

Kirurško liječenje upala paranazalnih sinusa i njihovih komplikacija

Ferenec, Denis

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:221219>

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**

Denis Ferenc

**Kirurško liječenje upala paranazalnih
sinusa i njihovih komplikacija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Denis Ferenec

**Kirurško liječenje upala paranazalnih
sinusa i njihovih komplikacija**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

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

Mentor rada: dr. sc. Marko Velimir Grgić

POPIS KRATICA

EPOS2012	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
ARS	akutni rinosinitis
KRS	kronični rinosinitis
VAS	vizualna analogna skala
CRSwNP	kronični rinosinitis s polipima
CRSSNP	kronični rinosinitis bez polipa
CT	kompjuterizirana tomografija
MR	magnetska rezonancija
SAD	Sjedinjene Američke Države
MKB-9	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema
NP	nosni polip
GR	kortikosteroidni receptor
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
AP-1	aktivator protein 1
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
ESS	endoskopska kirurgija sinusa
DPB	difuzni panbronholitis
IL-4	interleukin 4
IL-8	interleukin 8
TNF-α	tumor necrosis factor
IgE	imunoglobulin E
QOL	quality of life
SNOT	Sino-nasal Outcome Test
S.B.	saprofitne bakterije
DSN	deviatio septi nasi

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
3.1. Definicija rinosinitisa	1
3.2. Kronični rinosinitis	2
3.3. Epidemiologija kroničnog rinosinitisa	2
3.4. Etiologija kroničnog rinosinitisa	3
3.5. Liječenje kroničnog rinosinitisa i/ili komplikacija KRS-a.....	4
3.5.1. Liječenje CRSsNP-a	4
3.5.1.1. Liječenje CRSsNP-a kortikosteroidima	4
3.5.1.2. Liječenje CRSsNP-a antibioticima i drugim lijekovima	6
3.5.1.3. Ispiranje nosa	7
3.5.2. Liječenje CRSwNP-a	8
3.5.2.1. Liječenje CRSwNP-a kortikosteroidima	8
3.5.2.2. Liječenje CRSwNP-a antibioticima i drugim lijekovima.....	9
3.6. Komplikacije upala paranazalnih sinusa	9
3.6.1. Širenje infekcije u okolno tkivo	10
3.6.1.1. Širenje infekcije u očno tkivo.....	10
3.6.1.2. Endokranijalne komplikacije.....	11
3.6.2. Mukokela	13
3.6.3. Osteitis	14
3.6.4. Koštana metaplazija	14
3.6.5. Optička neuropatija.....	14
3.7. Kirurške tehnike liječenja upaljenih sinusa.....	15
3.7.1. Kirurško liječenje CRSsNP-a	17
3.7.2. Kirurško liječenje CRSwNP-a	18
3.8. Infektivni uzročnici u sklopu KRS-a.....	19
4. HIPOTEZA	20
5. CILJ RADA.....	21
6. BOLESNICI I METODE	22
7. REZULTATI	23
8. RASPRAVA	30
9. ZAKLJUČAK	31

10.	ZAHVALE.....	32
11.	LITERATURA.....	33
12.	ŽIVOTOPIS.....	35

1. SAŽETAK

KIRURŠKO LIJEČENJE UPALA PARANAZALNIH SINUSA I NJIHOVIH KOMPLIKACIJA

Autor: Denis Ferenc

Rinosinuitis (RS) kombinirana je upalna bolest sluznice nosa i paranazalnih sinusa. Uzrok upale može biti različita porijekla, uključujući, vrlo često, bakterijske uzročnike. Prema trajanju bolesti postoje 2 oblika bolesti: akutni (ARS) i kronični (KRS) rinosinuitis. Oba oblika bolesti u početku se liječe konzervativno, a kirurški je pristup uglavnom predviđen za kronični rinosinuitis i/ili komplikacije, kada konzervativno liječenje nije dovoljno. Cilj kirurškog liječenja je ponovna uspostava normalne drenaže i aeracije sinusa te rješavanje ili prevencija razvoja komplikacija. Za vrijeme kirurškog zahvata uzima se bris sinusa s ciljem dokazivanja infektivnog uzročnika i antibiograma. Prije i nakon operacije, pacijent prima empirijsku antibiotsku terapiju, pa antibiogram služi korekciji antibiotske terapije. Cilj ovog rada bio je prikazati najčešće indikacije za kirurško liječenje upala sinusa i njihovih komplikacija te istražiti najčešće bakterijske uzročnike i njihovu osjetljivost na antibiotike.

Uvidom u provedene operacije upala paranazalnih sinusa tokom godine dana Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, nađeno je da se oko 10% operacija paranazalnih sinusa provodi radi liječenja komplikacija upalnih bolesti sinusa. Istraživanje osjetljivosti je obuhvatilo 114 pacijenata koji su bili podvrgnuti ESS-u tokom 2016. god. zbog KRS-a i/ili komplikacija KRS-a. Tada im je uzet bris zahvaćenog sinusa koji je potom mikrobiološki testiran. Izolirano je ukupno 25 različitih mikrobioloških vrsta u 175 izolata. Gotovo 10% briseva bilo je sterilno. Najčešći izolirani patogeni bili su *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus aureus.*, *Pseudomonas spp.*, *Fusobacterium spp.* i *Haemophilus influenzae*. Prema rezultatima antibiograma najčešćih izolata, može se zaključiti da je trenutno liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom dovoljno za zbrinjavanje većine najčešćih bakterijskih infekcija paranazalnih sinusa. S obzirom na rastući problem bakterijske rezistencije općenito, važno je savjesno koristiti antibiotike i budno pratiti dinamiku promjene rezistencija, kako ostalih, tako i ovih uzročnika.

Ključne riječi: kronični rinosinuitis, kirurško liječenje, infektivni uzročnici, antibiogram.

2. SUMMARY

SURGICAL MANAGEMENT OF PARANASAL SINUS INFLAMMATIONS AND ASSOCIATED COMPLICATIONS

Author: Denis Ferenc

Rhinosinusitis (RS) is a combined inflammation of nasal mucosa and paranasal sinuses. It can be divided into acute (ARS) and chronic (CRS) according to duration. Both forms of the disease are initially treated conservatively and the surgical approach is used primarily to treat chronic rhinosinusitis and / or complications, when conservative treatment is not enough. The aim of surgical treatment is to reestablish normal drainage and sinus aeration and to prevent and deal with complications. During the surgical procedure a nasal smear is taken to determine the infectious agent and to provide an antibiogram. The patient receives empirical antibiotic therapy both before and after surgery, so the antibiogram serves to adjust it properly. The aim of this paper was to show the most common indications for surgical treatment of inflammation of the sinuses and their complications and to investigate the most common bacterial pathogens and their susceptibility to antibiotics.

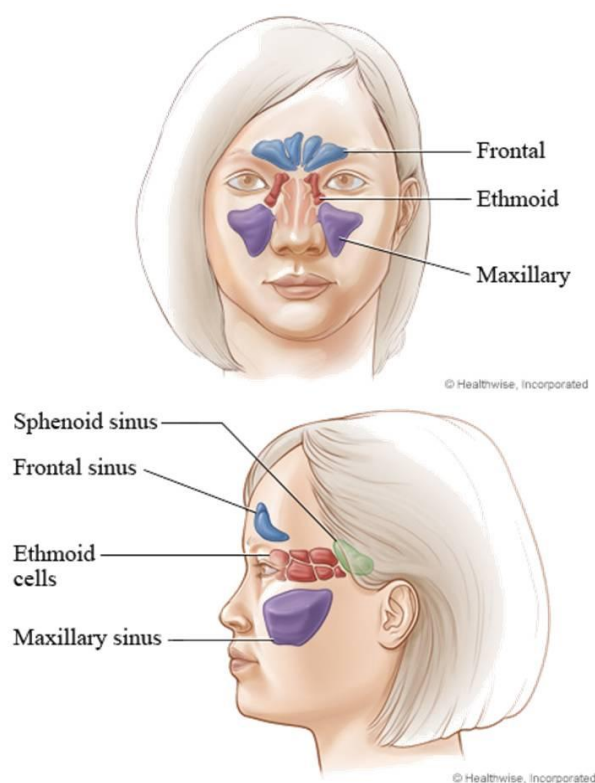
By examining the performed operations of paranasal sinus inflammation during a period of one year at the Otolaryngology - Head & Neck Surgery Clinic of the Sisters of Charity Hospital in Zagreb, it was found that about 10% of paranasal sinus surgeries were performed to treat complications of inflammatory diseases of sinuses. The sensitivity study included 114 patients who had been subjected to ESS during 2016 due to CRS and / or CRS complications. Nasal smears of the affected sinuses were taken and then microbiologically tested. A total of 25 different microbiological species in 175 isolates were found. Almost 10% of smears were sterile. The most common among the isolated pathogens were: *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus aureus.*, *Pseudomonas spp.*, *Fusobacterium spp.* and *Haemophilus influenzae*. According to the results of antibiograms of the most common isolates, it can be concluded that treatment with amoxicillin and clavulanic acid is currently sufficient to treat the majority of the most common bacterial infections of paranasal sinuses. Given the growing problem of bacterial resistance in general, it is important to use antibiotics cautiously and to monitor the dynamics of ever-changing resistances, with these as well as the other agents.

Key words: chronic rhinosinusitis, surgical treatment, infectious agents, antibiogram

3. UVOD

3.1. Definicija rinosinitisa

Termin rinosinitis u svom značenju istovremeno sadržava i upalu nosne sluznice („rinitis“) i upalu sluznice paranazalnih sinusa („sinuitis“) (slika 1.). Ova dva kliničko-patološka zbivanja toliko se često istovremeno zbivaju, da je gotovo nemoguće govoriti samo o rinitisu odnosno o sinuitisu. Naime, obje patologije usko su vezane anatomskom građom nosnog kavuma i paranazalnih sinusa te njihovom međusobnom komunikacijom u jedinstveni prostor gornjeg dišnog sustava.



Slika 1. Odnos paranazalnih sinusa (1)

Kao što je već rečeno, rinosinitis je upala sluznice, a da bismo odraslom pacijentu postavili dijagnozu, potrebno je postojanje određenih simptoma.

Temeljem EPOS2012 smjernica (2), rinosinitis karakterizira istovremeno postojanje dvaju ili više simptoma od kojih jedan (glavni) simptom mora biti ili začepljenost/opstrukcija/kongestija ili sekrecija (bilo prednja ili postnazalna). Preostali mogući simptomi uključuju osjećaj pritiska ili boli na licu te gubitak njuha. Endoskopski i CT nalazi također upućuju na prisutnost rinosinitisa. Tu spadaju endoskopski vidljivi

polipi u nosu, mukopurulentni isjedak te edem ili mukozna opstrukcija srednjeg nosnog hodnika, promjene mukoze vidljive CT-om.

Bolest se može podijeliti po težini pomoću VAS-e (vizualno analogna skala) na blagu (VAS 0-3), srednje tešku (VAS >3-7) i tešku (VAS >7-10) (2).

Osim toga, rinosinuitis se dalje definira i po trajanju bolesti na akutni (ARS), koji traje kraće od 12 tjedana (i završava poptunom rezolucijom simptoma) te kronični (KRS), koji traje dulje od 12 tjedana (bez kompletne rezolucije simptoma i s mogućim egzacerbacijama) (2).

3.2. Kronični rinosinuitis

Za potrebe ovog rada, potrebno je dati detaljniji uvid u kronični rinosinuitis (KRS).

KRS je jedna od najčešćih kroničnih bolesti civiliziranog čovjeka uopće i zbog toga je veliki javnozdravstveni problem.

KRS definiraju 2 ili više (glavna) simptoma od kojih jedan simptom uključuje ili začepjenost/opstrukciju/kongestiju nosa ili iscjedak (bilo prednji bilo stražnji). Od ostalih simptoma, moguća je prisutnost osjećaja pritiska/boli u području lica te smanjenje/gubitak osjeta njuha, a sveukupno, simptomi traju najmanje 12 tjedana (2). 2 su osnovna oblika KRS-a: kronični rinosinuitis sa (CRSwNP) i bez nosnih polipa (CRSsNP). CRSwNP i CRSsNP čine jedne od najprisutnijih tegoba koje se pojavljuju u praksama liječnika primarne zdravstvene zaštite, hitne medicine, specijalista pulmologa, alergologa, otorinolaringologa te čak i liječnika intenzivne medicine i neurokirurga - ukoliko dođe do razvoja ozbiljnih komplikacija (3). Osim što je bolest rasprostranjena, uspijeva jako narušiti pacijentovu „kvalitetu života“ (QOL, Quality of Life) upravo zbog upornosti i specifičnosti simptoma: opstrukcija nosa, bol u području lica, postnazalni iscjedak, hiposmija, umor...

3.3. Epidemiologija kroničnog rinosinuitisa

Nažalost, postoji deficit epidemioloških studija za CRSwNP i CRSsNP, koji bi opisali prevalenciju i incidenciju, pogotovo u europskim državama (2). Veliki problem u takvom istraživanju je kako postaviti odgovarajuće pitanje; iz nekoliko anketa provedenih u SAD-u, tokom 90.-ih godina prošlog stoljeća, proizlazi da čak oko 15% populacije SAD odgovara pozitivno na pitanje definirano kao „problem sa sinusom u trajanju duljem od 3 mjeseca, tokom prethodne godine“ (2). Na temelju tih rezultata, KRS se smješta na drugo mjesto po prevalenciji svih kroničnih bolesti. Međutim, prevalencija KRS-a

dijagnosticirana koristeći MKB-9 kodove, govori o tek 2% prevalenciji (4). Problem koji se ovdje direktno nameće je – koji parametar precizno određuje postojanje KRS-a kod pacijenta? Ispravan način postavljanja definitivne dijagnoze KRS-a bi trebao biti pomoću nosne endoskopije ili CT-om (2), s obzirom da je do sad postavljena dijagnoza bila temeljena na simptomima, često je bila i precijenjena/pretjerana. Ovdje također valja imati na umu da većina liječnika obiteljske medicine nema pristup niti potrebnu edukaciju za navedenu dijagnostičku aparaturu, što pridonosi upravo precijenjivanju stanja KRS-a, a time i povećanom upisu dijagnoza pod KRS. Odnos žene-muškarci u prevalenciji KRS-a iznosi, zanimljivih, 6:4.

Prevalencija raste s dobi, sa srednjom vrijednosti od 2.7% i 6.6% za dobne skupine 20-29 i 50-59 godina. Poslije 60 godina, prevalencija se zaustavlja na 4.7% (5).

Za CRSwNP, nosna endoskopija je preduvjet za ispravno određivanje (prevalencije) nosnih polipa, jer nemaju svi pacijenti (koji tvrde da imaju) nosne polipe (NP). Naime, veći nazalni polipi lako se mogu vizualizirati i s prednjom rinoskopijom, dok za vizualizaciju manjih (i često asimptomatskih), dublje smještenih nosnih polipa, treba koristiti endoskopski pregled. Osim toga, za CRSwNP, razgraničuju se klinički neprimjetni nosni polipi od simptomatskih NP. Naime, čak jedna trećina pacijenata s CRSwNP ne traže medicinsku pomoć za svoje sinonazalne simptome (2). U usporedbi s njima, pacijenti koji aktivno traže medicinsku pomoć imaju bitno opsežnije NP s većom redukcijom vršnog nosnog inspiratornog protoka te veće pogoršanje osjeta njuha. Populacijska studija iz Skovdea, Švedska, Johansson et. al (6), pokazuje prevalenciju nosnih polipa od 2,7% ukupne populacije. U ovoj studiji, NP-i dijagnosticirani su nosnom endoskopijom, a češći su bili u muškaraca (2,2:1), starijih (5% populacije 60 godina ili starije) i astmatičara. Studije s obdukcija, pokazuju prevalenciju od 2% koristeći prednju rinoskopiju (2), što također upućuje da velika većina pacijenata s NP-ima ne traži pomoć kod liječnika. Utvrđeno je da između 0,2% i 1% ljudi razviju NP u nekom stadiju života (2). Općenito, NP se pojavljuju u svih rasa i postaju češći s godinama. Srednja dob pojavnosti otprilike iznosi 42 godine, što je 7 godina nakon srednje dobi za pojavnost astme (2). NP su rijetkost ispod 20-e godine i češći su kod muškaraca nego žena (2).

3.4. Etiologija kroničnog rinosinuitisa

Etiološki čimbenici koje povezujemo s nastankom CRSwNP-a i CRSsNP-a uključuju: cilijarnu disfunkciju, alergije, astmu, aspirinsku osjetljivost, imunokompromitirajuća stanja, genetski faktori, trudnoća i endokrinološka stanja, specifičnosti pojedinca,

stvaranju biofilma nekih uzročnika, okolinski uzročnici, jatrogeni faktori i dr. Iz navedenog, vidljivo je da navedeni uzroci obaju stanja (CRSwNP i CRSsNP) zapravo temelje na upalnim, molekularnim mehanizmima.

KRS je klinički sindrom karakteriziran upornom, simptomatskom upalom sluznice nosa i paranazalnih sinusa (2). Upalni proces koji definira poremećaj nastaje pri sučeljavanju vanjskog okoliša, sugerirajući još nepotvrđenu hipotezu, s imunološkim sustavom koji neprimjereno i pretjerano reagira rezultirajući perzistentnom reakcijom sluznice, staničnim odgovorom, radiografskim promjenama i kliničkom bolesti (7). Tom se hipotezom zapravo indirektno podržava i korištenje termina „rinosinitis“ (naspram „sininitis“) jer podrazumijeva da strani materijal ulazi preko dišnog puta ili nazofarinksa, djeluje na nosnoj sluznici, a potom sekundarno ili indirektno na sluznicu sinusa.

3.5. Liječenje kroničnog rinosinuitisa i/ili komplikacija KRS-a

Općenito govoreći, kronični rinosinitis se u prvenstveno liječi konzervativno. Konzervativna terapija uključuje, prije svega, primjenu antibiotika i kortikosteroida, pa i druge, simptomatske, terapije (kapi, ispiranja itd.) Ukoliko konzervativna terapija ne uspije smanjiti tegobe, već se simptomi, dapače, pojačaju ili se pojavi neka od komplikacija kronične upale sinusa, potrebno je pristupiti kirurškom zahvatu. Stoga je važno naglasiti da se prije kirurške intervencije provodi konzervativna terapija, ali i da se nastavlja provoditi nakon operacije.

Ovdje će prije svega biti riječ o metodama liječenja KRS-a s ciljem smanjenja tegoba bolesti. Kriteriji po kojima se određuje utjecaj pojedine metode bit će navedeni posebno uz svaku metodu (npr. veličina polipa, smanjenje posnazalnog slijevanja, score upitnici, nosna kongestija i dr.). Isti ti kriteriji bit će fokus i antibiotskog liječenja - umjesto razmatranja uobičajenog antibakterijskog djelovanja na pojedine mikroorganizme te kirurškog liječenja – umjesto opisa specifičnih tehnika i metoda.

3.5.1. Liječenje CRSsNP-a

3.5.1.1. Liječenje CRSsNP-a kortikosteroidima

Terapija kortikosteroidima – steroidnim hormonima, dovela je do značajnih poboljšanja u liječenju mnogih upalnih bolesti gornjeg i donjeg dišnog sustava, uključujući rinitis, nosne polipe i astmu. Kortikosteroidi, kao topikalni ili sistemski lijek, djeluju direktnim utjecajem na eozinofile dišnog puta smanjenjem njihove aktivacije i smanjenjem

možnosti prodiranja u tkivo te indirektnim utjecajem na smanjenje sekrecije kemotaktičnih citokina iz nosne sluznice i epitelnih stanica polipa. Do ovakvih promjena funkcija stanice dolazi aktivacijom, tj. spajanjem molekule kortikosteroida s unutarstaničnim kortikosteroidnim receptorima (GR). Takav kompleks molekula tada dovodi do promjena u prepisivanju genskih uputa s deoksiribonukleinskog lanca (DNA) što u konačnici mijenja i ekspresiju same stanice. Pod time se, između ostalog, smatra i povećanje ekspresije proteinskih aktivatora transkripcije DNA kao što su AP-1 i NF- κ B. GR se mogu pronaći u mnogim stanicama različitih tkiva tijela, ali u drugačijim izoformama istoga gena: GR α i GR β . Pretjeranim i upornim utjecajem kortikosteroida, bilo u obliku lijeka ili kao hormona stvorenog u samom tijelu, na dinamiku ovih lančanih molekularnih mehanizama, može dovesti do fenomena rezistencije na kortikosteroide. Međutim, točan mehanizam rezistencije nije poznat.

Način dotoka kortikosteroida, u obliku topikalnog lijeka, uvelike utječe na mogućnost učinkovitog djelovanja na nosnu sluznicu. Naime, zbog specifične anatomije regije sinusa i nosne šupljine, mogućeg prethodnog kirurškog djelovanja, uređaja za distribuciju lijeka i dinamike fluida, vrlo je teško jednoliko i konstantno dovoditi bilo kakav preparat u taj prostor. Kod neoperiranih (intaktnih) sinusa distribucija općenito je vrlo limitirana, a kod KRS-a s edemom sluznice (9) tek <2% ukupnog volumena za irigaciju stiže do ciljanog mjesta. Nebulizacijom (lat. *nebulum*, „maglica“), tj. raspršivanjem postiže svega <3% penetracije u sinuse (2) (čak i nakon endoskopske kirurgije sinusa). S druge strane, endoskopska kirurgija sinusa (ESS) je jedina učinkovita terapijska mogućnost koja povećava pristupačnost lokalnog lijeka sluznici nosa ili sinusa. Primjerice, frontalni ili sfenoidni sinus se općenito (prije ESS-a) smatraju nepristupačnim lokalnom liječenju, a da bi došlo do penetracije lijeka u maksilarni sinus, potrebna je minimalna veličina ostijalnog ulaza od 4mm (10). Prema tome, irigacijski uređaji: boce za uštrcavanje, uređaji za pasivni protok, uređaji s velikim volumenom i tlakom, pokazuju najveću učinkovitost na sluznicu sinusa upravo nakon uspješno provedene ESS-a (10). Ostali, jednostavniji uređaji (sprejevi malog volumena i kapi) smatraju se neučinkovitim (u smislu prodiranja do sluznice sinusa), pogotovo prije nego što se provede ESS (10).

Od topikalnih (lokalnih) kortikosteroidnih lijekova, koriste se moderni kortikosteroidi: mometazon, flutikazon i ciklezonid te kortikosteroidi prve generacije: budezonid, beklometazon, betametazon, triamkinolon i deksametazon.

Nuspojave korištenja topikalnih kortikosteroida uključuju epistaksu, suhoću nosne sluznice, osjećaja pečenja u nosu, iscjedak iz nosa. Pacijenti ipak uspijevaju tolerirati

takve simptome jer pozitivni učinak kortikosteroida na KRS uvelike premašuje težinu simptoma KRS-a i navedenih nuspojava.

Korištenje sistemskih kortikosteroida u sklopu rinosinutisa je vrlo rijetko, a postoji i vrlo malen broj studija koji bi opisivao takvo liječenje. Međutim, uzimajući u obzir poznate nuspojave velikih količina sistemskih kortikosteroida, vrlo je upitno bi li odnos rizik-korist prevagnuo u smjeru korištenja sistemskog liječenja kortikosteroidima.

3.5.1.2. Liječenje CRSsNP-a antibioticima i drugim lijekovima

Nije provedeno nijedna placebo-kontrolirana studija za kratkoročno antibiotsko liječenje kod CRSsNP-a.

Korištenje antibiotika kod CRSsNP-a može se trajanje antibiotske terapije podijeliti na tretmane antibioticima u trajanju kraćim od 4 tjedna (kratkoročno antibiotsko liječenje) te tretmane duljim od 4 tjedna (dugoročno antibiotsko liječenje) (2). Antibiotici koji su korišteni za usporedbu su: amoksisilin s klavulanskom kiselinom, cefuroksim, ciprofloksacin. Kratkoročna antibiotska terapija bilo kojim od navedenih antibiotika, ne ukazuje na razliku u izboru antibiotika prema ishodu liječenja CRSsNP-a, već da eventualno postoji važnost odabira antibiotika ukoliko je pozitivna kultura (prema antibiogramu) (2).

Što se tiče dugoročnog antibiotskog liječenja, postoji velika zainteresiranost za korištenjem makrolida u upalnim bolestima dišnog puta otkad je tretman makrolidima povećao 10-ogodišnje preživljenje difuznog panbronholitisa (DPB) s 25% na 90% (2). Pritom je važno primijetiti da je učinak makrolida potvrđen i kad su doze ispod predviđenih za liječenje infekcije, da je učinak polaganog toka te da učinak postoji i kad uobičajeni patogeni ili rezistentnih patogeni nisu uopće prisutni. Ovi učinci makrolida navode na koncept da makrolidi imaju veći imuno-modulirajući, nego antibiotski, tj. antibakterijski učinak (2). Kako bi se ukazalo na utjecaj dugoročnog liječenja CRSsNP-a antibioticima, tj. makrolidima, trebalo bi prvo opisati kako je uopće došlo do spoznaje utjecaja makrolida na upale na dišnom putu. Većina studija na ovu temu (imuno-modulirajući učinak makrolida) provedena je od strane liječnika pulmologa (npr. prilikom istraživanja utjecaja makrolida na razne patologije donjeg dišnog puta, tj. DPB, astmu, aspirin-osjetljivu astmu, cističnu fibrozu, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, bronhiektazije). Korišteni makrolidi bili su: klaritromicin, azitromicin i roksitromicin. Za zaključiti preostaje da je protu-upalni (imuno-modulirajući) učinak makrolida na donje dišne puteve prisutan, pogotovo kod infekcija s opsežnim neutrofilnim odgovorom (2).

Postoje i neupitni učinci na upalne markere, kao što su IL-8, IL-4, interferon-gama i TNF- α te na smanjenje učestalosti egzacerbacija i smanjenje pada plućne funkcije (2). Dugoročno liječenje CRSsNP-a makrolidima trebalo bi biti namijenjeno pacijentima kojima nosni kortikosteroidi i ispiranje fiziološkom otopinom ne smanjuje simptome na prihvatljivu razinu (2). Osim toga, trebalo bi pripaziti i na serumske koncentracije IgE-a jer se pokazalo da je mogućnost učinka makrolida manja, ako je serumski IgE veći (11). Osim navedenih makrolida, za dugoročno liječenje bi se možda mogli koristiti i doksiciklin (temeljem učinkovitosti dugoročne primjene za akne ili rozaceu) ili trimetoprim-sulfametoksazol (pedijatrijska i primjena kod odraslih za infekcije uz imodeficijencije ili urinarne infekcije), međutim potrebna su daljnja istraživanja. Jedna od ozbiljnih zamjerki dugoročnog liječenja makrolidima, kao i dugoročno liječenje bilokojim antibiotikom, jest mogućnost nastanka rezistentnih bakterijskih sojeva. Ovaj efekt je u ovom slučaju i izraženiji, jer se koriste upravo niže doze antibiotika. Problem porasta bakterijske rezistencije, općenito, biti će u doglednoj budućnosti sve veći i ozbiljniji. Ostale nuspojave dugoročne primjene antibiotika makrolida uključuju: gastrointestinalne poremećaje, osip kože, reverzibilan porat jetrenih enzima, poremećaj sluha, a vrijedne spomena su i interakcije s dikumarolom, antiepileptičnim lijekovima, terfenadinom, metotreksatom i antidepresivima. Topikalna primjena antibiotika je vrlo upitna i nema dovoljno dokaza o njenoj učinkovitosti. Od ostalih kemoterapeutika i drugih tvari, za liječenje CRSsNP-a koriste se: antimikotici, imuno-stimulansi bakterijskog porijekla, biljni i homeopatski pripravci, probiotici, inhibitori protonske pumpe.

3.5.1.3. Ispiranje nosa

Korištenje izotonične ili hipertonične otopine natrijevog klorida s ciljem propiranja vrlo je često korištena metoda kod upala nosne sluznice i sluznice paranazalnih sinusa, kao potporna terapija. Ispiranje se može izvesti uštrcavanjem vodene otopine iz bočice, iz spreja, nebulajzera i sl. Već je prije bilo riječi o učinkovitosti topikalnih kortikosteroida, odnosno o problematici „pravilnog dovođenja“ lijeka na ciljano mjesto, tj. difuzno upaljenu sluznicu, koja je vrlo teško (anatomski) dostupna. Isti problem se javlja i kod ispiranja nosa. Temeljem provedenih istraživanja, može se preporučiti korištenje ispiranja nosa kod odraslih koji nisu nedavno operirali sinuse te kod postoperativnog oporavka od operacije sinusa (2).

3.5.2. Liječenje CRSwNP-a

3.5.2.1. Liječenje CRSwNP-a kortikosteroidima

Temeljem do danas provedenih niza studija i meta-analiza, rezultati utjecaja topikalnih kortikosteroida na CRSwNP ukazuju na povoljan učinak (2). Takav zaključak proizlazi iz poboljšanja promatranih parametara (upitnici): *score* poboljšanja simptoma, *score* odgovora/promjene veličine polipa, *score* kvalitete disanja kroz nos. Osim toga, pokazalo se i da pacijenti, koji su koristili topikalne kortikosteroide nakon operacije sinusa, imaju veći učinak na smanjenje polipa nego pacijenti koji nisu operirani (2). Otopine kortikosteroida koje se koriste u liječenju CRSwNP-a, iste su, i jednakovrijedne, kao i za liječenje CRSsNP-a, tj. uključuju prvu i noviju generaciju kortikosteroida. Najčešći primijenjivani oblici, u kojima se otopine kortikosteroida koriste, su kapi ili sprej. Blage nuspojave dugoročnog korištenja topikalnih kortikosteroida navedene su u sklopu liječenja CRSsNP-a. Od težih posljedica dugoročnog korištenja topikalnih kortikosteroida, ovdje treba istaknuti mogućnost jače epistakse, perforacije septuma te sistemsku apsorpciju i djelovanje topikalnih kortikosteroida. Vazokonstriktorni učinak kortikosteroida bi mogao rezultirati nastankom epistakse, pa i perforacije septuma kao posljedice ishemije zida nosne šupljine. Međutim, treba uzeti u obzir i da krvarenje iz nosa nije neuobičajeno u općoj populaciji. Biopsije nosne sluznice su, između ostalog, pokazale da ne postoji atrofija sluznice nosa (jednoslojni epitel), po mehanizmu koji se događa dugoročnim djelovanjem kortikosteroida na višeslojni epitel (koža) (2). Od navedenih težih nuspojava, najveću pozornost sigurno zaslužuje pitanje sistemske apsorpcije topikalnog kortikosteroida. Doza topikalne primjene kortikosteroida u nosnoj sluznici jest mala, ali postoji šansa za sistemskom apsorpcijom do čak 50% dane doze (12). Ova činjenica ipak predstavlja rizik za sistemne učinke lijeka, što se posebno odnosi na primjenu u inhalacijskom obliku, kada količina apsorbiranog lijeka višestruko raste. Neki od štetnih sistemskih učinaka mogu biti vrlo ozbiljni; pogotovo kod djece. Tu spadaju: smanjenje rasta, štetni učinci na oku, kostima i hipotalamo-hipofizarnoj osovini. Na svu sreću, količina apsorbiranog kortikosteroida preko nosne sluznice može se smatrati zanemarivim (2). Trenutno je liječenje kortikosteroidima nezamjenjivo i od velike važnosti za pacijente s raznim patologijama, ali treba imati na umu moguće i ozbiljne posljedice takvog liječenja.

Što se tiče sistemskog korištenja kortikosteroida u svrhu liječenja CRSwNP-a, teško je dati jednoznačan odgovor. Naime, pacijenti, ukoliko primaju sistemne kortikosteroide

zbog CRSwNP-a, gotovo uvijek istovremeno koriste i topikalne pripravke (2). Unatoč tome, a poznavajući kemijske mehanizme, djelovanje i poznavanje jedinstvenog receptora kortikosteroida, GR-a, koji ne poznaje razlike između sistemnog i topikalno primijenjenog lijeka, teško je zamisliti različito djelovanje sistemnog u odnosu na topikalni kortikosteroid. Ovdje se jedino može postaviti pitanje vrijedi li dobit u odnosu na moguće posljedice koje sistemno liječenje nosi sa sobom. Zato se prema „medicini zasnovanoj na činjenicama“ preporuča kratkotrajno korištenje sistemnih kortikosteroida, „terapijskim balansiranjem“ između, s jedne strane velike koristi od lijeka primijenjog sistemno te, s druge, mogućih neželjenih posljedica.

3.5.2.2. Liječenje CRSwNP-a antibioticima i drugim lijekovima

Antibiotici koji se koriste za CRSwNP, isti su kao i kod CRSsNP-a.

Postoje rezultati istraživanja koja upućuju na to da kratkotrajno liječenje antibioticima (konkretno doksiciklinom) u trajanju od 3 tjedna, utječe (u manjoj mjeri nego s kortikosteroidima) na smanjenje veličine polipa i količinu postnazalnog slijevanja sekreta, ali ne i na druge simptome (2).

Dugoročnim antibiotskim liječenjem (dulje od 4 tjedna), prema nekoliko studija, postiže se određeni rezultat u obliku smanjenja veličine polipa i pacijentovih simptoma, a moguć je i dugotrajniji efekt djelovanja od kortikosteroidnog liječenja, što ujedno traži daljnja istraživanja na ovu temu (2). Uz dugoročno liječenje, kao što je i prije navedeno, postoji uvijek određena doza nesigurnosti za pacijentovu dugoročnu dobrobit. Tu treba ponovno spomenuti porast bakterijske rezistencije, kao najvažnije negativne posljedice, koju se preporuča monitorirati redovitim brisevima svaka 3 mjeseca dok traje terapija (2).

Od ostalih lijekova i metoda, za liječenje CRSwNP-a mogu se koristiti anti-IgE, anti-IL-5, antihistaminici, antimikotici, imunosupresivi, fursemid, antagonisti leukotriena, desenzitizacija od aspirina, kapsaicin i dr.

3.6. Komplikacije upala paranazalnih sinusa

Komplikacije CRSwNP-a i CRSsNP-a su rijetke. Većinom se odnose na promjene priležeće kosti. Uključuju eroziju i širenje koštanog tkiva zbog stvaranja mukokele ili polipa, napredovanje osteitisa uz metaplastično koštano remodeliranje i, ponekad, optičku neuropatiju. Uglavnom su ove promjene vrlo rijetko zabilježene i u literaturi; za razliku od komplikacija vezanih uz akutnu infekciju i upalu, ili egzacerbaciju kronične

bolesti kada je moguće širenje infekcije u okolno tkivo i. U nekim slučajevima, komplikacije KRS-a se smatraju, jednostavno, prirodnim tokom KRS-a. Ne postoje dokazi povezanosti KRS-a i neoplazmi, bilo benignih ili malignih (2).

3.6.1. Širenje infekcije u okolno tkivo

Kada se uzme u obzir anatomske odnose paranazalnih sinusa, shvatljivo je zašto neliječena infekcija paranazalnog sinusa ima potencijal širenja u okolna tkiva. Mogu biti zahvaćene strukture oka; rahlo, potkožno tkivo orbite u obliku celulitisa orbite ili kolekcije gnoja u orbiti – orbitni ili subperiostalni apsces. Infekcija se može širiti i dublje – prema endokranijalnim strukturama: širenjem u kavernozi sinus može doći do tromboze kavernoznog sinusa, a prodorom u mozak i moždane ovojnice moguće je formiranje apscesa mozga, pa i nastanak meningitisa i encefalitisa. Komplikacije ovakvog tipa, izrazito su opasne i zahtijevaju hitno bolničko zbrinjavanje, intravenske lijekove i, često, kiruršku intervenciju.

3.6.1.1. Širenje infekcije u očno tkivo

Celulitis orbite najčešća je komplikacija akutnog sinuitisa. češća je u djece - vjerojatno zbog nedovoljno sazrelog imunološkog odgovora, ali se javlja i u odraslih pa i u starijoj populaciji (slika 2.).



Slika 2. Celulitis orbite u starijoj populaciji

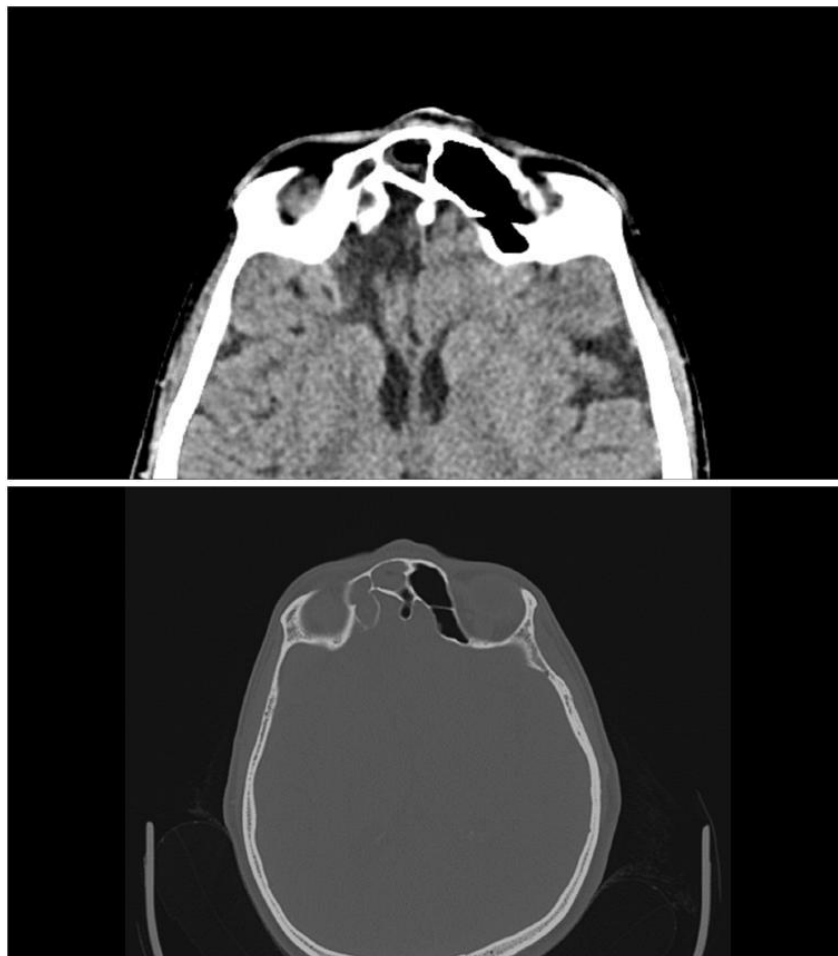
Liječenje počinje empirijskom parenteralnom antibiotskom terapijom, ceftriakson 2x1 g IV. Ako nema odgovora za 24-48 sati indicirano je operativno liječenje koje uključuje kompletnu etmoidektomiju, te obično i drenažu maksilarnog i frontalnog sinusa (ovisno o anatomiji i najvjerojatnijem početnom žarištu).

Inicijalna dijagnostička obrada osim klasičnog kliničkog i endoskopskog pregleda te laboratorijske analize krvne slike i upalnih parametara mora uključivati i radiološku obradu (CT ili MR). U slučaju da se na inicijalnom nalazu pokaže formacija abscesa (intraorbitalni, periorbitalni) indicirana je kirurška drenaža odmah (ne čeka se eventualni učinak antibiotske terapije).

Širenjem infekcije u rahlo, potkožno tkivo u medijalni očni kut, infekcija može zahvatiti ekskretorni suzni aparat, suznu vrećicu i suzne kanaliće. Upala tih struktura, naziva se dakriocistitis, što znači disfunkciju u odvođenju suza iz oka preko nazolakrimalnog kanala u donji nosni hodnik. Osim disfunkcije u obliku epifore, prisutna je bolnost, oteknuće i crvenilo kože iznad suzne vrećice, stvaranje gnoja, gustog sekreta i krusti te vrućica. Dijagnoza dakriocistitisa se uglavnom može postaviti klinički, a terapija uključuje primjenu sistemnih antibiotika, perkutanu drenažu apscesa ili dakriocistorinostomiju.

3.6.1.2. Endokranijalne komplikacije

Ulaz infektivnih klica u mozak i moždane strukture najlakši je preko spleta venskih puteva koji povezuju nosnu šupljinu, sinuse i srednju moždanu jamu. Tok krvi u tim venama moguć je u oba smjera jer nema venskih zalistaka. Prema tome, svaka infekcija u području lica, a napose iznad kuta usana, predstavlja osnovani rizik razvoja moždanih komplikacija. Osim venskim putem, moguć je prodor sadržaja iz šupljine sinusa kroz koštanu stijenu sinusa, koja se u upali počinje mijenjati – propada, stanjuje se i nestaje (slika 3.). Nestankom kosti prema straga omogućeno je direktno prodiranje mikroba u meka tkiva endokranija: moždane ovojnice, mozak, vene i venske sinuse, živce itd.



Slika 3. Pacijentica (1971.) sa kliničkom slikom teškog meningitisa. U djetinjstvu je imala frakturu frontalne kosti. Na prvoj slici (mekotkivni prozor) vide promjene na mozgu, a na drugoj (koštani prozor) vidi se promjenjena kost stražnje lamine frontalne kosti gdje je upalni proces prošao u endokranij. Nakon operacije je uočena i likvoreja koja je operativno sanirana.

Absces mozga nastaje formiranje vezivne ovojnice oko infektivne mase mikroorganizama i staničnog detritusa – gnoja. Vezivnu čahuru stvara imunološki sustav čime se pokušava fizički odijeliti uzročnika od okolnog tkiva. Najčešća izvorišta infekcije iz paranazalnih sinusa prema mozgu su frontalni, sfenoidni i etmoidni sinus. Simptomi moždanog abscesa ovise o vrsti uzročnika infekcije i lokalizacije apscesa na mozgu. Neki od simptoma uključuju glavobolje, smetenost, zimice i tresavice, pozitivne meningitične znakove, umor, pospanost, disfunkciju finih motoričkih kretnji, hemiparezu i dr. Liječenje moždanog apscesa ne može se jednoznačno odrediti, ali općenito govoreći, svakako uključuje intenzivno antimikrobno zbrinjavanje i kiruršku intervenciju interdisciplinarnog tima (neurokirurg, otorinolaringolog, hematolog).

3.6.2. Mukokela

Mukokela je benigna, neoplastična vrećica ispunjena gustim sluzavim sadržajem koji od okoline odvaja epitelne stanice. Najčešće se javlja unilokularno i unilateralno. Točna patogeneza je nepoznata, ali se pretpostavlja da uključuje opstrukciju drenaže sinusa u kombinaciji s kroničnom upalom ili infekcijom. Rast je mukokele uglavnom spor, osim ako akutna bakterijska infekcija ne prouzroči nastanak piokela, a vrijeme potrebno da se mukokela počne klinički manifestirati je varijabilno i može iznositi između 22 mjeseca do 23 godine (2). Najčešće nastaje u fronto-etmoidnom (86%), a najrjeđe u maksilarnom sinusu; u dobi od 23 mjeseca do 79 godina starosti te jednako pogađa i muškarce i žene (2). Pacijenti se prezentiraju orbitnim simptomima i znakovima (slika 4.), što uključuje: aksijalnu proptozu, pomicanje oka prema lateralno i dolje i diplopiju. Dijagnoza se potvrđuje CT-om ili magnetskom rezonancijom (MR), a terapiju predstavlja endoskopski izvedena marsupijalizacija s kojom se problem rješava u >90% slučajeva (2).



Slika 4. Celulitis orbite

3.6.3. Osteitis

Osteitis sinusnih kostiju predstavlja promjene u kosti nastale djelovanjem dugotrajne upale. Rezultat su koštane pregradnje (remodeliranje kosti) osteoklastičnog tipa (resorpcija kosti) i neo-osteogeneza (stvaranje nove kosti). Ostaje, međutim, nejasno predstavlja li osteitis komplikaciju KRS-a ili je prirodni tok zbivanja u KRS-u. Pojačana pregradnja u sklopu osteitisa može se dokazati radionuklidnom scintigrafijom, CT-om i histološki.

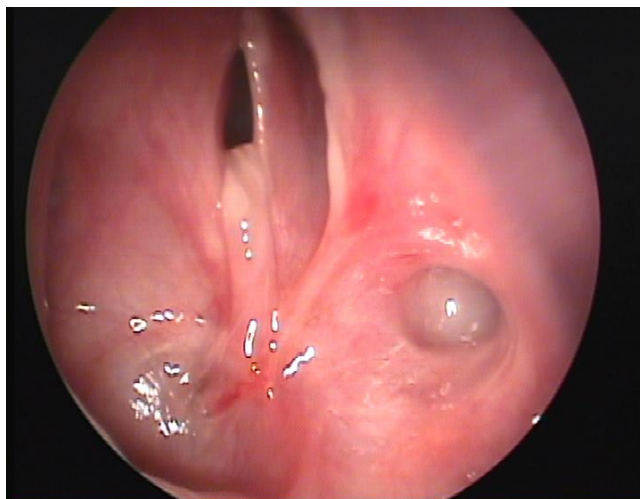
Koštana erozija i širenje su obrnuti procesi naspram osteitisa i povezuju se s agresivnijim oblicima CRSwNP-a. Uključuju stanjivanje kosti uz „baloniranje“ i premještanje cijelih koštanih struktura. Najčešće pogađa etmoidni sinus (ćelije) gdje lamina papyracea postaje tanjom i izbočuje se (pod pritiskom istovremenog širenja etmoidnih ćelija) u orbitu. Obično je proces bilateralan, tj. pogađa prostor obiju orbita, čime se one i mijenjaju. Konačno, lamina papyracea može dehiscirati, najčešće sprijeda uz nazolakrimalni kanal, što uzrokuje epiforu. U težim slučajevima nastaje i pseudohipertelorizam. Za dobar ishod kirurškog liječenja iznimno je bitno predznanje, tj. uvid u anatomske okruženje pomoću CT snimke.

3.6.4. Koštana metaplazija

Koštana metaplazija, kao reakcija na kroničnu upalu s ili bez polipa i/ili prethodnu kirurgiju, je vrlo rijetka za gornji dišni sustav (2). Za razliku od prethodno navedenih komplikacija, gdje je patologija bila smještena u zidu paranazalnog sinusa, ovdje se novoformiranje kosti, npr. koštana srž, može zbivati u lumenu sinusa. Veličina nastale mase može postati vrlo impresivna: opstruira nos i nabija se na orbitu, prezentira se na CT-u kao benigna koštana i mekotkivna masa koju treba kirurški odstraniti.

3.6.5. Optička neuropatija

Optička neuropatija u sklopu KRS-a moguća je samo kada je zahvaćen sfenoidni sinus (slika 5.) ili stražnji etmoid, što je i uvjetovano anatomskim odnosom navedenih sinusa i drugog kranijalnog živca. Podražaj optičkog živca ne mora nužno značiti šireći proces iz sinusa kao što je mukokela, već dovoljna erozija kosti između sinusa i vrha orbitne piramide – uočeno u sklopu eozinofilnog gljivičnog rinosinitisa (8). Ukoliko je došlo do parcijalnog vizualnog oštećenja, hitnom kirurškom dekompresijom stanje vida se može popraviti, dok je za stanje preoperativne sljepoće oporavak rijedak. Preporuča se endoskopski kirurški pristup u kombinaciji sa sistemskim kortikosteroidima (2).



Slika 5. Endoskopski prikaz slijevanja gnoja iz sfenoidnog sinusa

3.7. Kirurške tehnike liječenja upaljenih sinusa

Kirurškom liječenju upaljenih sinusa i njihovih komplikacija prethodi konzervativno liječenje koje je bilo nedovoljno uspješno. Međutim, medikamentozna terapija nastavlja se i nakon operacije, a tada ima i bolji učinak.

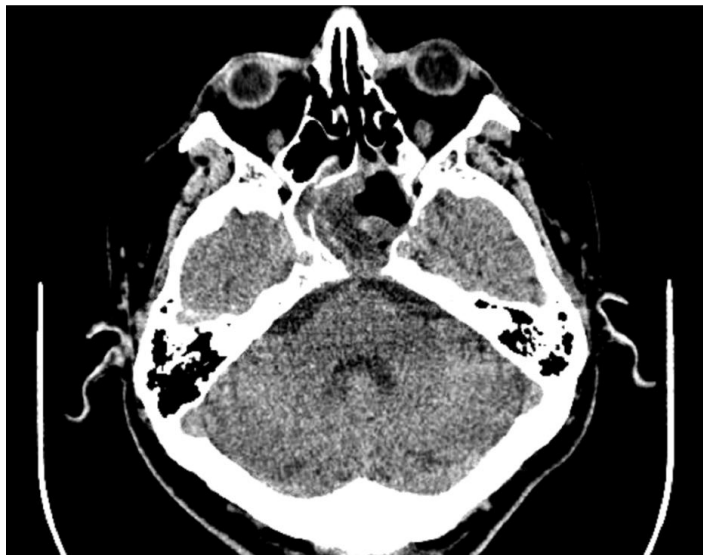
Cilj kirurške intervencije u paranazalni sinus je poboljšati ventilaciju i otjecanje iz sinusa, što se postiže uklanjanjem prisutne opstrukcije ili dreniranjem sluzi. Uklanjati se mogu: inficirano, upaljeno ili oštećeno tkivo, kost, izraslice (polipi) ili strana tijela (slika 6). Razlozi koji opravdavaju operaciju su i rekurentne infekcije sinusa, infekcije sinusa koje se šire u oko, lice ili mozak, oslabljen osjet njuha, tumori nosa i paranazalnih sinusa i dr. Jedan od glavnih povoljnih ishoda operacije sinusa je bolja mogućnost dovođenja lijeka na ciljano mjesto. U nekim slučajevima nije dovoljna samo jedna operacija da bi se problem otklonio, a za potpuni oporavak nakon operacije potrebno je nastaviti konzervativno liječenje. To uključuje primanje kortikosteroida i antibiotika. Antibiotike je ponekad potrebno, prema antibiogramu, korigirati.

Izbor operacijske tehnike svodi se na 2 osnovne opcije: endoskopska kirurgija sinusa (ESS) i klasična (tradicionalna) kirurgija.

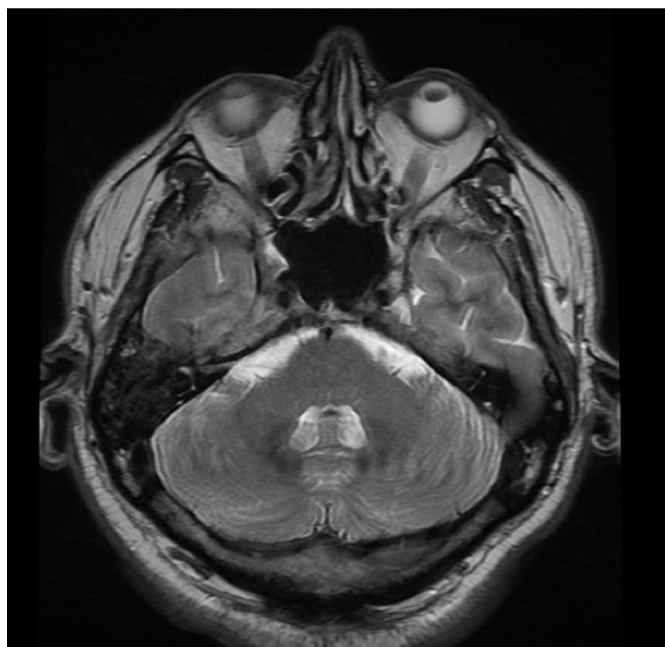
Endoskopska kirurgija se koristi za uklanjanje manjih koštanih ulomaka, polipa ili sličnih prepreka koji ometaju normalnu drenažu sinusa. Prema tome, upravo se najčešće koristi kao kirurška metoda u liječenju KRS-a. U odnosu na klasičnu kirurgiju, ESS je mnogo poštjednija za pacijenta, stvara manje vidljivih ožiljaka i vrijeme oporavka je kraće. Osim toga, jeftinija je. Pristup i uvid u sinus daje nosni endoskop, mali, metalni teleskop, koji se umeće kroz nosnicu u nos bez stvaranja novog otvora. Endoskop omogućuje operateru direktni pregled operacijskog polja, često pomoću posebne

kamere. Uz endoskop ulaze i drugi kirurški instrumenti potrebni za uklanjanje prepreke. To uključuje npr. laser za termičko uništavanje tkiva, male rotacijske bušilice za struganje tkiva i dr.

Prije i nakon operacije izvodi se slikovna dijagnostika (CT, MR) za preoperativnu vizualizaciju sinusa i postoperativno praćenje (slika 6. i 7.).



Slika 6. CT snimka pacijenta s komplikacijom mikotičnog sfenoiditisa. Masa destruiira klivus, selu turciku, rezultira hipopituitarizmom i parezom okulomotorike.



Slika 7. Kontrolni MR istog pacijenta nakon operacije pokazuje uredan nalaz u sfenoidu nakon drenažne operacije. Funkcija bulbomotorike se oporavila, ali ne i funkcija hipofize te je pacijent na supstitucijskoj terapiji.

Zahvat se izvodi u lokalnoj ili općoj anesteziji i ne traje dulje od 1.5h. Unutar 2 tjedna od operacije, često se navode osjećaji neugode u nosu i krvarenja, pa je potrebno otprilike prva tri tjedna redovito vršiti toaletu u obliku ispiranja krvi iz nosa i uklanjanja sluzi.

Klasična kirurška tehnika se obično izvodi kada situacija prelazi mogućnost endoskopskog zbrinjavanja pacijenta. To obično uključuje komplikacije upala paranazalnih sinusa, kao što je prisutnost gnoja u sinusu, infekciju kosti lica ili moždani apsces. Postoji više mogućih pristupa, a odabir ovisi o lokaciji sinusa i odabiru operatera. Na ovaj se način u sinus pristupa stvaranjem novog otvora kroz usta ili kroz kožu lica. Kod opsežnijih slučajeva, može se privremeno otvor ostaviti otvorenim, kako bi se dodatno poboljšalo otjecanje iz sinusa.

Sa svakom kirurškom intervencijom dolazi i rizik za razvojem komplikacija. Komplikacije kirurškog liječenja paranazalnih sinusa mogu biti manjeg ili većeg opsega. (2) Tu spadaju komplikacije koje uključuju zahvaćanje orbite, vaskularnu i intrakranijalnu ozljedu, infekciju, krvarenje, stvaranja obilnog ožiljka, oteknuća i podlijeva krvi oko očiju, ozljeda oka i mozga. Većina se komplikacija može kvalitetno tretirati, ali i prevenirati.

3.7.1. Kirurško liječenje CRSsNP-a

Endoskopska kirurgija sinusa (ESS) predstavlja sigurnu i učinkovitu terapiju kada mogućnosti medikamentozne terapije zakažu (2). Također, svaka bi kirurška intervencija u paranazalne sinuse trebala biti prethodena i/ili nastavljena različitim oblicima medikamentozne terapije. Nažalost, za pravilno i potpuno ocjenjivanje utjecaja kirurškog liječenja KRS-a (s i bez polipa), trebalo bi provesti randomizirano kliničko ispitivanje. Naravno, iz etičkih razloga ovakvo istraživanje je vrlo teško zamisliti. Stoga, podatke i zaključke vezane za ovu temu treba tražiti kroz druge oblike istraživanja. Osim toga, ne treba zanemariti ni „intervencijski bias“, tj. autentičnost i specifičnost izvedbe određene tehnike od operatera do operatera.

Prema studiji engleskog Kraljevskog zbora kirurga, s 3128 pacijenata, iz 2000. godine (13), pokazalo se da pacijenti s CRSwNP manje dobivaju kirurškim liječenjem nego pacijenti s CRSsNP. Pregled Chester i sur. (14) govori o ishodu kirurškog liječenja kao smanjenju intenziteta specifičnih simptoma: osjećaj pritiska na licu, opstrukcija nosa, postnazalni iscjedak, hiposmija i glavobolja. Prema tom pregledu, vidljivo je da se opstrukcija nosa najviše oporavi, potom slijede osjećaj pritiska na licu i postnazalni iscjedak s osrednjim poboljšanjem te naposljetku hiposmija i glavobolja – simptomi koji

se najrjeđe oporave. K tome, više studija je pokazalo poboljšanje općenite kvalitete života (QOL); između ostaloga i studija iz 2010 (15) koja se koristila upitnikom *Short Form 36 Health Survey – SF-36* 4 mjeseca nakon operacijskog zahvata. SF-36 rezultati prije operacije u usporedbi s rezultatima istog upitnika nakon operacije, pokazali su rezultate vrlo bliske općoj populaciji. Osim navedenog upitnika, za ocjenu QOL rezultata, koriste se i drugi upitnici: *SNOT 20*, *SNOT 22*, *RSOM 31*, *Chronic Sinusitis Survey* i *Rhinosinusitis Disability Index*. KRS bilo kojeg oblika, može ozbiljno narušiti kvalitetu pacijentova života.

Od kirurških intervencija, osim opisane ESS, postoji i tradicionalna (klasična) kirurška tehnika (npr. otvorena etmoidektomija ili sfenoidektomija, radikalna sfenoetmoidektomija, frontalna sinusotomija i dr.) i balonska kateterizacija. Koja je tehnika idealna za primijeniti, ovisi o slučaju, odnosno intezitetu problema (2), ali i o operateru.

Otprilike 20% operiranih pacijenata bude podvrgnuto revizijskom kirurškom zahvatu zbog lošeg odgovora na prvu operaciju (16). Česti razlozi za sekundarnu operaciju su: lateralizacija srednje nosne školjke, nepotpuno reseciran uncinatni nastavak i zaostale etmoidne celule. Kriteriji po kojima se može predviđati potreba za sekundarnom operacijom su stanja opsežnih polipa, bronhalne astme, aspirin-osjetljive astme i cistične fibroze. Uspješnost revizijske (sekundarne) operacije iznosi preko 50-70%, a učestalost komplikacija takvih operacija može dosegnuti 7% (2). Poboljšanje QOL-a nakon revizijske operacije je jednako poboljšanju nakon prvotne operacije (17).

3.7.2. Kirurško liječenje CRSwNP-a

Nosni polipi prisutni su u otprilike 20% pacijenata s KRS-om (2), a vjerojatnost relapsa nakon operacijskog zahvata je veća (18). Kao i s CRSsNP, kirurška intervencija se provodi u onih pacijenata gdje zadovoljavajućeg rezultata, nakon medikamentnog liječenja, nije bilo. ESS omogućuje uklanjanje polipoidnih masa i upaljene sluznice te otvaranje sinusnih ulaza. Razlog kako uklanjanje sluznice pomaže u liječenju pacijenata s KRS-om leži vjerojatno u činjenici da se zajedno sa sluznicom miču i proupalni faktori. U prilog tome govori i činjenica da pacijenti s CRSwNP-om dobivaju bolje rezultate nakon ESS-a od pacijenata s CRSsNP-om (13).

Kirurško liječenje, iako učinkovito, nikako se ne može smatrati jedinim pravim načinom liječenja polipoidnih masa sinusa, jer polipi pokazuju veliku tendenciju rekurencije, ako se postoperativno (i preoperativno) medikamentno ne zbrinjavaju (2).

Postoji širok spektar kirurških zahvata, poštrednijih i radikalnijih, koji se primjenjuju kod liječenja KRS-a. Većina tih zahvata se provodi endonazalno (ESS). Unatoč tome, postoji velik problem ponovnog vraćanja polipa. Studija Jankowski i sur., iz 1997, zaključuje da liječenje nosne polipoze potpunom etmoidektomijom daje bolje i dugotrajnije rezultate od nepotpune etmoidektomije (19).

Liječenje polipa u frontalnom sinusu dugo je predstavljao problem zbog vrlo čestog postoperativnog stenoziranja izlaza sinusa ožiljkavanjem ili blokadom novim polipima (2). Rekurencija polipa najčešća je upravo u frontalnom sinusu. Do većih promjena u liječenju došlo je tek relativno nedavno, razvojem novih instrumenata i boljim razumijevanjem regije. Tehnike koja se izvode zovu se frontalna sinusotomija, Lothrop procedura.

Maksilarnom sinusu pristupa se prednjom antrotomijom, antrostomijom preko srednjeg nosnog hodnika, punkcijom preko fose canine te mega-antrotomijom.

Nakon operacijskog zahvata, jako se povećava efekt medikamentog liječenja (kortikosteroidi).

Eventualno ponovno vraćanje polipa, potvrđuje se CT pregledom sinusa. CT pregled vizualizira novonastale polipe, ali može i reaktivno, pretjerano bujanje mekog tkiva ili novonastale kosti. Ukoliko su izlazni otvori sinusa blokirani, iz bilo kojeg razloga, potrebna je reoperacija.

3.8. Infektivni uzročnici u sklopu KRS-a

Za zbrinjavanje infekcije sinusa, koristi se empirijsko davanje antibiotika. Smjernice za primjenu antimikrobnog liječenja mijenjaju se kako se mijenja očekivani antimikrobni spektar i njihova rezistencija na antibiotike. Trenutne smjernice - „Smjernice za primjenu antimikrobnih lijekova“, Zavoda za kliničku farmakologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, iz 2015. godine, navode u poglavlju liječenja gornjeg dišnog puta – kroničnog bakterijskog sinuitisa, empirijsku terapiju amoksicilinom + klavulanska kiselina, za najčešće uzročnike: anaerobe i *Staphylococcus aureus*.

Najčešći bakterijski uzročnici KRS-a uključuju: *Staphylococcus aureus* (uključujući meticilin osjetljive - MSSA i meticilin rezistentne - MRSA sojeve), koagulaza negativne stafilokoke, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia spp.*, anaerobne bakterije (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium spp.*). Najčešći gljivični uzročnici KRS-a su: *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Alternaria spp.* (20).

4. HIPOTEZA

Rezistencijski profil najčešćih bakterijskih uzročnika upala paranazalnih sinusa se promijenio od zadnjih smjernica za empirijsko liječenje bakterijskog sinuitisa.

5. CILJ RADA

Prije i nakon operacijskog zahvata na paranazalnim sinusima, u sklopu liječenja upale, provodi se antibiotsko liječenje. Budući da je početak liječenja antibiotikom uvijek empirijski, tj. liječenje počinje antibiotikom za koji se očekuje najvjerojatnija učinkovitost prema očekivanim uzročnicima, važno je kontinuirano pratiti koje su bakterije najčešći uzročnici upala i mijenja li se njihova rezistencija.. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učestalost operativnih zahvata izvedenih u svrhu liječenja upala paranazalnih sinusa i njihovih komplikacija, te ispitati koji su najčešći bakterijski uzročnici nađeni u sinusima i koja je njihova osjetljivost na antibiotike.

6. BOLESNICI I METODE

Istraživanje je provedeno na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom dr. sc. Marka Velimira Grgića, dr. med.

Za određivanje učestalosti komplikacija upala paranazalnih sinusa, određen je ukupni broj operacija proveden na paranazalnim sinusima u periodu od 21. ožujka 2016. – 21. ožujka 2017. godine, te izračunat udio provedenih operativnih zahvata zbog komplikacija upala paranazalnih sinusa. Potom je, također u periodu od gotovo godinu dana, određivan spektar mikrobiološke raznolikosti infekcija paranazalnih sinusa te njihove antimikrobne osjetljivost.

Ispitivanje osjetljivosti provedeno je nad grupom pacijenata sačinjenom je od ukupno 114 pacijenata s KRS-om i/ili komplikacijama KRS-a (M=66, Ž=48), kojima su tokom ESS-a uzeti i njihovi uzorci (brisevi) iz oboljelih paranazalnih sinusa: maksilarni, etmoidni, frontalni i sfenoidni. Ispitivano je 114 uzoraka - briseva paranazalnih sinusa, uzetih sa 114 pacijenata s Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, u periodu od 1.1.-18.11.2016. godine.

Kriteriji za dijagnozu KRS-a temeljeni su po smjernicama EPOS2012.

Uzimanje brisa sluznice sinusa izvedeno je tokom funkcionalnog ESS zahvata oboljelog paranazalnog sinusa s ciljem dokazivanja infektivnog čimbenika i specificiranja kemoprofilaktičnog liječenja (antibiogram). Svaki je bris potom obrađivan u mikrobiološkom laboratoriju na 2 osnovna hranilišta: aerobni i anaerobni. Nakon 2-5 dana i porasta kultura, kulture se definiraju (vrsta mikroorganizma) i ispituje se antimikrobna osjetljivost (antibiogram), odnosno rezistencija.

7. REZULTATI

Na Klininici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a „Sestre milosrdnice“, u razdoblju od 21. ožujka 2016. – 21. ožujka 2017. godine provedeno je ukupno 266 operativnih zahvata na paranazalnim sinusima zbog upala i komplikacija upala paranazalnih sinusa i nosne sluznice. 224 operativna zahvata (84,21%) provedena su prema dijagnozama kroničnih upala, 17 zahvata (6,39%) zbog dijagnoza akutnih upala te 25 zahvata (9,40%) zbog komplikacija upala paranazalnih sinusa (tablica 1).

Tablica 1. Dijagnoze i broj izvršenih operacija po dijagnozi

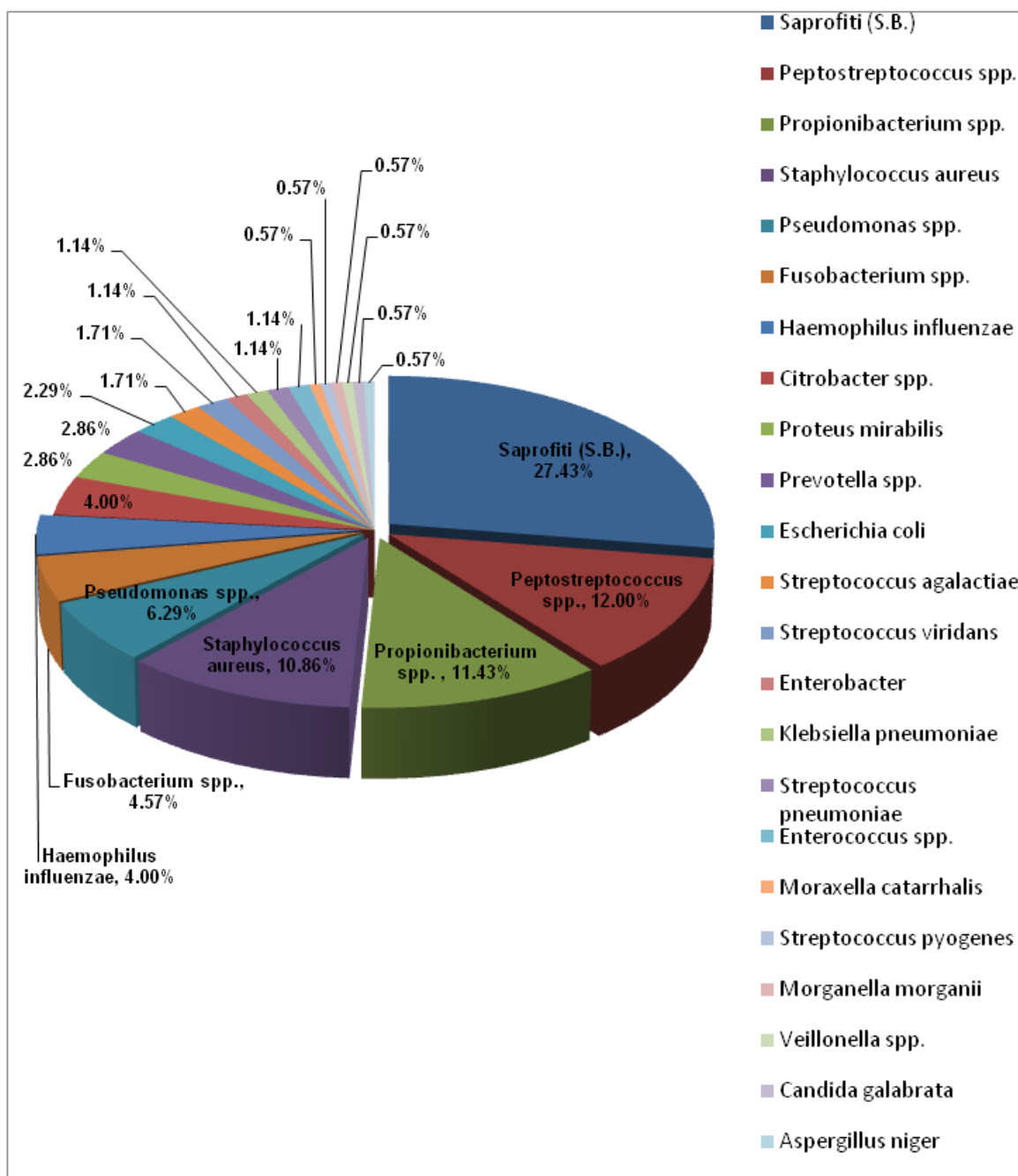
KRONIČNE UPALE PARANAZALNIH SINUSA		
Rhinosinuitis chr.	44	
Rhinosinuitis chr. / DSN*	43	
Rhinosinuitis chr. polyposa	40	
Polyposis cavi nasi	38	
Rhinitis hypertrophica / DSN*	17	
Rhinosinuitis chr./ polyposis cavi nasi	12	
Rhinosinuitis chr. polyposa / DSN*	12	
Polyposis cavi nasi / DSN*	7	
Rhinosinuitis chr. polyposa / polypus cavi nasi	5	
Rhinosinuitis chr. / rhinitis hypertrophica	3	
Rhinitis hypertrophica chr.	3	
UKUPNO	224	
AKUTNE UPALE PARANAZALNIH SINUSA		
Sphenoiditis accuta	6	
Sinuitis maxillaris accuta	6	
Ethmoiditis accuta	4	
Sinuitis frontalis	1	
UKUPNO	17	
KOMPLIKACIJE UPALA PARANAZALNIH SINUSA		
Empyema sin. maxillaris	5	
Rhinosinuitis accuta exacerb.	2	
Mucocella sin. front	2	
Mucocella sin. ethmoidalis	2	
Cellulitis orbitae	2	
Empyema sin. ethmoidalis, maxillaris, frontalis	2	
Dacryocystitis chronica	2	
Mucocella sin. maxillaris	1	
Mycosis sin. maxillaris	1	
Pyocella sin. ethmoidalis	1	
Pyocella sinus frontalis ad orbitum	1	
Pansinuitis, meningitis, otitis	1	
Pansinuitis, cellulitis faciei	1	
Silent sinus syndrome	1	
Rinolikvoreja	1	
UKUPNO	25	
BROJ OPERACIJA	266	100.00%
KRONIČNIH UPALA	224	84.21%
AKUTNIH UPALA	17	6.39%

* DSN - Deformatio septi nasi

U gotovo $\frac{3}{4}$ slučajeva, razlog operacije bio je kronični rinosinuitis sam ili s pridruženom nekom od komplikacija kronične upale kao što su polipoza nosa i sinusa ili devijacija septuma nosa (DSN) (slika 8). Učestalost komplikacija upala paranazalnih sinusa iznosila je gotovo 10%. Vrste komplikacija i njihove učestalosti navedeni su u tablici 1.

Mikrobiološki rezultati ispitivanih uzoraka pacijenata s KRS-om, pokazali su prisutnost velikog broja različitih bakterija. 11 od 114 (9,65%) uzoraka dalo je negativan nalaz, tj. sterilni uzorak.

Brisevi su uzeti iz maksilarnog (90 uzoraka), etmoidnog (16 uzoraka), frontalnog (4 uzorka) i sfenoidnog (1 uzorak) sinusa (tablica 2.). Ukupno je izolirano 175 pojedinačnih kultura mikroorganizama – izolata (tablica 3.), od toga 50% je miješane flore (najmanje 2 izolata). Različitih mikrobioloških vrsta bilo je 25 (slika 9.).



Slika 9. Udjeli uzročnika iz ukupnog izolata

Tablica 2. Podjela briseva po paranazalnim sinusima

SINUS	Broj briseva
Sfenoidni	1
Frontalni	4
Etmoid	16
Maksilarni	90
UKUPNO BRISEVA	114

Tablica 3. Popis izoliranih vrsta i količine izolata

UZROČNIK	BROJ IZOLATA	% od broja izolata
Saprofiti (S.B.)	48	27.43%
Peptostreptococcus spp.	21	12.00%
Propionibacterium spp.	20	11.43%
Staphylococcus aureus	19	10.86%
Pseudomonas spp.	11	6.29%
Fusobacterium spp.	8	4.57%
Haemophilus influenzae	7	4.00%
Citrobacter spp.	7	4.00%
Proteus mirabilis	5	2.86%
Prevotella spp.	5	2.86%
Escherichia coli	4	2.29%
Streptococcus agalactiae	3	1.71%
Streptococcus viridans	3	1.71%
Enterobacter	2	1.14%
Klebsiella pneumoniae	2	1.14%
Streptococcus pneumoniae	2	1.14%
Enterococcus spp.	2	1.14%
Moraxella catarrhalis	1	0.57%
Streptococcus pyogenes	1	0.57%
Morganella morganii	1	0.57%
Veillonella spp.	1	0.57%
Candida galabrata	1	0.57%
Aspergillus niger	1	0.57%
UKUPNO	175	100.00%
UKUPNO RAZLIČITIH VRSTA*	25	
UKUPNO BRISEVA	114	
STERILNIH BRISEVA	11	9.65%

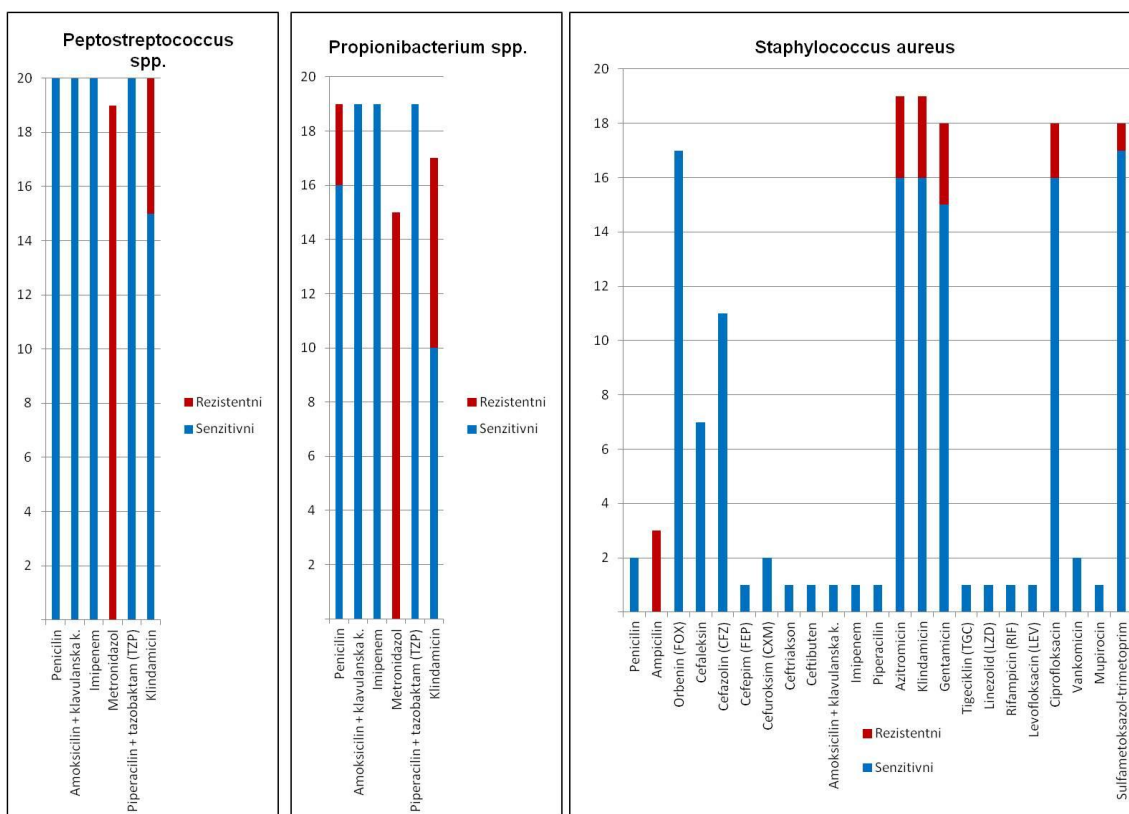
* Sojevi *Pseudomonas stutzeri* (x2) pribrojeni sa *Pseudomonas aeruginosa* pod *Pseudomonas spp.*; soj *Citrobacter freundii* (x1) pribrojen u *Citrobacter spp.*

Sljedećih 6 nalaza bilo je prisutno u 82,46% uzetih briseva: najviše je izolirano saprofitnih bakterija (S.B.), u 42,11% briseva; slijedi *Peptostreptococcus spp.*, u 18,42% briseva; potom *Propionibacterium spp.*, u 17,54% briseva, *Staphylococcus aureus*, u 16,67% briseva, *Pseudomonas spp.* (*Pseudomonas aeruginosa* +

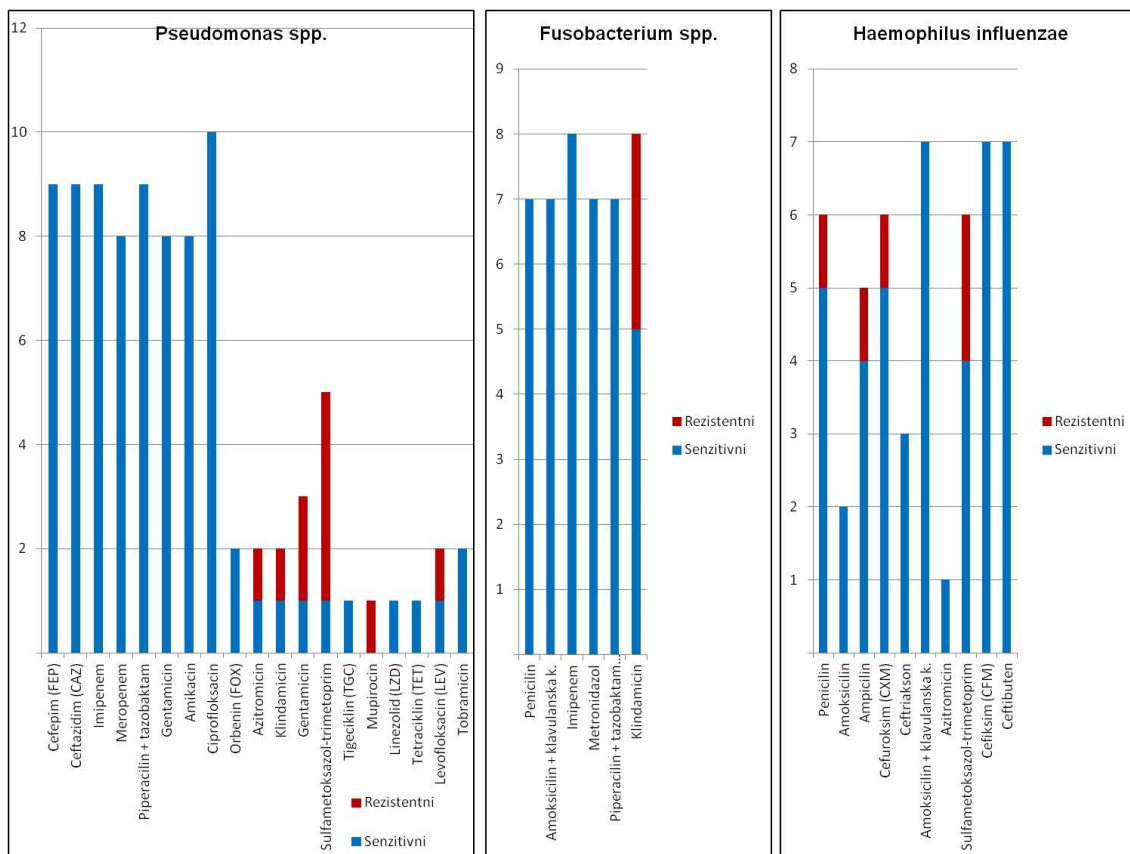
Pseudomonas stutzeri), u 9,65% briseva te „sterilni bris“, u 9,65% briseva. Od 177 izolata, Gram negativnih organizama bilo je 43%, a anerobnih 49%.

Od gljivičnih kultura, pronađeni su zajedno *Candida galabrata* i *Aspergillus niger* u 1 brisu.

Uzevši u obzir da je otkriveno ukupno 25 različitih mikrobioloških kultura i da je 80% briseva je sadržavalo barem jednu od sljedećih kultura: *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Fusobacterium spp.* i *Haemophilus influenzae*; ovdje će biti navedeni njihovi antibiogrami (slika 10. i 11.). Budući da se saprofitne bakterije ne smatraju patogenima, već prirodnim komezalima, ne izrađuje im se antibiogram.



Slika 10. Antibiogrami 1



Slika 11. Antibiogrami 2

Iz antibiograma anaerobnih bakterija (tablica 4.):

Peptostreptococcus spp. i *Propionibacterium spp.*, koje su ujedno bile 2 najčešće izolirane kulture, vidljiva je 100% antibiotska rezistentnost na metronidazol, kao i kod *Fusobacterium spp.* Rezistencija na klindamicin bila je prisutna u (5 od 20) 25% *Peptostreptococcus spp.*, u (7 od 17) 41,18% *Propionibacterium spp.* te u (3 od 8) 37,50% *Fusobacterium spp.* izoliranih kultura. Osim toga, kulture *Propionibacterium spp.* su u (3 od 19) 15,79% slučajeva bile rezistentne na penicilin. Na ostale ispitivane antibiotike, anaerobne bakterije su pokazale osjetljivost.

Iz antibiograma aerobnih bakterija:

Staphylococcus aureus rezistentan je bio na gentamicin u (3 od 18) 16,67%, na klindamicin i azitromicin podjednako u (3 od 19) 15,79%, na ciprofloksacin u (2 od 18) 11,11% te na sulfametoksazol-trimetoprim u (1 od 18) 5,56% izolata, a u 3 „usputna“ slučaja (kada je zbog istovremenog prisustva nekog drugog izolata ispitivan ampicilin) pokazana (3 od 3) 100% rezistenciju na ampicilin. Na orbenin, cefaleksin i cefazolin, pokazana je 100% osjetljivost stafilokoka.

Ispitivanja *Pseudomonas spp.* su pokazala (4 od 5) 80,00% rezistenciju na sulfamtoksazol-trimetoprim, (2 od 3) 66,67% rezistenciju na gentamicin te (1 od 2) 50,00% rezistenciju na azitromicin, klindamicin i levofloksacin. Izolati pseudomonasa, ispitivani na cefepim, ceftazidim, imipenem, meropenem, piperacilin+tazobaktam, gentamicin, amikacin i ciprofloksacin, pokazali su 100% osjetljivost prema istima.

Haemophilus influenzae izolati bili su rezistentni na sulfametoksazol-trimetoprim u (2 od 6) 33,33%, na ampicilin u (1 od 5) 20,00%, na penicilin i cefuroksim u (1 od 6) 16,67% slučajeva. Na Amoksicilin i klavulansku kiselinu, cefiksim i ceftriakson je 100% izolata hemofilusa bilo osjetljivo.

Tablica 4. Najčešćih 6 uzročnika s udjelom rezistencije

		1	2	3	4	5	6
	ANTIBIOTIK	Peptostreptococcus spp.	Propionibacterium spp.	Staphylococcus aureus	Pseudomonas spp.	Fusobacterium spp.	Haemophilus influenzae
REZISTENCIJA	Metronidazol	100.00%	100.00%			100.00%	
	Klindamicin	25.00%	41.18%	15.79%	50.00%	37.50%	
	Penicilin		15.79%				16.67%
	Gentamicin			16.67%	50.00%		
	Azitromicin			15.79%	50.00%		
	Ciprofloksacin			11.11%			
	Sulfametoksazol-trimetoprim			5.56%	66.67%		33.33%
	Ampicilin			100.00%			20.00%
	Levofloksacin				50.00%		
Cefuroksim						16.67%	

8. RASPRAVA

Ako bismo uspoređivali apsolutne brojeve – broj operacija provedenih prema dijagnozi, broj operacija zbog komplikacija paranazalnih sinusa bio praktički zanemariv u usporedbi s prevalencijom kroničnog rinosinuitisa. Međutim, ako zbrojimo sve komplikacije (kumulativno), komplikacije upala paranazalnih sinusa dovode do brojke od čak 10% svih operacija provedenih na sinusima. Osim toga, treba podsjetiti da gotovo svaka od navedenih komplikacija ima potencijal ugroze pacijentova života.

Najveći udio izolata čine saprofitne bakterije, što se ne može smatrati patološkim nalazom, nego normalnom mikroflorom gornjeg dišnog sustava.

Količina sterilnih briseva u ovom istraživanju nije zanemariva (gotovo 10%). Taj podatak nam govori o negativnom nalazu pretrage, tj. o „ne postojanju“ infektivnog uzročnika koji bi mogao izazvati upalu, KRS. Osim toga, nije zanemariva ni činjenica da se pritom nepotrebno koriste antibiotici, što pridonosi povećanom razvoju bakterijske rezistencije na antibiotike, o čemu je bilo riječi u uvodu.

Nažalost, 6 najčešće izoliranih kultura nije bilo ispitivano na iste antibiotike, pa je nemoguće u potpunosti ih usporediti.

Usporedbom s rezultatima ovog istraživanja, u prvih 6 najviše izoliranih kultura spadaju upravo 3 anaerobne kulture (*Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* i *Fusobacterium spp.*) i *Staphylococcus aureus*, što se poklapa s navodom priručnika, ali i *Pseudomonas spp.* te *Haemophilus spp.* Sve 3 anaerobne kulture i *Haemophilus influenzae*, pokazali su 100% osjetljivost na amoksicilin i klavulansku kiselinu. Međutim, u ovom istraživanju, osjetljivosti kultura *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonasa spp.* nisu bile ispitivane na amoksicilin i klavulansku kiselinu.

Kao alternativnu (u slučaju alergije na penicilin) antimikrobnu terapiju kroničnog sinuitisa navodi se klindamicin + ciprofloksacin.

Temeljem rezultata istraživanja, ciprofloksacin je pokazao apsolutnu učinkovitost u slučaju izolata *Pseudomonasa spp.* i relativnu u slučaju *Staphylococcus aureus* (16/18)88,89% slučajeva, dok je klindamicin učinkovit u slučaju sa *Staphylococcus aureus* izolatima (84,21% osjetljivost), tek je relativno učinkovit s anaerobnim izolatima (rezistencija do 50% slučajeva) i *Pseudomonasom spp.* (rezistencija 50%).

Neovisno o smjernicama, vrijedi uočiti rezultate testiranja anaeroba na metronidazol. Naime, 100%-tna rezistencija peptostreptokoka i propionibakterija te 80%-tna fuzobakterija sugerira da metronidazol više nije opcija za empirijsko liječenje anaerobnih patogena sinusa.

9. ZAKLJUČAK

Iako su komplikacije upala paranazalnih sinusa relativno rijetke u usporedbi s prevalencijom KRS-a i ARS-a, one čine gotovo 10% razloga za hospitalizaciju i kirurško liječenje ovih bolesti.

Najčešće nađene patogene bakterije u izolatima briseva sinusa bolesnika ORL klinike dobro koreliraju s empirijski očekivanim uzročnicima bakterijskog sinuitisa.

Imajući na umu da iz 10% uzetih briseva nije bilo moguće izolirati patogenu kulturu, mogli bi zaključiti da jedan dio bolesnika neopravdano koristi antimikrobne lijekove (antibiotike), čime se povećava rizik za razvojem rezistentnih sojeva te stvara dodatni trošak. K tomu, najčešće izolirane bakterijske kulture bile su saprofitne bakterije, koje su prirodni komenzal gornjeg dišnog puta i ne zahtijevaju antibiotsko liječenje.

Prema sadašnjim smjernicama za antibiotsko liječenje upala paranazalnih sinusa, empirijska primjena amoksicilina s klavulanskom kiselinom i dalje je zadovoljavajuća. Međutim, alternativna terapija klindamicinom i ciprofloksacinom u nekim slučajevima infekcije uzrokovane *S. aureusom*, te osobito anaerobnim uzročnicima neće biti učinkovita.

Empirijska primjena metronidazola za pokrivanje anaerobnog spektra uzročnika sinuitisa više se ne bi trebala primjenjivati. Za anaerobni spektar, dovoljno je također koristiti antibiotike trenutnih preporuka iz smjernica.

Nadalje, važno je imati na umu, vjerojatno, vrlo veliki problem medicine u bliskoj budućnosti – a to je općeniti porast bakterijske rezistencije na antibiotike. Iz tog razloga, važno je ne zanemariti i pratiti kretanje antibiotskih rezistencija i ovih bakterija; uzročnika vrlo česte i raširene bolesti – kroničnog rinosinuitisa.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svome mentoru, dr.sc. Marku Velimiru Grgiću, dr.med., na pruženoj stručnoj pomoći, suradnji i dostupnosti bez koje ovaj rad ne bi bilo moguće dovršiti.

Posebno zahvaljujem dr. Carmen Prohaska-Potočnik, sa Zavoda za mikrobiologiju, parazitologiju i bolničke infekcije, KBC-a „Sestre milosrdnice“, u Zagrebu, na savjetima, dostupnosti i pomoći tokom rada u mikrobiološkom laboratoriju.

Veliku zahvalnost upućujem i prema svojoj obitelji, koja me tokom čitavog školovanja uvijek podržavala.

11. LITERATURA

1. *ByHealthwise Staff (2015). [slika s interneta] Dostupno na: http://img.webmd.com/dtmcms/live/webmd/consumer_assets/site_images/media/medical/hw/hwkb17_083.jpg [Pristupljeno 28. svibnja 2017].*
2. *Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J i sur. European position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012, Rhinology supplement 23:1-298.*
3. *Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). The Journal of allergy and clinical immunology. 2009;124:428-33.*
4. *Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. Vital Health Stat 10. 2002;205:1-109.*
5. *Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. The Laryngoscope. 2003 ;113:1199-205.*
6. *Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2003;112:625-9.*
7. *Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. American journal of rhinology. 2008 ;22:549-59.*
8. *Kurimoto T, Tonari M, Ishizaki N, Matsuo J, Oku H, Sugawara J, et al. A case of eosinophilic chronic rhinosinusitis associated with optic neuropathy. Clin Ophthalmol. 2011;5:853-6.*
9. *Snidvongs K, Chaowanapanja P, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? American journal of rhinology. 2008;22:483-6.*
10. *Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008; 139:137-42.*
11. *Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. Rhinology. 2009 ;47:66-71.*
12. *Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't review]. 2008;63:1292-300.*
13. *Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Clin Otolaryngol. 2006;31:390-8.*

14. Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:633-9.
15. 1760. Croy I, Hummel T, Pade A, Pade J. Quality of life following nasal surgery. *The Laryngoscope.* [10.1002/lary.20824]. 2010;120:826-31.
16. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope.* 2009;119:2459-65.
17. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope.* [10.1097/MLG.0b013e31814539e8]. 2007;117:2233-8.
18. 1885. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *American journal of rhinology.* 2007;21:84-8.
19. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2006;127:131-40.
20. *Emedicine.medscape.com.* (2017). *Chronic Sinusitis: Background, Anatomy, Pathophysiology.* [online] Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/232791-overview#a6> [Pristupljeno 28. svibnja 2017]. [Mrežno]

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 27. lipnja 1992. godine u Bydgoszczu, Republika Poljska. Prirodoslovnu gimnaziju završio sam u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga, u Zagrebu, 2011. i iste godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tokom dvije akademske godine studija, 2012./2013. i 2015./2016., sudjelovao sam u nastavi kao demonstrator na Katedri za anatomiju. 2015. godine uključio sam se u jednomjesečnu studentsku praksu na njemačkom jeziku u sklopu programa *LionsClub Austria – Studenten Ohne Grenzen*. Praksu sam proveo na traumatološkom odjelu u klinici *KABEG Klinikum Klagenfurt am Wörthersee*, Republika Austrija. Tokom studentske prakse u Austriji, prisustvovao sam na Europskom kongresu u Alpbachu 2015. godine. Dobitnik sam studentske stipendije grada Zaprešića za izvrsnost 2012. godine. Tečaj ERC-a (*European Resuscitation Council*) za osnovno i neposredno oživljavanje (*BLS/AED Provider Course*) položio sam 2014. godine. Aktivno govorim engleski i njemački jezik. Slobodno vrijeme najviše uživam provoditi družeći se s djevojkom, baveći se informatikom i rekreativnim streličarstvom.