

# Utjecaj kroničnog rinosinitisa na kvalitetu života

---

**Radičević, Helena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:123515>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Helena Radičević**

**Utjecaj kroničnog rinosinitisa na kvalitetu  
života**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj rad izrađen je na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Livija Kalogjere i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Lektor hrvatskog jezika: Renata Matičević, prof. hrvatskog jezika i fonetike.

S.Radića 44, Dervišaga 098 185 3943

## POPIS KRATICA

ARS	akutni rinosinitis
CSS	Chronic sinusitis survey
CT	kompjuterizirana tomografija
ECM	ekstracelularni matriks
ESK	endoskopska operacija sinusa
EURO QOL	europski upitnik za procjenu kvalitete života
FESK	funkcionalna endoskopska operacija sinusa
HIV	humani virus imunodeficijencije
IL-5	interleukin 5
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
KRS	kronični rinosinitis
MMP	matriks metaloptoteinaza
NSAID	nesteroidni protuupalni antireumatici
RHINOQOL	RhinoQOL
RSDI	Rhinosinusitis Disability Indeks
RSOM- 31	Rhinosinusitis outcome measure 31
RTG	rentgen
SF-36	Short form 36
SNOT- 22	Sinonasal Outcome Test 22
SNOT-20	Sinonasal Outcome Test 20
TGF- $\beta$	tumor growth faktor $\beta$
TIMP	tkivni inhibitori metaloproteinaze
UZV	ultrazvuk
VAS	vizualno analogna skala

## SADRŽAJ

1. Sažetak.....	I
2. Summary.....	II
3. Uvod.....	1
4. Anatomija i fiziologija nosa i sinusa.....	2
4.1. Anatomija paranazalnih sinusa.....	3
5. Definicija rinosinitisa.....	4
6. Patofiziologija rinosinitisa.....	6
6.1. Hipoteza o značajnoj raznolikosti u imunološkim procesima.....	6
6.2. Ekstracelularno remodeliranje matriksa.....	7
7. Kronični rinosinitis sa ili bez nosnih polipa.....	8
7.1. Epidemiologija i predisponirajući faktori.....	9
7.2. Klinička slika.....	11
7.3. Dijagnostika.....	12
7.4. Liječenje.....	14
8. Kvaliteta života oboljelih od kroničnog rinosinitisa.....	15
8.1. Psihometrijski kriteriji upitnika za procjenu kvalitete života.....	15
8.2. Upitnici za procjenu kvalitete života.....	17
8.2.1. Upitnici za procjenu općeg stanja.....	17
8.2.2. Upitnici za procjenu za bolest specifičnog stanja.....	19
9. Utjecaj kroničnog rinosinitisa na kvalitetu života.....	26
9.1. Poremećaji njuha.....	26
9.2. Poremećaji spavanja i umor.....	27
9.3. Depresija.....	27
9.4. Bolovanje i izostanci s posla.....	28
9.5. Poremećaji seksualne funkcije.....	28
10. Učinak liječenja na kvalitetu života.....	29
11. Zaključak.....	31
12. Zahvala.....	32
13. Literatura.....	33
14. Životopis.....	40

## 1. SAŽETAK

Kronični rinosinuitis (KRS) je definiran kao upala sluznice nosa i paranazalnih sinusa koja unatoč brojnim istraživanjima i hipotezama ostaje uglavnom nerazjašnjena. KRS postoji u dva klinička fenotipa kao KRS sa ili bez nosnih polipa koji se razlikuju prvenstveno u endoskopskom nalazu (bez kortikosteroidne terapije). KRS je izuzetno česta bolest s prevalencijom od 5-15 % europske i američke populacije.

Glavni simptomi su začepjenost nosa, nosni iscjedak, bolnost/pritisak lica u projekciji sinusa te gubitak njuha. Predisponirajući faktori za razvoj KRS-a su oštećenja cilijarne funkcije, alergije, astma, imunodeficijentna stanja, lokalni faktori domaćina, mikroorganizmi i aspirinska preosjetljivost. Dijagnoza KRS-a postavlja se procjenom simptoma rinosinuitisa te endoskopskim i slikovnim metodama. KRS ima značajan negativan utjecaj na kvalitetu života oboljelih osoba. Kvaliteta života je pojam koji obuhvaća funkcionalne posljedice bolesti i liječenja percipirane od strane pacijenata i nužno ju je mjeriti na valjan način. Glavni instrumenti za procjenu kvalitete života su upitnici za procjenu općeg i za bolest specifičnog stanja. Pri odabiru odgovarajućeg upitnika vrlo je važan odnos obilježja upitnika i svrhe u koju će se on upotrijebiti. Osim osnovnih simptoma bolesti, oboljeli od KRS-a opterećeni su i kompleksnim poremećajima od kojih su najvažniji poremećaji spavanja, umor, depresija i seksualna disfunkcija. Iako ne postoji jedinstveni lijek za KRS, liječenje značajno unaprjeđuje kvalitetu života. Nema značajne razlike između učinaka medikamentnog i kiruškog liječenja KRS-a, osim pri postojanju masivne nosne polipoze. Osim direktnog utjecaja na kvalitetu života, KRS na izravne i neizravne načine ostvaruje velik utjecaj na ekonomiju. Glavninu neizravnih učinaka i velik financijski problem čine izostanci s posla te smanjena učinkovitost zbog smanjene kvalitete života. Odgovarajuće liječenje značajno unapređuje kvalitetu života i umanjuje socioekonomski teret KRS-a.

Ključne riječi: KRS, kvaliteta života, upitnici.

## 2. SUMMARY

### IMPACT OF CHRONIC RHINOSINUSITIS ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE

CRS (chronic rhinosinusitis) is defined as the inflammation of the nose and paranasal sinuses. Despite numerous studies and hypotheses related to its etiology, it remains poorly understood. CRS occurs in two clinical phenotypes: CRS with nasal polyps and CRS without nasal polyps, according to the endoscopic findings. It is among the most common chronic conditions. Prevalence of CRS is 5-15% in the urban community in Europe and USA. Major symptoms are nasal blockage, nasal discharge, facial pain or pressure and loss of smell. Factors associated with CRS are ciliary impairment, allergy, asthma, immunocompromised state, microorganisms, local host factors and aspirin sensitivity. Diagnosis of CRS is based on assessment of rhinosinusitis symptoms and endoscopy or imaging methods. CRS has negative impact on health-related quality of life. Quality of life has been characterized as the functional effects of an illness and its therapy, perceived by the patient and it needs to be measured in a valid way. Major quality of life instruments are generic and disease specific questionnaires. For choosing the adequate instrument, the relationship between the characteristics of the questionnaire and the purpose for which it should be used, should be considered. Besides from the basic rhinosinusal symptoms, CRS patients carry a burden of more complex quality-of-life issues, such as sleep disturbance, fatigue, depression and sexual dysfunction. Although the uniform management of CRS does not exist, medical and surgical treatment significantly improve quality of life. Both kinds of treatment lead to a similar improvement on the quality of life of CRS patients except in cases of the massive nasal polyposis. Apart from the direct impair of patients health, CRS presents a significant socioeconomic burden as it causes many direct and indirect costs. Majority of the indirect costs and a major financial problem are absenteeism and presenteeism. Adequate treatment improves health related quality of life and reduces socioeconomic burden of CRS.

Key words: CRS, health-related quality of life, questionnaires.

### 3. UVOD

„Da bi nešto znali cijeniti, najprije to moramo izgubiti“, stara je i nadasve istinita poslovice koja najbolje opisuje važnost adekvatne funkcije nosa i sinusa. Iako naizgled uporna i dosadna upala nosa i sinusa nije životno ugrožavajuća bolest, osobama suočenim s njezinim posljedicama kvaliteta života značajno je niža čime ova bolest vrtoglavo dobiva na važnosti.

U pojmu „rinosinuitis“ skrivena su dva klinička entiteta (rinitis+sinuitis) koja su u tolikoj mjeri isprepletena da ih je klinički gotovo nemoguće odvojiti. Nos je organ koji objedinjuje respiratornu i olfaktornu funkciju koje su obje značajno povezane s kvalitetom života. S medicinske strane normalna funkcija disanja potrebna je prilikom izvođenja svakodnevnih aktivnosti, a posebice tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti poput rekreacijskog ili profesionalnog bavljenja sportom ili pri obavljanju fizički zahtjevnih poslova. Osjetilo njuha nam svakodnevno uljepšava život osjetom raznih predivnih mirisa te nam ujedno i čuva život osjetom za život opasnih supstanci. Konstantna začepjenost, ispuhivanje nosa, šmrcanje i učestale glavobolje mogu prouzročiti nelagodu i osjećaj srama u odnosu s obitelji, prijateljima, životnim partnerom te na radnom mjestu i dovesti do kompleksnih poremećaja kao što su anksioznost i depresija. KRS predstavlja jednu od najčešćih kroničnih bolesti u ljudi te značajan zdravstveni problem koji predstavlja veliko financijsko breme za opću populaciju. Brojna istraživanja prikazuju izuzetno visoku prevalenciju KRS-a koja iznosi 5 - 15 % urbane europske i američke populacije (Melen 1994; Kaliner et al. 1997). Iako je patofiziologija ove bolesti dugo istraživana i razvijene su brojne hipoteze, točan mehanizam nastanka kronične upale i dalje ostaje nepoznat. Ova činjenica predstavlja veliki problem u razvoju ciljanih metoda liječenja i daljnja istraživanja u svrhu otkrivanja jasne patofiziologije ove kronične bolesti su nužna.

Kvaliteta života predstavlja sveobuhvatnu percepciju zdravlja u svim njegovim aspektima. S obzirom na to da KRS ima značajan utjecaj na kvalitetu života ovih pacijenata, nužno je tjelesne, emocionalne i socijalne probleme povezane s ovom bolesti mjeriti na valjan način (Alobid et al. 2008). KRS kao jedna od najčešćih bolesti u ljudi obilježena je: nejasnom patofiziologijom, šarolikom kliničkom prezentacijom, ograničenim mogućnostima liječenja, izuzetno čestim recidivima te značajnim utjecajem na kvalitetu života. Navedene činjenice čine KRS izuzetno zanimljivim područjem u medicini koje ću pokušati pobliže objasniti.



#### 4. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA NOSA I SINUSA

Prvi kontakt respiratornog sustava i okoliša događa se u nosu. U nosu se obavljaju izuzetno važni mehanički procesi zagrijavanja, ovlaživanja i filtriranja zraka (Tomassen et al. 2001).

Anatomija nosa i paranazalnih sinusa te njihovih brojnih direktnih i indirektnih komunikacija predstavlja interesantno, komplicirano i nadasve izazovno područje rada u medicini.

Anatomski, dvije glavne komponente nosa su: vanjski dio i nosna šupljina.

Vanjski dio sastoji se od korijena, dorzuma i vrška nosa. Gornji dio nosa podupiru nosna, maksilarna i frontalna kost, a donji dio hrskavice. U donjem dijelu nosa nalaze se dva otvora - nosnice koje međusobno u medijalnom dijelu povezuje nosni septum, a u lateralnom nosna krila.

Nosna šupljina se proteže u antero-posteriornom smjeru od nosnica do stražnjih nosnih otvora - hoana. Straga komunicira s nazofarinksom koji se u mnogo aspekata može smatrati i stražnjim dijelom nosne šupljine.

Povezana je s prednjom i srednjom lubanjskom jamom, orbitom i paranazalnim sinusima, a tvrdo je nepce odvaja od usne šupljine. Uz nosnice i hoane, nosna šupljina predstavlja otvor paranazalnim sinusima i nazolakrimalnom duktusu.

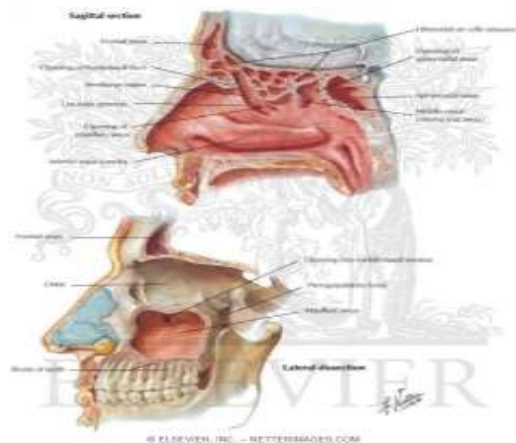
Nosna šupljina je nosnim septumom podijeljena u desnu i lijevu polovicu. Svaka polovica ima vlastito dno, krov te medijalni i lateralni zid.

Krov formiraju: nosne hrskavice, frontalna, nosna, etmoidna i sfenoidna kost.

Dno čine: nepčani nastavci maksilarne kosti te horizontalna ploča nepčane kosti.

Medijalni zid ili nosni septum sastoji se od: nosnih hrskavica, vomera i etmoidne kosti.

Struktura lateralnog zida je nejednaka i komplicirana te je čini velik broj kosti - nosna, maksilarna, etmoidna, lakrimalna, sfenoidna i nepčana (O'Rahilly et al. 2008).



Slika 1. Anatomija nosa (Netter 2010)

#### 4.1. ANATOMIJA PARANAZALNIH SINUSA

Paranasalni sinusi su šupljine unutar maksilarne, frontalne, sfenoidne i etmoidne kosti. Izuzetno bitna činjenica za razvitak rinosinuitisa jest da se sinusi razvijaju kao izdanci nosne šupljine i stoga se svi direktno ili indirektno u nju dreniraju. S obzirom na ovu povezanost, tijekom upale infekcija se lako može proširiti iz nosa u sinuse i obratno.

Sinusi se većim dijelom razvijaju nakon rođenja i njihov stupanj razvoja uvelike se razlikuje.

Maksilarni sinus je sinus piramidalnog oblika koji se nalazi unutar tijela maksilarne kosti i predstavlja najveći sinus. Krov maksilarnog sinusa čini dno orbite, a dno alveolarni nastavak maksilarne kosti. Dno je s obzirom na nosnu šupljinu, malo niže položeno i povezano s gornjim zubima (varira od zuba 3-8 do zuba 6-8) zbog čega je maksilarni sinuitis često praćen zuboboljom. Sinus se drenira u srednji nosni hodnik i stoga se infekcije mogu proširiti u nosnu šupljinu te zube i ostale sinuse.

Etmoidni sinus obuhvaća brojne male šupljine (etmoidne ćelije) u etmoidni labirint. Prednji i stražnji dijelovi etmoidnih ćelija dreniraju se u gornji i srednji nosni hodnik.

Frontalni sinus je zrakom ispunjena šupljina unutar frontalne kosti. Smatra se da je nastao urastanjem prednjih etmoidnih ćelija u frontalnu kost. Podijeljen je koštanim septumom na lijevi i desni sinus koji su često nejednaki. Brojnim izravnim komunikacijama ili preko nazolakrimalnog duktusa drenira se u srednji nosni hodnik.

Sfenoidni sinus je zrakom ispunjena šupljina unutar tijela sfenoidne kosti, varijabilne veličine (O'Rahilly et al. 2008).



Slika 2. Anatomija paranazalnih sinusa (Fangan 1998)

## 5. DEFINICIJA RINOSINUITISA

Upale nosa i sinusa obično dolaze zajedno u većini populacije, stoga je te pojmove u praksi teško odvojiti kao zasebne kliničke entitete. Ispravna terminologija ovih dvaju stanja jest **rinosinitis**.

Dijagnozu rinosinitisa postavlja multidisciplinarni tim stručnjaka sastavljen od liječnika obiteljske medicine, alergologa, otorinolaringologa, pulmologa i mnogih drugih. Zbog velikih nejednakosti u tehničkim mogućnostima dijagnosticiranja i liječenja rinosinitisa sa ili bez nosnih polipa u različitim medicinskim strukama, potrebna je točna, učinkovita i pristupačna definicija rinosinitisa (EPOS 2012).

Brojna istraživanja u svrhu određivanja svima pristupačne definicije rinosinitisa su provedena. U većini istraživanja definicija se temelji na simptomatologiji i trajanju bolesti s ciljem uspostavljanja jedinstvene dijagnoze svih specijalista (Anon et al. 2004).

Klinička definicija rinosinitisa sa ili bez nosnih polipa

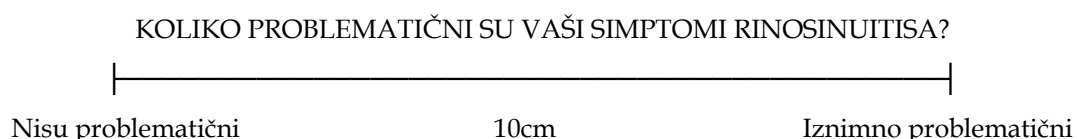
Rinosinitis (uključujući nosne polipe) je definiran kao upala nosa i jednog ili više paranazalnih sinusa karakterizirana s dva ili više simptoma od kojih jedan mora biti: začepjenost, opstrukcija, kongestija nosa ili nosni iscjedak (prednji ili stražnji),

- +/- bol ili pritisak na licu u projekciji sinusa,
- +/- oslabljen ili potpun gubitak osjeta njuha;

ili endoskopski dokazani znakovi: polipoze i/ili mukopurulentni iscjedak iz srednjeg nosnog hodnika i/ili edem i opstrukcije sluzi primarno u srednjem nosnom hodniku, i/ili promjene na CT-u tipa promjena sluznice unutar ostiomeatalnog kompleksa i/ili sinusa.

Težina bolesti

Na temelju težine, bolest se može podijeliti na blagu, umjerenu i tešku temeljem VAS ukupne težine. Kako bi evaluirali težinu bolesti, pacijenta zamolimo da na VAS-u pokaže odgovor na pitanje:



Na osnovi ukupnog zbroja ocjena VAS, rinosinuitise svrstavamo u tri kategorije.

BLAG	VAS 0-3
UMJEREN	VAS 4-7
TEŽAK	VAS 8-10

VAS ocjena >5 utječe na kvalitetu života pacijenta (Lim et al. 2007).

Prema trajanju bolesti rinosinuitis dijelimo na:

Akutni < 12 tjedana do kompletne regresije simptoma.

Kronični > 12 tjedana bez kompletne regresije simptoma (EPOS 2012).

Bitno je istaknuti da često postoji veliki nesrazmjer između postojanja simptoma KRS-a prijavljenih od strane pacijenata i endoskopskog ili CT-nalaza. Pacijenti prijavljuju simptome težeg stupnja, a endoskopski ili CT pregled ne nalazi znakove upale ili polipoze. Potpuno obrnuti slučaj se događa kada se pacijenti zbog drugih stanja glave i vrata podvrgnu CT-u ili endoskopiji i pronađu se znakovi čak uznapredovale upale ili polipoze.

## 6. PATOFIZIOLOGIJA RINOSINUITISA

Zbog bliskog kontakta respiratorne sluznice nosa i sinusa s velikim brojem okolišnih patogena i alergena, infekcije gornjeg respiratornog sustava su najčešće bolesti u ljudi (Tomassen et al. 2011).

Ključnu ulogu u patogenezi rinosinuitisa ima ostiomeatalni kompleks.

Ostiomeatalni kompleks je funkcionalna jedinica koja obuhvaća: ušće maksilarnog sinusa, prednje etmoidne ćelije i njihovo ušće, hiatus semilunaris, etmoidni infundibulum i srednji nosni hodnik.

Ključni element za normalnu funkciju nosa i sinusa jest održavanje ušća prohodnim. Veliku ulogu u održavanju prohodnosti ušća ima mukocilijarni aparat, anatomske odnose, sastav i adekvatno lučenje sluzi. Pri prohodnom ušću, mukocilijarni aparat s lakoćom uklanja čestice i bakterije te je ventilacija sinusa održana.

Stanja koja dovode do poremećaja prohodnosti ušća su: premali otvor s obzirom na količinu sluzi, povećana proizvodnja sluzi, primjerice prilikom infekcije gornjih dišnih putova, te oštećenje funkcije cilijarnog aparata. Kao rezultat ovih poremećaja nastaje zastoj izlučivanja sekreta, a pri tome i zastoj eliminacije bakterija što uzrokuje upalu ili pogoršanje upale sluznice. Zbog edema i zastoja sekreta ventilacija sluznice je znatno smanjena, uzrokujući daljnje oštećenje cilijarne funkcije čime procesi u ostiomeatalnom kompleksu ulaze u začarani krug patofizioloških procesa. Začarani krug je ponekad teško prekinuti što rezultira razvojem KRS-a (EPOS 2012).

Unatoč velikom napretku u objašnjavanju patofiziologije, točna etiologija kroničnih upalnih stanja nosa i sinusa većim dijelom još uvijek je nepoznata. Ovakvo činjenično stanje predstavlja veliki problem u liječenju kroničnih bolesti nosa i sinusa jer zbog nerazjašnjene etiologije nemoguće je razviti nove, ciljane terapijske metode.

Patofiziologiju KRS-a po sadašnjoj definiciji karakterizira veliki spektar različitih imunoloških mehanizama i mogućih etioloških faktora.

### 6.1. HIPOTEZA O ZNAČAJNOJ RAZNOLIKOSTI U IMUNOLOŠKIM PROCESIMA

KRS bez nosnih polipa karakterizira: fibroza, zadebljanje bazalne membrane, hiperplazija vrčastih stanica, subepitelni edem i infiltracija mononuklearima dok nosnu polipozu karakterizira: izraženo edematozna stroma s albuminskim depozitima, pseudocističnim formacijama i perivaskularnom infiltracijom upalnih stanica (Bachert et al. 2000).

Dugogodišnja zabluda o definiranju nosne polipoze kao bolesti, u kojoj uniformno dominiraju samo eozinofili, više se ne koristi. Danas je u ovom stanju, znanstveno dokazano nakupljanje brojnih drugih upalnih stanica. Eozinofili i dalje imaju ključnu ulogu u razvoju nosne polipoze u bijelaca što je prikazano značajnom infiltracijom označenih eozinofila. IL-5 ima centralnu ulogu u aktivaciji i produženom preživljavanju eozinofila u nosnoj polipozi bijelaca. Infiltracija i aktivacija eozinofila dokazana je i u pacijenata s KRS bez nosnih polipa, no njena uloga nije značajna. U svim podtipovima kronične bolesti sinusa nalazimo aktivirane T-limfocite, no u različitim omjerima. U KRS-u bez nosnih polipa dominiraju Th1, a u nosnoj polipozi Th2 limfociti (Van Zele et al. 2004).

## 6.2. EKSTRACELULARNO REMODELIRANJE MATRIKSA

Remodeliranje ECM-a je dinamičan proces koji se odvija i u zdravlju i u bolesti. Karakteriziran je ravnotežom između stvaranja i razgradnje matriksa. Razgradnju ECM regulira porodica MMP-a i njihovi inhibitori.

MMP-9 je dokazana uloga u cijeljenju rane. Osobama s povišenom razinom MMP-9, nakon operacije sinusa, rane su cijelile sporije i lošije (Watelet et al. 2004).

Druga studija pokazuje da postavljanjem doksiciklin - otpuštajućeg stenta u frontalni recesus nakon operacije sinusa, postiže se značajno sniženje razine MMP-9 i posljedično tome, značajno poboljšanje postoperativnog cijeljenja (Huvenne et al. 2008).

TGF- $\beta$  ima ključnu ulogu u remodeliranju ECM-a u dišnim putovima privlačenjem i indukcijom proliferacije fibroblasta.

Velika raznolikost imunoloških i patofizioloških reakcija s jedne strane te nespecifična klinička slika s druge strane, čine CRS velikim neistraženim područjem. Razumijevanje i određivanje fenotipa bolesti ima presudno značenje u razvoju individualno prilagođene terapije (Tomassen et al. 2011).

## 7. KRONIČNI RINOSINUITIS S ILI BEZ NOSNIH POLIPA

KRS jest multifaktorska bolest (Winstead et al. 2003).

Prema EPOS dokumentu, KRS postoji u dva klinička fenotipa, KRS sa i KRS bez nosnih polipa. Oni se razlikuju prvenstveno u endoskopskom nalazu (prisutnost ili odsutnost nosnih polipa kad je bez kortikosteroidne terapije).

Faktori koji pridonose razvoju bolesti mogu biti: oštećenje mukocilijarne funkcije, bakterijska infekcija, alergija ili rijetko fizička opstrukcija uzrokovana morfološko-anatomskim varijacijama u nosnoj šupljini ili paranazalnim sinusima (Jones et al. 2002).

KRS sa ili bez nosnih polipa često se smatra jednim kliničkim entitetom, ali još uvijek postoje kontroverzije, s obzirom na to da u nosnoj polipozi dominira opstrukcija i smetnje njuha, a u fenotipu bez nosnih polipa postnazalni slijev i glavobolja, tj. pritisak u licu. Provedena su istraživanja koja su pokušala na temelju faktora upale razlučiti ove dvije bolesti, no trenutačno jasne podjele još uvijek nema (Steinke et al. 2003).

Nosni polipi se pojavljuju kao grozdaste strukture u nosnoj šupljini, porijekla iz ostiomeatalnog kompleksa. Sastoje se od: oštećenog veziva, edema, upalnih, žlijezdanih i kapilarnih stanica pokrivenih različitim vrstama epitela od kojih je najčešći - pseudostratificirani respiratorni epitel s vrčastim i cilijarnim stanicama. Predominantne upalne stanice nosne polipoze su eozinofili, a dominantni citokin IL-5. Uz eozinofile nalazimo i neutrofile, mastocite, plazma stanice, limfocite, monocite i fibroblaste (Bachert et al. 1997). Nosni polipi pokazuju veliku tendenciju recidiviranja nakon kirurškog liječenja iako se ventilacija znatno poboljšala. Ova činjenica možda ukazuje na različitost patoloških promjena sluznice u bolesnika s KRS bez nosnih polipa od onih s nosnom polipozom, koje tek treba otkriti (Berger et al. 2002).

Postoji jasna korelacija između astme i preosjetljivosti na NSAID-e i razvoja nosne polipoze. Prevalencija nosne polipoze u općoj populaciji iznosi 4%, u oboljelih od astme 7-15%, a kod preosjetljivost na NSAID-e vrtoglavih 36-60% (Larsen et al. 1996).

Dugo se smatralo da je bilo koja alergijska bolest predisponirajući čimbenik razvoja nosne polipoze zbog prisutnosti vodenastog nosnog iscjeka, edema sluznice i eozinofila u oba stanja, no epidemiološkim podacima korelacija nije potvrđena.

Odgovor na pitanje, zašto neki pacijenti s KRS-om razvijaju nosne polipe, a neki ne i dalje ostaje nepoznanicom i predmetom brojnih istraživanja.

## 7.1. EPIDEMIOLOGIJA I PREDISPONIRAJUĆI FAKTORI

Zbog izuzetno velike varijabilnosti simptoma zbog koje 1/3 oboljelih neće potražiti medicinsku pomoć te zbog dijagnostičkih nepreciznosti, točnu prevalenciju ove bolesti iznimno je teško odrediti (EPOS 2012).

Collins 1996. daje zanimljiv podatak o prevalenciji KRS bez nosnih polipa između žena i muškaraca u omjeru 6:4, što prikazuje značajno veću prevalenciju u žena.

Screening programom, provedenim u Belgiji na populaciji bez otorinolaringoloških problema, dokazano je da 6% sudionika ima kronični iscjedak iz nosa. Dobiveni rezultati mogu se smatrati reprezentativnima za opću populaciju (Gordts et al. 1996).

Istraživanje provedeno u Švedskoj na reprezentativnom uzorku iz opće populacije, otkriva prevalenciju nosne polipoze od 2,7% s povećanom učestalošću u muškaraca (2,2:1), osoba starijih od 60 g i astmatičara (Johansson et al. 2003).

Nosna polipoza češća je u muškaraca, rijetka pojava u mlađih od 20 godina, a prevalencija raste s dobi. Medijan za nosnu polipozu je 42 godine, što je kasnije od medijana za astmu, otprilike sedam godina (Klossek et al. 2005).

Faktori rizika za KRS:

- 1) Oštećenje funkcije cilijarnog aparata – u sklopu Kartagenerovog sindroma i primarne cilijarne diskinezije te cistične fibroze (Hadfield et al. 2001).
- 2) Alergije - epidemiološka istraživanja su pokazala povećanu prevalenciju alergijskog rinitisa u osoba s KRS bez nosnih polipa, no uloga alergija u ovom stanju i dalje ostaje nerazjašnjena (Lane et al. 2001).

Osobe s nosnom polipozom pokazuju znatno višu stopu postojanja alergija na hranu od kontrolnih grupa, no daljnja istraživanja su potrebna da bi potvrdila ovu korelaciju.

- 3) Astma - KRS bez nosnih polipa i astma su često udruženi i javljaju se u iste osobe, no točan mehanizam njihovih interakcija nije jasan. Istraživanja provedena u djece s oba stanja pokazala su znatno poboljšanje simptoma astme te smanjenu potrebu za uzimanjem terapije nakon operacije nosa i sinusa (Nisioka et al. 1994).

Između nosne polipoze i astme postoji snažna korelacija. Sczeklik i suradnici proveli su istraživanje u 16 kliničkih centara u 10 europskih zemalja. Pokušali su pronaći obrazac pojave simptoma prilikom pojave udruženog stanja koje se sastoji od nosne polipoze, astme i aspirinske preosjetljivosti. Prvi simptom bio je rinitis koji se pojavio oko 30-te godine života. Rinitis je bio izuzetno težak za liječiti, dugogodišnji i uzrokovao je gubitak njuha u 55% pacijenata. Nakon 2 godine pojavila se astma, a nakon 4 godine od pojave



rinitisa, preosjetljivost na aspirin i nosna polipoza u 60 % pacijenata (Sczeklik et al. 2000). Collins i suradnici otkrili su da žene s nosnom polipozom imaju 1,6 puta veću šansu da imaju i astmu te 2,7 puta veću šansu da imaju i alergijski rinitis (Collins et al. 2002).

- 4) Imunodeficientna stanja - rinosinitisi su u snažnoj korelaciji s bilo kojim oblikom prirođenih ili stečenih imunodeficijencija. U 60 pacijenata s KRS-om provedeno je *in vitro* testiranje funkcije T-limfocita od kojih je 55% pokazalo abnormalan odgovor T-limfocita na određene antigene. Interpretacija ovih rezultata nameće iznimno važne smjernice u kojima bi imunološko testiranje trebalo postati sastavni dio obrade pacijenata s KRS-om (EPOS 2012).
- 5) Lokalni faktori domaćina – kao što su anatomske varijacije i poremećeni anatomske odnosi unutar nosa i sinusa nisu dosada dokazani kao faktori rizika za razvoj rinosinitisa (EPOS 2012).
- 6) Bakterije - usprkos dugogodišnjoj teoriji da je KRS nastavak perzistirajućeg ARS-a, ova činjenica nikada nije dokazana. Kao što sam već spomenula u poglavlju o patofiziologiji, nema dokazanih etioloških faktora niti patofizioloških mehanizama, stoga niti točna uloga bakterija nije jasna (Araujo et al. 2003). Dokazana prisutnost *S.aureusa* unutar sluznice nosa i sinusa znatno povisuje rizik razvoja rekurentnih rinosinitisa, refraktornih na medikamentnu i kiruršku terapiju (Plouin-Gaudon et al. 2006).

Uloga gljivica može biti raznolika, od benigne kolonizacije nosa i sinusa do dugotrajnih, agresivnih i refraktornih oblika rinosinitisa. Iz kulture stanica nosa i sinusa izoliran je široki spektar gljivica, no njihova korelacija s razvojem KRS-a još nije dokazana.

- 7) Uloga „*osteitisa*“ u KRS-u – prilikom CT pregleda bolesnika s KRS-om često se nalaze područja povećane gustoće i nepravilnog zadebljanja kako kosti zahvaćenog sinusa, tako i susjednih kosti. Pretpostavka je da kronična upala koja postoji u kostima održava i kroničnu upalu sluznice sinusa te se širi na okolne kosti putem Haversovih kanala (Khalid et al. 2002). Iako zasada nisu pronađeni mikrobiološki uzročnici osteomijelitisa niti u ljudskim niti životinjskim modelima, zasigurno ćemo o ovoj teoriji još puno slušati i čitati.
- 8) Aspirinska preosjetljivost - raste iznad 40. godine. Od ukupnog broja osoba s aspirinskom preosjetljivošću, 36-96% razvija nosne polipe, a njih 96% ima radiološke promjene paranazalnih sinusa. Djeca osoba s aspirinskom preosjetljivošću češće razvijaju nosne polipe i astmu od djece kontrolnih skupina (May et al. 2000).

## 7.2. KLINIČKA SLIKA

Simptomi KRS sa i bez nosnih polipa su u principu jednaki, no obrazac pojave simptoma i njihov intenzitet mogu značajno varirati.

Lokalni simptomi rinosinitisa su:

- začepljenost, kongestija ili osjećaj punoće u nosu i sinusima,
- nosni ili postnazalni iscjedak, koji može biti mukozan, purulentan ili najčešće mukopurulentan ,
- bolnost lica u projekciji zahvaćenog sinusa te osjećaj punoće ili pritiska u području sinusa, glavobolja,
- smanjen osjet ili potpuni gubitak njuha.

Opći simptomi rinosinitisa su :

- vrućica, pospanost, slabost, iscrpljenost.

Pridruženi simptomi su posljedica faringealne, laringealne i trahealne iritacije :

- bolno, suho grlo, promuklost i kašalj (EPOS 2012).

Tablica 2. Postotak pacijenata s pojedinim simptomom KRS-a (Meltzer et al. 2004)

GLAVNI SIMPTOMI	% pacijenata	SPOREDNI SIMPTOMI	% pacijenata
nosni iscjedak	82	glavobolja	83
nosna opstrukcija	94	bolnost i pritisak u uhu	68
osjećaj punoće lica	85	neugodan zadah	53
bolnost i pritisak u području lica	83	zubobolja	50
anosmija	68	kašalj	65
		vrućica	33
		umor	84

Izuzetno mali postotak pacijenata s purulentnim rinosinitisom bez pridružene bolesti donjeg dijela dišnog sustava se žali na kašalj (O'Hara et al. 2006).

Nosni polipi mogu uzrokovati konstantnu začepljenost nosa koju pacijenti opisuju kao osjećaj postojanja valvule u nosu te subjektivan osjećaj boljeg protoka zraka u jednom smjeru.

Također, polipi mogu uzrokovati kongestiju i osjećaj punoće nosa i sinusa. Ovo stanje je tipično za polipozu etmoidnog sinusa koja u teškim slučajevima može uzrokovati proširenje šupljina nosa i paranazalnih sinusa prikazano radiološki, a u ekstremnim slučajevima i razmicanje medijalnih očnih kutova ili hipertelorizam. Poremećaji njuha su učestaliji u pacijenata s nosnom polipozom od pacijenata s kroničnim rinosinuitisom bez polipa (Vento et al. 2000).

Navedeni simptomi rinosinuitisa dolaze u različitim kombinacijama u bolesnika, a individualnih varijacija ima mnogo. Kronični i rekurentni rinosinuitisi znatno narušavaju kvalitetu života ovih pacijenata o čemu ćemo govoriti nešto kasnije.

### 7.3. DIJAGNOSTIKA

#### 1) Procjena simptoma rinosinuitisa

Težina ili stupanj te duljina trajanja simptoma procjenjuje se pomoću upitnika.

Za procjenu težine simptoma koriste se različiti modeli stupnjevanja:

- izraženi kao: teški, umjereni, blagi i bez simptoma,
- izraženi brojevima: od 0-4 ili koliko je god stupnjeva potrebno,
- izraženi kao VAS zbroj ocjena na liniji ( 0-10 cm).

Tablica 3. Simptomi povezani s dijagnozom rinosinuitisa (Melzer et al. 2004)

GLAVNI SIMPTOMI	SPOREDNI SIMPTOMI
gnojan prednji nosni iscjedak	Glavobolja
gnojan stražnji nosni iscjedak	bolnost, punoća i pritisak u uhu
nosna opstrukcija/začepljenost nosa	neugodan zadah
osjećaj punoće nosa i sinusa	Zubobolja
bolnost i pritisak lica	Kašalj
hiposmija/anosmija	vrućica (ne kod akutnog)
vrućica (samo kod akutnog)	Umor

Dijagnoza rinosinuitisa je vjerojatna ako su prisutna dva ili više glavnih simptoma ili jedan glavni te dva ili više sporednih simptoma. U slučaju da postoji samo bolnost, pritisak i punoća u području lica, dijagnoza nije vjerojatna bez prisustva još barem jednog glavnog simptoma.

S obzirom na trajanje simptoma, rinosinuitisi mogu biti: simptomatski i asimptomatski.

Specifični upitnik za evaluaciju KRS-a sastoji se od tri dijela. Prvi dio prikuplja podatke o simptomima nosa i sinusa prije terapije, drugi dio o kliničkoj klasifikaciji bolesti i treći dio podatke o simptomima nosa i sinusa nakon operacije.

## 2) Klinički pregled i dijagnostičke pretrage

- Prednja rinoskopija – predstavlja prvu pretragu i prvi korak u obradi pacijenta s rinosinuitisom, iako sama nije dovoljna za postavljanje dijagnoze.
- Endoskopija – omogućava dobru vizualizaciju i otkrivanje nosnih polipa, edema, iscjetka iz nosa, krusta i postoperativnih ožiljaka.
- Citologija, biopsija i bakteriološko testiranje - citologija nije potvrđena kao valjana metoda u dijagnostici rinosinuitisa. Biopsija se koristi pri isključivanju težih patoloških stanja kao što su neoplazme i vaskulitisi.
- Nativni RTG - nije pokazao veću vrijednost u dijagnostici rinosinuitisa.
- UZV - nedovoljno osjetljiv i ograničene vrijednosti.
- CT - slikovna metoda izbora u dijagnostici rinosinuitisa. Iako izuzetno vrijedan, CT NIKADA nije metoda PRVOG izbora pri sumnji na rinosinuitis, osim u iznimnim situacijama kada je potrebno isključiti teža patološka stanja ili pri izuzetno teškoj prezentaciji simptoma. U većini situacija CT snimka potvrđuje rezultate povijesti bolesti i endoskopskog nalaza. Negativna strana CT snimanja jest velika doza zračenja zbog čega se, kako sam spomenula, nikada ne koristi kao metoda prvog izbora.
- MR snimka nosa i sinusa bolje vizualizira meka tkiva od CT metode te ima veliku prednost jer nema opasnosti od zračenja.
- Ispitivanje njuha
- Procjena funkcije nosnih dišnih putova

## 7.4. LIJEČENJE

### KONZERVATIVNO LIJEČENJE

Standardno konzervativno liječenje KRS-a jest kratkotrajna ili dugotrajna primjena antibiotika, topičkih kortikosteroidnih pripravka i kratkotrajna primjena dekonjestiva.

### KONZERVATIVNO LIJEČENJE KRS BEZ NOSNIH POLIPA

- topički kortikosteroidi - budesonid, deksametazon, flutikazon propionat. Kortikosteroidi se primjenjuju u obliku nosnih sprejeva, kapi za nos, otopina za ispiranje nosa ili primjenom unutar sinusa od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci.
- Učinkovitost sistemske primjene kortikosteroida u liječenju ovog stanja nije dokazana.
- Antibiotici – istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u učinkovitosti između primjene klavocina, ciprofloksacina te cefuroksima (Legent et al. 1994), (Namyslowski et al. 2002)

### KONZERVATIVNO LIJEČENJE NOSNE POLIPOZE

- Topički kortikosteroidi doživotno.
- Sistemski kortikosteroidi – betametazon, deksametazon, hidrokortizon, prednizon. Sistemski kortikosteroidi su se pokazali korisnima pri primjeni u nosnoj polipozi tijekom dva tjedna u dozi prihvatljivoj većini pacijenata. Osim olakšavanja simptoma i smanjenja veličine polipa, poboljšanja su zabilježena i MR snimkom nosa i sinusa.
- Antibiotici – pokazali su se korisnima u kombinaciji kratke primjene s topičkim kortikosteroidima, no za točnu procjenu učinka dugotrajne primjene antibiotika, nužno je provesti veći broj istraživanja.

Od ostalih lijekova mogu se primijeniti: dekonjestivi (epinefrin, nafazolin), antihistaminici (cetirizin, feksofenadin), antimikotici (amfotericin B, terbinafin), kapsaicin, furosemid itd.

### POSTOPERATIVNA PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA

- provodi se poslije operacije nosne polipoze i po nekim istraživanjima smanjuje broj rekurentnih epizoda nosnih polipa (Rowe et al. 2005).

### KIRUŠKO LIJEČENJE KRS-A

- ESK
- FESK (EPOS 2012).

## 8. KVALITETA ŽIVOTA OBOLJELIH OD KRS-A

Kronična upala nosa i sinusa nije životno ugrožavajuća bolest, no perzistena prisutnost simptoma, kao i ponavljana pogoršanja upale, mogu negativno utjecati na svakodnevno funkcioniranje i značajno umanjiti kvalitetu života ovih bolesnika. Za potpunu i temeljitu procjenu morbiditeta KRS-a te procjenu učinkovitosti terapije, nužno je moći fizičke, socijalne i emocionalne probleme povezane s ovim stanjem mjeriti na valjan način (Meltzer et al. 2004).

Pri procjeni stanja i tijeka bolesti medicina se uglavnom oslanjala na laboratorijske, slikovne i kliničke metode. Zbog izražene potrebe za razvojem drugačijih mjera vrednovanja zdravstvenog stanja u bolesnika s KRS-om, primjena psihometrijskih teorija dovodi do sve većeg razvoja mjera samoprocjene zdravlja. Naglasak s ocjenjivanja simptoma i objektivnih rezultata testova prebacio se na procjenu pacijentu orijentiranog djelovanja bolesti i liječenja. Osnovi cilj novog pristupa jest prikaz cjelokupne slike zdravlja i bolesti. Da bi to bilo moguće, mora postojati procjena utjecaja na mnogostruke aspekte zdravlja (ne samo fizičke) koji kao takvi utječu na kvalitetu života ljudi (Tarlov et al. 1989).

Kvaliteta života je pojam koji obuhvaća funkcionalne posljedice bolesti i liječenja na pacijentovo zdravlje, percipirane od strane pacijenta. Bitan aspekt ove mjere jest naglašavanje poteškoća koje pacijenti smatraju najvažnijima. Nove mjere za procjenu ishoda uključuju pacijentovu samoprocjenu težine simptoma, funkcionalnog statusa, socijalnih i emocionalnih posljedica bolesti i liječenja te zadovoljstvo zdravstvenom zaštitom. Također, naglasak je stavljen na simptome koje pacijenti smatraju najviše ograničavajućim i instrumenti im moraju dati mogućnost da ih istaknu te ih vrednovati višim ocjenama (Meltzer et al. 2004). Procjena kvalitete života sve više dobiva na važnosti kao značajna alternativna mjera ishoda bolesti, a kao glavni instrumenti u njoj procjeni koriste se UPITNICI ZA PROCJENU KVALITETE ŽIVOTA.

Prije registriranja i uvođenja upitnika u medicinsku primjenu, nekoliko osnovnih načela mora biti zadovoljeno.

**8.1 PSIHOMETRIJSKI KRITERIJI UPITNIKA ZA PROCJENU KVALITETE ŽIVOTA**  
Upitnici za procjenu kvalitete života trebaju biti jednostavni za primjenu, jeftini te prihvatljivi pacijentima i medicinskim stručnjacima (Van Oene 2007).

Psihometrijski kriteriji za kliničke mjere ishoda u KRS-a sa i bez nosnih polipa su:

#### VALJANOST

Instrument treba mjeriti ono što je potrebno. Različite tipove povezanosti treba uzeti u obzir:

- konvergentna povezanost je dokazana kada su rezultati ispitivanog testa u snažnoj korelaciji s rezultatima drugih, sličnih testova. Na ovaj način dokazujemo stvarnu povezanost dvaju činjenica koje su prije ispitivanja bile teoretski povezane.
- diskriminacijska povezanost je dokazana kada rezultati ispitivanog testa nisu u korelaciji s rezultatima drugih, različito koncipiranih testova. Na ovaj način dokazujemo stvarnu nepovezanost dvaju činjenica za koje smo prije pretpostavili da su nepovezane.

#### POUZDANOST

Da bi instrument mogao biti označen kao pouzdan, potreban je sporazum između dva ili više ispitivača oko primjene odgovarajućeg indeksa ili instrumenta tijekom vremena, kao i dosljednosti primjene indeksa ili instrumenta jednog ispitivača tijekom vremena. Ovi parametri pouzdanosti između ispitivača te dosljednosti jednog ispitivača su prijeko potrebni da bi se rezultati mogli vrednovati i uspoređivati. Nekoliko tipova pouzdanosti potrebno je analizirati, kao na primjer :

- pouzdanost testa - ponavljanog testa ostvaruje se primjenom istog testa, dva puta u određenom vremenskom razmaku. Ovaj pristup pretpostavlja da nema bitnih strukturnih promjena u ponavljanom izvođenju testa. No, rezultate nije moguće generalizirati s obzirom da su se činjenice mogle promijeniti u periodu između dva testiranja.

#### OSJETLJIVOST

Mjerenje bi trebalo biti osjetljivo na kliničke promjene u kratkom vremenskom periodu. Dva tipa osjetljivosti su identificirana:

- interna osjetljivost se definira kao sposobnost promjene mjerenja unutar prije određenog vremenskog okvira. Često se procjenjuje mjerenjem prije i poslije terapijskog postupka s poznatim učinkom.
- vanjska osjetljivost odražava korelaciju između promjena rezultata mjerenja specifičnih osobina u odnosu na promjene u drugim mjerama zdravstvenog statusa. Korelacija može biti pozitivna i negativna (Alobid et al. 2008).

## 8.2. UPITNICI ZA PROCJENU KVALITETE ŽIVOTA

Upitnici za procjenu kvalitete života označavaju skup različitih vrsta upitnika za procjenu općeg te za bolest specifičnog stanja pacijenata s KRS-om i predstavljaju osnovni mjerni instrument ove zdravstvene mjere (EPOS 2012).

### 8.2.1. UPITNICI ZA PROCJENU OPĆEG STANJA

Najvažnija prednost ove skupine upitnika jest što omogućavaju usporedbu pacijenata s KRS-om s ostalim grupama pacijenata. Opisat ću najčešće korištene upitnike.

#### SF-36

SF-36 upitnik je primarno nastao u SAD-u za potrebe zdravstvenog osiguranja (Ware et al. 1980).

Ovaj najčešće korišten upitnik u procjeni općeg stanja u bolesnika s KRS-om, primjenjuje se prije i nakon operacije nosa i sinusa (Ragab et al. 2004).

Upitnik se sastoji od 36 pitanja i potrebno je u prosjeku 10 minuta za ispunjavanje. Namijenjen je odrasloj populaciji, a može se ispunjavati osobno ili tijekom intervjua.

SF-36 zadovoljava psihometrijske kriterije valjanosti, pouzdanosti i osjetljivosti.

Upitnik obuhvaća osam područja (Jenkinson et al. 1999):

- tjelesno funkcioniranje (10 pitanja)
- socijalno funkcioniranje (2 pitanja)
- najvažnija ograničenja zbog tjelesnih problema (4 pitanja)
- psihičko zdravlje (3 pitanja)
- vitalnost/energičnost (9 pitanja)
- bol (2 pitanja)
- opći dojam zdravstvenog stanja (5 pitanja)
- promjena percepcije zdravlja u posljednjih 12 mjeseci (1 pitanje)

Raspon ocjena je od 0-100, a viši zbroj ocjena predstavlja bolje funkcioniranje.



## EURO-QOL UPITNIK

EuroQOL upitnik sastoji se od dva dijela. Prvi dio jest opisni dio koji se sastoji od pet područja:

- mobilnost/pokretljivost
- mogućnost brige o sebi
- svakodnevne aktivnosti
- bolnost/nelagoda
- anksioznost/depresija

Odgovori iz svakog područja su koncipirani na tri razine: nema problema, umjereno otežano funkcioniranje, ekstremno otežano funkcioniranje.

Drugi dio upitnika čini vertikalna, 20 cm duga VAS, oznaka 0-100 na kojoj pacijenti sami označavaju svoje zdravstveno stanje. Krajnje točke skale označavaju najgore zdravstveno stanje na dnu i najbolje zdravstveno stanje na vrhu (EuroQol Group 1990).

## MCGILLOV UPITNIK

McGillov upitnik još je poznat i kao McGillov indeks boli. Upitnik su kreirali Melzack i Torgerson davne 1971. god na Sveučilištu McGill. Upitnik je dizajniran kako bi omogućio kvantitativno mjerenje kliničke boli pacijenata.

Primarno se sastoji od tri razreda opisnih riječi:

- senzornih/osjetnih
- afektivnih
- riječi procjene

Također sadrži i ljestvicu intenziteta te druge faktore za procjenu karaktera bola (Stein & Mendl 1988).

Pacijenti s KRS-om imaju značajno niži zbroj ocjena u usporedbi s općom populacijom u svih osam područja, a osobito u područjima socijalnog funkcioniranja, bola, vitalnosti i općeg zdravstvenog stanja (Glicklich & Metson 1995). U usporedbi s ostalim grupama pacijenata, ispostavilo se da pacijenti s KRS-om imaju niži zbroj ocjena od pacijenata koji boluju od zatajenja srca, križobolje, KOPB-a i angine (Meltzer et al. 2004).

U randomiziranom kontroliranom istraživanju primjene G-CSF-a, sudjelovalo je 56 pacijenata s refraktornim oblikom KRS-a. Za evaluaciju rezultata korišteni su EuroQol, SF-36

i McGill upitnici. Rezultati su potvrdili da je kvaliteta života u ovih pacijenata bila značajno niža od normale, a nakon aktivnog liječenja rezultati se nisu značajno popravili (van Agthoven et al. 2001).

Učinak kirušskog liječenja proučavan je pomoću upitnika za procjenu općeg stanja preoperativno te tri, šest i 12 mjeseci nakon operacijskog zahvata (Videler et al. 2006).

Rezultati SF-36 upitnika, provedenog šest mjeseci nakon ESK, pokazuju vraćanje općeg zdravstvenog stanja pacijenata u normalu u svih osam područja te se takvo stanje održalo i prilikom ponovnog testiranja nakon godine dana (Winstead et al. 1998).

Značajna poboljšanja zdravstvenog statusa u šest od osam područja SF-36 upitnika su postignuta nakon operativnog zahvata kao i smanjena potreba za primjenom lijekova (Gliklich & Metson 1995). Primjena oralnih steroida pokazuje slična poboljšanja kvalitete života u rezultatima SF-36 testiranja kao i operativni zahvat (Alobid et al. 2005).

Kvaliteta života u pacijenata s nosnom polipozom ozbiljnije je narušena od kvalitete života kod lakših oblika KRS-a bez nosnih polipa, osobito u slučajevima kada je polipozi pridružena i astma. Liječenje značajno popravlja kvalitetu života u ovih pacijenata. Korištenjem SF-36 upitnika nakon FESK operacije u bolesnika s masivnom nosnom polipozom i astmom, dokazano je značajno poboljšanje disanja na nos i kvalitete života ovih bolesnika te značajno manja uporaba lijekova za kontroliranje astme (Uri et al. 2002).

## 8.2.2. UPITNICI ZA PROCJENU ZA BOLEST SPECIFIČNOG STANJA

Ovaj tip upitnika koristi se uglavnom za procjenu učinkovitosti terapije KRS-a i orijentiran je isključivo na specifične simptome bolesti. U usporedbi s upitnicima za procjenu općeg stanja, ovi upitnici omogućavaju detaljniji prikaz simptoma i pokazuju povećanu osjetljivost pri detektiranju promjena zdravstvenog stanja nakon liječenja (Hopkins et al. 2009).

Nekoliko tipova upitnika za procjenu za bolest specifičnog stanja je objavljeno te ću opisati najčešće primjenjivane.

### RSOM-31

Upitnik je dizajnirao Piccirilo 1995.g. Sastoji se od 31. pitanja iz sedam područja, potrebno je prosječno 20 min za ispunjavanje te zadovoljava psihometrijske kriterije pouzdanosti, valjanosti i osjetljivosti.

Sedam područja upitnika su: nosni simptomi, očni simptomi, problemi s uhom, poteškoće sa spavanjem, opći simptomi, problemi u funkcioniranju i emocionalne posljedice (Picirillo et al. 2002).

Odgovor na svako pitanje upisuje se u dvije skale:

- skala veličine problema - šest kategorija odgovora
- skala važnosti problema - četiri kategorije odgovora

Rezultati iz obje skale mogu se objediniti te čine jedinstveni, individualni zbroj ocjena utjecaja simptoma na kvalitetu života svakog pojedinog pacijenta (Meltzer et al. 2004). Glavni nedostaci su poteškoće prilikom interpretiranja rezultata skale važnosti problema te kompliciranost upitnika.

## SNOT-20

SNOT-20 upitnik je skraćena i pojednostavljena verzija RSOM-31 upitnika. Sastoji se od 20 pitanja podijeljenih u pet područja: nosni simptomi, paranazalni simptomi, poteškoće sa spavanjem, socijalne i emocionalne poteškoće. Pacijenti označavaju individualne probleme na skali od 0-6 (0-nema problema, 6-najteži problemi) te dodatno mogu označiti koje probleme smatraju najbitnijima (Picirillo et al. 2002).

Rezultate interpretiramo izvodom dva zbroja ocjena:

- totalni zbroj ocjena – predstavlja medijan svih 20 pitanja
- zbroj ocjena važnosti problema - predstavlja medijan od pitanja koje su pacijenti označili najvažnijima

Pitanja označena najvažnijima imaju veći zbroj ocjena od ostalih pitanja te pokazuju veće promjene nakon liječenja (Meltzer et al. 2004).

Potrebno je prosječno sedam minuta za ispunjavanje SNOT-20 upitnika. Iako je upitnik jednostavan, kratak i ima izvrsnu povratnu informaciju od pacijenata, ne sadrži pitanja u vezi opstrukcije nosa i problemima s njuhom. Stoga, iako upitnik ima široku primjenu kako u kliničkoj praksi tako i u znanstvenim istraživanjima, SNOT-20 upitnik NE SMATRA se dovoljno pouzdanim pri procjeni kvalitete života pacijenata s KRS-om i ne preporučuje se u rutinskoj kliničkoj uporabi (EPOS 2012).

## SNOT-22

Nosna opstrukcija te problemi s njuhom imaju značajan i direktan utjecaj na smanjenje kvalitete života u bolesnika s KRS-om, no suprotno tome, pokazuju izvrstan odgovor na terapiju. S obzirom na njihovu važnost, ova dva faktora bilo je nužno uključiti prilikom testiranja pacijenata za procjenu kvalitete života.

Za dobivanje još detaljnijeg i sveobuhvatnijeg prikaza utjecaja simptoma bolesti na kvalitetu života pacijenata s KRS-om, SNOT-20 upitniku dodana su pitanja u vezi opstrukcije nosa i problema s njuhom te je stvoren novi upitnik naziva SNOT-22. Kraljevsko Sveučilište engleskih kirurga koristilo je SNOT-22 prilikom velike nacionalne revizije u kirurgiji nosne polipoze i KRS-a. 3128 pacijenata je ispunilo SNOT-22 upitnike u svrhu ove studije. Upitnik je bio jednostavan za primjenu i pokazao je odličnu diskriminacijsku povezanost (Hopkins et al. 2006). Upitnik je validiran 2009. god i preporučuje se u rutinskoj kliničkoj uporabi (Hopkins et al. 2009).

## CSS

CSS je jedan od najčešće korištenih instrumenata za praćenje bolesnika s KRS-om tijekom vremena, a prvi su ga primijenili Gliklich & Metson 1995. god ( Gliklich & Metson 1995). Za procjenu stanja koristi se upitnik sastavljen od dva dijela i ukupno šest pitanja. Prvi dio se bazira na postojanju simptoma, a drugi dio na korištenju lijekova te svaki sadrži po tri pitanja. Težina simptoma označava se od 0-4, a totalni zbroj ocjena se izračunava korištenjem algoritma te ih svrstava u kategorije od 0 (najgori) – 100 (najbolji) (Meltzer et al. 2004).

## RSDI

Upitnik su dizajnirali Benninger & Senior 1997. godine (Benninger & Senior 1997).

RSDI obuhvaća 30 pitanja za procjenu utjecaja: KRS-a, alergijskog rinitisa, ne-alergijskog rinitisa, devijacije septuma s opstrukcijom nosa, akutnog i rekurentnog ARS-a na fizički, emocionalni i socijalni aspekt pacijentova života. Za procjenu se koriste tri skale koje kombiniraju mjerenja općeg stanja i za bolest specifične kvalitete života. Test zadovoljava psihometrijske kriterije pouzdanosti, valjanosti i osjetljivosti (Meltzer et al. 2004).

Glavni nedostatak ovog testa jest što pacijenti ne mogu istaknuti probleme koje smatraju najvažnijima, a prednost pred SNOT-20 testom jest što sadrži pitanja za evaluaciju općeg zdravstvenog stanja, nalik na SF-36 (EPOS 2012).

Tablica 4. SNOT-22 primjer (Yeolekar et al. 2013)

	Nema problema	Vrlo Blagi problemi	Blagi Problemi	Umjereni problemi	Teški Problemi	Najgori mogući problemi
1. potreba za ispuhivanjem nosa	0	1	2	3	4	5
2. kihanje	0	1	2	3	4	5
3. curenje iz nosa	0	1	2	3	4	5
4. kašalj	0	1	2	3	4	5
5. postnazalni iscjedak	0	1	2	3	4	5
6. gusti nosni iscjedak	0	1	2	3	4	5
7. punoća u uhu	0	1	2	3	4	5
8. vrtoglavica	0	1	2	3	4	5
9. bol u uhu	0	1	2	3	4	5
10. bolnost lica	0	1	2	3	4	5
11. poteškoće pri usnivanju	0	1	2	3	4	5
12. buđenje u noći	0	1	2	3	4	5
13. manjak kvalitetnog sna	0	1	2	3	4	5
14. umor nakon prospavane noći	0	1	2	3	4	5
15. umor	0	1	2	3	4	5
16. manjak produktivnosti	0	1	2	3	4	5
17. manjak koncentracije	0	1	2	3	4	5
18. frustriranost / iritabilnost	0	1	2	3	4	5
19. tuga	0	1	2	3	4	5
20. sram	0	1	2	3	4	5
21. osjet mirisa / okusa	0	1	2	3	4	5
22. začepljenost nosa	0	1	2	3	4	5

Tablica 5. primjer CSS-a (Gliklich & Metson 1995)

*CHRONIC SINUSITIS SURVEY*

1. U posljednjih 8 tjedana, tijekom koliko tjedana ste imali neki od navedenih simptoma:
  - a) glavobolje povezane sa sinusima, bolnost ili pritisak u licu
 

0 tjedana	1-2 tjedna	3-4 tjedna	7-8 tjedana
-----------	------------	------------	-------------
  - b) iscjedak iz nosa ili postnazalni iscjedak
 

0 tjedana	1-2 tjedna	3-4 tjedna	7-8 tjedana
-----------	------------	------------	-------------
  - c) začepljenost nosa ili problemi pri disanju kroz nos
 

0 tjedana	1-2 tjedna	3-4 tjedna	7-8 tjedana
-----------	------------	------------	-------------
2. U posljednjih 8 tjedana, tijekom koliko tjedana ste koristili:
  - a) antibiotike
 

0 tjedana	1-2 tjedna	3-4 tjedna	7-8 tjedana
-----------	------------	------------	-------------
  - b) nosne sprejeve koje vam je prepisao liječnik
 

0 tjedana	1-2 tjedna	3-4 tjedna	7-8 tjedana
-----------	------------	------------	-------------
  - c) lijekove za sinusitis u obliku tableta (antihistaminici, dekonjestivi)
 

0 tjedana	1-2 tjedna	3-4 tjedna	7-8 tjedana
-----------	------------	------------	-------------

Tablica 6. pitanja i područja (Benninger & Senior 1997)

*RHINOSINUSITIS DISABILITY INDEKS*

FIZIČKO ZDRAVLJE (11 pitanja)

1. Zbog bolova i pritiska u području licu teško se koncentriram na obavljanje poslova
2. Zbog bolova u očima teško mogu čitati
3. Zbog pritiska u području lica imam poteškoće s podizanjem predmeta
4. Zbog ovih problema imam poteškoće s obavljanjem napornog posla u kući i dvorištu
5. Napor povećava ili pogoršava moj problem
6. Kronično curenje nosa mi izaziva nelagodu
7. Hrana mi više nema isti ukus jer mi se okus promijenio
8. Moje učestalo šmrncanje smeta mojoj obitelji i prijateljima
9. Zbog ovih problema ne spavam najbolje
10. Teško podnosim napor zbog začepljenosti nosa
11. Problemi me ograničavaju u seksualnim aktivnostima

## OPĆE FUNKCIONIRANJE (9 pitanja)

1. Zbog mojih problema osjećam se nesposobnim
2. Problemi me ograničavaju u izvođenju dnevnih aktivnosti
3. Zbog ovih problema više se ne bavim rekreacijom
4. Zbog ovih problema osjećam se frustrirano
5. Zbog ovih problema osjećam se umorno
6. Zbog ovih problema izbjegavam putovanja
7. Zbog ovih problema izostajem s posla ili socijalnih aktivnosti
8. Moj pogled na svijet je narušen zbog postojanja problema
9. Teško se mogu usredotočiti i skrenuti pažnju na nešto drugo osim na moje probleme

## EMOCIONALNI ŽIVOT (10 pitanja)

1. Problemi mi otežavaju odnos s obitelji i prijateljima
2. Zbog mojih problema osjećam se zbunjeno
3. Zbog mojih problema teško se koncentriram
4. Zbog mojih problema izbjegavam biti okružen/a ljudima
5. Zbog mojih problema često se ljutim
6. Zbog mojih problema izbjegavam druženja
7. Zbog mojih problema često se osjećam napeto
8. Zbog mojih problema često se osjećam iritirano
9. Zbog mojih problema sam depresivan/na
10. Moj odnos s obitelji i prijateljima je izložen većem stresu zbog mojih problema

Upitnici za procjenu za bolest specifičnog stanja pokazali su dobru osjetljivost pri praćenju pacijenata nakon operacije etmoidnog sinusa (Glikilich & Metson 1995).

76% pacijenata prijavilo je poboljšanja u barem dva područja nakon FESK operacije (Damm et al. 2002). Usprkos sličnostima u objektivnim simptomima, pacijentice su prijavile značajno manja poboljšanja kvalitete života prije i poslije FESK operacije ispunjavajući RSDI upitnik (Mendolia-Loffredo et al. 2006). Rezultati studije u kojoj se uspoređivao učinak 14-dnevnog učinka placeba i 50 mg prednizolona ispitivani su pomoću RSOM upitnika. Značajna poboljšanja su zabilježena u totalnom RSOM zbroju ocjena u aktivnoj i placebo grupi

(53% vs. 21%). No, RSOM zbroj ocjena za specifične simptome KRS-a pokazuje značajna poboljšanja samo u prednizolonskoj grupi (Hissaria et al. 2006).

Kako odabrati pravi test?

S obzirom na brojne dostupne instrumente u procjeni kvalitete života, postavlja se važno pitanje: *Koji test odabrati?* 2007. godine u svom revijskom članku Chester i Sindwani prikazali su da od 18 upitnika za procjenu kvalitete života korištenih pri procjeni učinka ESK, samo pet upitnika korišteno je više od dva puta: CSS (12 studija), SNOT-20 (11 studija), SF-36 (10 studija), RDI (4 studije) i RDSI (3 studije) (Chester & Sindwani 2007).

Gill i suradnici daju tri preporuke za poboljšanje mjerenja kvalitete života: u totalni zbroj ocjena trebaju ulaziti i ocjene općih i za bolest specifičnih simptoma, težina i važnost simptoma moraju se mjeriti, mogućnost da pacijent doda druge simptome bi trebala postojati (Gill & Feinstein 1994). Ove preporuke u obzir uzimaju Morley i suradnici, koji u svojoj studiji 2006. predlažu SNOT-22 kao glavni i najbolji instrument za procjenu kvalitete života poslije liječenja, posebice nakon ESK-a. SNOT-22 u potpunosti zadovoljava kriterije postavljene od Gilla i suradnika - sadrži pitanja u vezi sinonazalnih simptoma, obuhvaća glavne simptome KRS-a te sadrži pitanja za procjenu cjelokupne kvalitete života. Nadalje, omogućava pacijentima lako procjenjivanje težine simptoma, odabir najvažnijih simptoma s njihove točke gledišta te dodavanje vlastitih simptoma koji se ne nalaze na upitniku (Morley & Sharp 2006). Ova studija objavljena je prije validacije SNOT-22 upitnika koja je nastupila 2009. godine.

Van Oene i suradnici, proveli su studiju evaluacije za bolest specifičnih upitnika. Za uključivanje u studiju upitnici su morali zadovoljiti navedene kriterije: upitnik mora biti dizajniran za odrasle osobe s KRS-om i mora obuhvatiti sva tri aspekta kvalitete života (tjelesni, funkcionalni i psihosocijalni). Psihometrijski kriteriji pouzdanosti, valjanosti i osjetljivosti rangirani su koristeći sustav bodovanja. Kriterije su zadovoljili RSOM-31, SNOT-16, SNOT-20, RSDI i RhinoQOL. Najviši broj bodova imali su RSOM-31 i SNOT-20. SNOT-22 upitnik nije uključen jer u vrijeme provođenja studije još nije bio validiran (van Oene 2007).

Za odabir odgovarajućeg upitnika vrlo je važan odnos obilježja upitnika i svrhe u koju će se on upotrijebiti. Primjerice, pri odabiru upitnika za primjenu u kliničkoj praksi najvažnije obilježje jest pouzdanost, dok pri odabiru za klinička istraživanja najvažnija obilježja su osjetljivost (longitudinalno istraživanje) te diskriminacijska povezanost (presječno istraživanje).



## 9. UTJECAJ KRONIČNOG RINOSINUITISA NA KVALITETU ŽIVOTA

Simptomi KRS-a djeluju ograničavajuće i mogu dovesti do značajnog oštećenja kvalitete života. Najčešći zabilježen simptom jest začepljenost nosa (Bhattacharyya 2003). Pridruženi simptomi kao što su nosni iscjedak (prednji i postnazalni), oštećen ili potpun gubitak njuha, pritisak i bolnost lica u projekciji sinusa te glavobolje, pacijentima najviše smetaju i ograničavaju ih u svakodnevnom životu (Soler et al. 2008). Simptomi mogu utjecati na sve vrste aktivnosti (posao, razonodu i spavanje) ovih pacijenata. S obzirom na ove činjenice možemo zaključiti da pojedini simptomi KRS-a mogu dovesti ili sudjelovati u ozbiljnijim kompleksnim poremećajima kao što su poremećaji spavanja, psihički poremećaji (promjene raspoloženja, anksioznost, depresija), umor i seksualna disfunkcija.

### 9.1. POREMEĆAJI NJUHA

Poremećaji njuha su čest simptom i pogađaju 61 – 83% pacijenata s KRS-om. Gubitak ili redukcija osjeta njuha otežava pacijentima pripremu i konzumiranje hrane, smanjuje apetit i djeluje negativno na održavanje vlastite higijene. Također, pacijenti ne mogu prepoznati pokvarenu hranu te znakove opasnosti kao što su dim, curenje plina i različite kemikalije (Litvack et al. 2009). Određenim profesionalcima, kao što su vrhunski kuhari, profesionalni kušači hrane, vatrogasci, vodoinstalateri itd., osjet njuha prijeko je potreban za obavljanje posla te njegov gubitak ili redukcija mogu značajno utjecati na kvalitetu rada. Zanimljivost je da, iako se ljudi skupa s ostalim primatima svrstavaju u kategoriju uglavnom „vizualnih životinja“ s relativno nerazvijenim osjetom njuha, sve više studija ukazuje na mogućnost ljudskog korištenja njuha kao sredstva komunikacije, posebice u međuljudskim odnosima (Grammer et al. 2005).

Registriranje substanci kao što su feromoni može utjecati kako na međuljudske odnose tako i na vlastite fiziološke procese, raspoloženje i ponašanje (Havlicek et al. 2010). Dakle, osjet njuha itekako je potreban, bilo u svakodnevnom ili profesionalnom životu te za mnoštvo drugih poznatih i za sada nepoznatih funkcija.

## 9.2. POREMEĆAJI SPAVANJA I UMOR

Poremećaji spavanja u snažnoj su korelaciji s KRS-om (Craig et al. 2008). Ovi poremećaji prepoznati su od strane pacijenata kao najviše ograničavajući. Benniger i suradnici dokazali su da pacijenti s KRS-om ostvaruju značajno manji zbroj ocjena prilikom odgovora na pitanja o kvalitetnom i normalnom spavanju prilikom testiranja RDSI upitnikom (Benninger et al. 2010). U istraživanju slučajeva i kontrola, pacijenti s nosnom polipozom ostvarili su dva puta veći rizik za razvoj poremećaja spavanja od grupe kontrola (Serrano et al. 2005). Začepljenost nosa pokazala se glavnim čimbenikom u nastanku poremećaja spavanja. Zbog nižeg položaja glave tijekom spavanja te nižih razina kortizola kao posljedica cirkadijanih promjena, ovaj dosadni simptom KRS-a pogoršava se noću. Također je dokazano da začepljenost nosa u zdravih ljudi dovodi do poremećaja spavanja u vidu apneja i hipopneja (Suratt et al. 1986). Drugi simptomi KRS-a poput nosnog iscjetka, bolnosti lica i glavobolja također mogu utjecati na razvoj poremećaja spavanja. Posve je logično za pretpostaviti da pacijenti nakon neprospavane noći tijekom sljedećeg dana osjećaju umor i iscrpljenost. Konstantan umor rezultira smanjenjem koncentracije što dovodi do značajno manje kvalitete života i u svakodnevnom i u profesionalnom životu. Između poremećaja spavanja i umora postoji jasna korelacija kao i očekivana redukcija ili nestanak umora nakon uspješno provedenog liječenja.

## 9.3. DEPRESIJA

Brandsted i Silvani otkrivaju da se 25% novodijagnosticiranih pacijenata s KRS-om također liječilo i od depresije, što predstavlja veći postotak od onoga u općoj populaciji (10 – 16%). Tijekom ovog istraživanja također su se usporedile kvalitete života pacijenata koji boluju od KRS-a bez depresivnog poremećaja te pacijenata koji uz KRS boluju i od depresivnog poremećaja. Pacijenti koji uz KRS boluju i od depresivnog poremećaja pokazuju znatno manji zbroj ocjena u procjeni opće i za bolest specifične kvalitete života prije i poslije liječenja (Brandsted & Silvani 2007). Mace i suradnici dokazali su slabije postoperativne rezultate u procjeni kvalitete života u pacijenata koji boluju od depresije u usporedbi s onima koji ne boluju, ali s mjerljivim poboljšanjima nakon ESK u obje grupe (Mace et al. 2008). Bitno je istaknuti da depresija u kombinaciji s KRS-om doprinosi još većem smanjenju kvalitete života prije i poslije liječenja, iako je vrlo vjerojatno da su ove dvije bolesti neovisne jedna o drugoj (Rudmik & Smith 2011).

#### 9.4. BOLOVANJE I IZOSTANCI S POSLA

Osim direktnog utjecaja na kvalitetu života pacijenata, KRS ima značajan utjecaj na radnu sposobnost te opterećuje ekonomiju na različite izravne i neizravne načine.

Izravni troškovi uključuju: dijagnostičke i terapijske metode, troškove posjeta hitnim službama i troškove hospitalizacije, a neizravni: bolovanje, smanjenu produktivnost zbog smanjene kvalitete života ili čak nemogućnost obavljanja određenih poslova. Osobe oboljele od KRS-a značajno više izostaju s posla dok radna produktivnost trpi zbog smanjene kvalitete života ili zbog dolaska na posao u vrijeme akutne egzacerbacije bolesti. U svom istraživanju koje je trajalo od 1997. do 2006. godine i obuhvatilo 315 000 pacijenata, Bhattacharyya dolazi do podatka da osobe s KRS-om izostaju s posla u prosjeku 5,7 dana godišnje (Bhattacharyya 2009). S obzirom na prikupljene podatke o KRS-u na temelju velikih nacionalnih studija, Ray i suradnici dolaze do brojeva od 12,5 milijuna izgubljenih dana godišnje zbog izostanka s posla te 58,7 milijuna dana smanjene produktivnosti (Ray et al. 1999). Nezadovoljstvo zbog učestalih izostanaka ili nemogućnosti adekvatnog obavljanja posla, posljedično može dovesti do smanjenih financijskih prihoda što također utječe na kvalitetu života pacijenata u psihosocijalnom aspektu, a to nikako ne treba zanemariti.

#### 9.5. POREMEĆAJI SEKUSALNE FUNKCIJE

Seksualna funkcija jest vrlo važan aspekt kvalitete života. Pacijentima kojima konstantno curi nos, osjećaju pritisak ili punoću u području lica, imaju glavobolje te konstantno začepljen nos i poremećaje spavanja doista je teško održavati svoj seksualni život jednakim kao i normalna zdrava populacija. Nekoliko istraživanja za procjenu seksualnog funkcioniranja osoba koje boluju od KRS-a je provedeno. Tijekom dvije studije utvrdilo se da osobe oboljele od alergijskog rinitisa imaju niži zbroj ocjena pri procjeni kvalitete seksualnog života od osoba bez poteškoća s nosom i sinusima. Iako ova studija nije direktno dokazala utjecaj KRS-a na kvalitetu seksualnog života, postavila je osnovanu sumnju u tu teoriju i temelj za daljnje istraživanje (Benninger & Benninger 2009). Godinu dana poslije Benninger et al. proveli su studiju u kojoj je dokazan pozitivan utjecaj ESK na poboljšanje kvalitete seksualnog života u osoba oboljelih od KRS-a (Benninger et al. 2010).

## 10. UTJECAJ LIJEČENJA NA KVALITETU ŽIVOTA

Utjecaj liječenja u snažnoj je korelaciji s poboljšanjem kvalitete života pacijenata s KRS-om što je višestruko dokazano, a navesti ću samo neke od studija koje to potvrđuju.

Ling & Kountakis pokazuju poboljšanje simptoma KRS-a za 80% ispitujući pacijente pomoću VAS godinu dana nakon ESK-a te poboljšanje simptoma za 77% koristeći SNOT-22 upitnik. Poboljšanja svih simptoma KRS-a (glavnih i sporednih) nakon ESK-a dokazao je Bhattacharyya prateći svojih 100 pacijenata tijekom 19 mjeseci i testirajući ih pomoću RSDI upitnika (Bhattacharyya 2005).

Proimos i suradnici proveli su studiju koja je uključivala 86 pacijenata s nosnom polipozom i pridruženom astmom. Svi pacijenti su podvrgnuti medikamentnom liječenju, a u slučaju neuspjeha i operativnom zahvatu (FESK) te su praćeni tijekom 12 mjeseci. Prije početka liječenja i tijekom sljedeće godine dana redovno su provođena testiranja pomoću SNOT-22 upitnika. Rezultati pokazuju značajno poboljšanje simptoma KRS-a i astme te značajno smanjenje upotrebe bronhodilatatora, oralnih kortikosteroida i broja potrebnih hospitalizacija uzrokovanih egzacerbacijom astme. Dakle, ova studija je još jedna u nizu koja ukazuje na korelaciju između operacije nosa i sinusa i poboljšanja simptoma i kontrole astme, a time i poboljšanje cjelokupne kvalitete života ovih pacijenata (Proimos et al. 2010).

Smith i suradnici proveli su multi-institucionalno istraživanje koje je uključivalo 302 pacijenta s KRS-om koji su praćeni u prosjeku 17,4 mjeseca. Pacijenti su tijekom istraživanja testirani pomoću RSDI i CSS upitnika. Osim procjene kvalitete života, autori su htjeli identificirati prediktivne čimbenike odgovorne za promjenu kvalitete života nakon ESK. Nakon testiranja određenih prediktivnih faktora kao što su: komorbiditeti, rezultati dijagnostičkih testova, operativni zahvati i demografski čimbenici, samo ishod primarne i revizijske operacije bio je jasno predvidljiv. Stoga, rezultati pokazuju da klinički fenotip bolesti nema prediktivno značenje u promjeni kvalitete života, no autori sugeriraju da bi mogući utjecaj drugih prediktivnih faktora trebao biti istražen (Smith et al. 2010).

Lund i suradnici proveli su istraživanje tijekom kojeg su pacijenti s KRS-om bez nosnih polipa liječeni intranazalno primijenjenim budesonidom u trajanju 20 mjeseci i kontrolne grupe koja je dobivala placebo. Tijekom istraživanja pacijenti su testirani pomoću CSS i SF-36 upitnika. U dobivenim rezultatima CSS-a nisu prikazane bitne razlike između pacijenata liječenih budesonidom i kontrolne grupe, a značajna razlika u rezultatima SF-36 upitnika nalazi se samo u području koje se odnosi na opći dojam poboljšanja zdravstvenog stanja (Lund et al. 2004).

U nedostatku podataka o učincima medikamentnog liječenja te zbog iznimno malog broja istraživanja koja uspoređuju učinke medikamentnog i kirušskog liječenja KRS-a, Alobid i suradnici 2005. godine provode istraživanje u kojem uspoređuju učinke oralno primijenjenog prednizona tijekom dva tjedna i ESK u pacijenata s nosnom polipozom, a 2006. godine uspoređuju učinke oralno i intranazalno primijenjenih kortikosteroida na kvalitetu života.

Rezultati studije iz 2005. godine pokazuju značajna poboljšanja u obje grupe, nakon 6 i 12 mjeseci koristeći SF-36 upitnik. Rezultati studije iz 2006. godine pokazuju značajno poboljšanje kvalitete života nakon kratkotrajne oralne primjene kortikosteroida u svim područjima SF-36 upitnika. Tijekom sljedećih 12, 24 i 48 mjeseci liječenje je nastavljeno s intranazalnim kortikosteroidima te rezultati SF-36 upitnika također pokazuju poboljšanja u svim domenama (Alobid et al. 2005; Alobid et al. 2006).

Rezultati svih navedenih studija pokazuju da agresivna medikamentna, kao i kirurška terapija, ima velik i značajan utjecaj na poboljšanje kvalitete života bolesnika s KRS-om.

Nadalje, agresivna medikamentna terapija treba biti prvi izbor pri liječenju KRS-a, a kiruršku terapiju treba čuvati za izuzetno teške te refraktorne slučajeve kronične bolesti nosa i sinusa.

## 11. ZAKLJUČAK

KRS je izuzetno česta bolest koja zauzima visoko mjesto na ljestvici najčešćih kroničnih bolesti u ljudi i značajno umanjuje kvalitetu života oboljelim osobama. Uz simptome nosa i sinusa, pridružene i opće simptome, bolesnici su opterećeni i kompleksnim poremećajima spavanja, umorom i seksualnom disfunkcijom. Osim direktnog utjecaja na kvalitetu života, KRS ima značajan utjecaj i na ekonomiju.

Postoje brojne studije koje istražuju troškove liječenja KRS-a u SAD-u, što je posve razumljivo zbog modela privatnog financiranja zdravstvene zaštite, dok u Europi za sada postoji samo jedno istraživanje provedeno u Nizozemskoj. Za izračun ukupnih troškova zbrinjavanja KRS-a treba uključiti izravne i neizravne troškove.

Ray i suradnici prikazali su 1999. godine ukupne troškove zdravstvenog osiguranja u SAD-u za KRS u iznosu od 5,78 milijardi dolara godišnje. Nedavna istraživanja prikazuju porast troškova na vrtoglavih 8,6 milijardi dolara godišnje (Bhattacharyya 2011). Izravan trošak liječenja pacijenta s teškim oblikom KRS-a liječenog u sveučilišnoj bolnici u Europi iznosi 1861 \$ u godini dana (Agthoven 2002), no, naravno, daljnja istraživanja u ostalim europskim zemljama koja obuhvaćaju ukupne troškove liječenja su potrebna. S obzirom na značajan utjecaj KRS-a na kvalitetu života, procjena kvalitete života treba se izvoditi rutinski u praksi te pri procjeni učinkovitosti provedenog liječenja. Instrumenti korišteni u procjeni kvalitete života moraju omogućiti pacijentima da naglase simptome koje smatraju najvažnijima. Patofiziologija rinosinuitisa nije poznata niti postoji jedinstveno liječenje, stoga je potrebno provoditi istraživanja u svrhu razumijevanja patofizioloških mehanizama i razvoja ciljane terapije.

## 12. ZAHVALA

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

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na njihovoj velikoj podršci.

### 13. LITERATURA

1. Agathoven v (2002) Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 40(2):69-74
2. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picardo C (2005) Nasal polyposis and its impact on quality of life: Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 60(4):452-458
3. Alobid I, Benitez P, Valero A, Berenguer J, Bernal- Sprekelsen M, Picado C, Mullol J (2006) The impact of atopy, sinus opacification, and nasal patency on quality of life in patients with severe nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Apr;123(4):609-12
4. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J (2008) Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy* 63:1267-1279
5. Anon J, Jacobs M, Poole M, Ambrose P, Benninger M, Hadley J, et al. (2004) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130:1-145.
6. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante A (2003) Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 17:9-15.
7. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P, (2000) Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 14:279-290.
8. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack CI (1997) IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 99(6 Pt 1):837-842
9. Benninger MS & Benninger RM (2009) The impact of allergic rhinitis on sexual activity, sleep and fatigue. *Allergy Asthma Proc*. 30:358-365
10. Benninger MS & Senior BA (1997) The development of Rhinosinusitis Disability Indeks. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 123:1175-1179
11. Benninger MS, Khalid AN, Benninger RM et al. (2010) Surgery for chronic rhinosinusitis may improve sleep and sexual function. *Laryngoscope* 120:1696-1700.
12. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D (2002) Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 112:738-45.
13. Bhattacharyya N (2003) The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 17:27-32



14. Bhattacharyya N (2005) Symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130:329-334.
15. Bhattacharyya N (2009) Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology and laryngology* 118(3):185-9.
16. Bhattacharyya N (2011) Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *The Annals of otology, rhinology and laryngology* 127(7):423-7.
17. Bransted R & Sindwani R (2007) Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 21:50-54.
18. Chester AC & Sindwani R (2007). Symptom outcome in Endoscopic sinus surgery: A systematic review of measurements methods. *Laryngoscope* 117:2239-2243.
19. Collins JG (1997) Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 10(194):1-89
20. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA (2002) Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 27(5):314-7.
21. Craig TJ, Ferguson BJ & Krouse JH (2008) Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis and nasal polyposis. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*, 29:209-217.
22. Damm M, Quante G, Jungehueling M, Stennert E (2002) Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 112(2):310-315
23. EuroQol Group (1990) EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16(3):199-208.
24. Fangan LJ (1998) Acute Sinusitis: A Cost-Effective Approach to Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 58(8):1795-1802.
25. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C et al. (2012) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology suppl* 23:1-298
26. Gill TM & Feinstein AR (1994) A critical appraisal of the quality of life of quality-of-life measurements. *J Am Med Assoc.* 272:619-626.
27. Gliklich RE & Metson R (1995) Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 105(4 Pt 1):387-390
28. Gliklich RE & Metson R (1995) The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:104-109

29. Gordts F, Clement, P, PAR, Buisseret T (1996) Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. *Otorhinolaryngology* 58:315-9.
30. Grammer K, Fink B & Neave N (2005) Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med* 118:135-142.0
31. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS (2000) The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol* 25(1):19-22
32. Havlicek J, Murray AK, Saxton TK et al. (2010) Current issues in the study of androstenes in human chemosignaling. *Vitam Horm* 83:47-81.
33. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D (2006) Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 118(1):128-133
34. Hopkins C, Browne JP, Slack R et al. (2006) The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 31:390-399.
35. Hopkins C, Gillet S, Slack R, Lund VJ & Browne JP (2009) Psychometric validity of 22-item sinonasal outcome test. *Clin Otolaryngol* 34:447-454.
36. Huvenne W, Zhang N, Tijsma E et al. (2008) Pilot study using doxycycline-releasing stents to ameliorate postoperative healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen* 16:757-767.
37. Jenkinson C, Stewart-Brown S, Petersen S, Paice C (1999) Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health* 53:46-50.
38. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M (2003) Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112(7):625-629
39. Jones NS (2002) CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol* 27(1):11-17
40. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML (1997) Sinusitis: bench to bedside – current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 99:829-84.
41. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW (2002) The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 112(11):1951-1957

42. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I (2005) Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy* 60(2):233-237
43. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC (2001) Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124(1):9-15
44. Larsen K (1996) The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 17(5):243-249
45. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P (1994) A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 40(Suppl 1):8-15
46. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding GK, VJ L (2007) The relationship between subjective assessment instrument in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* in press.
47. Ling FT & Kountakis SE (2007) Important clinical symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 117:1090-1093.
48. Litvack JR, Mace JC & Smith TL (2009) Olfactory function and disease severity. *AM J Rhinol Allergy* 23:139-144.
49. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A (2004) Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 42(2):57-62.
50. Mace JC, Michael YL, Carlson NC et al. (2008) Effect of depression on quality of life improvement after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 118:528-53.
51. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A (2000) Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis. *Hno* 48(9):850-4.
52. Melen I (1994) Chronic sinusitis: clinical and pathophysiological aspects. *Acta Otolaryngol* 515:45-48.
53. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. (2004) Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 114(6 Suppl):155-212.
54. Mendolia-Loffredo S, Laud PW, Sparapani R, Loehrl TA, Smith TL (2006) Sex differences in outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope* 116(7):1199-1203

55. Morley AD & Sharp HR (2006) A review of sinonasal outcome scoring system- which is best? *Clinical Otolaryngology* 31:103-109.
56. Namyslowski G, Misiolok M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P (2002) Comparison of the efficacy and tolerability of amohycillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother* 14(5):508-517
57. Netter FH (2010) Nasal Region. *Atlas of Human Anathomy*. Amstedam:Elsevier, str. 35-50.
58. Nisioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP (1994) Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 110(6):494-500
59. O'Hara J, Jones NS (2006) "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology* 44(4):270-273
60. O'Rahilly R, Muller F, Carpenter S, Swenson R (2008) Basic Human Anatomy <http://www.dartmouth.edu/~humananatomy/index.html>
61. Piccirilo JF, Merrit MG & Richards ML (2002) Psychometric and clinimetric validity of the 20-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:41-47.
62. Plouin-Gaudon I, Clement S, Huggler E et al. (2006) Intracellular residency is frequently associated with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. *Rhinology* 44(4):249-54.
63. Proimos E, Papadakis CE, Chimona D et al. (2010) The effect of functional endoscopic sinus surgery on patients with asthma and CRS with nasal polyps. *Rhinology* 48:331-338.
64. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G (2004) Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 114(5):923-930
65. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M et al. (1999) Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 103(3 Pt 1):408-14.
66. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS (2005) 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* 43(1):2-10

67. Rudmik L & Smith TL (2011) Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 11:247-252.
68. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M (2000) Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 16(3):432-6.
69. Serrano E, Neukirch E, Pribil C et al. (2005) Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. *J Laryngol Otol* 119:543-549.
70. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH et al. (2010) Determinants of outcomes of sinus surgery: A Multi-Institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 142:55-63.
71. Soler ZM, Mace J & Smith TL (2008) Symptom-based presentation of chronic rhinosinusitis and symptom specific outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 22:297-301.
72. Stein C & Mendl G (1988) The German counterpart to McGill Pain Questionnaire. *Pain* 32:251-255.
73. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE (2003) Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111(2):342-349
74. Suratt PM, Turner BL & Wilhoit SC (1986) Effect of intranasal obstruction on breathing during the sleep. *Chest* 90:324-329.
75. Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M (1989) The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 262:925-930.
76. Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Gevaert P, Bachert C (2011) Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis
77. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D (2002) Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. *J Laryngol Otol* 116(3):185-189
78. Van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ (2001) Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *Am J Rhinol* 15(4):231-237
79. van Oene CM (2007) Quality-assessment of disease specific questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy* 62:1359-1370.

80. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB et al. (2004) Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxines is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 114(4):981-3.
81. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH (2000) Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85(3):209-214.
82. Videler WJM, Wreesmann VB, Van Der Meulen FW, Kneegt PP, Fokkens WJ (2006) Repetitive endoscopic sinus surgery failure: A role for radical surgery? *Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 134(4):586-591.
83. Ware JE, Brook R, Davies-Avery A (1980) Conceptualization and measurement of health for adults in the Health Insurance Study. Volume I: Model of health and methodology. Santa Monica (CA): The RAND Corporation.
84. Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C (2004) Transforming growth factor beta 1 in nasal remodeling: Differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J of Rhinol* 18(5):267-72.
85. Winstead W (2003) Rhinosinusitis. *Prim Care* 30(1):137-54.
86. Winstead W, Barnett SN (1998) Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119(5):486-491.
87. Yeolekar AM, Dasgupta KS, Khode S, Joshi D, Gosrani N (2013) A study of SNOT 22 Scores in Adults with no Sinonasal Disease. *J of Rhinolaringo-otologies* 1:6-10.

#### 14. ŽIVOTOPIS

Helena Radičević rođena je u Novoj Gradiški 23.9.1989. Osnovnu školu pohađa u Novoj Kapeli. Opću Gimnaziju u Novoj Gradiški upisuje 2004. te završava 2008. godine.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2008. godine. Tijekom studija 2013. sudjeluje u razmjeni studenata te boravi u Sjedinjenim Američkim Državama.

Aktivno govori engleski jezik, a pasivno se služi njemačkim i španjolskim jezikom. U slobodno vrijeme rekreativno se bavi sportom. Interesi izvan medicine su putovanja te upoznavanje novih kultura i jezika.