjeg etmoidalnog sinusa je pokazala da bolesnike sa polipima ranog stadijuma karakteriše znatno izraženiji edem u stromi, kao i ukupni zapaljenski infiltrat. Osim toga, ova grupa bolesnika se karakteriše i značajno većim brojem eozinofila i plazmocita u sluznici sinusa. Ovakvi rezultati ukazuju ne samo na kvantitativnu već i na kvalitativnu razliku u inflamatornom infiltratu između ove dve grupe bolesnika i govore više u prilog teoriji da se radi o različitim entitetima bolesti.

5.2. Predlog za novu podelu hroničnog rinosinuzitisa

U pojedinim studijama postoje pokušaji podele rinosinuzitisa i polipoze nosa na osnovu inflamatornih markera (33-37). Iako se u ovim studijama ističe izraženija eozinofilija i ekspresija interleukina-5 (*IL-5*) kod pacijenata sa polipozom nosa, takođe se ističe kontinuitet hroničnog inflamatornog procesa u kome se razlike mogu naći na krajevima spektra, ali se u određenom momentu ne može napraviti jasna podela.

S obzirom da definicija hroničnog rinosinuzitisa ne uzima u obzir postojanje različitih podtipova bolesti koji se karakterišu različitim stepenom težine i prognozom, moguća je pojava diskrepance između objektivnog nalaza, subjektivnih simptoma i rezultata hirurškog lečenja. *Kountakis i sar.* (38) su zaključili da intenzitet hroničnog rinosinuzitisa korelira sa prisustvom ili odsustvom polipa (klinički parametar) i prisustvom ili odsustvom tkivne eozinofilije (histološki marker). Oni su na osnovu kliničkih, histoloških, molekularnih i ćelijskih parametara predložili sledeću klasifikaciju hroničnog rinosinuzitisa po intenzitetu:

- Eozinofilni hronični hiperplastični rinosinuzitis (bolesnici sa polipima i tkivnom eozinofilijom)
- Neeozinofilni hronični hiperplastični rinosinuzitis (bolesnici sa polipima, ali bez tkivne eozinofilije)
- Eozinofilni hronični rinosinuzitis (bolesnici bez polipa, ali sa tkivnom eozinofilijom)
- Neeozinofilni hronični rinosinuzitis (bolesnici bez polipa i bez tkivne eozinofilije)

Bolesnike sa polipima i tkivnom eozinofilijom (>5 eozinofila u polju) karakterišu veće vrednosti endoskopskog i *CT* skora u poređenju sa bolesnicima koji imaju polipe, ali nemaju tkivnu eozinofiliju. Takođe, bolesnike bez polipa koji imaju tkivnu eozinofiliju karakterišu veće vrednosti endoskopskog i *CT* skora u poređenju sa bolesnicima koji nemaju polipe i tkivnu eozinofiliju.

6. Epidemiologija nosno-sinusne polipoze

Kao što je ranije rečeno, epidemiološke studije baziraju svoje rezultate na upitnicima i zbog toga podaci o prevalenci polipoze nosa dobijeni na ovaj način mogu biti precenjeni. Veliki polipi se lako otkrivaju prednjom rinoskopijom, dok je za otkrivanje manjih polipa neophodan endoskopski pregled nosa. Takođe, važno je istaći da postoje klinički „tihan“ ili preklinički slučajevi, kao i simptomatski slučajevi polipoze nosa. Asimptomatski polipi mogu ostati nedijagnostikovani sve dok se ne otkriju kliničkim pregledom. Sa druge strane, simptomatski polipi takođe mogu ostati nedijagnostikovani jer se ne otkriju prilikom rutinskog pregleda ili se pacijenti

jednostavno ne javljaju lekaru. Pojedina istraživanja su pokazala da jedna trećina pacijenata sa polipozom nosa ne traži savet lekara zbog svojih sino-nazalnih problema (39). Oni pacijenti koji se obraćaju lekaru imaju obično izraženiju polipozu nosa sa značajnom redukcijom disanja na nos i oslabljenim čulom mirisa (40).

U izveštaju *Johanssona i sar.* (41) prevalenca polipoze nosa u Švedskoj iznosi 2,7% u opštoj populaciji. Polipoza nosa je dijagnostikovana endoskopskim pregledom i češće je bila prisutna kod muškaraca, starijih osoba i astmatičara. Istraživanje u Koreji je pokazalo prevalencu polipoze nosa dijagnostikovane endoskopskim pregledom od 0,5% u opštoj populaciji (42). *Hedman i sar.* (43) su saopštili prevalencu polipoze nosa od 4,3% kod odraslih osoba u Finskoj. Ovo istraživanje je bilo sprovedeno u vidu upitnika i bazirano na pozitivnom ili negativnom odgovoru pacijenata na pitanje da li je kod njih otkrivena polipoza nosa. Upotrebom specifičnog upitnika, *Klossek i sar.* (39) su saopštili prevalencu polipoze nosa od 2,1% u Francuskoj.

U studijama na kadaverima prevalenca nazalnih polipa otkrivenih prednjom rinoskopijom je iznosila 2% (44). Nakon uklanjanja nazo-etmoidalnog bloka polipi su otkriveni kod 5 od 19 kadavera, a kombinacijom endoskopije sa endoskopskom sinus hirurgijom prevalenca polipa je bila 42% (45,46). Treba reći da je prosečna životna dob u ovim autopsijskim studijama bila 70-79 godina pa se može zaključiti da značajan broj pacijenata nije imao potrebu da se obrati lekaru ili polipi nisu bili dijagnostikovani.

Larsen i Tos u prospektivnoj studiji na populaciji u Danskoj procenjuju da je incidenca simptomatskih polipa 0,86 i 0,39 pacijenata na hiljadu u toku godine, posmatrano za muški i ženski pol ponaosob (47). Incidenca se povećava sa godinama i dostiže vrednosti od 1,68 i 0,82 pacijenta na hiljadu u toku godine, posmatrano za muški i ženski pol, u životnoj dobi 50-59 godina. Polipoza nosa se retko viđa u dečjem uzrastu, a postoje podaci o incidenci od 0,1% (48). Izuzetak predstavlja cistična fibroza koja je vrlo često udružena sa polipozom nosa.

7. Faktori udruženi sa nosno-sinusnom polipozom

7.1. „Oboljenja koja uzrokuju nastanak polipa u nosu“

Polipi u nosu predstavljaju krajnji rezultat inflamatornog procesa kod različitih oboljenja koja imaju multifaktoriјelnu etiologiju. Viđaju se kod bronhijalne astme, aspirinske intolerancije, hroničnog rinosinuzitisa, alergijskog fungalnog sinuzitisa, ali i

kod nekih kongenitalnih, genetski predisponiranih oboljenja kao što su cistična fibroza, *Kartagener*-ov sindrom (primarna cilijarna diskinezija, hronični rinosinuzitis, polipoza nosa, bronhiektazije, situs inversus), *Young*-ov sindrom (hronični rinosinuzitis, polipoza nosa i azoospermija) i *Churg-Strauss*-ov sindrom (astma, eozinofizija, temperatura, vaskulitis i granulom). Za pomenuta oboljenja je predložen naziv „oboljenja koja uzrokuju nastanak polipa u nosu“ (48). Karakterišu se izvesnim abnormalnostima sluznice gornjeg i/ili donjeg respiratornog trakta, a to su najčešće inflamacija sluznice, disfunkcija cilija (*Kartagener*-ov sindrom) i abnormalan sastav mukusa (cistična fibroza).

Kod pacijenata sa intolerancijom aspirina polipe nalazimo u 36-96% slučajeva, kod astmatičara u 7% (13% sa ne-atopijskom astmom i 5% sa atopijskom astmom), kod cistične fibroze u 25-40%, a kod hroničnog rinosinuzitisa u 2% slučajeva (5% kod nealergijskog i 1% kod alergijskog rinosinuzitisa). Kod alergijskog fungalnog rinosinuzitisa polipi se otkrivaju u 66-100% slučajeva. Oko 50% pacijenata sa *Churg-Strauss* sindromom ima polipozu nosa, dok 50% pacijenata sa polipozom nosa ima intoleranciju alkohola (26,48).

7.2. Alergija

Pojedina istraživanja su pokazala da 0,5-4,5% pacijenata sa alergijskim rinitisom ima polipozu nosa, što odgovara prevalenci u opštoj populaciji (49). *Kern i sar.* (50) su otkrili polipozu nosa kod 25,6% pacijenata sa alergijom, za razliku od 3,9% u kontrolnoj populaciji. Sa druge strane, prevalenca alergije kod pacijenata sa polipozom nosa u pojedinim istraživanjima varira od 10-64% (51-53). *Bachert i sar.* (54) su ustanovili vezu između nivoa ukupnih i specifičnih *IgE* antitela i eozinofilne infiltracije u polipima. Ovaj nalaz nije korelirao sa rezultatima kutanog prick testa. Ovo ukazuje da lokalni alergijski mehanizmi mogu igrati ulogu u patogenezi polipa. *Kramer i sar.* (55) nalaze podjednako povišen nivo *IgE* antitela u nazalnom sekretu pacijenata sa nealergijskom polipozom nosa i pacijenata sa alergijskim rinitisom bez polipoze nosa.

Iako je poznato da kutani prick test nije pouzdan u otkrivanju alergije na hranu, pozitivan intradermalni test na nutritivne alergene u jednom istraživanju je konstatovan kod 81% pacijenata sa polipozom nosa, dok je u kontrolnoj grupi iznosio 11% (56). Istraživanja bazirana na upitnicima su otkrila alergiju na hranu kod 22-31% pacijenata sa polipozom nosa, što je značajno više u odnosu na grupu pacijenata bez polipa

(39,57). Moguća uloga nutritivnih alergena u nastanku polipoze nosa svakako zahteva dalja istraživanja.

7.3. Bronhijalna astma

Sviranje u grudima i respiratorne smetnje su prisutne kod 31-42% pacijenata sa polipozom nosa, a bronhijalna astma kod 26% pacijenata sa polipozom nosa, za razliku od 6% u kontrolnoj grupi (39). Sa druge strane, kod astmatičara polipoza nosa je prisutna u 7% slučajeva, sa prevalencom od 13% kod ne-atopijske astme i 5% kod atopijske astme (48). U drugim istraživanjima 20-50% pacijenata sa polipozom nosa boluje od astme, dok je polipoza nosa otkrivena kod 20-40% astmatičara (26,58). Kod 69% pacijenata prvo se javlja astma, a nakon 9-13 godina polipoza nosa. U oko 10% slučajeva polipoza nosa i astma se javljaju istovremeno, a kod preostalih pacijenata se prvo javljaju polipi u nosu, a nakon 2-12 godina se razvija astma (59). Polipoza nosa je dva puta češća kod muškaraca, dok je polipoza nosa udružena sa astmom dva puta češća kod žena.

7.4. Intolerancija aspirina

Smatra se da 8-36% pacijenata sa polipozom nosa ima intoleranciju aspirina (60,61). Kod pacijenata sa intolerancijom aspirina polipozu nosa nalazimo u 36-96% slučajeva (48). Kliničku trijadu polipoze nosa, intolerancije aspirina i astme prvi su opisali *Widal i sar.* 1922. godine, a 1968. godine takođe je opisuju *Sampter i sar.* Ovu trijadu, poznatu i kao *ASA* trijas, nalazimo kod 36-39% pacijenata sa polipozom nosa (26,58). Ovi pacijenti obično nemaju atopiju, a prevalenca se povećava posle 40-te godine života.

7.5. Genetski faktori

Iako su mehanizmi uključeni u patogenezu nazalne polipoze nerazjašnjeni do kraja, postoje klinička i genetska istraživanja koja ukazuju na moguću genetsku predispoziciju.

Rugina i sar. (57) su u istraživanju na 224 pacijenta sa dokazanom polipozom nosa otkrili pozitivnu porodičnu anamnezu kod 52% pacijenata. *Greisner i sar.* (62) su

u istraživanju na 50 odraslih pacijenata sa polipozom nosa pronašli porodičnu predispoziciju kod 14% pacijenata. Sa druge strane, studije na monozigotnim blizancima nisu pokazale da se polipoza nosa javlja uvek kod oba blizanca, što ukazuje na mogući uticaj faktora životne sredine (63).

Skorija genetska istraživanja su otkrila značajnu korelaciju između određenih *HLA* (*human leukocyte antigen*) alela i polipoze nosa. *Luxenberger i sar.* (64) izveštavaju o vezi *HLA-A74* i polipoze nosa, dok *Molnar-Gabor i sar.* (65) ukazuju da pacijenti koji su nosioci *HLA-DR7-DQAI*0201* i *HLA-DR7-DQBI*0202* haplotipa imaju dva do tri puta veću mogućnost nastanka polipoze nosa.

7.6. Faktori okoline

Uloga faktora okoline u nastanku polipoze nosa nije jasna. Nije pronađena razlika u prevalenci polipoze nosa u vezi sa prebivalištem ili zagađenjem na radnom mestu (57). Jedna studija je otkrila značajno manji procenat pušača u populaciji pacijenata sa polipozom nosa u poređenju sa neselektovanom populacijom (15% prema 35%), dok druge studije to nisu potvrdile (39,57). Jedna studija čak izveštava o mogućoj vezi između korišćenja peći na drva kao primarnog načina grejanja i nastanka polipoze nosa (66).

8. Inflamatorni mehanizmi kod nosno-sinusne polipoze

8.1. Histopatologija i inflamatorne ćelije

Histomorfološke karakteristike tkiva polipa nosa uključuju često oštećenje pokrovnog epitela, zadebljanje bazalne membrane i edematoznu, ponekad fibrozno izmenjenu stromu sa redukovanim brojem krvnih sudova i sero-mukoznih žlezda i praktično odsutnim nervnim elementima (67,68). Stroma „zrelih“ polipa je uglavnom edematozna i sastoji se od fibroblasta i inflamatornih ćelija lokalizovanih oko „prazne“ pseudocistične formacije. U inflamatornom infiltratu polipa dominiraju *EG2* (aktivirani) eozinofili, koji su dominantna karakteristika 80% „Evropskih“ polipa, dok su limfociti i neutrofilni dominantne ćelije kod cistične fibroze i hroničnog rinosinuzitisa bez polipa (69). Osim toga, povećan broj aktiviranih T-ćelija i plazma-ćelija čini karakterističan sastav inflamatornog infiltrata polipa. Broj eozinofila je značajno veći kod pacijenata sa

polipima u odnosu na pacijente bez polipa i kontrolnu grupu, a dalje se povećava kod pacijenata sa bronhijalnom astmom i intolerancijom aspirina (54,70,71). Međutim, pojedina istraživanja na populaciji u Kini su pokazala da se stepen eozinofilne inflamacije u tkivu polipa ne razlikuje značajno u odnosu na kontrolnu grupu, kao i da je ovaj stepen značajno niži u poređenju sa polipima kod bele rase (72).

Proučavanjem polipa ranog stadijuma koji nisu veći od pet milimetara došlo se do određenih zaključaka (73). Brojni aktivirani eozinofili subepitelijalno formiraju „kapu“ iznad centralne pseudocistične regije, dok su mast-ćelije oskudne u tkivu polipa i lokalizovane u peteljci i mukozni koja je normalnog izgleda. Ovo je kontrast u odnosu na „zrele“ polipe kod kojih su degranulirane mast-ćelije i eozinofili često difuzno distribuirani u tkivu polipa. Takođe je primećeno deponovanje fibronektina oko eozinofila subepitelijalno i formiranje strukture slične mreži u centru polipa i unutar pseudociste. Zanimljivo, primećeno je i deponovanje albumina i drugih proteina plazme unutar pseudociste odnosno u okolini eozinofilne infiltracije. Ovo ukazuje da je centralno deponovanje proteina plazme regulisano subepitelijalnom eozinofilnom inflamacijom kao patogenetskim principom formiranja i rasta polipa.

Edematozni ili eozinofilni tip polipa je predominantni histološki tip sa incidencom od 86% (74). Neutrofilni ili fibro-inflamatorni tip se vidi u oko 7% svih slučajeva. Ovaj histološki tip se često nalazi kod cistične fibroze, sindroma primarne cilijarne diskinezije i *Young*-ovog sindroma (48). Neutrofilni polipi ne reaguju na glukokortikoidnu terapiju jer ne sadrže glukokortikoid-senzitivne eozinofile u svojoj stromi (26,58). Korelacija između stepena eozinofilije i glukokortikoidnog odgovora je povezana sa glukokortikoidnim receptorima na humanim eozinofilima, a inhibitorni efekti na preživljavanje eozinofila se ostvaruju preko ovih receptora (69). Eozinofili direktno oštećuju epitel gornjih i donjih disajnih puteva, a njihove granule sadrže toksične produkte poput vazoaktivnih supstanci i hemotaktičkih faktora koji dovode do inflamacije. Krajnji rezultat je ciliostaza, liza epitela i oštećenje nerava (75).

Na osnovu predominantnih histopatoloških karakteristika *Davidsson i Hellquist* (74) dele polipe nosa u četiri grupe:

- Edematozni, eozinofilni ili alergijski polipi - 86,3% (karakteriše ih izražen edem u stromi, eozinofilna infiltracija, hiperplazija peharastih ćelija u epitelu i zadebljala bazalna membrana)
- Fibro-inflamatorni polipi - 7,3% (karakteriše ih uglavnom limfocitna infiltracija, odsustvo edema u stromi i odsustvo hiperplazije peharastih ćelija u epitelu)

- Polipi sa hiperplazijom sero-mukoznih žlezda u edematoznoj stromi - 5,3%
- Polipi sa atipičnim ćelijama u stromi - 1,1% (mogu lako da se zamene sa neoplazmom, a radi se zapravo o reaktivnim fibroblastima)

Iako je ova podela danas uglavnom prihvaćena, pojedini autori smatraju da u histološkom smislu polipi u nosu mogu da se podele na fibromatozne (80%), adenomatozne (15%) i angiomatozne (5%), a da edem tkiva predstavlja prateću pojavu (76).

8.2. Patomehanizmi i inflamatorni medijatori

Stroma nazalnih polipa i brojni medijatori poput citokina, faktora rasta i adhezionih molekula su danas predmet intenzivnih izučavanja. *IL-5* najvećim delom proizvode *Th2* (*T-helper*) ćelije i on utiče na diferencijaciju i proliferaciju eozinofilnih prekursora u koštanoj srži. Smatra se da *IL-5* igra glavnu ulogu u aktivaciji, hemotaksiji i selektivnoj migraciji eozinofila iz periferne cirkulacije u tkivo (77). *IL-5* produžava vreme preživljavanja eozinofila inhibicijom apoptoze. Osim toga, eozinofili su jedini humani leukociti koji imaju receptor specifičan za *IL-5*. Istraživanja su pokazala da je *IL-5* značajno povećan kod pacijenata sa polipozom nosa u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, a koncentracija *IL-5* je nezavisna od atopijskog statusa pacijenta. Dalje, eozinofili se pozitivno boje na *IL-5* što ukazuje na moguću autokrinu ulogu ovog citokina u aktivaciji eozinofila. Takođe je pronađena jaka korelacija između koncentracije *IL-5* i eozinofilnog katjonskog proteina (54). Značajnu ulogu igraju i hemokini, a pojedina istraživanja ističu da izgleda eotaksin, pre nego *RANTES* (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), zajedno sa *IL-5* igra ključnu ulogu u hemotaksiji i aktivaciji eozinofila u tkivu polipa (54,73).

Aktivirani eozinofili oslobađaju inflamatorne supstance kao što su bazični toksični proteini koji oštećuju sluznicu nosa i sinusa dovodeći do nastanka edema i inflamacije. Eozinofilni katjonski protein je marker tkivne eozinofilije i aktivacije eozinofila. Dokazano je da je nivo eozinofilnog katjonskog proteina značajno veći u nazalnom sekretu nego u serumu. Novija istraživanja su pokazala da je nivo eozinofilnog katjonskog proteina u nazalnom sekretu viši kod bolesnika sa polipozom nosa i pridruženom astmom ili intolerancijom aspirina u poređenju sa bolesnicima bez astme i intolerancije aspirina (78). Razlika u nivou eozinofilnog katjonskog proteina u

nazalnom sekretu između bolesnika sa i bez alergije nije bila značajna, što ukazuje na mogućnost da se nekim drugim ne-alergijskim mehanizmima može objasniti pojava recidiva polipa. Nalazi u ovoj studiji su u skladu sa mišljenjem da hronična eozinofilna inflamacija kod polipoze nosa uključuje lokalno oslobađanje medijatora, nezavisno od stimulacije sluznice nosa alergenima. Utvrđena je značajna korelacija između nivoa eozinofilnog katjonskog proteina i nivoa *IL-5* u nazalnom sekretu, stepena tkivne eozinofilije i *CT* skora. Visok nivo eozinofilnog katjonskog proteina u nazalnom sekretu bolesnika sa polipozom nosa ukazuje na visoku aktivnost efektnih ćelija što uzrokuje perzistentnu i jaku inflamaciju sluznice nosa i sinusa.

8.3. Uticaj enterotoksina *Staphylococcus aureus*-a

Jedna od karakteristika polipoze nosa je lokalna produkcija *IgE* antitela. Analiza specifičnih *IgE* antitela je otkrila multiklonalni *IgE* odgovor u tkivu polipa i *IgE* antitela na enterotoksin *Staphylococcus aureus*-a u oko 30-50% pacijenata i u oko 60-80% pacijenata sa polipozom nosa i astmom (54,70,73,79-81).

Skorija istraživanja su otkrila da je kolonizacija srednjeg nosnog hodnika *Staphylococcus aureus*-om kod polipoze nosa znatno češća u poređenju sa hroničnim rinosinuzitisom bez polipa (63,6% prema 27,3%) i da je u vezi sa prevalencom *IgE* antitela na enterotoksin (27,8% prema 5,9%) (82). Ukoliko uz polipozu nosa postoji intolerancija aspirina i astma, kolonizacija *Staphylococcus aureus*-om dostiže 87,5%, a *IgE* antitela na enterotoksin se nalaze u 80% slučajeva.

9. Dijagnostika rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

Inflamatorni procesi paranazalnih sinusa se pojavljuju u otorinolaringološkoj praksi sa učestalošću od oko 30%. S obzirom da se radi o potencijalno ozbiljnim oboljenjima neophodna je adekvatna i pravovremena dijagnostika (83).

U dijagnostici rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze koristi se čitav niz kliničkih metoda, među kojima su anamneza, standardni otorinolaringološki (*ORL*) pregled, endoskopija nosa, metode prosvetljavanja nosno-sinusne regije i funkcionalna dijagnostika. U etiološkom smislu radi se mikrobiološka analiza sekreta iz nosa i alergološka obrada. Konačnu dijagnozu potvrđuje patohistološki nalaz kod svih bolesnika koji se podvrgavaju hirurškom lečenju.

9.1. Anamneza

9.1.1. Simptomi rinosinuzitisa

Simptomi rinosinuzitisa uopšte mogu da se podele na lokalne, udaljene i opšte. Lokalna simptomatologija se manifestuje nazalnom opstrukcijom, kongestijom lica, nazalnom i postnazalnom sekrecijom, facijalnim bolom, hiposmijom i glavoboljom. Udaljeni simptomi su posledica iritacije farinksa, larinksa i traheobronhijalnog stabla i manifestuju se bolom u grlu, promuklošću i kašljem. Opšta simptomatologija uključuje malaksalost, loše opšte stanje i povišenu telesnu temperaturu.

Simptomi akutnog i hroničnog rinosinuzitisa su u osnovi isti, ali razlika postoji u njihovom intenzitetu i trajanju. Za razliku od akutnog rinosinuzitisa gde su klinički simptomi vrlo izraženi, razvijaju se naglo uz poremećaj opšteg stanja i traju kraće od 12 nedelja, kod hroničnog rinosinuzitisa simptomi i znaci su obično slabije izraženi i u manjoj ili većoj meri perzistiraju duže od 12 uzastopnih nedelja.

9.1.2. Simptomi hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

Jedan od najčešćih simptoma hroničnog rinosinuzitisa je nazalna opstrukcija. Ona nastaje kao posledica tri osnovne komponente: kongestije, nazalne fibroze i nazalne polipoze. Sekrecija može biti nazalna i/ili postnazalna, a količina i kvalitet sekreta variraju od profuzne rinoreje do guste muko-purulentne sekrecije. Održavanje postnazalne sekrecije nakon akutne epizode rinosinuzitisa ukazuje na dublja oštećenja cilijarnog mehanizma i elemenata koji sekretuju mukus i znak je prelaska bolesti u hronično stanje. U studiji koju su sprovedi *Ling i sar.* (84) 84% pacijenata je ocenilo da je nazalna opstrukcija najizraženiji simptom, dok je 82% pacijenata ocenilo da je to postnazalna sekrecija.

Simptomi poput facijalnog bola, pritiska i glavobolje nisu toliko izraženi kod hroničnog kao kod akutnog rinosinuzitisa, a uzrok je opstrukcija sinusnih ostijuma i sekundarna infekcija. Bol kod akutnog rinosinuzitisa može biti lokalizovan iznad samog sinusa, kao kod oboljenja maksilarnih, etmoidalnih ili frontalnih sinusa, ili može biti lokalizovan retro-orbitalno ili okcipitalno kao u slučaju oboljenja sfenoidalnih sinusa. U slučajevima poli- i pan-sinuzitisa bol može da zahvati više regija istovremeno. Kod hroničnog rinosinuzitisa distribucija bola je više difuzna, a intenzitet slabiji. Prevalenca

facijalnog bola u pojedinim istraživanjima iznosi 18-77,9% (84,85). Pojedina istraživanja su pokazala da se od osam pacijenata upućenih na pregled kod otorinolaringologa sa simptomom facijalnog bola i dijagnozom rinosinuzitisa, samo kod jednog zapravo radilo o oboljenju sinusa (85). Facijalni bol bez prisustva drugih nazalnih simptoma obično nije povezan sa rinosinuzitisom. Takozvane „sinusne“ glavobolje vrlo često su posledica neuroloških i vaskularnih poremećaja pa se zapravo radi o nekom obliku migrene, „cluster“ glavobolji, paroksizmalnoj hemikraniji ili tenzionoj glavobolji. Kod ovih oboljenja mogu da se jave nazalna opstrukcija i sekrecija iz nosa kao posledica autonomne disfunkcije i dominacije parasimpatikusa, što predstavlja dodatni diferencijalno-dijagnostički problem.

Fluktuacije u osećaju mirisa su jedna od osnovnih karakteristika hroničnog rinosinuzitisa, a naročito polipoze nosa gde često postoji anosmija. To može biti sekundarno zbog neprohodnosti nosa usled inflamacije i nemogućnosti vazdušne struje da dopre do olfaktornog sulkusa („konduktivni gubitak“) ili zbog degenerativnih promena olfaktornog epitela usled inflamacije ili prethodnog hirurškog lečenja (86). Kašalj, kao jedan od minor dijagnostičkih kriterijuma, može biti posledica postnazalne drenaže i hronične iritacije sluznice oro- i hipo-farinksa odnosno donjih respiratornih puteva. Obično se javlja u jutarnjim časovima. Refleks kašlja takođe može biti provociran produkcijom hemijskih medijatora zapaljenja koji delujući na nervne završetke izazivaju bronhokonstrikciju. Vagalni refleks posredovan nadražajem receptora za pritisak u sinusima takođe treba uzeti u obzir (87).

Ostali minor simptomi hroničnog rinosinuzitisa poput malaksalosti, foetora ex ore, dentalnog bola, punoće ili pritiska u ušima i temperature različito su zastupljeni. Značajan problem pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom sa ili bez polipa u nosu predstavlja poremećaj spavanja. Smatra se da je uzrok tome nazalna kongestija udružena sa poremećajem disanja na nos. Kao posledica poremećaja spavanja javljaju se umor, malaksalost, pospanost u toku dana, lošije funkcionisanje u školi i na poslu, kao i lošiji sveukupni kvalitet života.

9.1.3. Procena intenziteta simptoma

Intenzitet simptoma može se proceniti upotrebom različitih kvalitativnih ili kvantitativnih skala gradacije:

- Nema simptoma, blagi, umereni i jako izraženi simptomi

- Skala intenziteta od 0-5
- *VAS* intenziteta 0-10

U kliničkoj praksi najčešće je u upotrebi *VAS* gde skor 0-3 označava blaži oblik bolesti, skor >3-7 umereni, a skor >7-10 težak oblik bolesti.

9.2. Standardni ORL pregled

Standardni *ORL* pregled predstavlja prvi korak u ispitivanju bolesnika sa oboljenjima nosa i paranasalnih sinusa. U okviru ovog pregleda najinformativnije podatke daju prednja i zadnja rinoskopija zbog direktnog uvida u zidove i sadržaj nosnih kavuma, ali korisne podatke i posledice prisustva polipa u nosu daju takođe otoskopija, orofaringoskopija i indirektna laringoskopija.

9.3. Endoskopija nosa

Endoskopski pregled kavuma nosa danas predstavlja sastavni deo dijagnostičke procedure kod oboljenja nazoparanazalne regije. Obično se izvodi nakon pažljivo uzete anamneze i *ORL* pregleda, a pre *CT*-a. Na ovaj način moguća je direktna vizuelizacija struktura koje su teško dostupne prilikom pregleda prednjom rinoskopijom (etmoidalni infundibulum, frontalni i sfenoetmoidalni recessus, gornji nosni hodnik) i lakše otkrivanje strukturalnih i patoloških promena. Inspekcijom regije ostijuma otkrivamo poreklo purulentne sekrecije i uzrok opstrukcije.

Kod odraslih bolesnika i dece koja saraduju pregled se izvodi u lokalnoj anesteziji i dekonjestiranoj sluznici nosa. Novorođenčad i mala deca se pregledaju u opštoj anesteziji. Rutinski se koriste rigidni endoskopi dijametra 2,7 i 4 mm sa uglovima sočiva od 0, 30, 70 i 120 stepeni. Endoskop se najpre uvodi duž poda nosne šupljine i na taj način omogućena je inspekcija donjeg nosnog hodnika, ostijuma nazolakrimalnog duktusa i nazofarinksa. Nakon toga, koristeći zadnju ivicu nosnog septuma i zadnji deo donje nosne školjke kao referentne tačke, endoskop se usmerava naviše ka gornjem nosnom hodniku, sfenoetmoidalnom recessusu i ostijumu sfenoidalnog sinusa. Zatim se endoskop vraća na zadnji deo donje nosne školjke i pregleda se srednji nosni hodnik. Ukoliko ovo nije moguće, endoskop se izvlači i ponovo uvodi direktno u srednji nosni hodnik, pomerajući srednju konhu put medijalno. Identifikuju se važne anatomske strukture: processus uncinatus, hiatus semilunaris i bulla ethmoidalis. Ukoliko se

endoskop usmeri naviše kroz hiatus semilunaris mogu se uočiti ostijumi prednjih etmoidalnih ćelija i frontalni recessus. Evaluacija svih ovih struktura često je teška i zahteva endoskop dijametra 2,7 mm.

Endoskopski nalaz u nosu se može okarakterisati kao alergijski ili inflamatorni, infektivni i anatomski. Nespecifični alergijski ili inflamatorni nalaz u nosu uključuje edematoznu sluznicu koja je lividna ili hiperemična, kao i prisustvo polipa. Polipi u nosu predstavljaju pedunkulirane, elongirane, meke strukture pripojene za sluznicu nosa tankom peteljkom ili širokom bazom. Obično su meki, mobilni, glatke i sjajne površine, beličasto-ružičaste boje i transparentnog izgleda. (*Slika 3.*)



Slika 3. Endoskopski prikaz polipa u nosu

Stammberger najčešće nalazi polipe u srednjem nosnom hodniku, i to u infundibulumu kod 65% pacijenata, a u frontalnom recessusu kod 48% pacijenata (88). Tri studije na kadaverima su otkrile da 44% polipa nastaje u uskim prostorima srednjeg nosnog hodnika i u blizini sinusnih ostijuma. Slučajevi nastanka polipa unutar sinusa nisu zabeleženi (89,90).

Infektivni nalaz podrazumeva prisustvo purulentnog sekreta ili fungalnih hifa. Anatomski nalaz poput conchae bullosae ili devijacije nosnog septuma je od kliničkog značaja ukoliko dovodi do opstrukcije sinusnih ostijuma (87).

Endoskopski nalaz edema, sekreta, polipa, krusti i adhezija može se primenom odgovarajućeg sistema bodovanja prikazati kroz endoskopski skor (*Tabela 3.*). Na taj način dobija se preoperativni endoskopski skor, ali i postoperativni skorovi na redovnim kontrolama nakon 3, 6, 9, 12 i 24 meseca (10).

Tabela 3. Endoskopski skor

Karakteristike	Preop.	3 mes.	6 mes.	9 mes.	12 mes.	24 mes.
Polipi desno (0,1,2)						
Polipi levo (0,1,2)						
Edem desno (0,1,2)						
Edem levo (0,1,2)						
Sekret desno (0,1,2)						
Sekret levo (0,1,2)						
Kruste desno (0,1,2)						
Kruste levo (0,1,2)						
Adhezije desno (0,1,2)						
Adhezije levo (0,1,2)						
Ukupni skor						

Polipi: 0-odsutni, 1-u srednjem nosnom hodniku, 2-izvan srednjeg nosnog hodnika

Edem: 0-odsutan, 1-slabo izražen, 2-jako izražen

Sekret: 0-odsutan, 1-bistar, serozan, 2-gust, mukopurulentan

Kruste (postoperativno): 0-odsutne, 1-slabo izražene, 2-jako izražene

Ahezije (postoperativno): 0-odsutne, 1-slabo izražene, 2-jako izražene

Johansen i sar. (91) su izvršili klasifikaciju polipa nosa prema veličini na sledeći način:

- Gradus 1 - mali polipi lokalizovani u srednjem nosnom hodniku do nivoa donje ivice srednje nosne školjke, uzrokuju blagu opstrukciju
- Gradus 2 - srednje veliki polipi koji veličinom dosežu između donje ivice srednje nosne školjke i gornje ivice donje nosne školjke, uzrokuju umerenu opstrukciju
- Gradus 3 - veliki polipi koji veličinom dosežu ispod donje ivice donje nosne školjke i uzrokuju potpunu ili skoro potpunu opstrukciju

Stankiewicz i Chow (8) ističu da nalaz polipa, purulentnog sekreta i edematozne sluznice prilikom endoskopskog pregleda nosa najčešće ukazuje na oboljenje sinusa, sa pozitivnom i negativnom prognostičkom vrednošću u odnosu na CT od 74% i 64%. Pojedine studije govore o tome da anamneza i fizikalni nalaz, upotpunjeni rigidnom endoskopijom nosa dostižu senzitivnost od 81,3% i specifičnost od 94% u postavljanju dijagnoze hroničnog rinosinuzitisa (92). Slične podatke iznose i drugi autori, ističući veoma visoku senzitivnost (89%) i specifičnost (87%) endoskopije nosa u dijagnostici hroničnog rinosinuzitisa (93).

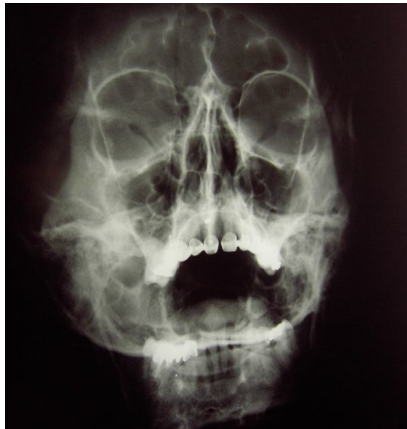
9.4. Citologija, bakteriologija i biopsija

Nije dokazano da je citologija korisno sredstvo u dijagnostici rinosinuzitisa, dok je biopsija sa patohistološkom verifikacijom indikovana u slučajevima sumnje na neoplazmu. U cilju dobijanja mikrobioloških uzoraka koriste se brisevi, aspirati i lavaže. Nekoliko mikrobioloških studija je pokazalo dobru korelaciju između uzoraka uzetih iz srednjeg nosnog hodnika pod kontrolom endoskopa i uzoraka punkcije maksilarnog sinusa ili brisa iz etmoida perioperativno (94-98).

9.5. Radiološka dijagnostika

9.5.1. Standardne native radiografije paranazalnih sinusa

Standardne radiografije paranazalnih sinusa imaju i danas svoje mesto u dijagnostici oboljenja paranazalnih sinusa, pre svih okcipito-mentalna projekcija po *Waters*-u (Slika 4.).



Slika 4. Nativna radiografija paranazalnih sinusa

Ova metoda je jeftina, brzo se izvodi i predstavlja dobar „skrining“ u dijagnostici zapaljenja, stranih tela, fraktura i ekspanzivnih procesa sinusa. Obično su dovoljne za klasičnu hirurgiju maksilarnih sinusa po *Caldwell-Luc*-u i osteoplastičnu operaciju frontalnih sinusa.

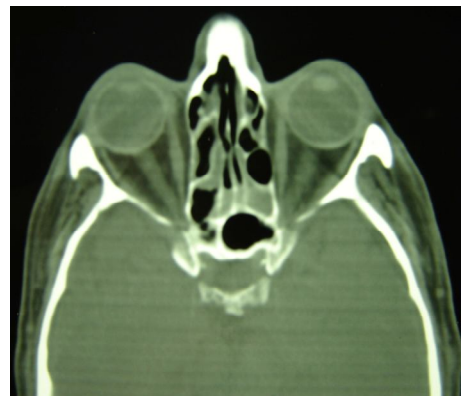
Na osnovu nativnih radiografija teško je proceniti zahvaćenost etmoidalnih sinusa i ostiomeatalnog kompleksa inflamatornim procesom, naročito kod hroničnog rinosinuzitisa. Takođe je teško proceniti odnos između važnih anatomskih struktura ove regije. Zbog svega navedenog, ova metoda obično nije dovoljna za adekvatnu preoperativnu evaluaciju oboljenja nazoparanazalne regije, naročito kada je u pitanju hronični rinosinuzitis i kada se planira funkcionalna endoskopska hirurgija sinusa (*FESS*).

9.5.2. Kompjuterizovana tomografija paranazalnih sinusa

Kompjuterizovana tomografija (*CT*) predstavlja radiološku metodu izbora kada su u pitanju oboljenja nazo-paranazalne regije, bilo da se radi o kongenitalnim anomalijama, traumi, inflamatornim procesima ili neoplastičnim lezijama. Ona omogućava uvid u sinusne šupljine koje nisu dostupne endoskopskom pregledu (frontalni, etmoidalni i sfenoidalni sinusi). Pre ispitivanja potrebna je toaleta nosa i aplikacija vazokonstriktornih kapi. Ispitivanje se vrši obično u dve ravni - aksijalnoj (horizontalnoj) i koronalnoj (frontalnoj), sa preseccima na razdaljini od 1,5-3 milimetra. *CT* jasno prikazuje koštane zidove sinusa, njihovu eventualnu eroziju ili dehiscenciju, kao i sinusne šupljine ispunjene vazduhom ili patološkim procesom. Takođe nam pruža detaljne informacije o anatomskim varijacijama i odnosima sinusa sa strukturama endokranijuma i orbite (*Slike 5. i 6.*)



*Slika 5. CT paranazalnih sinusa
(koronalna ravan)*



*Slika 6. CT paranazalnih sinusa
(aksijalna ravan)*

Smatra se da su preseći u koronalnoj ravni modalitet izbora za evaluaciju ostiomeatalnog kompleksa, procenu odnosa krova etmoida i lamine kribroze, kao i odnosa sinusa i orbita (*Slika 5.*). Kada se planiraju operativni zahvati na zadnjem etmoidalnom i sfenoidalnom sinusu neophodno je uraditi aksijalne preseke zbog procene odnosa sa unutrašnjom karotidnom arterijom i optičkim nervom (*Slika 6.*). Ove informacije su od presudnog značaja u planiranju klasične hirurgije sinusa ili *FESS*-a. Primena intravenskog kontrasta je od značaja kod sumnje na sinusogenu endokranijalnu komplikaciju ili neoplazmu, kao i u nerazjašnjenim slučajevima epistakse.

Kompletno zasenčenje sinusne šupljine može predstavljati diferencijalno-dijagnostičku dilemu, a uzrok može biti tečnost, hronična inflamacija, tumor ili kombinacija ovih patoloških stanja. Na *CT*-u slobodna tečnost pokazuje slabiju gustinu senke u odnosu na zadebljalu mukozu, dok se kod tumora aplikacijom intravenskog kontrasta senka intenzivira. Na žalost, u ovakvim slučajevima diferencijalna dijagnoza između tumora i hroničnih inflamatornih lezija samo na osnovu *CT*-a nije uvek moguća.

Potreba da se hronične inflamatorne promene u nosu i paranazalnim sinusima kvantitativno prikažu rezultirala je nastankom određenog broja „stejdžing“ i „skoring“ sistema koji se uglavnom baziraju na *CT* nalazu. Jedan od najčešće korišćenih „skoring“ sistema u kliničkoj praksi predložili su *Lund i Mackay* (99) 1993. godine, a *CT* nalaz se ocenjuje na sledeći način:

- Maksilarni sinus (0, 1, 2)
- Prednji etmoidalni sinus (0, 1, 2)
- Zadnji etmoidalni sinus (0, 1, 2)
- Sfenoidalni sinus (0, 1, 2)
- Frontalni sinus (0, 1, 2)
- Ostiomeatalni kompleks (0, 2)

Za sve paranazalne sinuse ponaosob: 0-normalan nalaz, 1-delimično zasenčenje sinusa, 2-kompletno zasenčenje sinusa.

Za ostiomeatalni kompleks: 0-nema okluzije, 2-okluzija.

Iako se smatra da *CT* predstavlja „zlatni standard“ u otkrivanju oboljenja paranazalnih sinusa, neophodna je korelacija sa kliničkom slikom bolesti i

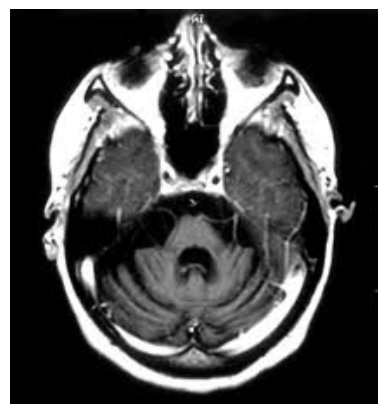
endoskopskim nalazom u cilju postavljanja precizne dijagnoze i donošenja odluke o lečenju. *Ashraf i Bhattacharyya* (100) su analizirali sinusni *CT* skor pacijenata kod kojih je postojala sumnja na patološke procese temporalne kosti, orbite i endokranijuma. Vizuelizacija sinusa je bila adekvatna, a prosečni *Lund-MacKay CT* skor je bio 4,26. Zaključili su da sinusni *CT* skor u opštoj populaciji nije ravan nuli kao što se očekuje, već su njegove vrednosti 0-5. *Bolger i sar.* (90) su otkrili radiološke abnormalnosti kod čak 42% pacijenata koji nisu imali simptome rinosinuzitisa. Dakle, *CT* nalaz može biti „pozitivan“ u odsustvu kliničke slike bolesti sinusa i zbog toga ne predstavlja sam za sebe „zlatni standard“ u otkrivanju oboljenja paranazalnih sinusa.

9.5.3. Nuklearna magnetna rezonanca paranazalnih sinusa

Nuklearna magnetna rezonanca (*MRI*) ima svoje prednosti i nedostatke u odnosu na *CT*. Prednosti u odnosu na *CT* su bolja detekcija endokranijalnih sinusogenih komplikacija i jasnije diferenciranje hroničnih inflamatornih promena od neoplazija. Osnovni nedostaci su u tome što ne prikazuje koštane strukture odnosno regionalnu anatomiju i visoka cena (*Slike 7. i 8.*).



*Slika 7. MRI paranazalnih sinusa
(sagitalna ravan)*



*Slika 8. MRI paranazalnih sinusa
(aksijalna ravan)*

Zbog svega iznetog, *CT* je ipak metoda izbora za preoperativnu evaluaciju hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze, a ujedno predstavlja i „operativnu mapu“ za *FESS*. Za definitivnu dijagnozu nekad je neophodna hirurška eksploracija i patohistološka verifikacija.

9.6. Funkcionalna dijagnostika

9.6.1. Procena mukocilijarne funkcije

Procena mukocilijarnog transporta saharinskim testom je u kliničkoj upotrebi skoro 30 godina. Ovaj test je brz, jednostavan, jeftin, izvodi se bez komplikacija i omogućava rano otkrivanje poremećaja sino-nazalne homeostaze. Zrnce saharina se postavlja na prednji pol donje nosne školjke, a ukoliko je mukocilijarni transport normalan za oko 30 minuta se pojavljuje sladak ukus u ustima. To je dokaz da se mukozni pokrivač nosa izmeni dva puta u toku jednog sata. Ukoliko je vreme produženo, a naročito ukoliko je test negativan posle dva sata, treba proveriti sposobnost gustoreceptora za senzaciju slatkog ukusa direktnim postavljanjem saharina na jezik. Vrednost saharinskog testa je u tome što se na ovaj način procenjuje sveukupna mukocilijarna aktivnost. Nedostatak testa je u tome što u slučaju produženog vremena ne može da napravi razliku između primarnih i sekundarnih uzroka cilijarne disfunkcije. Ostale metode koje se koriste u cilju procene mukocilijarne funkcije, poput frekvencije cilijarnih pokreta i elektronske mikroskopije, rezervisane su za istraživačke centre kada postoji sumnja na primarnu cilijarnu diskineziju (101).

Novija istraživanja su pokazala da je azot-monoksid (*NO*) indikator prisustva inflamacije i cilijarne disfunkcije u gornjim i donjim disajnim putevima. Povišene vrednosti *NO* govore u prilog inflamacije, a snižene ukazuju na cilijarnu disfunkciju. Dostupnost opreme za ovo istraživanje je ograničavajući faktor za primenu u rutinskoj kliničkoj praksi.

9.6.2. Procena protoka vazduha kroz nos

9.6.2.1. Maksimalni inspiratorni protok vazduha kroz nos

Ovaj test nije skup, lako i brzo se izvodi i pruža korisne informacije u proceni protoka vazduha kroz nos. Na ovaj način se meri protok vazduha kroz obe strane nosa zajedno, a test ima malu direktnu ulogu kod hroničnog rinosinuzitisa. Ovaj test može da se koristi kada postoji značajna redukcija vazdušnog protoka kod polipoze nosa, a rezultati testa koreliraju sa simptomima nazalne opstrukcije i nalazom rinomanometrije (86).

9.6.2.2. Aktivna prednja rinomanometrija

Merenje parametara nazalnog disanja može da potvrdi inflamatornu prirodu patološkog stanja i precizno utvrdi nivo oštećenja respiratorne funkcije nosa. Potpuna nazalna opstrukcija onemogućuje primenu ove metode (102).

10. Kvalitet života

Na osnovu rezultata uobičajenih kliničkih merenja možemo da dobijemo važne informacije o stanju obolelog organa ili organskog sistema, ali takva merenja ne mogu da ukažu na subjektivne poremećaje (fizičke, emocionalne i socijalne) do kojih bolest dovodi, a koji su od velikog značaja za bolesnike u njihovom svakodnevnom životu. Da bi se dobila kompletna slika zdravstvenog stanja obolelih, pored uobičajenih kliničkih merenja, neophodno je sprovesti i merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Danas se ispitivanju kvaliteta života obolelih od različitih bolesti pridaje sve veći značaj. Kvalitet života u vezi sa zdravljem posmatra se kao multidimenzijanski koncept, koji pored simptoma povezanih sa bolešću i lečenjem, treba da obuhvati i fizičko, psihičko i društveno funkcionisanje (103). Kvalitet života u vezi sa zdravljem predstavlja opažanje pojedinca o funkcijskim efektima njegove bolesti i primenjene terapije. Ovaj koncept koristi se da opiše kako bolesnik doživljava svoju bolest odnosno kako bolest može da utiče na kvalitet života (104). Određen je pre svega zdravstvenim stanjem osoba, to jest uticajem oboljenja i posledično primenjenih terapijskih procedura i režima na čovekov stil života.

10.1. Instrumenti za merenje kvaliteta života

Danas postoji čitav niz opštih i specifičnih validnih instrumenata za merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Opšti zdravstveni upitnici dizajnirani su tako da se mogu primenjivati kod bolesnika u svim zdravstvenim stanjima. Oni odražavaju stepen oštećenja zdravlja kako ga doživljava sam bolesnik. Glavna prednost opštih upitnika je u tome što se stepen oštećenja zdravlja kod različitih bolesti može uporediti. To omogućava da upitnici budu široko obuhvatni kako bi pokrili sva medicinska stanja, ali im zato nedostaje dubina. Zbog toga se može desiti da poremećaji koji su važni za bolesnika sa specifičnim oboljenjem ne budu obuhvaćeni ispitivanjem. Za mnoge

bolesti opšti instrumenti mogu biti neosetljivi na male, ali za bolesnika važne promene u kvalitetu života.

10.2. Opšti upitnici za merenje kvaliteta života

Jedan od najčešće korišćenih opštih upitnika je *SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey)* (105). Ovaj upitnik je preveden na veliki broj svetskih jezika, uključujući i srpski jezik, a standardizovan je za primenu na našem govornom području. On je široko upotrebljavan i testiran kod različitih bolesti, uključujući nosno-sinusnu polipozu, gde je i potvrđen kao adekvatna mera kvaliteta života (106,107). Sadrži 36 pitanja odabranih tako da reprezentuju osam zdravstvenih koncepata, to jest dimenzija (fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalna uloga i mentalno zdravlje). Osim toga, ovaj upitnik analizira i dve zbirne skale koje se odnose na fizičko i mentalno zdravlje. On je standardizovan i omogućava poređenje kvaliteta života zdravih osoba i onih obolelih od različitih bolesti, pa i polipoze nosa. Pomoću njega se može odrediti u kom stepenu polipoza nosa utiče na socijalni život obolelih, a takođe je moguće poređenje kvaliteta života kod različitih oboljenja (polipoza nosa i bronhijalna astma) (106,107).

10.3. Specifični upitnici za merenje kvaliteta života

S obzirom da opšti upitnici mogu biti neosetljivi na pojedine promene u kvalitetu života koje su važne za obolelog od određene bolesti, javila se potreba za formiranjem specifičnih instrumenata za grupu bolesnika (stariji bolesnici), za određenu funkciju (bol, seksualne funkcije) ili za određenu bolest. Brojni autori se slažu da su u slučajevima potrebe istraživanja posebnih stanja i bolesti mnogo prikladniji specifični upitnici dizajnirani za različite bolesti. Njihova prednost je u tome što su fokusirani na područja funkcionisanja koja su relevantna za određeno oboljenje i kao rezultat toga osetljiviji su za male, ali značajne promene. Mana im je nemogućnost poređenja različitih stanja i bolesti.

Još uvek ne postoji specifični upitnik za kvalitet života bolesnika sa polipozom nosa, ali su zato u širokoj kliničkoj upotrebi brojni specifični upitnici koji se odnose na

hronični rinosinuzitis, poput *SNOT-20 (20-item Sino-Nasal Outcome Test)*, *RSDI (Rhinosinusitis Disability Index)* i *CSS (Chronic Sinusitis Survey)* (108-110).

11. Komplikacije hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

Komplikacije hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze su ređe i manje dramatične u odnosu na komplikacije akutnog rinosinuzitisa. Uglavnom nastaju zbog efekata patološkog procesa na okolne koštane strukture i poremećaja ravnoteže normalnog procesa resorpcije, regeneracije i remodelovanja kosti. Moguće komplikacije su sledeće:

- Mukokele
- Osteitis
- Erozija kosti
- Metaplazija kosti
- Optička neuropatija

U literaturi je opisano nekoliko slučajeva orbitalnih i endokranijalnih komplikacija kod hroničnog rinosinuzitisa, ali one su skoro uvek sekundarne i posledica su epizode akutne infekcije.

12. Lečenje nosno-sinusne polipoze

12.1. Medikamentozno lečenje

12.1.1. Glukokortikoidi

12.1.1.1. Intranazalna primena glukokortikoida

Uvođenje topikalnih glukokortikoida je poboljšalo lečenje inflamatornih oboljenja gornjih (rinitis, polipoza nosa) i donjih (bronhijalna astma) disajnih puteva. Klinička efikasnost glukokortikoida zavisi od njihove sposobnosti da redukuju eozinofilnu infiltraciju u disajnom putu. Oni mogu uticati na eozinofilnu funkciju direktno redukujući njihovu aktivnost i preživljavanje ili indirektno redukujući sekreciju

hemotaktičkih citokina koje stvaraju nazalna mukoza i epitelne ćelije polipa. Glukokortikoidi ostvaruju svoje biološko dejstvo aktiviranjem intracelularnih glukokortikoidnih receptora. Anti-inflamatorni efekti su rezultat vezivanja glukokortikoida za α -izofornu pomenutih receptora. Povećana ekspresija β -izoforme glukokortikoidnih receptora koji inače ne vezuju glukokortikoide je prijavljena kod pacijenata sa polipozom nosa, dok se regulacija nivoa receptora „na dole“ nakon tretmana sa glukokortikoidima takođe smatra jednim od mogućih objašnjenja fenomena sekundarne glukokortikoidne rezistencije (111-114).

U literaturi postoji veliki broj studija koje su se različitim metodologijom bavile ispitivanjem terapijskih efekata pojedinih topikalnih glukokortikoida kod hroničnog rinosinuzitisa sa polipozom nosa. U metodološkom smislu obično se rezultati prikazuju kroz vrednosti na kraju lečenja, razlike u vrednostima pre i posle lečenja, kao i kroz procenat pacijenata koji su odgovorili na terapiju. U terapijskom smislu važno je proceniti odvojeno efekte topikalnih glukokortikoida na simptome udružene sa polipozom nosa i na veličinu polipa. *EPOS2012* (15) meta-analizom u 26 od 38 randomiziranih studija ističe značajan benefit kod bolesnika koji su lečeni topikalnim glukokortikoidima u odnosu na placebo, kada su u pitanju simptomi, veličina polipa, recidivi polipa i nazalni protok vazduha.

Efekti topikalnih glukokortikoida zavise i od drugih faktora, kao što su stanje paranazalnih sinusa (prethodno hirurško lečenje), način aplikacije (intranazalne kapi ili sprej, direktna irigacija sinusa) i vrsta glukokortikoida („savremeni“ - Mometasone, Fluticasone, Ciclesonide ili „prva generacija“ - Budesonide, Beclomethasone, Betamethasone, Triamcinolone, Dexamethasone). Iz navedenih razloga, *EPOS2012* (15) ističe značaj analize podgrupa u cilju ispitivanja heterogenosti. Pacijenti koji su prethodno operisani bolje reaguju na topikalne glukokortikoide od onih koji nisu operisani u smislu redukcije veličine polipa, dok se poboljšanje simptoma i protoka vazduha kroz nos nije značajno razlikovalo između grupa.

Aplikacija glukokortikoida u vidu aerosola i turbuhalera se pokazala kao efikasnija u kontroli simptoma u odnosu na aplikaciju putem intranazalnog spreja, dok se stepen redukcije polipa i protoka vazduha nije razlikovao u odnosu na različite načine aplikacije. Do danas, nema objavljenih studija o efektima direktne irigacije sinusa glukokortikoidima. Što se tiče primene savremenih glukokortikoida, izgleda da ne postoji značajan benefit u odnosu na prvu generaciju glukokortikoida kada su u pitanju skor simptoma ili redukcija veličine polipa.

Neželjeni efekti intranazalnih glukokortikoida su jako retki i odnose se najčešće na simptome lokalne iritacije kao što su epistaksa, svrab, kihanje i suvoća nosa.

12.1.1.2. Sistemska primena glukokortikoida

Ranije studije su pokazale da primena samo jedne doze Betametasona od 14 mg može da se uporedi sa hiruškim lečenjem polipa u nosu polipektomijom (115,116). U ovim studijama ostvareni su efekti na skor simptoma i veličinu polipa, ali je uz sistemsku terapiju istovremeno sproveden i lokalni tretman glukokortikoidima. Nakon toga, još nekoliko studija je podržalo sistemsku primenu glukokortikoida u lečenju polipoze nosa.

Benitez i sar. (117) predlažu protokol lečenja kombinovanom primenom oralnih i intranazalnih glukokortikoida. Oni predlažu primenu Prednisona u trajanju od dve nedelje (30mg četiri dana, a zatim redukcija po 5 mg na dva dana), a zatim još 10 nedelja primene Budesonida intranazalno. U poređenju sa placebo grupom autori ističu ne samo poboljšanje simptoma i redukciju većine polipa, nego i značajnu redukciju promena na *CT*-u.

Anti-inflamatorni efekti glukokortikoida se ne mogu posmatrati odvojeno od njihovih metaboličkih efekata, naročito kod sistemske primene. Neželjeni efekti nastaju zbog uticaja na gustinu kosti, metabolizam masti, toleranciju glukoze i osovinu hipotalamus-hipofiza. Rizik od neželjenih efekata se povećava sa dozom i trajanjem lečenja pa je neophodno ordinirati minimalnu dozu kojom se bolest može kontrolisati.

12.1.2. Antibiotici

12.1.2.1. Sistemska primena antibiotika

12.1.2.1.1. Kratkotrajna primena antibiotika

Primena sistemskih antibiotika u lečenju polipoze nosa ima svoju osnovu u teoriji o stafilokoknom enterotoksinu. Studija koju su sprovedeli *van Zele i sar.* (118) je pokazala da tronedeljna sistemska primena Doxycyclina dovodi do redukcije veličine polipa i postnazalne sekrecije, bez uticaja na druge simptome u odnosu na placebo grupu.

12.1.2.1.2. Dugotrajna primena antibiotika

U literaturi postoji nekoliko studija koje su pokazale da primena makrolidnih antibiotika (Clarithromycin, Roxithromycin) u trajanju od osam do 12 nedelja ostvaruje efekte na veličinu polipa i simptome bolesnika (29,119). Dugotrajna primena antibiotika nosi određeni rizik od razvijanja rezistentnih sojeva bakterija pa se zbog toga savetuje uzimanje brisa iz nosa sa antibiogramom tokom tretmana.

12.1.2.2. Topikalna primena antibiotika

U literaturi ne postoje podaci o efektima topikalnih antibiotika kod bolesnika sa polipozom nosa.

12.1.3. Ostali načini medikamentoznog lečenja

Rezultati malog broja randomiziranih kontrolisanih studija obrađenih u *EPOS2012* (15) nisu za sada dovoljna preporuka za primenu anti-*IgE* i anti-*IL-5* antitela, antihistaminika (kod ne-alergičnih pacijenata), antimikotika, imunosupresiva, Furosemida, antagonista leukotriena, desenzitizacije aspirina, Capsaicina i drugih lekova u medikamentoznom tretmanu bolesnika sa polipozom nosa.

12.2. Hirurško lečenje

Polipe u kavumu nosa nalazimo kod približno 20% bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. U kliničkom, radiološkom i histološkom smislu inflamatorni odgovor sluznice je izraženiji kod hroničnog rinosinuzitisa sa polipozom, a stepen recidiviranja nakon hirurškog lečenja je veći (120). Hirurško lečenje polipoze nosa treba razmotriti ukoliko nije postignuto poboljšanje nakon maksimalnog medikamentoznog tretmana.

12.2.1. Konvencionalne tehnike hirurgije sinusa

Principi konvencionalne hirurgije paranazalnih sinusa su podrazumevali uklanjanje patološkog procesa iz sinusa njegovim otvaranjem (trepanacijom) i

uspostavljanje prirodnih drenažnih puteva intranazalnim ili spoljašnjim pristupom. Ukoliko otvaranje prirodnih ostijuma nije bilo moguće pravljena je široka komunikacija sa nosnom šupljinom kako bi se omogućila drenaža putem gravitacije ili je pak sinusna šupljina obliterisana kako bi se sprečilo urastanje sluznice i recidiv bolesti. Jedna od najčešće primenjivanih i najpopularnijih konvencionalnih operacija sinusa uopšte je trepanacija maksilarnog sinusa po *Caldwell-Luc*-u koja pruža dobar uvid u maksilarni sinus i omogućava pristup zadnjim etmoidalnim ćelijama. Ustanovljena je krajem 19. veka (*Caldwell* 1883., *Luc* 1889.). Nazo-antralna komunikacija u donjem nosnom hodniku ipak nije fiziološka, a blizina infraorbitalnog nerva je razlog čestih parestezija obraza, zuba i gingiva.

Ostale najčešće primenjivane tehnike konvencionalne hirurgije kod polipoze nosa su endonazalna polipektomija, intranazalna i spoljašnja etmoidektomija, resekcija u srednjem nosnom hodniku, kao i osteoplastična operacija frontalnog sinusa. Glavni nedostatak konvencionalne hirurgije sinusa spoljašnjim pristupom je kozmetički defekt, pa su zbog toga ove operacije danas uglavnom rezervisane za sinusogene komplikacije, povrede i tumore.

Jovanović M. i Milutinović Z. (121) opisuju modifikovanu resekciju u srednjem nosnom hodniku kao hiruršku metodu sa odličnim rezultatima u lečenju bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom.

12.2.2. Savremeni aspekti hirurgije sinusa

Ranih 70-tih godina 20. veka *Walter Messerklinger* je započeo istraživanja vezana za anatomiju i fiziologiju sinusa odnosno patogenezu sinuzitisa. Na osnovu studija o mukocilijarnom transportu *Messerklinger* ističe da je etiologija većine slučajeva rekurentnog ili hroničnog rinosinuzitisa u vezi sa anatomskim varijacijama ili patologijom sluznice koja sprečava prirodnu ventilaciju i drenažu sinusa (122). On razvija novi koncept patogeneze sinuzitisa i ističe veliki značaj ostiomeatalnog kompleksa, kao anatomske jedinice od najvećeg funkcionalnog značaja. Ponovno uspostavljanje dobre ventilacije i drenaže sinusa preko prirodnih fizioloških otvora može dovesti do rezolucije patoloških promena u samim sinusima. *Messerklinger* uvodi endoskop u rutinsku dijagnostiku oboljenja sinusa i razvija novu specifičnu hiruršku tehniku za tretman hroničnog rinosinuzitisa koja je kasnije nazvana „*Messerklingerova* tehnika“.

Sredinom 80-tih godina 20. veka ova hirurška tehnika je široko prihvaćena u celom svetu, pre svega u Sjedinjenim Američkim Državama (*SAD*) gde od strane *Davidu Kennedy-ja* dobija naziv „Funkcionalna endoskopska hirurgija sinusa“ (*FESS*) (123).

Razvoj endoskopske hirurgije sinusa u Srbiji počinje 80-tih godine 20. veka. Nakon usavršavanja *Bogdana Dukina* u Erlangenu 1978. godine i nabavke opreme, na ORL odeljenju KBC „Dr Dragiša Mišović“, kao jednom od retkih centara u Evropi, razvija se funkcionalna endoskopska hirurgija nosa i paranazalnih šupljina (*FESS*). U svom sadašnjem obliku i obimu, *FESS* se primenjuje na Klinici za Otorinolaringologiju i Maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu od 2001. godine. Začetnik ove savremene metode hirurškog lečenja oboljenja sinusa je *Ivica Pender* (124).

FESS uključuje uklanjanje polipa i polipozno izmenjene sluznice uz otvaranje sinusnih ostijuma. Uklanjanje inflamatornog tkiva, poboljšanje ventilacije sinusa i mukocilijarnog transporta predstavlja mehanizme na osnovu kojih se putem *FESS*-a ostvaruje pobošljanje simptoma kod bolesnika sa polipozom nosa. Optimalno hirurško lečenje polipoze nosa još uvek nije utvrđeno. Postoje brojni faktori koji otežavaju sagledavanje kliničkih podataka na osnovu kojih se bazira hirurško lečenje. Klinička podela hroničnog rinosinuzitisa na osnovu prisustva ili odsustva polipa u nosu preoperativno ima određene nedostatke. Postoje slučajevi hroničnog rinosinuzitisa gde preoperativno nisu otkriveni polipi u nosu, ali je tokom operacije otkrivena izrazito polipoidno izmenjena sluznica unutar šupljine sinusa. *FESS* predstavlja hirurški pristup i nije standardizovana operacija, a obim resekcije zavisi od lokalizacije i proširenosti patološkog procesa. Pojedine studije su ukazale na bolje funkcionalne rezultate i manju potrebu za revizionom operacijom nosno-sinusne polipoze kod radikalnijeg pristupa (kompletna etmoidektomija sa nazalizacijom) u odnosu na funkcionalnu endoskopsku etmoidektomiju (parcijalna prednja etmoidektomija) (125,126).

Rezultati hirurškog lečenja polipoze nosa zavise od mnogo faktora, a pre svega od toga da li se radi o idiopatskoj polipozi ili o sekundarnoj polipozi udruženoj sa intolerancijom aspirina, cističnom fibrozom ili primarnom cilijarnom diskinezijom. Za dugoročnu efikasnost hirurškog lečenja od značaja je i postoperativni medikamentozni tretman.

12.2.3. Komplikacije hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze

U literaturi su opisane brojne komplikacije vezane za hirurško lečenje hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa tehnikom *FESS*-a. One se mogu generalno podeliti na major (velike) i minor (male).

Major komplikacije su sledeće:

- Povreda endokranijuma
- Likvorna fistula
- Amauroza
- Povreda arterije carotis interne
- Perzistentna diplopija
- Jako krvarenje
- Orbitalni hematoma
- Meningitis
- Absces mozga

Minor komplikacije su sledeće:

- Slabije krvarenje
- Periorbitalni edem/hematoma/emfizem
- Tranzitorna diplopija
- Sinehije u nosu
- Perforacija septuma
- Glavobolja
- Facijalni bol
- Poremećaj čula mirisa
- Parestezije/bolovi u zubima
- Povreda nazo-lakrimalnog kanala

Usavršavanjem hirurške tehnike i opreme učestalost komplikacija je smanjena, a rizik od ozbiljnih orbitalnih, vaskularnih i intrakranijalnih komplikacija je danas nizak. *Dalziel i sar.* (127) su na osnovu sistematskog pregleda 42 objavljene studije ustanovili učestalost major komplikacija u 0-1,5% slučajeva, a minor komplikacija u 1,1-20,8% slučajeva. Učestalost infekcije je iznosila 16% kod bolesnika lečenih *FESS*-om, a 28% kod bolesnika lečenih klasičnom hirurgijom. Recidivi bolesti su otkriveni u 4-60%

slučajeva (prosek 20% za sve studije), a recidivi nakon revizione operacije u 3-42% slučajeva (u proseku 6%).

Nacionalni pregled u Engleskoj i Velsu je otkrio major komplikacije u 0,4% slučajeva, a minor komplikacije u 6,6% slučajeva. Veći stepen komplikacija je bio vezan za veći preoperativni endoskopski i *CT* skor, prethodno hirurško lečenje i upotrebu mikrodebridera (128).

Ecevit i sar. (129) su na uzorku od 90 bolesnika sa polipozom nosa operisanih *FESS*-om uz pomoć mikrodebridera imali minor komplikacije u 11,8% slučajeva, a major komplikacije u 0,5% slučajeva. Jedina major komplikacija se odnosila na likvornu fistulu koja je intraoperativno zbrinuta. Učestalost komplikacija je bila statistički značajno manja u grupi operisanih bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom bez polipoze nosa.

12.2.4. Efikasnost hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze

Brojne studije su pokazale da hirurško lečenje polipoze nosa dovodi do poboljšanja simptoma i kvaliteta života bolesnika u dužem vremenskom periodu. *Dalziel i sar.* (130) su analizirali 33 studije publikovane od 1978. do 2001. godine. Sedam studija se odnosilo samo na bolesnike sa polipozom nosa, a 26 studija je uključivalo i bolesnike sa hroničnim rinosinuzitisom bez polipoze nosa. Pacijenti su ocenili poboljšanje/značajno poboljšanje simptoma u 75-95% slučajeva. Komplikacije su zabeležene u 1,4% slučajeva kod lečenja *FESS*-om i 0,8% slučajeva kod lečenja klasičnom hirurgijom. Ovaj pregled literature je pokazao da je *FESS* sigurna i efikasna metoda za veliki broj pacijenata.

Prospektivna studija koju su sproveli *Hopkins i sar.* (131) u okviru Nacionalnog pregleda ukazuje da bolesnici sa polipozom nosa imaju veći benefit od hirurškog lečenja u odnosu na bolesnike bez polipa u nosu. Reviziono operacija je bila indikovana kod 3,6% bolesnika nakon 12 meseci i kod 11,8% bolesnika nakon 36 meseci praćenja.

Pojedine studije ističu veću potrebu za revizionom hirurgijom kod bolesnika sa polipozom nosa u poređenju sa bolesnicima bez polipoze (132). Druge studije su pokazale podjednako poboljšanje skora simptoma nakon *FESS*-a bez obzira na prisustvo polipa u nosu ili čak bolji kvalitet života i slabije izražene simptome poput facijalnog bola i glavobolje pre- i postoperativno kod bolesnika sa polipozom nosa, uprkos značajno lošijem objektivnom nalazu (120,133).

12.3. Postoperativni medikamentozni tretman nosno-sinusne polipoze

U mnogim studijama se opisuje efikasnost hirurškog lečenja polipoze nosa, ali ono predstavlja samo jedan od modaliteta lečenja kojim se značajno redukuje stepen inflamacije i omogućava veća efikasnost postoperativnog medikamentoznog tretmana. Nakon hirurškog uklanjanja polipi imaju veliku tendenciju recidiviranja ukoliko se ne sprovede postoperativno medikamentozno lečenje.

Pojedine randomizirane studije su pokazale da je ukupni *VAS* skor značajno bolji u grupi koja je postoperativno primala topikalne glukokortikoide, dok je u placebo grupi postojala značajno veća potreba za primenom sistemskih glukokortikoida (134).

12.4. Poređenje efikasnosti hirurškog i medikamentoznog lečenja nosno-sinusne polipoze

Poređenje efikasnosti medikamentoznog i hirurškog lečenja polipoze nosa je moguće jedino kroz randomizirane kontrolisane studije bolesnika koji prethodno nisu lečeni.

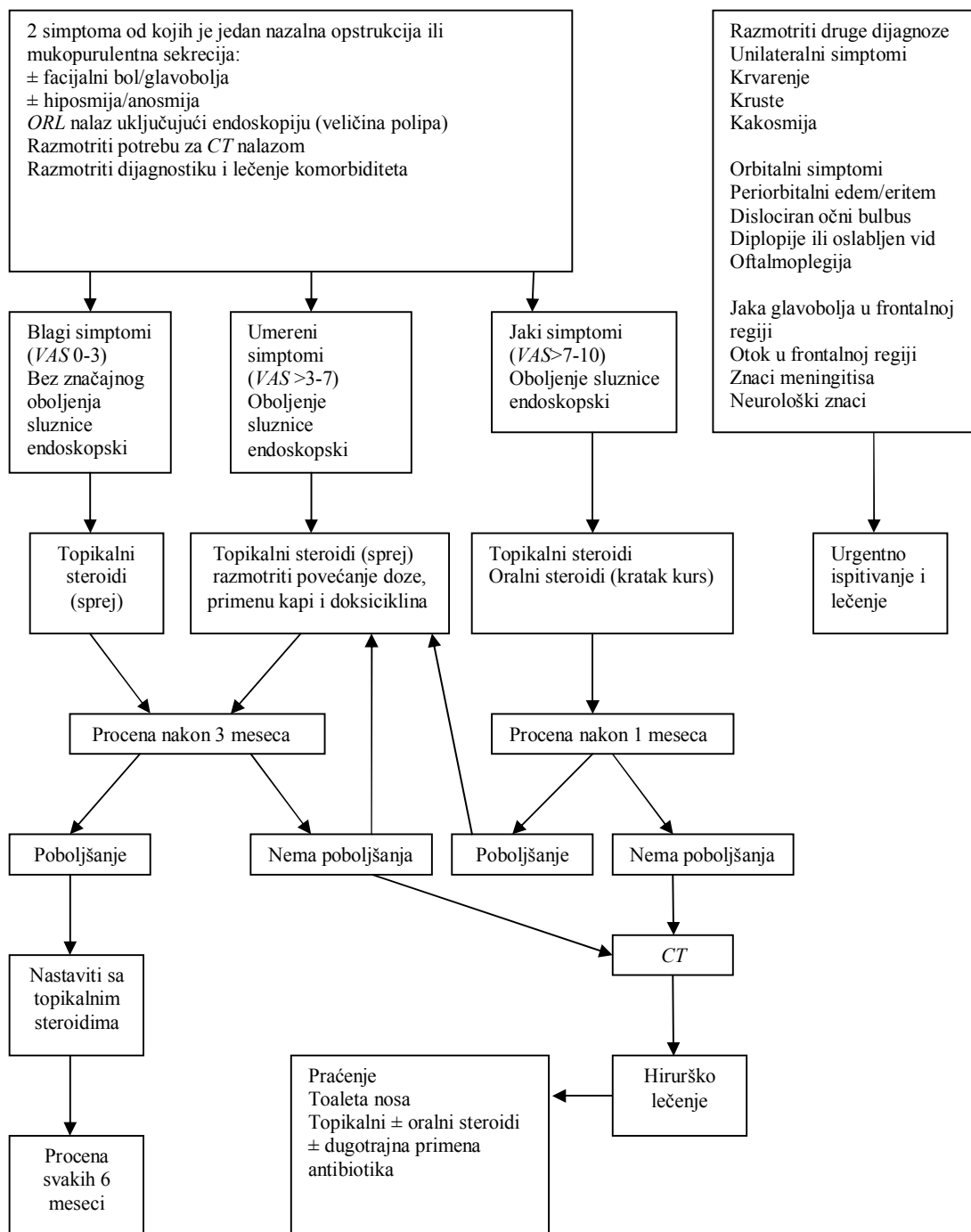
Ragab i sar. (135) su pokazali da oba modaliteta lečenja dovode do značajnog poboljšanja kvaliteta života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom ocenjenog kroz *SNOT-20* i *SF-36*, bez značajne razlike između posmatranih grupa. Prisustvo polipa nije uticalo na rezultate lečenja u obe grupe.

Slične rezultate objavili su *Alobid i sar.* (136) posmatrajući samo bolesnike sa polipozom nosa. Oni su pokazali da se kvalitet života ocenjen kroz *SF-36* značajno popravlja nezavisno od modaliteta lečenja i da dostiže vrednosti koje odgovaraju opštoj populaciji. Osim toga, pozitivni efekti na nazalne simptome i veličinu polipa su ostvareni i medikamentoznim i hirurškim lečenjem.

Iako obe studije pružaju zanimljive podatke o relativnoj efikasnosti oba načina lečenja kod neselektovanih bolesnika, treba naglasiti da je prema svim preporukama hirurško lečenje hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze indikovano jedino u slučajevima neuspeha medikamentoznog tretmana.

12.5. Algoritam dijagnostike i lečenja nosno-sinusne polipoze kod odraslih

Na sledećoj shemi prikazan je algoritam dijagnostike i lečenja nosno-sinusne polipoze za specijalistu otorinolaringologa prema preporukama *EPOS2012* (15):



13. Prognostički faktori u hirurškom lečenju hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

13.1. Godine života

Pojedine studije su pokazale da se veličina polipa i *CT* skor preoperativno ne razlikuju značajno kod populacije starijih (>65 godina) u odnosu na pedijatrijsku populaciju (5-18 godina) i odrasle bolesnike (19-65 godina). Postoperativni subjektivni rezultati šest meseci nakon *FESS*-a se nisu statistički značajno razlikovali među posmatranim grupama, izuzev za funkciju čula mirisa. Sa druge strane, endoskopski postoperativni nalaz je bio najlošiji u pedijatrijskoj grupi, a najbolji u grupi starijih bolesnika. Razlika između grupa je bila značajna, a godine života su imale prognostičku vrednost za rezultate lečenja (137).

Sil i sar. (138) su takođe pokazali da povećanje godina života korelira sa poboljšanjem endoskopskog skora za polipe, ali ne i sa simptomatologijom.

Retrospektivna studija koja je obuhvatila 192 hirurški lečena bolesnika nije otkrila povezanost pojave recidiva nosno-sinusne polipoze sa polom, godinama života, purulentnom nazalnom i postnazalnom sekrecijom, facijalnim bolom, glavoboljom, anosmijom, alergijom i astmom (139).

Pojedine studije ističu veću učestalost komplikacija hirurškog lečenja hroničnog rinosinuzitisa kod bolesnika starijih od 65 godina (140,141).

13.2. Pol

Prospektivna studija na 514 odraslih bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i polipozom nosa otkrila je veću prevalencu facijalnog bola i glavobolje kod žena, a nazalne opstrukcije kod muškaraca. Ovo se delimično može objasniti činjenicom da je hronični rinosinuzitis bez polipa u nosu češći kod žena, dok je hronični rinosinuzitis sa polipima u nosu češći kod muškaraca. Nije otkrivena statistički značajna razlika u poboljšanju drugih simptoma u odnosu na pol (142).

Slične rezultate iznose i druge studije, ističući podjednako poboljšanje nakon *FESS*-a kod oba pola (138,139).

13.3. Preoperativni objektivni status

Pacijenti sa većim ekstenzitetom bolesti ocenjenim kroz endoskopski i *CT* skor imaju veći rizik od pojave recidiva i veću potrebu za postoperativnim sistemskim medikamentoznim lečenjem (138,139).

13.4. Prethodno hirurško lečenje

Prema nekim studijama, simptomatsko poboljšanje koje pruža revizioni *FESS* bolesnicima sa refrakternim hroničnim rinosinuzitisom je slično onome koje nastaje posle primarnog *FESS*-a (143,144). Ipak, prema nekim novijim studijama, pacijenti kojima se radi primarni *FESS* imaju dva puta veću verovatnoću za poboljšanjem u odnosu na pacijente kojima se radi revizioni *FESS* (145).

13.5. Astma

Pojedina istraživanja su pokazala da pacijente sa polipozom nosa i pridruženom astmom karakteriše veći *CT* skor, veći stepen nazalne opstrukcije i hiposmije, dok pacijente sa hroničnim rinosinuzitisom bez polipa i astme karakteriše izraženija glavobolja i postnazalna sekrecija (146-148).

Dve retrospektivne studije su pokazale da je pridružena astma kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom povezana sa lošijim postoperativnim endoskopskim nalazom, ali da ne utiče na poboljšanje skora simptoma (149,150). Astma sa i bez intolerancije aspirina predstavlja faktor rizika za pojavu recidiva nakon hirurškog lečenja, naročito kod hroničnog rinosinuzitisa sa polipima u nosu, ali ne u svim studijama (139,151-153). Sa druge strane, brojne studije u literaturi opisuju pozitivne efekte lečenja hroničnog rinosinuzitisa sa pridruženom astmom.

Ragab i sar. (154) opisuju značajno poboljšanje u sveukupnoj kontroli astme kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i ističu veći benefit od medikamentoznog tretmana u odnosu na hirurški, čak i u grupi bolesnika sa polipima.

13.6. Intolerancija aspirina

Većina pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i intolerancijom aspirina ima difuzni ekstenzivni rinosinuzitis, često udružen sa polipima u nosu. Veliki broj studija do sada je pokazao da intolerancija aspirina kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom

negativno utiče na rezultate hirurškog lečenja (155-158). Astmatične tegobe se značajno popravljaju nakon *FESS*-a kod aspirin-intolerantnih i aspirin-tolerantnih pacijenata, ali je postoperativni *CT* nalaz značajno bolji kod aspirin-tolerantnih pacijenata (159). Intolerancija aspirina značajno utiče na oporavak čula mirisa nakon *FESS*-a kod bolesnika sa polipozom nosa (160). Pacijenti sa intolerancijom aspirina imaju veću verovatnoću da razviju recidiv bolesti i budu podvrgnuti revizionoj operaciji u odnosu na pacijente koji nemaju astmu ili pak imaju samo astmu u sklopu *Sampter's* trijade (152).

13.7. Alergija

Alergija je podjednako često prisutna kod hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa. U literaturi postoje različiti podaci o uticaju alergije na rezultate hirurškog lečenja hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa, a skorije studije ističu da ona nije determinanta terapijskog neuspeha (153,161).

13.8. Navika pušenja cigareta

Efekti pušenja cigareta na rezultate *FESS*-a nisu jasni. Iako je većina studija pokazala da pušenje cigareta nema uticaja na rezultate *FESS*-a, pojedine studije ukazuju da pušači imaju lošije postoperativne rezultate (162-164).

14. Socio-ekonomski aspekti hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

14.1. Direktni troškovi lečenja

Hronični rinosinuzitis (sa i bez polipa u nosu) je često oboljenje koje ima značajan uticaj na kvalitet života, a samim tim i značajan socio-ekonomski aspekt. *Ray i sar.* (4) su 1999. godine procenili da je ukupna direktna cena lečenja hroničnog rinosinuzitisa u *SAD* 5,78 milijardi dolara godišnje. *Murphy i sar.* (165) su 2002. godine objavili da je ukupna cena lečenja bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom u *SAD* 2609 dolara godišnje. Prema studiji sprovedenoj u univerzitetskim bolnicama u Holandiji, direktna cena lečenja bolesnika sa težim formama hroničnog rinosinuzitisa je iznosila 1861 dolar godišnje (166). *Bhattacharyya i sar.* (167) su utvrdili da je cena lečenja

rekurentne polipoze nosa nakon hirurškog lečenja značajno veća u odnosu na hronični rinosinuzitis sa i bez polipa u nosu.

Faktori koji doprinose visokoj ceni lečenja hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa su sledeći: visoka prevalenca (prema podacima iz *SAD* 10-14%), teškoće u postavljanju precizne dijagnoze bez upotrebe radioloških i drugih dopunskih dijagnostičkih metoda, hronično stanje bez univerzalnog načina lečenja, česte egzacerbacije koje zahtevaju konzervativni ili hirurški tretman, nekompletna kontrola simptoma koja zahteva dodatnu terapiju i značajan uticaj na kvalitet života.

Brojne studije su pokazale značajno poboljšanje kvaliteta života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom nakon *FESS*-a, ali je malo onih koje su se bavile cenom lečenja. *Bhattacharyya i sar.* (168) su izneli podatke o ceni lečenja hroničnog rinosinuzitisa preoperativno i nakon učinjenog *FESS*-a (bolesnici sa polipima u nosu nisu bili uključeni u ovu studiju). Rezultati su pokazali da cena lečenja hroničnog rinosinuzitisa u godini pre planirane operacije dostiže vrednost od 2449 dolara po bolesniku. Troškovi operacije (*FESS*) i postoperativnog praćenja u prvih 45 dana nakon operacije iznose 7726 dolara i pokazuju tendenciju pada tokom dvogodišnjeg perioda praćenja (prosek 1564 dolara u prvoj godini i 1118 dolara u drugoj godini).

14.2. Indirektni troškovi lečenja

Hronični rinosinuzitis je oboljenje radno sposobnog dela populacije (18-65 godina) pa se stoga indirektni troškovi lečenja ogledaju u izostajanju sa posla i smanjenoj radnoj sposobnosti. Lošiji kvalitet života bolesnika sa rinosinuzitisom rezultira prema nekim istraživanjima odsustvom sa posla u proseku 4,8-5,7 dana godišnje, što prevedeno u troškove znači smanjenu produktivnost od oko 600 dolara godišnje po pacijentu (2). *Bhattacharyya i sar.* (169) procenjuju da indirektni troškovi lečenja hroničnog rinosinuzitisa čine oko 40% ukupnih troškova lečenja. *Goetzel i sar.* (3) u svojoj studiji 2003. godine ističu da je rinosinuzitis jedno od deset „najskupljih“ oboljenja kod zaposlenih u *SAD*.

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ranija istraživanja su pokazala da se hronični rinosinuzitis sa polipima u nosu karakteriše većim preoperativnim vrednostima endoskopskog i *CT* skora u odnosu na bolesnike sa hroničnim rinosinuzitisom bez polipa u nosu (38,149,170,171). Bolesnike sa astmom i intolerancijom aspirina takođe karakterišu veće vrednosti endoskopskog i *CT* skora, ali je i učestalost kliničkog oblika sa polipima u nosu u okviru ovih podgrupa veća (38,149). Zbog toga polipi predstavljaju u kliničkoj praksi „surogat“ marker za astmu. Prisustvo polipa u nosu direktno povećava vrednosti endoskopskog skora, a zbog većeg stepena inflamacije izraženiji je i edem sluznice. Ovi bolesnici obično imaju i veći broj prethodnih hirurških intervencija, a pojava krusti i adhezija u nosu takođe povećava vrednosti preoperativnog endoskopskog skora. Efekat mase polipa češće dovodi do potpune opstrukcije ostiomeatalnog kompleksa i izražene inflamacije u sinusima, što svakako rezultira većim vrednostima *CT* skora. Stoga, očekivano je da bolesnici sa polipozom nosa imaju teži oblik bolesti ocenjen objektivnim metodama endoskopskog i *CT* skora u odnosu na bolesnike bez polipa u nosu. Osim toga, istraživanja su pokazala nesumnjivi značaj polipa u nosu za postoperativne rezultate kod hroničnog rinosinuzitisa.

Iz navedenih razloga, mi smo odlučili da u ovom istraživanju analiziramo samo bolesnike sa nosno-sinusnom polipozom koji su kandidati za hirurško lečenje.

Sistematizovani ciljevi ove doktorske disertacije su sledeći:

1. Proceniti terapijski efekat funkcionalne endoskopske hirurgije sinusa u lečenju nosno-sinusne polipoze
2. Ispitati uticaj pojedinih faktora kao što su pol, godine života, prethodno hirurško lečenje, alergija, bronhijalna astma i intolerancija aspirina na ishod terapije
3. Ispitati povezanost funkcionalne endoskopske hirurgije sinusa sa unapređenjem kvaliteta života operisanih pacijenata

III MATERIJAL I METODE

1. Koncept studije i selekcija bolesnika

Ova prospektivna studija je sprovedena na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u vremenskom periodu od decembra 2010. do marta 2012. godine. U istraživanje je uključeno 98 odraslih bolesnika (≥ 18 godina) sa nosno-sinusnom polipozom koji su bili kandidati za *FESS* posle neuspeha medikamentoznog tretmana.

Dijagnoza nosno-sinusne polipoze je postavljena na osnovu ranije utvrđenih dijagnostičkih kriterijuma od strane *Rhinosinusitis Task Force* (10). Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a svi bolesnici su dali pismenu saglasnost za operativno lečenje i učešće u studiji. Obim hirurške resekcije u sklopu *FESS*-a je bio prilagođen svakom pojedinačnom bolesniku i zavisio je od simptoma i znakova bolesti, *CT* nalaza i kliničke procene. Patohistološka ispitivanja materijala uzetog tokom operacije izvršena su u Institutu za Patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili sledeći:

- Trajanje simptoma rinosinuzitisa duže od 12 nedelja u kontinuitetu
- Polipoza nosa otkrivena prednjom rinoskopijom ili endoskopijom nosa
- Zasenčenost paranazalnih sinusa na *CT*-u
- Postoperativna patohistološka potvrda nosno-sinusne polipoze

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili sledeći:

- Hronični rinosinuzitis bez polipa u nosu
- Antrohoanalni polip
- Cistična fibroza i imunodeficijentna stanja
- Patohistološka potvrda neoplazme

2. Preoperativni nalaz

2.1. Opšti podaci i komorbiditeti

Za ovo istraživanje napravljen je poseban upitnik koji se sastojao iz nekoliko delova (*Prilog 1.*). Prvi deo našeg upitnika se odnosio na opšte podatke (pol, godine života, mesto stanovanja, izloženost štetnim noksama na radnom mestu), navike

(konzumiranje cigareta i alkohola), prisustvo komorbiditeta (alergija, bronhijalna astma, intolerancija aspirina) i podatke o prethodnom hirurškom lečenju polipoze nosa. Iako ne postoji opšta saglasnost oko definisanja populacije starijih osoba, većina razvijenih zemalja u svetu arbitrarno uzima starosnu granicu od 60 ili 65 godina života, što obično odgovara ispunjavanju uslova za odlazak u penziju (172). Shodno preporukama iz literature, mi smo u ovom istraživanju osobe koje su imale ≥ 60 godina posmatrali kao populaciju starijih osoba. Alergiju na standardne inhalacione alergene smo ispitivali kutanim prick testom kod pacijenata koji nisu ranije ispitivani, ali i kod onih gde podaci dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju iz drugih ustanova nisu bili sigurni i pouzdani. Na osnovu anamnestičkih podataka, kao i uvidom u raniju medicinsku dokumentaciju beležili smo prisustvo bronhijalne astme i intolerancije aspirina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (*NSAID*).

2.2. Intenzitet simptoma

Drugi deo upitnika se odnosio na simptome bolesnika koje smo po preporuci *Task Force on Rhinosinusitis* podelili na major i minor faktore (7). Major faktori su nazalna opstrukcija, nazalna/postnazalna sekrecija, facijalni bol/pritisak, facijalna kongestija/punoća i hiposmija/anosmija. Minor faktori su glavobolja, foetor ex ore, malaksalost/umaranje, kašalj, dentalni bol, bolovi/pritisak/punoća u ušima i temperatura. Intenzitet simptoma bolesnici su sami ocenjivali koristeći *VAS* sa vrednostima od 0-10, gde veća ocena označava veći intenzitet simptoma. Sabiranjem ocena svih pojedinačnih major simptoma dobijali smo odgovarajući skor sa mogućim vrednostima od 0-50. Na isti način dobijali smo skor za minor simptome sa vrednostima od 0-70. Zbir skorova za major i minor simptome predstavljao je ukupni skor simptoma sa vrednostima od 0-120.

2.3. Kvalitet života

U trećem delu upitnika je opšta zdravstvena anketa *SF-36* koju su bolesnici sami popunjavali. Ovaj upitnik obezbeđuje prihvatljiv, psihometrijski ispravan i efikasan način merenja kvaliteta života sa gledišta samog pacijenta, putem odgovora na pitanja iz standardizovanog upitnika. Upitnik *SF-36* je konstruisan da izmeri osam najvažnijih zdravstvenih dimenzija na osnovu primene osam grupa pitanja. Grupe obuhvataju od tri

do 10 pitanja sa ponuđenim odgovorima koji se naknadno standardno obrađuju. Upitnik *SF-36* ima 36 pitanja, od kojih je 35 pitanja grupisano u osam dimenzija: fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalna uloga i mentalno zdravlje, a jedno pitanje se odnosi na poređenje trenutnog opšteg kvaliteta života u odnosu na period od pre godinu dana (105).

Fizičko funkcionisanje kao skala dimenzije kvaliteta života sadrži 10 pitanja koja treba da ispituju eventualna trenutna ograničenja u obavljanju aktivnosti tokom jednog prosečnog dana, kao što su trčanje, učešće u teškim poslovima, usisavanje, rad u bašti, vožnja biciklom, penjanje stepenicama, hodanje, samostalno kupanje ili oblačenje itd. Fizička uloga (ograničenja zbog fizičkog zdravlja) sadrži četiri pitanja koja ispituju postojanje poteškoća u obavljanju posla ili drugih redovnih dnevnih aktivnosti kao rezultat narušenog fizičkog zdravlja u poslednje četiri nedelje. Emocionalna uloga (ograničenja zbog emocionalnih problema) obuhvata tri pitanja koja treba da ispituju postojanje problema u obavljanju posla ili drugih redovnih dnevnih aktivnosti kao rezultat bilo kakvog narušavanja emocionalnog zdravlja u poslednje četiri nedelje. Opšte zdravlje sadrži pet pitanja koja se odnose na ličnu procenu pacijenta o trenutnom zdravstvenom stanju i mišljenje o sopstvenom zdravlju u poređenju sa zdravljem drugih ljudi. Socijalno funkcionisanje kroz dva pitanja ispituje uticaj narušenog fizičkog ili emocionalnog zdravlja na društvene aktivnosti u porodici i izvan porodice u poslednje četiri nedelje. Skala dimenzije za telesni bol sadrži dva pitanja koja ispituju prisustvo telesnog bola uopšte i njegov eventualni uticaj na posao (uključujući posao u kući i izvan kuće) u poslednje četiri nedelje. Skala dimenzije za umor sadrži četiri pitanja koja treba da pokažu koliko je vremena umor bio prisutan odnosno koliko je pacijent imao energije u poslednje četiri nedelje. Mentalno zdravlje (emocionalno blagostanje) sadrži pet pitanja koja treba da ispituju kako se pacijent osećao tokom poslednje četiri nedelje u smislu osećanja sreće, spokojnosti i smirenosti, potištenosti i utučenosti i koliko je to dugo trajalo.

Skale dimenzija su tako napravljene da viši skor pokazuje bolje fizičko funkcionisanje, bolju fizičku ulogu, slabije izražen telesni bol, bolje opšte zdravlje, veću vitalnost, bolje društveno funkcionisanje, bolju emocionalnu ulogu i bolje mentalno zdravlje. Minimalna vrednost skora je 0, a maksimalna 100, to jest veća vrednost skora označava bolji kvalitet života. Standardizacija i skorovanje su osnovne procedure u interpretaciji upitnika *SF-36* i vrše se po tačno određenoj metodologiji. Tumačenje

upitnika podrazumeva postupke rekordiranja, izračunavanja osnovnih skorova skala i transformisanje osnovnih skala u skale od 0-100. Na osnovu skala dimenzija dobijaju se zbirne skale za fizičko i mentalno zdravlje. Zbirna skala za fizičko zdravlje (fizički skor) pozitivno korelira sa skalama za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, telesni bol, opšte zdravlje i vitalnost, a negativno sa skalama za društveno funkcionisanje, emocionalnu ulogu i mentalno zdravlje. Zbirna skala za mentalno zdravlje (mentalni skor) pozitivno korelira sa skalama za vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalnu ulogu i mentalno zdravlje, a negativno sa skalama za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, telesni bol i opšte zdravlje. Veća vrednost zbirne skale za fizičko zdravlje utiče da vrednost zbirne skale za mentalno zdravlje bude niža i obrnuto (173). Provera skorovanja je neophodna pre završnog tumačenja upitnika.

2.4. Endoskopski nalaz

Četvrti deo upitnika se odnosio na objektivni nalaz u kavumu nosa. Sve bolesnike je preoperativno i postoperativno pregledao isti specijalista otorinolaringolog. Osim rutinskog pregleda prednjom rinoskopijom urađen je po potrebi i endoskopski pregled nosa pomoću rigidnog endoskopa dijametra 4,0 mm, pod uglom od 0 i 30 stepeni. Primenom trostepene skale intenziteta ocenjeni su sledeći elementi objektivnog nalaza u nosu: polipi (0-odsutni, 1-u srednjem nosnom hodniku, 2-izvan srednjeg nosnog hodnika), sekret (0-odsutan, 1-bistar, serozan, 2-gust, purulentan), edem, kruste i adhezije (0-odsutni, 1-slabo izraženi, 2-jako izraženi). Svaka strana nosa je posmatrana i ocenjena ponaosob, a njihov zbir je predstavljao ukupni endoskopski skor. Vrednosti ukupnog endoskopskog skora se kreću od 0-20, a veća vrednost označava lošiji objektivni nalaz u nosu (10).

2.5. CT paranazalnih sinusa

Peti, ujedno i poslednji deo upitnika se odnosio na *CT* paranazalnih sinusa. Svi bolesnici su preoperativno imali *CT* sinusa u dve ravni (koralnoj i aksijalnoj), sa preseccima na razdaljini od tri milimetra. *CT* nalaz je prikazan u vidu skora od strane istog otorinolaringologa koji je i pregledao sve bolesnike. Nalaz u maksilarnim, prednjim i zadnjim etmoidalnim, frontalnim i sfenoidalnim sinusima je ocenjen trostepenom skalom (0-nema zasenčenja, 1-delimično zasenčenje, 2-kompletno

zasenčenje), a regija ostio-meatalnog kompleksa dvostepenom skalom intenziteta (0-nema opstrukcije, 2-opstrukcija). Svaka strana nosa je posmatrana i ocenjena ponaosob, a njihov zbir je predstavljao ukupni *CT* skor. Vrednosti ukupnog *CT* skora se kreću od 0-24, a veća vrednost označava i veći stepen težine bolesti (99).

3. Postoperativni nalaz

Postoperativni status se odnosio na ocenu stepena težine simptoma, kvaliteta života i endoskopskog nalaza šest i 12 meseci posle operacije. *CT* nismo radili postoperativno iz etičkih razloga, osim u slučajevima kada je to bilo neophodno za planiranje daljeg lečenja. Takođe smo beležili pojavu astme i intolerancije aspirina u postoperativnom periodu, pojavu recidiva polipa i potrebu za daljim konzervativnim lečenjem ili reoperacijom.

4. Statistička metodologija

U analiziranju podataka pacijenti su evaluirani u okviru cele grupe i odgovarajućih podgrupa, koristeći demografske faktore, faktore ispitanika i komorbiditete kao dihotomne varijable (pol, godine života, prethodno hirurško lečenje, alergija, astma, intolerancija aspirina). Posmatrajući sve bolesnike u ovom istraživanju kao jedinstvenu grupu, analizirali smo intenzitet pojedinačnih simptoma (*VAS*), vrednosti skorova simptoma (major, minor i ukupni), vrednosti za skale dimenzija i zbirne skale kvaliteta života (*SF-36*), kao i vrednosti endoskopskog skora kroz tri vremena (preoperativno, šest i 12 meseci posle operacije). U okviru odgovarajućih podgrupa analizirali smo intenzitet simptoma preko odgovarajućih skorova simptoma (major, minor i ukupni), kvalitet života preko odgovarajućih skorova zbirnih skala (ukupni, fizički i mentalni), kao i endoskopski skor kroz dva vremena (pre operacije i 12 meseci posle operacije).

Analizirajući terapijske efekte *FESS*-a u okviru odgovarajućih podgrupa akcentat je bio na pronalaženju prognostičkog značaja pojedinih varijabli na osnovu vrednosti postoperativnih skorova i njihove razlike u odnosu na preoperativne vrednosti. Da bi se utvrdilo koji od šest prediktora ima statistički značajan uticaj na promene skorova, kreirani su multivarijantni modeli pomoću višefaktorske analize varijanse. Pošto su od interesa samo prvo i poslednje merenje, kreirane su varijable koje predstavljaju razliku

prvog i poslednjeg merenja i na taj način su izbegnuti problemi pretpostavki analize varijanse ponovljenih merenja. Iz tog razloga je korišćen General linear model.

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su:

- Apsolutni i relativni brojevi
- Mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- Mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike, parametarski i neparametarski testovi.

Parametarski test korišćen u ovoj studiji je t test.

Neparametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su:

- Hi kvadrat test
- Mann-Whitney U test
- Wilcoxon Signed Ranks test
- Friedman test

Kao prognostički model korišćen je General linear model.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci su obrađeni u SPSS 15.0 softverskom paketu.

IV REZULTATI ISTRAŽIVANJA

1. Karakteristike bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom

Od ukupno 98 bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u ovu prospektivnu studiju, 85 bolesnika (86,7%) je pregledano i anketirano šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja. Preostalih 13 bolesnika (13,3%) se nije odazvalo na kontrolne preglede i oni nisu uključeni u ovu studiju. Demografski faktori i komorbiditeti 85 bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom prikazani su u sledećoj tabeli (*Tabela 4.*).

Tabela 4. Karakteristike 85 bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom

Demografski faktori	
Godine života	
Srednja vrednost	48,0±14,3
Starosni interval	18-78
Pol	
	N (%)
Muški	50 (58,8%)
Ženski	35 (41,2%)
Komorbiditeti i drugi faktori	
Prethodna hirurgija	38 (44,7%)
Alergija	29 (34,1%)
Astma	33 (38,8%)
Intolerancija aspirina	22 (25,9%)

2. Intenzitet simptoma i skorovi simptoma pre i posle operacije za sve ispitanike

Prosečno trajanje simptoma je iznosilo 9,5±8,8 godina. Od ukupno 12 major i minor simptoma bolesnici su preoperativno imali u proseku 6,9±2,2 simptoma.

Intenzitet pojedinačnih simptoma izražen pomoću *VAS* je bio statistički značajno niži šest meseci posle hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze za sve simptome, osim za dentalni bol. Godinu dana posle hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze intenzitet pojedinačnih simptoma izražen pomoću *VAS* je bio statistički značajno niži za sve simptome. Nije bilo statistički značajne razlike u intenzitetu pojedinačnih simptoma izraženih pomoću *VAS* šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja (*Tabele 5. i 6.*).

Tabela 5. Intenzitet major simptoma pre i posle operacije za sve ispitanike

Major simptomi	Vreme testiranja			Rezultati testiranja ^a		
	0 mes.	6 mes.	12 mes.	0-6 mes.	0-12 mes.	6-12 mes.
Nazalna opstrukcija	7,9±1,7 (8,0)	1,9±2,2 (1,0)	2,1±2,3 (1,0)	p<0,001 (Z=-7,802)	p<0,001 (Z=-7,882)	P=0,222 (Z=-1,221)
Nazalna/postnaz. sekrecija	6,7±2,9 (7,0)	2,6±2,2 (2,0)	2,9±2,6 (2,0)	p<0,001 (Z=-7,393)	p<0,001 (Z=-7,053)	P=0,065 (Z=-1,844)
Facijalni bol/pritisak	2,2±2,8 (0,0)	0,5±1,2 (0,0)	0,5±1,3 (0,0)	p<0,001 (Z=-5,305)	p<0,001 (Z=-5,069)	P=0,984 (Z=-0,020)
Facijalna kongestija	3,5±3,6 (4,0)	0,7±1,5 (0,0)	0,9±1,8 (0,0)	p<0,001 (Z=-6,100)	p<0,001 (Z=-5,792)	P=0,182 (Z=-1,335)
Hiposmija	8,5±2,3 (10,0)	5,1±3,8 (5,0)	5,3±3,9 (5,0)	p<0,001 (Z=-6,890)	p<0,001 (Z=-6,695)	P=0,205 (Z=-1,267)

Rezultati su prikazani kao X±SD (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test

Tabela 6. Intenzitet minor simptoma pre i posle operacije za sve ispitanike

Minor simptomi	Vreme testiranja			Rezultati testiranja ^a		
	0 mes.	6 mes.	12 mes.	0-6 mes.	0-12 mes.	6-12 mes.
Glavobolja	2,6±3,2 (0,0)	0,9±1,8 (0,0)	0,8±1,7 (0,0)	p<0,001 (Z=-5,346)	p<0,001 (Z=-5,256)	P=0,373 (Z=-0,891)
Foetor ex ore	1,4±2,4 (0,0)	0,5±1,3 (0,0)	0,5±1,4 (0,0)	p<0,001 (Z=-3,735)	p<0,001 (Z=-3,805)	P=0,670 (Z=-0,426)
Malaksalost/zamor	4,1±3,2 (5,0)	2,0±2,4 (1,0)	2,3±2,4 (2,0)	p<0,001 (Z=-5,756)	p<0,001 (Z=-5,230)	P=0,103 (Z=-1,633)
Dentalni bol	0,6±1,5 (0,0)	0,2±0,8 (0,0)	0,2±0,6 (0,0)	P=0,077 (Z=-1,767)	P=0,038 (Z=-2,078)	P=0,285 (Z=-1,069)
Kašalj	2,5±2,9 (2,0)	1,1±1,7 (0,0)	1,3±1,9 (0,0)	p<0,001 (Z=-4,968)	p<0,001 (Z=-3,580)	P=0,065 (Z=-1,845)
Pritisak/punoća u ušima	2,3±3,0 (0,0)	0,9±2,0 (0,0)	0,7±1,8 (0,0)	p<0,001 (Z=-5,000)	p<0,001 (Z=-4,938)	p=0,495 (Z=-0,682)
Temperatura	0,6±1,5 (0,0)	0,0±0,0 (0,0)	0,1±0,7 (0,0)	p=0,001 (Z=-3,204)	p=0,015 (Z=-2,432)	p=0,317 (Z=-1,000)

Rezultati su prikazani kao X±SD (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test

Friedman-ovim testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u intenzitetu major simptoma između 0, 6 i 12 meseci za nazalnu opstrukciju ($\chi^2=137,049$; $p<0,001$), nazalnu/postnazalnu sekreciju ($\chi^2=113,750$; $p<0,001$), facijalni bol/pritisak ($\chi^2=46,253$; $p<0,001$), facijalnu kongestiju/punoću ($\chi^2=62,249$; $p<0,001$) i hiposmiju ($\chi^2=101,569$; $p<0,001$).

Friedman-ovim testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u intenzitetu minor simptoma između 0, 6 i 12 meseci za glavobolju ($\chi^2=54,056$; $p<0,001$), foetor ex ore ($\chi^2=15,600$; $p<0,001$), malaksalost/umaranje ($\chi^2=48,372$; $p<0,001$), dentalni bol ($\chi^2=7,423$; $p=0,024$), kašalj ($\chi^2=37,500$; $p<0,001$), pritisak/punoću u ušima ($\chi^2=42,456$; $p<0,001$) i temperaturu ($\chi^2=22,429$; $p<0,001$).

Srednje vrednosti skorova simptoma (major, minor i ukupni) su šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti. Nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima skorova simptoma (major, minor i ukupni) šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja (Tabela 7.).

Tabela 7. Skorovi simptoma pre i posle operacije za sve ispitanike

Skorovi simptoma	Vreme testiranja			Rezultati testiranja ^a		
	0 mes.	6 mes.	12 mes.	0-6 mes.	0-12 mes.	6-12 mes.
Major	28,9±7,8 (29,0)	10,8±6,9 (11,0)	11,8±7,9 (11,0)	p<0,001 (Z=-7,956)	p<0,001 (Z=-8,003)	p=0,116 (Z=-1,573)
Minor	13,9±10,5 (12,0)	5,6±5,3 (5,0)	5,8±5,5 (5,0)	p<0,001 (Z=-7,104)	p<0,001 (Z=-7,034)	p=0,365 (Z=-0,905)
Ukupni	42,9±15,9 (40,0)	16,4±10,4 (14,0)	17,7±11,4 (16,0)	p<0,001 (Z=-8,009)	p<0,001 (Z=-8,000)	p=0,260 (Z=-1,127)

Rezultati su prikazani kao X±SD (Med)

^aWilcoxon Signed Ranks test

Friedman-ovim testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u vrednostima skorova simptoma između 0, 6 i 12 meseci za ukupni skor ($\chi^2=131,573$; $p<0,001$), skor major simptoma ($\chi^2=128,774$; $p<0,001$) i skor minor simptoma ($\chi^2=92,944$; $p<0,001$).

3. Kvalitet života preoperativno i postoperativno za sve ispitanike

Kvalitet života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom je šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja bio statistički značajno bolji za sve skale dimenzija i zbirne skale upitnika *SF-36*. U periodu između šest i 12 meseci posle operacije nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života za sve skale dimenzija i zbirne skale upitnika *SF-36* (Tabele 8. i 9.).

Tabela 8. Skale dimenzija pre i posle operacije za sve ispitanike

Skale dimenzija	Vreme testiranja			Rezultati testiranja ^a		
	0 mes.	6 mes.	12 mes.	0-6 mes.	0-12 mes.	6-12 mes.
Fizičko funkcionis.	76,9±18,3 (80,0)	83,3±17,6 (90,0)	81,9±19,9 (90,0)	p<0,001 (Z=-3,970)	p=0,001 (Z=-3,354)	p=0,388 (Z=-0,863)
Fizička uloga	57,6±41,2 (75,0)	77,1±36,3 (100,0)	79,4±34,1 (100,0)	p<0,001 (Z=-3,660)	p<0,001 (Z=-4,621)	p=0,554 (Z=-0,592)
Telesni bol	70,7±24,3 (74,0)	83,5±23,8 (100,0)	81,1±21,5 (84,0)	p<0,001 (Z=-4,244)	p<0,001 (Z=-3,682)	p=0,291 (Z=-1,056)
Opšte zdravlje	58,9±18,7 (57,0)	66,6±18,5 (67,0)	66,2±18,5 (67,0)	p<0,001 (Z=-3,644)	p<0,001 (Z=-4,069)	p=0,998 (Z=-0,003)
Vitalnost	59,5±20,0 (60,0)	72,6±17,5 (75,0)	72,0±17,6 (75,0)	p<0,001 (Z=-5,590)	p<0,001 (Z=-5,427)	p=0,924 (Z=-0,096)
Socijalno funkcionis.	70,1±21,9 (75,0)	84,4±19,2 (88,0)	82,8±20,2 (88,0)	p<0,001 (Z=-4,689)	p<0,001 (Z=-4,566)	p=0,706 (Z=-0,378)
Emocional. uloga	65,9±40,5 (100,0)	78,8±36,3 (100,0)	81,6±33,9 (100,0)	p=0,006 (Z=-2,726)	p=0,001 (Z=-3,450)	p=0,397 (Z=-0,847)
Mentalno zdravlje	66,7±21,8 (68,0)	77,3±19,2 (80,0)	77,3±18,4 (84,0)	p<0,001 (Z=-5,200)	p<0,001 (Z=-4,566)	p=0,900 (Z=-0,125)

Rezultati su prikazani kao X±SD (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test

Friedman-ovim testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u vrednostima skala dimenzija između 0, 6 i 12 meseci za fizičko funkcionisanje ($\chi^2=30,956$; $p<0,001$), fizičku ulogu ($\chi^2=31,509$; $p<0,001$), telesni bol ($\chi^2=22,962$; $p<0,001$), opšte zdravlje ($\chi^2=23,340$; $p<0,001$), vitalnost ($\chi^2=45,318$; $p<0,001$), socijalno funkcionisanje ($\chi^2=31,750$; $p<0,001$), emocionalnu ulogu ($\chi^2=23,455$; $p<0,001$) i mentalno zdravlje ($\chi^2=27,168$; $p<0,001$).

Tabela 9. Zbirne skale pre i posle operacije za sve ispitanike

Zbirne skale	Vreme testiranja			Rezultati testiranja ^a		
	0 mes.	6 mes.	12 mes.	0-6 mes.	0-12 mes.	6-12 mes.
Fizički skor	64,6±19,4 (66,0)	77,1±18,2 (83,0)	75,9±17,9 (81,0)	p<0,001 (Z=-5,602)	p<0,001 (Z=-5,702)	p=0,261 (Z=-1,125)
Mentalni skor	64,2±20,2 (65,0)	76,4±18,2 (81,0)	75,9±18,0 (81,0)	p<0,001 (Z=-5,523)	p<0,001 (Z=-5,602)	p=0,698 (Z=-0,389)
Ukupni skor	65,8±20,4 (66,0)	78,7±18,9 (85,0)	77,8±18,2 (84,0)	p<0,001 (Z=-5,720)	p<0,001 (Z=-5,781)	p=0,330 (Z=-0,973)

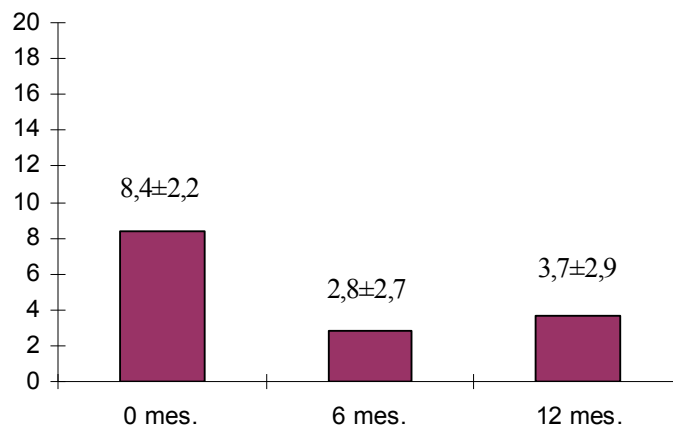
Rezultati su prikazani kao X±SD (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test

Friedman-ovim testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u vrednostima zbirnih skala između 0, 6 i 12 meseci za fizički skor ($\chi^2=37,606$; $p<0,001$), mentalni skor ($\chi^2=45,221$; $p<0,001$) i ukupni skor ($\chi^2=44,809$; $p<0,001$).

4. Endoskopski i CT skor za sve ispitanike

Srednja vrednost preoperativnog CT skora za sve ispitanike je iznosila 18,3±4,8. Endoskopski skor je bio statistički značajno bolji šest meseci ($Z=-7,856$; $p<0,001$) i 12 meseci posle hirurškog lečenja ($Z=-7,522$; $p<0,001$). Srednja vrednost endoskopskog skora 12 meseci posle operacije je bila statistički značajno lošija u odnosu na vrednost koja je zabeležena šest meseci posle operacije ($Z=-3,002$; $p=0,003$) (*Dijagram 1.*). Friedman-ovim testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u vrednostima endoskopskog skora između 0, 6 i 12 meseci ($\chi^2=109,358$; $p<0,001$).

Dijagram 1. Endoskopski skor pre i posle operacije za sve ispitanike (X±SD)



5. Prognostički faktori

5.1. Pol

5.1.1. Uticaj pola na skorove simptoma

Srednje vrednosti ukupnog skora simptoma i skora za minor simptome su pre operacije bile statistički značajno više kod osoba ženskog pola, a 12 meseci posle operacije nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na muški pol. Nije bilo statistički značajne razlike između polova u srednjim vrednostima skora za major simptome, pre i posle operacije. Kod oba pola su srednje vrednosti skorova simptoma 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti (*Tabela 10.*).

Kod ženskog pola je utvrđena statistički značajno veća razlika u promeni srednjih vrednosti ukupnog skora ($Z=-2,564$; $p=0,010$), skora major simptoma ($Z=-2,025$; $p=0,043$) i skora minor simptoma ($Z=-2,729$; $p=0,006$) u odnosu na muški pol.

Tabela 10. Skorovi simptoma pre i posle operacije prema polu

Skorovi simptoma	Pol	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Ukupni	<i>Muški</i>	39,1±12,6 (38,5)	18,2±12,1(16,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-6,141$)
	<i>Ženski</i>	48,3±18,6 (46,0)	16,9±10,4 (16,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,161$)
	Rezultati	$p=0,029^b$	$p=0,862^b$	
	testiranja	($Z=2,180$)	($Z=-0,174$)	
Major	<i>Muški</i>	28,0±7,4 (28,5)	12,8±8,4 (11,5)	$p<0,001^a$ ($Z=-6,147$)
	<i>Ženski</i>	30,1±8,2 (32,0)	10,4±7,1 (10,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,161$)
	Rezultati	$p=0,328^b$	$p=0,216^b$	
	testiranja	($Z=0,979$)	($Z=1,238$)	
Minor	<i>Muški</i>	11,0±8,0 (10,0)	5,3±5,6 (4,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,083$)
	<i>Ženski</i>	18,2±12,1 (15,0)	6,5±5,4 (6,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,793$)
	Rezultati	$p=0,003^b$	$p=0,177^b$	
	testiranja	($Z=2,995$)	($Z=1,350$)	

Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.1.2. Uticaj pola na kvalitet života

Između polova nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima zbirnih skala kvaliteta života za fizički, mentalni i ukupni skor, pre i posle operacije. Kod oba pola su srednje vrednosti zbirnih skala kvaliteta života 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pre operacije (*Tabela 11.*).

Između polova nije bilo statistički značajne razlike u promeni srednjih vrednosti fizičkog skora ($Z=-0,643$; $p=0,520$), mentalnog skora ($Z=-0,742$; $p=0,458$) i ukupnog skora ($Z=-0,880$; $p=0,379$) kvaliteta života.

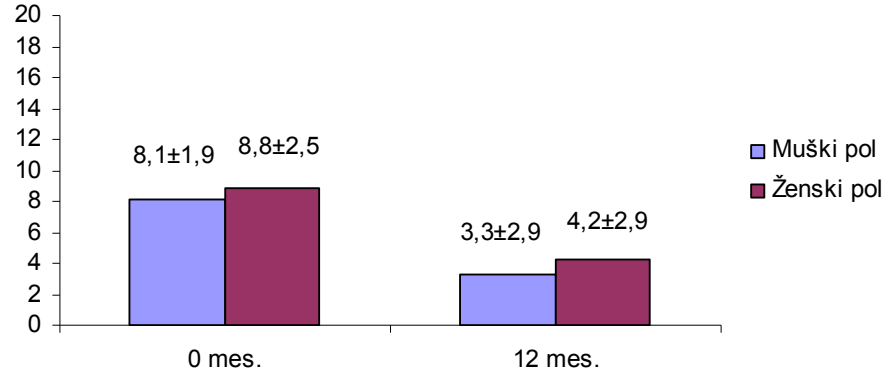
Tabela 11. Zbirne skale kvaliteta života pre i posle operacije prema polu

Zbirne skale	Pol	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Fizički skor	Muški	67,9±18,8 (73,0)	78,2±16,5 (82,5)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,140$)
	Ženski	59,9±19,6 (61,0)	72,8±19,7 (79,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-3,917$)
	Rezultati testiranja	$p=0,061^b$ ($Z=-1,871$)	$p=0,233^b$ ($Z=-1,193$)	
Mentalni skor	Muški	67,3±19,7 (69,5)	77,5±17,0 (83,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,397$)
	Ženski	59,9±20,5 (63,0)	73,8±19,4 (79,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-3,489$)
	Rezultati testiranja	$p=0,098^b$ ($Z=-1,653$)	$p=0,461^b$ ($Z=-0,737$)	
Ukupni skor	Muški	69,0±19,9 (73,0)	79,6±17,0 (85,5)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,316$)
	Ženski	61,3±20,3 (61,0)	75,3±19,8 (82,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-3,847$)
	Rezultati testiranja	$p=0,087^b$ ($Z=-1,710$)	$p=0,369^b$ ($Z=-0,898$)	

Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.1.3. Uticaj pola na endoskopski skor

Srednja vrednost preoperativnog endoskopskog skora je kod ženskog pola bila statistički značajno veća u odnosu na muški pol ($Z=-2,067$; $p=0,039$). Postoperativno nije bilo statistički značajne razlike u endoskopskom skoru između polova ($Z=-1,388$; $p=0,165$) (*Dijagram 2.*). Takođe, nije bilo statistički značajne razlike u promeni srednjih vrednosti endoskopskog skora između polova ($Z=-0,112$; $p=0,911$).

Dijagram 2. Endoskopski skor pre i posle operacije u odnosu na pol bolesnika ($X \pm SD$)

5.2. Godine života

5.2.1. Uticaj godina života na intenzitet simptoma

Srednje vrednosti skorova simptoma (ukupnog, major i minor) pre i posle operacije se nisu statistički značajno razlikovale između bolesnika koji su imali više od 60 godina i onih koji su imali manje od 60 godina života (Tabela 12.).

Tabela 12. Skorovi simptoma pre i posle operacije u odnosu na godine života

Skorovi simptoma	Godine života	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Ukupni	< 60	42,9 ± 16,0 (40,0)	18,4 ± 12,2 (16,0)	p < 0,001 ^a (Z = -7,107)
	≥ 60	42,5 ± 15,9 (39,5)	14,9 ± 7,4 (16,0)	p < 0,001 ^a (Z = -3,724)
	Rezultati testiranja	p = 0,940 ^b (Z = -0,075)	p = 0,458 ^b (Z = -0,743)	
Major	< 60	29,2 ± 7,6 (29,0)	12,7 ± 8,2 (11,0)	p < 0,001 ^a (Z = -7,108)
	≥ 60	27,7 ± 8,4 (29,5)	8,5 ± 5,7 (10,5)	p < 0,001 ^a (Z = -3,724)
	Rezultati testiranja	p = 0,407 ^b (Z = -0,829)	p = 0,079 ^b (Z = -1,756)	
Minor	< 60	13,7 ± 10,6 (11,0)	5,6 ± 5,8 (4,0)	p < 0,001 ^a (Z = -6,288)
	≥ 60	14,8 ± 10,1 (13,0)	6,4 ± 4,0 (6,5)	p = 0,001 ^a (Z = -3,199)
	Rezultati testiranja	p = 0,487 ^b (Z = -0,695)	p = 0,186 ^b (Z = -1,324)	

Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

Srednje vrednosti svih skorova simptoma su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti, bez obzira na starosnu grupu bolesnika (*Tabela 12.*).

U odnosu na godine života, nije bilo statistički značajne razlike u promeni ukupnog skora simptoma ($Z=-0,732$; $p=0,464$), skora major simptoma ($Z=-1,034$; $p=0,301$) i skora minor simptoma ($Z=-0,350$; $p=0,726$).

5.2.2. Uticaj godina života na kvalitet života

U odnosu na starosnu grupu bolesnika, nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima fizičkog, mentalnog i ukupnog skora za kvalitet života pre operacije. Posle operacije, bolesnici sa više od 60 godina su imali statistički značajno niže vrednosti za ukupni i fizički skor kvaliteta života u odnosu na bolesnike koji su imali manje od 60 godina života (*Tabela 13.*).

Tabela 13. Zbirne skale kvaliteta života pre i posle operacije u odnosu na godine

Zbirne skale	Godine života	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Fizički skor	< 60	65,7±19,9 (69,0)	77,9±17,7 (82,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,266$)
	≥ 60	60,5±17,2 (54,0)	68,5±17,5 (71,0)	$p=0,028^a$ ($Z=-2,202$)
	Rezultati testiranja	$p=0,193^b$ ($Z=-1,302$)	$p=0,026^b$ ($Z=-2,228$)	
Mentalni skor	< 60	64,6±21,1 (67,0)	77,2±17,6 (84,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,148$)
	≥ 60	62,9±17,1 (60,5)	71,3±19,2 (78,0)	$p=0,030^a$ ($Z=-2,175$)
	Rezultati testiranja	$p=0,468^b$ ($Z=-0,726$)	$p=0,076^b$ ($Z=-1,776$)	
Ukupni skor	< 60	66,8±21,2 (69,0)	79,5±17,9 (86,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,265$)
	≥ 60	62,3±17,0 (55,5)	71,5±18,6 (76,0)	$p=0,021^a$ ($Z=-2,310$)
	Rezultati testiranja	$p=0,247^b$ ($Z=-1,157$)	$p=0,038^b$ ($Z=-2,072$)	

Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

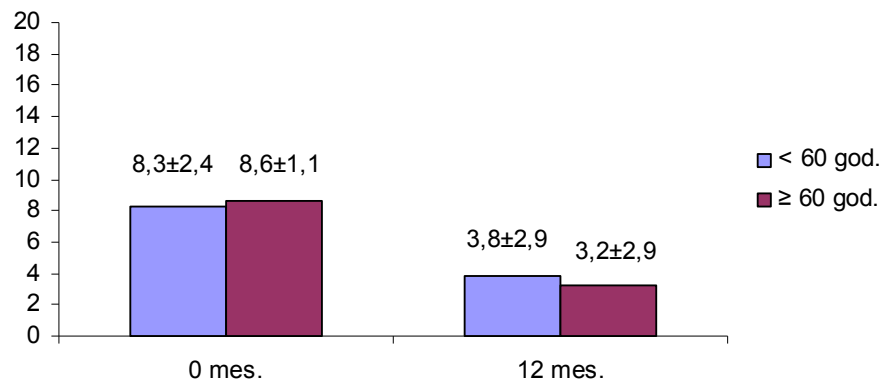
Srednje vrednosti zbirnih skala kvaliteta života su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti, bez obzira na starosnu grupu bolesnika. Ova razlika je kod bolesnika koji su imali iznad 60 godina bila statistički značajna, a kod bolesnika koji su imali ispod 60 godina visoko statistički značajna (*Tabela 13.*).

U odnosu na godine života, nije bilo statistički značajne razlike u promeni fizičkog skora ($Z=-0,915$; $p=0,360$), mentalnog skora ($Z=-0,678$; $p=0,498$) i ukupnog skora za kvalitet života ($Z=-0,635$; $p=0,525$).

5.2.3. Uticaj godina života na endoskopski skor

Nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrednostima endoskopskog skora preoperativno ($Z=-0,241$; $p=0,810$), postoperativno ($Z=-0,820$; $p=0,412$), kao i u promeni endoskopskog skora ($Z=-1,227$; $p=0,220$) između bolesnika koji su imali više od 60 godina i onih koji su imali manje od 60 godina života (*Dijagram 3.*).

Dijagram 3. Endoskopski skor pre i posle operacije u odnosu na godine života ($X\pm SD$)



5.3. Prethodno hirurško lečenje nosno-sinusne polipoze

5.3.1. Uticaj prethodnog hirurškog lečenja na intenzitet simptoma

Prethodno hirurško lečenje nije uticalo na preoperativne vrednosti skorova simptoma, ali su postoperativno srednje vrednosti ukupnog skora simptoma i skora za minor simptome bile statistički značajno više kod osoba koje su prethodno hirurški lečene. Skor za major simptome je postoperativno takođe bio viši kod prethodno hirurški lečenih bolesnika, a razlika u srednjim vrednostima u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno hirurški lečeni je bila na granici statističke značajnosti. Srednje

vrednosti skorova simptoma su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti bez obzira na prethodno hirurško lečenje (*Tabela 14.*).

U odnosu na prethodno hirurško lečenje, nije bilo statistički značajne razlike u promeni vrednosti ukupnog skora simptoma ($Z=-0,867$; $p=0,386$), skora major simptoma ($Z=-0,606$; $p=0,544$) i skora minor simptoma ($Z=-0,731$; $p=0,465$).

Tabela 14. Skorovi simptoma u odnosu na prethodno hirurško lečenje

Skorovi simptoma	Prethodna hirurgija	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Ukupni	<i>ne</i>	41,8±15,8 (40,0)	15,5±11,6 (14,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,959$)
	<i>da</i>	44,1±16,1 (41,5)	20,4±10,7 (18,5)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,374$)
	Rezultati testiranja	$p=0,482^b$ ($Z=-0,703$)	$p=0,013^b$ ($Z=-2,490$)	
Major	<i>ne</i>	28,1±7,4 (27,0)	10,8±8,7 (9,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,960$)
	<i>da</i>	29,9±8,2 (32,0)	13,1±6,7 (13,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,375$)
	Rezultati testiranja	$p=0,307^b$ ($Z=-1,022$)	$p=0,056^b$ ($Z=-1,907$)	
Minor	<i>ne</i>	13,7±10,9 (11,0)	4,7±5,2 (3,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,277$)
	<i>da</i>	14,2±10,1 (13,0)	7,2±5,6 (6,0)	$p=0,001^a$ ($Z=-4,666$)
	Rezultati testiranja	$p=0,398^b$ ($Z=-0,845$)	$p=0,010^b$ ($Z=-2,571$)	

Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.3.2. Uticaj prethodnog hirurškog lečenja na kvalitet života

Srednja vrednost zbirne skale za fizički skor kvaliteta života je preoperativno bila statistički značajno niža kod bolesnika koji su prethodno hirurški lečeni, dok postoperativno nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na prethodno hirurško lečenje. Nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima zbirnih skala mentalnog i ukupnog skora kvaliteta života, kako preoperativno, tako i postoperativno.

Srednje vrednosti zbirnih skala kvaliteta života su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti, bez obzira na prethodno hirurško lečenje (*Tabela 15.*).

U odnosu na prethodno hirurško lečenje, nije bilo statistički značajne razlike u promeni vrednosti zbirnih skala fizičkog skora ($Z=-1,322$; $p=0,186$), mentalnog skora ($Z=-0,429$; $p=0,668$) i ukupnog skora kvaliteta života ($Z=-0,858$; $p=0,391$).

Tabela 15. Zbirne skale kvaliteta života u odnosu na prethodno hirurško lečenje

Zbirne skale	Prethodna hirurgija	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Fizički skor	<i>ne</i>	68,7±18,7 (77,0)	78,0±17,6 (82,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-3,936$)
	<i>da</i>	59,6±19,3 (58,0)	73,4±18,3 (78,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,127$)
	Rezultati testiranja	$p=0,037^b$ ($Z=-2,082$)	$p=0,143^b$ ($Z=-1,464$)	
Mentalni skor	<i>ne</i>	66,5±21,1 (69,0)	79,2±14,3 (84,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,028$)
	<i>da</i>	61,4±19,1 (62,5)	71,9±21,2 (78,5)	$p=0,003^a$ ($Z=-2,943$)
	Rezultati testiranja	$p=0,142^b$ ($Z=-1,468$)	$p=0,147^b$ ($Z=-1,451$)	
Ukupni skor	<i>ne</i>	69,3±20,8 (76,0)	80,3±16,5 (85,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,716$)
	<i>da</i>	61,6±19,2 (60,0)	74,7±19,9 (82,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-3,692$)
	Rezultati testiranja	$p=0,058^b$ ($Z=-1,892$)	$p=0,188^b$ ($Z=-1,318$)	

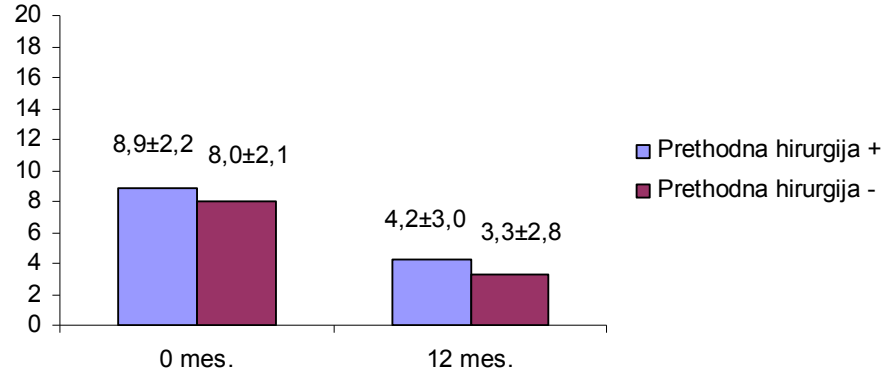
Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.3.3. Uticaj prethodnog hirurškog lečenja na vrednosti endoskopskog skora

Bolesnici koji su prethodno hirurški lečeni zbog polipoze nosa imali su preoperativno statistički značajno viši endoskopski skor u poređenju sa bolesnicima koji prethodno nisu hirurški lečeni ($Z=-2,185$; $p=0,029$).

Srednje vrednosti endoskopskog skora postoperativno se nisu statistički značajno razlikovale između prethodno operisanih bolesnika i onih koji se operišu prvi put zbog polipoze nosa ($Z=-1,428$; $p=0,153$) (*Dijagram 4.*).

Nije bilo statistički značajne razlike u promeni endoskopskog skora između bolesnika koji su prethodno hirurški lečeni zbog polipoze nosa i onih koji se operišu prvi put ($Z=-0,111$; $p=0,912$).

Dijagram 4. Endoskopski skor u odnosu na prethodno hirurško lečenje ($X \pm SD$)

5.4. Alergija

5.4.1. Uticaj alergije na intenzitet simptoma

U odnosu na prisustvo alergije, nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima ukupnog, major i minor skora simptoma, pre i posle operacije. Srednje vrednosti skorova simptoma su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pre operacije, bez obzira na prisustvo alergije (Tabela 16.).

Tabela 16. Skorovi simptoma pre i posle operacije u odnosu na prisustvo alergije

Skorovi simptoma	Alergija	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Ukupni	-	42,6 ± 15,6 (40,0)	17,1 ± 11,6 (15,5)	p < 0,001 ^a (Z = -6,510)
	+	43,4 ± 16,8 (40,0)	18,7 ± 11,1 (17,0)	p < 0,001 ^a (Z = -4,672)
	Rezultati testiranja	P = 0,904 ^b (Z = -0,121)	P = 0,436 ^b (Z = -0,779)	
Major	-	28,3 ± 7,3 (29,0)	11,3 ± 8,2 (10,5)	p < 0,001 ^a (Z = -6,499)
	+	29,9 ± 8,7 (32,0)	12,8 ± 7,4 (11,0)	p < 0,001 ^a (Z = -4,705)
	Rezultati testiranja	P = 0,409 ^b (Z = -0,826)	P = 0,349 ^b (Z = -0,937)	
Minor	-	14,2 ± 10,5 (13,0)	5,8 ± 5,5 (5,0)	p < 0,001 ^a (Z = -5,763)
	+	13,5 ± 10,7 (10,0)	5,9 ± 5,7 (4,0)	p = 0,001 ^a (Z = -4,105)
	Rezultati testiranja	P = 0,425 ^b (Z = -0,798)	P = 0,996 ^b (Z = -0,005)	

Rezultati su prikazani kao $X \pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

U odnosu na prisustvo alergije, nije bilo statistički značajne razlike u promeni vrednosti ukupnog skora simptoma ($Z=-0,306$; $P=0,760$), skora major simptoma ($Z=-0,079$; $P=0,937$) i skora minor simptoma ($Z=-0,604$; $P=0,546$).

5.4.2. Uticaj alergije na kvalitet života

U odnosu na prisustvo alergije, nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima zbirnih skala za fizički, mentalni i ukupni skor kvaliteta života, pre i posle operacije.

Srednje vrednosti zbirnih skala fizičkog, mentalnog i ukupnog skora za kvalitet života su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pre operacije, bez obzira na prisustvo alergije (*Tabela 17.*).

U odnosu na prisustvo alergije, nije bilo statistički značajne razlike u promeni vrednosti zbirnih skala fizičkog skora ($Z=-0,116$; $p=0,908$), mentalnog skora ($Z=-0,097$; $p=0,922$) i ukupnog skora kvaliteta života ($Z=-0,088$; $p=0,930$).

Tabela 17. Zbirne skale kvaliteta života u odnosu na prisustvo alergije

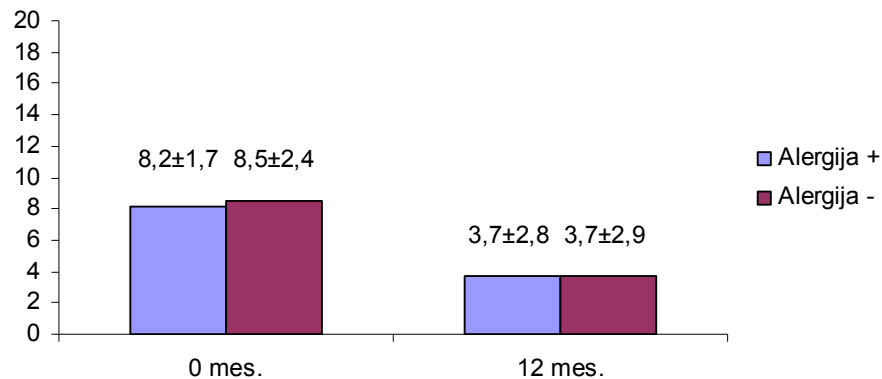
Zbirne skale	Alergija	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Fizički skor	-	64,7±18,7 (66,5)	76,0±19,5 (81,5)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,744$)
	+	64,5±21,1 (65,0)	75,8±14,9 (79,0)	$p=0,001^a$ ($Z=-3,190$)
	Rezultati testiranja	$p=0,941^b$ ($Z=-0,074$)	$p=0,607^b$ ($Z=-0,515$)	
Mentalni skor	-	63,8±20,0 (64,5)	75,1±19,7 (82,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,513$)
	+	64,9±21,0 (68,0)	77,5±14,4 (80,0)	$p=0,001^a$ ($Z=-3,303$)
	Rezultati testiranja	$p=0,718^b$ ($Z=-0,362$)	$p=0,963^b$ ($Z=-0,046$)	
Ukupni skor	-	65,6±20,0 (64,0)	77,5±19,9 (84,5)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,781$)
	+	66,2±21,4 (72,0)	78,5±14,8 (83,0)	$p=0,001^a$ ($Z=-3,277$)
	Rezultati testiranja	$p=0,875^b$ ($Z=-0,158$)	$p=0,799^b$ ($Z=-0,255$)	

Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.4.3. Uticaj alergije na vrednosti endoskopskog skora

Nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrednostima endoskopskog skora preoperativno ($Z=-0,976$; $p=0,329$) i postoperativno ($Z=-0,285$; $p=0,775$) kod bolesnika sa alergijom i bez alergije (*Dijagram 5.*). Takođe, nije bilo značajne razlike u promeni endoskopskog skora u odnosu na prisustvo alergije ($Z=-0,513$; $p=0,608$).

Dijagram 5. Endoskopski skor u odnosu na prisustvo alergije ($X\pm SD$)



5.5. Astma

5.5.1. Uticaj astme na intenzitet simptoma

Astma nije uticala na preoperativne vrednosti skorova simptoma, ali su postoperativno srednje vrednosti ukupnog skora simptoma i skora za major simptome bile statistički značajno više kod osoba koje su imale astmu. Iako su srednje vrednosti skora za minor simptome pre i posle operacije bile više kod bolesnika sa astmom, nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na bolesnike bez astme.

Srednje vrednosti skorova simptoma su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na srednje vrednosti pre operacije, bez obzira na prisustvo astme (*Tabela 18.*).

Promena u skoruu major simptoma je bila statistički značajno veća kod bolesnika bez astme ($Z=-2,686$; $p=0,007$). U odnosu na prisustvo astme, nije bilo statistički značajne razlike u promeni ukupnog skora simptoma ($Z=-1,263$; $p=0,207$) i skora minor simptoma ($Z=-0,849$; $p=0,396$).

Tabela 18. Skorovi simptoma pre i posle operacije u odnosu na prisustvo astme

Skorovi simptoma	Astma	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Ukupni	<i>ne</i>	41,7±15,9 (39,5)	14,9±10,9 (14,0)	p<0,001 ^a (Z=-6,267)
	<i>da</i>	44,7±16,0 (43,0)	21,9±11,0 (22,0)	p<0,001 ^a (Z=-5,013)
	Rezultati	p=0,293 ^b	p=0,002 ^b	
	testiranja	(Z=-1,051)	(Z=-3,114)	
Major	<i>ne</i>	28,6±7,4 (28,0)	9,9±7,8 (9,0)	p<0,001 ^a (Z=-6,268)
	<i>da</i>	29,3±8,5 (30,0)	14,8±7,4 (14,0)	p<0,001 ^a (Z=-5,013)
	Rezultati	p=0,752 ^b	p=0,002 ^b	
	testiranja	(Z=-0.316)	(Z=-3,034)	
Minor	<i>ne</i>	13,1±10,9 (10,0)	5,0±5,0 (3,5)	p<0,001 ^a (Z=-5,160)
	<i>da</i>	15,4±9,8 (13,0)	7,1±6,1 (5,0)	p<0,001 ^a (Z=-4,815)
	Rezultati	p=0,075 ^b	p=0,092 ^b	
	testiranja	(Z=-1,778)	(Z=-1,685)	

Rezultati su prikazani kao X±SD (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.5.2. Uticaj astme na kvalitet života

Između bolesnika sa pridruženom astmom i bolesnika bez astme nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima zbirnih skala za fizički, mentalni i ukupni skor kvaliteta života, kako preoperativno, tako i postoperativno.

Srednje vrednosti zbirnih skala fizičkog, mentalnog i ukupnog skora za kvalitet života su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti, bez obzira na prisustvo astme (Tabela 19.).

U odnosu na prisustvo astme, nije bilo statistički značajne razlike u promeni vrednosti zbirnih skala fizičkog (Z=-0,514; p=0,607), mentalnog (Z=-0,826; p=0,409) i ukupnog skora kvaliteta života (Z=-0,144; p=0,885).

Tabela 19. Zbirne skale kvaliteta života u odnosu na prisustvo astme

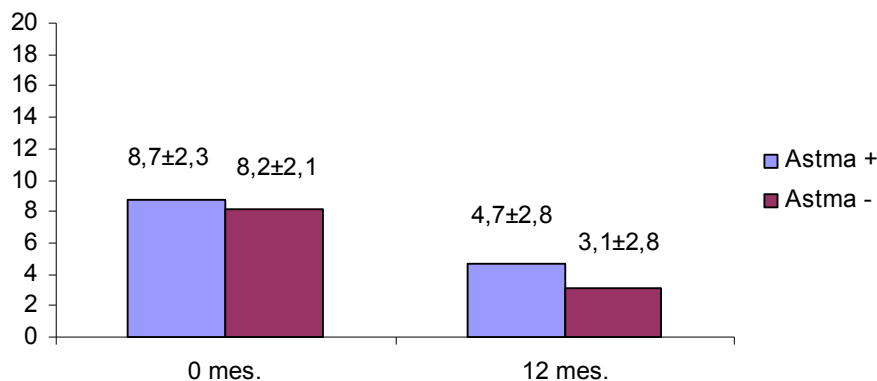
Zbirne skale	Astma	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Fizički skor	ne	67,1±19,5 (70,0)	77,7±17,5 (82,0)	p<0,001 ^a (Z=-4,441)
	da	60,8±18,9 (61,0)	73,2±18,6 (78,0)	p<0,001 ^a (Z=-3,628)
	Rezultati testiranja	p=0,165 ^b (Z=-1,389)	p=0,227 ^b (Z=-1,209)	
Mentalni skor	ne	64,4±21,3 (66,5)	77,3±17,9 (84,0)	p<0,001 ^a (Z=-4,810)
	da	63,9±18,8 (64,0)	73,9±18,3 (79,0)	p=0,004 ^a (Z=-2,909)
	Rezultati testiranja	p=0,822 ^b (Z=-0,226)	p=0,306 ^b (Z=-1,024)	
Ukupni skor	ne	67,3±21,22 (70,0)	79,1±17,9 (84,5)	p<0,001 ^a (Z=-4,674)
	da	63,6±19,05 (63,0)	75,8±18,8 (83,0)	p=0,001 ^a (Z=-3,423)
	Rezultati testiranja	p=0,389 ^b (Z=-0,861)	p=0,365 ^b (Z=-0,907)	

Rezultati su prikazani kao X±SD (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.5.3. Uticaj astme na endoskopski skor

Nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima endoskopskog skora preoperativno (Z=-0,949; p=0,342). Postoperativno je endoskopski skor bio statistički značajno veći kod bolesnika sa astmom (Z=-2,540; p=0,011) (Dijagram 6.). U odnosu na prisustvo astme, nije bilo statistički značajne razlike u promeni srednjih vrednosti endoskopskog skora (Z=-1,768; p=0,077).

Dijagram 6. Endoskopski skor u odnosu na prisustvo astme (X±SD)



5.6. Intolerancija aspirina i NSAID

5.6.1. Uticaj intolerancije aspirina i NSAID na intenzitet simptoma

U odnosu na prisustvo intolerancije aspirina i *NSAID*, nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima ukupnog skora simptoma, skora za major simptome i skora za minor simptome, pre i posle operacije.

Srednje vrednosti skorova simptoma su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na preoperativne vrednosti, bez obzira na prisustvo intolerancije aspirina i *NSAID* (Tabela 20.).

U odnosu na prisustvo intolerancije aspirina i *NSAID*, nije bilo statistički značajne razlike u promeni ukupnog skora simptoma ($Z=-0,176$; $p=0,861$), skora major simptoma ($Z=-0,713$; $p=0,476$) i skora minor simptoma ($Z=-1,508$; $p=0,132$).

Tabela 20. Skorovi simptoma preoperativno i postoperativno u odnosu na prisustvo intolerancije aspirina i NSAID

Skorovi simptoma	Intol. aspirina	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Ukupni	<i>ne</i>	41,8±15,5 (40,0)	17,1±11,9 (16,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-6,892$)
	<i>da</i>	45,9±16,9 (44,5)	19,3±9,6 (18,5)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,108$)
	Rezultati testiranja	$p=0,297^b$ ($Z=-1,044$)	$p=0,157^b$ ($Z=-1,416$)	
Major	<i>ne</i>	28,5±7,6 (30,0)	11,3±8,2 (10,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-6,896$)
	<i>da</i>	29,9±8,4 (29,0)	13,5±7,1 (14,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,108$)
	Rezultati testiranja	$p=0,630^b$ ($Z=-0,482$)	$p=0,148^b$ ($Z=-1,447$)	
Minor	<i>ne</i>	13,3±10,6 (11,0)	5,8±5,7 (5,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-5,846$)
	<i>da</i>	16,0±10,2 (15,0)	5,8±5,0 (5,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-3,884$)
	Rezultati testiranja	$p=0,172^b$ ($Z=-1,366$)	$p=0,813^b$ ($Z=-0,237$)	

Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.6.2. Uticaj intolerancije aspirina i NSAID na kvalitet života

U odnosu na prisustvo intolerancije aspirina i *NSAID*, nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima fizičkog, mentalnog i ukupnog skora kvaliteta života, pre i posle operacije. Srednje vrednosti fizičkog, mentalnog i ukupnog skora za kvalitet života su 12 meseci posle operacije bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pre operacije, bez obzira na prisustvo intolerancije aspirina i *NSAID* (Tabela 21.). U odnosu na prisustvo intolerancije aspirina i *NSAID*, nije bilo statistički značajne razlike u promeni vrednosti zbirnih skala fizičkog ($Z=-1,245$; $p=0,213$), mentalnog ($Z=-1,004$; $p=0,315$) i ukupnog skora kvaliteta života ($Z=-1,370$; $p=0,171$).

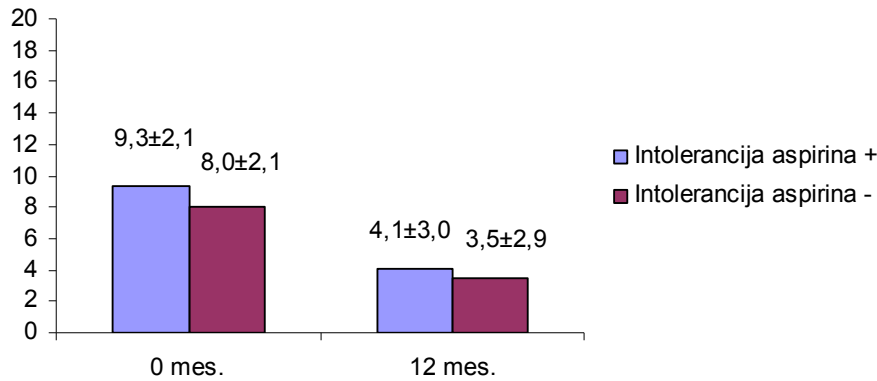
Tabela 21. Zbirne skale kvaliteta života u odnosu na prisustvo intolerancije aspirina

Zbirne skale	Intol. aspirina	0 mes.	12 mes.	Rezultati testiranja
Fizički skor	<i>ne</i>	66,7±19,2 (69,0)	66,7±19,2 (82,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,752$)
	<i>da</i>	58,7±19,2 (58,5)	58,7±19,2 (78,5)	$P=0,001^a$ ($Z=-3,181$)
	Rezultati testiranja	$p=0,113^b$ ($Z=-1,586$)	$p=0,436^b$ ($Z=-0,778$)	
Mentalni skor	<i>ne</i>	66,4±19,9 (69,0)	76,4±18,3 (80,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,936$)
	<i>da</i>	57,9±20,3 (62,5)	74,7±17,4 (83,0)	$p=0,005^a$ ($Z=-2,793$)
	Rezultati testiranja	$p=0,089^b$ ($Z=-1,701$)	$p=0,688^b$ ($Z=-0,402$)	
Ukupni skor	<i>ne</i>	67,9±20,1 (69,0)	78,0±18,7 (84,0)	$p<0,001^a$ ($Z=-4,871$)
	<i>da</i>	59,8±20,3 (60,0)	77,3±17,1 (84,0)	$p=0,002^a$ ($Z=-3,101$)
	Rezultati testiranja	$p=0,116^b$ ($Z=-1,571$)	$p=0,748^b$ ($Z=-0,321$)	

Rezultati su prikazani kao $X\pm SD$ (Med) ^aWilcoxon Signed Ranks test ^bMann-Whitney U test

5.6.3. Uticaj intolerancije aspirina i NSAID na endoskopski skor

Srednja vrednost endoskopskog skora je kod bolesnika sa intolerancijom aspirina preoperativno bila statistički značajno veća u odnosu na bolesnike bez intolerancije aspirina ($Z=-2,521$; $p=0,012$), dok postoperativno nije utvrđena značajna razlika ($Z=-0,770$; $p=0,441$) (Dijagram 7.). U odnosu na prisustvo intolerancije aspirina, nije bilo značajne razlike u promeni endoskopskog skora ($Z=-0,691$; $p=0,490$).

Dijagram 7. Endoskopski skor u odnosu na prisustvo intolerancije aspirina ($X \pm SD$)

6. Prognostički modeli

6.1. Prognostički model za promenu skorova simptoma

U modelu sa šest prediktora, pol ima statistički značajan uticaj na promenu svih skorova simptoma. Astma ima statistički značajan uticaj na promenu major skora, dok prethodno hirurško lečenje ima uticaj na promenu minor skora (*Tabela 22.*).

Tabela 22. Prognostički model za promenu skorova simptoma

Zavisna	Prediktor	F	p	Eta ²
Promena ukupnog skora	<i>Pol</i>	14,896	<0,001	0,160
	<i>Starost ≥ 60 god.</i>	1,848	0,178	0,023
	<i>Prethodna hirurg.</i>	0,857	0,358	0,011
	<i>Alergija</i>	0,714	0,401	0,009
	<i>Astma</i>	1,896	0,172	0,024
	<i>Intol. aspirina</i>	0,033	0,857	<0,001
Promena major skora	<i>Pol</i>	10,457	0,002	0,118
	<i>Starost ≥ 60 god.</i>	1,893	0,173	0,024
	<i>Prethodna hirurg.</i>	0,217	0,643	0,003
	<i>Alergija</i>	1,334	0,252	0,017
	<i>Astma</i>	6,582	0,012	0,078
	<i>Intol. aspirina</i>	0,050	0,823	0,001
Promena minor skora	<i>Pol</i>	10,312	0,002	0,117
	<i>Starost ≥ 60 god.</i>	0,816	0,369	0,010
	<i>Prethodna hirurg.</i>	3,849	0,053	0,047
	<i>Alergija</i>	0,075	0,785	0,001
	<i>Astma</i>	0,044	0,834	0,001
	<i>Intol. aspirina</i>	0,262	0,610	0,003

6.2. Prognostički model za promenu skorova kvaliteta života

U okviru prognostičkog modela kojim je ispitivan potencijalni uticaj šest prediktora na promenu *SF-36* skorova, jedino je intolerancija aspirina pokazala izvestan uticaj na promenu mentalnog skora (*Tabela 23.*).

Tabela 23. Prognostički model za promenu *SF-36* skorova

Zavisna	Prediktor	F	p	Eta ²
Promena fizičkog skora	<i>Pol</i>	<0,001	0,990	<0,001
	<i>Starost ≥ 60 god.</i>	1,215	0,274	0,015
	<i>Prethodna hirurg.</i>	1,842	0,179	0,023
	<i>Alergija</i>	0,003	0,955	<0,001
	<i>Astma</i>	0,842	0,362	0,011
	<i>Intol. aspirina</i>	1,600	0,210	0,020
Promena mentalnog skora	<i>Pol</i>	0,284	0,596	0,004
	<i>Starost ≥ 60 god.</i>	0,300	0,585	0,004
	<i>Prethodna hirurg.</i>	0,093	0,762	0,001
	<i>Alergija</i>	0,101	0,751	0,001
	<i>Astma</i>	2,171	0,145	0,027
	<i>Intol. aspirina</i>	3,530	0,064	0,043
Promena ukupnog skora	<i>Pol</i>	0,048	0,828	0,001
	<i>Starost ≥ 60 god.</i>	0,446	0,506	0,006
	<i>Prethodna hirurg.</i>	0,355	0,553	0,005
	<i>Alergija</i>	0,001	0,974	<0,001
	<i>Astma</i>	1,232	0,270	0,016
	<i>Intol. aspirina</i>	2,819	0,097	0,035

6.3. Prognostički model za promenu endoskopskog skora

Kada se u modelu nađu navedeni prediktori, jedino astma i intolerancija imaju statistički značajan uticaj na promenu endoskopskog skora (*Tabela 24.*).

Tabela 24. Prognostički model za promenu endoskopskog skora

Prediktor	F	p	Eta ²
<i>Pol</i>	0,676	0,413	0,009
<i>Starost ≥ 60 god.</i>	1,587	0,212	0,020
<i>Prethodna hirurg.</i>	0,367	0,547	0,005
<i>Alergija</i>	0,789	0,377	0,010
<i>Astma</i>	6,218	0,015	0,074
<i>Intol. aspirina</i>	5,591	0,021	0,067

V DISKUSIJA

1. Značaj hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze

Hronični rinosinuzitis je često oboljenje koje rezultira sa preko 200000 hirurških intervencija godišnje u SAD (174). Ovo oboljenje multifaktorijelne etiologije je mnogo proučavano u poslednje dve decenije, ali njegova različita prezentacija, etiologija i tačna patogenezna predstavljaju i dalje predmet debate. S obzirom da je simptomatologija hroničnog rinosinuzitisa različita, evaluacija major i minor simptoma upotpunjena endoskopskim pregledom nosa i radiološkom dijagnostikom (CT) predstavlja standard u postavljanju dijagnoze. Neuspeh medikamentoznog lečenja zahteva hirurško lečenje (FESS) čija je suština uspostavljanje adekvatne drenaže i aeracije sinusa kroz njihove prirodne otvore.

Prema novijim istraživanjima polipozu nosa ima oko 25-30% bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom (175). Brojna istraživanja su pokazala da je prisustvo polipa u nosu povezano sa težom formom bolesti i lošijim rezultatima lečenja. Pojava recidiva kod polipoze nosa i pored hirurškim putem postignute adekvatne aeracije, prisustvo eozinofila i *IL-5*, opravdava stav da se zapravo radi o podgrupi u okviru sindroma hroničnog rinosinuzitisa.

Savremena dijagnostička sredstva poput endoskopije nosa i CT-a paranazalnih sinusa omogućila su bolju procenu težine bolesti i odgovora na lečenje. Ipak, popravljane kvaliteta života je za samog bolesnika najvažniji pokazatelj uspešnosti u lečenju. Istraživanja su pokazala da između objektivnih instrumenata za procenu težine bolesti (endoskopski i CT nalaz) i kvaliteta života ne postoji korelacija (176-178). Ovo ne umanjuje vrednost pojedinih pomenutih metoda, već ukazuje na činjenicu da one zapravo mere različite aspekte hroničnog rinosinuzitisa. *Kennedy* (179) ističe prognostički značaj endoskopskog nalaza za revizionu hirurgiju kod hroničnog rinosinuzitisa, a *Vleming* (180) ističe da endoskopski nalaz često perzistira i pored simptomatskog poboljšanja, naročito kod kliničkog oblika sa polipima u nosu. Kod hroničnog rinosinuzitisa CT je često specifični „objektivni“ indikator hirurškog lečenja. Sa druge strane, bolesnici koji imaju izraženu simptomatologiju bez „značajnog oboljenja sluznice sinusa“ na CT-u (zadebljanje sluznice >3 mm) nisu kandidati za hirurško lečenje.

S obzirom da je hronični rinosinuzitis oboljenje značajnog dela populacije koje ima značajan ekonomski aspekt za društvo i prevalencu u stalnom porastu, procena efikasnosti lečenja je od najvećeg značaja.

2. Prevalenca i intenzitet simptoma u odnosu na hirurško lečenje

Dominantni simptomi hroničnog rinosinuzitisa u pogledu prevalencije i intenziteta su nazalna opstrukcija, postnazalna sekrecija i facijalna kongestija (84). Hiposmija je izraženija kod nosno-sinusne polipoze, a glavobolja i facijalni bol kod hroničnog rinosinuzitisa bez polipa u nosu (148,181).

Za procenu stepena težine simptoma koriste se skale različitog raspona intenziteta, a jedna od najšire primenjivanih u kliničkoj praksi je *VAS* koju smo i mi koristili. U našem istraživanju dominantni simptomi po intenzitetu preoperativno su bili nazalna opstrukcija i hiposmija ($VAS \geq 7-10$), što odgovara podacima iz literature (84,106,107,148,181,182). Umereno izraženi su bili nazalna/postnazalna sekrecija i osećaj kongestije lica ($VAS \geq 3-7$). Kao što je i očekivano, bol i pritisak u predelu lica su bili najslabije izraženi od svih major faktora ($VAS 0-3$), jer se radi o simptomima koji su karakteristični za akutni rinosinuzitis ili egzacerbaciju hroničnog rinosinuzitisa. Od minor simptoma jedino je zamaranje bilo umereno izraženo ($VAS \geq 3-7$), dok su ostali simptomi bili slabije izraženi. Ipak, treba istaći da su prosečne vrednosti pojedinih minor simptoma kao što su glavobolja, kašalj i osećaj punoće i pritiska u ušima po intenzitetu odgovarale vrednosti facijalnog bola/pritiska koji spada u major faktore. Iz tog razloga, ovi simptomi svakako imaju svoj klinički značaj i na njih treba obratiti pažnju. Od svih minor faktora najmanji intenzitet je zabeležen za foetor ex ore, dentalni bol i temperaturu. S obzirom da većina bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom ima izraženu hiposmiju, podaci vezani za foetor ex ore nisu uvek pouzdani. Prosečne vrednosti *VAS* skora za dentalni bol i temperaturu su bile minimalne ($VAS < 1$). Ovi simptomi se daleko češće viđaju kod akutnog rinosinuzitisa. Dakle, može se reći da simptomi kao što su foetor ex ore, dentalni bol i temperatura nisu karakteristični za bolesnike sa nosno-sinusnom polipozom i nemaju naročito veliki klinički značaj.

U istraživanju *Soler-a i sar.* (183) preoperativno je na *VAS* najveći intenzitet zabeležen za nazalnu kongestiju (6,5), a zatim slede zamaranje (6,0), glavobolja (5,8), hiposmija (5,5), sekrecija iz nosa (5,5) i facijalni bol/pritisak (5,5). Glavobolja je bila simptom sa najvećom prevalencijom, ali ujedno i jedini simptom bez statistički značajnog poboljšanja postoperativno. Prosečne vrednosti svih analiziranih simptoma su bile umerenog intenziteta jer se istraživanje odnosilo na klinički heterogenu grupu bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom sa i bez polipa u nosu. Međutim, treba istaći da su zamaranje i glavobolja u ovom istraživanju po intenzitetu bili ispred hiposmije i

sekrecije iz nosa. Ovo potvrđuje značaj minor simptoma za kliničku sliku hroničnog rinosinuzitisa, što smo i mi primetili kada je u pitanju nosno-sinusna polipoza.

Damm i sar. (184) objavljuju da su preoperativno simptomi sa najvećom prevalencom bili nazalna opstrukcija (92,4%) i postnazalna sekrecija (87,4%), a zatim slede sindrom suvoće u gornjem respiratornom traktu (68,3%), hiposmija (66,1%), glavobolja (63,6%) i astmatične tegobe (34,1%). Što se tiče intenziteta simptoma, najizraženiji su bili nazalna opstrukcija (2,8) i postnazalna sekrecija (2,4), a zatim hiposmija (1,7) i glavobolja (1,6). U oceni intenziteta simptoma je korišćena petostepena skala (0-4), a u studiji je bilo 38% bolesnika sa polipozom nosa.

Nair i sar. (181) ističu da su preoperativno nazalna opstrukcija i hiposmija imali veću prevalencu i intenzitet u grupi bolesnika sa polipozom nosa, dok su facijalni bol i glavobolja bili češći i izraženiji kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom bez polipa u nosu.

U studiji *Dufour-a i sar.* (185) koja je uključila 60 bolesnika sa difuznom nosno-sinusnom polipozom, preoperativno je kod 88,3% bolesnika zabeležena nazalna opstrukcija, a kod 96,4% bolesnika hiposmija, intenziteta na *VAS* od 7-10. Rinoreja istog intenziteta je zabeležena kod 48,3% bolesnika, a glavobolja kod 33,3% bolesnika.

Većina studija do sada je pokazala da *FESS* obezbeđuje klinički i statistički značajno poboljšanje za većinu sino-nazalnih simptoma kod hroničnog rinosinuzitisa. Ipak, pojedine podgrupe ne postizu postoperativno isti stepen poboljšanja. Kod bolesnika sa polipozom nosa često je potreban dodatni medikamentozni tretman u cilju održavanja simptomatskog benefita i kvaliteta života.

Deal i sar. (171) analiziraju rezultate *FESS*-a u lečenju hroničnog rinosinuzitisa kod 201 pacijenta. Nakon godinu dana praćenja 9 bolesnika je zahtevalo reoperaciju, od toga čak 8 bolesnika iz grupe sa polipozom nosa. Osim toga, bolesnici sa polipima u nosu su imali simptomatsko poboljšanje od 81%, za razliku od grupe bez polipa gde je poboljšanje simptoma iznosilo 85%. U ovom istraživanju je korišćen specifični validizirani upitnik *SNOT-20* za ocenu kvaliteta života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom, koji sadrži 20 tačaka iz domena nosa, sinusa i opšteg zdravlja. Nedostatak je u tome što ne sadrži pitanja vezana za nazalnu opstrukciju i redukciju čula mirisa i ukusa. Autori ističu da su biologija i inflamacija udruženi sa polipozom nosa odgovorni za lošije rezultate kod ovih bolesnika. Efekat mase polipa dovodi do nazalne blokade, redukcije mukocilijarnog transporta, retencije sekreta, povećanja edema sluznice, inflamacije i hiposmije.

U studiji *Kountakis-a i sar.* (38) sveukupno poboljšanje simptoma 12 meseci nakon *FESS*-a je postignuto kod 70% bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. Kod 8% bolesnika nije bilo poboljšanja simptoma, a u pitanju su bili bolesnici sa nosno-sinusnom polipozom. Kod svakog od njih je otkriven recidiv polipa koji je zahtevao revizionu hirurgiju.

Dursun i sar. (186) objavljuju nižu stopu uspešnosti *FESS*-a u lečenju bolesnika sa polipozom nosa (54,3%) u odnosu na bolesnike sa hroničnim rinosinuzitisom bez polipa (93,7%). Oni opisuju polipozu nosa kao refrakternu oboljenje i naglašavaju tendenciju recidiviranja čak i nakon dugog medikamentoznog i hirurškog tretmana.

Za razliku od prethodnih studija, *Bhattacharyya* (133) iznosi podatke o podjednakom poboljšanju simptoma kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i polipozom nosa nakon *FESS*-a. Ovo ukazuje na činjenicu da bolesnici sa polipima u nosu ne moraju obavezno imati lošije postoperativne rezultate kada je u pitanju poboljšanje simptoma.

Osnovni nedostatak velikog broja studija koje su se bavile analizom rezultata *FESS*-a u lečenju hroničnog rinosinuzitisa je relativno kratko vreme praćenja bolesnika i nedovoljna količina informacija vezanih za značaj preoperativnog *CT* nalaza za dugoročne postoperativne rezultate u smislu intenziteta simptoma i recidiva bolesti. Osim toga, subjektivne tegobe često nisu kvantifikovane, a kriterijumi za terapijski uspeh su različito definisani.

U studiji *Kennedy-ja i sar.* (179) 97,5% bolesnika je imalo poboljšanje simptoma nakon *FESS*-a, a prosečno vreme praćenja je iznosilo 18 meseci. Od toga, kod 85% bolesnika je zabeleženo značajno poboljšanje, kod 12,5% bolesnika umereno poboljšanje, a samo kod 2,5% bolesnika nije bilo poboljšanja ili je stanje bilo lošije nakon operacije.

Studija *Senior-a i sar.* (187) je obuhvatila 64 bolesnika, od kojih je većina imala ekstenzivnu inflamaciju u sinusima nakon neuspešnog medikamentoznog ili hirurškog lečenja. Posle prosečnog vremena praćenja od 7,8 godina, čak 98,4% bolesnika je imalo sveukupno poboljšanje simptoma u odnosu na preoperativni period. Kada su u pitanju specifični simptomi kao što su glavobolja, nazalna kongestija, nazalna sekrecija, funkcija čula mirisa i rekurentna infekcija, poboljšanje je postignuto kod 80-97% bolesnika. Između poboljšanja simptoma i preoperativnog *CT* statusa nije pronađena značajna korelacija. Posle 18 meseci praćenja, nije bilo razlike u sveukupnom poboljšanju simptoma između bolesnika koji su kasnije reoperisani i onih koji nisu

reoperisani. Ipak, zapaženo je da naknadno reoperisani bolesnici vremenom pokazuju trend slabljenja čula mirisa i povećanja potrebe za antibiotskom terapijom zbog rekurentne infekcije, mada statistička razlika nije postignuta. Ovo ukazuje na činjenicu da poboljšanje simptoma ne znači i rezoluciju bolesti, a subjektivno slabljenje čula mirisa predstavlja rani marker recidiva bolesti.

Neel i sar. (188) ističu da se stopa neuspeha u lečenju hroničnog rinosinuzitisa utrostruči kada se bolesnici prate dodatnih sedam godina, do ukupno 20 godina posle hirurškog lečenja.

Prethodne studije pružaju podatke o velikom procentu bolesnika sa poboljšanjem simptoma i kvaliteta života nakon *FESS*-a, ali većina ima i neke nedostatke. *Terris i sar.* (189) objavljuju „stopu uspešnosti“ od 73-97,5% kod 1713 bolesnika lečenih *FESS*-om. Ova studija predstavlja zapravo pregled 10 retrospektivnih serija bolesnika iz pojedinačnih ustanova publikovanih od 1989. do 1993. godine. Preoperativni status, ekstenzitet bolesti i rezultati lečenja nisu standardizovani, a pokazatelji poboljšanja su bili rezolucija simptoma ili smanjenje epizoda sinuzitisa. Pa tako, u kategoriji sa „veoma dobrim rezultatom“ bilo je 63% bolesnika (kompletna rezolucije simptoma i manje od 2 epizode sinuzitisa godišnje), dok je u kategoriji sa „dобрим rezultatom“ bilo 28% bolesnika (poboljšanje simptoma bez kompletne rezolucije i 2-5 epizoda sinuzitisa godišnje).

Terapijske efekte endoskopskog lečenja nosno-sinusne polipoze u našoj prospektivnoj studiji smo analizirali posle šest i 12 meseci. Šest meseci posle *FESS*-a postignuto je statistički značajno poboljšanje za sve simptome, izuzev za dentalni bol. Kao što smo prethodno rekli, dentalni bol je preoperativno bio veoma slabo izražen i nije bio od naročitog kliničkog značaja. S obzirom na stepen težine preoperativno, nazalna opstrukcija je simptom za koji se šest meseci posle operacije i očekivao najveći stepen poboljšanja. Međutim, kada je u pitanju oporavak čula mirisa, stepen poboljšanja posle operacije je ipak bio manji u odnosu na nazalnu opstrukciju i nazalnu/postnazalnu sekreciju. Hiposmija je jedini simptom koji je šest meseci posle hirurškog lečenja bio umereno izražen ($VAS \geq 3-7$). Svi ostali major i minor simptomi su imali vrednosti *VAS* skora od 0-3. Intenzitet svih simptoma je 12 meseci posle operacije bio statistički značajno niži u odnosu na preoperativne vrednosti. Kada smo uporedili intenzitet svih simptoma šest i 12 meseci posle operacije, nismo ustanovili statistički značajnu razliku. Analizirajući vrednosti skorova za major i minor simptome, kao i ukupni skor

simptoma, ustanovili smo da šest meseci posle *FESS*-a dolazi do značajnog poboljšanja u svim skorovima simptoma koje se održavalo u periodu praćenja od godinu dana.

Zanimljiva je studija koju su objavili *Federspil i sar.* (190) o oporavku čula mirisa posle *FESS*-a kod bolesnika sa polipozom nosa. Autori smatraju da postoji određena kinetika u oporavku olfaktornog deficita. Tako, neposredno posle *FESS*-a dolazi najpre do pada olfaktorne funkcije, a zatim do postepenog oporavka i stabilizacije šest meseci posle operacije. Na kinetiku olfaktorne funkcije nisu uticale varijable kao što su sistemska primena kortikosteroida, parcijalna resekcija srednje nosne školjke, turbinotomija donje nosne školjke i alergijski rinitis.

Alobid i sar. (136) ističu značajno poboljšanje simptoma 12 meseci posle *FESS*-a, ali i neznatno pogoršanje nazalne opstrukcije, rinoreje i hiposmije u poređenju sa vrednostima šest meseci posle operacije.

Upotreba različitih instrumenata za merenje intenziteta simptoma i kvaliteta života daje neujednačene rezultate istraživanja i kontroverzne zaključke vezane za terapijski uspeh kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i nosno-sinusnom polipozom.

Damm i sar. (184) objavljuju rezultate *FESS*-a u lečenju hroničnog rinosinuzitisa kod 279 bolesnika. Oni navode da je postoperativno najveći stepen poboljšanja zabeležen kod nazalne opstrukcije (84%), a zatim kod glavobolje (81,8%), postnazalne sekrecije (77,8%), hiposmije (73,2%) i sindroma suvoće u gornjem respiratornom traktu (63,1%). Jedino kod astmatičnih tegoba nije zabeležena statistički značajna razlika u poboljšanju nakon hirurškog lečenja. Definišući terapijski uspeh kao poboljšanje najmanje dva major simptoma za dva stepena na petostepenoj skali (0-4), autori objavljuju terapijski uspeh *FESS*-a u lečenju hroničnog rinosinuzitisa od 76,4%. Hronični rinosinuzitis je u ovom istraživanju uticao na kvalitet života kod 94% bolesnika preoperativno, a utvrđena je značajna korelacija između ograničenja u kvalitetu života i nazalne opstrukcije, postnazalne sekrecije, glavobolje, hiposmije i sindroma suvoće u gornjem respiratornom traktu. Nakon prosečnog vremena praćenja od 31,7 meseci, kod 85% bolesnika je postignuto poboljšanje, kod 12% stanje je bilo nepromenjeno, a pogoršanje je zabeleženo kod 3% bolesnika. Utvrđeno je da poboljšanje u kvalitetu života značajno korelira sa redukcijom nazalne opstrukcije, postnazalne sekrecije, glavobolje i sindroma suvoće u gornjim respiratornim putevima.

Chester i sar. (191) su kroz meta-analizu pokazali da svi simptomi hroničnog rinosinuzitisa pokazuju postoperativno poboljšanje u odnosu na preoperativni intenzitet.

Najveći stepen poboljšanja je postignut za nazalnu opstrukciju, zatim slede facijalni bol i postnazalna sekrecija sa umerenim stepenom poboljšanja, dok je najmanji stepen poboljšanja ostvaren za glavobolju i hiposmiju.

Većina studija u literaturi analizira rezultate *FESS*-a uzimajući u obzir različit stepen intenziteta hroničnog rinosinuzitisa ili polipoze nosa. *Levine i sar.* (192) objavljuju stopu uspešnosti *FESS*-a u lečenju polipoze nosa od 88,3% nakon praćenja od 17 meseci. Ovi rezultati se odnose na polipozu nosa različitog stepena. U studiji koju su objavili *Jakobsen i sar.* (193) 92% bolesnika ima poboljšanje ili potpuni gubitak simptoma posle 12 meseci praćenja. Ova studija uključuje veliki broj bolesnika sa polipozom nosa, ali intenzitet bolesti nije kvantifikovan.

Nair i sar. (181) su analizirali rezultate *FESS*-a kod 90 bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i polipozom nosa. Godinu dana posle operacije u obe grupe je konstatovano značajno poboljšanje simptoma, izuzev za hiposmiju u grupi bolesnika sa polipozom nosa. Veći procenat poboljšanja simptoma je zabeležen u grupi bez polipa u nosu, dok je stepen poboljšanja za nazalnu opstrukciju bio veći u grupi sa polipozom nosa.

U studiji *Dufour-a i sar.* (185) postoperativno poboljšanje disanja na nos i funkcije čula mirisa je zabeleženo kod 61,7% i 32,1% bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom ($VAS \leq 3$), bez značajne korelacije u pogledu prisustva astme i *ASA* trijade. Ovi rezultati su nešto lošiji u odnosu na prethodne studije verovatno zbog dužeg vremena praćenja (6,5 godina), strožije selekcije bolesnika za hirurško lečenje (trajanje simptoma u proseku sedam godina) i upotrebe *VAS* (0-10) u oceni intenziteta simptoma. Ova studija je kao i prethodne pokazala da je popravljjanje funkcije čula mirisa najteže. I pored subtotalnog uklanjanja sluznice etmoida sa resekcijom srednje nosne školjke, 44% bolesnika je i dalje imalo anosmiju ($VAS \geq 7$). Za sve ostale simptome (rinoreja, kijanje i facijalni bol) postignuto je značajno poboljšanje. U pogledu kvaliteta života posle 6,5 godina praćenja u proseku, 73,3% bolesnika je i dalje imalo nazalni diskomfor. Najveći broj bolesnika (54,5%) se žalio na hiposmiju, zatim na rinoreju (27,4%), nazalnu opstrukciju (11,3%) i facijalni bol (6,8%).

U našem istraživanju je godinu dana posle hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze postignuto statistički značajno poboljšanje za sve simptome. Praktično najveći stepen poboljšanja je ostvaren za nazalnu opstrukciju, dok je za hiposmiju stepen poboljšanja ipak bio znatno manji. Razlozi za slabiji oporavak čula mirisa se mogu potražiti u dužini trajanja hiposmije (9,5 godina u proseku) i velikom broju prethodno

operisanih bolesnika (44,7%), što sve ukazuje na tešku formu nosno-sinusne polipoze refrakternu na lečenje. Podaci iz našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima koje su izneli *Chester i sar.* (191), *Dufour i sar.* (185) i *Nair i sar.* (181). I pored toga što svi ispitivani simptomi u našem istraživanju pokazuju trend održavanja šest meseci posle hirurškog lečenja, treba reći da su srednje vrednosti intenziteta za nazalnu opstrukciju, nazalnu/postnazalnu sekreciju, hiposmiju, malaksalost i kašalj ipak bile nešto više posle 12 meseci praćenja. Neznatno pogoršanje simptoma u periodu od šest do 12 meseci posle operacije zabeležili su i drugi autori (136,194).

3. Kvalitet života i hirurško lečenje

Ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom upotrebom opšteg upitnika *SF-36* je pokazalo da postoji značajno odstupanje u odnosu na opštu populaciju u nekoliko domena (2). Takođe, primena *SF-36* je pokazala lošiji kvalitet života bolesnika sa sinuzitisom u domenima telesnog bola i socijalnog funkcionisanja u odnosu na bolesnike sa kongestivnom srčanom slabošću, anginom pektorisa i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (195). Skorija istraživanja su pokazala da polipoza nosa dovodi do značajnih ograničenja u fizičkim, emocionalnim i socijalnim aspektima života obolelih (106,107). Stoga, osim kliničkih merenja težine bolesti na osnovu intenziteta simptoma, nalaza endoskopije nosa i kompjuterizovane tomografije paranazalnih sinusa, važan dodatni aspekt u globalnoj evaluaciji bolesnika sa polipozom nosa predstavlja merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Pojedini autori su pokazali da je upitnik *SF-36* validan i pouzdan u proceni kvaliteta života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom (106,107). Osnovna prednost opštih upitnika je u tome što omogućavaju ispitivanje kvaliteta života kod različitih hroničnih oboljenja, kao i poređenje sa opštom populacijom. Nedostatak je u tome što nisu „bolest-specifični“, to jest ne sadrže pitanja koja se odnose na konkretno oboljenje. U kliničkoj praksi često je u upotrebi opšti zdravstveni upitnik *SF-36* koji smo i mi koristili u ovom istraživanju.

Naše istraživanje je pokazalo da je najveći uticaj nosno-sinusne polipoze na kvalitet života postojao u domenima fizičke uloge, opšteg zdravlja i vitalnosti, dok je najmanji uticaj postojao u domenu fizičkog funkcionisanja. Kvalitet života je šest i 12 meseci posle hirurškog lečenja bio statistički značajno bolji u svim domenima u odnosu na preoperativni status. U periodu između šest i 12 meseci posle operacije nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života za sve skale dimenzija odnosno postojao je

trend održavanja kvaliteta života. Najveći stepen u poboljšanju kvaliteta života je ostvaren u domenima fizičke i emocionalne uloge, a najmanji u domenima fizičkog funkcionisanja i opšteg zdravlja. Analizirajući vrednosti zbirnih skala za fizički, mentalni i ukupni skor kvaliteta života, ustanovili smo da šest meseci posle *FESS*-a dolazi do značajnog poboljšanja u svim skorovima koje se održavalo u periodu praćenja od godinu dana.

Alobid i sar. (107) su pokazali da je kvalitet života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom u poređenju sa opštom populacijom u Španiji značajno lošiji u svim domenima *SF-36* ankete, osim u domenu fizičkog funkcionisanja. *Radenne i sar.* (106) su u svom istraživanju pokazali da je kvalitet života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom značajno lošiji u svim domenima *SF-36* upitnika u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. U odnosu na bolesnike sa perenijalnim alergijskom rinitisom, bolesnici sa polipozom nosa su imali značajno lošiji kvalitet života u domenima fizičkog funkcionisanja, mentalnog zdravlja, vitalnosti, socijalnog funkcionisanja, opšteg zdravlja i telesnog bola. Autori smatraju da se većim stepenom nazalne opstrukcije i hiposmije kod polipoze nosa mogu objasniti razlike u kvalitetu života između ova dva inflamatorna oboljenja. Osim toga, kao posledica nazalne opstrukcije često se javljaju glavobolja, hrkanje i poremećaj sna. Najveći uticaj polipoze nosa na kvalitet života je zabeležen u domenima vitalnosti, opšteg zdravlja i telesnog bola, što se poklapa sa rezultatima našeg istraživanja. Vrednosti zbirne skale za mentalni skor su bile niže u odnosu na vrednosti zbirne skale fizičkog skora. Slične rezultate su objavili *Alobid i sar.* (107) što ukazuje na veći uticaj polipoze nosa na mentalno u odnosu na fizičko zdravlje.

U našem istraživanju zbirne skale za mentalno i fizičko zdravlje su imale identične vrednosti, što ukazuje na podjednak uticaj polipoze nosa na mentalno i fizičko zdravlje. Ipak, treba reći da su zbirne skale kvaliteta života u našem istraživanju imale u proseku veće vrednosti, što znači da je kvalitet života naših ispitanika bio bolji. Za razliku od našeg istraživanja gde je posle hirurškog lečenja polipoze nosa postignuto statistički značajno poboljšanje kvaliteta života u svim dimenzijama, *Radenne i sar.* (106) ističu statistički značajno poboljšanje kvaliteta života u domenima mentalnog zdravlja, vitalnosti, opšteg zdravlja, socijalnog funkcionisanja i telesnog bola. U domenu fizičkog funkcionisanja nije bilo statistički značajne razlike u stepenu poboljšanja kvaliteta života, što na neki način odgovara rezultatima naše studije jer smo u ovom domenu zabeležili najmanji stepen poboljšanja. Međutim, za domene fizičke i emocionalne uloge je u našem istraživanju ostvaren najveći stepen poboljšanja u

kvalitetu života. Treba naglasiti da se rezultati istraživanja koje su sproveli *Radenne i sar.* (106) odnose i na bolesnike koji nisu lečeni hirurški.

U skorije vreme sve češće se u cilju analize rezultata lečenja i procene kvaliteta života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom koriste specifični upitnici. Vremenom su nastali brojni validizirani upitnici, a najširu primenu u kliničkoj praksi imaju *SNOT-20*, *CSS* i *RSDI*. *CSS* ispituje uticaj hroničnog rinosinuzitisa na kvalitet života na osnovu trajanja simptoma (facijalni bol/glavobolja, nazalna/postnazalna sekrecija i nazalna opstrukcija) i upotrebe lekova (antibiotici, intranazalni sprejevi i antialergijski i drugi lekovi u vidu tableta) u određenom vremenskom periodu. *RSDI* predstavlja indeks onesposobljenosti kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. Primenom petostepene skale intenziteta bolesnici samostalno ocenjuju povezanost sino-nazalnih simptoma sa eventualnim ograničenjima u dnevnim aktivnostima iz oblasti fizičkog, funkcionalnog i emocionalnog domena. Specifični upitnici su bolji od opštih u određivanju uticaja specifičnih simptoma bolesti na kvalitet života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom.

Robinson i sar. (196) u analizi rezultata hirurškog lečenja 123 bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom beleže poboljšanje u *RSDI* skor u kod 63-71% bolesnika, a u *CSS* skor u kod 58-73% bolesnika.

I pored brojnih specifičnih upitnika za procenu kvaliteta života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom, treba reći da specifični upitnik za procenu kvaliteta života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom još uvek ne postoji. Ovakav upitnik bi trebao preciznije da prikaže spektar i intenzitet simptoma sa njihovim uticajem na dnevne aktivnosti, poremećaje spavanja i ostale praktične probleme.

4. Endoskopski i CT skor u odnosu na hirurško lečenje

Većina studija do sada je pokazala da između intenziteta simptoma i *CT* nalaza ne postoji korelacija (8,171,197,198). *Stewart i sar.* (197) ističu da bolesnici sa većim preoperativnim *CT* skorom imaju veći stepen poboljšanja postoperativno, dok *Deal i sar.* (171) nisu potvrdili takvu korelaciju. Oni ističu da bolesnici sa polipozom nosa imaju veći preoperativni *CT* skor i ne postižu isti stepen simptomatskog poboljšanja kao bolesnici bez polipa u nosu. *Kountakis i sar.* (38) ne pronalaze korelaciju između preoperativnog *CT* skora i stepena simptomatskog poboljšanja posle *FESS*-a i ističu da moguća razlika u odnosu na rezultate studije koju su objavili *Stewart i sar.* (197) leži u tome što su u tu studiju uključeni i bolesnici koji nisu lečeni hirurški.

Iako je prosečna vrednost preoperativnog *CT* skora u našem istraživanju bila 18,3 (vrednosti skora 0-24), za sve ispitivane simptome je 12 meseci posle operacije postignuto statistički značajno poboljšanje.

Smith i sar. (178) su ispitivali objektivne pokazatelje težine bolesti i kvalitet života kod 90 bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom koji su bili kandidati za hirurško lečenje. Prosečna vrednost *CT* skora za sve bolesnike je iznosila 11,5 (vrednosti skora 0-24), a endoskopskog skora 8,3 (vrednosti skora 0-20), što sve ukazuje na umeren intenzitet bolesti. Između ova dva objektivna pokazatelja intenziteta bolesti utvrđena je statistički značajna korelacija. Kvalitet života ispitivali su pomoću specifičnih validiziranih upitnika *CSS* i *RSDI*. Istraživanje je pokazalo da hronični rinosinuzitis u značajnoj meri utiče na kvalitet života bolesnika, a između ova dva upitnika za procenu kvaliteta života je utvrđena statistički značajna korelacija. Međutim, ispitujući korelaciju između objektivnih merenja i kvaliteta života za celu grupu i odgovarajuće podgrupe, utvrđena je jedino slaba korelacija ukupnog *CSS* skora sa endoskopskim i *CT* skorom. Ukupni *RSDI* skor, kao i skorovi po skalama nisu korelirali sa *CT* skorom i endoskopskim skorom.

U odnosu na istraživanje koje su sprovedeli *Smith i sar.* (178), prosečna vrednost *CT* skora je u našoj studiji očekivano bila viša jer se radi o bolesnicima sa nosno-sinusnom polipozom. Međutim, prosečne vrednosti endoskopskog skora su bile slične, iako su u istraživanje *Smith-a i sar.* (178) bili uključeni i bolesnici bez polipa u nosu. Moguće objašnjenje se može potražiti u velikom broju prethodno operisanih bolesnika u toj studiji (49%), sa brojem operacija od 1 do 17.

U našem istraživanju endoskopski skor je bio statistički značajno bolji šest i 12 meseci posle operacije nosno-sinusne polipoze. Ipak, srednja vrednost endoskopskog skora 12 meseci posle operacije je bila statistički značajno lošija u odnosu na vrednost koja je zabeležena šest meseci posle operacije. Dakle, za razliku od intenziteta simptoma i kvaliteta života gde je šest meseci posle *FESS*-a zabeležen trend održavanja, kod endoskopskog skora zabeležen je trend pogoršanja. Ovo potvrđuje rezultate brojnih prethodnih istraživanja o odsustvu korelacije između subjektivnih i objektivnih testova koji se koriste u proceni intenziteta i rezultata lečenja hroničnog rinosinuzitisa i nosno-sinusne polipoze.

Bez obzira na odlične subjektivne rezultate lečenja, *Kennedy i sar.* (179) ističu da je kod 44,9% bolesnika endoskopski zabeležena rezidualna bolest posle prosečnog vremena praćenja od 18 meseci. Studija je obuhvatila 120 bolesnika, a od toga 85

bolesnika (71%) je prethodno hirurški lečeno zbog hroničnog rinosinuzitisa. Dakle, veliki broj bolesnika u ovoj studiji je bio otporan na medikamentozno i hirurško lečenje. Takođe je utvrđeno da astma, intolerancija aspirina, alergija i polipi u nosu predstavljaju faktore rizika za lošije objektivne postoperativne rezultate, koji u velikoj meri koreliraju sa preoperativnim CT nalazom.

Robinson i sar. (196) ističu da posle *FESS*-a 57-74% bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom ima poboljšanje u endoskopskom skoru.

U našem istraživanju je 12 meseci posle *FESS*-a postignuto statistički značajno poboljšanje u endoskopskom skoru kod svih bolesnika. Međutim, endoskopskim pregledom je otkriveno prisustvo polipa u nosu kod 52 bolesnika (61,2%). U zavisnosti od intenziteta simptoma, kvaliteta života, prisustva komorbiditeta, lokalizacije i veličine polipa, potrebno je proceniti klinički značaj recidiva polipa odnosno koji su pacijenti kandidati za dodatni medikamentozni tretman ili revizionu hirurgiju. Klinički značajan recidiv polipoze nosa u našoj studiji je zabeležen kod 28 bolesnika (32,9%) i oni su bili kandidati za revizionu operaciju. Od toga, u toku jednogodišnjeg praćenja pet bolesnika (5,9%) je reoperisano.

Nair i sar. (181) ističu značajno poboljšanje endoskopskog skora godinu dana posle operacije, ali i tendenciju povećanja skora u grupi sa polipozom nosa. Kod četiri pacijenta sa polipozom nosa je u toku jednogodišnjeg praćenja urađena revizija. Tačan mehanizam i razlozi recidiviranja polipoze nosa nisu do kraja razjašnjeni, a faktori rizika poput alergije, astme i prethodnog hirurškog lečenja bili su u ovom istraživanju značajno češće zastupljeni u grupi bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom.

Rombaux i sar. (199) u studiji koja je obuhvatila 72 bolesnika sa bilateralnom polipozom nosa, godinu dana posle *FESS*-a beleže značajno poboljšanje simptoma (*VAS*) i odsustvo polipa endoskopski kod 59,1% bolesnika. Kod 28,8% bolesnika je zabeleženo značajno poboljšanje simptoma i recidiv polipoze, dok je 12,1% bolesnika imalo umereno do jako izražene simptome i recidiv polipa.

U studiji koju su objavili *Dufour i sar.* (185) recidiv polipa u nosu je imalo 33,8% bolesnika posle prosečnog vremena praćenja od 6,5 godina. Potpuno uredan endoskopski nalaz je imalo samo 10% bolesnika, a edem je često bio prisutan čak i kod asimptomatskih bolesnika.

Wynn i sar. (132) su analizirali rezultate *FESS*-a kod bolesnika sa masivnom obostranom polipozom nosa koji su preoperativno imali *Lund-Mackay CT* skor ≥ 16 . U studiju je uključeno 118 bolesnika koji su praćeni 12-168 meseci nakon *FESS*-a. Tokom

perioda praćenja kod 60% bolesnika je na osnovu endoskopskog i radiološkog nalaza otkriven recidiv polipoze nosa, a prosečno vreme javljanja recidiva bolesti je 12 meseci posle *FESS*-a. Savet za revizionu hirurgiju je dobilo 47% bolesnika, pre svega zbog jako izraženih simptoma koji su uticali na njihov kvalitet života.

U našoj studiji ukupni procenat recidiva polipa je godinu dana posle *FESS*-a relativno visok, ali treba uzeti u obzir da je skoro polovina bolesnika (44,7%) prethodno imala bar jednu operaciju polipoze nosa. Dakle, u velikoj meri se radi o bolesnicima sa teškom formom nosno-sinusne polipoze koja je refrakтерна na medikamentozno i hirurško lečenje. U prilog tome govori prosečna vrednost preoperativnog *CT* skora (18,3) i značajan procenat komorbiditeta, pre svega astme (38,8%) i intolerancije aspirina (25,9%). Osim toga, kod šest bolesnika (7%) je u toku jednogodišnjeg praćenja otkrivena astma, dok je kod dva bolesnika (2,3%) registrovana intolerancija aspirina i *NSAID* uz već postojeću astmu. Od ukupno 28 bolesnika sa klinički značajnim recidivom polipa u nosu, kod 19 bolesnika (67,8%) je već bila prisutna astma ili se ona razvila postoperativno, a 15 bolesnika (53,6%) je prethodno hirurški lečeno zbog polipoze nosa.

Rezultati našeg istraživanja i zapažanja do kojih smo došli u velikoj meri odgovaraju podacima iz literature. Zabeležili smo trend pogoršanja endoskopskog skora u periodu između šest i 12 meseci posle operacije, što odgovara rezultatima koje su objavili *Nair i sar.* (181). Sagledavanjem težine kliničke slike, kvaliteta života i objektivnog nalaza u nosu, definisali smo klinički značajne recidive polipa u cilju što boljeg savetovanja bolesnika za dalje lečenje. Dakle, recidiv polipa u nosu posle hirurškog lečenja ne znači obavezno i savet za reoperaciju, kao što su to u svojim studijama izneli *Wynn i sar.* (132) i *Rombaux i sar.* (199). Stopa recidiva kod polipoze nosa posle hirurškog lečenja se prema podacima iz literature kreće od 33,8-60%, u zavisnosti od vremena praćenja bolesnika (132,185,199).

5. Uticaj pola na rezultate hirurškog lečenja

S obzirom da je osnovni cilj u lečenju bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i nosno-sinusnom polipozom poboljšanje kvaliteta života, novija istraživanja imaju za cilj da ispituju prognostički značaj pojedinih faktora i komorbiditeta.

U našem istraživanju je bilo 58,8% muškaraca i 41,2% žena. Osobe ženskog pola su preoperativno imale značajno veće srednje vrednosti skora minor simptoma i

ukupnog skora simptoma u odnosu na muški pol. Iako 12 meseci posle operacije nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima skorova simptoma između polova, kod osoba ženskog pola utvrđen je značajno veći stepen poboljšanja za sve skorove simptoma. Kvalitet života je generalno bio lošiji kod osoba ženskog pola za sve skorove *SF-36* ankete, naročito preoperativno, ali nije utvrđena značajna razlika u odnosu na muški pol. Stepenn poboljšanja u kvalitetu života je bio sličan između polova. Moguće objašnjenje razlike u skoruu za minor simptome leži u tome što su pojedini simptomi poput malaksalosti, zamaranja i kašlja uglavnom vezani za prisustvo određenih komorbiditeta koji se češće sreću kod žena. Tu pre svega mislimo na astmu i intoleranciju aspirina. Osim toga, veći stepen inflamacije kod ovih pridruženih komorbiditeta je obično povezan sa češćom potrebom za hirurškim lečenjem, a to rezultira značajno većim vrednostima preoperativnog endoskopskog skora. I pored statistički značajno lošijeg preoperativnog endoskopskog skora kod osoba ženskog pola, nije utvrđena značajna razlika između polova u postoperativnim vrednostima i stepenu poboljšanja endoskopskog skora.

Zanimljiva je korelacija između određenih faktora i komorbiditeta kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom koja ukazuje na to koji faktori zapravo imaju prognostički značaj. U istraživanju koje su objavili *Smith i sar.* (149) bilo je 38% muškaraca i 62% žena. Pol nije imao uticaja na endoskopski i *CT* skor, ali je utvrđeno da je kvalitet života ocenjen kroz *RSDI* i *CSS* skorove bolji preoperativno i postoperativno kod osoba muškog pola, uz sličan stepen poboljšanja u odnosu na ženski pol.

Mendolia-Loffredo i sar. (200) su detaljno analizirali uticaj pola na rezultate hirurškog lečenja. Utvrdili su da osobe ženskog pola imaju lošije rezultate za fizičku i funkcionalnu subskalu *RSDI* skora preoperativno i postoperativno. Zanimljivo, kada je u pitanju skor za *RSDI* emocionalnu subskalu, između polova nije bilo razlike. Analizirajući subskale *CSS* skora, između polova nije bilo značajne razlike pre i posle operacije. Posmatrajući razliku u skoruu (preoperativno-postoperativno) oba pola su ipak postigla slično poboljšanje nakon *FESS*-a, kako u ukupnom *RSDI* i *CSS* skoruu, tako i za subskale ovih skorova. Dalja analiza u okviru ovog istraživanja je pokazala korelaciju između pola i pojedinih komorbiditeta koji su od ranije označeni kao negativni prognostički faktori. Za bolesnike sa intolerancijom aspirina je četiri puta veća verovatnoća da su osobe ženskog pola u odnosu na bolesnike koji nemaju intoleranciju aspirina. Takođe, za bolesnike sa depresijom je 11,2 puta veća verovatnoća da su osobe ženskog pola u odnosu na bolesnike bez depresije. Univarijantna analiza je pokazala da

su zapravo depresija i intolerancija aspirina primarni prediktori lošijih postoperativnih rezultata jer utiču na manje poboljšanje kvaliteta života nakon *FESS*-a. Ova hipoteza je potvrđena daljim ispitivanjem. Kada se iz studije isključe svi bolesnici sa ovim komorbiditetima, razlika u kvalitetu života između polova je praktično eliminisana. Dakle, razlika između preoperativnih i postoperativnih rezultata kvaliteta života se može objasniti razlikom koja postoji između polova za određene komorbiditete kao što su depresija i intolerancija aspirina, a oni su češći kod osoba ženskog pola. Multivarijanta i univarijantna analiza kovarijance su otkrili prognostički značaj intolerancije aspirina i depresije za rezultate lečenja. Utvrđeno je da je intolerancija aspirina značajan prediktor lošijih postoperativnih rezultata za endoskopski skor i *RSDI* skor, a depresija za *RSDI* skor (manje poboljšanje/manji stepen promene). U kliničkom smislu, to znači da bolesnici sa intolerancijom aspirina mogu očekivati značajno poboljšanje kvaliteta života i endoskopskog nalaza posle *FESS*-a, ali ipak manje u odnosu na bolesnike koji nemaju intoleranciju aspirina. Isto tako, bolesnici sa depresijom mogu očekivati značajno poboljšanje kvaliteta života i endoskopskog nalaza nakon *FESS*-a, ali ipak manje poboljšanje kvaliteta života u odnosu na bolesnike koji ne boluju od depresije.

6. Značaj godina života za rezultate hirurškog lečenja

Nosno-sinusna polipoza je oboljenje radno aktivnog dela populacije, što potvrđuje naše istraživanje sa prosekom od 48 godina života. U našem istraživanju bilo je 18 bolesnika (21,2%) koji su imali 60 i više godina i njih smo posmatrali kao populaciju starijih bolesnika. Bolesnici stariji od 60 godina se po intenzitetu simptoma i stepenu poboljšanja simptoma posle *FESS*-a nisu razlikovali od bolesnika koji su imali manje od 60 godina. Zanimljivo je da su vrednosti skora major simptoma i ukupnog skora simptoma postoperativno bile veće kod bolesnika koji su imali manje od 60 godina, ali nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na bolesnike koji su imali više od 60 godina. Godine života nisu uticale na kvalitet života preoperativno, ali je postoperativno kvalitet života bolesnika starijih od 60 godina bio značajno lošiji u fizičkom i ukupnom skoru. Ako se uzme u obzir da zbirna skala za fizičko zdravlje ili fizički skor pozitivno korelira sa skalama za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, telesni bol, opšte zdravlje i vitalnost, na neki način se može očekivati da kvalitet života kod populacije starijih osoba bude lošiji u ovim skalama dimenzija. Mentalni skor je

postoperativno takođe bio lošiji kod ovih bolesnika, ali nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na bolesnike koji su imali manje od 60 godina. Iako u odnosu na godine života nije bilo značajne razlike u promeni skorova *SF-36* ankete, razlika u poboljšanju kvaliteta života 12 meseci posle hirurškog lečenja polipoze nosa je kod bolesnika starijih od 60 godina bila statistički značajna, a kod bolesnika koji su imali manje od 60 godina visoko statistički značajna. Bolesnici stariji od 60 godina se u endoskopskom skoru i stepenu poboljšanja ovog skora posle *FESS*-a nisu razlikovali od bolesnika koji su imali manje od 60 godina.

Reh i sar. (201) su u svojoj prospektivnoj studiji ispitivali uticaj godina na kliničke karakteristike, kvalitet života i rezultate *FESS*-a kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. Nije utvrđena statistički značajna razlika u *CT* skoru, endoskopskom skoru, skoru simptoma (*VAS*) i kvalitetu života (*RSDI* i *CSS*) između bolesnika koji su imali više od 60 godina i onih koji su imali manje od 60 godina. Prevalenca alergije, polipa, prethodnog hirurškog lečenja, astme i intolerancije aspirina je bila slična između ove dve starosne grupe bolesnika. Autori su zaključili da se bolesnici stariji od 60 godina prezentuju sa simptomima i faktorima koji su komparabilni sa bolesnicima koji imaju manje od 60 godina, kao i da postižu sličan stepen poboljšanja u endoskopskom skoru i kvalitetu života posle *FESS*-a.

Rezultati našeg istraživanja su uglavnom u skladu sa rezultatima koje su izneli *Reh i sar.* (201) i govore u prilog tome da se endoskopskom hirurgijom kod populacije starijih bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom postižu podjednako dobri terapijski efekti.

7. Značaj prethodnog hirurškog lečenja

Stopa uspešnosti primarnog *FESS*-a u lečenju hroničnog rinosinuzitisa se prema podacima iz literature kreće od 76-97,5%. Posle hirurškog lečenja 2,5-24% bolesnika i dalje ima simptome rinosinuzitisa (202). Neuspeh u hirurškom lečenju se obično pripisuje anatomskim abnormalnostima, alergiji, astmi, recidivu polipoze, intoleranciji aspirina, cilijarnoj disfunkciji i drugim sistemskim oboljenjima. *Jiang i sar.* (203) su u retrospektivnoj studiji objavili manji stepen simptomatskog poboljšanja kod bolesnika kojima je rađen revizioni *FESS* (65%) u odnosu na bolesnike kojima je rađen primarni *FESS* (79%).

Iako hirurško lečenje samo po sebi redukuje procenat recidiva polipoze nosa, postoje slučajevi gde i minuciozno uklanjanje kompletnog patološkog procesa ne može da spreči pojavu recidiva. Stoga, izgleda da pojava recidiva polipa nije povezana sa tipom hirurškog lečenja, već sa nedovoljno razjašnjenim unutrašnjim faktorima koji su odgovorni za primarnu i sekundarnu polipogenezu. *FESS* nije standardizovana i uniformna procedura i obično je obim hirurške resekcije prilagođen svakom pojedinačnom pacijentu, uključujući često i dodatne procedure kao što su septoplastika i turbinektomija. Na žalost, podaci o ovim dodatnim hirurškim intervencijama nisu u svim studijama detaljno opisani. Zanimljivo, u studiji koju su objavili *Damm i sar.* (184) incidenca septoplastike od 71% je znatno viša u odnosu na 13,3% kod *Kennedy-ja i sar.* (179) i 16% kod *Levine-a i sar.* (192), što ukazuje na veću incidencu devijacije septuma. Stoga, ne iznenađuje podatak da je u studiji *Damm-a i sar.* (184) nazalna opstrukcija preoperativno bila prisutna kod 92% bolesnika, što je znatno veća incidenca u odnosu na 67% kod *Kennedy-ja i sar.* (179) i 32% kod *Levine-a i sar.* (192).

U našem istraživanju 38 bolesnika (44,7%) je prethodno hirurški lečeno zbog nosno-sinusne polipoze, što je znatno manje u odnosu na 71% prethodno operisanih bolesnika zbog hroničnog rinosinuzitisa u studiji *Kennedy-ja i sar.* (179). U studiji koju su objavili *Smith i sar.* (149) prethodno je zbog hroničnog rinosinuzitisa operisano 63% bolesnika. *Dufour i sar.* (185) analiziraju rezultate *FESS*-a kod bolesnika sa polipozom nosa, gde je prethodno hirurški lečeno 38% bolesnika. *Staikuniene i sar.* (204) navode da je u njihovoj studiji prethodno hirurški lečeno 58,7% bolesnika, a pojedini bolesnici su zbog polipoze nosa sa pridruženom astmom operisani čak 10 puta. Dakle, može se reći da je veliki broj bolesnika u pomenutim studijama već prethodno lečen hirurškim putem, bez obzira da li se radi o hroničnom rinosinuzitisu ili polipozi nosa. Podaci iz naše studije su u tom smislu u skladu sa literaturom.

S obzirom da se *FESS* primenjuje na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju od 2001. godine, veliki broj bolesnika (60,5%) je prethodno operisan samo klasičnom hirurgijom u vidu endonazalne polipektomije i trepanacije maksilarnog sinusa po *Caldwell-Luc*-u. Oba modaliteta hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze su zabeležena kod devet bolesnika (23,7%), dok je šest bolesnika (15,8%) operisano samo funkcionalnom endoskopskom hirurgijom. Nešto više od polovine bolesnika (52,6%) je prethodno imalo jednu operaciju polipoze nosa, šest bolesnika (15,8%) je prethodno operisano dva puta, a pet bolesnika (13,2%) je operisano tri puta. Kod tri bolesnika (7,9%) je prethodno bilo četiri operacije, dok je kod pojedinih

bolesnika zabeleženo 5, 6, 10 i 11 operacija zbog polipoze nosa. Kao što su ranije objavili *Staikuniene i sar.* (204), i u našem istraživanju je bilo bolesnika koji su prethodno operisani 10 i 11 puta zbog polipoze nosa.

Prethodno hirurško lečenje nije uticalo na intenzitet simptoma preoperativno, ali su 12 meseci posle operacije skor za minor simptome i ukupni skor simptoma kod bolesnika koji su prethodno operisani imali značajno više vrednosti u odnosu na bolesnike koji prethodno nisu operisani. Skor za major simptome je postoperativno takođe bio viši kod prethodno operisanih bolesnika, a razlika je u odnosu na bolesnike kojima je rađen primarni *FESS* bila na granici statističke značajnosti. Bolesnici koji su prethodno operisani zbog polipoze nosa imali su preoperativno lošiji kvalitet života u fizičkom skor, ali su 12 meseci posle operacije imali isti kvalitet života kao i bolesnici koji prethodno nisu operisani. Ukupni kvalitet života je bio lošiji kod bolesnika koji su prethodno operisani, a razlika u odnosu na bolesnike kojima je rađen primarni *FESS* je bila na granici statističke značajnosti. I pored toga, nije bilo razlike u stepenu poboljšanja skorova simptoma i kvaliteta života između bolesnika koji su prethodno operisani i onih koji su operisani prvi put. Vrednosti endoskopskog skora su preoperativno bile značajno veće kod prethodno hirurški lečenih bolesnika, što se može pripisati češćem stvaranju krusti i adhezija koje svojim prisustvom u okviru endoskopskog nalaza povećavaju vrednosti endoskopskog skora. Iako je vrednost endoskopskog skora posle 12 meseci i dalje bila veća kod prethodno operisanih bolesnika, nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na bolesnike koji su operisani prvi put. Osim toga, nije bilo razlike u poboljšanju endoskopskog skora između bolesnika koji su prethodno operisani i onih koji su operisani prvi put.

Prethodno hirurško lečenje polipoze nosa se u nekim studijama dovodi u vezu sa funkcijom i stepenom oporavka čula mirisa. *Danielides i sar.* (205) ističu prognostički značaj trajanja olfaktornog deficita i prethodnog hirurškog lečenja za oporavak olfaktorne funkcije kod bolesnika sa polipozom nosa operisanih funkcionalnom endoskopskom sinusnom hirurgijom. Autori posle šest meseci postoperativnog praćenja beleže da pacijenti koji prethodno nisu operisani i kod kojih poremećaj čula mirisa traje kraće imaju veće šanse za popravljavanje olfaktorne funkcije.

U studiji koju su objavili *Smith i sar.* (149) utvrđeno je da ne postoji razlika u kvalitetu života i stepenu poboljšanja kvaliteta života između bolesnika koji su prethodno operisani i onih koji se operišu prvi put. Prethodno hirurško lečenje je zabeleženo kod 63% bolesnika, a za ocenu kvaliteta života korišćeni su specifični

upitnici *RSDI* i *CSS*. Endoskopski skor kod prethodno operisanih bolesnika je bio lošiji preoperativno i postoperativno u poređenju sa bolesnicima koji nisu prethodno operisani. U ovoj klinički heterogenoj grupi bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom bilo je 36% bolesnika sa polipozom nosa, a prisustvo polipa u nosu povećava vrednosti endoskopskog skora. Osim toga, poznato je da klinički oblik hroničnog rinosinuzitisa sa polipima u nosu zahteva češće reoperacije, što je povezano sa češćim stvaranjem krusti i adhezija u nosu koje takođe povećavaju vrednosti skora. Iako su preoperativne i postoperativne vrednosti endoskopskog skora bile lošije u grupi prethodno operisanih, stepen poboljšanja je bio sličan bez obzira na prethodno hirurško lečenje.

Litvack i sar. (206) su ispitali uticaj revizije hirurgije sinusa na postoperativni endoskopski nalaz i kvalitet života. Studijom je obuhvaćeno 167 bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom koji su u proseku praćeni 16 meseci (6-39 meseci). Što je tiče demografskih faktora i komorbiditeta, bolesnici koji su bili kandidati za primarni *FESS* su češće bili aktivni pušači, dok je kod bolesnika kojima je rađen revizioni *FESS* češće bila prisutna intolerancija aspirina. Kada je u pitanju opsežnost hirurške intervencije, kod bolesnika kojima je rađen primarni *FESS* akcenat je više bio na maksilarnim sinusima, dok je kod revizionog *FESS*-a češće rađena sfenoidotomija i otvaranje frontalnog recesusa. Preoperativne vrednosti *Lund-Mackay CT* skora su bile slične između posmatranih grupa, ali su bolesnici kojima je rađen revizioni *FESS* imali lošije vrednosti endoskopskog skora preoperativno i postoperativno. Ispitujući mogući uticaj pojedinih faktora i komorbiditeta na rezultate hirurškog lečenja utvrđena je značajna korelacija revizionog statusa i polipoze nosa sa poboljšanjem endoskopskog skora. U grupi bolesnika sa polipozom nosa nije bilo značajne razlike u poboljšanju endoskopskog skora nakon revizionog *FESS*-a u odnosu na primarni *FESS*, iako su vrednosti preoperativnog i postoperativnog skora bile u proseku veće u revizionoj grupi. Suprotno ovome, bolesnici bez polipa kojima je rađen revizioni *FESS* imali su lošije vrednosti endoskopskog skora preoperativno, ali i 3,88 puta veću verovatnoću za poboljšanjem u odnosu na bolesnike kojima je rađen primarni *FESS*. Veće vrednosti endoskopskog skora u revizionoj grupi su svakako posledica samog „skoring“ sistema koji uključuje prisustvo edema, sekreta, polipa, adhezija i krusti. Svaki od ovih faktora nosi određeni broj bodova u ukupnom skoru, a kako su adhezije i kruste češće karakteristika prethodno hirurški lečenih bolesnika, očekivano je da ova grupa ima veće vrednosti preoperativnog endoskopskog skora. U pogledu kvaliteta života, obe posmatrane grupe bolesnika su imale sličnu verovatnoću

poboljšanja *CSS* skora nakon *FESS*-a, dok su reoperisani bolesnici imali trend slabije verovatnoće poboljšanja u *RSDI* skor u odnosu na bolesnike koji su prvi put operisani, ali to nije statistički potvrđeno. Nijedan od ispitivanih faktora i komorbiditeta (pol, godine života, pušenje, alergija, astma, intolerancija aspirina i depresija) nije bio značajan prediktor kvaliteta života. U ovom istraživanju poboljšanje kvaliteta života na osnovu *CSS* i *RSDI* skora je postignuto kod 65-77% bolesnika, što je manje u odnosu na neke prethodne studije (176,185,187,188). Ova razlika je posledica rigoroznijeg koncepta u proceni klinički značajnog poboljšanja i primene specifičnih validnih upitnika u proceni kvaliteta života.

U studiji *Seniora i sar.* (187) 18% bolesnika je reoperisano tokom perioda praćenja koji je iznosi u proseku 7,8 godina. Utvrđeno je da značajniji preoperativni *CT* status korelira sa potrebom za revizionom hirurgijom. Endoskopski nalaz je 1,5 godinu nakon *FESS*-a bio značajno bolji u grupi bolesnika koji nisu bili kandidati za revizionu hirurgiju. Bolesnici iz revizione grupe su češće bili ranije hirurški lečeni (92% prema 73%), a takođe su imali u proseku veći broj operacija (3,1 prema 1,8). Autori ističu da se odlični dugoročni rezultati mogu postići i kod bolesnika sa ekstenzivnom inflamacijom sinusa koji su prethodno više puta operisani. Oni naglašavaju značaj pažljive selekcije bolesnika za hirurško lečenje, kao i prolongirano postoperativno medikamentozno lečenje i endoskopski debridman operativne šupljine. Ipak, treba naglasiti da se ovi rezultati lečenja odnose na klinički heterogenu grupu bolesnika koja uključuje hronični rinosinuzitis i polipozu nosa.

Wynn i sar. (132) iznose podatak o recidivu polipoze nosa kod 75% bolesnika koji su prethodno već operisani, za razliku od 48% bolesnika koji prethodno nisu operisani. Prema ovim podacima prethodno hirurško lečenje pozitivno korelira sa stopom recidiva bolesti i potrebom za revizionom hirurgijom. Ova studija je pokazala da su rezultati lečenja *FESS*-a znatno lošiji u odnosu na podatke iz literature kada se uzme u obzir masivna polipoza nosa i period praćenja u proseku 40 meseci.

Prema podacima iz literature, veće šanse za reoperaciju imaju bolesnici sa hroničnim rinosinuzitisom i polipozom nosa koji su prethodno već hirurški lečeni, naročito tokom dužeg vremena postoperativnog praćenja (132,187). I pored različitih metodoloških pristupa, podaci iz literature govore da prethodno hirurško lečenje ne utiče na stepen poboljšanja kvaliteta života i endoskopskog skora, bar kada je u pitanju podgrupa sa polipima (149,206). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa citiranom literaturom.

8. Uticaj alergije na rezultate hirurškog lečenja

U našem istraživanju je bilo 29 bolesnika (34,1%) sa *Ig-E* zavisnom alergijom na inhalacione alergene. Prisustvo alergije nije uticalo na intenzitet simptoma, kvalitet života i endoskopski skor, kako preoperativno, tako i postoperativno. Takođe, nije utvrđena značajna razlika u stepenu poboljšanja simptoma, kvaliteta života i endoskopskog skora između bolesnika koji imaju alergiju i onih koji nemaju alergiju.

Dufour i sar. (185) beleže alergiju kod 15% bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom, a *Smith i sar.* (145) kod 35% bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. *Staikuniene i sar.* (204) beleže alergijski rinitis kod 45,5% bolesnika i navode češću udruženost alergijskog rinitisa sa astmom.

Houser i sar. (207) otkrivaju perenijalni alergijski rinitis kod 56,4% bolesnika operisanih zbog hroničnog rinosinuzitisa. Oni ističu povezanost alergijskog rinitisa i pušenja sa polipozom nosa i smatraju da adekvatan medikamentozni tretman i prestanak pušenja mogu obezbediti bolju kontrolu bolesti.

Wynn i sar. (132) u analizi rezultata hirurškog lečenja bolesnika sa difuznom nosno-sinusnom polipozom ističu da alergija ima prognostički značaj za pojavu recidiva i potrebu za revizionom hirurgijom. U ovoj studiji 73% bolesnika sa alergijom je imalo recidiv polipa, za razliku od 12% bolesnika bez alergije.

Smith i sar. (149) u studiji o prognostičkim faktorima u hirurškom lečenju hroničnog rinosinuzitisa ističu da alergija nije uticala na objektivne pokazatelje jačine bolesti (*CT* i endoskopski skor) i kvalitet života, kako preoperativno, tako i postoperativno. Različiti testovi kvaliteta života mere različite aspekte bolesti. Preoperativni *CSS* skor je bio u suštini lošiji u odnosu na *RSDI* skor kod bolesnika sa alergijom jer sadrži u sebi pitanja vezana za upotrebu lekova. Na neki način ovaj test je indikator veće primene lekova kod bolesnika sa alergijom.

Prema podacima iz literature prevalenca alergije kod bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i polipozom nosa je različita, a malobrojne studije koje su ispitivale njen prognostički značaj pružaju kontroverzne podatke. Od šest ispitivanih potencijalnih prediktora za rezultate hirurškog lečenja u našem istraživanju, alergija je bila jedini faktor koji nije imao nikakav uticaj na težinu bolesti i stepen poboljšanja.

9. Uticaj astme na rezultate hirurškog lečenja

Da bi se bolje razumela veza između sinuzitisa i astme predloženo je nekoliko teorija: aspiracija sekreta prilikom spavanja može da dovede do infekcije donjih disajnih puteva; rinosinuzitis indukuje vagalnu stimulaciju sa posledičnom bronhokonstrikcijom preko nazo-pulmonalnih refleksa; nazalna opstrukcija rezultira disanjem na usta i suvoćom sluznice donjih disajnih puteva sa stvaranjem gušćeg sekreta; inhibicija bronhodilatacije kao posledica dejstva bakterijskih toksina iz inficiranih sinusa; infekcija iz sinusa dovodi do inflamacije sa sistemskim oslobađanjem citokina koji uzrokuju bronhokonstrikciju i inflamaciju u plućima (208).

U našem istraživanju je bilo 33 bolesnika (38,8%) sa astmom. Pridružena astma nije uticala na intenzitet simptoma preoperativno, ali su 12 meseci posle operacije skor za major simptome i ukupni skor simptoma kod bolesnika sa astmom imali značajno veće vrednosti u odnosu na bolesnike koji nemaju astmu. Bolesnici bez astme su ostvarili značajno veći stepen poboljšanja skora za major simptome u odnosu na bolesnike sa astmom. Astma nije uticala na kvalitet života preoperativno i postoperativno, a stepen poboljšanja kvaliteta života nije zavisio od prisustva astme. Preoperativni endoskopski skor nije zavisio od prisustva astme, ali je 12 meseci posle operacije ovaj skor bio značajno veći kod bolesnika sa astmom. I pored toga, stepen poboljšanja u endoskopskom skor u se nije značajno razlikovao između bolesnika sa astmom i bolesnika bez astme.

Iako postoje izvesne kontroverze, većina studija je ukazala na poboljšanje plućne funkcije i smanjenje upotrebe kortikosteroida kod astmatičara posle *FESS*-a. Sa druge strane astma, a naročito *ASA* trijada doprinose manjem stepenu poboljšanja simptoma i većoj stopi recidiva kod hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa posle *FESS*-a.

Kountakis i sar. (38) ističu da se u njihovom istraživanju skor simptoma preoperativno nije razlikovao između bolesnika sa astmom i bez astme, ali je posle 12 meseci on ipak bio viši kod astmatičara, uz manji stepen poboljšanja simptoma (61% prema 72%).

Senior i sar. (187) objavljuju dugoročne rezultate lečenja hroničnog rinosinuzitisa i ističu da je 90% bolesnika sa astmom imalo poboljšanje simptoma 7,8 godina posle *FESS*-a.

Wynn i sar. (132) analiziraju rezultate hirurškog lečenja kod bolesnika sa bilateralnom masivnom polipozom nosa. Polovina bolesnika u ovoj studiji je imala

astmu. U grupi sa astmom 80% bolesnika je razvilo recidiv bolesti, za razliku od 41% u grupi bez astme. Autori naglašavaju da prisustvo astme značajno korelira sa većom stopom recidiva i potrebom za revizionom hirurgijom.

Dufour i sar. (185) analiziraju dugoročne rezultate lečenja difuzne polipoze nosa standardizovanom *FESS* procedurom koja podrazumeva kompletnu bilateralnu sfenoetmoidektomiju, irigaciju frontalnog sinusa i subtotalnu resekciju srednje nosne školjke sa formiranjem velike antrostome. Studijom je obuhvaćeno 60 bolesnika koji su postoperativno praćeni u proseku 6,5 godina, a astmu je imalo 47,7% bolesnika. Prisustvo astme nije uticalo na intenzitet nazalnih simptoma preoperativno i stepen poboljšanja simptoma postoperativno. Za razliku od ovog subjektivnog aspekta, bolesnike sa astmom i *ASA* trijadom je karakterisao veći stadijum polipoze nosa utvrđen endoskopskim pregledom pre operacije. I pored toga, kod 77,4% bolesnika sa astmom je zabeleženo značajno poboljšanje bronhijalne simptomatologije i redukovana potreba za medikamentoznom terapijom.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na manji stepen poboljšanja u skoruu za major simptome kod bolesnika sa astmom, što je u suprotnosti sa rezultatima *Dufour-a i sar.* (185) koji beleže značajan stepen poboljšanja na *VAS* za nazalnu opstrukciju, hiposmiju, rinoreju i facijalni bol, bez obzira na prisustvo astme.

U literaturi postoji samo nekoliko studija koje su se bavile ispitivanjem uticaja astme na kvalitet života, intenzitet simptoma, endoskopski i *CT* nalaz bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom (106,107,205,209).

Alobid i sar. (107) su u svom istraživanju na 130 bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom pokazali da su nazalna opstrukcija i hiposmija znatno jače izraženi kod bolesnika koji imaju pridruženu astmu. Osim toga, pridružena astma kod bolesnika sa polipozom nosa doprinosi značajno lošijem kvalitetu života u *SF-36* dimenzijama fizičke uloge, telesnog bola i vitalnosti. Autori takođe navode da polipoza nosa i astma negativnije utiču na mentalno nego na fizičko zdravlje.

Radenne i sar. (106) su pokazali negativni uticaj astme na kvalitet života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom u skalama dimenzija za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, emocionalnu ulogu, telesni bol i vitalnost. Ovo je ukazalo na moguću korelaciju *SF-36* skora sa plućnom funkcijom. Međutim, naknadna evaluacija sprovedena u proseku 10 meseci nakon konzervativnog i/ili hirurškog tretmana polipoze nosa je pokazala značajno poboljšanje simptoma i kvaliteta života bez značajne promene plućne funkcije. Autori su zaključili da je poboljšanje kvaliteta života

prevashodno povezano sa poboljšanjem nazalnih simptoma. Isti autori su poredeći svoje rezultate sa istraživanjem *Bousquet-a i sar.* (194) konstatovali da je kvalitet života bolesnika sa astmom bez polipa u nosu bolji u odnosu na one sa nosno-sinusnom polipozom bez astme. Ovo ukazuje na činjenicu da polipoza nosa ima veći uticaj na kvalitet života od astme.

Riccioni i sar. (210) su u svom istraživanju na 89 bolesnika pokazali da nosno-sinusna polipoza ne utiče na povećanje bronhijalne hiperreaktivnosti i kvalitet života bolesnika sa astmom ocenjen kroz *AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)*.

Naše istraživanje nije otkrilo negativni uticaj astme na kvalitet života bolesnika sa polipozom nosa, iako su postoperativno skor za major simptome i ukupni skor simptoma bili značajno viši kod bolesnika sa pridruženom astmom. Na kvalitet života izgleda prevashodno utiču inflamacija sluznice nosa i paranazalnih sinusa sa prisustvom polipa u nosu.

Kountakis i sar. (211) su ispitivali efikasnost revizije hirurgije sinusa kod bolesnika sa astmom. U grupi bolesnika sa astmom češće je bila prisutna polipoza nosa u odnosu na grupu bez astme (65% prema 27%), a *Lund-Mackay CT* skor je preoperativno takođe bio u proseku viši kod astmastičara nego kod bolesnika bez astme (18,6 prema 11,7). Prema *VAS* bolesnici sa astmom su preoperativno imali jače izraženu hiposmiju nego bolesnici bez astme (8,8 prema 5,3), dok za ostale simptome nije utvrđena statistički značajna razlika u intenzitetu. Posle godinu dana praćenja, hiposmija je ostala dominantni simptom kod astmastičara (5,6 prema 1,8), a slede nazalna opstrukcija (3,0 prema 0,9), postnazalna sekrecija (3,1 prema 1,6) i glavobolja (2,1 prema 0,8). Razlika u intenzitetu je statistički značajna za sva četiri pomenuta simptoma, ali ne treba zaboraviti da je polipoza nosa bila daleko češće zastupljena u grupi bolesnika sa astmom. Poboljšanje simptoma je perzistiralo u obe grupe bolesnika posle godinu dana praćenja. Bolesnici bez astme su imali veći stepen poboljšanja za nazalnu opstrukciju (86% prema 60%), hiposmiju (66% prema 36%), postnazalnu sekreciju (74% prema 40%), glavobolju (86% prema 48%) i dentalni bol (96% prema 57%), dok su bolesnici sa astmom imali veći stepen poboljšanja kada je u pitanju foetor ex ore (96% prema 63%). Poredeći vrednosti *SNOT-20* skora između posmatranih grupa sa i bez astme, nije utvrđena statistički značajna razlika, kako preoperativno, tako i postoperativno posle tri, šest i 12 meseci. Bolesnici sa astmom su ostvarili poboljšanje od 70% posle godinu dana, a bolesnici bez astme 72,6%. Endoskopski skor je preoperativno i postoperativno bio veći u grupi bolesnika sa astmom, ali je u obe grupe

imao značajno niže vrednosti posle tri i šest meseci praćenja. Autori su zaključili da astma nije negativan prognostički faktor i da se kod ovih bolesnika posle revizionog *FESS*-a može očekivati značajno poboljšanje, i to ne samo individualnih simptoma već i *SNOT-20* skora koji predstavlja validni instrument za ocenu kvaliteta života.

Smith i sar. (149) su u studiji na 119 bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom ispitivali prognostički značaj astme za rezultate hirurškog lečenja. U studiji je bilo 43% bolesnika sa astmom, što je nešto više u odnosu na 38,8% u našem istraživanju. Za razliku od našeg istraživanja gde je kvalitet života ocenjen pomoću *SF-36* ankete, u ovoj studiji su korišćeni specifični upitnici za ocenu kvaliteta života *RSDI* i *CSS*. Osim toga, ova studija se odnosi na klinički heterogenu grupu gde je bilo 36% bolesnika sa polipozom nosa. Utvrđeno je da astma ne utiče na postoperativni kvalitet života i stepen poboljšanja kvaliteta života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. Bolesnici sa astmom su imali veće vrednosti endoskopskog skora preoperativno i postoperativno u odnosu na bolesnike bez astme, uz veći stepen poboljšanja u endoskopskom skoru posle hirurškog lečenja. Ipak, ne treba zaboraviti da se bolesnici sa astmom karakterišu češćom pojavom polipoze nosa i prethodnog hirurškog lečenja, što svakako utiče na vrednosti endoskopskog skora.

Pojedini autori analizirajući klinički heterogenu grupu bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom ističu veće vrednosti endoskopskog i *CT* skora kod bolesnika sa astmom i intolerancijom aspirina, ali ne treba zaboraviti da je i učestalost polipa u okviru ovih podgrupa veća (38,149).

Alobid i sar. (107) su umesto endoskopskog skora posmatrali samo veličinu polipa kod bolesnika sa i bez astme. Koristeći četvorostepenu skalu oni su utvrdili da se po veličini polipa ove dve grupe bolesnika nisu značajno razlikovale.

Staikuniene i sar. (204) ispituju uticaj polipa u nosu i bronhijalne astme na kliničke, radiološke i inflamatorne karakteristike kod 121 bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. Polipoza nosa je bila prisutna kod 70% bolesnika. Od toga, kod polovine bolesnika se radilo o difuznoj polipozi nosa koja ukazuje na neuspelo, neadekvatno ili zakasnelo lečenje. Astmu je imalo 39,6% bolesnika, a većina njih je imala polipozu nosa (91,7%). Astma sa najizraženijom simptomatologijom je bila dijagnostikovana samo kod bolesnika sa polipozom nosa, a *CT* skor je korelirao sa težinom astme. U odnosu na bolesnike sa izolovanim hroničnim rinosinuzitisom, grupu bolesnika sa polipozom nosa karakterisala je starija životna dob, viši *CT* skor i izraženiji inflamatorni markeri, a podgrupu sa polipozom nosa i astmom dodatno je karakterisala

dugogodišnja nazalna simptomatologija, veći broj prethodnih hirurških intervencija, veći stepen bronhijalne opstrukcije i veća incidenca alergijskog rinitisa. Astma nije imala uticaj na kliničke, radiološke i inflamatorne markere u okviru grupe bolesnika sa izolovanim hroničnim rinosinuzitisom, ali je kod bolesnika sa polipozom nosa pridružena astma doprinosila većem intenzitetu bolesti u svim navedenim aspektima. Autori naglašavaju da hronični rinosinuzitis i astma nisu lokalizovane bolesti, nego deo sistemskog inflamatornog oboljenja koje zahvata respiratorni trakt, a čini se da nivo inflamatornih medijatora i ćelija u krvi korelira sa intenzitetom bolesti u gornjim i donjim disajnim putevima. Oni zaključuju da sa kliničke tačke gledišta postoji očigledan profil simptoma, radioloških promena, alergije, plućne funkcije i sistemskih inflamatornih markera kod različitih podgrupa hroničnog rinosinuzitisa. Hronični rinosinuzitis sa polipozom nosa i astmom predstavlja najtežu formu u okviru oboljenja disajnih puteva.

Većina prethodno pomenutih studija analizira klinički heterogenu grupu bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i ističe značaj korelacije polipoze nosa i astme sa intenzitetom bolesti. Iz tog razloga nije lako uporediti rezultate ovih studija sa našim istraživanjem koje se bavilo isključivo bolesnicima sa nosno-sinusnom polipozom.

10. Značaj intolerancije aspirina za rezultate hirurškog lečenja

U našem istraživanju je bilo 22 bolesnika (25,9%) sa intolerancijom aspirina i *NSAID*. Od toga, 18 bolesnika (21,2%) je imalo astmu indukovanu aspirinom odnosno *ASA* trijas. Kod četiri bolesnika (4,7%) intolerancija aspirina i *NSAID* se klinički manifestovala nazalnom simptomatologijom. *Staikuniene i sar.* (204) su zabeležili intoleranciju aspirina kod 13,4% bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. U studiji *Dufour-a i sar.* (185) 16,7% bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom je imalo intoleranciju aspirina, ali je *ASA* trijas imalo 51,7% bolesnika.

Intolerancija aspirina u našem istraživanju nije značajno uticala na skorove simptoma preoperativno i postoperativno, a stepen poboljšanja nije zavisio od prisustva intolerancije aspirina. Kod bolesnika sa intolerancijom aspirina kvalitet života je preoperativno bio lošiji, naročito kada je u pitanju mentalni skor. Međutim, nije utvrđena statistički značajna razlika u zbirnim skalama preoperativno i postoperativno, kao i u stepenu poboljšanja kvaliteta života u odnosu na aspirin-tolerantne bolesnike. Preoperativno je endoskopski skor bio značajno veći kod bolesnika sa intolerancijom

aspirina, dok za postoperativne vrednosti i razliku u endoskopskom skoru nije utvrđena značajna razlika između bolesnika sa i bez intolerancije aspirina.

U literaturi nema mnogo studija koje su se bavile dugoročnim praćenjem kliničkog toka nosno-sinusne polipoze. *Vento i sar.* (31) nakon 20 godina praćenja otkrivaju prednjom rinoskopijom polipe u nosu kod 85% operisanih bolesnika (35/41), dok su mukozne promene na *CT*-u otkrivene u paranazalnim sinusima kod svih ispitanika. Hiposmija/anosmija je bila prisutna kod 61% bolesnika (25/41). Osm bolesnika je imalo 11 ili više operacija nosno-sinusne polipoze u periodu praćenja od 20 godina, a od toga 88% (7/8) je pripadalo grupi bolesnika sa intolerancijom aspirina. Bronhijalna astma je bila prisutna kod svih bolesnika sa intolerancijom aspirina (11/11) i kod 36% (4/11) bolesnika sa alergijom.

Alobid i sar. (107) ističu da kod bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom pridružena astma ima negativan uticaj na pojedine domene kvaliteta života, ali da intolerancija aspirina nema dodatni kumulativni efekat na kvalitet života.

U istraživanju koje su objavili *Smith i sar.* (149) podgrupa bolesnika sa intolerancijom aspirina (16%) je imala značajniji *CT* skor preoperativno (17,7 prema 11,1). Vrednosti endoskopskog skora su takođe bile veće preoperativno (11,1 prema 7,6) i postoperativno (7,2 prema 3,9), uz sličan stepen poboljšanja posle *FESS*-a. Kvalitet života ocenjen pomoću specifičnog upitnika *RSDI* je bio lošiji postoperativno u grupi sa intolerancijom aspirina, uz sličan stepen poboljšanja u odnosu na grupu bez intolerancije aspirina. Kvalitet života ocenjen preko specifičnog upitnika *CSS* je bio sličan preoperativno i postoperativno, ali su bolesnici sa intolerancijom aspirina pokazali manji stepen poboljšanja.

Robinson i sar. (196) su pokazali da bolesnici sa hroničnim rinosinuzitisom i intolerancijom aspirina posle *FESS*-a imaju sličan stepen poboljšanja u endoskopskom skoru i kvalitetu života (*RSDI* i *CSS*) kao aspirin-tolerantni bolesnici.

Podaci iz literature uglavnom pominju češću pojavu recidiva nosno-sinusne polipoze kod bolesnika sa intolerancijom aspirina. Međutim, pojedini autori su analizom endoskopskog nalaza utvrdili sličan stepen poboljšanja u endoskopskom skoru između aspirin-intolerantnih i aspirin-tolerantnih bolesnika, što smo i mi pokazali u ovoj studiji. Kada je u pitanju kvalitet života, rezultati iz aktuelne literature uglavnom govore o tome da aspirinska intolerancija ne utiče na stepen poboljšanja, kao što smo i mi utvrdili.

11. Uticaj pušenja cigareta na rezultate hirurškog lečenja

Osim ovih najčešće analiziranih faktora i komorbiditeta, pojedine studije su se bavile ispitivanjem uticaja pušenja cigareta na rezultate hirurškog lečenja hroničnog rinosinuzitisa i polipoze nosa.

Iako se zna da je pušenje faktor rizika za nastanak bolesti respiratornog sistema, malo se zna o efektima pušenja na rezultate hirurškog lečenja hroničnog rinosinuzitisa. *Smith i sar.* (149) beleže da između aktivnih pušača (9%) i nepušača nije bilo razlike u vrednostima *CT* skora, endoskopskog skora i kvaliteta života, kako preoperativno, tako i postoperativno. Osim toga, prosečne preoperativne vrednosti objektivnih pokazatelja težine bolesti su bile niže nego što je očekivano, dok je kvalitet života bio bolji nego što se pretpostavljalo. Svi bolesnici u okviru posmatranih podgrupa su pokazali značajno poboljšanje u endoskopskom skorom postoperativno, izuzev podgrupe pušača.

Gorgulu i sar. (212) u studiji na 60 bolesnika sa polipozom nosa otkrivaju pušenje kao jedini značajan faktor rizika za nastanak polipoze nosa. Prestanak pušenja i izbegavanje duvanskog dima mogu biti važna strategija u prevenciji nastanka i recidiviranja polipoze nosa.

Senior i sar. (187) pronalaze korelaciju između pušenja i potrebe za revizionom hirurgijom tokom prosečnog perioda praćenja od 7,8 godina. Oni zapažaju da su reoperisani bolesnici češće bili pušači (27% prema 10%). Ovaj trend pokazuje statističku značajnost kada se uzme u obzir stadijum bolesti na *CT*-u. Svi pušači sa uznapredovalim stadijumom bolesti na *CT*-u su zahtevali reoperaciju.

Prethodne studije ističu češću potrebu za revizionom hirurgijom i lošije dugoročne postoperativne rezultate kvaliteta života kod pušača (187,213). Zbog toga mnogi autori ne savetuju *FESS* kod aktivnih pušača.

Das i sar. (162) u studiji na 235 bolesnika analiziraju uticaj pušenja na kratkoročne rezultate *FESS*-a u lečenju bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. Oni su pokazali da pušači imaju statistički značajnije poboljšanje kvaliteta života tri meseca posle operacije, ocenjeno kroz *SNOT-20* skor. Poboljšanje endoskopskog skora nakon *FESS*-a je bilo slično u grupi pušača i nepušača. Autori objašnjavaju izvesne razlike u odnosu na studiju koju su objavili *Smith i sar.* (149) time što je uzorak pušača u toj studiji bio mali (n=11), pa je moguće da zbog toga nije uvrđena statistički značajna razlika u kvalitetu života između pušača i nepušača. Osim toga, autori iznose rezultate kvaliteta života tek posle šest meseci. Iz tog razloga, moguće je pogoršanje kratkoročnih

rezultata kvaliteta života procenjih nakon tromesečnog praćenja. *Das i sar.* (162) dovode u pitanje mišljenje da pušači nisu pogodni kandidati za *FESS*, bar kada su u pitanju kratkoročni rezultati. Oni ističu da pušači sa hroničnim rinosinuzitisom koji su spremni da postoperativno prekinu sa pušenjem mogu biti odlični kandidati za *FESS*.

12. Uticaj depresije na rezultate hirurškog lečenja

Smith i sar. (149) su ispitivali uticaj depresije na rezultate hirurškog lečenja hroničnog rinosinuzitisa. U studiji je bilo 13% bolesnika sa kliničkom dijagnozom depresije koja je pod medikamentoznim tretmanom. Utvrđeno je da depresija nije imala uticaja na endoskopski i *CT* skor, ali je uticala na kvalitet života u smislu lošijeg preoperativnog i postoperativnog *RSDI* skora i lošijeg preoperativnog *CSS* skora. Iako su postoperativne vrednosti *CSS* skora bile slične, bolesnici sa depresijom su pokazali veći stepen poboljšanja kvaliteta života. Lošije postoperativne vrednosti *RSDI* skora u odnosu na *CSS* skor se mogu objasniti činjenicom da u okviru *RSDI* testa postoji skala pitanja koja se odnose na emocionalno stanje bolesnika.

13. Savremeni koncept istraživanja i prognostički značaj histopatoloških i inflamatornih markera za rezultate hirurškog lečenja

Posle uvođenja opštih i specifičnih upitnika za kvalitet života u kliničku praksu i istraživački rad, nekoliko centara je objavilo svoje prospektivne rezultate koristeći srednje vrednosti skorova za kvalitet života u cilju prikazivanja stepena poboljšanja posle *FESS*-a (38,149). Ove studije generalno prikazuju poboljšanje u srednjim vrednostima skorova za kvalitet života, ali ne interpretiraju klinički značaj ove promene odnosno ne mogu da definišu podgrupe bolesnika kod kojih nije postignuto poboljšanje. Definisanje klinički značajnog poboljšanja kvaliteta života predstavlja jedan od važnih ciljeva u budućim istraživanjima radi što boljeg preoperativnog informisanja i selekcije bolesnika za hirurško lečenje. Osim toga, rezultati istraživanja iz pojedinačnih ustanova ne mogu u potpunosti da reprezentuju čitavu populaciju. Iz tog razloga preporučuju se multi-institucionalne studije.

U multi-institucionalnoj studiji koja je uključila 181 bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom iz 12 otorinolaringoloških centara u Italiji, stopa recidiva polipa je iznosila 13% (214). Analizirano je 13 potencijalno negativnih prognostičkih faktora za

rezultate hirurškog lečenja. Za devet faktora (pol, godine, devijacija nosnog septuma, hipertrofija nosnih školjki, prethodna hirurgija, tip hirurškog lečenja, alergija na sezonske alergene, alergija na perenijalne alergene i alergija na mešovite alergene) nije dokazano da imaju značaj u pojavi recidiva polipa. Bilateralna prezentacija bolesti u sinusima, zahvatanje više sinusnih šupljina, intolerancija aspirina i *NSAID*, kao i izražena eozinofilna infiltracija predstavljaju negativne prognostičke faktore za pojavu recidiva polipa.

Smith i sar. (145) su kroz prospektivnu multi-institucionalnu studiju ispitivali prognostički značaj pojedinih preoperativnih faktora za postoperativni kvalitet života bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom. Studija je obuhvatila 438 bolesnika, a od toga 302 bolesnika (68,9%) je postoperativno praćeno u proseku 17,4 meseci. Klinički značajno poboljšanje kvaliteta života ($\geq \frac{1}{2}$ SD u odnosu na preoperativne vrednosti) u *RSDI* skoru ostvarilo je 71,7% bolesnika, a u *CSS* skoru 76,1% bolesnika. Od 32,9% do 66,4% bolesnika je ostvarilo poboljšanje na svakoj od subskala *SF-36* ankete. Treba reći da su u obzir uzeti samo bolesnici sa preoperativno lošijim kvalitetom života kod kojih je moglo da se očekuje poboljšanje. Iako su u sklopu univarijantne skrining analize pojedini klinički i demografski faktori poput pola, godina života, astme, intolerancije aspirina i preoperativnog endoskopskog skora pokazali potencijalni prognostički značaj, multivarijantnim modelom logističke regresije je utvrđeno da jedino prethodno hirurško lečenje ima prognostički značaj za postoperativni kvalitet života. Bolesnici koji nisu prethodno operisani imaju 2,1 puta veću verovatnoću za klinički značajno poboljšanje kvaliteta života u *RSDI* skoru i 1,8 puta u *CSS* skoru u odnosu na bolesnike koji su prethodno operisani. Autori su u ovoj studiji ispitivali i prognostički značaj pojedinih histopatoloških karakteristika. Utvrđeno je da bolesnici sa <10 eozinofila/*HPF* (*high powered field*) imaju 2,16 puta veću verovatnoću za poboljšanje u *RSDI* skoru i 1,95 puta veću verovatnoću za poboljšanje u *CSS* skoru nakon *FESS-a* u odnosu na bolesnike koji imaju ≥ 10 eozinofila/*HPF*. Bolesnici bez subepitelijalnog edema imaju 3,76 puta veću verovatnoću za poboljšanje u *CSS* skoru nakon *FESS* nego bolesnici sa prisutnim subepitelijalnim edemom.

Sun i sar. (78) su ispitivali prognostički značaj inflamatornih markera kod polipoze nosa. Od ukupno 78 bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom, kod 30 (38%) je otkriven recidiv polipa u proseku 11,6 meseci nakon *FESS-a*. Utvrđeno je da prisustvo astme i intolerancije aspirina značajno korelira sa pojavom recidiva polipa. Nivo eozinofilnog katjonskog proteina i *IL-5* u nazalnom sekretu, stepen tkivne eozinofilije i

preoperativni *CT* skor su bili značajno viši kod bolesnika sa recidivom polipoze nosa u poređenju sa bolesnicima bez recidiva. Nivo eozinofilnog katjonskog proteina u nazalnom sekretu je kod bolesnika bez recidiva značajno pao 18 meseci nakon *FESS*-a, za razliku od bolesnika sa recidivom polipa u nosu gde se nivo održavao. Autori zaključuju da eozinofilni katjonski protein kao inflamatorni marker predstavlja alternativnu metodu dijagnostike i praćenja ćelijske aktivnosti u inflamatornom odgovoru sluznice, a sve u cilju određivanja optimalne terapijske strategije.

14. Praćenje bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom i nosno-sinusnom polipozom

Ranije publikovane studije iznose podatke o rezultatima hirurškog lečenja hroničnog rinosinuzitisa posle različito dugog vremena praćenja, od nekoliko meseci do nekoliko godina. Zbog toga se postavlja pitanje koji je to vremenski period potreban za stabilizaciju i održavanje kvaliteta života kao primarnog cilja *FESS*-a, to jest koliko dugo je potrebno pratiti bolesnike posle hirurškog lečenja.

U multi-institucionalnoj prospektivnoj studiji *Soler i sar.* (215) su pokazali da se rezultati kvaliteta života ocenjenog putem *CSS* i *RSDI* skora održavaju u vremenskom periodu od šest do 20 meseci posle operacije. Klinički značajno poboljšanje ($\geq \frac{1}{2}$ SD) je postignuto kod oko 70% bolesnika. Rezultati unutar podgrupa su se takođe održavali, uključujući i one za koje se mislilo da imaju negativan efekat na rezultate lečenja (polipoza nosa, astma, intolerancija aspirina). Rezultati ove studije sugerišu da praćenje rezultata hirurškog lečenja hroničnog rinosinuzitisa šest meseci posle operacije može biti nepotrebno, ukoliko je specifični kvalitet života bolesnika primarni interes.

Rezultati našeg istraživanja generalno govore u prilog stabilizacije bolesti šest meseci posle operacije kada su u pitanju intenzitet simptoma i kvalitet života, što je u skladu sa podacima koje su objavili *Soler i sar.* (215). Međutim, kao što su to ranije zapazili *Kennedy i sar.* (179), poboljšanje simptoma ne znači i rezoluciju bolesti, naročito kada je u pitanju nosno-sinusna polipoza. Endoskopski skor je u našem istraživanju šest meseci posle operacije imao tendenciju pogoršanja, što potvrđuje zapažanja iz ranijih studija o tome da između subjektivnih i objektivnih pokazatelja težine bolesti ne postoji korelacija.

Analizirali smo šest pojedinačnih faktora bolesnika koji prema podacima iz literature mogu imati prognostički značaj za rezultate hirurškog lečenja. Daljom analizom formirana su tri prognostička modela sa ciljem da se utvrdi koji od šest

prediktora ima statistički značajan uticaj na promene skorova. Utvrđeno je da pol ima statistički značajan uticaj na promenu svih skorova simptoma (veći stepen poboljšanja kod žena). Astma ima statistički značajan uticaj na promenu major skora (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme), dok prethodna hirurgija ima uticaj na promenu minor skora (veći stepen poboljšanja kod primarnog *FESS*-a). U okviru prognostičkog modela kojim je ispitivan potencijalni uticaj šest prediktora na promenu *SF-36* skorova, jedino je intolerancija aspirina pokazala izvestan uticaj na promenu mentalnog skora. Kada se u prognostičkom modelu nađu navedeni prediktori, jedino astma i intolerancija aspirina imaju statistički značajan uticaj na promenu endoskopskog skora (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme i kod bolesnika sa intolerancijom aspirina).

Naša studija potvrđuje rezultate ranijih istraživanja o odličnim terapijskim efektima funkcionalne endoskopske hirurgije u lečenju bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom. U skladu sa podacima iz literature, naše istraživanje je pokazalo nesumnjivi negativni uticaj prethodnog hirurškog lečenja i astme na rezultate hirurškog lečenja bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom. Kod bolesnika sa intolerancijom aspirina postignut je veći stepen poboljšanja u endoskopskom skorju jer su njegove vrednosti preoperativno bile značajno više u odnosu na bolesnike koji nemaju intoleranciju aspirina. Prognostički značaj pola svakako zahteva dublju analizu zbog značajne korelacije sa komorbiditetima, pre svega astmom i intolerancijom aspirina, kao što su to pokazali *Mendolia-Loffredo i sar.* (200) u svojoj studiji.

VI ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata istraživanja došli smo do sledećih zaključaka:

1. Funkcionalnom endoskopskom sinusnom hirurgijom se kod bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom postiže značajno poboljšanje intenziteta simptoma i endoskopskog skora u toku prvih šest meseci od operacije. Za razliku od intenziteta simptoma gde se šest meseci posle hirurškog lečenja beleži trend održavanja i u narednih šest meseci, kod endoskopskog skora je zabeležen trend pogoršanja u istom periodu.
2. Kvalitet života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom je značajno poboljšan u toku prvih šest meseci od operacije i održava se tokom jednogodišnjeg praćenja.
3. Pojedini faktori i komorbiditeti utiču na rezultate hirurškog lečenja nosno-sinusne polipoze. Pol ima statistički značajan uticaj na promenu svih skorova simptoma (veći stepen poboljšanja kod žena), astma ima statistički značajan uticaj na promenu major skora simptoma (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme), dok prethodno hirurško lečenje ima uticaj na promenu minor skora simptoma (veći stepen poboljšanja kod bolesnika koji nisu prethodno operisani).
4. Nijedan od analiziranih prediktora ne utiče na postoperativni kvalitet života bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom.
5. Astma i intolerancija aspirina statistički značajno utiču na promenu endoskopskog skora kod bolesnika sa nosno-sinusnom polipozom (veći stepen poboljšanja kod bolesnika bez astme i kod bolesnika sa intolerancijom aspirina).

VII LITERATURA

1. Janošević Lj. Fiziologija nosne duplje. U: Radulović R, urednik. Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.
2. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol* 2001;30(2):93-7
3. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003;45(1):5-14
4. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3):408-14
5. National disease and therapeutic index. Plymouth Meeting, Pa.:IMA Inc.;1988-1989.p.487-8
6. Wald ER. Epidemiology, pathophysiology and etiology of sinusitis. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:551-4
7. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S1-7
8. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:623-7
9. Stankiewicz JA, Chow JM. A diagnostic dilemma for chronic rhinosinusitis: definition accuracy and validity. *Am J Rhinol* 2002;16:199-202
10. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129 (Suppl 1):S1-32
11. Benninger MS. Chronic rhinosinusitis: what is new in definitions, pathophysiology and diagnosis. *ENT News* 2004;12(6):41-3
12. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.*2005(18):1-87
13. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005;60(5):583-601
14. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.*2007(20):1-136

15. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012(23):1-298
16. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007; 45(2):144-7
17. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic proceedings* 1999; 74(9):877-84
18. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(1):2-8
19. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science (New York, NY)* 2001;294(5548):1871-5
20. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56(3):387-437
21. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immun* 2011;128(1):66-72
22. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(1):34-8
23. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol* 2008;22(6):549-59
24. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:724-732
25. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immun* 1997;99:165-175
26. Maran AGD, Lund VJ. Nasal polyps. In: Maran AGD, Lund VJ, editors. *Clinical rhinology*. New York:Thieme;1990.p.94-8
27. Tos M, Sasaki Y, Ohnishi M, Larsen P, Drake-Lee LA. Fireside conference 2. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 1992;14(Suppl):181-5

28. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):342-9
29. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:48-56
30. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl): S520-9
31. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(3):209-14
32. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2006;61(11):1275-9
33. Bachert C, Van Cauwenberge PB. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51(4):209-17
34. 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(4):738-45
35. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12(6):383-8
36. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNFalpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15(4):443-50
37. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):537-44
38. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2004;114:1895-1905
39. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005;60(2):233-7
40. Johansson L, Bramerson A, Holmberg K, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol* 2004;124(1):77-81

41. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(7):625-9
42. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253(7):435-9
43. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):717-22
44. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101(3):305-12
45. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed nasosethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology* 1995;33(4):185-8
46. Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996;10:211-6
47. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122(2):179-82
48. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editors. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence:Ocean-side;1997.p.17-24
49. Bunnag C, Pacharee P, et al. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy* 1983;50(2):126-32
50. Kern R, Schenck HP. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1993;4:483
51. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol* 1976;1(1):27-30
52. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci* 1957;234(3):269-80
53. English G. Nasal polyposis. In: GM E, editor. *Otolaryngology*. Philadelphia:Harper and Row;1985.p.1-30
54. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge PI. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immun* 2001;107(4):607-14

-
55. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein and soluble intercelular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110(6):1056-62
 56. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(2):298-301
 57. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology* 2002;40(2):75-9
 58. Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: Blitzer A, Lawson W, Friedman WH, editors. *Surgery of the paranasal sinuses*. Philadelphia:WB Saunders;1991.p.41-9
 59. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editors. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence:Ocean-side;1997.p.97-104
 60. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz SM. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995; 49:235-50
 61. Sonnevile A. Asthma and aspirin. *Allerg Immunol (Paris)* 1998;30:117-9
 62. Greisner WA, Settipane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):283-6
 63. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med.*1973;78(1):57-63
 64. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(3):137-9
 65. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 1):422-5
 66. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(6):682-6
 67. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1987;103(1-2):137-44
 68. Mygind N LT. *Nasal Polyposis: an inflammatory disease and its treatment*. Copenhagen:Munksgaard;1997.

69. Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):616-22
70. Conley DB, Tripathi A, Ditto AM, Reid K, Grammer LC, Kern RC. Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *Am J Rhinol* 2004;18(5):273-8
71. Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1131-2
72. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol*. 2006;20(4):445-50
73. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge PI. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol*. 2000;14(5):279-90
74. Davidsson A, Hellquist HB. The so-called „allergic“ nasal polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993;55:30-35
75. Grevers G, Stammberger H. Sinusitis und polyposis nasi. In: Grevers G, editor. *Praktische Rhinologie*. Munchen:Urban und Schwarzarzenberg;1998.p.137-152
76. Živić M. Kliničko-morfološka studija polipa nosa i paranazalnih šupljina u svetlu imuno-alergijske patogeneze [Doktorska disertacija]. Niš:Medicinski fakultet;1994.
77. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack Cl. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):837-42
78. Sun D, Joo YH, Auo HJ, Kang JM. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Rhinology* 2009;266:981-6
79. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(3):255-60
80. Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, et al. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope* 2004;114(10):1822-6

81. Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1270-5
82. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immun* 2004;114(4):981-3
83. Janošević Lj. Nos i paranazalne šupljine 2. U: Stojičić G, urednik. Urgentna otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom. Beograd: D.T.A. Trade; 1999. str. 75-121
84. Ling FT, Kountakis SE. Important clinical symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2007;117(6):1090-3
85. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *Laryngoscope* 2001;111(4 Pt 1):581-6
86. Hox V, Bobic S, Callebaux I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology* 2010;48(4):426-32
87. James HA, Steven SD. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S8-11
88. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery: the Messerklinger technique. Toronto:BC Decker;1991.
89. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology* 1980; 18(2):83-6
90. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991; 101:56-64
91. Johansen LV, Illum P, Kristensen S, Winther L, Petersen SV, Synnersted B. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 1993;18:524-7
92. Lanza DC. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113 (Suppl):10-14
93. Nass RL, Holliday RA, Reede DL. Diagnosis of surgical sinusitis using nasal endoscopy and computerized tomography. *Laryngoscope* 1989;99:1158-60

94. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996;110(9):847-9
95. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107(12 Pt 1):1586-9
96. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg*: 2000;122(3):370-3
97. Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001;111(8):1333-7
98. Joniau S, Vlamincck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19(2):135-40
99. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-4
100. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(5):483-6
101. Janošević Lj, Janošević S, Đorđević V, Milovanović J. Mesto i uloga mukocilijarne barijere i transporta u antimikrobnoj odbrani respiracijske sluznice. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2002;130:237-240
102. Clement PA, Gordts F, Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005;43(3):169-79
103. de Boer BJ, van Dam FSAM, Sprangers MAG. Health-related quality of life. Evaluation in HIV infected patients. In: Mallarkey G, editor. *Quality of life assessment. Last advances in the measurement and application of quality of life in clinical studies.* Chester:Adis International Limited;1998.p.155-68
104. van Schayck CP. Measurement of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Mallarkey G, editor. *Quality of life assessment. Last advances in the measurement and application of quality of life in clinical studies.* Chester:Adis International Limited;1998.p.87-92
105. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey. I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
106. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immun* 1999;104(1):79-84

-
107. Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Guilemany JM, Picado C, Mullol J. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Qual Life Res* 2005;14(3):789-93
108. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:41-7
109. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9
110. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1995;105:387-90
111. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Resp med* 2003;97(1):90-6
112. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GRbet expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immun* 2001;108(1):59-68
113. Knutsson PU, Bronnegard M, Marcus C, Stierna P. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of fluticasone and budesonide. *J Allergy Clin Immun* 1996;97(2):655-61
114. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(1):49-57
115. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(6):595-600
116. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1988;105(1-2):140-3
117. Benitez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 2006;116(5):770-5
118. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immun* 2010;125(5):1069-76

-
119. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000;14(3):143-8
120. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *Am J Rhinol* 2007;21(1):84-8
121. Jovanović M, Milutinović Z. Nosno-sinusna polipoza. Beograd: Bit inženjering; 1997.
122. Messerklinger W. Endoscopy of the nose. Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1978.
123. Kennedy DW, Zienreich SJ, Rosenbaum A, et al. Functional endoscopic sinus surgery: theory and diagnosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;111:576-82
124. Pender I, Dudvarski Z, Janošević Lj, Mikić A, Vujičić Z. Uloga funkcionalne sinus hirurgije u tretmanu antrohoanalog polipa. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2007;Vol LIV (2):69-73
125. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006;127(3):131-40
126. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*: 2010;267(10):1557-61
127. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: a systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol* 2006;20(5):506-19
128. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope* 2006;116(8):1494-9
129. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37(2): 160-4
130. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003;7(17):1-159

131. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol* 2006;31(5):390-8
132. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope* 2004;114(5):811-3
133. Bhattacharyya N. Influence of polyps on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2007;117(10):1834-8
134. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2005;43(1):2-10
135. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life; a prospective randomized controlled trial. *Rhinology* 2010;48(3):305-11
136. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 2005;60(4):452-8
137. Lee JY, Lee SW. Influence of age on the surgical outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2007;117(6):1084-9
138. Sil A, Mackay I, Rowe-Jones J. Assessment of predictive prognostic factors for functional endoscopic sinus surgery in a 5-year prospective outcome study. *Am J Rhinol* 2007;21(3):289-96
139. Akhtar S, Ikram M, Azam I, Dahri T. Factors associated with recurrent nasal polyps: a tertiary care experience. *JPMA (The Journal of Pakistan Medical Association)* 2010;60(2):102-4
140. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *Am J Rhinol* 2004;18(2):125-7
141. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. *Ear Nose Throat J* 2001;80(4):230-2
142. Busaba NY, Sin HJ, Salman SD. Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis. *J Laryngol Otol* 2008;122(11):1180-4
143. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(8):975-8

-
144. Lee JY, Lee SW, Lee JD. Comparison of the surgical outcome between primary and revision endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol* 2008;29(6):379-84
145. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, Loehrl TA, Mace JC, Fong KJ, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(1):55-63
146. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23(2):145-8
147. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(4):205-8
148. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999;13(4):261-5
149. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115(12):2199-205
150. Arks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 1997;11(3):187-91
151. Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D, Mori E, Nakajima T, Yoshida T, et al. Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:(Suppl 1):77-81
152. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Oto Rhinol Laryn* 2011; 120(3): 162-6
153. Young J, Frenkiel S, Tewfik MA, Mouadeb DA. Long-term outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2007;21(6):743-7
154. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2004;18(1):15-21
155. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol* 2000;29(1):7-12

-
156. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003;113(10):1703-6
157. Kim JE, Kountakis SE. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2007;86(7):396-9
158. Gosepath J, Pogodsky T, Mann WJ. Characteristics of recurrent chronic rhinosinusitis after previous surgical therapy. *Acta Otolaryngol* 2008;128(7):778-84
159. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope* 2008;118(7):1282-6
160. Katotomichelakis M, Riga M, Davris S, Tripsianis G, Simopoulou M, Nikolettos N, et al. Allergic rhinitis and aspirin exacerbated respiratory disease as predictors of the olfactory outcome after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23(3):348-53
161. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol* 2008;128(2):186-92
162. Das S, Becker AM, Perakis H, Prosser JD, Kountakis SE. The effects of smoking on short-term quality of life outcomes in sinus surgery. *Laryngoscope* 2007;117(12):2229-32
163. Das S, Khichi SS, Perakis H, Woodard T, Kountakis SE. Effects of smoking on quality of life following sinus surgery: 4-year follow-up. *Laryngoscope* 2009;119(11):2284-7
164. Krzeski A, Galewicz A, Chmielewski R, Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology* 2011;49:1-6
165. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127(5):367-76
166. Agthoven V. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2002;40(2):69-74
167. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Ann Oto Rhinol Laryn* 2009;118(3):185-9
168. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*:2011;144(3):440-5

169. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(1):27-32
170. Dudvarski Z. Analiza kliničkih karakteristika bolesnika sa nekomplikovanim i komplikovanim hroničnim rinosinuzitisom [Magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet; 2006.
171. Deal T, Kountakis S. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope* 2004;114:1932-5
172. Gorman M. Development and the rights of older people. In: Randel J, et al, editors. *The ageing and development report: poverty, independence and the world's older people*. London:Earthscan Publications Ltd;1999.p.3-21
173. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston:MA, The Health Institute;1994.
174. Osguthorpe JD. Surgical outcomes in rhinosinusitis: what we know. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:451-3
175. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(Pt 2 Suppl 110):1–22
176. Bhattacharyya T, Piccirilo J, Wippold FJ. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1189-92
177. Casiano RR. Correlation of clinical examination with computed tomography in paranasal sinus disease. *Am J Rhinol* 1997;11:193-6
178. Smith TL, Rhee JS, Loehrl TA, Burzynski ML, Laud PW, Nattinger AB. Objective testing and quality of life evaluation in surgical candidates with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:351-6
179. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes, and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102(Suppl):1-18
180. Vleming M, Vries N. Endoscopic paranasal sinus surgery: results. *Am J Rhinol* 1990;4:13-17
181. Nair S, Dutta A, Rajagopalan R, Nambiar S. Endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: a comparative study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63(1):50–5
182. Dudvarski Z, Pendjer I, Djukic V, Janosevic Lj, Mikic A. The analysis of clinical characteristics of the chronic rhinosinusitis: complicated and uncomplicated form. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(8):923-7

183. Soler ZM, Mace J, Smith TL. Symptom-based presentation of chronic rhinosinusitis and symptom-specific outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008;22(3):297-301
184. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112:310-5
185. Dufour X, Bedier A, Ferrie JC, Gohler C, Klossek JM. Diffuse nasal polyposis and endonasal endoscopic surgery: long-term results, a 65-case study. *Laryngoscope* 2004; 114:1982-7
186. Dursun E, Korkmaz H, Eryilmaz A, Bayiz U, Sertkaya D, Samim E. Clinical predictors of long-term success after endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:526–31
187. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998;108:151-7
188. Neel HB III, McDonald TJ, Facer GW. Modified Lynch procedure for chronic frontal sinus disease: rationale, technique and long term results. *Laryngoscope* 1987;97:1274-9
189. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994;73:574-80
190. Federspil PA, Wilhelm-Schwenk R, Constantinidis J. Kinetics of olfactory function following endonasal sinus surgery for nasal polyposis. *Rhinology* 2008; 46(3):184-7
191. Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(5):633-9
192. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery and follow-up 250 patients. *Laryngoscope* 1990;100:79-84
193. Jakobsen J, Svendstrup F. Functional endoscopic sinus surgery in chronic sinusitis—a series of 237 consecutively operated patients. *Acta Otolaryngol* 2000;543:158-61
194. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 health status questionnaire. *J Allergy Clin Immun* 1994;94:182-8
195. Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2004;18(3):131-6

196. Robinson JL, Griest S, James KE, Smith TL. Impact of aspirin intolerance on outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope* 2007;117(5):825-30
197. Stewart MG, Donovan DT, Parke RB Jr, Bautista MH. Does the severity of sinus computed tomography findings predict outcome in chronic sinusitis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:81-4
198. Arango P, Kountakis SE. Significance of computed tomography pathology in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001;111:1779-82
199. Rombaux P, De Toeuf C, Hamoir M, Eloy P, Bertrand B. Sinus-nasal polyposis: one year outcome after endoscopic sinus surgery followed by topical corticosteroid therapy in 72 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001;118(5):291-8
200. Mendolia-Loffredo S, Laud PW, Sparapani R, Loehrl TA, Smith TL. Sex differences in outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope* 2006;116:1199-203
201. Reh D, Mace J, Robinson JL, Smith TL. Impact of age on presentation of chronic rhinosinusitis and outcomes of endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2007; 21(2): 207-13
202. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991;109:27-9
203. Jiang RS, Hsu CY. Revision functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:155-9
204. Staikuniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)* 2008;44(4):257-65
205. Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, Riga M, Simopoulou M, Kantas E, et al. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2009;47(2):172-80
206. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality of life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2007;117:2233-8
207. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope* 2008;118(9):1521-7
208. Marney SR Jr. Pathophysiology of reactive airway disease and sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:98-100
209. Dudvarski Z, Djukic V, Janosevic Lj, Tomanovic N, Soldatovic I. Influence of asthma on quality of life and clinical characteristics patients with nasal polyposis. *Eur Arch of Otorhinolaryngol* 2013;270:1379-83

210. Riccioni G, Bucciarelli T, Di Ilio C, Corradi F, Della Vecchia R, Staniscia T, et al. Is nasal polyposis a determinant of bronchial hyperresponsiveness and altered quality of life in asthmatic subjects? A case-control study. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:170-3
211. Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2003;17:215-9
212. Gorgulu O, Ozdemir S, Canbolat EP, Sayar C, Olgun MK, Akbas Y. Analysis of the roles of smoking and allergy in nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012;121(9):615-9
213. Briggs RD, Wright ST, Cordes S et al. Smoking in chronic rhinosinusitis: a predictor of poor long-term outcome after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2004;114:126-8
214. Cortesina G, Cardarelli L, Riontino E, Majore L, Ragona R, Bussi M. Multi-center study of recurrent nasal sinus polyposis: prognostic factors and possibility of prophylaxis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1999;19(6):315-24
215. Soler ZM, L. Smith TL. Quality of life outcomes after endoscopic sinus surgery: how long is long enough? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(5):621–25

VIII PRILOG

Prilog 1. Upitnik korišćen u ovom istraživanju**I. Opšti podaci i komorbiditeti**

- Ime i prezime: _____
- Pol: 1. Muški 2. Ženski
- Godine života: _____
- Mesto stanovanja: 1. Grad 2. Selo
- Adresa: _____
- Telefon: _____
- Izloženost štetnim faktorima na poslu: 1. Ne 2. Da
- Štetni faktori: 1. Prašina (drvena, ugljena, metalna) 2. Isparenja (naftni derivati, hemikalije) 3. Kombinovano
- Pušenje: 1. Ne 2. Da
- Pušački staž u godinama: _____
- Broj cigareta na dan: _____
- Konzumiranje alkoholnih pića: 1. Ne 2. Da
- Vrsta pića: 1. Blaža alkoholna pića 2. Žestoka alkoholna pića 3. Kombinovano
- Broj pića u toku nedelje: _____
- Prethodno hirurško lečenje: 1. Ne 2. Da
- Način hirurškog lečenja: 1. Klasična hirurgija (endonazalna polipektomija i Caldwell-Luc) 2. FESS 3. Kombinovano
- Broj prethodnih hirurških intervencija: _____
- Kutani prick test: 1. Negativan 2. Pozitivan
- Pozitivan prick test: 1. Monosenzibilizacija 2. Polisenzibilizacija
- Polisenzibilizacija: 1. Dva alergena 2. Tri alergena 3. Četiri i više alergena

- Bronhijalna astma: 1. Ne 2. Da
- Trajanje astme u godinama: _____
- Intolerancija aspirina i NSAID: 1. Ne 2. Da
- Trajanje intolerancije u godinama: _____
- ASA trijas: 1. Ne 2. Da

II. Intenzitet pojedinačnih simptoma (VAS)

Molimo Vas da za svaki od 12 ponuđenih simptoma ocenite njegov intenzitet (težinu) na skali od 0 do 10, gde veća ocena označava veću težinu simptoma.

1. Otežano disanje na nos: _____
 2. Curenje iz nosa/slivanje u grlo: _____
 3. Bol/pritisak u licu: _____
 4. Osećaj punoće/težine u licu: _____
 5. Oslabljeno čulo mirisa: _____
 6. Glavobolja: _____
 7. Zadah iz usta: _____
 8. Umaranje: _____
 9. Bolovi u zubima: _____
 10. Kašalj: _____
 11. Bolovi/pritisak/punoća u ušima: _____
 12. Temperatura: _____
- Ukupni broj simptoma: _____
 - Dužina trajanja simptoma u godinama: _____

III. Kvalitet života (Standardna zdravstvena anketa SF-36)

Uputstvo: Ova anketa ispituje vaše stavove o sopstvenom zdravlju. Podaci će nam pomoći da utvrdimo kako se osećate i koliko ste sposobni za vaše uobičajene aktivnosti. Odgovorite na svako pitanje zaokruživanjem odgovarajućeg odgovora. Ukoliko niste sigurni kako da odgovorite na pitanja, molimo vas da zaokružite najpribližniji odgovor.

1. Uopšteno, da li biste rekli da je vaše zdravlje:

(zaokružiti jedan broj)

Odlično1
 Vrlo dobro2
 Dobro3
 Slabo4
 Loše5

2. U poređenju sa stanjem od pre godinu dana, kako biste uopšteno ocenili vaše zdravlje sada:

(zaokružiti jedan broj)

Mnogo je bolje sada nego pre jedne godine1
 Nešto je bolje sada nego pre jedne godine2
 Skoro je isto kao pre jedne godine3
 Nešto je lošije sada nego pre jedne godine4
 Mnogo je lošije sada nego pre jedne godine5

3. Sledeće stavke odnose se na aktivnosti koje ste mogli da obavljate tokom jednog prosečnog dana. Da li vas vaše zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

<u>AKTIVNOSTI</u>	Da, mnogo ograničava	Da, pomalo ograničava	Ne, uopšte ne ograničava
a. Naporne aktivnosti , kao što su trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u teškim poslovima	1	2	3
b. Umerene aktivnosti , kao što su pomeranje stola, guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti	1	2	3
c. Dizanje ili nošenje stvari sa pijace	1	2	3
d. Penjanje stepenicama nekoliko spratova	1	2	3
e. Penjanje stepenicama jedan sprat	1	2	3
f. Savijanje, čučanje, saginjanje	1	2	3
g. Hodanje više od 1 km	1	2	3
h. Hodanje nekoliko stotina metara	1	2	3
i. Hodanje stotinak metara	1	2	3
j. Samostalno kupanje ili oblačenje	1	2	3

4. Tokom poslednje 4 nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima kao rezultat narušenog fizičkog zdravlja?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
a. Smanjivanje vremena potrošenog na rad ili u drugim aktivnostima	1	2
b. Ostvarili ste manje nego što ste želeli	1	2
c. Bilo je nekih vrsta poslova ili drugih aktivnosti koje niste bili u stanju da obavljate	1	2
d. Imali ste teškoća u obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. trebalo je uložiti više napora)	1	2

5. Tokom poslednje 4 nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima kao rezultat bilo kakvog narušavanja emocionalnog zdravlja (kao što su osećanja depresije ili zabrinutosti)?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
a. Smanjivanje vremena potrošenog na poslu ili u drugim aktivnostima	1	2
b. Ostvarili ste manje nego što ste želeli	1	2
c. Niste uradili posao ili drugu aktivnost tako pažljivo kao obično	1	2

6. Tokom poslednje 4 nedelje, do kog opsega su vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali vaše uobičajene društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susedima ili drugima?

(zaokružiti jedan broj)

Nisu uopšte	1
Pomalo	2
Umereno	3
Prilično	4
Izuzetno	5

7. Da li ste osećali telesni bol, i ako jeste u kolikoj meri, tokom poslednje 4 nedelje?

(zaokružiti jedan broj)

Bez bola	1
Vrlo blag bol	2
Blag bol	3
Umeren bol	4
Težak bol	5
Vrlo težak bol	6

8. Tokom poslednje 4 nedelje, koliko je bol uticao na vaš normalni posao (uključujući posao izvan kuće i posao u sopstvenoj kući)?

(zaokružiti jedan broj)

- Nije uopšte1
 Pomalo2
 Umereno3
 Prilično4
 Izuzetno5

9. Sledeća pitanja se odnose na to kako ste se osećali i kako su vam išle stvari od ruke tokom poslednje 4 nedelje. Za svako pitanje, molimo vas da date jedan odgovor koji najbliže odgovara načinu kako ste se osećali i koliko vremena ste se tako osećali tokom poslednje 4 nedelje:

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Sve vreme	Najveći deo vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Ni malo vremena
a. Da li ste osećali da ste puni života?	1	2	3	4	5	6
b. Bili ste vrlo nervozna osoba?	1	2	3	4	5	6
c. Osećali ste se tako potišteno da ništa nije moglo da vas razveseli?	1	2	3	4	5	6
d. Osećali ste se spokojno i smireno	1	2	3	4	5	6
e. Imali ste dosta energije?	1	2	3	4	5	6
f. Osećali ste se utučeno i snuždeno?	1	2	3	4	5	6
g. Osećali ste se iscrpljenim?	1	2	3	4	5	6
h. Bili ste srećna osoba?	1	2	3	4	5	6
i. Osećali ste se umorno?	1	2	3	4	5	6

10. Tokom poslednje 4 nedelje, koliko je narušavanje vašeg fizičkog ili emocionalnog zdravlja negativno uticalo na vaše društvene aktivnosti (kao što su poseta prijateljima, rođacima itd.)?

(zaokružiti jedan broj)

- Sve vreme1
 Najveći deo vremena2
 Neko vreme3
 Malo vremena4
 Nimalo vremena5

11. Koliko je za vas TAČNA ili POGREŠNA svaka od sledećih tvrdnji?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Potpuno tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom pogrešna	Potpuno pogrešna
a. Izgleda da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
b. Isto sam toliko zdrav/a kao bilo ko koga znam	1	2	3	4	5
c. Mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
d. Zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

OPŠTE STANJE

Kako se danas osećate?

loše | _____ | odlično

(upišite vertikalnu crtu (_____) između dve krajnje reči na liniji)

IV. Endoskopski skor (Donald-Lanza)

- Edem desno (0,1,2): _____
- Edem levo (0,1,2): _____
- Sekret desno (0,1,2): _____
- Sekret levo (0,1,2): _____
- Polipi desno (0,1,2): _____
- Polipi levo (0,1,2): _____
- Kruste desno (0,1,2): _____
- Kruste levo (0,1,2): _____
- Adhezije desno (0,1,2): _____
- Adhezije levo (0,1,2): _____

V. CT skor (Lund-Mackay)

- Maksilarni sinus desno (0,1,2): _____
- Maksilarni sinus levo (0,1,2): _____
- Frontalni sinus desno (0,1,2): _____
- Frontalni sinus levo (0,1,2): _____
- Sfenoidalni sinus desno (0,1,2): _____
- Sfenoidalni sinus levo (0,1,2): _____
- Prednji etmoid desno (0,1,2): _____
- Prednji etmoid levo (0,1,2): _____
- Zadnji etmoid desno (0,1,2): _____
- Zadnji etmoid levo (0,1,2): _____
- Ostio-meatalni kompleks desno (0,2): _____
- Ostio-meatalni kompleks levo (0,2): _____

IX BIOGRAFIJA

Zoran R. Dudvarski je rođen u Bečeju 18.09.1972. godine, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisao 1991. godine, a diplomirao je 04.03.1998. godine sa srednjom ocenom 8,58. Stručni ispit za doktora medicine položio je 22.12.1999. godine.

Specijalizaciju iz Otorinolaringologije je upisao 2000. godine, a specijalistički ispit je položio 21.05.2004. godine sa odličnom ocenom. Magistarsku tezu pod nazivom „Analiza kliničkih karakteristika bolesnika sa nekomplikovanim i komplikovanim hroničnim rinosinuzitisom“ odbranio je 27.06.2006. godine. Izabran je za asistenta na Katedri za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 2009. godine, a ponovo izabran 2012. godine.

Uspešno je završio sledeće kurseve: „Kurs preparacije temporalne kosti“ (Prof. dr G.O'Donoghue, Vojno Medicinska Akademija, Beograd 2006.), „Kurs funkcionalne endoskopske hirurgije sinusa“ (Prof. dr H.Stammberger, Graz 2006.), „4. kurs endoskopske hirurgije sinusa“ (Prof. dr A.Leunig, Vojno Medicinska Akademija, Beograd 2008.) i „Kurs disekcije temporalne kosti“ (Prof. dr M. Podvinec, Novi Sad 2009.). Tokom 2010.godine boravio je mesec dana na ORL Klinici Kantonalne bolnice u Arauu (Švajcarska) kod Prof. dr Mihaela Podvineca radi stručnog usavršavanja iz otolaringologije.

Član je Srpskog lekarskog društva i redovni učesnik stručnih sastanaka u okviru sekcije za otorinolaringologiju. Autor je više stručnih radova objavljenih u referentnim stranim i domaćim časopisima.

Godišnje obavi oko 150 hirurških intervencija, najviše iz oblasti otolaringologije, fronto-bazalne traumatologije i onkohirurgije. Od 2000. godine je zaposlen na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Govori engleski jezik i poznaje rad na računaru.

Прилог 1

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Zoran Dudvarski _____

број уписа _____

Изјављујем

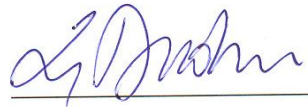
да је докторска дисертација под насловом

Prognostički faktori u endoskopskom lečenju nosno-sinusne polipoze

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 19.08.2013.



Прилог 2

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Zoran Dudvarski _____

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада _____ Prognostički faktori u endoskopskom lečenju nosno-sinusne polipoze _____

Ментор _____ Prof.dr Vojko Đukić _____

Потписани _____ Zoran Dudvarski _____

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, _____ 19.08.2013. _____

 _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Prognostički faktori u endoskopskom lečenju nosno-sinusne polipoze

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 19.08.2013.



