Utjecaj bronhijalne astme na simptome i kvalitetu života u pacijenata s kroničnim rinosinuitisom

Paić, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:589543

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matej Paić

Utjecaj bronhijalne astme na simptome i kvalitetu života u pacijenata s kroničnim rinosinuitisom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Diplomski rad je izrađen 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 2015./2016.

KRATICE KORIŠTENE U TEKSTU:

CRS - kronični rinosinuitis

GA^{2}LEN - The Global Allergy and Asthma Network of Excellence

EPOS - European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps

CT - computed tomography

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

CRSwNP - chronic rhinosinusitis with nasal polyps

CRSsNP - chronic rhinosinusitis without nasal polyps

SNOT-22 - Sino-nasal Outcome Test-22

SF-36 - Short form 36 upitnik

LMS – Lund Mackay score

RSDI - Rhinosinusitis Disability Index

RSOM-31 Rhinosinusitis outcome measure 31

RSTF – Rhinosinusitis Task Force

CSS - Chronic sinusitis survey

QoL – Quality of life

HRQoL – Health related quality of life

CFTR - eng. *cystic fibrosis transmembrane condutcance regulator* , transmembranski regulator provodljivosti

Th2 – pomagački limfociti T

IL – interleukin

ESS – endoskopska operacija sinusa

PGE2 – prostaglandin E2

1. SAŽETAK I
2. SUMMARY II
3. UVOD 1
3.1. EPIDEMIOLOGIJA 1
3.2. ETIOLOGIJA 1
3.3. PATOFIZIOLOGIJA 1
3.4. SIMPTOMI I DIJAGNOSTIKA 2
3.5. LIJEČENJE 3
3.6. KVALITETA ŽIVOTA 3
3.7. ASTMA I CRS 5
4. RADNA HIPOTEZA 6
5. CILJ RADA 6
6. ISPITANICI I METODE 6
7. REZULTATI 8
8. RASPRAVA 12
9. ZAKLJUČAK 14
10. ZAHVALE 15
11. LITERATURA: 16
12. ŽIVOTOPIS 20

Utjecaj bronhijalne astme na simptome i kvalitetu života u pacijenata s kroničnim rinosinuitisom

Matej Paić

1. SAŽETAK

Kronični rinosinuitis je upalni proces koji zahvaća sluznicu nosa i paranazalnih sinusa i česta je kronična bolest s negativnim utjecajem na kvalitetu života oboljelih. Prema EPOS-ovim smjernicama (eng. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) dijagnoza se postavlja ako simptomi poput nosne opstrukcije, nosne sekrecije, postnazalnog slijeva, boli/pritiska u licu te smetnji njuha traju duže od 12 tjedana. Dva su klinički različita oblika kroničnog rinosinuitisa, s prisutnim nosnim polipima i bez prisutne polipoze.

Kako se pokazalo da oboljeli od kroničnog rinosinuitisa često imaju astmu kao komorbiditet, postavili smo pitanje u kojoj mjeri ona utječe na simptome i kvalitetu života oboljelih. U istraživanju je sudjelovalo 256 ispitanika diferenciranih u dvije skupine, s astmom (65 ispitanika) i bez astme (185 ispitanika). Za svakog od 65 ispitanika s astmom tražili smo para iz skupine bez astme ujednačenog po spolu, dobi, prisutnosti polipa i alergijskom statusu što je rezultiralo s ukupno 60 parova starosti između 23 i 78 godina. Svi su bili kandidati za kiruruško liječenje te su prije CT snimanja ispunili SNOT-22 upitnik kao i ocjenu simptima na vizualno analognoj skali.

Rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike između parova u ocjeni CT nalaza prema Lund Mackayu ($p<0,185$) kao niti većih razlika u ocjeni pojedičanih simptoma u SNOT-22 upitniku i ocjena na vizualno analognoj skali za pojedinačne simptome. Jedina se razlika pokazala za osjetilo njuha u oba od navedenih upitnika, gdje su oboljeli od astme navodili izraženije tegobe. Ukupan SNOT-22 rezultat nije se značajno razlikovao između skupina ($p<0,357$). Granična razlika postojala je za ocjenu problema s usnivanjem i jutarnjim umorom ($p<0,053$ odnosno $p<0,069$) u rezultatima SNOT-22 upitnika.

Naposljetku zaključujemo da astma kao komorbiditet nema utjecaja na simptome i kvalitetu života kod oboljelih od CRS-a.

Ključne riječi: kronični rinosinuitis (CRS), astma, kvaliteta života (QoL), Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)

Impact of bronchial asthma on symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis

Matej Paić

2. SUMMARY

Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammatory process affecting the nose and paranasal sinuses and is one of more common chronic diseases with a negative impact on the quality of life (QOL) in people suffering from this illness. According to the EPOS criteria (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) it is diagnosed by having symptoms such as nasal obstruction, nasal secretion, postnasal drip, facial pain and hyposmia for more than 12 weeks. It is manifested in two different clinical phenotypes: chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP). As asthma shows higher prevalence in those affected with CRS it is reasonable wondering the proportions of its impact on the health-related quality of life (HRQOL) in those patients.

This study included 256 CRS patients, differentiated in two groups, those with asthma comorbidity and those not affected with asthma. Each of 65 asthma patients was matched with its pair not having asthma by the age, gender and polyp criteria. Before undergoing CT scanning all of the examinees filled in SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test-22) and VAS (visual analog scale) questionnaire which evaluated their symptoms.

Statistical analysis of the collected data was carried out and no significant difference was found in Lund Mackay score between asthma and non asthma group ($p<0,158$), as well as no difference was observed regarding the symptoms validated via SNOT-22 and VAS questionnaire, except for the olfactory function, which was more affected in patients with comorbid asthma. Marginal significance was found between groups regarding to more pronounced difficulties with falling asleep in asthma patients ($p<0,053$) and also with morning tiredness ($p<0,069$). The overall severity of symptoms and QoL of CRS patients was not heavily, if at all affected with asthma.

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

3. UVOD

Kronični rinosinuitis (CRS) upala je nosa i paranazalnih sinusa te jedna od češćih kroničnih bolesti s negativnim utjecajem na svakodnevne ljudske aktivnosti, a samim time i na kvalitetu života (Lange i sur., 2013.). Budući da je astma komorbiditet koji je učestalo dijagnosticiran kod oboljelih od CRS-a (Jarvis i sur., 2012.), postavlja se pitanje u kojoj mjeri ona utječe na simptome i kliničku sliku kod takvih pacijenata.

3.1. EPIDEMIOLOGIJA

Točne podatke o prevalenciji CRS-a teško je sa sigurnoću utvrditi budući da su dijagnostički kriteriji kao i simptomi bolesti veoma raznoliki te se ne koristi jedinstvena definicija bolesti u svim istraživanjima rezultirajući time varijabilnim epidemiološkim podatcima. Upravo su nesavršenosti dijagnostičkih kriterija razlog čestom precjenjivanju prevalencije CRS-a (Hastan i sur., 2011., Bhattacharyya i sur., 2006.). Istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama pokazalo je da prevalencija bolesti iznosi oko 13% (Schiller i sur., 2012.), dok je u GA^{2}LEN studiji (eng. *The Global Allergy and Asthma Network of Excellence*) provedenoj u 12 europskih zemalja prevalencija procijenjena na oko 10.9% u općoj populaciji (Jarvis i sur., 2012.). Navedene dvije studije temelje svoje rezultate na anketiranju ispitanika što treba uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata, osobito ako je poznato da je prevalencija CRS-a znatno manja ukoliko dijagnozu postavljaju liječnici i tada iznosi svega 2% (Shashi i sur. 2004.). Bolest se češće javlja u ženskog spola (Collins i sur., 1997.), dok se podatci o dobnoj raspodjeli razilaze te su neka istraživanja pokazala kako je bolest češća u mlađoj životnoj dobi (Hastan i sur., 2011.), a druga potvrđuju porast prevalencije s dobi (Chen i sur., 2003.).

3.2. ETIOLOGIJA

Etiologija CRS-a multifaktorske je prirode te se sa sigurnošću ne može utvrditi samo jedan čimbenik koji predisponira nastanak upale. Nedostatnost u cilijarnom sustavu jedan je od faktora povezanih s nastankom CRS-a (Al-Rawi i sur., 1998.), kao i sklonost alergijama (Krause HF. 2003.) koje dovode do otekline sluznice nosa i posljedično smanjene ventilacije sinusa. Kao što je već spomenuto, astma je često prisutna kod oboljelih od CRS-a, međutim točna uloga astme u razvoju bolesti nije dostatno istražena (Bousquet i sur., 2001). Od preostalih čimbenika tu su još aspirinska preosjetljivost, disfunkcija imunološkog sustava, uloga genetskih i epigenetskih čimbenika, trudnoća, anatomske deformacije, prisutnost bakterijskog biofilma, infekcija H. Pylori s laringofaringealnim refluksom te neki čimbenici okoliša (EPOS 2012.).

3.3. PATOFIZIOLOGIJA

Nastanak CRS-a dugo se vremena povezivao s neadekvatno izliječenom akutnom infekcijom sinusa i/ili teškom atopijskom reakcijom, unatoč brojnim nedostatcima tih teorija. Brojne studije pokazale su da je podležeći

patofiziološki mehanizam znatno složeniji te se sastoji od interakcije imunološkog sustava oboljelog, sluzničke barijere i okolišnih faktora. Promjene u eikozanoidnom putu, također važnom i za aspirinsku preosjetljivost, smatraju se značajnim pa je primijećeno da u oboljelih postoji pojačana sinteza proupalnih leukotriena sa smanjenom sintezom protuupalnih prostaglandina (PGE2) (Van Crombruggen i sur., 2011., Roca-Reffer i sur., 2011). Nedostatna mehanička barijera sluznice i neadekvatan odgovor nespecifične imunosti čimbenici su koji olakšavaju kolonizaciju mikroorganizmima (Thieu i sur., 2009.) i modificiraju upalni odgovor. Osobito je tu značajan stafilokokni superantigen (Bachert i sur., 2001., 2008.) te njegov utjecaj na brojne upalne stanice rezultirajući Th2 upalnim odgovorom, pojačanom sintezom eikozaonida, aktivacijom mastocita i produkcijom IgE protutijela. Ključnom se smatra posljedična produkcija eozinofila koja oštećuje epitel stvaranjem citokina i ostalih proupalnih komponenti. Oštećeni epitel zatim reagira daljnjim otpuštanjem citokina i kemokina što vodi dodatnoj produkciji eozinofila i stvara začarani krug aktivacije i održavanja infekcije (Ciprandi i sur., 2012.). Do upale može doći i neadekvatnim odgovorom na infekciju gljivom Alternaria sp. koja se može naći u zdravoj populaciji, međutim kod oboljelih od CRS-a postoji drugačiji imunološki odgovor na uzročnika (Thieu i sur., 2009.). Od genetskih čimbenika značajni su geni uključeni u prezentaciju antigena, nespecifičnu imunost, remodelaciju tkiva i metaboličke putove arahidonske kiseline., kao i genetska varijabilnost u CFTR (eng. *cystic fibrosis transmembrane condutcance regulator*) genu, HLA sustavu tkivne kompatibilnosti i interleukinima (IL-13 i IL-33) (Hsu i sur., 2013.). Dosadašnja istraživanja nisu pokazala jedan molekularni put koji bi u potpunosti objasnio patofiziološki mehanizam, nego je riječ o multifaktorskom učinku različitih čimbenika, od osjetljivosti domaćina do čimbenika okoliša koji se međusbno isprepliću i dovode do kronične upale sluznice. Konačno, neka su istraživanja pokazala i ulogu epigenetskih čimbenika poput metilacije DNA i modifikacija histona na pojavnost uz CRS povezanih bolesti poput astme (Vuillermin i sur., 2009., Martino i Prescott, 2010.).

3.4. SIMPTOMI I DIJAGNOSTIKA

Za postavljanje dijagnoze CRS-a dostatna je klinička procjena simptoma iako su dostupne brojne dijagnostičke metode od kojih su značajne endoskopija i CT za kvantifikaciju i praćenje odgovora na terapiju. CRS postoji u dva klinička entiteta, simptomatski i prema odgovoru na terapiju djelomično različita: 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*). Za postavljanje dijagnoze potrebno je da upala nosa i paranazalnih sinusa perzistira duže od 12 tjedana te prema EPOS-ovim smjernicama (eng. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) iz 2012. godine uključuje dva ili više simptoma od kojih je jedan nosna neprohodnost ili nosna sekrecija (curenje nosa

ili postnazalna sekrecija), a uz te simptome mogu još biti prisutni bol i/ili pritisak u licu, glavobolja i smanjen ili izgubljen osjet njuha. Subjektivne smetnje moguće je objektivizirati CT snimanjem, prednjom rinoskopijom i endoskopijom nosa gdje se mogu primijetiti nosni polipi, mukopurulentni iscjedak iz ostiomeatalnog kompleksa te edem sluznice. Pregled se može nadopuniti također i biopsijom, citološkim testiranjem, ultrazvukom, magnetskom rezonacijom, ispitivanjem njuha te procjenom brzine strujenja zraka kroz nos. Valja spomenuti kako pretjerana dijagnostička obrada nije potrebna te ne dovodi do boljeg liječenja, a isto tako su istraživanja pokazala da nema korelacije između težine simptoma i objektivnih pokazatelja bolesti (Andre i sur., 2009., Hopkins i sur., 2007., Wabnitz i sur., 2005.).

3.5. LIJEČENJE

Cilj terapije je smanjiti edem i upalu sluznice, poboljšati ventilaciju sinusa i eradicirati potencijalne uzročnike infekcije. Liječenje CRS-a sastoji se od promjena životnog stila, ispiranja nosa fiziološkom otopinom, medikamentnog te kirurškog liječenja. Niti jedna vrsta terapije ne dovodi do potpunog izliječenja, ali može u velikoj mjeri smanjiti simptome i poboljšati kvalitetu života kod oboljelih. Od promjena životnog stila preporuča se prestanak pušenja koje je povezano s povećanom prevalencijom CRS-a (Tomassen i sur., 2011.) te, ukoliko je moguće, izbjegavanje alergena kod osoba sklonih alergijama. Medikamentno liječenje sastoji se od primjene lokalnih i sistemskih kortikosteroida i antiobiotske terapije. Primjena lokalnih intranazalnih kortikosteroida (INCS) pokazala je dobar učinak u oba klinička entiteta CRS-a, iako je učinak nešto bolji u CRSwNP (EPOS 2012.). Primjena sistemskih kortikosteroida zbog nuspojava nije preporučljiva u svakodnevnoj praksi. Liječenje antibioticima može se provesti bilo kao kratkoročna ili kao dugoročna terapija, a granicu čini vremenski period od četiri tjedna. Kod pacijenata s CRSsNP kratkoročna terapija antibioticima pokazala se relevantnom samo u liječenju egzacerbacija dok su istraživanja pokazala kontradiktorne rezultate za dugoročno liječenje makrolidima nepolipoidnog oblika bolesti (Wallwork i sur., 2006., Videler i sur., 2011.). U pacijenata s CRSwNP kratkoročna terapija antibioticima imala je malen učinak na veličlinu polipa i postnazalnu sekreciju, dok je dugoročna terapija pokazala umjereni ali dugotrajniji (pri usporedbi sa sistemskim kortikosteroidima) učinak na simptome i veličinu polipa (EPOS 2012.). U izostanku odgovora na konzervativnu terapiju u periodu od tri do šest mjeseci preporuča se kirurško liječenje endoskoposkom operacijom sinusa (ESS).

3.6. KVALITETA ŽIVOTA

Osobe oboljele od CRS-a imaju znatno narušenu kvalitetu života zbog brojnih simptoma koji ih ometaju u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Za ocjenu kvalitete života koriste se uglavnom podatci o subjetkivnim smetnjama pacijenata koje oni označavaja bilo na vizualno analognoj skali (VAS) ili putem validiranih upitnika, od kojih

se koriste Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), Short form 36 upitnik (SF-36), Chronic sinusitis survey (CSS), Rhinosinusitis outcome measure 31 (RSOM-31), Rhinosinusitis Disability Indeks (RSDI) i drugi. SNOT-22 je najčešće korišten validirani, za bolest specifičan, upitnik za ocjenjivanje kvalitete života vezane uz zdravlje i pokazao se najprimjerenijim za ocjenu kvalitete života kod pacijenata s CRS-om (Morley i Sharp, 2006.) te se stoga preporuča njegovo rutinsko korištenje u kliničkoj praksi (Hopkins i sur., 2009.). Metaanaliza 10 studija s 1517 ispitanika bez CRS-a pokazala je srednju vrijednost na SNOT-22 upitniku od 11 ± 9.4 (Farhood i sur., 2015.) dok bi oboljeli od CRS-a imali rezultate SNOT-22 upitnika značajno lošijima (medijan od 53 boda u istraživanju Marambaia i sur. iz 2013.). Težina simptoma može se ocijeniti i na vizualno analognoj skali, a simptome se prema RSTF skupini (eng. *Rhinosinusitis Task Force,* Lanza i Kennedy 1997.) grupira u glavne i sporedne (Tab. 1). Zatim se na liniji dugačkoj 10 cm označava težina svakog pojedinog simptoma, a također se na vizualno analognoj skali može ocjeniti ukupni dojam o težini bolesti i tijek bolesti podijeliti na blagi (VAS 0-3), umjereni (VAS 4-7) i teški (VAS 8-10) (Lim i sur., 2007.). Da je utjecaj CRS-a na kvalitetu života velik, ukazuje činjenica da oboljeli od CRS-a imaju lošiji rezultat SF-36 upitnika od pacijenata s anginom pektoris ili kroničnim zatajenjem srca (Gliklich i Metson 1995.). Nešto lošije kvalitetu života ocjenjuju pacijenti iz skupine CRSsNP, nego oni s nosnim polipima (Poetker

Tablica 1. Podjela simptoma prema RSTF skupini (Lanza i Kennedy, 1997.)

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

i sur., 2007.). Na poboljšanje kvalitete života u najvećoj mjeri može utjecati ESS (endoskopska operacija sinusa) te dovodi do značajnog poboljšanja rezultata SNOT-22 upitnika (Hopkins i sur., 2009.). Istraživanja u Americi pokazala su također i značajan socioekonomski utjecaj CRS-a s procjenjenom godišnjom potrošnjom zdravstvenog sustava na oboljele od CRS-a od 5.78 milijardi dolara (Ray 1999.). Uzevši u obzir i indirektne troškove zbog apsentizma i smanjene radne produktivnosti, uz činjenicu da se godišnje izgubi oko 6 radnih dana po radniku s rinosinuitisom (Murphy i sur., 2002.), troškovi su zapravo znatno veći. Osim na radnu sposobnost simptomi CRS-a mogu utjecati i na emocionalni i socijalni život te dovesti do problema sa spavanjem. Tokom noći zbog nižeg položaja glave i pada razine kortizola dolazi do pojačane kongestije nosne sluznice

što ometa disanje i utječe na kvalitetu sna, također i sistemni upalni čimbenici (IL-1, TNF) imaju negativan učinak na regulaciju sna (Alt i sur., 2013., Alt i Smith 2013.). Osobe su stoga iscrpljene, lošije koncentracije i smanjene produktivnosti što se odražava na njihovo psihičko osjećanje. Brojna istraživanja potvrdila su povezanost depresije i anksioznosti sa CRS-om (Wasan i sur., 2007.). Iako nema korelacije između nosno specifičnih simptoma SNOT-22 upitnika s osjećajem depresije i anksioznosti, postoji korelacija između osjećaja depresije i anksioznosti s pitanjima iz SNOT-22 upitnika koja se odnose na generičke pokazatelje kvalitete života (Nanayakkara i sur., 2013.). Veliki problem istraživanja koja povezuju psihičke komorbiditete s CRS-om leži u činjenici da su ona pretežito presječnog tipa te se ne može zaključivati o vremenskom slijedu te o uzročno posljedičnoj vezi. Konačno, teško je reći jesu li psihički komorbiditeti uzrok lošijem ocjenjivanju simptoma CRS-a ili isti vremenom imaju posljedicu na bolesnikovo psihičko osjećanje.

3.7. ASTMA I CRS

Kao vrlo čest komorbiditet kod CRS-a dijagnosticira se astma što potkrijepljuju brojna istraživanja (Jarvis i sur. 2012.), međutim njihova točna interakcija i dalje nije u potpunosti poznata. Astma je stanje u kojem postoji hiperreaktivnost dišnog puta koja rezultira reverzibilnom bronhokonstrikcijom te pojačanom produkcijom sluzi s iznenadnim napadima kašlja, osjećaja nedostatka zraka i ekspiratornom sipnjom. Podatci o prevalenciji, iako neujednačeni, kažu da od 36% do 50% oboljelih od CRS-a istovremeno ima i astmu (Matsuno i sur., 2008. Ponikau i sur., 2003.), a u onih koji nemaju dijagnosticiranu astmu postoji značajna hiperreaktivnost bronha na provokacijski test metakolinom (Ponikau i sur., 2003.). Smatra se kako postoji značajna povezanost između patologije gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava (Meltzer i sur., 2004.), a ta tvrdnja objašnjena je teorijom ujedinjenih dišnih putova (*united airways disease*, Passalacqua i sur., 2001.) koja kaže da je dišni sustav sjedinjen morfološki i funkcionalno (Ciprandi i sur., 2012.). Zadebljanje bazalne membrane, ljuštenje epitela i eozinofilna upala karakteristike su histološke slike i kod astme i kod CRS-a (Ponikau i sur., 2003.), baš kao i pronalazak istih tipova citokina (Hamilos i sur., 1995) što nas upućuje na isti patofiziološki mehanizam u obje bolesti. Budući da su u krvi pronađeni isti proimflamatorni faktori, smatra se da astma i CRS djeluju međusobno i sistemskim putem (Braunstahl i Fokkens, 2003.), a koštana srž izvorom je upalnih stanica (eozinofila, bazofila, mastocita) koje podržavaja kroničnu upalu (Denburg 1999.). Bez obzira, ostaje nejasno potencira li rinosinuitis nastanak astme ili su oba entiteta zapravo manifestacija istog upalnog procesa u podlozi tih bolesti (Ciprandi i sur., 2012.). Obzirom na međuovisnost astme i CRS-a, njihovih patofizioloških mehanizama, jedinstvenosti i kontinuiteta sluznice dišnog sustava kojeg zahvaćaju, opravdano se postavlja pitanje ima li astma učinka na simptome i kvalitetu života u pacijenata s CRS-om. Istraživanja su jasno pokazala

negativan učinak CRS-a na kvalitetu života, a u kojoj mjeri na kvalitetu života djeluje komorbiditetna astma govori manji broj istraživanja unatoč učestalom pojavljivanju obje bolesti u istih pacijenata. Pokazalo se da oboljeli od polipoidnog oblika CRS-a s astmom imaju lošije radiološke rezultate (Lund Mackay skor), teži stupanj nosne opstrukcije i hiposmije (Pearlman i sur., 2009.; Lin i sur., 2011.; Zhang i sur. 2011.; Dunlop i sur., 1999.), a dovodi li do toga astma ili s astmom često povezane alergije i polipoidni fenotip CRS-a zbog jače upale teško je zaključiti.

4. RADNA HIPOTEZA

U našem istaživanju postavljamo hipotezu da astma kao komorbiditet ima značajan utjecaj na kvalitetu života i profil simptoma kod pacijenata oboljelih od CRS-a.

5. CILJ RADA

Kako su istraživanja pokazala povećanu prevalenciju astme u oboljelih od CRS-a i pozitivnu korelaciju između težine astme i kliničke i radiološke prezentacije bolesti (Lin i sur., 2011) cilj ovog rada bila je daljnja evaluacija razlika u intenzitetu pojedinih simptoma i redukcije određenih aspekata kvalitete života u skupine CRS-a s astmom i bez nje.

6. ISPITANICI I METODE

U ovom presječnom istraživanju, odobrenom od strane Etičkog povjerenstva Kliničko bolničkog centra Sestre milosrdnice, podatci o pacijentima su prikupljani od 1. siječnja 2013. do 31. siječnja 2015. godine. Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju bili su oboljeli od CRS-a upućeni na evaluaciju bolesti i razmatranje potrebe kirurškog liječenja nakon izostanka odgovora na dugoročnu medikamentoznu terapiju. U sklopu obrade pacijentima je napravljena CT snimka paranazalnih sinusa, a prije toga su ispunili SNOT-22 i VAS upitnik za ocjenu simptoma. SNOT-22 upitnik (Tab. 2) ocjenama od 0 do 5 vrednuje simptome iz pet područja: nosni simptomi, paranazalni simptomi, poteškoće sa spavanjem, socijalni i emocionalni problemi, a upitnik se sastoji od ukupno 22 pitanja s maksimumom od 110 mogućih bodova pri čemu veći broj bodova znači lošji učinak na kvalitetu života. Ispitanici dodatno mogu zabilježiti za njih najvažnije simptome, a rezultati se prikazuju kao ukupni rezultat i rezultati za simptome označene najvažnijim. Individualni glavni i sporedni simptomi (Tab. 1.) prema Rhinosinusitis Task Force skupini (Lanza i Kennedy, 1997.) ocijenjeni su na vizualno analognoj skali tako da su ispitanici označili na liniji dugačkoj 10 cm težinu pojedinog simptoma. Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su postavljena dijagnoza CRS-a po EPOS-ovim kriterijima, dob veća od 18 godina, informirani pristanak i nedostatan odgovor na dugoročno konzervativno liječenje u skladu s EPOS-ovim smjernicama.

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

Iz istraživanja su isključene trudnice, pacijenti s pozitivnom anamnezom traume lica, cističnom fibrozom, tumorima nosa i paranazalnih sinusa, primarnom cilijarnom diskinezijom ili sa sistemskom granumolatoznom bolešću koja zahvaća nos ili sluznicu sinusa. Za svakog ispitanika zabilježena je detaljna povijest bolesti o simptomima, pratećim bolestima, prijašnjoj i trenutnoj terapiji. Temeljem povijesti bolesti i trenutno korištene terapije, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, u onu oboljelih od CRS-a s astmom i skupinu bez astme kao komorbiditeta. Postojanje alergije utvrđeno je skin prick testom ili dokazivanjem specifičnih IgE protutijela u posljednih pet godina. U ispitanika s dokazanom alergijom na pelud, upitnici i CT snimanje napravljeni su najmanje dva mjeseca nakon sezone alergena na koji su osjetljivi. CT visoke rezolucije paranazalnih sinusa snimljen je mutlidetektorskim CT uređajem koji je snimao slojeve debljine 0,5mm (46mA; 120kV; 9.78mGy, FOV= 200mm). Od brojnih opcija za bodovanje radiološkog nalaza, najboljim i najpouzdanijim se pokazao Lund Mackay-ov sustav bodovanja (Hopkins i sur., 2007.) kojim smo se koristili. Svakom sinusu dodjeljuju se bodovi 0,1 i 2 za prozračan, djelomično opacificiran i potpuno opacificiran sinus i bodovi 0 i 2 za prohodan odnosno neprohodan osteomeatalni kompleks što ukupno može iznositi 24 boda. (Tab. 3.). Za statističku obradu koristili smo SPSS statistički program, a da bismo usporedili skupine ispitanika usklađene u parove (s astmom i bez astme) koristili smo se neparametrijskim Wilcoxonim testom usklađenih parova (Wilcoxon Signed-Rank Test), budući da su podatci koje smo obrađivali nakon analize Kolmogorov Smirnov-im test testom pokazali nepravilnu raspodjelu. Za usporedbu ukupnog SNOT-22 rezultata i LMS rezultata prilikom usporedbe svih ispitanika s astmom i bez astme, bez njihovog uparivanja koristili smo Mann Whitney U test za neovisne uzorke.

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	0-12	0-12

7. REZULTATI

Sveukupno je u istraživanju sudjelovalo 256 ispitanika s CRS-om koji su bili u razmatranju za kirurško liječenje. Podatci za čitavu skupinu prikazani su u tablici 4. Za 6 ispitanika nije postojao podatak o statusu astme, tako da smo za selekciju parova birali između preostalih 250 ispitanika od kojih je 65 (26%) bolovalo od astme, a 185 (74%) nije imalo astmu kao komorbiditet. Skupine s astmom i bez astme smo ujednačavali u parnom testu sa svrhom izjegavanja utjecaja fenotipa CRS-a, spola, dobi (±5 god.) i alergije na rezultate usporedbe te smo za svakog od 65 ispitanika s astmom tražili odgovarajući par prema navedenim

kriterijima iz skupine bez astme. Konačno smo dobili 60 parova (31 muškarac i 29 žena) od kojih su 49 imali zadovoljene sve kriterije uparivanja, a preostalih 11 nije se podudaralo u alegrijskom statusu te ih je bilo nešto više s alergijom u skupini s astmom (66.1% u odnosu na 50.8%). Dobna raspodjela ispitanika bila je između 23 i 78 godina. Podatci za parove prikazani su u tablici 5. Uspoređujući podatke za SNOT-22 upitnik između parova (Tab. 6) nije se pokazala statistički značajna razlika, kako u ukupnom rezultatu (46.45 za skupinu s astmom i 43.52 za skupinu bez astme, p<0,357; Graf 1.), tako niti prilikom ocjenjivanja pojedinačnih simptoma, izuzev ocjene za miris i okus gdje je postojala statistički značajna razlika (p<0,016). Granično signifikantnim su se pokazale razlike između parova prilikom ocjene na SNOT-22 upitniku za usnivanje i jutarnji umor (p<0,053 odnosno p<0,069). Također je analiza podataka između parova prikupljenih putem ocjene tegoba na vizualno analognoj skali (Tab. 7) pokazala statistički značajnu razliku za njuh, gdje su u skupini s astmom ispitanici prijavljivali lošije rezultate (p<0,013; Graf 3), ali za ostale tegobe ocjenjene vizualno analognom skalom nije bilo značajnih razlika. Usporedbom LM skora između parova nije se našla statistički značajna razlika (13.18 u skupini s astmom i 12.13 u skupini koja nije imala astmu, p<0,185; Graf 2). Značajna je razlika u LM skoru postojala prilikom usporedbe svih ispitanika s astmom i bez astme, bez njihovog uparivanja (13.06 kod skupine s astmom i 8.83 bez astme, p<0,000), ali se ona nakon analize podataka za usklađene parove izgubila. Također, gledajući podatke za čitavu skupinu ispitanika (Tab. 4) bez njihovog uparivanja primjećuje se da je više onih s polipima u skupini s astmom (64.2% u odnosu na 29.7% bez astme) kao i alergijom (67.2% odnosno 28.2% kod onih bez astme).

Tablica 4. Podatci za čitavu skupinu ispitanika.

		ASTMA	**BEZ ASTME**
N		65	185
Polipi		42 (64.2%)	55 (29.7%)
Alergija		43 (67.2%)	51 (28.2%)
Spol	**M**	34 (52.3%)	89 (48.1 %)
	Ž	31 (47.7%)	96 (51.9%)
Dob		46.28 (±14.36)	45.35 (±13.96)
Snot-22 (p<0,328)		45.66 (±18.37)	43.15 (±18.46)
LM skor (p<0,000)		13.06 (±6.84)	8.83 (±5.71)

Tablica 5. Podatci za parove.

		ASTMA	**BEZ ASTME**
N		60	60
polipi		39 (65%)	39 (65%)
spol	**M**	31 (51.7%)	31 (51.7%)
	Ž	29 (48.3%)	29 (48.3%)
alergija		39 (66.1%)	30 (50.8%)
Dob		46.64 (±13.88)	47.60 (±14.30)
SNOT-22 (p<0,357)		46.45 (±18.305)	43.52 (±17.825)
LM skor (p<0,185)		13.18 (±6.771)	12.13 (±5.870)

Tablica 6. Usporedba rezultata za SNOT-22 upitnik između parova s astmom i bez astme (BA).

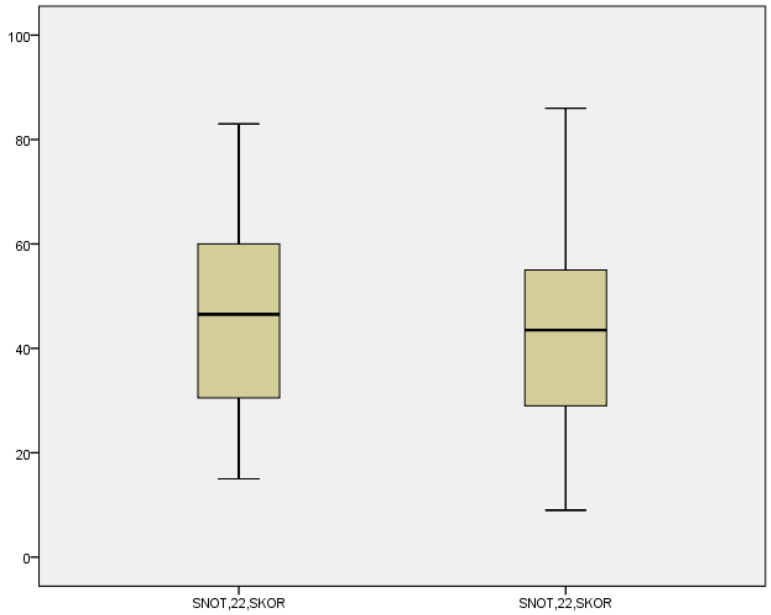
SNOT-22 SIMPTOM	SKUPINA S ASTMOM	SKUPINA BEZ ASTME
Ispuhivanje	**3,18** (±1,408)	**3,20** (±1,493)
Kihanje	**2,00** (±1,562)	**2,17** (±1,659)
Nosna sekrecija	**2,80** (±1,645)	**2,83** (±1,787)
Opstrukcija	**3,85** (±1,273)	**4,00** (±1,365)
Miris i okus*	**3,68** (±1,846)	**3,07** (±1,990)
Kašalj	**2,20** (±1,695)	**1,70** (±1,720)
Postnazalna sekrecija	**3,07** (±1,604)	**3,23** (±1,588)
Gusti sekret	**2,47** (±1,682)	**2,70** (±1,589)
Punoća u ušima	**1,77** (±1,533)	**1,85** (±1,793)
Vrtoglavice	**1,02** (±1,408)	**1,02** (±1,490)
Bol u uhu	**0,33** (±0,896)	**0,43** (±1,031)
Bol/pritisak u licu	**1,90** (±1,811)	**2,15** (±1,764)
Usnivanje	**1,77** (±1,872)	**1,08** (±1,576)
Buđenje noću	**2,15** (±1,706)	**1,88** (±1,738)
Nedostatak sna	**2,43** (±1,640)	**1,93** (±1,831)
Jutarnji umor	**2,03** (±1,707)	**1,53** (±1,631)
Umor	**1,83** (±1,575)	**1,82** (±1,642)
Fizička produktivnost	**1,93** (±1,539)	**1,78** (±1,552)
Smanjena koncentracija	**1,30** (±1,357)	**1,47** (±1,478)
Frustracija	**2,65** (±1,885)	**3,05** (±1,455)
Žalost	**1,35** (±1,783)	**1,18** (±1,557)
Osramoćenost	**1,05** (±1,651)	**1,20** (±1,715)

*p<0,016

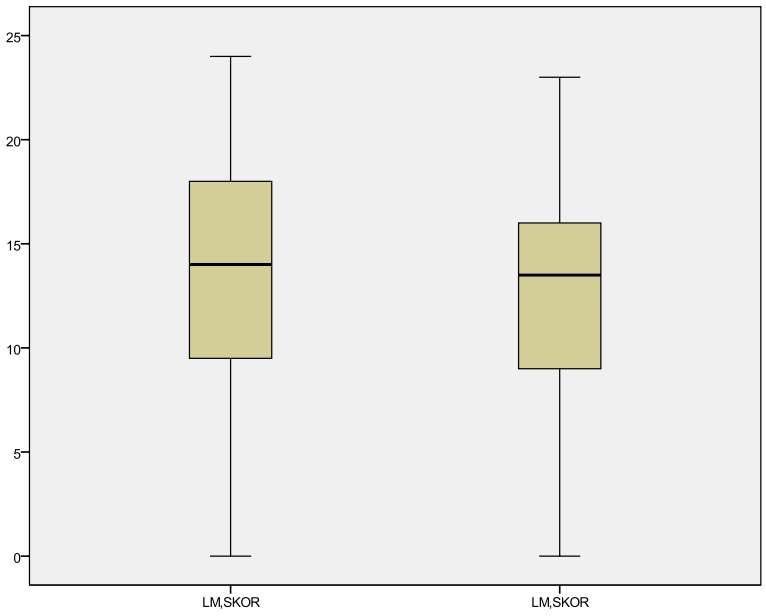
Tablica 7. Usporedba rezultata ocjenjenih na vizualno analognoj skali između skupina s astmom i bez astme.

VAS SIMPTOM	SKUPINA S ASTMOM	SKUPINA BEZ ASTME
Nosna sekrecija	**5,557** (±3,264)	**5,429** (3,162)
Postnazalna sekrecija	**5,469** (±3,281)	**6,060** (±3,133)
Začepljenost	**7,171** (±2,723)	**7,400** (±2,870)
Smanjen osjet mirisa*	**7,123** (±3,715)	**6,018** (±3,949)
Bolnost ili pritisak u području lica	**3,454** (±3,412)	**3,856** (±3,439)
Osjećaj punoće u licu	**3,111** (±3,273)	**3,147** (±3,548)
Glavobolja	**3,708** (±3,564)	**2,877** (±3,466)
Bol zuba	**1,045** (±2,387)	**1,113** (±2,439)
Umor	**3,120** (±2,861)	**3,210** (±3,281)
Bol/pritisak u uhu	**1,825** (±2,658)	**2,209** (±2,965)
Temperatura	**0,303** (±1,446)	**0,071** (±0,295)
Zadah iz usta	**1,642** (±2,506)	**1,626** (±2,842)
Kašalj	**3,440** (±3,053)	**2,852** (±3,163)
Svrbež nosa	**3,246** (±3,522)	**3,058** (±3,435)
Kihanje	**3,743** (±3,249)	**3,680** (±3,303)
Suzenje	**3,078** (±3,184)	**2,621** (±3,280)

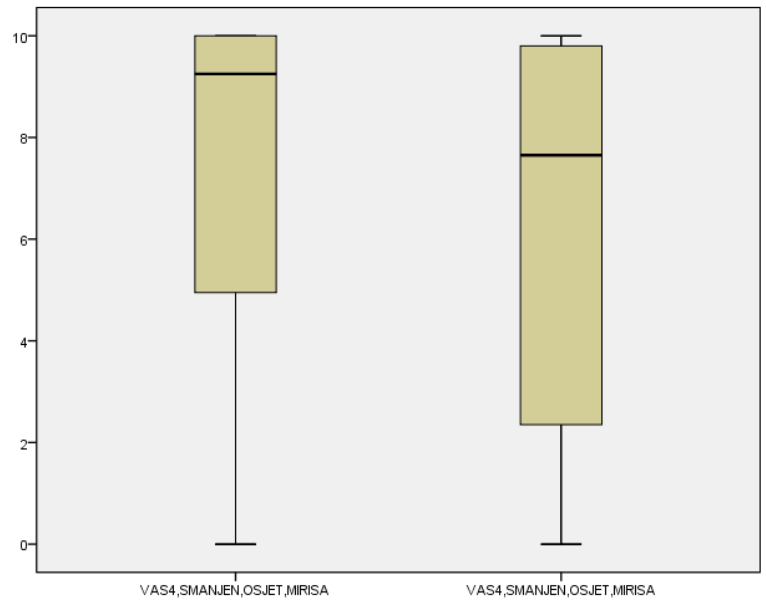
*p<0,013



Graf 1. Prikaz SNOT-22 rezultata za skupinu s astmom (lijevo, 46.45 ± 18.305) i skupinu bez astme (desno, 43,52 ± 17.825), uz p<0,357



Graf 2. Prikaz Lund Mackay rezultata za skupinu s astmom (lijevo, 13.18 ± 6.77) i bez astme (desno, 12.13 ± 5.87) uz p<0,185



Graf 3. Usporedba rezultata za ocjenu problema s njuhom na vizualno analognoj skali između skupine s astmom (lijevo, 7,12 ± 3,71) i skupine bez astme (desno, 6,01 ± 3.94) uz p<0,013

8. RASPRAVA

Veliki broj istraživanja povezuje astmu i CRS o čemu svjedoče epidemiološki podatci koji kažu da 50% pacijenata s CRS-om istovremeno boluje i od astme (Matsuno i sur., 2008.), kao i činjenica da 91% pacijenata s CRS-om ima astmu ili hiperreaktivnost dišnih putova (Ponikau i sur., 2003.). S druge strane čak 80% pacijenata koji boluju od astme ima radiološke promjene koje govore u prilog sinuitisa (Slavin 1992.). U ovom istraživanju cilj je bio napraviti daljnju evaluaciju međuodnosa astme i CRS-a kod pacijenata koji nisu pokazali dostatan odgovor na medikamentoznu terapiju.

Pregledom literature pokazalo se kako pacijenti s CRS-om koji boluju od astme imaju lošije **radiološke pokazatelje bolesti** (Lund Mackay Score, LMS). Tako su Lin i sur. 2011. u svom istraživanju dobili LMS od 9.7, 11.6 i 15.6 za grupu bez astme, s umjerenom astmom i teškom astmom gdje je u potonjoj postojala statistički značajna razlika u odnosu na prvu ($P<0.05$) i drugu skupinu ($P<0.01$), ali nakon što su napravili stratifikaciju s obzirom na postojanje polipa ta se razlika u radiološkoj ocjeni između skupina s astmom i bez astme izgubila. Značajne razlike u radiološkom nalazu između skupina s astmom i bez astme potvrdili su i Kountakis i Bradley 2003. s rezultatima LMS-a od 18.6 kod oboljelih od astme u usporedbi s 11.7 u skupini bez astme ($P<0,000006$). Rezultati Perry-a i Kountakis-a iz 2003. pokazali su kako skupina s astmom ima LMS od 17.6 u usporedbi sa skupinom bez astme gdje je iznosio 11.8, a Alobid i sur. 2005. dokazali su da astma kod pacijenata s nosnom polipozom rezultira lošijim radiološkim nalazima (LMS 20.2 odnosno 17.8 za skupinu s nosnim polipima i astmom odnosno skupinu s nosnim polipima bez astme, $p<0.05$). Bresciani i sur. 2001., također su utvrdili da oni s teškom astmom imaju značajno lošiji CT nalaz ($P<0.0005$) kao i kliničku sliku ($P<0.05$) u odnosu na one s umjerenom astmom. Smith i sur. 2005. u svom istraživanju objavljuju CT rezultat kod skupine s astmom od 15.0 odnosno 10.0 u skupini bez astme, $P<0.0001$, međutim nisu dokazali utjecaj astme na kvalitetu života u RSDI (eng. *The Rhinosinusitis Disability Index*) i CSS (eng. *Chronic Sinusitis Survey*) upitniku, kako preoperativno tako i postoperativno (RSDI $P=0.348$, $P=0.190$ odnosno CSS $P=0.846$, CSS $P=0.700$). Suprotno spomenutim studijama, Dhong i sur. su 2006. zaključili da astma nema utjecaja na ukupni CT rezultat (LMS od 14.33 u skupini s astmom i 12.88 u skupini bez astme uz $p=0,099$), iako su zapazili da je omjer zahvaćenosti etmoidnog sinusa u odnosu na ukupni LMS rezultat značajno veći u skupini s astmom (E/T 0.421 u odnosu na 0.323 u skupini bez astme, $p<0.001$) što je potvrdilo i istraživanje Bresicani-ja i sur. 2011. U našem istraživanju prilikom usporedbe čitave skupine s astmom s onom bez astme, bez stratifikacije po spolu, dobi, alergiji i fenotipu, razlika u radiološkom nalazu pokazala se statistički značajnom (13.06 kod skupine s astmom i 8.83 bez astme, $p<0,000$), međutim nakon stratifikacije nismo pronašli statistički značajnu razliku u radiološkom nalazu između

skupina parova (13.18 u skupini s astmom i 12.13 u skupini koja nije imala astmu, p<0,185).

Hipotetiziramo da razliku čini jedan od čimbenika posredne povezanosti po kojemu smo radili uparivanje, a moglo bi se raditi o polipoidnom fenotipu CRS-a ili alergijskom rinitius koji se u većoj mjeri javljaju kod oboljelih od astme (Lin i sur., 2011.). Tako Smith i sur. 2005. istražuju utjecaj nosnih polipa na CT nalaz i dobivaju signifikantno lošiji rezultat kod skupine s polipima, ali i bolje pokazatelje kvalitete života dok se u njihovom istraživanju nije pokazalo da alergija ima utjecaja na CT nalaz (p=0.643). S druge strane Newman i sur., 1994. objavljuju da astma, IgE protutijela na specifične alergene i eozinofilija direktno koreliraju s uznapredovalim CRS-om, a Ramadan i sur., 1999. dobili su da je LMS značajno lošiju u skupini atopičara (p=0.03), i tako potvrdili utjecaj alergijske osjetljivosti na lošiji CT nalaz. Prema rezultatima našeg istraživanja čini se da **astma nema utjecaja na lošiji radiološki nalaz** kod pacijenata s CRS-om iako je potrebno detaljnije istražiti koji čimbenik povezan s astmom (polipi, alergija) može djelovati kao čimbenik posredne povezanosti i na taj način indirektno dovesti do lošijih radioloških pokazatelja bolesti. Svejedno, valja spomenuti da, iako objektivan, CT nalaz zapravo ne pokazuje korelaciju sa subjektivnim simptomima koje pacijenti ocjećaju (Krouse JH. 2000.) i stoga činjenica da astma i radiološki pokazatelji ne koreliraju ne mora značiti da astma nema učinka na kvalitetu života oboljelih. Nadalje, potrebno je promotriti kako su obje skupine ocjenjivale težinu svojih simptoma u dosadašnjim ali i u našoj studiji koristeći različite upitnike za ocjenu kvalitete života.

Promatrajući **kvalitetu života** kod oboljelih od astme i CRS-a, Bresciani i sur. 2001. utvrdili su da postoji statistički značajna razlika u ocjeni **ukupnih** simptoma (boli/pritiska u licu, glavobolje, nosne začepljenosti, curenja iz nosa i poremećaja njuha) na vizualno analognoj skali između oboljelih od CRS-a s teškim i onih s blagim do umjerenim oblikom astme (P<0.05). Isto tako su oni iz skupine s teškom astmom imali rezultat na vizualno analognoj skali za bol/pritisak u licu, glavobolju, nosnu začepljenost, curenje iz nosa, poremećaj njuha i ukupnu ocjenu simptoma signifikatno većim (58% s teškom astmom u odnosu na 8.6% s umjerenom imalo je zbroj bodova veći od 20 što ih je svrstavalo u teži oblik CRS). Seybt i sur. 2007. godine našli su da astma kao komorbiditet CRS-a negativno utječe na funkciju njuha (26% s astmom prijavilo poteškoće s njuhom u usporedbi sa 6% onih bez astme, p=0.001) i na nosnu začepljenost (85% kod astme u odnosu na 60% bez astme, p =0,027). Alobid i sur. 2004. zaključuju da kod pacijenata s polipima astma ima negativan učinak na kvalitetu života u pogledu fizičkog i mentalnog funkcioniranja, kao i izraženiju nosnu opstrukciju i gubitak osjeta njuha (p<0.05), a negativan učinak astme na kvalitetu života potvrdili su i Radenne i sur. 1999. Suprotno, Kountakis i sur. 2002. nisu ustanovili negativan utjecaj astme na rezultate SNOT-22 upitnika (rezultat od 49.6 bodova u skupini s astmom odnosno

44.9 u skupini bez astme, p = 0.238). U skladu s navedenim također se u našoj studiji nije pokazalo da astma ima značajan učinak na kvalitetu života oboljelih od CRS-a, niti na ukupne niti na pojedinačne rezultate SNOT-22 upitnika i VAS ocjenu simptoma, osim za **ocjenu osjetila njuha.** Oboljeli od astme prijavljivali su statistički značajan lošiji rezultat (p<0,013) što je u skladu s prethodnim istraživanjima gdje je ocjenjivana olfaktorna funckija oboljelih od astme i CRS-a (Kountakis i sur., 2002., Alobid i sur. 2011., Seybt i sur. 2007., Perry i Kountakis 2003.). Klasično se poremećaji njuha u CRS-u objašnjavaju nosnom blokadom, odnosno fizičkom zaprjekom prolasku mirisnih molekula do olfaktorne sluznice (Rhee i sur. 2001.), ali sve se više pridaje važnosti samom upalnom učinku u sluznici koji vodi do degenerativnih promjena neurosenzornog epitela. Isto tako upala ometa ravnotežu koncentracije iona u sluznici i osmotske tlakove što remeti stvaranje signala i njihov prijenos neurosenzornim epitelom (Paysan i Breer, 2001.). Da je upala jače izražena kod oboljelih od astme svjedoči analiza Brescianija i sur. iz 2000. koji su našli da kod blage do umjere astme postoji signifikantna korelacija između broja eozinofila u perifernoj krvi i rezultata ocjene težine simptoma i CT nalaza, dok su Kern i sur., 2000. godine našli da u oboljelih od CRS-a, olfaktorna sluznica sadrži više upalnih čimbenika u usporedbi s pacijentima s normalnom sluznicom i normalnim rezultatima testova osjetila njuha.

Kountakis i sur. identificirali su pet mogućih mehanizama kojima bi se objasnio **odnos astme i CRS-a.** Prva hipoteza je aspiracija sekreta iz gornjeg dijela dišnog sustava koji bi onda mogao imati utjecaja na donje dišne potove, međutim testovi s radionuklidima nisu potvrdili tu teoriju. Rinosinuitisom potaknuta stimulacija vagusa preko nosno plućnog refleksa koja bi rezultirala bronhokonstrikcijom druga je teorija, a opstrukcija nosa s posljedičnim disanjem na usta, produkcija bakterijskih toksina u zahvaćenim sinusima i upala u sinusma koja dovodi do sistemske produkcije citokina također su moguća objašnjenja. Potonja je dobila i najviše potpore budući da je utvrđena uloga leukotriena koji predisponiraju bronhokonstrikciju, pojačanu produkciju sluzi, vaskularnu permeabilnost i inhibiciju cilijarnog sustava te stoga preostaje zaključiti da su astma i rinosinuitis manifestacija istog upalnog procesa u podlozi obje bolesti (Ciprandi i sur., 2012.) koje su klinički i patozifiološki promatrano teško odvojive jedna od druge.

9. ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da: 1. astma nema učinka na lošiji CT nalaz kod oboljelih od CRS-a, **2.** astma nema negativnog učinka na pokazatelje kvalitete života prema SNOT-22 upitniku i VAS ocjeni glavnih i sporednih simptoma kod oboljelih od CRS-a, osim za **3.** ocjenu osjetila njuha koje je kod oboljelih od astme signifikatno narušeno. U skladu s navedenim, možemo odbaciti radnu hipotezu da astma kao komorbiditet ima značajan utjecaj na kvalitetu života i profil simptoma kod pacijenata oboljelih od CRS-a.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem na prvom mjestu mentoru prof. dr. sc. Liviju Kalogjeri za vodstvo tijekom pisanja dipomskog rada, za savjete i strpljenje za sve moje upite. Također velika zahvala ide i mojim roditeljima i ostatku obitelji koji su mi bili velika podrška tokom studiranja i koji su mi omogućili sve kako bi studentski dani bili što ugodniji. Hvala i mojim prijateljima koji su uvijek imali razumijevanja za moje obveze i hvala mojoj djevojci koja je od početka studija bila uz mene kad god je bilo potrebno i pomagala svojim savjetima. Svaki moj položen ispit i njihov je uspjeh.

11. LITERATURA

1. Alobid, I., Benítez, P., Bernal-Sprekelsen, M., Guilemany, J. M., Picado, C., & Mullol, J. (2005) The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. Quality of life research, 14(3), 789-793.
2. Alobid, I., Cardelus, S., Benitez, P., Guilemany, J. M., Roca-Ferrer, J., Picado, C., ... & Mullol, J. (2011) Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. Rhinology, 49(5), 519-524.
3. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. (1998.) Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. The Laryngoscope; 108(12):1816-23.
4. Alt AJ, Smith TL (2013) Chronic rhinosinusitis and sleep: a contemporary review. *Int Forum Alergy Rhinol*, 3:941-949
5. Alt AJ, Smith TL, Mace J (2013) Sleep Quality and Disease Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 123:2364–2370.
6. Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. (2009) Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. Clin Otolaryngol.; 34(6):518-25.
7. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P.(2001) Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology.; 107(4):607-14.
8. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. (2008) Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol.;8(1):34-8.
9. Bhattacharyya, N. (2006) Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, *116*(S110), 1-22.
10. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. (2001) Allergic rhinitis and its Impact on Asthma. The Journal of allergy and clinical immunology; 108(5 Suppl):S147-334
11. Braunstahl, G.-J. and Fokkens, W. (2003) Nasal involvement in allergic asthma. Allergy, 58: 1235–1243.
12. Chen Y, Dales R, Lin M.(2003) The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. Laryngoscope; 113(7):1199-205.
13. Ciprandi, G., Caimmi, D., Miraglia del Giudice, M., La Rosa, M., Salpietro, C., & Marseglia, G. L. (2012) Recent Developments in United Airways Disease.*Allergy, Asthma & Immunology Research*, *4*(4), 171–177.
14. Collins JG, Blackwell DL, Tonthat L, Shashy RG, Moore EJ, Weaver A, et al. (1997) Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992 Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 1997 Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota The role of nasal endoscopy in outpatient management. Vital Health Stat 10. 130(194):1-89.
15. Denburg, J. (1999) The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. Allergy, 54: 73–80.
16. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. (1999) The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. American journal of rhinology.; 13(4):261-5.
17. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. (2009) A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. Clin Otolaryngol. 34(5):467-9.
18. Gliklich RE, Metson R. (1995) The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngol Head Neck Surg.;113(1):104-9.
19. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. (1995) Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology.;96(4):537-44.

20. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A,Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. (2011) Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA2LEN study. Allergy; 66(9):1216-23
21. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. (2007) The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.; 137(4):555-61.
22. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. (2009) Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol; 34:447–454.
23. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. (2009.): Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope;119(12):2459-65.
24. Hsu J, Avila PC, Kern RC, et al. (2013) Genetics of chronic rhinosinusitis: State of the field and directions forward. J Allergy Clin Immunol 131:977–993
25. Jarvis, D., Newson, R., Lotvall, J., Hastan, D., Tomassen, P., Keil, T., Gjomarkaj, M., Forsberg, B., Gunnbjornsdottir, M., Minov, J., Brozek, G., Dahlen, S. E., Toskala, E., Kowalski, M. L., Olze, H., Howarth, P., Krämer, U., Baelum, J., Loureiro, C., Kasper, L., Bousquet, P. J., Bousquet, J., Bachert, C., Fokkens, W. and Burney, P. (2012) Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA^{2}LEN survey in Europe. Allergy, 67: 91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
26. Kern RC. (2000) Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. Laryngoscope, 110: 1071-1077
27. Kountakis, S. E., & Bradley, D. T. (2003) Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. American journal of rhinology, 17(4), 215-219.
28. Krause HF. (2003) Allergy and chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head & Neck Surgery; 128(1):14-6.
29. Krouse JH (2000). Computed tomography stage, allergy testing, and quality of life in patients with sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg; 123: 389‑392.
30. Lange B, Holst R, Thilsing T, Baelum J, Kjeldsen A. (2013) Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. Clin Otolaryngol.; 38(6):474-80
31. Lanza, D. C., & Kennedy, D. W. (1997) Adult rhinosinusitis defined. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 117(3 suppl), S1-S7.
32. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. (2007) The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 45:144-147.
33. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. (2011) Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy.;25(4):205-8.
34. Marambaia, P. P., Lima, M. G., Santos, K. P., Gomes, A. D. M., Sousa, M. M. D., & Marques, M. E. D. M. (2013) Evaluation of the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis by means of the SNOT-22 questionnaire. Brazilian journal of otorhinolaryngology, 79(1), 54-58. ISO 690
35. Martino DJ, Prescott SL. (2010) Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. Allergy.; 65(1):7-15.
36. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, Okubo T, Takatani K, Ueno T, et al. (2008) Asthma and sinusitis: association and implication. Int Arch Allergy Immunol.; 147(1):52-8.

37. Meltzer, E. O., & Hamilos, D. L. (2011) Rhinosinusitis Diagnosis and Management for the Clinician: A Synopsis of Recent Consensus Guidelines.*Mayo Clinic Proceedings*, *86*(5), 427–443.
38. Morley AD, Sharp HR. (2006) A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? Clin Otolaryngol. 31(2):103-9
39. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. (2002) Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. Otolaryngol Head Neck Surg.;127(5):367-76
40. Nanayakkara JP1, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. (2013) The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. Eur Arch Otorhinolaryngol.;270(4):1361-4.
41. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips DC, et al. Chronic sinusitis: Relationship of computedtomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. JAMA. 1994; 271:363–367. [PubMed:8283586]
42. Passalacqua, G., Ciprandi, G., & Canonica, G. W. (2001) The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *1*(1), 7-13.
43. Paysan J, Breer H: Molecular physiology of odor detection (2001) Current views. Pflugers Arch Euro J Physiol 441:579-586.
44. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, et al. (2009) Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. American journal of rhinology & allergy.;23(2):145-8.
45. Perry, B. F., & Kountakis, S. E. (2003) Subjective improvement of olfactory function after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *American journal of otolaryngology*, *24*(6), 366-369.
46. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. (2007) Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. American journal of rhinology.; 21(1):84-8.
47. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. (2003) Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? The Journal of allergy and clinical immunology; 112(5):877-82
48. Radenne, F., Lamblin, C., Vandezande, L. M., Tillie-Leblond, I., Darras, J., Tonnel, A. B., & Wallaert, B. (1999) Quality of life in nasal polyposis. Journal of allergy and clinical immunology, 104(1), 79-84. ISO 690
49. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, et al. (2009) Correlation of allergy and severity of sinus disease. AJR Am J Roentgenol. 13:345–347.
50. Rhee CS, Kim DY, Won TB, et al (2001) Changes of nasal function after temperature-controlled radiofrequency tissue volume reduction for the turbinate. Laryngoscope 111:153-158.
51. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, et al. (2011) Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. The Journal of allergy and clinical immunology.;128(1):66-72 e1.
52. Schiller JS, Lucas JW, Ward BW, Peregoy JA. (2012) Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 10(252).
53. Seybt, M. W., McMains, K. C., & Kountakis, S. E. (2007) The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. Ear, nose & throat journal, 86(7), 409.
54. Slavin RG. (1992) Asthma and sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 90:534–537.
55. Smith, T. L., Mendolia-Loffredo, S., Loehrl, T. A., Sparapani, R., Laud, P. W. and Nattinger, A. B. (2005) Predictive Factors and Outcomes in Endoscopic Sinus Surgery for Chronic hinosinusitis. The Laryngoscope, 115: 2199–2205.

56. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. (2009) Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology.; 124(1):37- 42.
57. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. (2011) Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology.
58. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. (2011) Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Allergy.;66(11):1457-68
59. Vuillermin PJ, Ponsonby AL, Saffery R, Tang ML, Ellis JA, Sly P, et al. (2009) Microbial exposure, inter feron gamma gene demethylation in naive T-cells, and the 247 Supplement 23. risk of allergic disease. Allergy.; 64(3):348-53.
60. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ.(2005) Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology.: 19(1):91-6.
61. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. (2006) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. The Laryngoscope.;116(2):189-93.
62. Wasan A, Fernandez E, Jamison RN, Bhattacharyya N. (2007) Association of anxiety and depression with reported disease severity in patients undergoing evaluation for chronic rhinosinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol.;116(7):491-7)
63. Winstead, W., & Barnett, S. N. (1998) Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 119(5), 486-491.
64. Wytske J. Fokkens ; Valerie J. Lund ; Joachim Mullol ; Claus Bachert ; Isam Alobid ; Fuad Baroody ; Noam Cohen ; Anders Cervin ; Richard Douglas ; Philippe Gevaert ; Christos Georgalas ; Herman Goossens ; Richard Harvey ; Peter Hellings ; Claire Hopkins ; Nick Jones ; Guy Joos ; Livije Kalogjera ; Bob Kern ; Marek Kowalski ; David Price ; Herbert Riechelmann ; Rodney Schlosser ; Brent Senior ; Mike Thomas ; Elina Toskala ; Richard Voegels ; De Yun Wang ; Peter John Wormald (2012.): EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012.
65. Zhang Z, Linkin DR, Finkelman BS, O'Malley BW, Jr., Thaler ER, Doghramji L, et al. (2011) Asthma and biofilm-forming bacteria are independently associated with revision sinus surgeries for chronic rhinosinusitis. The Journal of allergy and clinical immunology.; 128(1):221- 3 e1.

12. ŽIVOTOPIS

Matej Paić

Rođen sam 28.6.1991. u Požegi gdje sam završio opću gimnaziju te sam 2010. godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnik sam dekanove nagrade za akademski uspjeh u akademskoj godini 2014./2015. Aktivno se koristim engleskim jezikom, poznajem osnove njemačkog jezika.