

Prediktori učinkovitosti kirurškog liječenja polipoznog sinuitisa

Grgić, Marko Velimir

Doctoral thesis / Disertacija

2009

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:105:147283>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Grgić, Marko Velimir (2009) *Prediktori učinkovitosti kirurškog liječenja polipoznog sinuitisa*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/695>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Marko Velimir Grgić

Prediktori učinkovitosti kirurškog liječenja polipoznog sinuitisa

Disertacija

Zagreb, 2009.

Rad je izrađen na Klinici za Otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata i na Kliničkom zavodu za patologiju Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu

Voditelj rada: doc. dr. sc. Tomislav Baudoin

Zahvaljujem slijedećim docentima:

Hrvoju Čupiću na značajnoj pomoći pri histološkoj i imunohistokemijskoj analizi preparata,

Mirjani Kujundžić Tiljak na pomoći pri statističkoj analizi rezultata,

Tomislavu Baudoinu koji je mentorirao ne samo ovo istraživanje nego i veliki dio mog usmjerenja prema rinologiji uključujući i kiruršku edukaciju bez koje ne bih mogao provesti ovo istraživanje.

Zahvaljujem profesoru Liviju Kalogjeri na teoretskoj i praktičnoj edukaciji u otorinolaringologiji kao i na brojnim savjetima koji su mi pomogli ne samo pri izradi ovog istraživanja nego mom ukupnom znanju i shvaćanju struke.

Na kraju zahvaljujem roditeljima na moralnoj i financijskoj podršci, jer da nije bilo ove druge vjerojatno bih se bavio nekim unosnijim ali manje izazovnim poslom.

Popis oznaka i kratica

ASA sindrom – sindrom koji obuhvaća aspirinsku preosjetljivost i astmu

CT – kompjutorizirana tomografija

IL-5 – Interleukin-5

IL-8 – Interleukin-8

KR – kronični rinosinuitis

Mean – srednja vrijednost

MMP-8 – Matriks metaloproteinaza-8

MR – magnetska rezonancija

NP – nosna polipoza

OMC – ostiomeatalni kompleks, dio srednjeg nosnog hodnika

PS – polipozni sinuitis

SE – standard error (standardna pogreška)

SKORFUNK- ukupna subjektivna ocjena funkcija

SKORSIMP – ukupna subjektivna ocjena simptoma

SKORUK – zbroj ukupne subjektivne ocjene simptoma i ocjene funkcija

UZV - ultrazvuk

VEGF – Vascular endothelial growth factor (vaskularni endotelni čimbenik rasta)

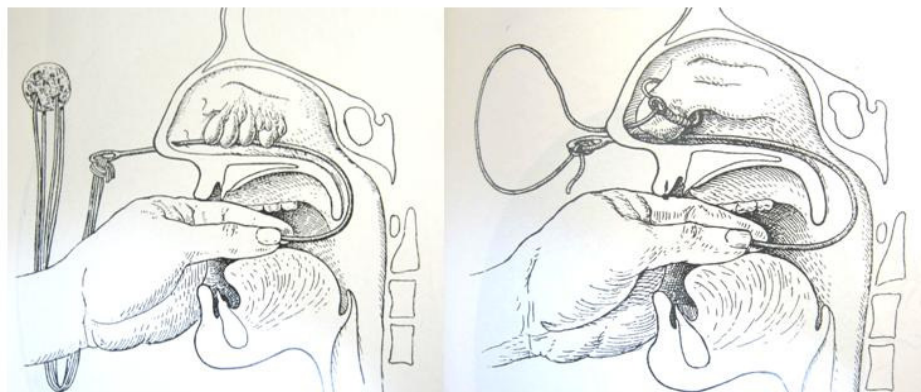
Sadržaj:

1. Uvod.....	1
2. Hipoteza.....	23
3. Cilj istraživanja.....	24
4. Bolesnici i metode.....	26
5. Rezultati.....	30
6. Rasprava.....	45
7. Zaključak.....	56
8. Kratki sadržaj.....	57
9. Abstract (kratki sadržaj na engleskom jeziku)	58
10. Popis literature.....	59
11. Kratka biografija.....	68

1. Uvod

O nosnoj polipozi

Povijest nosne polipoze stara je gotovo 5000 godina, i to je vjerojatno prva bolest za koju je poznato ime liječnika i pacijenta. Naime, u grobnici Egipatskog kralja Sahure nalazi se ploča sa slikom kraljevskog liječnika Ni-Ankh Sekhmeta i njegove žene, uz kraljevsku zahvalu “što je ozdravio njegove nosnice”. Stari su egipćani poznavali nosnu polipozu, a opisivali su ju kao bolest u kojoj “grozdovi vise iz nosa”¹. Slijedeći važan dokument o liječenju polipoze vezan je uz Hipokrata koji opisuje dva načina kirurškog odstranjenja nosnih polipa. Mekše polipe odstranjivao je provlačenjem komada spužve kroz nos prema epifarinksu i dalje kroz usta van, a tvrđe polipe odstranjivao je omčom na slični način (Slika 1.). Osnove liječenja nosnih polipa koje je postavio Hipokrat održale su se stoljećima, tako da se i danas polipi kirurški liječe mehaničkim odstranjivanjem, jedino uz nešto sofisticiraniji instrumentarij i preciznije nego u doba Hipokrata. Količina znanja o biologiji, patogenezi i medijatorima nosne polipoze enormno je narasla, ali usprkos tomu ne možemo reći da nam je jasno zbog čega dolazi do ove bolesti.



Slika 1. Hipokratova metoda odstranjenja nosnih polipa

Definicija

Riječ polip je grčkog podrijetla i složenica je dviju riječi: $\pi\omicron\lambda\gamma \pi\omicron\gamma\varsigma$ (polys - mnogo, pous - noga), i mogli bismo ju prevesti kao „mnogo nogu“.

Pod pojmom nosni polip podrazumijevamo grozdastu izraslinu u nosnom kavumu na peteljci ili široj bazi. Histološki različite izrasline u nosnom kavumu mogu izgledati kao polipi, no pod nosnim polipima u užem smislu podrazumijevamo hiperplastične izrasline sinonazalne sluznice. Stroma polipa može imati više ili manje dilatirane krvne žile te varijabilni udio raznih tipova stanica poput eozinofila, neutrofila, mastocita, plazma stanica, limfocita i drugih stanica². Epitel koji prekriva polipe najčešće je tipični respiratorni pseudostratificirani epitel s cilijarnim i vrčastim stanicama, no može biti i niski kubični, neorožnjeni stratificirani pločasti i prijelazni epitel.

Neupitna je povezanost nosne polipoze i upale, bez obzira koje je od toga uzrok, a koje posljedica. Zbog anatomske povezanosti nosnog kavuma i paranazalnih sinusa u većini upalnih stanja može se govoriti o rinosinuitisu, dok je izolirani rinitis ili izolirani sinuitis više iznimka.

Rinosinuitis je upala nosne i sinusne sluznice. Karakteriziran je postojanjem dva ili više simptoma od kojih jedan mora biti začepjenost/opstrukcija/kongestija ili sekrecija (bilo prednja ili postnazalna) a preostali mogući simptomi su bol ili pritisak u licu i poremećaj njuha.

Ako simptomi traju više od 12 tjedana govorimo o kroničnom rinosinuitisu³(KR).

KR jedna od najčešćih kroničnih bolesti civiliziranog čovjeka uopće i zbog toga je veliki javnozdravstveni problem⁴. Ukoliko su uz KR prisutni i polipi u nosu ili paranazalnim sinusima govorimo o kroničnom polipoznom rinosinuitisu, ili kraće polipoznom sinuitisu (PS), jer sama prisutnost polipa upućuje na kronicitet. Neuspjeh konzervativne terapije PS indikacija je za kirurško liječenje.

Anatomija, epidemiologija i etiopatogeneza nosne polipoze i polipoznog sinuitisa

Nosni polipi obično su mekane, mobilne izrasline, blijedo ružičaste do sivkasto plavkaste sjajne površine, uglavnom svjetliji od normalne sluznice. U slučaju razvijenije vaskularizacije mogu biti tamniji, a ako se radi o višegodišnjoj polipozi može biti izraženija vezivna komponenta što polipima daje veću tvrdoću i čvrstoću. Nosni polipi

obično rastu u srednjem nosnom hodniku, s ishodištem u području ostiomeatalnog kompleksa, u područjima oko sinusnih ušća i na rubnim područjima tankih lamela etmoida². Općenita prevalencija nosnih polipa nije točno poznata jer nema dovoljno adekvatnih epidemioloških studija. Podaci o učestalosti nosne polipoze ovise o korištenoj dijagnostičkoj metodi. Tako je kadaverična studija 300 ljudi umrlih od raznih razloga uz pregled prednjom rinoskopijom dala vrijednost od 2% učestalosti nosne polipoze, a slična studija istih autora uz upotrebu endoskopije dala vrijednost od 42%². Iako je endoskopska studija imala bitno manji broj ispitanika, razlika u nađenim vrijednostima je znatna. Smatra se ipak da opća prevalencija nosne polipoze varira između 1 i 4%.

Prevalencija NP veća je u nekim bolestima (Tablica 1.). Suprotno čestom vjerovanju, NP nije češća u IgE posredovanim alergijskim bolestima. Primjerice, prevalencija NP viša je u ne-alergijskom rinitisu i astmi nego u njihovim alergijskim varijantama⁵.

Tablica 1. Prevalencija NP u raznim bolestima. Prema Settipane GA⁶

Aspirinska intolerancija	36-72%
Adultna astma	7%
IgE posredovana	5%
IgE neovisna	13%
Kronični sinusitis	2%
IgE posredovan	1%
IgE neovisan	5%
Astma i sinusitis u djece	0,1%
Cistična fibroza	
Djeca	10%
Odrasli	50%
Alergijski fungalni sinusitis	66-100%

S druge strane, teško je sa sigurnošću isključiti povezanost NP i IgE- posredovane bolesti, te neki pretpostavljaju da postoji IgE-posredovana bolest ograničena na nos, a bez sistemskih manifestacija⁷. Iz tablice 1. vidljiva je visoka prevalencija NP u aspirinskoj intoleranciji i alergijskom fungalnom sinusitisu. Zajednička u te dvije inače različite bolesti je upala s dominacijom eozinofila. Izgleda da je tkivna eozinofilija povezana uz stupanj recidiva NP⁸. Zajednička pojava NP, astme i aspirinske intolerancije zove se Samterov trijas⁹.

Na temelju epidemioloških pokazatelja o povezanosti NP i određenih bolesti razvile su se i teorije o etiopatogenezi. Dvije bismo velike, "stare" teorije mogli nazvati infektivna i alergijska.

Prva, infektivna, govori da se nosna polipoza razvija na upalno promijenjenoj sluznici. Da je upala jedan od čimbenika nastanka nosne polipoze dokazano je i eksperimentalno tako što je izazvana polipoza propagacijom pneumokoknog infekta¹⁰. U prilog infektivnoj teoriji govori i studija Seiberlinga i sur.¹¹ o stafilokoknim egzotoksinima u tkivu polipa. Oni mogu djelovati poput superantigena, zaobilazeći normalan proces prezentacije i obrade antigena i direktno stimulirati masivni upalni odgovor. U ovoj studiji nađeni su stafilokokni egzotoksini u 14 od 29 uzoraka polipa i mukusa pacijenata s bilateralnom polipozom. Niti u jednom uzorku od 11 kontrolnih pacijenata nije nađeno egzotoksina.

Druga, alergijska teorija polazi od toga da jedan dio atopičara ima nosnu polipozu. No obje teorije ostavljaju širok prostor mnogim spekulacijama. Primjerice, ipak većina kroničnih rinitisa ne dovodi do polipoze, a isto tako postotak atopičara među pacijentima s nosnom polipozom nije ništa veći od broja atopičara među ostalom populacijom¹².

Vodeće upalne stanice u infiltratu polipoznog tkiva su eozinofili¹³⁻¹⁵. Iako su eozinofili uglavnom obilježje alergije, koja i ima ulogu u nastanku polipa, nosna polipoza nije nužno vezana uz alergiju. Novija istraživanja su pokazala da ni bakterijska infekcija nije značajni element u etiologiji nosnih polipa¹⁶.

Imunohistokemijska analiza nosnih polipa pokazala je znatno veću razinu tkivno-vezanog IgE u polipima nego u sluznici zdravih ljudi¹⁷. Znatno je viša razina bila u polipima pacijenata s atopijom nego u neatopičara. Razlika između neatopičnih pacijenata i kontrolnih uzoraka nije bila značajna¹⁸.

Medijatori u patogenezi polipoznog sinuitisa

Kemijski su medijatori molekule koje proizvede jedna stanica a koje imaju sposobnost djelovanja na promjene odgovora drugih stanica i na taj način imaju važnu ulogu u upalnim procesima¹⁹. Po kemijskoj strukturi su peptidi, proteini, lipidi ili amini. Stanice koje proizvode medijatore su mastociti, eozinofili, bazofili, neutrofil i makrofagi.

Među upalnim medijatorima koji imaju ulogu u patogenezi polipoze jednu od vodećih uloga ima interleukin-5 (IL-5). IL-5 proizvode T-limfociti (T helper-2) i mastociti. Ima više uloga, među kojima su stimulacija rasta B-limfocita i pojačanje lučenja imunoglobulina. IL-5 je također ključni medijator u aktivaciji eozinofila. IL-5 je važan u obrani organizma kod parazitarne infekcije, a ima i ulogu u patogenezi astme.

Hirschberg i sur.¹⁸ istraživali su ulogu IL-5 u patogenezi PS i našli da je tkivna koncentracija interleukina-5 značajno veća u polipima nego u kontrolnim uzorcima u kojima je bila ispod mjerljive razine, te nije bilo razlike među polipima atopičara i neatopičara.

U polipima atopičara uočena je korelacija između IgE i IL-5.

Novije istraživanje²⁰ je pokazalo da je koncentracija IL-5 u tkivu polipa znatno viša nego u normalnoj sluznici. Nije nađena razlika između koncentracije IL-5 u mukozi pacijenata s polipima i mukozi zdravih ispitanika. Koncentracija IL-5 u polipima bila je značajno viša kod pacijenata s alergijom nego u onih bez. Dob i spol ne pokazuju korelaciju s IL-5. 80% eozinofila bilo je pozitivno na IL-5, a 90% stanica pozitivnih na IL-5 su eozinofili. Na temelju toga, autori spomenutog istraživanja su zaključili da je IL-5 ključni citokin u patološkim eozinofilnim mehanizmima u tkivu nosnih polipa.

Slijedeći medijator s vjerojatnom ulogom u patogenezi PS je vaskularni endotelijalni čimbenik rasta (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). VEGF promovira angiogenezu i značajan je za invaziju i metastaziranje malignih tumora. On pojačava propusnost krvnih žila a izražen je i u inflamiranoj sluznici nosa i srednjeg uha. Imunohistokemijska ekspresija VEGF-a i receptora za VEGF u nosnim polipima u usporedbi s normalnom sluznicom (na preparatima humanih polipa uklopljenima u parafin) pokazala je da u tkivu nosnih polipa postoji jako pozitivna reakcija na VEGF u endotelu krvnih žila i infiltrirajućim perivaskularnim upalnim stanicama²¹. To upućuje i na ulogu VEGF-a u patogenezi nosnih polipa. Sun i sur.²² ispitivali su čimbenike koji utječu na razinu VEGF-a u kulturi nazalnih fibroblasta. Našli su da je koncentracija

VEGF-a značajno viša u izljevu paranazalnih sinusa nego u nazalnom sekretu. Nadalje našli su da nazalni fibroblasti proizvode višu razinu VEGF-a kada se kultiviraju u anaerobnim uvjetima, a proizvodnju VEGF-a potiče prisustvo TNF-alfa i endotoksina. Zaključak autora bio je da se VEGF lokalno producira u sluznici nosa i paranazalnih sinusa, a njegova je proizvodnja povećana u pacijenata s kroničnim rinosinuitisom. Hipoksija je povezana s povećanom produkcijom VEGF-a u nazalnih fibroblasta, a TNF-alfa i endotoksin mogu djelovati sinergistički u hipoksičnim uvjetima pri takvoj povećanoj produkciji. Novije istraživanje²³ pokazalo je korelaciju između ekspresije VEGF-a i veličine polipa u djece s PS.

Postoje i drugi mogući čimbenici u nastanku i patogenezi nosne polipoze²⁴⁻²⁶ poput razine glukokortikoidnih receptora na stanicama nosne sluznice koji mogu uvjetovati i klinički odgovor na medikamentoznu terapiju²⁷. Još jedan od istraživanih parametara u etiologiji nosne polipoze su metaboliti aragidonske kiseline – leukotrieni²⁸. Za neke od leukotriena (LTC₄) pretpostavljena je i prognostička vrijednost glede recidiviranja nosne polipoze što također treba dokazati većom kliničkom studijom²⁹.

Osim navedenih medijatora istraživane su i brojne druge molekule u pokušaju rasvjetljavanja etiologije PS. Kostamo i sur.³⁰ su našli značajno višu aktivaciju (immunofluorometrijski i Western blot tehnikom) MMP-8 (alias kolagenaza-2) i IL-8 u mukusu pacijenata s kroničnim rinosinuitisom i nosnom polipozom nego u zdravih ispitanika. TNF-alfa nije bio povišen. Zaključili su da su IL-8 i MMP-8 vjerojatna induktivna citokinsko-proteinazna kaskada u patogenezi kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom.

Toš je 1977. iznio teoriju rupture epitela kao uzročnog čimbenika u nastanku polipa³¹. Prema toj teoriji formacija polipa počinje nakon ruptur epitela koju uzrokuje edem i infiltracija lamine proprije. Ona tada protrudira kroz defekt epitela, a mukoza nastoji defekt premostiti migracijom epitela s rubova. Ako se defekt ne premosti dovoljno brzo, prolabirana lamina proprija predstavlja osnovu novog polipa, uz nastanak novih krvnih žila i dugih tubuloznih žlijezda. Ove žlijezde se po svom obliku i građi razlikuju od onih u normalnoj nosnoj sluznici³² što potvrđuje da se ne radi samo o prolapsu mukoze nego o tvorbi s novostvorenim strukturama.

Patofiziologija tekućina u polipima

Gotovo stalno obilježje nosnih polipa je edem. On predstavlja nakupljanje tekućine unutar strome polipa. Količina tekućine u polipu toliko je velika, da često za vrijeme operacije prilikom kidanja polipa vidimo curenje tekućine iz njega. Nerijetko dolazi i do spontane rupture edematoznih polipa pri čemu pacijent primjeti naglo curenje tekućine iz nosa.

Ravnoteža tekućina između stanica nosnog epitela, nosnog kavuma i subepitelijalne strome ovisi o brojnim čimbenicima. Voda između stanica i međustaničnog prostora obično pasivno prolazi ovisno o osmotskim tlakovima na suprotnim stranama stanične membrane. Osmotski tlak kako unutar stanice tako i izvan nje ovisan je prvenstveno o koncentraciji elektrolita, ali i drugih solubilnih čestica (proteina, aminokiselina i dr.) Unutar stanice prevladava viša koncentracija kalija (K^+) i niža koncentracija natrija (Na^+) nego izvan nje. Za to je zaslužna Na^+-K^+-ATP -aza. Koncentracija kalcija (Ca^{++}) nešto je viša unutar stanice nego izvan nje, dok je obrnuti slučaj s ionima magnezija (Mg^{++}). Respiratorni epitel ipak u najvećoj mjeri regulira ravnotežu tekućina pomoću transportne regulacije Na^+ i Cl^- i to na dva načina. Prvi je sekrecija klorida iz lamine proprije u lumen dišnog puta čime se povećava sekrecija tekućine, a drugi apsorpcija natrija s površine epitela u laminu propriju čime se stimulira apsorpcija tekućine. Klorid u stanicu epitela ulazi sa strane bazolateralne membrane pomoću mehanizma kotransporta uz Na^+ i K^+ , a na stranu lumena dišnog puta izlazi kroz kloridne kanale tzv. apikalne membrane. Istraživanje Bernsteina i sur³³ na kulturama tkiva nosnih polipa pokazalo je da epitel polipa ima povećanu apsorpciju Na^+ i povećanu permeabilnost za Cl^- u usporedbi s normalnim epitelom. Ti su rezultati u skladu s hipotezom da pojačana apsorpcija tekućine pridonosi stvaranju nosnih polipa. Spoznaje o ulozi ionske ravnoteže u stanicama nosnog epitela pri nastanku polipa temelj su pokušaja liječenja nosne polipoze diureticima.

Klinička slika

Vodeći simptom u PS je nosna opstrukcija koja korelira s opsegom bolesti u nosu. Osim o veličini polipa, nosna opstrukcija ovisi i o njihovoj lokalizaciji. Polipi koji otežavaju strujanje zraka kroz gornje dijelove nosa uzrokovat će hiposmiju, katkad i anosmiju.

Budući da im je ishodište uglavnom u ostiomeatalnom kompleksu, NP otežavaju i drenažu sinusa čime ih čine podložnijim upalama. Bez obzira je li upala posljedica postojanja polipa, ili su polipi rezultat upale, ona je bitno obilježje PS, te bitno utječe na kliničku sliku. Među simptomima upale dominira bol i pritisak u području projekcije paranazalnih sinusa. Ona je uglavnom locirana u područje čela (čeonni sinusi), lica i gornje čeljusti (maksilarni sinusi), između i iza očiju (etmoidni sinusi). Kod upale sfenoidnog sinusa bol se može proicirati čak i okcipitalno zbog njegova specifičnog smještaja. Pri egzacerbacijama upale može se javiti i febrilitet, iako nije čest u nekompliciranom PS. Sekrecija iz nosa čest je simptom upale. Karakter sekreta govori o vrsti upale, iako ne mora uvijek biti patognomoničan. Serozni (vodeni) sekret upućuje ipak na virusnu ili alergijsku upalu, dok se gušći sekret nalazi kod bakterijske superinfekcije. Jasni purulentni sekret ipak je visoko indikativan za bakterijsku infekciju. Produkti bakterijske razgradnje često daju sekretima neugodan miris, što može uzrokovati kakosmiju ili halitozu. Nerijetko sam pacijent nije svjestan neugodnog mirisa zbog adaptacije osjetila ili popratne atrofije respiratornog dijela sluznice, a i slabijeg opstrujavanja zraka kroz polipima začepljen nos. Sekret iz nosa i sinusa putem mukocilijarnog transporta slijeva se u ždrijelo, tako da je za bolest sinusa karakterističan simptom postnazalnog slijevanja. Hoće li sekrecija biti pretežno postnazalna ili vanjska ovisi o količini i vrsti sekreta, te odnosu brzine stvaranja sekreta i mukocilijarnog transporta. Bolesnici s PS ponekad imaju i tubarne smetnje. Sami polipi rijetko mogu uzrokovati opstrukciju faringealnog ušća tuba, ali kontinuitet nazalne i ždrijelne sluznice omogućava i kontinuirano širenje upale i kao njene posljedice disfunkciju tuba auditiva. Zbog toga se mogu javiti provodne smetnje sluha i/ili upale srednjeg uha. Zanemareni polipi mogu svojim rastom dovesti do pregradnje koštanih struktura nosnog kavuma. Nerijetko dolazi do pomaka tankih koštanih lamela nosnih školjki, a ponekad se na operaciji vidi da je sama bolest učinila „uncinektomiju“ pa čak i djelomičnu „etmoidektomiju“, naime dolazi do osteolize spomenutih struktura pa se po odstranjenju polipa nalazi velika šupljina. U ekstremnim slučajevima može doći i do destrukcije nosnih kosti s posljedičnom vidljivom vanjskom deformacijom lica (slika 2).



Slika 2. Opsežna nosna polipoza s
destrukcijom nosnih kosti.

Prema gore opisanoj kliničkoj slici PS, jasno je da ti bolesnici imaju značajno narušenu kvalitetu života. Po nekim testovima (SF 36) bolesnici s nosnom polipozom imaju narušenu kvalitetu života u svim domenama osim psihičkih funkcija³⁴. Danas je u svijetu kvaliteta života (odnosno njena narušenost) sve više priznata kao važan pokazatelj procjene težine pojedine bolesti, a i rezultata liječenja. Brojne studije i znanstvena istraživanja uvažavaju subjektivnu procjenu (prvenstveno prisutnost/odsutnost pojedinih simptoma i mogućnost obavljanja raznih funkcija) pri ocjeni stanja bolesnika.

Dijagnostika i diferencijalna dijagnoza

Budući da se definicija bolesti „rinosinuitis“ temelji prvenstveno na postojanju kliničkih simptoma (navedenih ranije u tekstu), za postavljanje dijagnoze dovoljna je anamneza i klinički pregled. Sva dodatne dijagnostičke pretrage koje će biti spomenute potrebne su pri pokušaju rasvjetljavanja etiologije bolesti kako bi se odredilo optimalno liječenje, a morfološke pretrage poput CT i MR rade se kada postoji indikacija za operaciju da bi

kirurg prije operacije imao uvid u anatomiju paranazalnih sinusa pojedinog bolesnika i proširenost bolesti.

Za postavljanje dijagnoze PS presudan je nalaz nosnih polipa. Za to je dovoljan dobar klinički pregled prednjom rinoskopijom. Endoskopski pregled nosa (po potrebi nakon dekongestije) može nekad prikazati manje polipe koji nisu vidljivi klasičnim pregledom. Ipak, bez drugog patološkog nalaza, takvi mali polipi rijetko su uzrokom tegoba. Stražnja rinoskopija upotpunjuje klinički pregled i daje informacije o širenju polipa prema epifarinksu.

Klasična RTG snimka paranazalnih sinusa prema Watersu još se uvijek često koristi u praksi iako je informativnost ove metode dosta mala. Slično kao Schullerove i Stenversove snimke temporalne kosti u dijagnostici bolesti uha, ova metoda postaje opsolentna zbog postojanja puno bolje metode, a to je kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR).

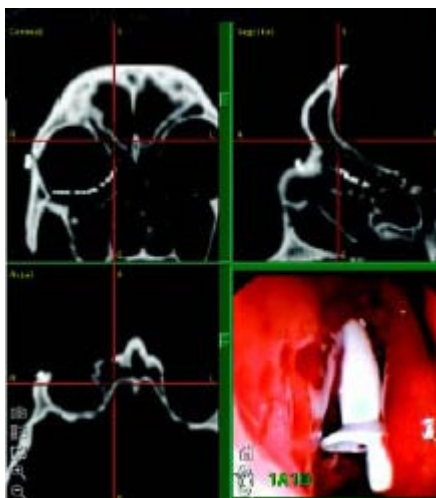
CT paranazalnih sinusa postao je „zlatni standard“ među morfološkim dijagnostičkim pretragama. Suvremena tehnologija omogućila je osim boljeg prikaza struktura i primjenu nižih doza radijacije uz zadovoljavajući rezultat, no iako je riječ o malim dozama, treba racionalno postavljati indikaciju za CT pretragu. Pri snimanju CT paranazalnih sinusa najosjetljivija struktura je očna leća. Jedna klasična CT pretraga paranazalnih sinusa izlaže pacijenta dozi od otprilike 22mGy, a ako se radi o CT pretrazi s preklapanjem slojeva doza je 42mGy³⁵. Te su doze znatno manje od doza koje bi mogle izazvati kataraktu, ali treba biti oprezan, osobito kod mlađih pacijenata kod kojih se može očekivati ponavljanje izlaganja dijagnostičkoj radijaciji tijekom života i posljedičnom kumuliranju doza zračenja.

Sama CT pretraga također se unaprijeđuje. Zadnji veći tehnološki pomak dogodio se 1992. pojavom takozvanog spiralnog ili „multislice“ CT-a (MSCT)³⁶. Spiralni CT ima slijedeće prednosti pred „klasičnim“ CT aparatom: bolju prostornu rezoluciju (osobito u z-osi, što konkretno znači mogućnost prikaza sagitalnih presjeka), veću brzinu (i posljedično tome manje artefakata zbog neželjenih pomaka pacijenata), veći volumen koji se može skenirati i poboljšanje iskoristivosti snage uređaja (što znači manje zračenja za veću informativnost pretrage).

Upotreba MSCT-a omogućava i trodimenzionalnu (3-D) rekonstrukciju struktura, što može biti korisno operateru pri orijentaciji u ovom, anatomski izrazito složenom i

varijabilnom prostoru. Ipak, 3-D rekonstrukcija za sada se manje koristi u „klasičnoj“ endoskopskoj kirurgiji sinusa, a češće pri koštanoj rekonstrukciji poslije traumi ličnog skeleta.

Još jedna mogućnost primjene nove tehnologije koja se temelji na MSCT-u je takozvana intraoperativna navigacija³⁷. Radi se o tome da se primjenom elektromagnetskih detektora može odrediti točna pozicija vrha instrumenta (najčešće posebne pumpe ili sonde) u operativnom području. Ta pozicija pokazuje se u realnom vremenu na monitoru u tri standardne ravnine (Slika 3.). Na taj način operater točno zna gdje se nalazi, što smanjuje rizik od jatrogene ozljede važnih struktura poput optičkog živca, karotide ili mozga. Ova metoda još nije postala standardna pomoć pri operiranju, prvenstveno zbog svoje visoke cijene. Još jedan od nedostataka je potreba da se uređaj postavi na glavu pacijenta pri operaciji i kalibrira, što produžuje operativno vrijeme. Također, treba biti svjestan da je slika na monitoru (na kojem se prikazuje položaj instrumenta) snimljena prijeoperativno. To znači da nakon što kirurški odstranimo određene strukture, će one i dalje biti prikazane na monitoru. Trenutno se radi na usavršavanju kompjutorskog programa kojim bi se računalno obnavljala slika na monitoru čime bi se ovaj nedostatak premostio. U centrima koji posjeduju navigacijske sisteme danas ih se ipak ne koristi pri rutinskim operacijama, nego prvenstveno kao pomoć pri reoperacijama kada nedostaju anatomske orijentire, pri opsežnoj bolesti ili operiranju u dubljim regijama poput sfenoidnog sinusa. Intraoperativna navigacija odlična je pomoć pri učenju i vježbanju endoskopske kirurgije. Iako se radi o vrlo preciznoj metodi, ipak je moguća greška do 2 mm (dobrim kalibriranjem uređaja se greška minimizira) što može biti dovoljno za ozljedu strukture kao što je optički živac. Na temelju svega navedenog može se očekivati da će u relativno bliskoj budućnosti intraoperativna navigacija postati svakodnevna pomoć pri operiranju paranazalnih sinusa.



Slika 3. Intraoperativna CT-vođena navigacija omogućava kirurgu trenutnu orijentaciju u 3 osnovne ravnine.

Još jedna spomenuta morfološka dijagnostička metoda je magnetska rezonancija. Ova metoda ima prednost zbog svoje neškodljivosti (bar do sada nije dokazana), i dobrog prikaza i diferenciranja mekih tkiva. Budući da endoskopskog kirurga prvenstveno zanimaju koštane granice područja koje mu daju i glavnu orijentaciju, MR ima manju ulogu u kirurgiji paranazalnih sinusa nego CT. Tehnološki napredak teži spajanju CT i MR uređaja u jedan jedinstveni aparat, što će u budućnosti dovesti do još boljeg prikaza struktura i veće informativnosti pretrage.

Od morfoloških dijagnostičkih metoda treba spomenuti i ultrazvuk (UZV). Najveće ograničenje UZV-a u dijagnostici bolesti paranazalnih sinusa je njihov smještaj u kosti i ispunjenost zrakom. Zbog fizikalnih svojstava ultrazvuka, na granici između medija kost-zrak dolazi do gotovo potpune refleksije ultrazvučnog snopa, tako da se na monitoru prikazuju samo linije reverberacije. Zbog toga su ultrazvučnoj dijagnostici dostupni samo frontalni i maksilarni sinusi, i to ne u potpunosti. Moguće je naime registrirati samo debljinu sluznice prednje stijenke i eventualno pristupno izljeva ili patologije koja je u kontaktu s prednjom stijenkom. Primjerice, patologija u sinusu koja

zahvaća stražnju stijenku a odvojena je od prednje stijenke sinusa slojem zraka neće se na UZV pregledu uopće prikazati! Poznavajući mogućnosti i ograničenja UZV-a možemo koristiti ovu metodu pri određenim indikacijama kao npr. praćenju rezultata liječenja u smislu kontroliranja debljine sluznice sinusa ili perzistiranja izljeva.

Liječenje

Budući da je glavna smetnja u PS mehanička opstrukcija dišnog puta i paranasalnih sinusa, kirurško odstranjenje nameće se kao najlogičniji izbor terapije. Prve povijesne metode liječenja bile su upravo kirurške³⁸⁻⁴⁰. Nažalost, kirurško odstranjenje polipa ne predstavlja etiološko rješenje problema pa su stoga recidivi relativno česti. Na stopu recidiva utječe radikalnost operacije i prirodni tijek bolesti, s tim da izgleda da potonji ima važniju ulogu u pojavi recidiva. Zbog toga su osim kirurških metoda pokušavane i razne medikamentozne terapije, bilo s tendencijom primarnog liječenja ili u svrhu postoperativne kontrole bolesti i smanjenja vjerojatnosti recidiva.

Medikamentozno liječenje PS

Topički kortikosteroidni pripravci najčešće su primjenjivana medikamentozna terapija u liječenju PS⁴¹. Relativno mala bioraspoloživost lijeka nakon lokalne primjene (manja od 1% za flutikazon propionat) čini ih sigurnim lijekovima čak i u male djece. Od topičkih kortikosteroida najčešće se primjenjuju budezonid, flutikazon, mometazon i beklometazon. Još jedna prednost ove terapije je jednostavnost primjene. Topički kortikosteroidi u većine dobro djeluju na većinu simptoma u PS poput kongestije, sekrecije i edema⁴². Zbog djelovanja na smanjenje upale i edema topički kortikosteroidi mogu smanjiti volumen postojećih polipa, no ne možemo očekivati potpunu regresiju formiranih polipoznih masa. Zbog toga je ova terapija učinkovita u ranoj fazi bolesti kod manjih polipa, i kao postoperativna terapija sa idejom kontroliranja bolesti i odgađanjem recidiva^{43,44}. Kortikosteroide se može primjeniti i sistemski, najčešće u obliku peroralne kratkotrajne terapije od nekoliko dana. Zbog opasnosti od sistemskih nuspojava ovakva terapija može se primjenjivati samo povremeno, i to najčešće pri egzacerbacijama bolesti kod bolesnika sa slabim odgovorom na lokalnu terapiju. Nerjetko se kratkotrajna peroralna kortikosteroidna kura primjenjuje preoperativno radi smanjenja volumena i upale u polipima što operateru olakšava rad. Novija studija pokazala je i da je intraoperativno krvarenje manje nakon peroralne kure

kortikosteroida⁴⁵. Razni autori i kao osnovnu terapiju polipa preporučuju kratkotrajnu sistemsku primjenu kortikosteroida nakon koje slijedi intranazalna dugotrajna aplikacija^{46,47}.

Antihistaminici imaju pozitivan učinak na smanjenje simptoma – prvenstveno kihanja, rinoreje i opstrukcije, no bez učinka na same polipe⁴⁸.

Nazalni dekongestivi također se koriste kod pacijenata s NP, no i njihov je učinak prvenstveno simptomatski u smislu smanjenja opstrukcije i sekrecije no bez djelovanja na veličinu polipa⁴⁹.

Antibiotici se često primjenjuju u bolesnika s PS. Oni su indicirani kod bakterijskih egzacerbacija bolesti, po mogućnosti ciljano prema nalazu antibiograma. Bakterijska upala može smanjiti odgovor na kortikosteroidnu terapiju što je još jedan od razloga primjene antibiotika u PS. Antibiotička kura trebala bi trajati 10 do 14 dana, no postoje sheme od 6 i više tjedana. Radi se o peroralnoj primjeni makrolida u niskoj dozi. Opravdanje za ovu terapiju je dvostruko. Prvo, kod kroničnog rinosinuitisa upalom je zahvaćena i kost, tako da se zapravo radi o osteomijelitisu za čije liječenje treba više vremena. Drugi su razlog protuupalna i imunomodulacijska svojstva makrolida⁵⁰ zbog čega djeluju sinergistički s kortikosteroidom, a ne samo antibakterijski. Makrolidi također pospješuju mukocilijarni transport⁵⁰. Treba napomenuti da prolongirana antibiotska terapija nije kod nas široko prihvaćena, tako da je ovaj modalitet terapije kod nas rezerviran samo za naročito tešku kliničku sliku bolesti, s tim da se obično počinje u fazi egzacerbacije bolesti.

Na temelju rezultata Ponikaua i suradnika s Mayo klinike koji su našli visoku učestalost gljiva u sluznici pacijenata s kroničnim sinuitisom sa i bez polipa pokušano je liječenje NP antimikoticima no bez uspjeha⁵¹⁻⁵³. To je potvrdilo stavove većine autora da su gljive samo slučajan nalaz i nedužni kolonizatori sluznice u većine pacijenata s KRS a ne glavni krivci patoloških zbivanja.

Pasalli i sur.⁵⁴ objavili su dobar učinak furosemida u prevenciji rekuriranja polipa nakon operacije, usporediv s učinkom intranazalnih kortikosteroida. Novije je istraživanje⁵⁵ uputilo da furosemid ima samo učinak na smanjenje edema u tkivu polipa.

Od ostalih metoda medikamentozne terapije PS treba spomenuti liječenje kapsaicinom^{56,57}, te pokušaje primjene montelukasta⁵⁸, interferona⁵⁹, pa čak i metotrexata⁶⁰.

Kapsaicin⁶¹ je derivat ljutih paprika koji pri lokalnoj aplikaciji izaziva neurogenu upalu koja klinički i patohistološki odgovara neinfektivnom nealegijskom rinitisu (NINAR). Pri ponavljanoj primjeni dolazi do degeneracije živčanih završetaka čime se objašnjava njegov terapijski učinak koji traje nekoliko mjeseci kada dolazi do regeneracije živaca i ponavljanja upale. Zbog gore navedenog kapsaicin se primjenjuje kod liječenja hiperreaktivnosti⁶², no Baudoin i sur. su pokazali i povoljan učinak kapsaicina kod nosne polipoze⁶¹. Zbog neugode koju izaziva nakon primjene te prolazne učinkovitosti kapsaicin nije ušao u standardne sheme terapije NP, no ostaje kao mogućnost kod težih recidivnih slučajeva koji slabo odgovaraju na klasičnu terapiju kortikosteroidima, kao i kod bolesnika kod kojih kirurško liječenje ne dolazi u obzir – bilo zbog stava bolesnika ili medicinske kontraindikacije zbog drugih bolesti.

Montelukast⁶³ je antagonist leukotrienskih receptora i ima učinak na NP u pacijenata s perenijalnim alergijama no njegovo je djelovanje također slabije od očekivanog tako da nije ušao u terapijske protokole liječenja NP⁶⁴. S obzirom na leukotrijenski mehanizam u patogenezi ASA sindroma, očekuje se da bi montelukast mogao biti učinkovit u liječenju polipoze u okviru tog sindroma.

Desenzibilizacija pacijenata s aspirinskom astmom i NP primjenom intranazalnog lizin aspirina također ima dobar učinak na smanjenje recidiva NP^{65,66}.

Čini se da značajan postotak pacijenata s NP i KR koristi fitopreparate u ponudi alternativne medicine (prema jednom ispitivanju čak 24% pacijenata⁶⁷). Nažalost nema kontroliranih studija o učinkovitosti ovakve terapije, a niti su poznati aktivni sastojci većine korištenih pripravaka.

Kirurško liječenje PS

Ranije spomenuta Hipokratova metoda liječenja polipa nije se mnogo promijenila kroz stoljeća. Napredak u liječenju dogodio se u doba renesanse kada je poznati Fallopius izumio nosnu omču za odstranjenje polipa, instrument koji se uz male modifikacije koristi i danas, i u rinokirurškom se žargonu naziva „šlinga“. Daljnji napredak u

kirurškom liječenju NP dao je Sir Percival Pott u 18. stoljeću. On je naveo upute za razlikovanje dobroćudnih polipa od zloćudnog tumora i predložio probatornu biopsiju kao pomoć u dijagnostici. Također je bio prvi koji je pisao o komplikacijama kirurškog liječenja te opisao slučaj fatalnog ishoda nakon polipektomije. Pott je također opisao nosne polipe kao recidivnu bolest, istakavši time djelomičnu uspješnost kirurškog liječenja⁶⁸. Pravi razvoj kirurgije paranazalnih sinusa dogodio se u posljednjih nekoliko desetljeća pojavom takozvane funkcionalne endoskopske sinusne kirurgije (Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS). Za to su najzaslužniji Messerklinger i Wigand te Stammberger i Kennedy^{69,70}.

Osnovni preduvjet za svaku kirurgiju je odlično poznavanje anatomije. U kirurgiji paranazalnih sinusa ovaj je preduvjet još važniji obzirom na skučenost prostora u kojem se radi i blizinu vitalnih i osjetljivih struktura poput mozga, oka, optičkog živca i karotidne arterije. Iako detaljni opis anatomije prelazi okvire ovog teksta, rinokirurška anatomija ima svoje specifičnosti kako u pogledu važnosti pojedinih orijentira tako i u pogledu terminologije, stoga će osnove biti ovdje opisane.

Kirurška anatomija nosa i paranazalnih sinusa

Krov nosa čini kribiformna ploča koja odjeljuje nosne šupljine od prednje lubanjske jame, a dno mu čini nepčana ploča koja ih odjeljuje od usne šupljine. Lateralni zid nosa građen je od donje, srednje i gornje nosne školjke i triju nosnih hodnika koji se nalaze ispod i lateralno od nosnih školjki⁷¹⁻⁷³.

Ostiomeatalni kompleks (OMC)

Središnja anatomska jedinica u lateralnom zidu nosa, s gledišta fiziologije i patofiziologije, jest ostiomeatalni kompleks (OMC – ostiomeatal complex). Pod tim se pojmom razumijeva cjelokupni prostor koji se nalazi unutar srednjega nosnog hodnika. Sprijeda ga čini i omeđuje infundibulum, odnosno procesus uncinatus, a u sredini su bula etmoidalis, okolne etmoidalne stanice i hiatus semilunaris. To je područje značajno jer se preko njega u srednji nosni hodnik dreniraju maksilarni, čeonni i prednji etmoidni sinus. Lateralno ga omeđuje zid orbite, medijalno srednja nosna školjka i infundibulum, a dolje donja nosna školjka.

Srednji je nosni hodnik omeđen medijalno srednjom nosnom školjkom koja sprijeda ima okomitu inserciju na lubanjsku bazu, a straga vodoravno inserira na maksilu i

laminu papiraceju. Spoj tih dviju insercija čini kosa koštana lamela (ground lamella ili basal lamella), koja odjeljuje celule prednjeg etmoida od stražnjeg⁷⁴.

Processus uncinatus, concha bullosa

Processus uncinatus je koštani izdanak koji polazi s područja agera nazi, a s medijalne i donje strane omeđuje hiatus semilunaris. Taj koštani izdanak je stožerna anatomska jedinica u Messerklingerovoj tehnici endoskopske sinusne kirurgije. Postoje velike varijacije u izgledu koštanog izdanka, što je vrlo važno za kirurga.

Bulozna srednja nosna školjka je pneumatizirana školjka koja sužava srednji nosni hodnik i može remetit ventilaciju i drenažu u ostiomeatalnom kompleksu. Stoga ta patoanatomska varijacija zasigurno ima veliku ulogu u patološkim promjenama u ostiomeatalnom kompleksu. Unutar nje, osim sekreta, moguće je naći i nosni polip^{75,76}.

Bulla ethmoidalis, hiatus semilunaris, infundibulum, recessus frontalis

Etmoidna bula je celula prednjeg etmoida koja svojom prednjom plohom tvori stražnji dio hijatusa semilunaris. Stražnji rub procesusa uncinatusa tvori njegov prednji dio. Prolaskom kroz taj dvodimenzionalni procijep ulazi se u infundibulum, ljevkašti prostor u koji se drenira maksilarni sinus kroz svoje ušće, a prema gore se nastavlja u recessus frontalis preko kojeg se drenira čeonni sinus. Straga bula može biti u kontaktu s bazalnom membranom srednje nosne školjke ili između tih dviju struktura postoji procijep, tzv. sinus lateralis. Također bula može prijanjati uz lubanjsku bazu i tada tvori stražnju stijenku frontalnog recesusa. Ako je bula ispunjena patološkim sadržajem, posrijedi je bulitis, a može ju ispunjavati i polip. U 8% do 10% bolesnika bula nije formirana, odnosno ili je aplastična ili hipoplastična, a na njezinu se mjestu nalazi koštano zadebljanje koje se naziva i torus lateralis.

Recessus frontalis je bolji naziv za ductus nasofrontalis budući da taj prostor zaista nije cjevasta struktura nego ima oblik udubljenja. Nalazi se u najprednijem i najgornjem dijelu srednjega nosnog hodnika, često medijalno od ušća suprabularne celule. U 12% indoeuropske populacije nađena su i akcesorna ušća⁷⁷.

Stražnji etmoid i sfenoidni sinus

Stražnji etmoid je veći od prednjeg i ima više celula od njega. Drenira se u gornjem nosnom hodniku. Važno anatomske područje u kirurškom smislu je sfenoetmoidalni recessus koji se nalazi medijalno od gornje nosne školjke i u tom je području ušće sfenoidnog sinusa. Najstražnja celula etmoida gdje je dublje i lateralnije od sfenoida

i takva se celula zove Onodijeva celula. Važno je znati za tu anatomsku varijaciju jer kroz tu celulu prolazi optički živac pa je moguća njegova jatrogena lezija, osobito ako je dehiscentan, što se nalazi u 6% indoeuropske populacije. Etmoidne celule mogu pneumatizirati dno orbite, odnosno krov maksilarnog sinusa, formirajući Hallerovu stanicu, 70% pneumatizacija ide od prednjih celula, a 30 % od stražnjih.

Sfenoidni sinus je šupljina smještena iza etmoida i uglavnom se drenira u sfenoetmoidni recesus. Za kirurga je značajna zbog odnosa tog sinusa i optičkog živca i karotidne arterije koji se nalaze uz lateralni zid sinusa, a nije rijetkost da je nadležna kost iznad tih struktura tanka ili ne postoji, što uzrokuje dehiscentni optički živac i unutarnju karotidnu arteriju, čak više od 25%⁷⁸⁻⁸¹.

Funkcionalna endoskopska kirurgija sinusa

Funkcionalna endoskopska kirurgija sinusa predstavlja najprimjereniju i danas najprihvaćeniju tehniku kirurškog rješavanja PS. Endoskopski pristup omogućava dobru preglednost i vidljivost dubokih struktura uz minimalnu invazivnost. Ova se kirurgija naziva funkcionalnom jer uz spomenutu minimalnu invazivnost teži uspostavljanju odnosno očuvanju funkcije nosa i paranazalnih sinusa (PNS) uključujući dobru prohodnost nosa te mogućnost ventilacije i drenaže PNS, očuvanje mukocilijarnog klirensa sekreta i čestica u njemu te maksimalno očuvanje anatomske struktura unutar nosnih kavuma – prvenstveno nosnih školjki – čime se omogućava uredna funkcija filtriranja i vlaženja udahnutog zraka, te izbjegava neugodno stvaranje krusti što je prisutno nakon agresivnijih kirurških zahvata.

Kirurška tehnika

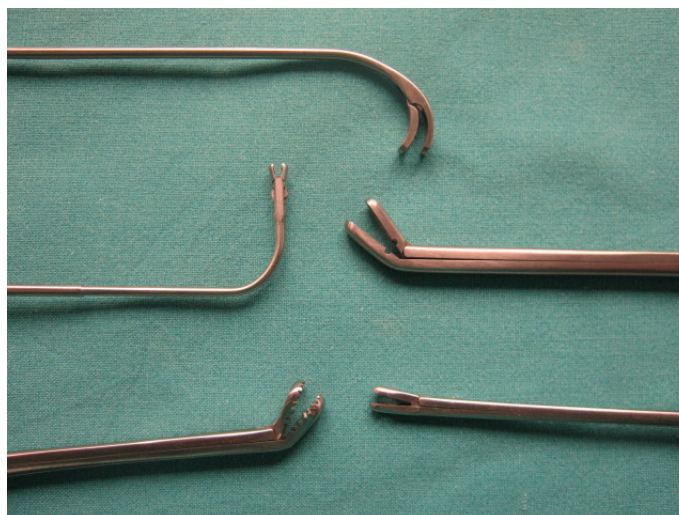
Preduvjet endoskopske kirurgije je dobra dekongestija i anemizacija operativnog polja⁸². To se postiže na nekoliko načina. Jedna od važnijih pretpostavki je prijeoperativno saniranje upale jer upaljena sluznica značajno krvari i otežava ili čak onemogućava rad kirurgu. Kako je upala jedno od osnovnih obilježja PS (upala je sadržana i u nazivu *sinuitis*) ovdje se misli na odsustvo egzacerbacije upale u fazi operacije. Slijedeća važna stvar je dobra anestezija po mogućnosti u hipotenziji. Današnji medicinski standard podrazumijeva operaciju u općoj anesteziji⁸³, iako se u određenim slučajevima kod rizičnih pacijenata operacija može izvesti i u lokalnoj

anesteziji⁸⁴. I kod rada u općoj anesteziji primjenjuje se lokalni dekongestiv i vazokonstriktor, i to efedrin 1-2% ili kokain u 1% otopini. Kokain ima jače vazokonstriktorno djelovanje od efedrina, tako da se u našoj praksi ako se primjenjuje efedrin (kojim se natope komadići gaze i postave u nos nekoliko minuta prije početka rada) često –ako ne postoji kontraindikacija – dodaje lokalna injekcija 1-2% lidokaina s dodatkom adrenalina (1:100000).

Spomenuti postupci omogućavaju rad u gotovo beskrvnom polju i dobru vizualizaciju i orijentaciju kirurga.

Od endoskopske tehnike se koriste rigidni endoskopi s različitim kutom pogleda. Najčešće se u praksi koristi teleskop s kutom od 30°. Ipak za pojedine dijelove operativnog polja korisno je upotrijebiti i optiku s drugim kutom, npr 70° za rad u frontoetmoidnom recesusu. Neki operateri preferiraju optiku s ravnom osovinom pogleda (0°) pogotovo oni koji ne koriste monitor. Na taj način je olakšana orijentacija u operacijskom polju. U svakom slučaju operater treba dobro poznavati optiku koju koristi i biti svjestan njenih mogućnosti i ograničenja⁸⁵. Plan i opseg operacije vezan je uz opseg bolesti, no određeni postupci i metode su uglavnom standardizirani. Operacija se započinje otvaranjem ostiomeatalnog kompleksa (OMC) ukoliko je dostupan. OMC može biti katkad zaklonjen pogledu zbog opsega polipoze ili jače deformacije septuma. Ukoliko se radi o opsežnoj polipozi prvo se odstranjuje dio polipa iz nosnih kavuma radi pristupa na OMC. Deformacija septuma je rijetko smetnja odstranjenju polipa, no u slučajevima većih deformacija potrebno ih je riješiti ne samo jer otežavaju operativni pristup sinusima nego i disanje na nos nakon operacije. Otvaranje OMC-a počinje odstranjenjem procesusa uncinatusa – tzv. uncinektomijom. Nakon uncinektomije postaje vidljiv OMC i prva celula etmoida – bulla ethmoidalis. Otvaranjem bulle ethmoidalis ponekad može završiti operacija manje opsežne polipoze, no najčešće je potrebno nastaviti operaciju otvaranjem stražnjeg dijela etmoida kroz bazalnu lamelu srednje nosne školjke. Ovisno o opsegu bolesti proširuje se ušće maksilarnog sinusa i zavnutim hvataljkama odstranjuje polipozne promjene iz kavuma sinusa. Kod zahvaćenosti frontalnog sinusa potrebno je pažljivo očistiti frontonazalni recesus metodom koju je opisao Stamberger⁸⁶. Ovdje treba napomenuti da je kompletno odstranjenje patologije frontalnog sinusa neizvedivo isključivo endoskopskim putem, no najčešće nije niti indicirano odstraniti sve polipozne promjene iz samog sinusa o čemu će biti govora kasnije. Sfenoidni sinus rjeđe je zahvaćen patološkim promjenama u PS, a i kod zahvaćenosti sfenoida rjetke su kliničke manifestacije. Često je dovoljno učiniti

sfenoidotomiju, odnosno otvaranje i proširivanje prirodnog ušća sfenoidnog sinusa. Rad u stražnjem etmoidu, i naročito u sfenoidu zahtijeva odličnu orijentaciju operatera zbog blizine optičkog živca i karotidne arterije čija bi ozljeda za vrijeme operacije mogla biti fatalna za pacijenta a i operatera. Klasični instrumentarij za endoskopsku kirurgiju sinusa obuhvaća srpasti nož za uncinektomiju i razne vrste hvataljki za odstranjenje polipoznih promjena i bolesne sluznice te čvrstih hvataljki („štanci“) za proširivanje koštanih otvora (slika 4). U novije vrijeme većinu hvataljki zamijenio je motorizirani instrument tzv. Mikrodebrider⁸⁷ (slika 5). Radi se o kombinaciji pumpe i rotirajućeg noža koji je zaštićen sa svih strana osim malog dijela na radnoj površini. Primjena mikrodebridera omogućava brži rad i bolju aspiraciju krvi i polipoznih masa i posljedično bolju vidljivost operateru. Zbog navedenih osobina ovakvog rada posljedica je „čistiji“ odnosno precizniji rad i manje postoperativnih krusti i sinehija što je dokazano komparativnom studijom u kojoj je uspoređivan motorizirani instrument s klasičnim instrumentarijem⁸⁸. Ovisno o vrsti rotirajuće oštrice moguće je mikrodebrider koristiti i kao koštano svrdlo odnosno frezu. Naravno da upotreba motoriziranog instrumenta nosi i veće opasnosti od ozljede susjednih tkiva što operateru nameće potrebu još pažljivijeg rada⁸⁹. Osim mikrodebridera, neki autori primjenjuju i KTP laser u odstranjivanju polipa etmoida⁹⁰. Kao prednost navode dobru hemostazu i dobru manevrabilnost u nosu.



Slika 4. Dio klasičnog instrumentarija za endoskopsku kirurgiju sinusa



Slika 5. Mikrodebrider

Učinak kirurške terapije teško je procijeniti prema kriterijima medicine temeljene na dokazima, tzv. Evidence Based Medicine (EBM). Osnovni razlog je što zbog etičkih razloga pacijente koji su kandidati za operaciju nije moguće randomizirati i kontrolirati placebom. Budući da sama operacija ima placebo efekt, u kontrolnu skupinu trebalo bi uvrstiti one s „placebo operacijom“ tj. operacijom u kojoj nije ništa učinjeno, što naravno nije etički prihvatljivo. Dodatni otežavajući faktor je što su za istraživanja o učinku lijekova zainteresirane farmaceutske kompanije koje ih i financiraju, a istraživanja o učinkovitosti operacije svode se na manje skupine pacijenata i nikada nemaju takvu financijsku potporu. Posljedica gore navedenog je da su studije o učinkovitosti kirurškog liječenja temeljene na manjem broju bolesnika, s raznolikim ulaznim parametrima operiranih bolesnika, i teže usporedive međusobno, uz već spomenuti nedostatak adekvatnih kontrolnih skupina.

Ipak brojnost studija omogućila je sistemsku analizu objavljenih rezultata⁹¹ pri čemu se došlo do zaključka da postoji povoljan učinak operacije nakon 3, 12 i 36 mjeseci postoperativno, bez obzira na opseg operacije, te da je povoljan učinak izraženiji u pacijenata s NP nego u onih s KR bez NP. Studija koja je obuhvatila 118 pacijenata s opsežnom polipozom pokazala je pozitivan učinak operacije s većim komplikacijama u manje od 1% slučajeva i potrebom za reoperacijom 10% u 3 godine⁹². Jedno od rijetkih

ispitivanja koje je provedeno kao prospektivna randomizirana studija s ciljem usporedbe medikamentoznog i kirurškog liječenja kroničnog rinosinuitisa dovelo je autore do zaključka da su obje metode liječenja dale slične rezultate, osim što se tiče učinka na nosni volumen gdje je superiornije kirurško liječenje⁹³. Navedeno istraživanje je doduše uključivalo sve bolesnike s KR a ne samo s PS.

Tijek bolesti i prognoza

Prirodni tijek bolesti kao i tijek liječene bolesti vrlo je varijabilan. U najblažim slučajevima (koji se mogu dijagnosticirati slučajno u okviru ORL pregleda zbog drugih razloga) može postojati asimptomatski polip bez progresije tijekom više godina. Na drugom kraju spektra nalaze se bolesnici s masivnom polipozom i jakim popratnim simptomima rinosinuitisa koji slabo reagiraju na medikamentoznu terapiju i brzo recidiviraju nakon kirurškog liječenja. Srećom su ovi posljednji relativno rijetki. Većina bolesnika nalazi se negdje između navedenih krajnosti. Također, različito je dug interval pojave recidiva nakon operacije. „Sretniji“ bolesnici riješe svoje tegobe jednom operacijom, sa ili bez postoperativne terapije. Oni manje sretni zahtijevat će više operacija. Ponekad se dogodi da tek nakon više operacija i više godina liječenja bolest sama prestane, za što najvjerojatnije nije zaslužno liječenje. Ovakav raznolik i nepredvidiv tijek bolesti prilično je frustrirajući za bolesnika ali i liječnika od kojeg se očekuje da bolesniku kaže kakav se ishod liječenja očekuje. Zbog toga su provedene brojne studije s ciljem pronalaženja prognostičkih čimbenika za ishod liječenja PS.

2. Hipoteza

U skladu s do sada navedenim, hipoteza ovog istraživanja je:

U nastanku polipa imaju ulogu razni čimbenici, među kojima su značajniji eozinofili, IL-5, VEGF i IgE. Spomenuti čimbenici mogu se histomofometrijski i imunohistokemijski dokazati u tkivu polipa, te kvantificirati njihova razina. Ta razina u pozitivnoj je korelaciji s težinom bolesti i njenom sklonosti ranijem relapsu nakon kirurškog liječenja, što bi značilo da će bolesnici s višom razinom ovih čimbenika u tkivu polipa imati lošiji ishod liječenja i tijekom bolesti nego bolesnici s nižom razinom.

Preoperativni klinički status određen endoskopijom i CT-om paranazalnih sinusa te subjektivnom procjenom smetnji pacijenta također predstavlja čimbenik u rezultatima liječenja i prognozi tijeka bolesti, s pretpostavkom da veća zahvaćenost paranazalnih sinusa i jača simptomatologija u bolesnika predstavljaju rizik za lošiji ishod kirurškog liječenja.

3. Cilj istraživanja

Budući da je etiopatogeneza nosne polipoze i dalje nepoznata, jasno je da kirurško liječenje u PS ne predstavlja etiološku terapiju, odnosno ne rješava uzrok koji je doveo do nastanka rasta polipa. Posljedično tome, kod nekih je pacijenata dovoljna jedna operacija, nakon koje je moguća kontrola bolesti (tj. prevencija recidiva) bilo primjenom medikamentozne terapije (koja najčešće uključuje lokalnu primjenu kortikosteroidnih pripravaka), bilo bez terapije. U drugoj skupini bolesnika prije ili kasnije možemo očekivati ponovni rast polipa. Dio tih bolesnika trebat će reoperaciju, a dio njih i više reoperacija. U manjem broju bolesnika je potreba za reoperacijom uvjetovana i nedovoljno radikalnom prvom operacijom, no u najvećem dijelu je ona uvjetovana samim karakterom bolesti – sklonosti sinonazalne sluznice prema formiranju polipa. Pacijent koji se podvrgava operaciji nosnih polipa (osobito prvi put) mora i želi biti upoznat s mogućnostima i rezultatima liječenja. Do danas ne postoje sigurni parametri na temelju kojih bi liječnik – operater predvidio dugoročne rezultate liječenja, u smislu pojave recidiva. Osim za pacijenta, ovi podaci važni su i za liječnika jer na temelju njih planira vrstu i dozu postoperativne medikamentozne terapije, a također i postoperativno praćenje.

Cilj je ovog istraživanja ispitati povezanost histološke odnosno imunohistokemijske slike odstranjenih polipa i rezultata kirurškog liječenja PS.

Navedni cilj podrazumijeva klasično kirurško liječenje uznapredovalog polipoznog sinuitisa u odraslih bolesnika, a odstranjeni polipi su analizirani histološki i imunohistokemijski.

Pod histološkom – imunohistokemijskom analizom podrazumijevamo semikvantitativnu analizu odstranjenih polipa na prisutnost upalnih stanica – prvenstveno eozinofila, imunoglobulina E (IgE) IL-5 i vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (VEGF).

Uz to su analizirani objektivni klinički status, opseg bolesti određen preoperativno učinjenim CT-om i subjektivna procjena pacijenta prije i poslije operacije («subjective score»), da bi se vidjelo postoji li korelacija s gornjim parametrima.

Tijek bolesti i ishod liječenja praćeni su na redovnim kontrolama tijekom godinu dana poslije operacije, i evaluirani endoskopskim pregledom i testovima subjektivne procjene simptoma od strane bolesnika.

Dobivene rezultati analizirani su statistički primjenom računa koeficijenta korelacije, X2 testa i logističke regresije da bi se postigao cilj istraživanja – određivanje prediktora učinkovitosti kirurškog liječenja polipoznog sinuitisa.

4. Bolesnici i metode

Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija. Obuhvaćeno je 30 bolesnika operiranih zbog PS u razdoblju od 11. mj. 2004. do 5 mj. 2006. godine. Kriterij za uključenje u studiju je da je pacijent operiran zbog kroničnog polipoznog sinuitisa te da je odstranjeni uzorak nosnih polipa odgovarajuće obrađen i analiziran. U studiju su uključeni pacijenti stariji od 18 godina. Svi bolesnici praćeni su najmanje godinu dana. Praćenje bolesnika traje i dalje za većinu bolesnika, a u studiju su uključeni podaci od prve godine poslije operacije za sve bolesnike. Sve bolesnike operirao je autor istraživanja. Iz studije su isključeni bolesnici s cističnom fibrozom, invertnim papilomima, malignim tumorima ili drugim bolestima koje se klinički očituju kao nosna polipoza, a patohistološki ne predstavljaju PS.

Indikacija za kirurško liječenje je neuspjeh konzervativnog liječenja odnosno uznapredovala bolest (klinički stadij II ili III – podjela je opisana niže u tekstu) za koju se ne očekuje adekvatan učinak medikamentozne terapije.

Svi bolesnici operirani su endoskopski, metodom koja je opisana u poglavlju o kirurškom liječenju. Nosna tamponada odstranjena je 5. postoperativni dan, te su pacijenti pušteni na kućno liječenje. Postoperativno su svi bolesnici kontrolirani jednom tjedno prva 3 tjedna, a potom jednom mjesečno u prvoj godini, a kasnije jednom do dva puta godišnje ovisno o kliničkoj indikaciji. Postoperativna terapija sastojala se kod svih operiranih od nazalne lavaže fiziološkom otopinom više puta dnevno tijekom prvih nekoliko tjedana po operaciji, a kasnije prema potrebi. Svi bolesnici su poslije odstranjivanja tampona kapali tjedan dana i Garasone® kapi u nos (3x3 dnevno) te nakon toga još 4 tjedna lokalni inhalacijski nazalni kortikosteroidni sprej (flutikazon - Flixonase® 2x1 ili mometazon - Nasonex® 2x1).

U ispitivanoj skupini bolesnika nije bilo intraoperativnih niti postoperativnih komplikacija.

Operacijom odstranjeno tkivo polipa je analizirano imunohistokemijski i histomorfometrijski. Analiza je učinjena na Zavodu za kliničku patologiju „Ljudevit Jurak“, Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Histomorfometrija je učinjena na trajnim preparatima fiksiranim 10% neutralnim formalinom, uklopljenima u parafin, rezanim

mikrotomom na debljinu 3-5 mikrometara i bojenim hemalaun-eozinom. Analizirana je prisutnost i broj eozinofila po vidnom polju velikog povećanja (400x). Brojanje je učinjeno na 10 nepreklapajućih polja te je izračunata prosječna vrijednost. Prema broju eozinofila, eozinofilna infiltracija stupnjevana je u 3 stupnja: 1. <10 Eo/vpvp 2. 10-20 Eo/vpvp i 3. >20 Eo/vpvp. Imunohistokemijski su analizirani prisutnost i količina imunoglobulina E (IgE), interleukina 5 (IL-5) i vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (VEGF).

Imunohistokemijska analiza provedena je gotovim reagensima (Santa Cruz BioTechnology). Reagensi sadržavaju mišja monoklonalna protutijela IgG prema odgovarajućem humanom antigenu (IL-5, VEGF, IgE), korištena u razrjeđenju 1:100. Stupnjevanje (semikvantitativna analiza) je učinjeno određivanjem postotka imunoreaktivnih stanica, s podjelom u 4 stupnja: - nema imunoreaktivnih stanica, + : slaba reakcija (do 10% imunoreaktivnih stanica) ++ : umjerena reakcija (10-25% imunoreaktivnih stanica) i +++: jaka reakcija (>25% imunoreaktivnih stanica)⁹⁴.

Pacijenti su praćeni najmanje godinu dana, a u obradu je uzet status preoperativno, nakon mjesec dana, 6 mjeseci i godinu dana. Osim objektivnog statusa⁹⁵ (endoskopija nosa) obrađena je i subjektivna procjena stanja pacijenta.

Spomenuta procjena kvantificirana je prema modelu kliničke klasifikacije kroničnog rinosinuitisa koji su predložili Baudoin i sur⁹⁶. Riječ je o modificiranom upitniku s 10 pitanja vezanih uz funkcije i smetnje. Pacijent ocjenjuje intenzitet (0-3) i učestalost smetnji (0-3). Na temelju ocjene računa se indeks nesposobnosti (0-6) prema kojemu se označava težina bolesti (0,1-0,9 inicijalna bolest, 1-2,9 blaga bolest, 3-4,9 umjerena bolest, 5-6 teška bolest). Primjer upitnika za računanje težine bolesti prikazan je na tablici 2.

Tablica 2. Primjer upitnika za ocjenu težine rinosinusne bolesti

Simptomi	datum	Datum	datum	datum
začepljen nos				
curenje nosa				
Slijevanje u grlo				
svrbež nosa				
Kihanje				
Glavobolja				
poremećaj njuha				
Kašalj				
oteklina lica				
promjena okusa				
prosječna ocjena				
Funkcije i emocije				
osjećam se hendikepirano				
otežane svakodnevne aktivnosti				
otežana rekreacija				
osjećam se frustrirano				
osjećam se malaksalo				
loše spavam				
stres u komunikaciji				
osjećam se smeteno				
smetnje koncentracije				
izbjegavam društvo				
Prosječna ocjena				

<i>NIKAD</i>	<i>GOTOVO</i>	<i>NIKAD</i>	<i>PONEKAD</i>	<i>STALNO</i>
0	1		2	3
<i>NEMA</i>	<i>MALO</i>	<i>UMJERENO</i>	<i>JAKO</i>	
0	1	2	3	

Preoperativno, te na kontrolama određen je mukocilijarni klirens pomoću saharinskog testa. Test se sastoji od stavljanja 1g saharina na prednji pol donje nosne školjke te mjerenja vremena do prolaza u ždrijelo. Vrijednost do 20 minuta smatra se urednim nalazom, vrijednosti između 20 i 40 minuta graničnim nalazom, a iznad 40 minuta sigurno patološkim nalazom.

Endoskopski nalaz nosa kvantificiran je u četiri stupnja (0-3) kojima se označava klinički stadij bolesti: 0 – nema vidljivih polipa, 1 – polipi unutar ostiomeatalnog kompleksa

(OMC), 2 – polipi izvan OMC, 3 – polipi ispunjavaju čitav kavum. Svim pacijentima preoperativno je učinjen CT paranazalnih sinusa. Opseg bolesti prema CT-u kvantificiran je po Lund-Mackay sistemu⁹⁷ na način prikazan na tablici 3. Ocjena 0 znači da nema zahvaćenosti navedenog sinusa, ocjena 1 označava djelomično, a ocjena 2 potpuno zasjenjenje navedenog sinusa. Zahvaćenost ostiomeatalnog kompleksa može se ocijeniti samo nulom ako nije zahvaćen, ili ocjenom 2 ako jest zahvaćen patologijom, tj. ne postoji ocjena „djelomične“ zahvaćenosti kao kod sinusa.

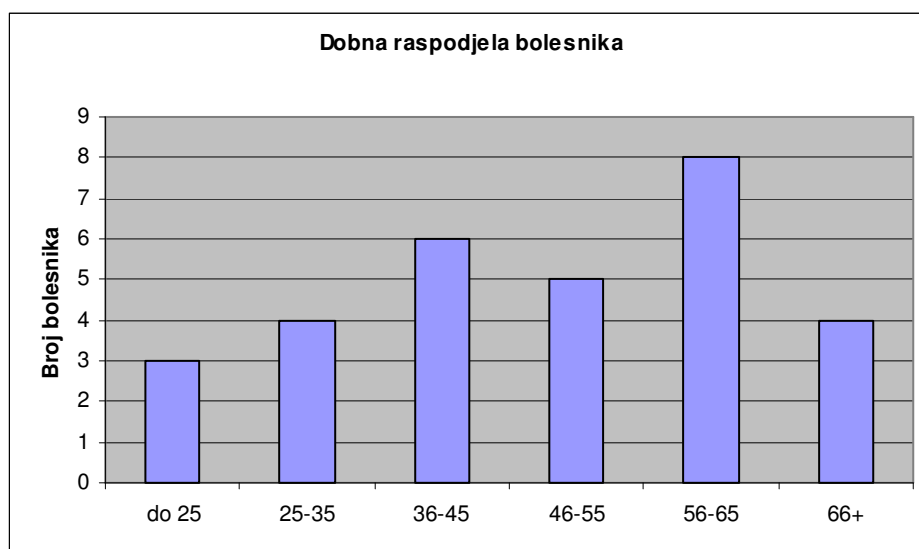
U analizi prikupljenih podataka primjenjena je deskriptivna statistička analiza. Izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije. Za testiranje dobivenih razlika u vrijednostima kvalitativnih varijabli primjenjen je χ^2 test. Za analizu predikcije konačnog ishoda liječenja primjenjena je logistička regresija. Za statistički značajnu razliku uzeta je vrijednost $p < 0,05$.

Tablica 3. Stupnjevanje CT nalaza prema Lund-Mackay sistemu

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		

5. Rezultati

Studija je obuhvatila ukupno 30 bolesnika, od toga 7 žena i 23 muškarca. Prosječna dob bolesnika bila je 47,8 godina, s rasponom od 18 do 72 godine starosti (slika 6). Prosječno trajanje bolesti od postavljanja dijagnoze do operacije bilo je 8 godina s rasponom od 4 mjeseca do 40 godina. Troje pacijenata s duljim trajanjem bolesti bilo je ranije operirano, najmanje 2 godine prije ulaska u studiju. Svi ostali bolesnici operirani su prvi put. Osamnaest bolesnika imalo je dokazanu alergiju na jedan ili više inhalacijskih alergena (najčešće kućnu prašinu, grinje i korove) dok dvanaest bolesnika nije imalo alergiju u anamnezi. Pet bolesnika bili su pušači, a ostali nepušači.



Slika 6. Dobna raspodjela bolesnika

Jedanaest bolesnika je prije operacije uzimalo lokalnu terapiju inhalacijskim nazalnim kortikosteroidima (flutikazon 6, mometazon 1, budezonid 4) dok preostalih 19 nije uzimalo nikakvu terapiju. Svi operirani bolesnici imali su klinički stadij najmanje Gradus II, tj. oko polovice bolesnika imalo je stadij Gradus II a polovica Gradus III.

Prosječna ocjena CT-nalaza prema Lund-Mackay stupnjevanju bila je 8,6 s rasponom vrijednosti od 5 do 12.

Prije operacije 25 bolesnika imalo je uredan nalaz saharinskog testa (do 20 minuta) a 5 bolesnika imalo je graničnu vrijednost. U tih 5 bolesnika postoperativno je došlo do normalizacije nalaza saharinskog testa. Niti jedan bolesnik nije imao patološki nalaz saharinskog testa bilo preoperativno bilo postoperativno.

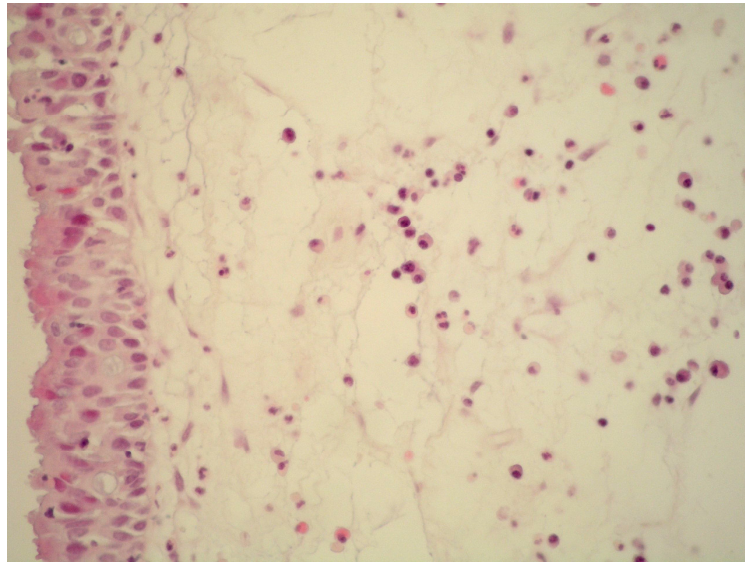
Tablica 4. pokazuje rezultat stupnjevanja preoperativnih CT nalaza prema Lund-Mackay sistemu. Iz tablice je vidljivo da je najčešće zahvaćena regija ostiomeatalnog

Tablica 4. Stupnjevanje CT nalaza prema Lund-Mackayu

Pacijent	OMC	Maks. sinus	Prednji etmoid	Stražnji etmoid	Front. sinus	Sfeno. sinus	CT ukupno
1	2	2	1	1	1	1	8
2	2	2	2	2	2	2	12
3	2	2	2	1	2	1	10
4	2	1	0	0	0	0	3
5	2	2	1	1	0	0	6
6	2	2	2	2	2	2	12
7	2	2	1	1	1	0	7
8	2	2	1	1	1	0	7
9	2	2	2	2	2	1	11
10	2	2	1	0	0	0	5
11	2	1	1	1	0	0	5
12	2	2	2	2	2	2	12
13	2	1	1	1	1	0	6
14	2	1	1	1	1	1	7
15	2	2	2	2	2	2	12
16	2	1	1	1	2	0	7
17	2	2	2	2	2	2	12
18	2	1	1	1	1	2	8
19	2	2	2	2	2	2	12
20	2	2	2	2	2	2	12
21	2	2	2	1	1	0	8
22	2	1	1	1	1	1	7
23	2	2	2	2	0	0	8
24	2	1	2	2	2	0	9
25	2	1	2	2	1	0	8
26	2	1	1	1	1	0	6
27	2	2	2	1	0	0	7
28	2	2	2	2	2	2	12
29	2	2	2	1	1	1	9
30	2	2	2	1	1	2	10
prosjek	2,0	1,7	1,5	1,3	1,2	0,9	8,6

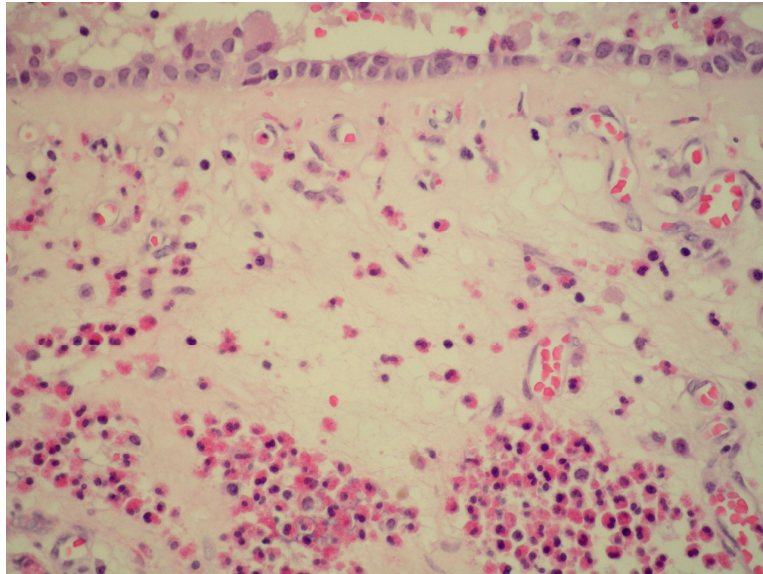
kompleksa, dok je sfenoidni sinus najrjeđe zahvaćeni sinus. Regija ostiomeatalnog kompleksa bila je zauzeta polipima u svih pacijenata.

Histomorfometrijska analiza odstranjenih polipa pokazala je visoki postotak eozinofilne infiltracije strome polipa, tako da je 22 preparata ocijenjeno s 3+ (više od 20 eozinofila u VPVP), 3 preparata s 2+ i pet preparata s 1+. Primjer histološkog preparata prikazan je slikama 7. i 8.

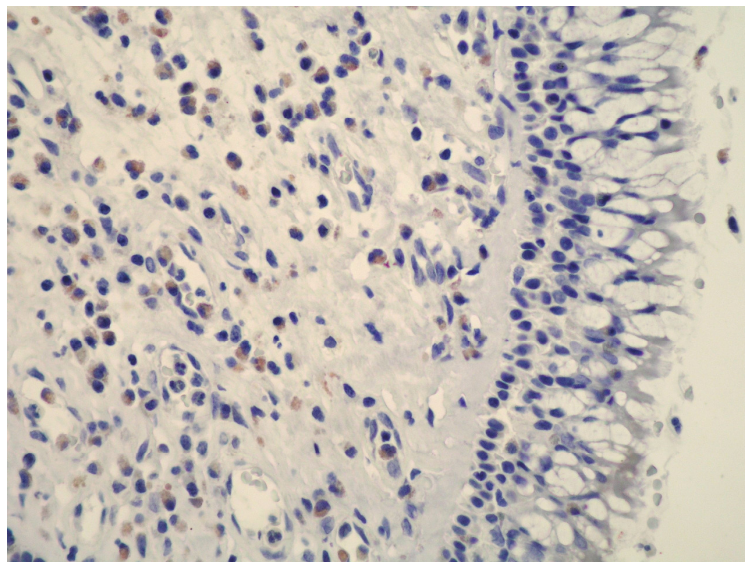


Slika 7. Histološki preparat polipa sa slabom eozinofilnom infiltracijom (1+) Povećanje 400x.

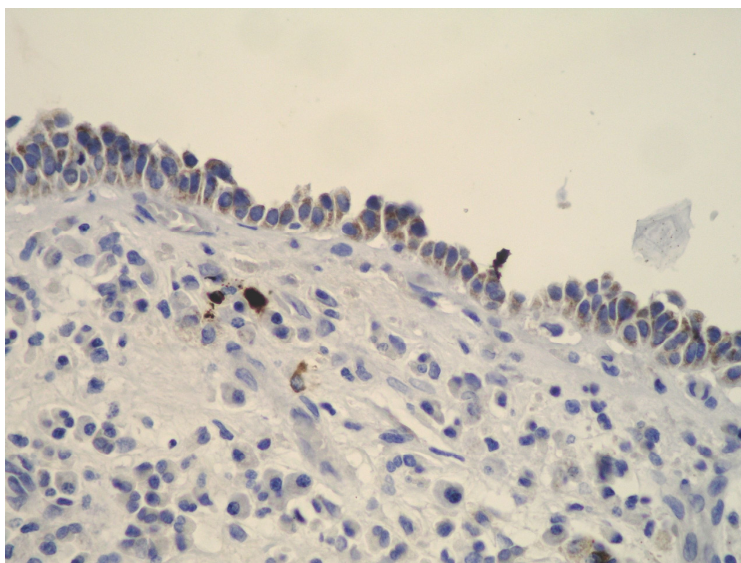
Imunohistokemijska analiza preparata pokazala je ravnomjernu distribuciju imunoreaktivnosti prema IL-5, tako da je 7 preparata imalo jako pozitivnu reakciju (3+), isto toliko imalo je srednje jaku reakciju, 11 preparata ocijenjeno je kao slabo reaktivno, a u 5 preparata nije dokazana pozitivna reakcija na IL-5. Primjeri slabo i jako imunoreaktivnih preparata pokazani su na slikama 9. i 10.



Slika 8. Histološki preparat polipa s jakom eozinofilnom infiltracijom (3+) Povećanje 400x.



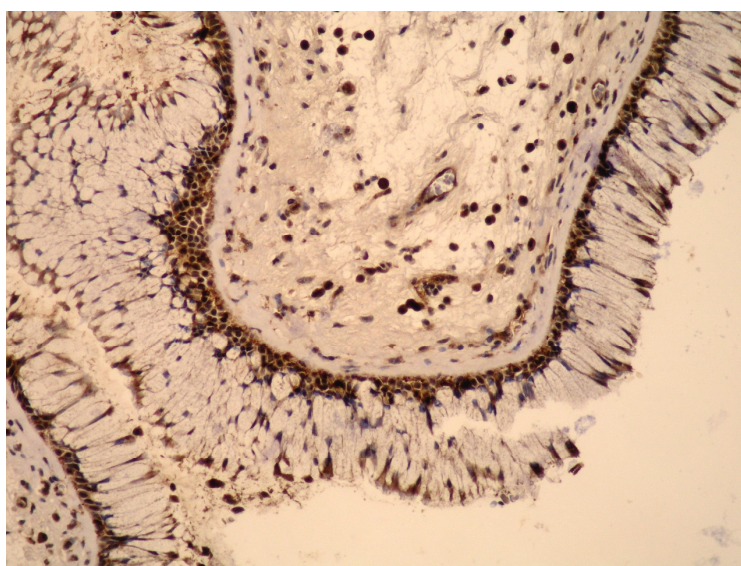
Slika 9. Jako pozitivna imunohistokemijska reakcija na IL-5
Više od 25% imunoreaktivnih stanica (3+)
Povećanje 400x



Slika 10. Slabo pozitivna imunohistokemijska reakcija na IL-5
Manje od 10% imunoreaktivnih stanica (1+)
Povećanje 400x

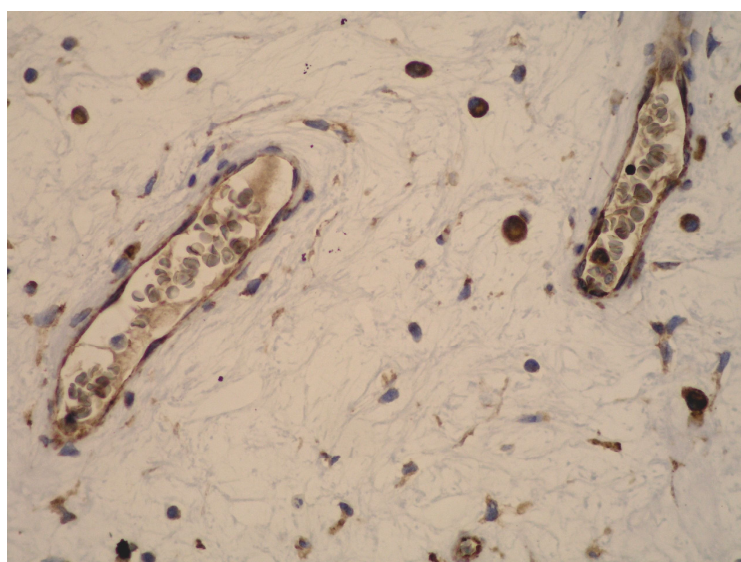
Imunohistokemijska analiza na IgE pokazala je visoku reaktivnost u 19 preparata, umjerenu u 10, a samo jedan preparat bio je slabo reaktivan. Analiza reaktivnosti na VEGF također je pokazala visoku reaktivnost većine preparata – njih 20, slijedi 9 umjereno reaktivnih i jedan preparat sa slabom imunoreaktivnosti. Primjeri imunohistokemijskog bojanja na IgE i VEGF prikazani su na slikama 11. i 12.

Treba naglasiti da je pri analizi reaktivnosti na VEGF uzeta u obzir samo reakcija u upalnim stanicama strome, dok reakcija endotelnih stanica nije mjerena jer je očekivano visoka u svim krvnim žilama. Ukupni prikaz rezultata imunohistokemijske analize prikazan je u tablici 4.



Slika 11. Imunohistokemijsko bojanje na IgE. Više od 25% upalnih stanica strome je obojeno (3+).

Povećanje 400x



Slika 12. Imunohistokemijsko bojanje na VEGF. Većina upalnih stanica strome je pozitivna (3+)

Povećanje 400x

Tablica 4. Broj preparata (pacijenata) prema rezultatima histomorfometrijske odnosno imunohistokemijske analize.

Reaktivnost Pretraga	0	1+	2+	3+
Eozinofili	0	5	3	22
IL-5	5	11	7	7
IgE	0	1	10	19
VEGF	0	1	9	20

Gledajući rezultate subjektivne procjene simptoma i funkcija bolesnika, prosječna ocjena prijeoperativno bila je 2,7 za simptome i 1,8 za funkcije, odnosno ukupna ocjena 4,5. Jedan mjesec postoperativno prosječna je ocjena bila 0,5 za simptome, 0,2 za funkcije odnosno ukupna ocjena bila je 0,7. Nakon godinu dana rezultati su bili nešto lošiji, tj. došlo je do porasta subjektivne ocjene simptoma na 0,9, funkcija na 0,6 tako da je ukupna ocjena bila 1,5. U tablici 5. prikazani su rezultati subjektivne ocjene bolesnika za pojedini simptom odnosno funkcionalnu smetnju; prije operacije i godinu dana nakon operacije.

Prosječno poboljšanje subjektivnog stanja bilo je 66%. Tablica 6. prikazuje rezultate deskriptivne statistike za navedene parametre, a slika 13. prikazuje kretanje subjektivne ocjene za simptome, funkcije i emocije te ukupne ocjene kroz vrijeme.

Dvanaest mjeseci nakon operacije, 19 bolesnika nije imalo recidiva (endoskopski gradus = 0) dok je 11 bolesnika imalo recidiv nosnih polipa (endoskopski gradus ≥ 1). Od bolesnika s recidivom troje je imalo blagi recidiv (gradus 1), 6 bolesnika imalo je srednje izraženu recidivnu polipozu (gradus 2), a dvoje masivnu recidivnu polipozu (gradus 3).

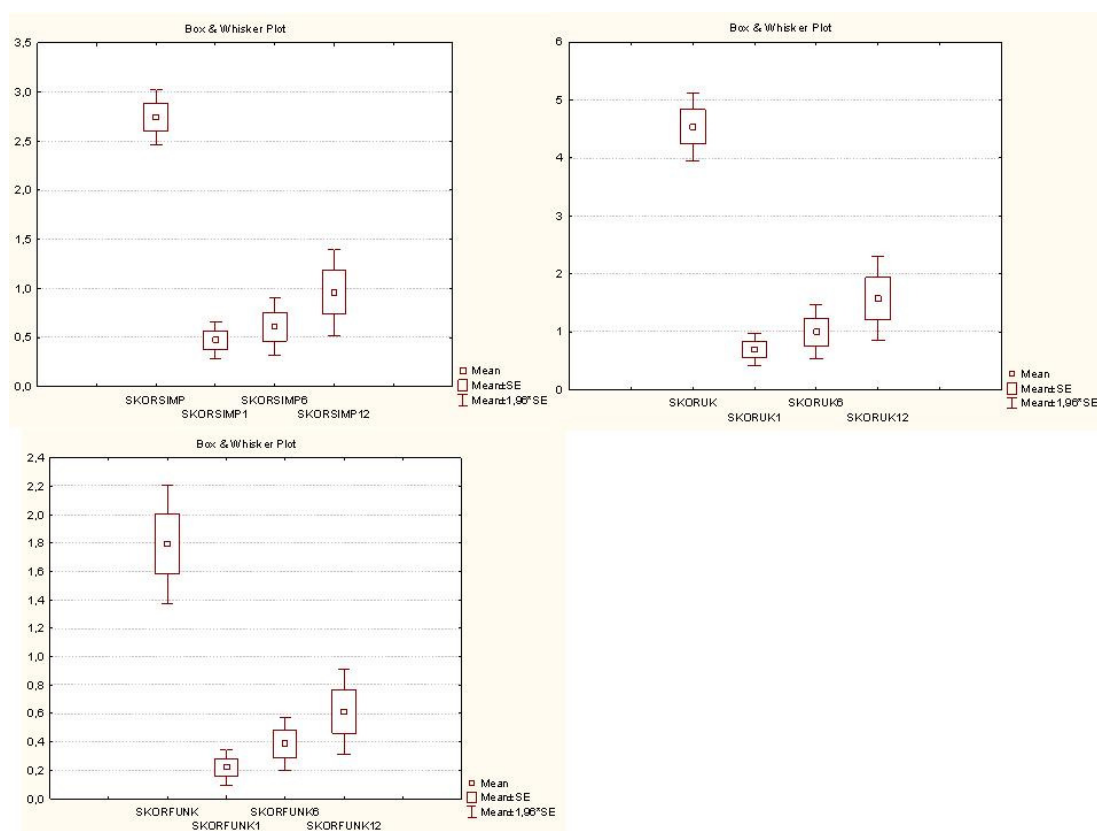
Tablica 5. Rezultati subjektivne procjene simptoma odnosno funkcija prije operacije i godinu dana nakon operacije.

simptom/funkcija	prosje preoperativno	prosje za 12 mjeseci
začepljen nos	4,8	1,6
curenje nosa	3,7	1,4
postnazalno slijevanje	3,1	1,2
svrbež nosa	2,0	0,8
Kihanje	3,3	1,0
Glavobolja	2,3	0,6
poremećaj njuha	3,9	1,3
Kašalj	2,4	0,9
oteklina lica	0,4	0,2
promjena okusa	1,4	0,5
prosje	2,7	0,9
osjećam se hendikepirano	1,7	0,6
otežane svakodnevne aktivnosti	2,5	0,8
otežana rekreacija	2,3	0,9
osjećam se frustrirano	1,8	0,7
osjećam se malaksalo	2,2	0,9
loše spavam	2,4	0,9
stres u komunikaciji	1,3	0,3
osjećam se smeteno	1,3	0,3
smetnje koncentracije	1,4	0,4
izbjegavam društvo	0,3	0,0
prosje	1,8	0,6

Iz tablice 5. vidljivo je da je vodeća smetnja prema subjektivnoj procjeni bila začepljenost nosa (prosje 4,8), a pri kojoj je kirurško liječenje imalo i najbolji učinak, odnosno nakon godinu dana je subjektivna procjena začepljenosti nosa iznosila 1,6. Na drugom mjestu među subjektivnim simptomima su poremećaji njuha (prosje 3,9) i curenje nosa (prosje 3,7) kod kojih je kirurško liječenje također bilo vrlo učinkovito.

Tablica 6. Deskriptivna statistika rezultata subjektivne ocjene simptoma i funkcija

Varijabla	srednja vrijednost	median	minimum	Maximum	donja kvartila	gornja kvartila	standardna devijacija
Prijeop. simptomi	2,74516	2,60000	1,20000	4,2000	2,20000	3,3000	0,79785
Prijeop. funkcije	1,79355	1,90000	0,00000	4,8000	1,00000	2,3000	1,18348
Prijeop. ukupno	4,53871	4,30000	1,70000	7,8000	3,30000	5,9000	1,67405
1 mj. postop. simptomi	0,47419	0,40000	0,00000	1,8000	0,00000	0,8000	0,53039
1 mj. postop. funkcije	0,21935	0,00000	0,00000	1,2000	0,00000	0,4000	0,35064
1 mj. postop. ukupno	0,69355	0,40000	0,00000	2,4000	0,00000	1,6000	0,79830
6 mj. postop. simptomi	0,60968	0,00000	0,00000	2,8000	0,00000	1,2000	0,82557
6 mj. postop. funkcije	0,38710	0,00000	0,00000	1,9000	0,00000	0,6000	0,53400
6 mj. postop. ukupno	0,99677	0,00000	0,00000	4,7000	0,00000	2,0000	1,32325
12 mj. postop. simptomi	0,95806	0,50000	0,00000	3,8000	0,00000	1,8000	1,24252
12 mj. postop. funkcije	0,61290	0,00000	0,00000	2,7000	0,00000	1,0000	0,85391
12 mj. postop. ukupno	1,57097	0,60000	0,00000	6,4000	0,00000	3,1000	2,04339



Slika 13. Subjektivna ocjena simptoma (SKORSIMP), funkcija (SKORFUNK) i ukupne ocjene (SKORUK) preoperativno te 1, 6 i 12 mjeseci postoperativno.

Statistička analiza rezultata

Učinjena je multipla linearna regresijska analiza efekta ukupne CT ocjene, eozinofila, IgE, IL-5 i VEGF-a na ukupnu subjektivnu ocjenu nakon 12 mjeseci. Rezultat analize varijance ukazuje da je navedeni prediktorski skup varijabli statistički značajno povezan s ukupnom ocjenom na kraju istraživanja ($F(5,24)= 2,954$; $P=0,032$). Koeficijent determinacije ($R^2=0,381$) ukazuje na to da se 38,1% ukupnog varijabiliteta ukupne ocjene na kraju istraživanja može objasniti pomoću prediktorskog skupa varijabli – ukupna CT ocjena, eozinofili, IgE, IL-5 i VEGF. Rezultat analize prikazan je u tablici 7a i 7b.

Tablica 7a. Rezultati multiple linearne regresije:– Utjecaj skupine varijabli (CT, Eozinofili, IgE, VEGF, IL-5) na ukupnu ocjenu nakon 12 mjeseci

Statistika	Rezultati; zavisna varijabla SKORUK 12 (ukupna ocjena za 12 mj)
	Vrijednost
Multiple R	0,617198
Multiple R ²	0,380934
Korigirani R ²	0,251962
F(5,24)	2,953614
P	0,032361
Stand.greška procjene	1,779137

Iz tablice 7b. vidljivo je da se statistički značajnim prediktorom pokazala jedino ukupna CT ocjena ($P=0,003067$). Parcijalna korelacija za navedene parametre prikazana je u tablici 8.

Kada se pogleda parcijalna korelacija, vidi se da je ukupna CT ocjena u statistički značajno dosta jakoj pozitivnoj korelaciji s ukupnom ocjenom na kraju liječenja ($r=0,558$; $P=0,003$)

Tablica 7b. Rezultati multiple linearne regresije (nastavak)

N=30	Sažetak regresije za zavisnu varijablu: SKORUK12 R= ,61719839 R2= ,38093385 Korigirani R2= ,25196173 F(5,24)=2,9536 p<,03236 Stand. greška procjene: 1,7791					
	Beta	Stand. greška Beta	B	Stand. greška B	t(24)	p-vrijednost
Intercept			-2,61171	2,610584	-1,00043	0,327082
CTUK	0,567145	0,172252	0,55358	0,168133	3,29253	0,003067
EOZINOFILI	0,030442	0,186613	0,08069	0,494634	0,16313	0,871783
IGE	-0,014679	0,170845	-0,05361	0,623957	-0,08592	0,932245
IL5	0,176219	0,188042	0,34800	0,371343	0,93713	0,358028
VEGF	-0,035864	0,165069	-0,13267	0,610657	-0,21726	0,829838

Tablica 8. Multipla linearna regresija – parcijalna korelacija prediktorskih parametara i ocjene nakon 12 mjeseci.

Varijabla	Varijable u analizi; zavisna varijabla: SKORUK12						
	Beta in	Parcijalna korelacija	Semiparc. korelacija	Tolerancija	R-kvadrat	t(24)	p-vrijednost
CTUK	0,567145	0,557810	0,528802	0,869357	0,130643	3,292534	0,003067
EOZINOFILI	0,030442	0,033280	0,026199	0,740697	0,259303	0,163128	0,871783
IGE	-0,014679	-0,017535	-0,013799	0,883734	0,116266	-0,085918	0,932245
IL5	0,176219	0,187884	0,150509	0,729486	0,270514	0,937128	0,358028
VEGF	-0,035864	-0,044305	-0,034894	0,946658	0,053342	-0,217265	0,829838

Učinjena je linearna regresijska analiza efekta ukupne CT ocjene na promjenu ukupne subjektivne ocjene (izraženo u postotku od početne ukupne ocjene na početku liječenja). Rezultat analize varijance ukazuje da je ukupna CT ocjena statistički značajno povezana s promjenom ukupnog subjektivne ocjene ($F(1,29)= 10,041$; $P=0,004$). Koeficijent determinacije ($R^2=0,257$) ukazuje na to da se 25,7 % ukupnog varijabiliteta promjene ukupne ocjene tijekom liječenja može objasniti pomoću razlika u ukupnoj CT ocjeni. Rezultati analize prikazani su u tablici 9a i 9b.

Tablica 9a. Linearna regresijska analiza efekta ukupne CT ocjene na promjenu ukupne subjektivne ocjene nakon 12 mjeseci

Statistika	Rezultat analize; zavisna varijabla: SKDELTA
	Vrijednost
Multiple R	0,50714
Multiple R2	0,25719
Korigirani R2	0,23157
F(1,29)	10,04085
p	0,00359
Stand.grešk. procjene	33,58388

Tablica 9b. Linearna regresijska analiza efekta ukupne CT ocjene na promjenu ukupne ocjene nakon 12 mjeseci (nastavak).

N=31	Zbir regresije za zavisnu varijablu: SKDELTA (promjena SKORUK) R= ,50713740 R2= ,25718834 Korigirani R2= ,23157414 F(1,29)=10,041 p<,00359 Stand.greška procjene: 33,584					
	Beta	Stand. greška Beta	B	Stand. greška B	t(29)	p- vrijednost
Intercept			135,1928	22,06184	6,12790	0,000001
CTUK	-0,507137	0,160044	-9,2648	2,92382	-3,16873	0,003594

Objašnjenje oznaka u tablicama 7a, 7b, 8, 9a, 9b:

INTERCEPT = odsječak na ordinati (osi y), tj. točka na ordinati kroz koju prolazi pravac regresije;

BETA = standardizirani regresijski koeficijent (izražen kao z-vrijednost, tj. u jedinicama standardne devijacije);

Std.Err. = standardna pogreška – vezano uz beta ili B;

B = regresijski koeficijent (nestandardiziran) – govori za koliko se jedinica povećala vrijednost ukupne subjektivne ocjene prije tretmana ako se vrijednost pojedine prediktorske varijable (CT, VEGF, IL-5, IgE, Eo) poveća za 1;

t = vrijednost Studentovog t-testa kojim se testira statistička značajnost koeficijenta regresije, (29) = stupnjevi slobode;

P-vrijednost = Statistička značajnost koeficijenta regresije – ako je $P < 0,05$, onda je i regresijski koeficijent statistički značajan, tj. može se reći da je varijabla statistički značajan prediktor.

Ranije je spomenuto da je od 30 bolesnika jedanaest njih imalo recidiv nosne polipoze nakon 12 mjeseci. Radi lakše analize povezanosti histoloških odnosno imunohistokemijskih parametara i rizika recidiva, bolesnici su podijeljeni na one sa recidivom ($\text{Gradus} \geq 1$) i one bez recidiva ($\text{Gradus} = 0$). Prema histološkom (histomorfometrijskom) nalazu eozinofilne infiltracije podijeljeni su također u dvije skupine: skupinu s niskom infiltracijom (ocijenjeni s 1 ili 2+) i one s visokom infiltracijom (ocijenjeni s 3+). Na sličan način podijeljeni su bolesnici prema imunohistokemijskoj reakciji (IgE, IL-5, VEGF) na one sa slabo pozitivnom reakcijom (1 ili 2+) i one s jako pozitivnom reakcijom (3+). Na taj su način za svaki parametar dobivene tablice 2x2 skupine koje su analizirane χ^2 testom. Relativni rizik recidiva za svaki parametar prikazan je u tablici 10.

Tablica 10. Odnos histološke/imunohistokemijske slike i rizika recidiva

	Rizik recidiva (%) * p<0,05
Eozinofilna infiltracija niska (1 ili 2)	12 *
Eozinofilna infiltracija visoka (3)	41 *
IgE pozitivitet nizak (1 ili 2)	35
IgE pozitivitet visok (3)	37
IL-5 pozitivitet nizak (1 ili 2)	31
IL-5 pozitivitet visok (3)	43
VEGF pozitivitet nizak (1 ili 2)	40
VEGF pozitivitet visok (3)	35

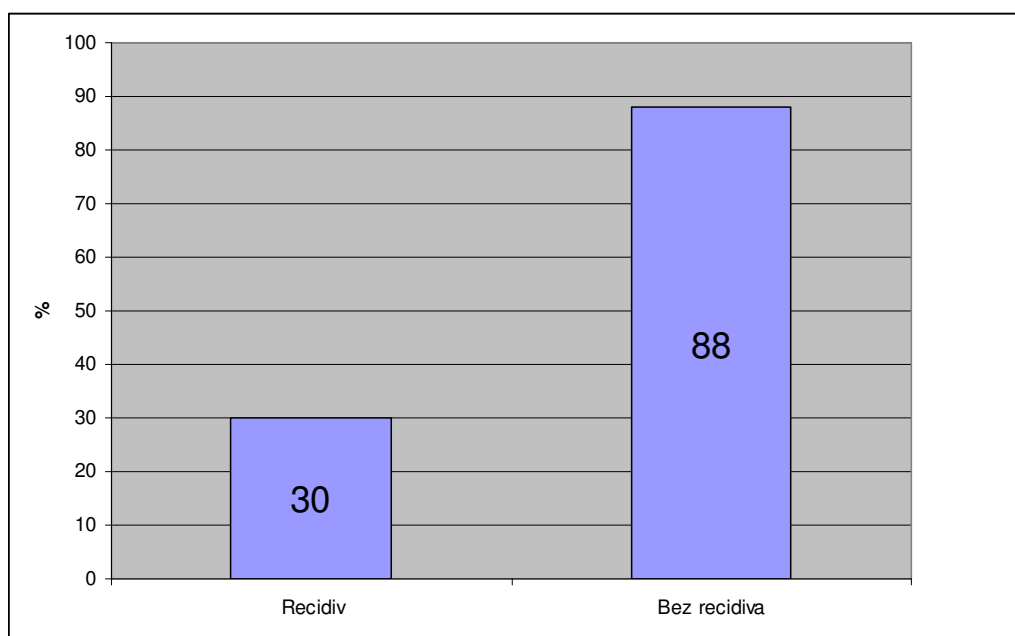
Jedini parametar koji se pokazao statistički značajan bila je eozinofilna infiltracija ($p<0,05$), tako da su bolesnici čiji su odstranjeni polipi imali više od 20 eozinofila po vidnom polju velikog povećanja razvili recidive bolesti češće (41%) nego bolesnici s niskom eozinofilnom infiltracijom (12%).

Na sličan način ispitan je odnos navedenih parametara s postotkom poboljšanja subjektivne ocjene. Postotak poboljšanja subjektivne ocjene u ovisnosti o histološkoj/imunohistokemijskoj analizi prikazan je u tablici 11. Statistička značajnost razlika ispitana je t-testom, i jedino se eozinofilna infiltracija pokazala statistički značajnom ($p<0,05$).

Ukupno poboljšanje subjektivne ocjene u svih operiranih bolesnika nakon godinu dana bilo je 66%, no gleda li se odnos subjektivnog poboljšanja i pojave recidiva, vidi se da su pacijenti bez recidiva imali značajno viši postotak subjektivnog poboljšanja (Slika 14.).

Tablica 11. Odnos histološke/imunohistokemijske slike i subjektivnog poboljšanja

	Poboljšanje subjektivne ocjene (%) * p<0,05
Eozinofilna infiltracija niska (1 ili 2)	92 *
Eozinofilna infiltracija visoka (3)	62 *
IgE pozitivitet nizak (1 ili 2)	71
IgE pozitivitet visok (3)	62
IL-5 pozitivitet nizak (1 ili 2)	67
IL-5 pozitivitet visok (3)	67
VEGF pozitivitet nizak (1 ili 2)	55
VEGF pozitivitet visok (3)	73



Slika 14. Postotak poboljšanja prema subjektivnoj procjeni u odnosu na razvoj recidiva.

6. Rasprava

Količina informacija vezanih uz rinosinuitis i nosnu polipozu koja se doslovno dnevno publicira je impresivna. Pretraživanje internetske baze podataka „Medline-a“ prema ključnoj riječi „nosna polipoza“ samo u 2008 godini pronalazi skoro 300 radova. Ako se pretraživanje proširi na kronični rinosinuitis broj nađenih publikacija penje se na nekoliko tisuća u godinu dana. Ovaj podatak može značiti da količina znanja o ovoj temi neprekidno raste, međutim istovremeno govori da je nosna polipoza još uvijek neriješeno pitanje – kako po pitanju etiologije, tako i po pitanju liječenja – i stoga je i dalje predmet brojnih istraživanja.

Pojavljuju se nove teorije o etiopatogenezi NP, primjerice ona o poremećaju dezmosomskih međustaničnih veza⁹⁸

Mnoge od studija otvaraju više novih pitanja nego što daju odgovore na postojeća pitanja. Jedan od primjera je upotreba genskih čipova, tzv. „microarray“ tehnika. To je tehnika kojom se odjednom može ispitati aktivnost više tisuća gena. Bilo koji uzorak tkiva može se analizirati za gensku aktivnost ili mutaciju. Tako su nedavno analizirani sluznica i tkivo polipa u bolesnika s kroničnim nealergijskim sinuitisom s nosnom polipozom, te je nađeno više gena i promijenjenih molekularnih zbijanja koja predstavljaju moguću kariku u lancu događanja pri nastanku nosnih polipa⁹⁹. Najveći problem kod spomenute primjene genskih čipova je analiza i interpretacija rezultata, odnosno iz gomile informacija koje se dobiju takvom analizom izdvojiti one relevantne. Neki od mogućih etioloških čimbenika koji se vežu uz brojne bolesti i patološka zbijanja osobito u ORL regiji su *helicobacter pylori* i bakterijski biofilm. Novija studija govori o potencijalnoj ulozi bakterije *helicobacter pylori* u patogenezi nosnih polipa¹⁰⁰, iako postoje radovi koji tu vezu opovrgavaju¹⁰¹. Mladina i sur.¹⁰² našli su prisutnost bakterijskog biofilma u svim uzorcima nosnih polipa kod difuzne nosne polipoze, te kod nazalnih segmenata antrohoanalnih polipa, na temelju čega su pretpostavili ulogu bakterijskog biofilma u patogenezi NP.

Brojne navedene hipoteze o etiologiji i patogenezi NP upućuju da je danas nemoguće koncipirati studiju koja bi obuhvatila sve poznate moguće čimbenike za koje je pretpostavljeno da imaju ulogu u nastanku NP.

Sve dok se ne u cijelosti ne odgonetne zagonetka vezana uz nastanak NP neće biti moguća etiološka terapija niti prevencija ove bolesti. Temelj terapije uznapredovalog polipoznog sinuitisa refrakternog na medikamentoznu terapiju ostaje dakle kirurško liječenje. Vezano uz liječenje naravno da se uvijek postavlja pitanje rezultata, odnosno postojanja prognostičkih čimbenika za ishod liječenja. Ova se studija ograničila na nekoliko mogućih kliničkih i histoloških prediktora a razlozi za njihov odabir navedeni su u uvodu.

Kada pokušavamo objektivno sagledati rezultate nekog liječenja, obično se služimo određenim semikvantitativnim ocjenama (npr. potpuna regresija – djelomična regresija – bez promjene – progresija). U konkretnom slučaju liječenja PS postoji mogućnost objektiviziranja kliničkog nalaza ocjenjivanjem prema endoskopskom gradusu koji je ranije opisan. To možemo nazvati objektivnom ocjenom, no ona se ipak temelji na procjeni liječnika. Donedavno zanemarivana subjektivna procjena od strane pacijenta danas je sve više uvažen parametar^{103,104}, jer – osobito kod polipoznog sinuitisa – subjektivne smetnje su te koje bolesnika dovedu liječniku. Zbog toga, subjektivnu ocjenu ukupnog poboljšanja moramo uvažiti kao jednako vrijednu „objektivnoj“ procjeni od strane liječnika. Zato su u ovom istraživanju praćeni i „subjektivni“ i „objektivni“ ishod liječenja. Pokazano je da postoji dobra korelacija između objektivne procjene (pojave recidiva) i subjektivne ocjene poboljšanja, odnosno bolesnici s objektivno dokazanim recidivom imali su znatno manje poboljšanje subjektivnih simptoma (30%) nakon godinu dana, nego bolesnici bez recidiva koji su nakon godinu dana imali poboljšanje subjektivnih simptoma od 80%. Ovaj podatak potvrđuje vrijednost ispitivanja subjektivne procjene, a i korištenje primjenjenog upitnika. U literaturi se može naći veći broj raznih upitnika za procjenu subjektivnih tegoba bolesnika, među kojima su primjerice SNOT-20¹⁰³ i SN-5¹⁰⁴. Budući da nema usaglašenog stava koji je test najbolji, u ovom istraživanju primjenjena je modifikacija upitnika prema Baudoinu⁶¹ koja se pokazala praktičnom za primjenu.

Kada se promatraju subjektivne ocjene bolesnika za pojedine simptome odnosno funkcionalne tegobe, dolazi se do zanimljivih opažanja. Neki od simptoma u upitniku posljedica su samog volumena izraslina u nosu, tj polipa. To su prvenstveno začepljenost nosa i poremećaj njuha, te u određenoj mjeri glavobolja. Drugi simptomi poput kihanja, curenja nosa, kašlja, odražavaju više kroničnu upalnu bolest sinonazalne

sluznice. Vidljivo je stoga da je kirurško liječenje imalo najveći učinak na simptome koji su direktna posljedica mase polipa, te je među njima primjećen najveći pad u subjektivnoj ocjeni. Začepljenost nosa je simptom koji je preoperativno ocijenjen s najvećom ocjenom, tj najviše je smetao bolesnike. Prosječna ocjena bila je 4,8 (maksimalna moguća ocjena je 6). Godinu dana nakon operacije prosječna ocjena začepljenosti nosa bila je 1,6, tako da je ovo simptom najvećim poboljšanjem nakon kirurškog liječenja, što je donekle i razumljivo. Poremećaj njuha je prema preoperativnoj subjektivnoj procjeni na drugom mjestu među simptomima bolesnika, s visokom prosječnom ocjenom 3,9. Godinu dana nakon operacije prosječna ocjena smetnji njuha bila je 1,3 što također predstavlja bitno poboljšanje. Curenje nosa slijedeći je visoko rangirani simptom prema subjektivnoj procjeni, s preoperativnom prosječnom ocjenom 3,7 i također dobrim poboljšanjem nakon godinu dana (1,4). Iako je curenje nosa pretežno odraz pojačanog stvaranja sekreta, kod nosne polipoze osim količine sekreta ulogu imaju i polipi koji svojom masom otežavaju čišćenje nosnih kavuma, predisponirajući su faktor za stagnaciju sekreta u nosu, koji je tako primjetniji i bolesniku i okolini. Izgleda da nosni polipi samom svojom masom pridonose iritaciji okolne „normalne“ sluznice koja reagira pojačanim stvaranjem sekreta. Stagnacija sekreta podržava i bakterijsku infekciju. Jedno od opažanja kod bolesnika s NP ali i drugih bolesnika s KR je da se često nalazi na mukopurulentni sekret, a kada se napravi mikrobiološka analiza dobije se nalaz fiziološke flore ili saprofita. U svakom slučaju, kirurško odstranjenje polipa rezultira smanjenim curenjem nosa - ne samo prednjim curenjem nego i postnazalnim slijevanjem u ždrijelo. Mehanizam za obje vrste slijevanja sekreta je sličan. Kako je ranije spomenuto, smjer dominantne sekrecije (prema van ili prema ždrijelu) ovisi o nekoliko čimbenika. Među njima su količina sekreta, mjesto dominantnog stvaranja sekreta (nosni kavum, prednje skupine sinusa ili stražnje skupine sinusa) te brzina mukocilijarnog transporta i opstrukcija nosa. U ovom je istraživanju primjećeno kod nekolicine bolesnika poboljšanje mukocilijarnog transporta mjenog saharinskim testom. Radilo se o umjerenom poboljšanju kod bolesnika s masivnom polipozom, a to poboljšanje rezultata saharinskog testa vjerojatno je odraz smanjenja opstrukcije nosa što omogućava protok sekreta, više nego što je odraz poboljšanja mukocilijarnog gibanja na staničnoj razini. Vrijednosti saharinskog testa koje se smatraju normalnima imaju dosta široki raspon (od 0 do 20 minuta) tako da nije bilo statistički značajnog poboljšanja u ispitivanoj skupini.

Među ostalim simptomima koji su promatrani u ovom istraživanju treba spomenuti promjenu okusa. Ona je preoperativno ocijenjena s dosta visokom ocjenom (2,7) i pokazala se kao simptom s dobrim poboljšanjem godinu dana nakon operacije (0,9). Iako na prvi pogled NP ne bi trebala utjecati na okus, kada se sjetimo da je osjet okusa usko vezan uz osjet mirisa, tj. da je funkcija olfakcije zapravo u sklopu provjeravanja jestivosti hrane i pića, posve je razumljivo da je popravljanjem osjeta mirisa došlo i do popravljaja osjeta okusa. Općenito gledano, kod svih promatranih simptoma u subjektivnoj je ocjeni došlo do poboljšanja. Čak i kod simptoma koji su dominantno odraz opće bolesti sluznice došlo je do poboljšanja jer polipi svojom masom i pritiskom izazivaju iritaciju sluznice.

Što se tiče poremećaja funkcija i emocija prema subjektivnoj ocjeni bolesnika, ti su poremećaji ocijenjeni s nešto nižim ocjenama (dakle manje su narušeni) nego što su ocjenjivani subjektivni simptomi. Prosječno preoperativno narušenje funkcija ocijenjeno je s 1,8 (za usporedbu, prosječna preoperativna ocjena simptoma bila je 2,7). Usprkos tomu, vidljivo je da je PS kod svih bolesnika preoperativno dovodio do otežavanja svakodnevnih aktivnosti (prosječna ocjena 2,5) i otežavanja rekreacije (ocjena 2,3). Kod tih je funkcija došlo do znatnog poboljšanja godinu dana nakon operacije (prosječna ocjena 0,8 odnosno 0,9). Može se pretpostaviti da su za narušavanje tih funkcija najodgovorniji simptomi koji su bili najviše ocijenjeni, a to su začepjenost nosa i curenje, te kod kojih je primjećeno i najveće poboljšanje. Od ostalih funkcija koje su također znantije poremećene kod bolesnika s PS treba spomenuti spavanje, tako da je prosječna ocjena smetnji spavanja preoperativno bila 2,4. Godinu dana nakon operacije također je došlo do značajnog poboljšanja te funkcije (ocjena 0,9).

Gledamo li objektivne rezultate liječenja bolesnika u ovoj studiji, vidimo da je nakon godinu dana jedna trećina pacijenata imala manji ili veći recidiv nosnih polipa. Ovaj udio bolesnika s recidivom uklapa se u podatke opisane u relevantnoj literaturi¹⁰⁵.

Statistička analiza rezultata primjenom logističke regresije nije dokazala statistički značajnu prediktivnu vrijednost histoloških parametara polipa na pojavu recidiva kao niti na subjektivno poboljšanje. Nađen je međutim značajni utjecaj prijeoperativnog CT nalaza na ukupnu subjektivnu ocjenu simptoma nakon godinu dana. To znači da su bolesnici s višim ocjenama CT – dakle opsežnijom bolesti sa većim zahvaćanjem paranazalnih sinusa imali lošiji rezultat nakon godinu dana.

Radi lakše interpretacije rezultata grupirani su bolesnici prema histološkim nalazima (za svaki pojedini ispitivani parametar) na one s jakim reaktivnosti i one sa slabom reaktivnosti. Na taj način eliminiran je disperzivni učinak koji ima stupnjevanje na nekoliko stupnjeva u relativno malom broju ispitanika. Ovakvo grupiranje dozvolilo je primjenu X2 testa, koji je pokazao da je eozinofilna infiltracija značajni prediktor javljanja recidiva i lošije ukupne ocjene nakon godinu dana. IL-5, VEGF i IgE nisu se pokazali statistički značajni prediktori niti za recidiviranje NP niti po pitanju subjektivnog ishoda nakon godinu dana.

Kada se interpretiraju rezultati ovog istraživanja, postavlja se pitanje zašto se neki parametri, prvenstveno IL-5 i VEGF nisu pokazali statistički značajnim prediktorima, što je u suprotnosti s hipotezom istraživanja, odnosno rezultatima istraživanja koja su dokazala njihovu važnost u patogenezi polipa^{20,23}. Na ovo pitanje ima više odgovora koji se međusobno ne isključuju. Prvi mogući odgovor koji se nalazi gotovo u svim studijama sličnog tipa je da bi veći broj ispitanika možda dao statistički značajnu razinu. Takav se odgovor obično koristi kao „izgovor“ za izostanak statističke značajnosti. Ono što treba reći jest da je za kliničku primjenu važno imati primjetljivu razliku i na malom broju ispitanika. Naime, kada se uzme broj bolesnika od nosne polipoze, prosječni kliničar godišnje liječi ipak relativno mali broj ljudi (primjerice, autoru je trebalo skoro 2 godine na početku istraživanja da skupi dovoljan broj ispitanika, a sada u „subspospecijalističkoj“ rinološkoj ambulanti ima oko 50 novih slučajeva godišnje). Razlika u patološkom/imunohistokemijskom nalazu morala bi biti puno veća nego što postavljaju kriteriji statističkih testova, tj. mora biti vidljiva „golim okom“ na pojedinom preparatu odnosno pacijentu da bi se smjelo mijenjati terapijski pristup.

Drugi mogući odgovor je da bi se drugačijim postavljenjem graničnih vrijednosti moglo dobiti drugačije rezultate. U ovom su istraživanju za imunohistokemijsku analizu uzete granične vrijednosti 10% i 25% imunoreaktivnih stanica (što daje 3 skupine: do 10%, između 10% i 25% i preko 25%). Ove su granične vrijednosti patolozi postavili u ranije korištenim studijama iz razloga jednostavnosti. Naime, ovakva podjela omogućava patologu da relativno brzo svrsta pregledavani preparat u jednu od skupina, a samo u graničnim slučajevima se vrši kompletno brojanje stanica u vidnom polju. U ovom istraživanju primjenjivan je isti princip. Zahtijev da se točno broje stanice koji bi omogućio postavljanje granice npr 75% - 85% bio bi teško primjenjiv za praksu, a težnja istraživanja je ipak dobivanje praktične primjene.

Treći mogući odgovor je da navedeni parametri (IL-5, VEGF, IgE) uistinu nisu značajni čimbenici u prognozi daljeg tijeka bolesti. Komentiranje ovakve pretpostavke dijelom zalazi u domenu spekulacije. Uloga IL-5, VEGF-a, IgE u etiologiji NP potvrđena je brojnim studijama i ne treba ju dovoditi u pitanje. Upitno je samo je li današnjim metodama koje su nam na raspolaganju moguće uočiti razlike u količini prisutnih navedenih čimbenika a koje ipak koreliraju s težinom bolesti i pojavom recidiva. Vjerojatno je istina najbliže takvom odgovoru, a to je da su ispitivani parametri značajni čimbenici u razvoju NP i PS, što znači da i njihova količina mora korelirati s težinom bolesti ali fine razlike u količini (ekspresiji) nije moguće pokazati korištenim tehnikama. Tomu treba dodati i činjenicu da ispitivani čimbenici nisu jedini čimbenici u etiologiji PS.

Analizom literature o kroničnom rinosinuitisu sa i bez polipoze i čimbenicima koji utječu na ishod liječenja vidi se da su istraživani učinci brojnih parametara na rezultate liječenja. Tako je pokazano da preoperativni radiološki nalaz nije dobar prediktor ishoda liječenja gledajući subjektivnu procjenu¹⁰⁶. Naizgled je to u suprotnosti s rezultatima ovog istraživanja, no bitna je razlika što je u citiranoj studiji autor Bhattacharyya promatrao heterogenu skupinu s kroničnim rinitisom, a ovo istraživanje je ograničeno na bolesnike s nosnom polipozom. U našoj skupini bolesnika je postojao specifični obrazac kliničko radioloških nalaza, naime svi su imali zahvaćene nosne kavume i ostiomeatalni kompleks, i po tome su bili vrlo homogena skupina. To je razumljivo i stoga što je to i preduvjet za postavljanje indikacije za kirurško liječenje. Unutar naše skupine bolesnika razlika je postojala jedino gledajući zahvaćenost paranazalnih sinusa, tako da je i razumljivo da je dokazana pozitivna korelacija između zahvaćenosti PNS (CT „skora“) i rezultata liječenja. U ovoj skupini nije bilo bolesnika koji bi imali npr. jaku zahvaćenost sinusa bez zahvaćenosti nosnih kavuma i ostiomeatalnih kompleksa a koji bi prema Lund-MacKay stupnjevanju mogli imati i višu (odnosno lošiju) ocjenu nego primjerice bolesnik koji ima samo polipozu u OMC-u a bez zahvaćenosti ijedne paranazalne šupljine. To je i objašnjenje zašto u studiji Bhattacharyya nije nađena korelacija između CT nalaza i ishoda liječenja: glavninu simptoma ipak daju polipi i patologija unutar nosnog kavuma i OMC. Bolesnik teoretski može imati obostrano ispunjen maksilarni sinus, frontalni sinus i sfenoid a slobodan OMC i prednji etmoid i manje simptoma od bolesnika sa zatvorenim OMC-om i „slobodnim“ preostalim paranazalnim šupljinama. Tu se vidi određena nesavršenost stupnjevanja CT nalaza

prema Lund-MacKay sistemu, ali i uz to je ovaj način praktičan za primjenu što se pokazalo i u ovom istraživanju.

Zanimljiva je studija koja je ispitivala utjecaj spola na rezultate sinusne kirurgije¹⁰⁷. Nije nađena objektivna razlika u rezultatima ali kod žena je primjećen nešto lošiji rezultat testova kvalitete života. Izgleda da je to posljedica toga što je u navedenoj studiji u ženskoj skupini bilo više bolesnica koje su bolovale i od depresije, a koja negativno utječe na rezultate testova kvalitete života¹⁰⁸. U ovom istraživanju nije bilo namjere ispitivati postojanje eventualne razlike po spolu a ista nije niti primjećena.

Od raznih drugih parametara koji su ispitivani glede njihove eventualne prediktivne vrijednosti na ishod liječenja KR treba spomenuti pušenje, alergiju, aspirinsku intoleranciju i depresiju¹⁰⁸. Za depresiju i aspirinsku intoleranciju pokazan je negativni učinak na rezultate testova kvalitete života u usporedbi s ostalim bolesnicima iz skupine KR. Treba naglasiti da je ovdje riječ samo o subjektivnim ocjenama a ne kliničkim recidivima bolesti. Pušenje i alergija nisu pokazali korelaciju s ishodom liječenja mjereno testovima subjektivne procjene.

Prethodno kirurško liječenje ima također negativan učinak na postoperativni rezultat liječenja PS¹⁰⁹. U ovom istraživanju samo je troje bolesnika ranije bilo operirano i to najmanje dvije godine prije ulaska u studiju. Nije primjećen lošiji ishod liječenja u tih bolesnika, no njihov je udio premali za izvođenje zaključaka. Neovisno o tomu, može se primjetiti da postoji skupina bolesnika s nepovoljnijim tijekom bolesti i više recidiva. U tih je bolesnika često potrebno više reoperacija, tako da se u tomu odražava nepovoljan utjecaj ranije kirurgije na ishod liječenja. Nije dakle prethodna operacija direktan nepovoljni prediktivni faktor za ishod liječenja, nego ona više obilježava bolesnika s lošijim tijekom bolesti.

Treba napomenuti da svi bolesnici s recidivom ne zahtijevaju ponovno kirurško liječenje. Kod recidiva histološki dokazane polipoze može se bolesnika održavati konzervativnom terapijom uz zadovoljavajuće rezultate. Navedena konzervativna terapija obično se sastoji od intranazalnog kortikosteroida u obliku spreja (mometazon ili flutikazon), eventualno se može „pojačati“ lokalna terapija dodavanjem lokalnog kortikosteroida u obliku kapi tijekom kraćeg razdoblja. U težim slučajevima može se s

dobrim uspjehom ordinirati peroralna kortikosteroidna terapija u trajanju od nekoliko dana. Ovakva terapija kraćeg trajanja nema većeg rizika za izazivanje sistemskih nuspojava u vidu poremećaja hipofizno-hipotalamičko-adrenalne osovine, no ipak ju izbjegavamo. Stav je autora da sistemsku kortikosteroidnu terapiju u obliku 6-dnevne kure ne propisuje više od jednom do dva puta godišnje. Treba reći da su i pacijenti s indikacijom za ovakav vid terapije srećom rijetki. U skupini bolesnika iz ove studije, dvoje je imalo masivnu recidivirajuću polipozu (gradus III nakon godinu dana) i primilo je peroralnu kortikosteroidnu kuru sa dobrim učinkom. Dodatna olakotna činjenica je da ni u tih bolesnika nije bolest jednako kontinuirano aktivna, tj. i oni imaju određene oscilacije u tijeku bolesti, tako da mogu nakon intenziviranja terapije doći u fazu remisije od više mjeseci pa i godina. Poznato je da infekcija može pogoršati odgovor na kortikosteroidnu terapiju, zato kod svih bolesnika s PS treba držati infekciju pod nadzorom. To se postiže učestalom nazalnom lavažom fiziološkom otopinom i povremenim kontroliranjem bakterioloških briseva nosa. Pri dokazanoj lokalnoj infekciji u operiranom području ponekad se primjenjuje lokalna antibiotska terapija. Obično se daju pripravci koji sadrže garamycin u obliku kapi. Skupina bolesnika s PS predstavlja na neki način izuzetak što se tiče lokalne primjene antibiotika. Poznato je da se lokalna antibiotska terapija izbjegava kad god je moguće zbog mogućnosti razvoja rezistencije i senzibiliziranja bolesnika. Bolesnici s PS su nažalost podložni opetovanim infekcijama nosa i PNS, tako da kod njih izbjegavamo davanje sistemskih antibiotika ako nema sistemskih znakova bolesti zbog očekivane potrebe za ponavljanjem antibiotskog liječenja i mogućih štetnih učinaka na organizam.

Ovdje se treba osvrnuti na već spominjanu prolongiranu terapiju makrolidima. Skupina najeminentnijih europskih autoriteta u području rinologije izdala je smjernice vezane uz dijagnostiku i liječenje rinosinitisa i nosne polipoze. Smjernice su objavljene u posebnom broju službenog časopisa Europskog rinološkog društva¹¹⁰, u obliku članka koji ima 136 stranica i citira 1112 referenci. To je svakako najopsežnija publikacija vezana uz KR i NP i smjernice koje su tu navedene podijeljene su u skupine prema težini dokaza na temelju kojih su predložene. Prema navedenim smjernicama 2007. godine je prolongirana makrolidna terapija u trajanju duljem od 12 tjedana preporučena i kod kroničnog rinosinitisa s nosnom polipozom kod relapsa bolesti. Stupanj težine ove smjernice je Ib (na skali od I do IV, razina I predstavlja najvišu razinu preporuke, a Ib znači da se smjernica temelji na barem jednoj randomiziranoj kontroliranoj studiji) Usprkos tomu što u Hrvatskoj nije široko prihvaćen dugotrajni režim davanja

antibiotske terapije, ovaj pristup ima svoje mjesto u liječenju KR. Jedan od razloga je imunomodulatorno djelovanje makrolida i povoljnog učinka na mukocilijarni transport. Spomenuto imunomodulatorno djelovanje očituje se u antiinflamatornom učinku koji se bazira na inhibiranju ekspresije gena za IL-6 i IL-8.¹¹¹ Također zbog dobre penetracije u kost i postojanja upale u kosti što bismo mogli okarakterizirati kao postojanje osteomijelitisa opravdano je dugotrajno davanje makrolida. Svakako osteomijelitis koji se susreće u PS nije usporediv s osteomijelitisom s kakvim se susreću primjerice ortopedi. U sinusima se radi o upali koja zahvaća tanke koštane lamele između etmoidnih celula, dakle kost koja ni nema značajniju spongiozu u kojoj bi se zadržavao upalni supstrat. Bez obzira na to mnogi autori su pokazali učinkovitost ovakve prolongirane antibiotske terapije u liječenju KR. Nažalost, novije je istraživanje pokazalo da je makrolidna terapija slabije učinkovita u bolesnika s NP¹¹². Polipektomija je u tih bolesnika povećala učinkovitost makrolidne terapije. Ovi su rezultati razumljivi jer je penetracija antibiotika u polipe relativno slaba, a antibiotik nema učinka na regresiju polipa.

Na kraju se treba osvrnuti na pristup bolesniku s PS. Informirani pristanak obavezni je dio kirurškog liječenja svih bolesnika, a u današnje vrijeme dobiva sve veći značaj zbog bolje informiranosti bolesnika putem interneta i raznih medija, te uzlaznog trenda općeg obrazovanja populacije. Usprkos tome, prosječno znanje koje bolesnik donosi sa sobom je nedovoljno a često i pogrešno. Medicinski laik, pa čak i medicinar bez dovoljno znanja rinologije ne može imati uvid u fineze liječenja i različite indikacije za operativno liječenje bolesti nosa i sinusa. „Obični“ pacijent često samo zna da mu je potrebna operacija nosa ili sinusa. Iako zakon obavezuje liječnika da informira bolesnika o indikacijama i mogućnostima liječenja, to se u praksi često ne provodi u dovoljnoj mjeri. Vrlo je važno da bolesnik bude upoznat s prirodom bolesti, njenom kronicitetu i sklonosti recidiviranju NP. Na taj se način izbjegava pacijent koji je nakon recidiviranja polipa nezadovoljan liječenjem jer misli da operacija nije bila adekvatno učinjena. Broj takvih bolesnika u rinološkim ambulancama nije mali, i često obilaze više specijalista u potrazi za „boljim“ doktorom. Informirani bolesnik neće pripisati recidiv bolesti krivnji liječnika nego samoj prirodi bolesti. Vrlo je važno upoznati bolesnika s mogućim rizicima operacije, osobito u kirurgiji PS jer su moguće komplikacije često puno teže nego što je sama težina bolesti. Ovo je jedna od specifičnosti endoskopske sinusne kirurgije: nerazmjer između težine indikacije i težine mogućih komplikacija.

Treba ipak znati da su teže komplikacije koje mogu nastati prilikom neželjenog ulaska u endokranij ili orbitu i završiti oštećenjem vida sve do sljepoće, meningitisom, encefalitisom pa sve do abscesa mozga i smrtnog ishoda vrlo rijetke. Ako se teži potpunom informiranju bolesnika, jedan dio njih će radi straha od komplikacija odustati o operativnog liječenja, čak i kada znaju da je rizik za tešku komplikaciju vrlo malen. Ni zakon ni medicinska struka nisu jasno definirali treba li informirani pristanak obuhvaćati komplikacije koje su izuzetno rijetke, npr. rjeđe od 0,1%. Stav mnogih autora je da treba spomenuti i rijetke komplikacije ako su one specifično vezane uz metodu liječenja a predstavljaju teško narušavanje zdravlja ili ugrožavaju život bolesnika. Na taj se način odluka o operaciji kao i odgovornost za odluku prebacuje na bolesnika, a liječnička odgovornost svodi se na korektno izvođenje zahvata. Ovdje treba spomenuti da bi bolesnik trebao biti informiran i o mogućim rizicima ne liječenja. U konkretnom slučaju, dakle neliječenom polipoznom sinuitisu, moguće su također orbitalne i endokranijalne komplikacije kojih bolesnik treba biti svjestan.

U cilju dobivanja informiranog pristanka, liječnik treba odvojiti dovoljno vremena za upoznavanje bolesnika s osnovnim informacijama gore navedenima, te dozvoliti bolesniku da sam odluči o modalitetu liječenja.

Kod preveniranja komplikacija – o čemu je bilo govora u uvodu – potrebno je naglasiti točno poznavanje anatomije pojedinog bolesnika, jer zbog velike varijabilnosti građe sinusa u ovom kiruškom području ne zadovoljava „opće poznavanje anatomije“ ove regije. To znači da je preoperativna CT snimka obavezni dio pripreme za operaciju. Maksimalno preoperativno saniranje upale u nosu i sinusima isto je vrlo važan preduvjet za smanjenje intraoperativnog krvarenja i time bolje vidljivosti. Svi ostali elementi pripreme bolesnika koji vrijede za bilo koje kirurško liječenje poput regulacije tlaka, krvne slike i čimbenika zgrušavanja vrijede i za endoskopsku sinusnu kirurgiju. Ono što ovdje treba posebno naglasiti je izuzetna važnost intraoperativne procjene i odluke o prekidu operacije ako se ne mogu uspostaviti dobri uvjeti vidljivosti (beskrvno operativno polje, dobra slika na monitoru) i dobra orijentacija operatera. Loša orijentacija može biti posljedica neiskustva operatera ili nepoznavanja konkretne anatomije ove regije koja je vrlo varijabilna, a svaka i najmanja varijacija može biti izvor neželjenog izlaska iz prostora PNS u orbitu ili endokranij ili kolizije sa strukturama unutar baze lubanje (optičkog živca i karotidne arterije). Nepoznavanje konkretne anatomije događa se kad operater nema uvid u morfološku dijagnostiku (CT,

rjeđe MR) ili je CT snimka stara a tijekom bolesti je doveo do promjena u odnosu na sliku prikazanu na CT-u.

Izuzetno je važno u trenutku nemogućnosti postizanja točne orijentacije za vrijeme operacije odmah prekinuti zahvat. Posljedica nepridržavanja tog principa može biti pogubna i za bolesnika i za operatera.

Pitanje završetka operativnog zahvata kod funkcionalne endoskopske sinusne kirurgije nije vezano samo uz nemogućnost orijentacije i krvarenje. Naime, postavlja se pitanje: kada je zapravo operacija gotova? Postoje naime različiti stavovi o radikalnosti koju je potrebno postići na kraju operacije. Iz svega do sada navedenog jasno je da glavninu tegobu bolesniku s PS predstavljaju polipi u nosnom kavumu i ostiomeatalnom kompleksu koji opstruiraju sinusna ušća. Sama prisutnost polipa unutar primjerice frontalnog ili maksilarnog sinusa ne mora nužno davati ikakve simptome. Zbog toga neki operateri (među kojima je i autor istraživanja) ne inzistiraju na potpunom „čišćenju“ svih paranasalnih sinusa. Takav stav podržan je i činjenicom da inzistiranje na potpunom odstranjenju sve polipoidno promijenjene sluznice povećava rizik od komplikacija, a i povećava rizik jatrogenih kasnih smetnji kao što je stvaranje ožiljaka koji primjerice ako se razviju u području frontonazalnog recesusa mogu raditi veće tegobe nego sama bolest. Danas je sve veći udio bolesnika koji se operiraju zbog jatrogenih komplikacija učinjenih u prethodnim „radikalnim“ operacijama.

Opseg operacije treba biti određen opsegom bolesti, ali ne isključivo temeljene morfološkom dijagnostikom (CT, MR) nego kliničkim smetnjama bolesnika. Dodatni čimbenik u odluci o opsegu operacije je histološka slika bolesti. U ovoj studiji nađen je samo jedan bolesnik s invertnim papilomom, koji je isključen iz studije. Iako udio bolesnika s kliničkom slikom nosne polipoze a koja histološki predstavlja invertni papilom nije velik, nalaže nam temeljitost pri operiranju. U našem kliničkom materijalu postotak bolesnika s invertnim papilomima među bolesnicima s NP nije veći od 5%. Postotak bolesnika sa zloćudnim tumorima a koji klinički djeluju kao nosna polipoza još je manji, odnosno iskusni kliničar teško će zamijeniti tumor s klasičnom polipozom. Usprkos tomu, potrebno je inzistirati na patohistološkoj verifikaciji odstranjenih polipa. Odstupanje od ovog načela trebalo bi biti iznimka, i ponekad je dozvoljivo kod recidivirajuće polipoze koja je više puta potvrđena histološki i klinički je karakterističnog izgleda. No i u takvom slučaju preporučivo je bar dio tkiva poslati na histološku analizu.

7. Zaključci

Na temelju rezultata ovog istraživanja mogu se izvesti slijedeći zaključci:

- preoperativni CT nalaz je značajan prediktor ishoda liječenja, i to na način da veći opseg bolesti preoperativno korelira s lošijim ishodom nakon godinu dana,
- eozinofilna infiltracija je značajan prediktor ishoda liječenja, jer bolesnici s izraženom eozinofilnom infiltracijom strome polipa imaju češći recidiv bolesti i lošiji ishod mjeren subjektivnom procjenom,
- razina ekspresije Interleukina-5 (IL-5) u nosnim polipima određena imunohistokemijskom analizom nije bila značajni prediktor ishoda liječenja.
- razina ekspresije Vaskularnog Endotelnog čimbenika rasta (VEGF) u nosnim polipima određena imunohistokemijskom analizom nije bila značajni prediktor ishoda liječenja
- količina Imunoglobulina E (IgE) u nosnim polipima određena imunohistokemijskom analizom nije bila značajni prediktor ishoda liječenja
- recidiv nosne polipoze razvio se u trećine bolesnika, no ne mora nužno odmah biti indikacija za ponovnu operaciju
- na temelju prijeoperativne obrade (CT i kliničkog nalaza) te uobičajene histološke analize intraoperacijski dobivenih uzoraka – dakle postupaka koji su uključeni u rutinsku proceduru liječenja - operater može preciznije predvidjeti uspjeh kirurškog liječenja polipoznog sinuitisa i o tome informirati bolesnika

8. Kratki sadržaj

Etiologija nosne polipoze i polipoznog sinuitisa nije sasvim razjašnjena. Temelj liječenja uznapredovale bolesti je kirurško liječenje, no kako ono ne rješava uzrok, u oko trećine pacijenata javljaju se recidivi. Poznato je više čimbenika koji imaju ulogu u nastanku nosne polipoze. U ovom istraživanju su ispitivani preoperativni opseg bolesti objektiviziran CT pretragom i endoskopski, te razina Interleukina-5 (IL-5), vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF), Imunoglobulina-E (IgE) i eozinofilna infiltracija u tkivu polipa.

Istraživanje je obuhvatilo 30 bolesnika s polipoznim sinuitisom operiranih u razdoblju od 2004. do 2006. godine. Svi bolesnici praćeni su godinu dana.

Razina IL-5, VEGF i IgE određena je imunohistokemijskom analizom primjenom odgovarajućih monoklonalnih protutijela na fiksiranim preparatima. Razina eozinofilne infiltracije određena je histomorfometrijskom analizom.

Ishod liječenja mjeren je kliničkom (endoskopskom) procjenom i upotrebom testova subjektivne procjene simptoma i funkcija bolesnika. Statistička analiza rezultata učinjena je računanjem koeficijenta korelacije, X² testa i logističke regresije. Statistički značajnim prediktorima pokazali su se jedino preoperativni opseg bolesti i eozinofilna infiltracija odstranjenih polipa. IL-5, VEGF i IgE nisu se pokazali statistički značajnim prediktorima ishoda kirurškog liječenja.

Bolesnici s većom zahvaćenošću paranazalnih sinusa i jačom eozinofilnom infiltracijom imali su češće recidive i lošiji ishod bolesti nakon godinu dana mjeren testovima subjektivne procjene. Rezultati ovog istraživanja mogu pomoći kliničaru pri informiranju bolesnika prije operacije, kao i pri planiranju postoperativnog praćenja i liječenja.

9. Abstract

The etiology of nasal polyposis and sinusitis is not entirely clear. The therapy of advanced disease is surgical removal. Since this therapy does not deal with the cause of the disease, recurrence occurs in about one third of the patients. Many factors are known to be involved in the development of nasal polyps. This study investigated the predictive value of the following parameters: preoperative extent of disease measured by CT scan, immunohistochemical score of Interlekin-5 (IL-5), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Immunoglobulin-E (IgE) and eosinophylic infiltration.

The study included 30 patients operated between 2004. and 2006. Minimal follow-up was one year.

The level of IL-5, VEGF and IgE was determined by immunohistochemical analysis, using appropriate monoclonal antibodies on fixed specimens. The level of eosinophilic infiltration was determined by means of histomorphometric analysis.

The outcome of the treatment was measured by clinical (endoscopic) assesment and by subjective outcome tests. Statistical analysis was performed by calculating coefitient of correlation, and by the use of X-square test and logistic regression.

The preoperative extent of disease and eosinophylic infiltration were found to be statistically significant predictors of the outcome of the surgical treatment. IL-5, VEGF and IgE were not found to be statistically significant predictors.

Patients with greater involvement of paranasal sinuses and greater eosinophylic infiltration had more recurrencees and worse outcome measured by subjective tests. These results may help the clinician in informing the patients before the operation and in planning postoperative follow up and treatment.

10. Popis literature

1. Nasal Polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settupane G, Lund VJ, Bernstein JM, Toš M (ur). OceanSide Publications Inc, Providence, Rhode Island 1997; 7.
2. Larsen PL, Toš M. Origin and Structure of nasal polyps. U: Mygind N i Lildholdt T (ur): Nasal polyposis: an inflammatory disease and its treatment. Munksgaard, Copenhagen 1997; 20-28.
3. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J A Clin Immunol* 1999;103:408-14.
4. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *ENT Clinic, Esbjerg, Denmark. Acta Otolaryngol* 2002;122:179-81.
5. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98:783-93.
6. Settupane GA. Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1987;1:119-26.
7. Shatkin JS, Delsupehe KG, Thisted RA, Corey JP. Mucosal allergy in the absence of systemic allergy in nasal polyposis and rhinitis; a meta analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:553-6.
8. Krajina Z. Etiopathogenesis of nasal polyps. *Acta Med Croat* 1993;47:81-4.
9. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967;40:281.
10. Mygind N. Nasal polyposis. Editorial. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 827-9.
11. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A i sur: Superantigens and Chronic Rhinosinusitis: Detection of Staphylococcal Exotoxins in Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2005;115:1580-5.
12. Holmberg K, Karlsson G. Nasal polyps: surgery or pharmacological intervention? *Eur Respir Rew*, 1994; 4: 260-5.
13. Stewart AE, Hunsaker DH. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:324-32.

14. Di Lorenzo G, Drago A, Esposito Pellitteri M i sur. Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:164-75.
15. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2002;112:738-45.
16. Bucholtz GA, Salzman SA, Bersalona FB i sur. PCR analysis of nasal polyps, chronic sinusitis, and hypertrophied turbinates for DNA encoding bacterial 16S rRNA. *Am J Rhinol* 2002;16:169-73.
17. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G i sur. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-10.
18. Hirschberg A, Jokuti A, Darvas Z i sur. The pathogenesis of nasal polyposis by immunoglobulin E and interleukin-5 is completed by transforming growth factor-beta1. *Laryngoscope* 2003;113:120-4.
19. Hoffman HM, Wasserman SI. Chapter VI – Chemical Mediators in Polyps. U: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Rhode Island: OceanSide Publications, Inc. Providence, 1997; 41-47.
20. Xu R, Li Y, Xie M i sur. Concentration, distribution and expression of interleukin-5 in human nasal polyp tissues. *Chin Med J* 2002;115:1386-9.
21. Wittekindt C, Hess A, Bloch W i sur. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:294-8.
22. Sun D, Matsune S, Ohori J, Fukuiwa T, Ushikai M, Kurono Y. TNF-alpha and endotoxin increase hypoxia-induced VEGF production by cultured human nasal fibroblasts in synergistic fashion. *Auris Nasus Larynx*. 2005;32:243-9.
23. Hu KH, Lee FP, Cheng YJ, Huang HM. Vascular endothelial growth factor and children featuring nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:23-8.
24. Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:262-7.
25. Yun CB, Lee BH, Jang TJ Expression of glucocorticoid receptors and cyclooxygenase-2 in nasal polyps from nonallergic patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:61-7.

26. Kale SU, Mohite U, Rowlands D, Drake-Lee AB. Clinical and histopathological correlation of nasal polyps: are there any surprises? *Clin Otolaryngol* 2001;26:321-3.
27. Hamilos DL, Leung DY, Muro S i sur. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:59-68.
28. Arango P, Borish L, Frierson HF Jr, Kountakis SE. Cysteinyl leukotrienes in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:512-5.
29. Klapan I, Culo F, Culig J i sur. Arachidonic acid metabolites and sinonasal polyposis. Possible prognostic value. *Am J Otolaryngol* 1995;16:396-402.
30. Kostamo K, Sorsa T, Leino M i sur. In vivo relationship between collagenase-2 and interleukin-8 but not tumour necrosis factor-alpha in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2005;60:1275-9.
31. Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps. *Int Rhinology* 1977;15:87-95.
32. Tos M, Mogensen C. Mucous glands in nasal polyps. *Arch Otolaryngol* 1977;103:407-13.
33. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg* 1994;120:993-6.
34. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelson M, Guilemany JM, Picado C, Mullol J. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Qual Life Res*. 2005;14:789-93.
35. Moulin G, Chagnaud C, Waultier S i sur. Radiation dose to the lenses in CT of paranasal sinuses. *Neuroradiology* 1996;38 Suppl 1:S127-9.
36. Prokop M, Galanski M. Spiral and multislice computed tomography of the body. 2003 Thieme, Stuttgart New York, 1-82.
37. Majdani O, Leinung M, Lenarz T, Heermann R. Navigation-supported surgery in the head and neck region. *Laryngorhinootologie* 2003;82:632-44.
38. Šercer A. *Otorinolarinologija 2, Klinika*. Zagreb: JLZ, 1965, 356-357.
39. Krajina Z. *Otorinolarinologija i cervikofacijalna kirurgija. Knjiga I. Rinologija – Onkologija*. Zagreb: Školska knjiga, 1983, 164-166.
40. Ballenger JJ, Snow JB. *Otorhinolaryngology. Head and Neck Surgery. Fifteenth Edition*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996, 3-18.
41. Mygind N, Lund V. Intranasal corticosteroids for nasal polyposis: biological rationale, efficacy and safety. *Treat Respir Med* 2006;5:93-102.

42. Stjarne P, Mosges R, Jorisen M, Passali D, Bellusi L, Staudinger H, Danzig M. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:179-85.
43. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. *Drugs* 2001;61:573-8.
44. Tuncer U, Soylu L, Aydogan B, Karakus F, Akcali C. The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:263-8.
45. Sieskiewicz A, Olszewska E, Rogowski M, Grycz E. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:490-4.
46. Benitez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, Picado C, Mullol J. A Short Course of Oral Prednisone Followed by Intranasal Budesonide Is an Effective Treatment of Severe Nasal Polyps. *Laryngoscope* 2006;116:770-5.
47. Nores JM, Avan P, Bonfils P. Medical management of nasal polyposis: a study in a series of 152 consecutive patients. *Rhinology* 2003;41:97-102.
48. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 1998;112:1042-6.
49. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126:288-90.
50. Gotfried MH. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma and COPD. *Chest* 2004;125:52-61.
51. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L i sur. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1149-56.
52. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J of All & Clin Immunol*. 2005;115:125-31.
53. Weschta M, Rimek D, Formanek M i sur. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1122-8.

54. Passali D, Bernstein JM, Passali FM i sur. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:656-9.
55. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch of Oto-Rhino-Laryngol.* 2006;263:767-71.
56. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol* 1996;24:13-8.
57. Holmström M, Holmberg K, Lundblad L i sur. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:736-44.
58. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:941-5.
59. Huber MA, Gall H, Gethoffer K i sur. Successful prevention of recurrent nasal polyposis by means of systemic low-dose IFN-alpha2a. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:141
60. Ercan I, Cakir BO, Basak T i sur. Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rats: A preclinical assessment study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:751-5.
61. Baudoin T, Kalogjera L, Hat J. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000 Mar;120:307-11.
62. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM i sur. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis:a double-blind randomized application regimen study. *Allergy* 2003;58:754-61.
63. Stewart RA, Ram B, Hamilton G i sur. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139:682-7.
64. Mostafa BE, Abdel HH, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2005;67:148.
65. Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysineacetylsalicylate (LAS) administration decreases polyp volume in patients with aspirin intolerant asthma. *J Laryngol Otol* 2007;121:1156-60.

66. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: A controlled trial. *Laryngoscope*. 2005;115:1385-90.
67. Blanc PD, Trupin L, Earnest G i sur. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis : data from a population-based survey. *Chest*. 2001;120:1461-7.
68. Brain DJ. Historical Background. U: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (ur.). *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Rhode Island: OceanSide Publications, Inc. Providence, 1997; 7-15.
69. Stammberger H. *Functional Endoscopic Sinus Surgery; the Messerklinger Technique*. Philadelphia: BC Decker, 1991.
70. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present and future. *Allergy* 1999;54:7-11.
71. Ballenger JJ, Snow JB. *Otorhinolaryngology. Head and Neck Surgery*. Fifteenth Edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996, 3-18.
72. Padovan I, Kosoković F, Pansini M, Poljak Ž. *Otorinolarinologija*. Zagreb: Školska knjiga, 1990, 43, 202-203.
73. Šercer A. *Otorinolarinologija 1, Propedeutika*. Zagreb: JLZ, 1966, 77-99.
74. Mladina R. *Temelji funkcijske endoskopske sinusne kirurgije*. Zagreb: Školska knjiga, 1994, 3-17.
75. Pegan B ml. Važnost pneumatizacije srednje nosne školjke u patologiji gornjih respiratornih puteva. *Medicinar* 1966;18:7-18.
76. Krmpotić-Nemanić J, Nemanić Đ, Jugo S. *Bolesti paranazalnih sinusa*. Zagreb: JUMENA, 1979, 9-46
77. Jovanović S, Jeličić N, Radulović R, Keros P, Katić V. *Nos i paranazalni sinusi*. Beograd: Naučna knjiga i Školska knjiga, Zagreb , 1988.
78. Levine HL, May M. *Rhinology and Sinusology. Endoscopic Sinus Surgery*. Stuttgart-New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1993, 1-29.
79. Donald PJ, Gluckman JL, Rice DH. *The Sinuses*. New York: Raven Press, 1994.
80. Rice DH, Schaefer SD. *Endoscopic Paranasal Sinus Surgery. Second Edition*. New York: Raven Press, 1993, 3-50.
81. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Rhode Island: OceanSide Publications, Inc. Providence, 1997; 165-167.

82. Leunig A. Avoiding and dealing with bleeding during endoscopic sinus surgery. *Laryngorhinootologie*. 2006;85:249-52.
83. Danielsen A, Gravningsbraten R, Olofsson J. Anaesthesia in endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(9):481-6.
84. Yang JJ, Li WY, Jil Q i sur. Local anesthesia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1471-6.
85. Kang SK, White PS, Cain A. A comparative study of the optical characteristics of commonly used sinoscopes: do you know where you are looking? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:14-7.
86. Stammberger H. F.E.S.S. „Uncapping the egg“ – The endoscopic Approach to Frontal Recess and Sinuses. Storz Publications Tuttlingen 2004.
87. Kennedy DW. Technical innovations and the evolution of endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2006;196:3-12.
88. Krouse JH, Christmas DA, Jr. Powered instrumentation in functional endoscopic sinus surgery. II: A comparative study. *Ear Nose Throat J*. 1996;75(1):42.
89. Graham SM, Nerad JA. Orbital complications in endoscopic sinus surgery using powered instrumentation. *Laryngoscope* 2003;113:874-8.
90. Wang HK, Wang PC, Tsai YH, Huang TC, Hsu SY. Endoscope-assisted KTP laser sinus clear-out procedure for recurrent ethmoid polyposis. *J Clin Laser Med Surg* 2003;21:93-8.
91. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess*. 2003;7(17):iii, 1-159.
92. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004;114:811-3.
93. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the Medical and Surgical Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Prospective, Randomised, Controlled Trial. *Laryngoscope* 2004;114:923-30.
94. Kalogjera L, Glumbić I, Zurak K i sur. Correlation between eosinophil infiltration and hyperreactive response to distilled water challenge in chronic rhinosinusitis. *Acta Clin Croat* 1998;37:197-201.
95. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:623-7

96. Baudoin T, Kalogjera L, Geber G, Drviš P. Proposal for functional severity staging system of chronic sinusitis. 19th Congress of the European Rhinologic Society. *Rhinology* 2002, Abstract Book J02.
97. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-4.
98. Zuckerman JD, Lee WY, DelGaudio JM i sur. Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosomal junctions. *Am J Rhinol*. 2008;22:589-97.
99. Payne SC, Han JK, Huyett P i sur. Microarray analysis of distinct gene transcription profiles in non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol*. 2008;22:568-81.
100. Cvorovic L, Brajovic D, Strbac M i sur. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal polyps: preliminary report. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:192-5
101. Ozcan C, Polat A, Otağ F, Görür K. Does *Helicobacter pylori* play a role in etiology of nasal polyposis? *Auris Nasus Larynx* 2008;35:512-7.
102. Mladina R, Poje G, Vuković K i sur. Biofilm in nasal polyps. *Rhinology*. 2008;46:302-7.
103. Chan Y, Melroy CT, Kuhn CA i sur. Long-term frontal sinus patency after endoscopic frontal sinusotomy. *Laryngoscope* 2009;119:1229-32.
104. Terrell AM, Ramadan HH. Correlation between SN-5 and computed tomography in children with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:1394-8.
105. Sun DI, Joo YH, Auo HJ, Kang JM. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1165-9.
106. Bhattacharyya N. Radiographic stage fails to predict symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:18-22.
107. Mendolia-Loffredo S, Laud PW, Sparapani R, Loehrl TA, Smith TL. Sex differences in outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope*. 2006;116:1199-203.
108. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:2199-205.
109. Watelet JB, Annicq B, van Cauwenberge P, Bachert C. Objective outcome after functional endoscopic sinus surgery: prediction factors. *Laryngoscope*. 2004;114:1092-7.

110. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J i sur. European Position Paper on Nasal Polyps. *Rhinology* 2007;45 (suppl. 20):1-139.
111. Miyanojara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope*. 2000;110:126-31.
112. 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.

11. Kratka biografija

Marko Velimir Grgić rođen je 30.1.1969. u Zagrebu.

Oženjen je liječnicom specijalisticom otorinolaringologije (Marija Pastorčić Grgić) i otac je dvije kćeri (Marta i Petra).

Osim obitelji koju smatra najvažnijom, bavi se jedrenjem kao skiper i instruktor, te jedrenjem na dasci koje mu je najdraži hobi. Svira saksofon, igra tenis i košarku. Kraće vrijeme bio je instruktor vožnje kamiona koji je vozio i u domovinskom ratu radeći za Glavni sanitetski stožer. Govori engleski i francuski te nešto slabije njemački jezik.

Za život zarađuje baveći se otorinolaringologijom i medicinskim vještačenjem.

Uvjete je stekao završivši medicinski fakultet 1993.g. uz prosjek ocjena 4,8. Tijekom studija radio je kao demonstrator na anatomiji, dobio Rektorsku nagradu za najbolji studentski rad 1991., te nagradu za najbolji znanstveni poster u Berlinu. Nakon diplome radio je kao stručni suradnik na katedri za anatomiju do 1996. kada je počeo specijalizaciju iz ORL. Završio je dva postdiplomska studija - Ultrasound in Clinical Medicine i Otorinolaringologija i Maksilofacijalna kirurgija.

Magistrirao je 2001. g. a 2004. g. izabran je u istraživačko zvanje asistent pri Institutu za klinička medicinska istraživanja KBSM i imenovan stalnim sudskim vještakom pri Županijskom sudu u Zagrebu.

Položio je subspecijalistički ispit iz plastične kirurgije glave i vrata 2008. g.

Stručno se usavršavao u Institutu Gustave-Roussy, Villejuif 1997, Salzburgu 1998, AKH – ORL Klinici u Beču 1999, ORL Klinici u Fuldi 2005. Pohađao je više od 25 stručnih tečajeva u zemlji i inozemstvu iz područja ORL (najviše iz rinokirurgije, endoskopske sinusne kirurgije, mikrokirurgije i dr.). Dobitnik je stipendija American Austian Foundation 1999., i EUFOS Scholarship 2002., European Rhinologic Society stipendije 2009. Objavio je 20-ak stručnih i znanstvenih radova (6 CC) i 25 kongresnih priopćenja. Jedan je od najbržih kirurga glave i vrata u Europi (100 m sprint; zlatna medalja na EUFOS-ovom kongresu 2004, Rodos, Grčka).