

Utjecaj nosne polipoze na kvalitetu života u bolesnika s kroničnim rinosinitisom

Jurlin, Lana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:991232>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lana Jurlin

**Utjecaj nosne polipoze na kvalitetu
života u bolesnika s kroničnim
rinosinuitisom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

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 2014./2015.

Popis i objašnjenje kratica

KRS - kronični rinosinitis

CRSwNP - kronični rinosinitis s nosnim polipima

CRSSNP - kronični rinosinitis bez nosnih polipa

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

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

VAS - vizualno analogna skala

MMS - eng. mild, moderate, severe - klasifikacija težine bolesti na blagu, umjerenu i tešku

CT - kompjutorska tomografija, radiološka pretraga

MSCT PNS - višeslojna kompjutorska tomografija paranazalnih sinusa, radiološka pretraga

IL-1 - interleukin 1, medijator upale

TNF - faktor tumorske nekroze, medijator upale

TH1 - pomagački limfociti T

TH2 - pomagački limfociti T

INKS - intranazalni kortikosteroidi

ESS - endoskopska sinusna kirurgija

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

Sadržaj rada

| | |
|-----------------------------|----|
| 1. Sažetak | |
| 2. Summary | |
| 3. Uvod..... | 1 |
| 4. Hipoteza | 5 |
| 5. Cilj rada..... | 5 |
| 6. Ispitanici i metode..... | 5 |
| 7. Rezultati | 7 |
| 8. Rasprava..... | 17 |
| 9. Zaključak..... | 18 |
| 10. Zahvale | 19 |
| 11. Literatura..... | 20 |
| 12. Životopis..... | 22 |

Utjecaj nosne polipoze na kvalitetu života u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom

Lana Jurlin

Kronični rinosinuitis (KRS) je kronični upalni sindrom koji se dijagnosticira na temelju prisutnosti definirane kombinacije simptoma: nosne opstrukcije, nosne sekrecije, postnazalnog slijeva, boli/pritiska u licu te smetnji njuha. Kronični rinosinuitis bitan je zdravstveni problem jer značajno umanjuje kvalitetu života. Dva su glavna fenotipa KRS-a, sa i bez nosnih polipa, koji se diferenciraju endoskopski.

Cilj istraživanja bio je usporediti razlike između dva fenotipa KRS-a u intenzitetu simptoma i učinku na kvalitetu života prema subjektivnoj ocjeni težine bolesti dobivenoj specifičnim upitnikom. Također, usporediti subjektivne s objektivnim nalazima; opsežnosti sluzničkih promjena na CT snimkama i upalnom infiltracijom sinusne sluznice na histološkim preparatima.

U istraživanje smo uključili 126 bolesnika, koji su prema EPOS smjernicama udovoljili kriterijima za dijagnozu KRS-a. Dob bolesnika je bila od 19 do 78 godina, a među uključenima je bilo 65 žena i 61 muškarac. Udio bolesnika s nosnim polipima bio je 43%. Težina simptoma i promjene kvalitete života ocjenjivani su SNOT-22 upitnikom. CT ocjena sluzničkih promjena analizirana je Lund-

Mackay-ovim sustavom bodovanja. Kod 65 bolesnika, čiji su postoperativni uzorci sluznice bili dostupni za patohistološku analizu, učinjena je semikvantitativna analiza stanične upalne infiltracije. Uspoređena je gustoća upale te dominacija upalnih stanica, ovisno o fenotipu.

Statistički značajna razlika ($p < 0,05$) dokazana je kod simptoma nosne opstrukcije, nosne sekrecije, ispuhivanja te smetnji njuha u fenotipu s nosnim polipima. U fenotipu bez polipa izražena je vrtoglavica, bol u uhu, pritisak u licu, jutarnji umor, kao i smetnje koncentracije. Značajno je viša eozinofilna infiltracija i Lund-Mackay-ov zbroj u skupini s polipima. Nema razlike u ukupnom zbroju SNOT-22 upitnika između fenotipa.

Značajne razlike u intenzitetu nosnih simptoma, intenzitetu upale te stupnju bolesti na CT snimkama govore o većoj težini bolesti kod KRS-a s nosnim polipima. Bez obzira na to, bolesnici s KRS-om bez nosnih polipa znatno lošije ocjenjuju stavke SNOT-22 upitnika o kvaliteti života. Stoga, ukupna težina bolesti ocijenjena kombinacijom nosnih simptoma i kvalitete života, pokazuje da nema razlike u težini bolesti između fenotipa KRS sa i bez nosnih polipa.

Ključne riječi: kronični rinosinuitis (KRS), kvaliteta života, upitnik Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22).

Summary

Impact of nasal polyposis on quality of life in patients with chronic rhinosinusitis

Lana Jurlin

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a chronic inflammatory syndrome which is diagnosed by characteristic symptoms: nasal obstruction, nasal secretion, postnasal drip, facial pain and hyposmia. Fatigue, problems with sleep and pain syndrome are common and have a significant impact on related quality of life (QOL). There are two major phenotypes: CRS with and without nasal polyps.

The aim of the study was to compare the severity of symptoms, HRQL impairment and the objective severity of CRS using CT scores and inflammatory cells infiltration between both phenotypes of CRS.

The study included 126 CRS patients, of both phenotypes, 61 male and 65 female, their age ranging from 19-78.

After the informed consent, the patients filled in a validated Sinonasal Outcome test 22 (SNOT-22) questionnaire and underwent sinus CT scan. SinusCT scans were scored using Lund Mackay staging system. In 64 patients with surgical samples available, semiquantitative scoring (0-4) of eosinophils and mononuclear cells in sinus mucosa was done. Gender related differences from SNOT-22 were calculated Scores were correlated with CT and histopathology scores.

The significant difference between two phenotypes ($p < 0,05$) was shown in several symptoms. Nasal obstruction, nasal secretion and hyposmia were higher in the phenotype with nasal polyps. Patients with CRS without nasal polyps had significant problem with vertigo, ear pain, fatigue and concentration. There was a significant higher eosinophilic infiltration and Lund Mackay score in patients with CRS with nasal polyps. There was no difference between the total SNOT-22 score between two phenotypes.

The higher intensity of nasal symptoms, higher CT score and higher inflammation intensity show the severity of CRS with nasal polyps. However, the impact of chronic rhinosinusitis on the quality of life is worse in patients with CRS without nasal polyps.

The overall severity of life adding nasal symptoms and the quality of life shows us that there is no difference in severity between two phenotypes of CRS.

Key words: chronic rhinosinusitis (CRS), health-related quality of life (HRQL), Sino-Nasal Outcome Test Questionnaire (SNOT 22)

Uvod

Kronični rinosinitis (KRS) jedna je od najčešćih kroničnih bolesti koja značajno umanjuje kvalitetu života oboljelim osobama [15]. Ta je bolest bitan zdravstveni problem te je u posljednjih deset godina objavljen velik broj radova na temu etiologije, dijagnostike i liječenja KRS-a.

Zbog izuzetno velike varijabilnosti simptoma i dijagnostičkih nepreciznosti, u literaturi ne postoji dovoljno epidemioloških podataka o incidenciji i prevalenciji ove bolesti [9]. Prema nedavno objavljenom istraživanju *The Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA2LEN)*[10] ukupna prevalencija KRS-a u Europi je 10.9%. S druge strane, prevalencija KRS-a dijagnosticiranog od strane liječnika iznosi 2-4%. Prevalencija KRS-a raste s dobi, a zanimljiva je činjenica da je bolest značajno učestalija u žena, odnosno 60% oboljelih su žene [9].

Porast prevalencije kroničnog rinosinitisa, uz porast broja dijagnostičkih i terapijskih postupaka, doveo je do potrebe da se adekvatno definiraju smjernice dijagnostike i liječenja. Sukladno EPOS-ovim smjernicama iz 2012. godine [9], KRS se definira kao upala sluznice nosa i paranazalnih sinusa sa prisutnošću dva ili više simptoma u trajanju dužem od 12 tjedana, od kojih je jedan nosna opstrukcija ili nosna sekrecija (curenje ili postnazalna sekrecija). Ostali simptomi su bol ili pritisak u licu, glavobolja, slabljenje i gubitak

njuha (Tablica 1). Od rjeđih simptoma opisuje se kihanje, koje je češće u atopičara, te kašalj u djece.

Tablica 1: Simptomi KRS-a.

| Četiri glavna simptoma KRS-a: | Pojavnost: |
|---|--|
| Nosna opstrukcija | → nužna prisutnost jednog od ovih simptoma |
| Nosna sekrecija (curenje ili postnazalna sekrecija) | |
| +/- slabljenje ili gubitak njuha | → ostali simptomi |
| +/- pritisak ili bol u licu | |

Točna etiologija KRS-a još nije razjašnjena. Smatra se da se radi o istovremenom utjecaju nekoliko faktora. Najčešće se radi o interakciji nosne hiperreaktivnosti ili alergije i anatomskih nepravilnosti, čime je onemogućena adekvatna ventilacija i drenaža sinusa. Kao uzrok kroničnog upalnog procesa u sluznici, u literaturi se spominju alergijski rinitis, astma, aspirinska preosjetljivost, neadekvatni imunološki odgovor na infektivne agense, anatomske deformacije, prisutnost mikroorganizama (bakterijski biofilm) te drugi rjeđi faktori, kao što su cistična fibroza, cilijarna diskinezija, imunodeficijencija, trudnoća i hormonske promjene [9]. Također, primijećena je veća učestalost nekih ranije prisutnih bolesti ili komorbiditeta, kao što su

anksioznost, glavobolja, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), apneja u snu i infekcije respiratornog sustava [17].

KRS postoji u dva klinička fenotipa: kronični rinosinuitis s nosnim polipima (eng. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP*) i kronični rinosinuitis bez nosnih polipa (eng. *chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP*). Razlikuju se prema endoskopskoj prisutnosti nosnih polipa, djelomično prema simptomatologiji te odgovoru na terapiju, no jasne etiopatogenetske podjele još uvijek nema.

Riječ "polip" dolazi od grčke riječi "poly-pous" što znači "s mnogo nogu". Sinonazalni polipi su edematozne strukture koje najčešće potječu iz srednjeg nosnog hodnika i pružaju se u nosnu šupljinu. Nastaju kao rezultat kroničnog upalnog procesa u mukozi. Prevalencija sinonazalnih polipa u općoj populaciji je 1-4% a povećava se s dobi [8]. Veliki nosni polipi mogu se vizualizirati prednjom rinoskopijom, a manji endoskopski.

Razmatrajući karakteristike upalne infiltracije sinusne sluznice, primjećeno je da kod fenotipa KRS-a s nosnim polipima dominira eozinofilni tip upale, tj. upala vođena Th2 profilom citokina, dok je kod KRS-a bez polipa češći Th1 tip upale. Isto tako, ukupan intenzitet upale veći je u bolesnika koji imaju nosnu polipozu [9].

Dijagnoza rinosinuitisa se postavlja na temelju karakterističnih simptoma i lokalnog

endoskopskog nalaza rinoskopijom ili fiberendoskopijom, nalazom nosnih polipa, mukopurulentnog sekreta ili edema sluznice. Dijagnostiku je moguće proširiti radiološkom pretragom paranazalnih sinusa MSCT PNS, samo ako se pokaže potreba. Pretjerana primjena preciznih radioloških i laboratorijskih dijagnostičkih postupaka ne dovodi do boljeg dijagnosticiranja niti liječenja rinosinuitisa.

Simptomi KRS-a sa i bez nosnih polipa su u pravilu jednaki, no obrazac pojave simptoma i njihov intenzitet mogu značajno varirati. Učestalost simptoma u KRS-u ovisi o prisutnosti nosnih polipa. Također, simptomi dolaze u različitim kombinacijama kod pojedinih bolesnika istog fenotipa KRS-a.

Općenito, u fenotipu KRS-a s nosnim polipima dominira jaka opstrukcija, curenje nosa te smetnje njuha. U takvih bolesnika češće je prisutna astma kao komorbiditet. S druge strane, u fenotipu KRS-a bez nosnih polipa, najizraženiji su algični simptomi - bol i pritisak u licu te bol u uhu [7]. Ukupno, najčešće zabilježen simptom u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom jest začepjenost nosa [9].

Kod pacijenata s KRS-om s nosnim polipima rjeđa je bol u licu zbog odsutnosti viskozne ili purulentne sekrecije iz paranazalnih sinusa [8]. Većina ljudi bol u području lica i glavobolju općenito pripisuje problemima sa sinusima. No to u pravilu nije točno, jer jaka bol lica nije karakteristična za kronični rinosinuitis.

KRS nije životno ugrožavajuće stanje, ali nabrojani simptomi djeluju ograničavajuće i mogu dovesti do značajnog smanjenja kvalitete života. Simptomi ometaju svakodnevne aktivnosti i obavljanje posla ovih bolesnika te dovode do poremećaja spavanja, psihičkih poremećaja, kroničnog umora i seksualne disfunkcije [15]. Disfunkcija sna je povezana s težinom bolesti, a etiologija je multifaktorijalna. Postnazalna sekrecija praćena nosnom opstrukcijom osobito je izražena noću, zbog nižeg položaja glave tijekom spavanja te nižih razina kortizola kao posljedica cirkadijanih promjena. Prisutnošću upale na periferiji tijela, kao i kod KRS-a, potiče se lučenje medijatora upale (citokina IL-1, TNF i drugih), koji centralno djeluju na regulaciju sna, što je zaključeno istraživanjem neuroimune biologije [2,3].

Kao jedna od najčešćih kroničnih bolesti, KRS postaje sve veći ekonomski problem. Osim direktnog utjecaja na kvalitetu života pacijenata, KRS ima značajan utjecaj na radnu sposobnost, povećava učestalost bolovanja, smanjuje produktivnost ili sposobnost za obavljanje određenih poslova.

Uz objektivnu ocjenu stupnja bolesti, na težinu simptoma koje bolesnici prijavljuju utječe i psihičko stanje, kao i okruženje bolesnika. Primjećena je veća učestalost psihijatrijskih bolesti - anksioznosti i depresije kao komorbiditeta. Takvi bolesnici prijavljuju značajno jači intenzitet simptoma nego ostali

[18]. Kako se opsežnost terapije temelji na stupnju bolesti, psihološki utjecaj na percepciju intenziteta simptoma i kvalitetu života može biti presudan za odluku o agresivnoj terapiji.

U stupnjevanju težine bolesti polazi se prvenstveno od intenziteta i učestalosti simptoma, a manje od objektivnih metoda. Intenzitet simptoma i kvaliteta života se uobičajeno mjere pomoću validiranih upitnika kojima bolesnici ocjenjuju pojavnost i jačinu simptoma. Najčešće se koristi VAS - vizualno analogna skala, SNOT-22 (eng. Sino-Nasal Outcome Test-22) - upitnik specifičan za rinosinitis te SF-36 (eng. Short Form 36 questions) - upitnik koji se uobičajeno koristi za procjenu kvalitete života u brojnim kroničnim stanjima [15]. Prema zbroju dobivenom vizualno analognom skalom, težina bolesti se rangira MMS klasifikacijom na blagu (VAS=0-3), umjerenu (VAS=3-7) i tešku (VAS= 7-10) [12].

Od objektivnih metoda stupnjevanja težine bolesti, koristi se kompjutorizirana tomografija (CT) te patohistološki nalaz biopтата sluznice nosa i sinusa dobivenog pri operaciji. Kompjutorizirana tomografija je metoda pomoću koje je moguće procijeniti stanje sluznice sinusa. Pri tom se koristi Lund-Mackay-ov sustav ocjenjivanja, koji se temelji na bodovanju maksilarnih, etmoidalnih, sfenoidalnih i frontalnih sinusa te ostiomeatalnog kompleksa. Boduje se stupanj

opacificacije navedenih struktura bodovima od 0 do 2. Pri drugoj objektivnoj metodi, razmatra se patohistološki nalaz sluznice i ocjenjuje intenzitet upale, kao i tip upalne reakcije prema prisutnosti vrste upalnih stanica - mononukleara i eozinofila.

Kao što je poznato u literaturi [9], subjektivna ocjena intenziteta simptoma često je u slaboj korelaciji s objektivnom CT i histološkom procjenom stupnja sinuitisa. Nerijetko je i uredan CT nalaz praćen vrlo jasnim subjektivnim smetnjama. Usprkos toj činjenici, lošiji stupanj KRS-a prema CT Lund-Mackay-ovom zbroju uglavnom ima lošiju prognozu.

Što se tiče terapije, većina autora smatra kako se KRS liječi prvenstveno medikamentno. Liječenje se sastoji od dugotrajnog ispiranja nosa fiziološkom otopinom, dugotrajne primjene nazalnih kortikosteroida, a u slučaju odsustva odgovora i višemjesečne antibiotske terapije.

Sistemska protuupalna terapija visokim dozama prednizolona dovodi do subjektivnih i objektivnih poboljšanja, involucije polipa, no učestao je recidiv nakon pet mjeseci. Iz tih razloga koriste se lokalni kortikosteroidi u obliku spreja, koji imaju izrazito mali stupanj resorpcije iz nosne sluznice u organizam pa ne uzrokuju sistemske nuspojave, poznate kod oralne primjene kortikosteroida. To omogućava kontinuiranu upotrebu kortikosteroida. Loša strana primjene u obliku spreja jest nemogućnost dopiranja lijeka do

srednjeg nosnog hodnika - mjesta gdje počinju polipi. Korištenje kortikosteroida u obliku kapi za nos, koje prodiru dublje u nosni hodnik, moglo bi riješiti taj problem [4,16].

Fenotip s nosnim polipima bolje odgovara na terapiju lokalnim i sistemskim kortikosteroidima od fenotipa bez polipa.

Pri izostanku terapijskog odgovora nakon tri do šest mjeseci konzervativnog liječenja ili pri pojavi komplikacija preporuča se kirurška terapija. Kirurško liječenje je utemeljeno na endoskopskoj sinusnoj kirurgiji (ESS). U bolesnika s KRS-om s nosnim polipima, koji su potpuno izgubili njuh, nakon ESS-a dolazi do poboljšanja njuha [13].

Obje metode, medikamentna i kirurška, dovode do smanjenja intenziteta simptoma i poboljšanja kvalitete života [1]. Kako bi imali realna očekivanja, bitno je pacijentima naglasiti da značajna facijalna bol i glavobolja nisu isključivo uzrokovane prisutnošću nosnih polipa [8]. Ako pacijenti i nakon operacije uporno navode značajnu prisutnost simptoma, bitno je razmotriti psihijatrijske poremećaje kao što su somatizacija, anksioznost i depresija [6]. Nakon operacije, nosni polipi imaju tendenciju recidivirati te su često potrebne reoperacije. Zbog dugotrajne terapije socioekonomski utjecaj ove bolesti je vrlo značajan.

Hipoteza

Prisutnost nosnih polipa značajno pogoršava nosne simptome i time značajno reducira kvalitetu života u pacijenata s kroničnim rinosinuitisom.

Cilj rada

Cilj rada bio je utvrditi kako prisutnost nosnih polipa utječe na nosne simptome i kvalitetu života bolesnika s kroničnim rinosinuitisom te prikazati razlike u dominantnim simptomima između dva fenotipa.

Također, cilj je bio i usporediti subjektivnu ocjenu težine simptoma bolesnika s objektivnim parametrima - sluzničkim promjenama na CT snimkama i upalnom infiltracijom sinusne sluznice na histološkim preparatima.

Ispitanici i metode

Na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu provedeno je presječno istraživanje. Istraživanje je dio projekta Ministarstva znanosti broj 065-235-0145, čiji je voditelj prof. dr. sc. Livije Kalogjera. Ovaj projekt odobrilo je Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC „Sestre milosrdnice“. Etičko povjerenstvo Medicinskog

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

U razdoblju od 2 godine (od 2012 do 2014) u studiju su uključeni bolesnici s kroničnim rinosinuitisom, koji su upućeni na ocjenu za kirurško liječenje na ORL kliniku KBC „Sestre milosrdnice“ radi neadekvatnog odgovora na višemjesečnu medikamentoznu terapiju. Kronični rinosinuitis definiran je prema kriterijima za dijagnozu iz EPOS smjernica. Bolesnici su podjeljeni u dvije skupine s obzirom na postojanje nosnih polipa. U skupinu KRS-a bez nosnih polipa uključeni su pacijenti kojima je endoskopski isključeno postojanje nosne polipoze, dok su u skupinu KRS-a s nosnim polipima uključeni bolesnici s endoskopski dokazanim nosnim polipima.

Nakon informiranog pristanka, bolesnici su ispunili SNOT-22 upitnik, koji je prema aktualnim smjernicama preporučeni upitnik za procjenu kvalitete života osoba s KRS-om. Sastoji se od 22 stavke od kojih svaku bolesnik ocijenjuje na skali od 0 do 5 (Tablica 2). Upitnik sadrži stavke koje se odnose na nosne simptome (primjerice pitanja o kongestiji, sekreciji, kašlju, postnazalnom slijevanju itd.), algične simptome (primjerice bol u licu i ušima) i stavke koje govore o kvaliteti života (primjerice pitanja o kvaliteti sna, umoru, produktivnosti i osjećajima kao što su tuga i frustracija).

Tablica 2: SNOT-22 upitnik preveden na hrvatski jezik.

| | Bez prisutnosti | Slaba prisutnost | Umjerena prisutnost | Srednje izražena prisutnost | Izrazita prisutnost | Najjača moguća prisutnost |
|--|-----------------|------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------------|
| 1. Potreba ispuhivanja nosa | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Kihanje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Nosna sekrecija | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Nosna opstrukcija(začepljenost) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Gubitak osjeta mirisa i okusa | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Kašalj | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Postnazalno slijevanje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Gusti sekret iz nosa | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Punoća u ušima | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Vrtoglavice, omaglice | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Bol u ušima | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Pritisak i bolnost u području lica | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Problemi sa usnivanjem | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Buđenje noću | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Nedostatak kvalitetnog sna | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Jutarnji umor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Umor | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Smanjena produktivnost | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Smanjena koncentracija | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Frustracije/iritabilnost | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Tuga | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Osramoćenost | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Usporedili smo ukupni zbroj SNOT-22 upitnika između dva fenotipa KRS-a te zasebno razmotrili svaku od 22 stavke upitnika kako bi dobili zaključke o dominantnim simptomima oba fenotipa. Za usporedbe među grupama koristili smo Mann Whitney U test, zbog toga što neki od simptoma i parametara kvalitete života nisu normalno distribuirani. Radi usporedbe multiplih parametara, koristili smo Bonferoni korekciju dobivenih rezultata.

Od objektivnih pokazatelja razmatrali smo CT nalaze pacijenata i histološke nalaze upalne infiltracije. Opsežnost promjene sluznice na CT snimkama bolesnika je bodovana koristeći Lund-Mackay-ov sustav (Tablica 3).

Tablica 3: Stupnjevanje CT nalaza prema Lund-Mackay sustavu.

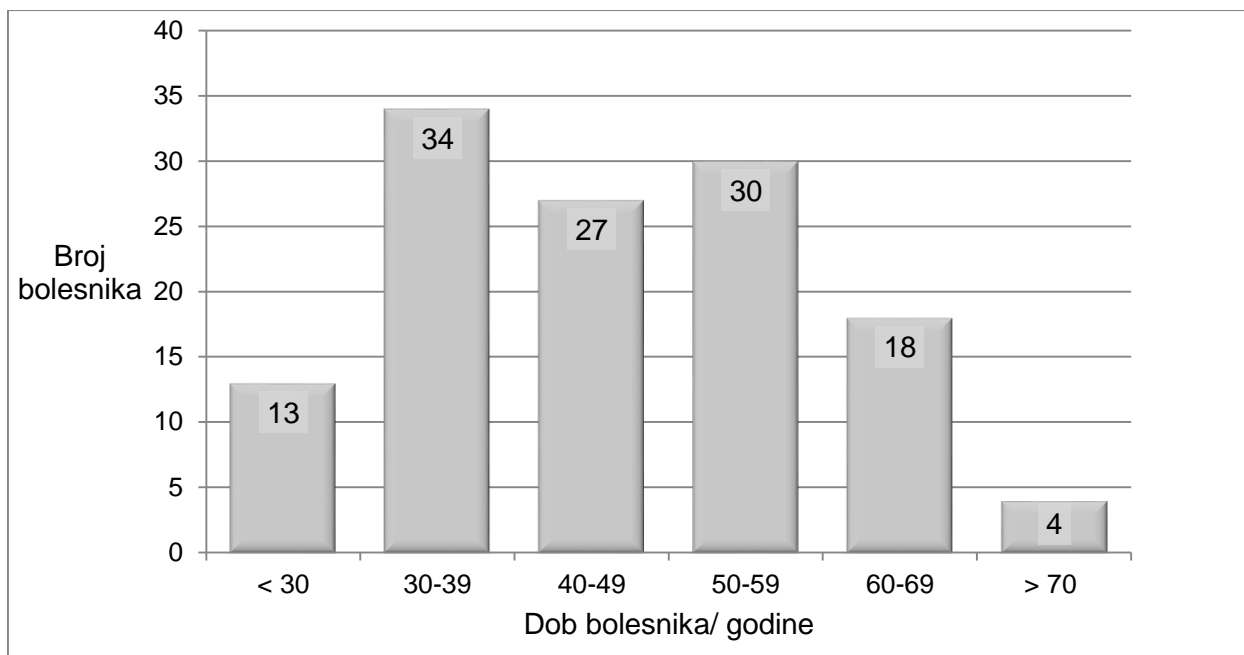
| Sinus | Lijevo | Desno |
|--------------------------------|--------|-------|
| Maksilarni 0-2 | | |
| Prednji etmoid 0-2 | | |
| Stražnji etmoid 0-2 | | |
| Sfenoid 0-2 | | |
| Frontalni 0-2 | | |
| Ostiomeatalni kompleks 0 ili 2 | | |
| Ukupno | | |

Pregledani su dostupni patohistološki nalazi biopsije sluznice sinusa i nosnih školjki operiranih bolesnika. Određena je gustoća upale te dominacija upalnih stanica za usporedbu između fenotipa KRS-a. Razmatran je tip upalne infiltracije ovisno o dominaciji vrste upalnih stanica; eozinofila ili mononukleara. Intenzitet upale je bodovan od 0 do 4 (0 bodova - nema infiltracije, 1 bod - rijetka infiltracija, 2 boda - srednje obilna infiltracija, 3 boda - obilna/gusta infiltracija, 4 boda - vrlo gusta infiltracija).

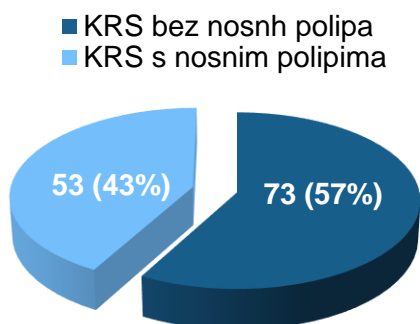
Telefonskom anketom bolesnici su upitani o trenutačnom subjektivnom stanju u odnosu na početak bolesti te su ga ocijenili od 1 do 5 (1-jako loše, 2- loše, 3- bez promjene, 4- bolje, 5- puno bolje). Također, upitani su jesu li operirani, te ako jesu, bi li se ponovno odlučili za operaciju.

Rezultati

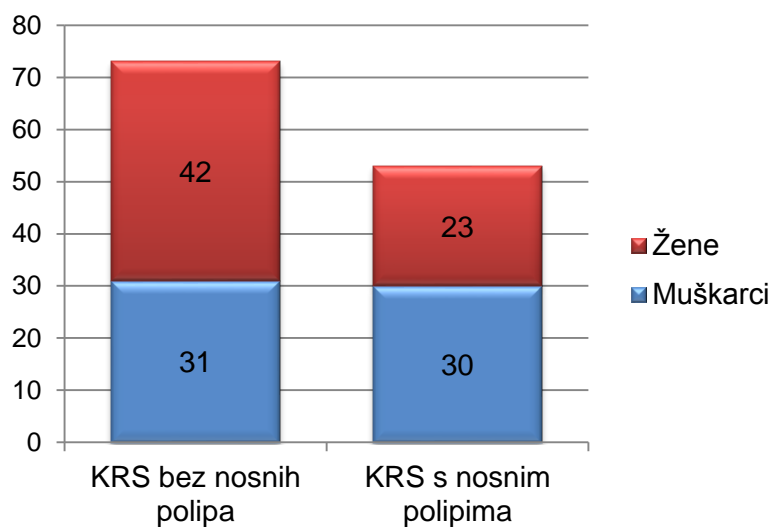
U istraživanje smo uključili 126 bolesnika, koji su prema EPOS smjernicama udovoljili kriterijima za dijagnozu KRS-a. Bolesnici su bili od 19 do 78 godina starosti, sa srednjom dobi od 46 godina (Slika 1). Među uključenima je bilo 65 žena i 61 muškarac. Bolesnici s kroničnim rinosinuitisom s nosnim polipima su imali udjel od 43% u ukupnom broju bolesnika (Slika 2). U skupini s nosnim polipima bilo je 30 muškaraca i 23 žene, a u skupini bez nosnih polipa 31 muškarac i 42 žene (Slika 3).



Slika 1: Raspodjela ispitanika prema dobi.



Slika 2: Udio fenotipa KRS-a s nosnim polipima među ispitanicima.



Slika 3: Raspodjela ispitanika prema spolu unutar skupina KRS-a.

Ocjene težine simptoma prema SNOT-22 upitniku pokazuju da nema razlike u ukupnom zbroju SNOT-22 upitnika između dva fenotipa KRS-a (Tablica 4). Srednja vrijednost ukupnog zbroja SNOT-22 upitnika iznosila je 45,89.

Zasebnim razmatranjem pojedinačnih stavki upitnika, postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$) kod određenih simptoma KRS-a. Kod fenotipa s nosnim polipima izraženiji su: ispuhivanje, nosna sekrecija, nosna opstrukcija te gubitak mirisa i okusa (Tablica 5). S druge strane, vrtoglavica, bol u uhu i pritisak u licu češći su u fenotipu bez nosnih polipa (Tablica 6).

Simptomi SNOT22 upitnika koje govore o utjecaju bolesti na kvalitetu života značajno

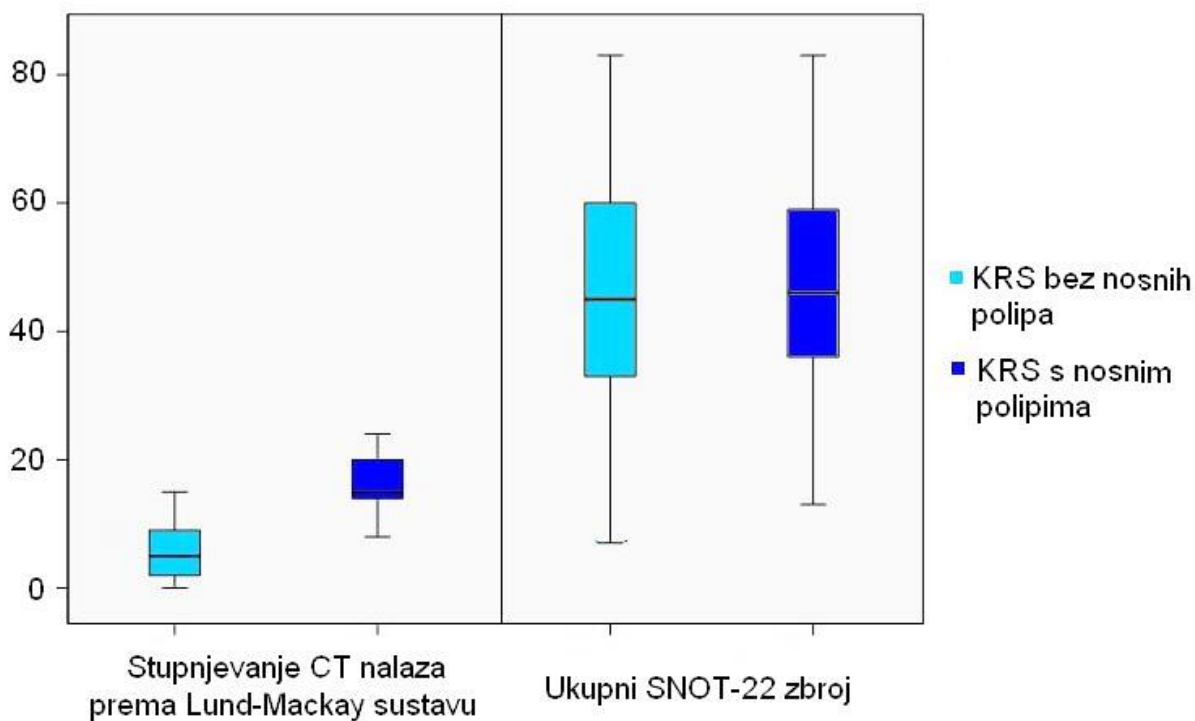
su lošiji kod fenotipa KRS-a bez nosnih polipa. Statistički značajnu razliku ($p < 0,05$) pokazali su: jutarnji umor, umor te smetnje koncentracije (Tablica 7). Ostali opći simptomi smanjenja kvalitete života nisu pokazali razliku između dva fenotipa.

Nakon primjene Bonferoni korekcije, radi usporedbe multiplih parametara, značajne razlike ($p < 0,002$) ostaju kod sljedećih simptoma: nosna sekrecija, nosna opstrukcija i gubitak mirisa i okusa, izražene u fenotipu s polipima, te pritisak u licu i bol u uhu u fenotipu bez polipa (Slika 5).

Ukupni zbroj SNOT-22 upitnika ne pokazuje razliku između dva fenotipa KRS-a ali ni ne korelira sa CT skorom ni histološkim nalazom intenziteta upale.

Tablica 4: Prikaz rezultata SNOT-22 upitnika i CT nalaza.

| SIMPTOM | KRS fenotip | N-broj ispitanika | Prosječna vrijednost | Standardna devijacija | p |
|---|-------------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Ukupni SNOT-22 zbroj | CRSsNP | 73 | 45,219 | 19,550 | 0,683 |
| | CRSwNP | 53 | 46,566 | 16,173 | |
| CT skor bodovan Lund-Mackay sustavom | CRSsNP | 73 | 6,452 | 4,298 | 0,000 |
| | CRSwNP | 53 | 16,301 | 4,213 | |



Slika 4: Objektivna metoda (CT nalaz sluznice sinusa) pokazuje veću težinu bolesti kod KRS-a s nosnim polipima (lijevo). Nema razlike u težini bolesti između dva fenotipa KRS-a prema ukupnom zbroju SNOT-22 upitnika (desno).

Tablica 5: Fenotip KRS-a s nosnim polipima ima izraženije nosne simptome.

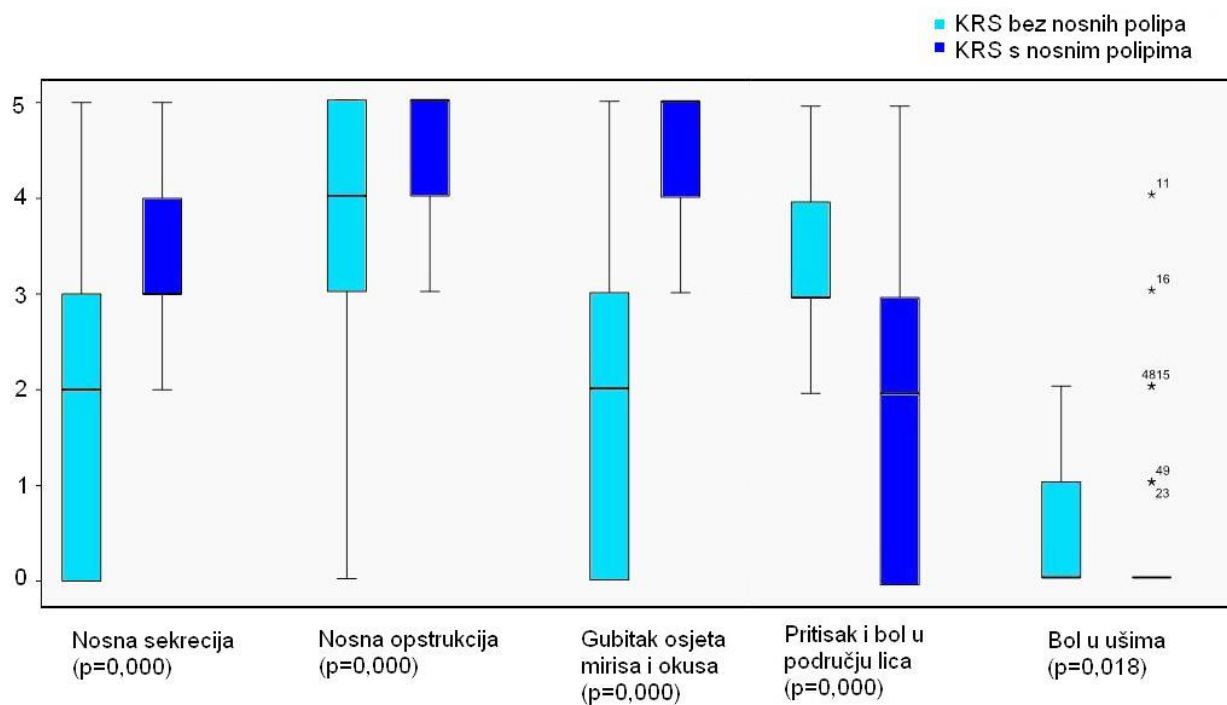
| SIMPTOM | KRS fenotip | N-broj ispitanika | Prosječna vrijednost | Standardna devijacija | p |
|-------------------|-------------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Ispuhivanje | CRSsNP | 73 | 2,820 | 1,531 | 0,010 |
| | CRSwNP | 53 | 3,530 | 1,295 | |
| Nosna sekrecija | CRSsNP | 73 | 2,054 | 1,562 | 0,000 |
| | CRSwNP | 53 | 3,094 | 1,632 | |
| Nosna opstrukcija | CRSsNP | 73 | 3,383 | 1,60 | 0,000 |
| | CRSwNP | 53 | 4,301 | 0,991 | |
| Miris i okus | CRSsNP | 73 | 1,698 | 1,761 | 0,000 |
| | CRSwNP | 53 | 4,132 | 1,545 | |

Tablica 6: Alglični simptomi značajni kod fenotipa KRS-a bez nosnih polipa.

| SIMPTOM | KRS fenotip | N-broj ispitanika | Prosječna vrijednosti | Standardna devijacija | p |
|-----------------|-------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Vrtoglavica | CRSsNP | 73 | 1,424 | 1,649 | 0,006 |
| | CRSwNP | 53 | 0,622 | 1,023 | |
| Bol u uhu | CRSsNP | 73 | 0,657 | 1,157 | 0,018 |
| | CRSwNP | 53 | 0,245 | 0,782 | |
| Pritisak u licu | CRSsNP | 73 | 2,794 | 1,691 | 0,000 |
| | CRSwNP | 53 | 1,698 | 1,635 | |

Tablica 7: Stavke kvalitete života koje su značajno lošije kod fenotipa KRS-a bez nosnih polipa.

| SIMPTOM | KRS fenotip | N-broj ispitanika | Prosječna vrijednost | Standardna devijacija | p |
|------------------------|-------------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Umor | CRSsNP | 73 | 2,205 | 1,492 | 0,030 |
| | CRSwNP | 53 | 1,584 | 1,574 | |
| Jutarnji umor | CRSsNP | 73 | 2,315 | 1,674 | 0,019 |
| | CRSwNP | 53 | 1,566 | 1,635 | |
| Smanjena koncentracija | CRSsNP | 73 | 1,794 | 1,545 | 0,009 |
| | CRSwNP | 53 | 1,056 | 1,2467 | |



Slika 5: Prikaz simptoma koji su pokazali značajnost nakon primjene Bonferoni korekcije.

Tablica 8: Prikaz korelacije ukupnog zbroja SNOT-22 upitnika s pojedinačnim simptomima, N=126.

| Korelacija parametara: | Pearson-ov koeficijent korelacije | p |
|---|-----------------------------------|--------|
| Ukupni SNOT-22 zbroj - umor | 0,670 | 0,0001 |
| Ukupni SNOT-22 zbroj - postnazalna sekrecija | 0,468 | 0,0001 |
| Ukupni SNOT-22 zbroj - nosna opstrukcija | 0,368 | 0,001 |
| Ukupni SNOT-22 zbroj - gubitak mirisa/okusa | 0,260 | 0,003 |

Tablica 9: Prikaz korelacije CT skora s eozinofilijom te pojedinačnim simptomima iz SNOT-22 upitnika, N=126.

| Korelacija parametara: | Pearson-ov koeficijent korelacije | p |
|---|-----------------------------------|-------|
| CT skor Lund Mackay - eozinofilija | 0,607 | 0 |
| CT skor Lund Mackay - gubitak mirisa/okusa | 0,592 | 0 |
| CT skor Lund Mackay - umor | 0,270 | 0,002 |
| CT skor Lund Mackay - nosna opstrukcija | 0,233 | 0,009 |

Od pojedinačnih simptoma, s ukupnim zbrojem SNOT-22 upitnika najbolje korelira umor, ali i drugi simptomi: nosna opstrukcija, gubitak njuha i postnazalna sekrecija (Tablica 8). CT skor najbolje korelira s gubitkom njuha te pokazuje nešto slabiju korelaciju sa nosnom opstrukcijom i umorom (Tablica 9).

Također se pokazala statistički značajna razlika ($p < 0,05$) između spolova u više pojedinačnih stavki SNOT-22 upitnika. Kod ženskog spola izraženiji su bol u uhu, bol i pritisak u licu, vrtoglavica i drugi. Od simptoma koji govore o narušenju kvalitete života usnivanje, jutarnji umor i umor također su značajni u žena (Tablica 10).

Tablica 10: Prikaz simptoma KRS-a koji su izraženiji u žena.

| Simptom | Spol | N-broj ispitanika | Prosječna vrijednost | Standardna devijacija | p |
|-----------------------|--------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Kašalj | muški | 61 | 1,245 | 1,433 | 0,033 |
| | ženski | 65 | 1,892 | 1,687 | |
| Postnazalna sekrecija | muški | 61 | 2,868 | 1,687 | 0,010 |
| | ženski | 65 | 3,615 | 1,454 | |
| Punoća u ušima | muški | 61 | 1,229 | 1,626 | 0,001 |
| | ženski | 65 | 2,323 | 1,795 | |
| Vrtoglavica | muški | 61 | 0,819 | 1,297 | 0,038 |
| | ženski | 65 | 1,338 | 1,583 | |
| Bol u uhu | muški | 61 | 0,245 | 0,698 | 0,020 |
| | ženski | 65 | 0,707 | 1,233 | |
| Bol/pritisak u licu | muški | 61 | 1,918 | 1,754 | 0,012 |
| | ženski | 65 | 2,723 | 1,663 | |
| Usnivanje | muški | 61 | 1,163 | 1,704 | 0,024 |
| | ženski | 65 | 1,861 | 1,894 | |
| Jutarnji umor | muški | 61 | 1,655 | 1,672 | 0,030 |
| | ženski | 65 | 2,323 | 1,659 | |
| Umor | muški | 61 | 1,918 | 1,754 | 0,000 |
| | ženski | 65 | 2,723 | 1,663 | |

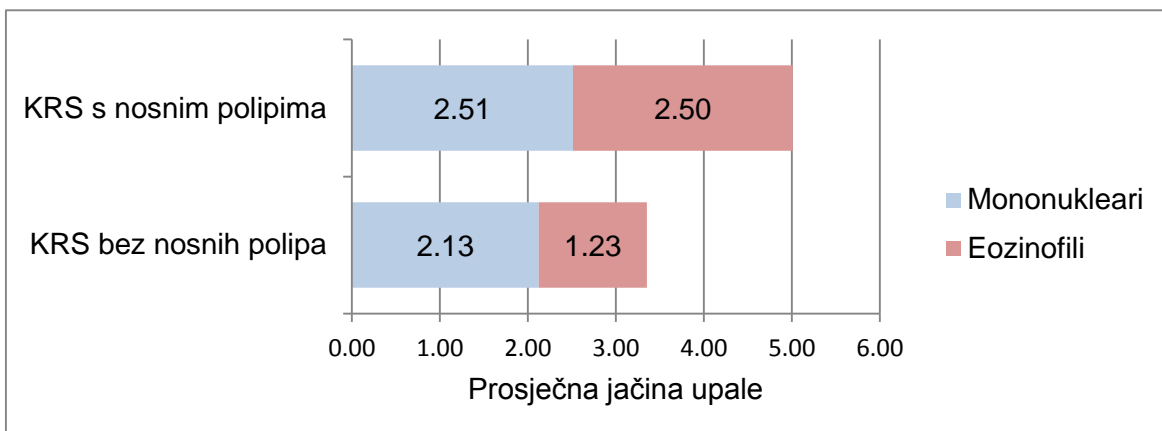
Provedena je analiza patohistoloških nalaza biopsije tkivnih uzoraka sluznice sinusa i nosnih šupljina. Dostupni su bili postoperativni patohistološki nalazi 65 pacijenata s KRS-om, od kojih 41 s nosnim polipima te 24 bez nosnih polipa.

Ocijenjena je vrsta i intenzitet upalne infiltracije. Razmatrana je dominacija vrste upalnih stanica - monocita i eozinofila, a intenzitet upale stupnjevan je od 1 do 5 (0 - bez, 1 - rijetki, 2 - srednje obilni 3 - obilni/gusti 4 - vrlo gusti). Uspoređena je gustoća upale i dominacija upalnih stanica, ovisno o fenotipu KRS-a.

Izračunate su prosječne vrijednosti mononukleara, eozinofila te njihovog zbroja za oba fenotipa KRS-a. Rezultati su

pokazali da je zbroj eozinofila, mononukleara te posljedično i ukupna jačina upale izraženija kod fenotipa KRS-a s nosnim polipima (prosječna jačina upale= 5,01) u odnosu na fenotip bez nosnih polipa (prosječna jačina upale= 3,35) (Slika 6).

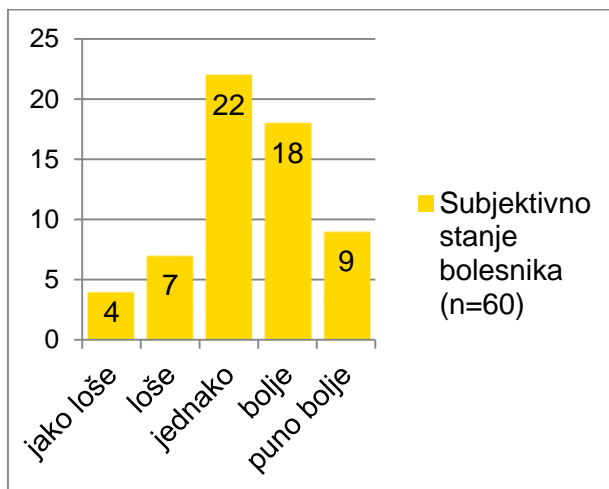
Statističkom analizom korelacija zaključili smo da CT skor (Lund-Mackay) korelira s upalnom infiltracijom eozinofilima, što je prikazano u Tablici 9 ranije u tekstu. Dakle, viši stupanj upale na patohistološkim preparatima povezuje se s višim objektivnim stupnjem bolesti CT skorom.



Slika 6: Usporedba intenziteta i vrste upalne infiltracije između fenotipa sa i bez nosnih polipa.

Za 60 bolesnika, čiji histološki nalazi nisu bili dostupni, telefonskom anketom prikupljeni su podaci o subjektivnom stanju kao i podatak jesu li operirani zbog KRS-a. Fenotipa KRS-a bez nosnih polipa bilo je 48 bolesnika (15 operiranih, 33 neoperiranih) te 12 bolesnika fenotipa KRS-a s nosnim polipima (7 operiranih i 5 neoperiranih). Pacijenti su ocijenili svoje trenutno subjektivno stanje od 1 do 5 u odnosu na početak bolesti, odnosno prije početka liječenja.

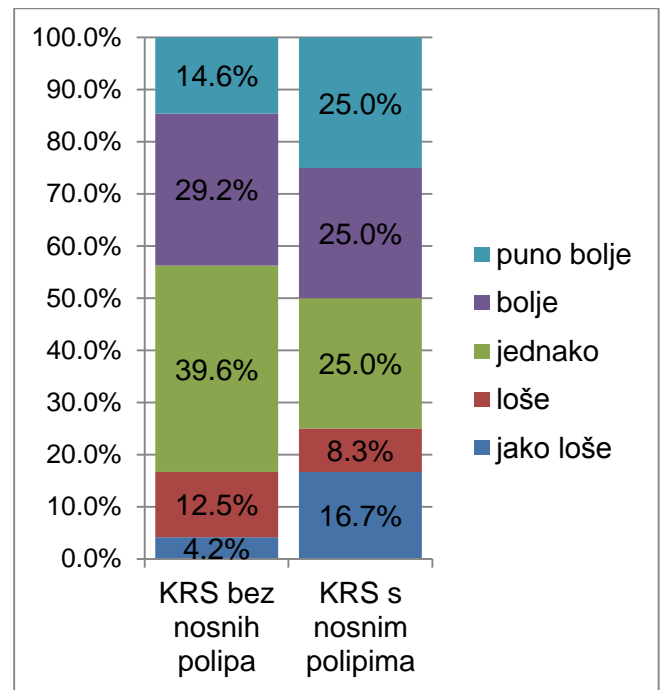
Najviše pacijenata (20) je ocijenilo svoje subjektivno stanje bez promjene, dok ih se najmanji broj (4) osjeća jako loše. Velik broj pacijenata (18) ocijenilo je svoje stanje boljim (Slika 7). Ukupno gledajući, može reći kako se više pacijenata trenutno osjeća bolje u omjeru 27:11, što se pripisuje učinkovitosti liječenja.



Slika 7: Subjektivno stanje bolesnika.

Uspoređujući fenotipove, pacijenti s KRS-om bez nosnih polipa najčešće svoje subjektivno stanje ocjenjuju bez promjene, dok u skupini s nosnim polipima ima podjednako pacijenata koji se osjećaju odlično, bolje te bez promjene. Možemo zaključiti da su pacijenti s nosnim polipima zadovoljniji terapijom od pacijenata s KRS-om bez nosnih polipa (Slika 8).

Telefonskom anketom operirani bolesnici su ocijenili puno bolje svoje subjektivno stanje (srednja vrijednost= 4,3), nego neoperirani (srednja vrijednost= 2,95). Također, svih 22 pacijenata koji su operirani ocijenili su operaciju uspješnom te bi se ponovno odlučili na nju.



Slika 8: Usporedba subjektivnog stanja bolesnika KRS-a sa i bez nosnih polipa (%).

Rasprava

KRS treba razmatrati kao multifaktorsku bolest na čiju ukupnu težinu simptoma, na koje se bolesnici žale, utječu specifične psihološke i fizičke karakteristike tog bolesnika te postojanje komorbiditeta.

Prijašnja istraživanja su pokazala kako se objektivni nalazi sluznice na CT snimkama te jačina upalne infiltracije ne podudaraju sa subjektivnom ocjenom težine bolesti [9]. Naši rezultati također pokazuju da nema korelacije ukupnog zbroja SNOT-22 upitnika sa CT-nalazom niti intenzitetom upalne infiltracije. S druge strane, između dvije objektivne pretrage, CT-a i histoloških nalaza, dokazana je korelacija.

Pregledom literature zaključeno je da KRS značajno smanjuje kvalitetu života. U usporedbi sa zdravom populacijom, u kojoj ukupni zbroj SNOT-22 upitnika ima srednju vrijednost 7, kod bolesnika s KRS-om, koji su ispunili upitnik prije ESS-a, zbroj ima prosječnu vrijednost 42,0 [9]. Sukladno tome, srednja vrijednost ukupnog zbroja SNOT-22 bolesnika uključenih u naše istraživanje iznosila je 45,89.

Postavlja se pitanje ima li razlike u narušenju kvalitete života između dva fenotipa KRS-a. Nekoliko studija je pokazalo da bolesnici fenotipa KRS-a bez nosnih polipa imaju lošju kvalitetu života u usporedbi s fenotipom s nosnim polipima [9]. Rezultati ovog istraživanja pokazali su

intenzivnije nosne simptome rinosinuitisa, zatim lošiji objektivni nalaz; CT nalaz te intenzivniju upalnu infiltraciju sluznice, u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom s polipozom. Bez obzira na to, oni ocjenjuju kvalitetu života boljom u usporedbi s pacijentima koji boluju od kroničnog rinosinuitisa bez nosne polipoze. Naime, stavke SNOT-22 upitnika, koje se odnose na psihičko stanje i kvalitetu života, značajnije su narušene kod bolesnika bez polipoze. Posljedično, nema razlike u težini bolesti između dva fenotipa KRS-a prema ukupnom zbroju SNOT-22 upitnika.

Kao što je ranije navedeno, prema EPOS-ovim smjernicama, dva fenotipa KRS-a se razlikuju prema simptomima i lokalnim endoskopskim nalazom [9]. Ta definicija KRS-a provjerena je u retrospektivnoj analizi slučajeva i kontrola (Dietz de Loos DAE i sur 2013), gdje je ispitivano može li se odrediti točna i precizna razlika između dva fenotipa, temeljena isključivo na kliničkoj prezentaciji bolesti. Premda je početno zamjećena korelacija većine simptoma, nakon primjene Bonferoni korekcije značajna razlika se pokazala u nosnim simptomima, pri čemu nosna sekrecija i hiposmija indiciraju postojanje nosnih polipa. S druge strane, pacijenti bez polipa imaju češće bol u licu i bol u uhu. Zaključeno je da nije moguće precizno definirati fenotip KRS-a na osnovi kliničke slike.

Prema našem istraživanju su također određeni simptomi učestaliji ovisno o fenotipu. Nakon Bonferoni korekcije, pokazali smo kako su nosni simptomi; nosna sekrecija, nosna opstrukcija te hiposmija ocijenjeni težima kod bolesnika s nosnim polipima, dok su bol i pritisak u licu te bol u uhu češći kod bolesnika bez polipa. Može se pretpostaviti da bi i stavke koje govore o kvaliteti života (umor, jutarnji umor, vrtoglavica, smanjena koncentracija) također ostale značajne ukoliko bi povećali broj ispitanika.

Objektivni nalaz proširenosti bolesti pokazao je u ranije objavljenom radu korelaciju sa pet simptoma kroničnog rinosinuitisa: nosnom opstrukcijom, nosnom sekrecijom, gubitkom njuha, umorom i poremećenim snom. S druge strane, glavobolja i bol u licu nisu pokazali korelaciju [11]. Sukladno tome, naši rezultati pokazuju da, od pojedinačnih simptoma SNOT-22 upitnika, CT skor najbolje korelira s gubitkom njuha te pokazuje nešto slabiju korelaciju s nosnom opstrukcijom i umorom.

Bitno je misliti na utjecaj psihičkog komorbiditeta bolesnika na ocjenu simptoma, zbog sličnosti SNOT-22 upitnika sa generičkim QoL upitnikom. Dokazano je da postoji snažna korelacija između dijelova SNOT-22 upitnika i mentalnog zdravlja, kao i kvalitete života, dok nosni simptomi nemaju veze s tim [15].

Anksioznost i depresija mogući su uzrok loše ocjene težine simptoma i kvalitete života pacijenata, ali pacijenti sa i bez depresije imaju podjednako teške nosne simptome [18]. Nije razvidno iz rezultata da li bolesnici s depresijom teže ocjenjuju simptome zbog depresije ili je KRS doveo do osjećaja depresije.

Zaključak

Veći intenzitet upale i raširenost bolesti na CT snimkama govore o većoj težini bolesti u KRS-u s nosnim polipima. Kod potonjeg su izraženiji nosni simptomi (začepljenost, prednja sekrecija i oslabljen njuh). S druge strane, kod fenotipa KRS-a bez polipa izraženiji su algični simptomi (bol u uhu, bol u licu) te pojedine kategorije povezane s kvalitetom života (umor, vrtoglavica, itd.).

Bez obzira na značajno izraženije nosne simptome u polipozi, pitanja o kvaliteti života lošije su ocinjenjena u KRS-u bez polipa, što čini ukupni SNOT-22 zbroj izjednačen između ta dva fenotipa.

Odbacujemo hipotezu. Prisutnost nosnih polipa pogoršava nosne simptome, ali ne i ostale. Ukupna težina bolesti, kombinacijom nosnih simptoma i ocjene kvalitete života, pokazuje da nema razlike u percepciji težine bolesti između dva fenotipa KRS-a.

Zahvale

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

Zahvaljujem i doktoru Tomislavu Greguriću I Dejanu Tomljenoviću na pomoći pri prikupljanju materijala, bez kojih ovaj rad ne bi bio moguć.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci.

Literatura

1. Alobid I, Bentez P, Bernal-Sprekelsen M i sur (2005): Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy*, **60**:452–458.
2. Alt AJ, Smith TL, Mace J (2013): Sleep Quality and Disease Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*, **123**:2364–2370.
3. Alt AJ, Smith TL (2013): Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review. *Int Forum Alergy Rhinol*, **3**:941-949.
4. Aukema AC, Mulder GH, Fokkens WJ i sur (2005): Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol*, **115**(5):1017-23.
5. Bhattacharyya N, Wasan A (2008): Do anxiety and depression confound symptom reporting and diagnostic accuracy in chronic rhinosinuitis? *Annals of Othology, Rhinology & Laryngology*, **117**(1):18-23.
6. Davis GE, Yueh B, Walker E, Katon W (2005): Psychiatric distress amplifies symptoms after surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **132**:189-96.
7. Dietz de Loos DAE, Hopkins C(2013): Symptoms in Chronic Rhinosinusitis With and Without Nasal Polyps. *Laryngoscope*, **123**:57–63.
8. Eweiss AZ, Lund VJ, Barlow J (2013): Do patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps suffer with facial pain? *Rhinology*, **51**:231-235.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C i sur (2012) European position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* supplement **23** :1-298.
10. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C i sur (2011): Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*, **66**:1216–23.
11. Kenny TJ, Duncavage J, Bracikowski J (2001): Prospective analysis of sinus symptoms and correlation with paranasal computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **125**:40-3.
12. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y I sur (2007): The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, **45**:144-147.
13. Litvack J.R, Mace J (2009): Does Olfactory Function Improve After Endoscopic Sinus Surgery? *Otolaryngol Head Neck Surg*, **140**(3):312–319.

14. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D I sur (2013): The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, **270**:1361–1364.
15. Rudmik L, Smith LT (2011): Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, **11**:247–252.
16. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M (2006): A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **132**:179-185.
17. Tan BK, Chandra KR, Pollak J (2013): Incidence and associated pre-morbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, **131**(5):1350–1360.
18. Wasan A, Fernandez E, Jamison RN i sur (2007): Association of anxiety and depression with reported disease severity in patients undergoing evaluation for chronic rhinosinusitis, *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, **116**(7):491-497.

Životopis

Rođena sam 17.11.1990. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Završila sam opću gimnaziju i 2009. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

