

Povezanost gornjih i donjih dišnih putova

Katana, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:322782>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)



1.0. UVOD

Kronični rinosinuitis jedna je od najčešćih kroničnih bolesti odrasle populacije s trendom porasta prevalencije, a u Sjedinjenim Američkim Državama kronična je bolest za čije se liječenje propisuje najviše antibiotika (1). Brojne studije dokazuju velik utjecaj kroničnog rinosinuitisa na kvalitetu života, bolesti donjih dišnih putova te troškove zdravstva u cjelini (2). Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma, a šarolikost klinčke slike i udruženost s nizom drugih bolesti cjelokupnog dišnog sustava, čini etiologiju nedovoljno razjašnjenom i temom mnogih istraživanja (3,4). Epidemiološke studije provedene u studentskoj populaciji pokazuju da bruceši s alergijskim rinitisom imaju 3x veći rizik za razvoj astme, nego oni bez alergijskoga rinitisa (5). Velika studija Jarvisa i suradnika iz 2012. godine pokazuje znatnu epidemiološku povezanost između kroničnoga rinosinuitisa i astme, s time da je ta povezanost još jača ako bolesnik uz kronični rinosinuitis ima i alergiju (6). Bolesnici s alergijskim rinitisom u 43% posto slučajeva imaju astmu, u 33% ekceme, u 29% alergiju na hranu i u 19% slučajeva urtikariju (7). Navedene epidemiološke studije pokazuju znatnu povezanost gornjih i donjih dišnih puteva.

2.0. SVRHA RADA

Svrha je ovog rada prikazati povezanost gornjih i donjih dišnih putova.

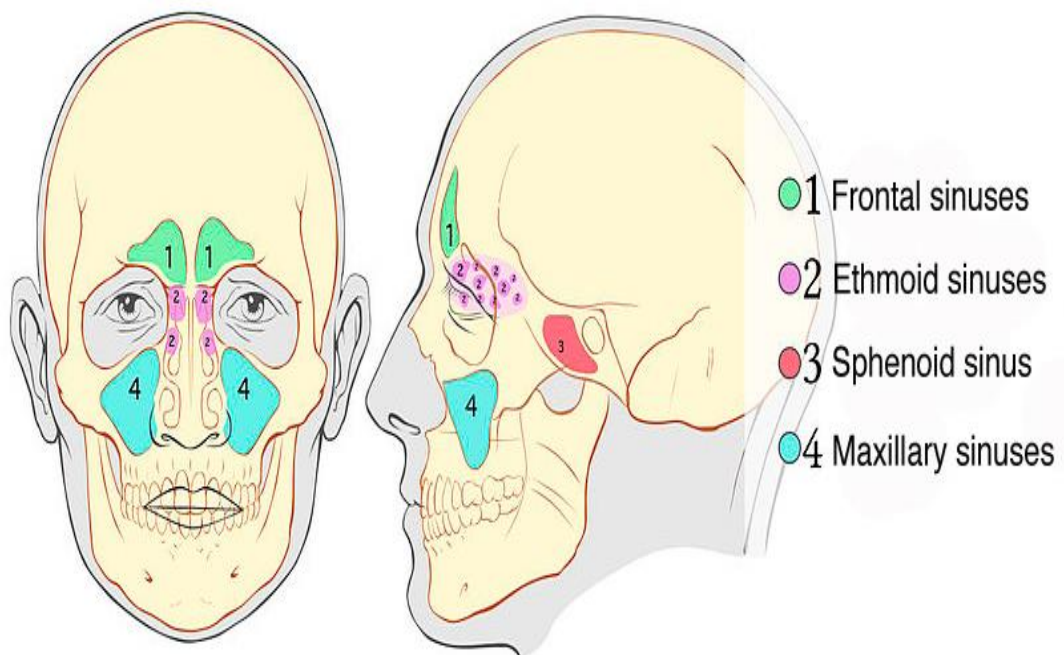
Kronični rinosinuitis jedna je od najčešćih kroničnih bolesti za čije se liječenje propisuje najviše antibiotika. Astma, kao i kronični rinosinuitis, znatno utječe na kvalitetu života te troškove zdravstva u cjelini.

3.0. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA GORNJIH DIŠNIH PUTOVA

3.1. Anatomija gornjih dišnih putova

Gornji dišni put počinje u vestibulumu nosa i ide do larinksa gdje se nastavlja u donje dišne putove. U gornje dišne putove ubrajamo i paranazalne sinuse. Vanjski nos građen je od koštanog i hrskavičnog dijela. Koštani dio sastoji se od nosnih kostiju i čeonih nastavka čeljusnih kostiju. Hrkavični dio sastoji se od alarnih i triangularnih hrskavica (8). Nosni septum dijeli desni od lijevog nosnog kavuma. Prednji dio građen je od hrskavice (*lamina quadrangularis*). Stražnji dio je koštane građe, *lamina perpendicularis*, od etmoidne i nepčane kosti u gornjem dijelu i dolje od vomera. Paranazalni sinusi su šupljine u kostima lica, ispunjeni zrakom, a povezani su nosnom šupljinom izvodnim kanalima. Kod svakog sinusa imamo lijevi i desni koji su često različite veličine. Najveći je čeljusni sinus koji se nalazi u čeljusnoj kosti i čiji volumen može biti do 15 ml. Medijalni zid čeljusnog sinusa dio je lateralnog zida nosnog kavuma i u njemu se nalazi i izvodni kanal koji se otvara u srednji nosni hodnik. Krov je čeljusnog sinusa dno orbite, dok je stražnji zid granica prema *fossi pterigopalatini*. Korijeni zuba mogu stršiti u alveolarne recesuse čeljusnih sinusa te pri odontogenoj upali može doći do širenja upale u sinus bez ikakve anatomske zapreke. Čeoni sinusi uglavnom nisu veći od 7 ml. Lijevi je od desnog odvojen tankom koštanom pregradom koja može biti dehicijentna. Tijekom rasta čeoni sinusi zadnji se razvijaju tako da je njihova veličina jako varijabilna s

time da kod 5% populacije nalazimo aplaziju jednog čeonog sinusa. Izvodni kanal čeonog sinusa, kao i čeljusnog i prednjih etmoidnih sinusa, izlazi u srednji nosni hodnik. Etmoidni sinusi nastaju pneumatizacijom etmoidne kosti i sastoje se od 6 do 8 celula. Dijelev se na najprednije (*ager nasi*), prednje, srednje (*bula etmoidalis*) i stražnje. Granica je prema gore baza lubanje dok je lateralna granica medijalni zid orbite. Sfenoidni sinus nalazi se u sfenoidnoj kosti te ga okružuju brojne važne strukture - *art carotis interna*, *n. opticus*, hipofiza i kavernozi sinus. Sfenoidni sinus drenira se u gornji nosni hodnik, a često komunicira sa stražnjim etmoidnim celulama (9).



Slika 1. Lokalizacija paranazalnih sinusa. Preuzeto iz: (8)

3.2. Histologija gornjih dišnih putova

Na ulazu u nosni kavum u vestibulumu nosa nalazi se višeslojni pločasti i prijelazni epitel. Nakon tog početnog dijela nalazi se pseudostratificirani cilindrični cilijarni epitel koji prekriva nosni kavum i paranazalne sinuse i sastoji se od bazalnih, cilindričnih i globlet stanica. Cilindrične i globlet stanice dolaze do površine epitela, dok su bazalne stanice uz bazalnu membranu i ne dolaze do površine epitela (10). U epitelu se nalaze još mastociti i intraepitelni limfociti. Glavna je funkcija ovih imunokompetentnih stanica prepoznavanje i odstranjivanje stranih antigena. Intraepitelni limfociti su B i T tipa i to CD3, CD4 i CD8 staničnih biljega. Intraepitelni mastociti čine do 2 % epitelnih stanica i posjeduju većinu osobina subepitelijalnih mastocita uz sposobnost otpuštanja upalnih medijatora koji djeluju na spojeve među epitelnim stanicama i time na povećanje propusnosti epitela (11). Globlet stanice proizvode mukus i u određenoj fazi sekrecije mogu imati mikrovile u dijelu stanice prema površini epitela. Cilindrične stanice posjeduju cilije i mikrovile (do 100 cilija na površini jedne stanice). Epitel je u paranazalnim sinusima tanji nego u nosnom kavumu s manje globlet stanica i seromukoznih žlijezda. Bazalna membrana dijeli epitel od lamine proprije. Bazalna membrana ne propušta samo tekućinu, već i manje čestice koje dolaze u mukocilijarni prekrivač (12). Osnovna razlika između bazalne membrane u nosu prema drugim dijelovima tijela jest u tome što je u nosu ona propusnija. Za djelovanje respiratornog epitela bitno je poznavanje i građe lamine proprije. U njemu ispod bazalne membrane nalazimo površinski sloj žlijezdi, potom sloj krvnih žila i ispod toga dubok sloj žlijezdi. Žlijezde su slinovnice

seromukoznog tipa i nalaze se ispod bazalne membrane u lamini propriji. Češće su u sluznici nosnog kavuma na nosnom septumu i donjoj nosnoj školjci, nego u paranazalnim sinusima. Većinom se u sinusima nalaze oko sinusnih ušća, a vrlo rijetko u sluznici zidova (13). Mukus se sastoji od 95 % vode, 3 % organskih tvari i 2 % minerala. Opskrba krvi nosa i paranazalnih sinusa ide preko grana *art carotis externe - a. sphenopalatine, a ethmoidalis anterior i posterior* te u prednjem dijelu *a. facialis*. Postoji najmanje četiri vrste krvnih žila u sluznici nosa: prekapilarne žilice, kapilare, vene i venski prostori i arteriovenske anastomoze. Arteriole dovode krv do subepitelijalnih i periglandularnih kapilara iz kojih se krv slijeva u venske sinuse. Venski sinusi tvore vensko erektilno tkivo mukoze koje svojim širenjem dovodi do povećanja volumena sluznice (14). Mukocilijarni transport nalazimo u gornjim i donjim dišnim putovima, a funkcija mu je odstranjenje malih čestica sa sluznice dišnog puta. Mukocilijarni transport nastaje gibanjem cilija na površini cilindričnih stanica u smjeru orofarinksa. Cilije imaju brzu i sporu komponentu gibanja, brza je u smjeru orofarinksa, dok je spora usuprotnom smjeru i s njom se cilije vraćaju u početni položaj.

3.3. Inervacija gornjih dišnih putova

Aferentna inervacija sluznice nosa ide preko maksilarne i oftalmičke grane *n. trigeminusa*. Poruka putuje do semilunarnog ganglija gdje se nalaze tijela živčanih stanica. Ona su po vrsti nemijelinizirana C vlakna koja mogu biti podražena promjenom temperature, osmolanosti, širenjem te kemikalijama. Jedna je od značajki inervacije gornjih dišnih putova da pored širenja signala prema centralnom živčanom sustavu (dromičko), signal se može širiti iz semilunarnog ganglija prema periferiji (antidromičko) bez centralne kontrole. Prilikom antidromičkog širenja može doći do neurogene upale oslobađanjem supstancije P i tahikinina. Dolazi do mukozne sekrecije, ekstravazacije plazme, vazodilatacije i vezanja leukocita za mikrovaskularni epitel. U kliničkoj slici ovaj refleks može dovesti do bronhoopstrukcije i astme, a i do apneje. Presimpatička vlakna parasimpatičke inervacije nosne sluznice kreću iz facijalnih jezgara u moždanom deblu, idu putem *n. facijalisa* do ulaza u *kavum timpani*. Tada se odvaja *n. petrosus major superficialis* koji parasimpatička vlakna vodi do sfenopalatinalnih ganglija. Parasimpatička vlakna završavaju oko arteriola, žlijezdi i epitela nosne sluznice, a sadrže acetilkolin i vazoaktivni intestinalni peptid. Aktivacijom parasimpatikusa i oslobađanjem navedenih medijatora dolazi do vazodilatacije i vodenaste sekrecije (15). Simpatička vlakna idu simpatičkim spletom iza *art. carotis comunis* i dalje uz *art. carotis internu* do sfenopalatinalnih ganglija. Simpatička vlakna završavaju u nosnoj mukozi i oslobađanjem se luče norepinefrin i neuropeptid Y. Prilikom aktivacije simpatikusa dolazi do vazokonstrikcije u nosu i smanjenja sekrecije.

3.4. Fiziologija gornjih dišnih putova

Četiri su osnovne funkcije nosa: disanje, kondicioniranje zraka, filtracija zraka i osjet mirisa. U ukupnom otporu pri disanju u dišnim putovima čak 70% otpora otpada na disanje na nos radi turbulentnog strujanja kroz složen sustav nosnih šupljina. Širina nosnog kavuma osnovni je čimbenik otpora disanju kroz nos. Na širinu mogu djelovati razni čimbenici kao što su anatomske malformacije ili promjena debljine sluznice pod utjecajem raznih lijekova, utjecaja okoline, hormona ili upale. Značajan je čimbenik koji utječe na disanje na nos fenomen nosnog ciklusa. Nosni ciklus pojavuje izmjenične kongestije i dekongestije, poglavito sluznice donjih nosnih školjki lijevog i desnog nosnog kavuma. Veće septalne deformacije, osobito one kod kojih dolazi do kontakta donje nosne školjke i septuma, mogu blokirati nosni ciklus. Uporaba dekonjestivnih kapi blokira privremeno nosni ciklus. Pretpostavka je da nosni ciklus djeluje zaštitno na sluznicu nosnih kavuma smanjujući dugotrajnu izloženost sluznice zračnoj struji što može dovesti do metaplazije trepetiljkastog epitela u pločasti. Kondicioniranje zraka u nosu priprema zrak za donje dišne putove i na taj ih način štiti. U nosu dolazi do grijanja i ovlaživanja zraka. Filtracija zraka u nosu zaustavlja sve čestice veće od 5 mikrometara i na taj način štiti donje dišne putove (16). Pri disanju na traheostomu nemamo kondicioniranje i filtraciju zraka u nosu i tada dolazi do veće učestalosti bolesti traheobronhalnog stabla, a pokazana je promjena epitela u traheji iz cilindričnog respiratornog epitela u višeslojni pločasti epitel (15). Osjet mirisa bitan je zaštitni mehanizam jer nas upozorava na razne opasne tvari i pokreće obrambene mehanizme.

4.0. ANATOMIJA DONJIH DIŠNIH PUTOVA

Prijelaz gornjeg u donji dišni put je u grkljanu. Ovaj je prijelaz dogovoren jer se danas smatra da gornji i donji dišni put čine cjelinu i da ih na takav način treba proučavati (*united airways*) (4). Donji dišni put započinje trahejom, nastavlja se nakon karine u lijevi i desni glavni bronh. Glavni bronhi daju ogranke za lobuse pluća. Lijevo su dva, desno su tri lobusa pluća. Lobusi se dijele na segmente pluća, dok se bronhi dijele na bronhiole i na kraju dolaze do alveola koje su osnovna funkcijska jedinica pluća. Osnovna funkcija alveola je izmjena plinova iz zraka prema krvi i u suprotnom smjeru. Osnovni mehanizam zaštite donjih dišnih putova je mukocilijarni transport te, kao i u nosu, služi za čišćenje dišnog puta od štetnih tvari koje dolaze udahnutim zrakom. U donjem pericilijarnom dijelu sluz je u sol formi, dok je u gornjem dijelu u gel formi. U području terminalnih bronhiola prestaje mukocilijarni transport te u ovom području ulogu čistača imaju makrofagi što je bitno jer se njihovom aktivacijom može aktivirati imunološki odgovor. Vrlo je bitan učinak surfaktanata koji stvaraju stanice u terminalnim bronhiolima i alveolama. Zadaća surfaktanta smanjenje je površinske napetosti alveolarnih stijenki čime se sprječava kolaps alveola (15). Osnovna funkcija donjih dišnih putova izmjena je plinova. Do glavnog problema u donjim dišnim putovima dolazi radi opstrukcije, a uzrok opstrukcije ovisi o veličini dišnog puta. U velikim dišnim putovima uzrok opstrukcije najčešće je nakupljanje sekreta. Kod srednje velikih dišnih putova uzrok opstrukcije je hipertrofija i spazam glatke muskulature, dok je u malim dišnim putovima uzrok edem sluznice.

5.0. INTERAKCIJA GORNJIH I DONJIH DIŠNIH PUTOVA

Danas se o gornjim i donjim dišnim putovima govori kao o jednoj cjelini te pojam *united airways* označuje pogled prema jedinstvu dišnih putova. Sukladno tome, pokušava se govoriti i o kroničnoj upalnoj bolesti dišnih puteva, što uključuje astmu i kronični rinosinuitis. Interakcija gornjih i donjih dišnih putova pokazana je i u radu Correna i autora iz 1992. godine (17). U tom su radu ispitivani bolesnici koji navode pogoršanje astme nakon egzacerbacije sezonskog alergijskog rinitisa. Uspoređujući nalaz po izlaganju nosne sluznice alergenu nakon jednog sata i nakon pet sati, kod tih je bolesnika dokazano da se doza spazmogena (metakolina) koji je potreban za 20-postotno sniženje plućne funkcije smanjuju, uspoređujući dozu s onom koja je bila potrebna prije provokacije. Važno je naglasiti da su alergeni bili obilježeni radioaktivnim tvarima te da u plućima nisu nađene te tvari, što pokazuje da su ove promjene u donjim dišnim putovima uzrokovane djelovanjem alergena u gornjim dišnim putovima. Kao mogući mehanizmi te interakcije navode se tri glavna mehanizma, i to: nazobronhalni refleks, postnazalni sekret upalnih stanica i medijatora te resorpcija medijatora u cirkulaciju s posljedičnim djelovanjem u plućima (18). Kao indirektan mehanizam moguć je izostanak filtracije, vlaženja i grijanja udahnutog zraka u nosu. Nazobronhalni refleks, dokazan u životinja, ide aferentnim vlaknima iz nosa putem *n. trigemina* te potom eferentno putem *n. vago* u pluća gdje dovodi do kontrakcije glatke muskulature i sužavanja bronha(19). Postojanje ovog refleksa u čovjeka još je uvijek dvojbeno. Djelovanje gornjih na donje dišne puteve preko postnazalne sekrecije također je dvojbeno.

5.1. Klinička slika interakcije gornjih i donjih dišnih puteva

Postoje tri kliničke slike interakcije gornjih i donjih dišnih puteva, a to su sinobronhalni sindrom, bolest ujedinjenih dišnih puteva i genski poremećaji.

Kod sinobronhalnoga sindroma glavnu ulogu ima infekcija. Simptomi gornjeg dišnog puta jesu postnazalni sekret, kašalj ili laringofaringealni refluks, dok se bolesti donjeg dišnog puta manifestiraju kao kronični bronhitis, kronična opstruktivna plućna bolest ili bronhiektazije.

Kod bolesti ujedinjenoga dišnog puta, alergija ima glavnu ulogu u patofiziološkim zbivanjima. U gornjim dišnim putevima nastaje alergijski rinitis, kronični rinosinitis bez nosne polipoze ili s nosnom polipozom, dok se u donjim dišnim putevima pojavljuje astma.

Genski se poremećaji manifestiraju u sklopu cistične fibroze, primarne cilijarne diskineze, što dovodi i do kronične upale donjih dišnih puteva sa stvaranjem biofilma.

6.0. KRONIČNI RINOSINUITIS

Rinosinitis je upala sluznice nosnih šupljina i sluznice jednog ili više paranazalnih sinusa. Uzrok upale može biti bakterijska infekcija, virusi, gljivice, alergija, a u jednog se dijela pacijenata ne uspije otkriti točan uzrok upale. Prema trajanju simptoma rinosinitisi se dijele na akutne, kod kojih simptomi traju do 4 tjedna; akutne rekurirajuće, kod kojih se javlja 4 i više epizoda akutnog rinosinitisa tijekom jedne godine; subakutne, kod kojih simptomi traju 4 do 12 tjedana; i kronične, kod kojih simptomi traju dulje od 12 tjedana.

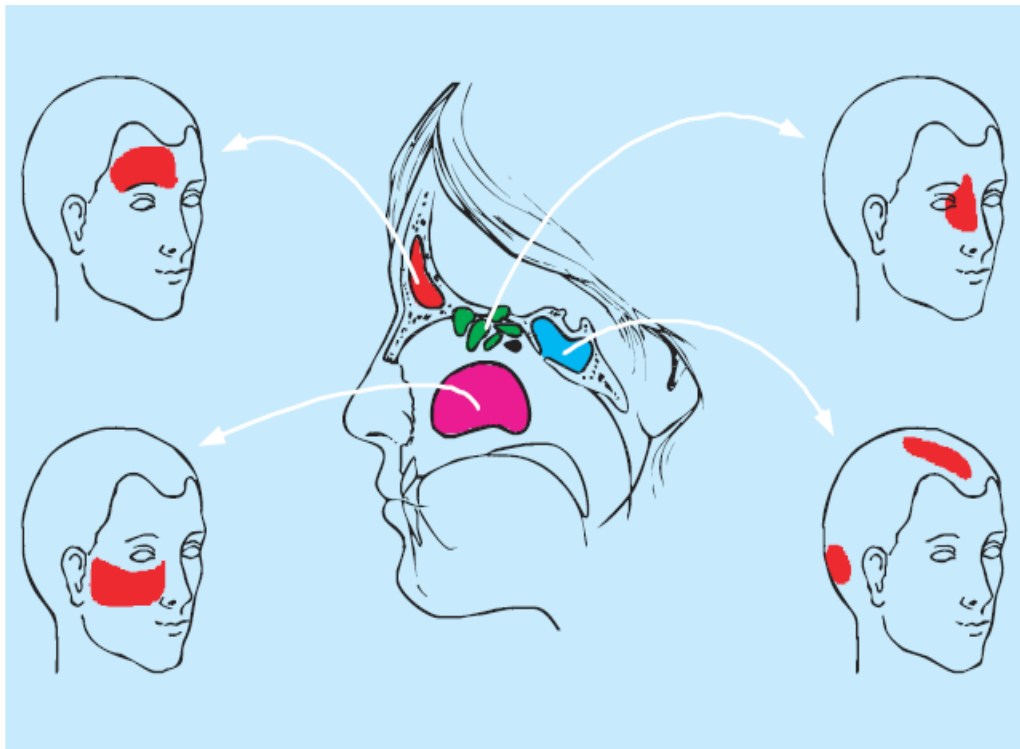
Predisponirajući čimbenici za razvoj akutnog sinusitisa su virusni respiratorni infekt, alergijski rinitis, septalna deformacija, odontogena upala i strano tijelo u nosu. Mehanizmi koji dovode do sinusitisa u virusnoj infekciji uključuju povećanje količine i smanjenje viskoznosti nosnog sekreta te oštećenja cilija. Osnovni faktor koji dovodi do sinusitisa, uz infektivni agens, jesu neadekvatna ventilacija i drenaža zbog opstrukcije sinusnih ušća (20). Odontogena upala, periapikalna ili parodontna, može uvjetovati jednostrani maksilarni sinusitis. Zbog sličnih simptoma, na nju treba posumnjati kod jednostranog maksilarnog empijema, posebno kada se bolesnik žali na zadržavanje u nosu. Sinusnu infekciju uzrokuju najčešće periapikalni apsces, dentalna cista, periodontalni apsces te ekstrakcija zuba. Akutni apikalni apsces (najčešće prvog i drugog molara) dovodi do direktnog širenja infekcije kroz apikalni otvor u područje sinusa. Inficirana dentalna cista neizraslog zuba (najčešće iz gornjih umnjaka) može dovesti do sinusitisa i kada je stomatološki lokalni nalaz uredan. Periodontalni apsces dovodi do sinusne infekcije najčešće limfogenim širenjem.

Tijekom ekstrakcije zuba može doći do frakturiranja zuba i utisnuća korijena u maksilarni sinus, a ta je opasnost veća kod periapikalnih procesa i kada je koštano dno sinusa erodirano. Ekstrakcija može dovesti do prodora apikalnog apscesa u područje sinusa i time do gnojnog maksilarnog sinuitisa (21).

Akutni sinuitis može uzrokovati niz bakterija, od kojih su najčešće *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*. Anaerobni uzročnici imaju bitniju ulogu u patogenezi kroničnog sinuitisa, iako se susreću i u akutnom obliku (22). Pneumokok je najčešći uzročnik rinosinuitisa (43%), a uz to uzrokuje i ozbiljniju kliničku sliku.

Kronični rinosinuitis je ustvari heterogena skupina bolesti različita po svojoj etiologiji tako da se pod tim širokim pojmom često nalaze različiti upalni mehanizmi koji razvijaju bolest. U analizi sekreta iz sinusa koji je uzet tijekom operacije paranazalnih sinusa najčešće se od upalnih stanica nalaze neutrofili, dok se eozinofili, mastociti i bazofili nalaze rjeđe (23,24). Histološka slika kroničnog rinosinuitisa pokazuje karakteristično zadebljanje bazalne membrane, hiperplaziju goblet stanica, subepitelijarni edem i infiltraciju mononukleara. Uspoređujući broj imunoglobulina E (IgE) pozitivnih mastocita dokazani su imunohistokemijski u sluznicama 45 % bolesnika s kroničnim rinosinuitisom, 50 % s polipozom i 69 % s astmom i kroničnim rinosinuitisom (25). U kroničnom rinosinuitisu nađena je visoka koncentracija interleukina 8 (IL-8) koji ima jaki kemotaktički učinak za neutrofile (26). Također je prisutan interleukin 3 (IL-3) koji je uključen u lokalni upalni odgovor i popravak oštećene sluznice potičući više stanica na aktivaciju i time stvaraju fibrozu i zadebljanje sluznice (27).

U kliničoj slici dominiraju u akutnom obliku glavobolja i bol u licu, odnosno u projekciji zahvaćenog sinusa. Bolne točke, odnosno iradijacija boli pri maksilarnom sinuitisu u infraorbitalnom području, obrazu i gornjim zubima, pri etmoiditisu između očiju, pri stražnjem etmoiditisu temporalno, pri sfenoiditisu okcipitalno i parijetalno te retrobulbarno. Prisutna je začepljenost nosa i gnojna sekrecija ako se sinus drenira. Endoskopski su prisutni edem, crvenilo sluznice školjki te patološki sekret. Prisutan je i otok zahvaćenog dijela lica i vjeđa.



Slika 2. Iradijacija boli pri sinuitisu. Preuzeto iz: (12)

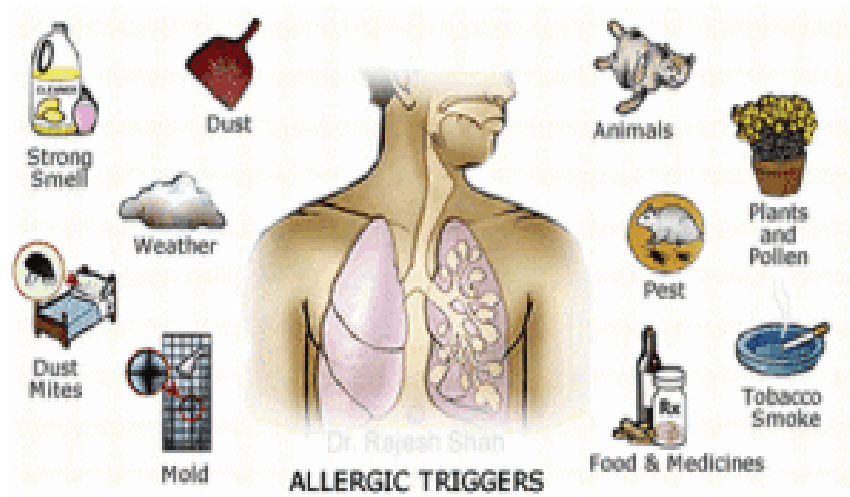
7.0. ASTMA

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju mnoge stanice, a posebice mastociti, eozinofili i limfociti T. Ta upala u sklonih osoba uzrokuje rekurentne napadaje piskanja, zaduhe, napetosti u prsnom košu i kašlja, osobito noću i/ili rano ujutro. Astmu funkcionalno karakterizira rasprostranjena bronhoopstrukcija, koja je barem djelomično reverzibilna, bilo spontano bilo s pomoću lijekova. Upala također uzrokuje pojačano reagiranje dišnih puteva na različite podražaje, tzv. bronhalnu hiperreaktivnost (28).

Značajka je astme varijabilnost jer se epizode pogoršanja izmjenjuju s razdobljima u kojima je bolesnik bez simptoma. Simptomi su odsutni tijekom niske razine aktivnosti upale. Kronična i neliječena upala s vremenom uzrokuje strukturne promjene dišnih putova koje su odgovorne za ubrzano slabljenje plućne funkcije.

Dijelimo je na alergijsku i nealergijsku. Alergijska astma je posredovana imunosnim mehanizmima i najznačajniji čimbenik je atopija, nasljedna obiteljska sklonost alergijskoj reakciji. Bolesnici uglavnom imaju povišenu razinu IgE-protutijela usmjerenih protiv različitih okolišnih alergena. Napad nastupa unutar petnaestak minuta nakon udisanja alergena. Najvažniji inhalacijski alergeni u cjelogodišnjoj astmi su alergeni grinja kućne prašine, perje, životinjske dlake i plijesni, a u sezonskoj astmi pelud stabala, trava i korova. Nealergijska astma obično se pojavljuje nakon tridesete godine života u bolesnika bez atopijske sklonosti, s

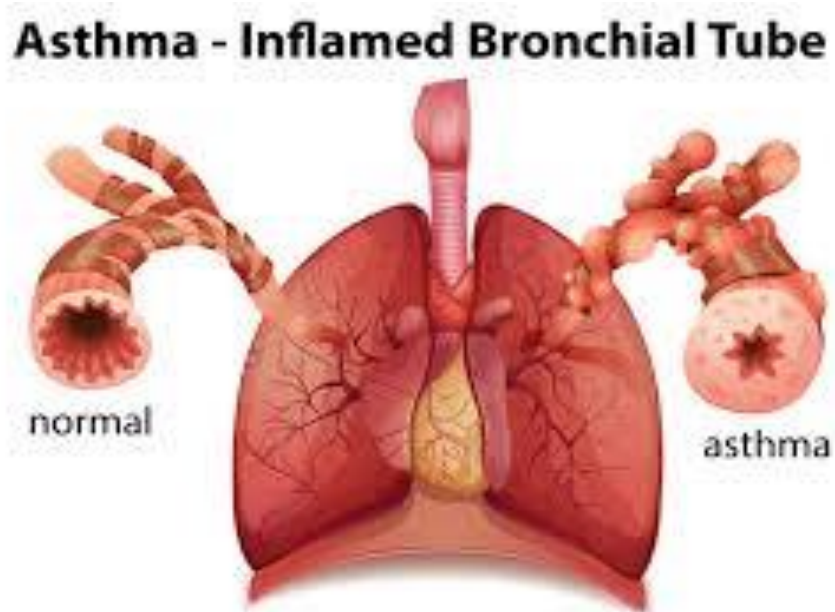
normalnom koncentracijom IgE-a. Virusna infekcija gornjih dišnih puteva je čest pokretač.



Slika 3. Najvažniji alergeni. Preuzeto iz: (29)

Patogenetska značajka astme jest upala dišnih puteva koja dovodi do bronhalne hiperreaktivnosti. Limfociti T temeljne su stanice u pokretanju, regulaciji i održavanju upalne reakcije u astmi. Limfociti Th1 i njihovi citokini uključeni su u normalnu staničnu imunost, a limfociti Th2 i njihovi citokini reguliraju alergijsku upalnu reakciju i obrambene mehanizme. Mastociti i bazofili najznačajnije su efektorne stanice alergijske upale. Eozinofilni infiltrati su karakteristični za alergijske oblike upale te su usko povezani i s težinom astme. Može se reći da posrednici akutne faze u predisponiranih osoba potiču nastanak stanica Th2 koje reguliraju akumulaciju i aktivnost efektorskih ciljnih stanica. Upalni medijatori tih stanica uzrokuju povećanu propusnost krvnih žila, edem sluznice, spazam mišića dišnih puteva i pojačanu sekreciju sluzi. Zbog smanjenog protoka zraka nastaju klinički simptomi (28).

Astmatični napad karakteriziraju promjene plućne funkcije i izmjene plinova. Tijekom napada dolazi do suženja lumena dišnih puteva uzrokovano bronhospazmom, edemom sluznice dišnih puteva i retencijom povećane količine sekreta, što povisuje otpor u dišnim putovima i dovodi do hiperinflacije pluća, distenzije prsnog koša i poremećaja funkcije dišnih mišića.



Slika 4. Izgled normalnih i astmatičnih bronha. Preuzeto iz: (30)

8.0. RASPRAVA

Uspoređujući bolesnike s kroničnim rinosinuitisom, koji predstavljaju model lokalizirane upale u gornjim dišnim putevima, s kroničnim rinosinuitisom i astmom, kao modelom upale jedinstvenih dišnih puteva, pokušavala se odrediti povezanost infiltracije upalnim stanicama u sinusnoj sluznici s razinama njihove aktivacije, kao i povezanost upale s lokalnim razinama IgE, prisutnošću bakterijskog rasta, senzibilizacije na inhalacijske alergene i kliničkim implikacijama na simptome bolesti. Hipoteza je da je razina aktivacije i koncentracija IgE u sinusnoj mukozu u astmatičara značajno viša od one u bolesnika kod kojih je upala samo u gornjim dišnim putovima (31).

Može se zaključiti da je grupa astmatičara posebna podgrupa među ispitanicima s kroničnim rinosinuitisom. Koncentracija biljega aktivacije upalnih stanica i IgE-a u ispirku sinusa statistički je značajno viša u ispitanika s astmom nego u grupi samo s kroničnim rinosinuitisom. Uspoređujući grupu s astmom i grupu samo s kroničnim rinosinuitisom najveća je razlika u mnogo većoj infiltraciji i aktivaciji eozinofila kod astmatičara. Značajna je i korelacija između protutijela IgE i triptaze u sinusnom ispirku kod astmatičara što ukazuje na IgE-om uzrokovanu aktivaciju mastocita u ovoj grupi ispitanika, ali ne i u onih s kroničnim rinosinuitisom. Zanimljivo je da razina aktivacije mastocita nije različita u astmatičara i neastmatičara, čemu u prilog ide i postojanje neovisnih mehanizama aktivacije o IgE-u, posebno u neastmatičara (31).

U skupini ispitanika s astmom i kroničnim rinosinuitisom veći je broj ispitanika s dokazanom alergijom, nego u skupini samo s kroničnim rinosinuitisom, ali je zanimljivo da ni u jednoj grupi nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika s dokazanom alergijom i bez dokazane alergije.

Veći broj izoliranih gram negativnih bakterija nađen je osobito u grupi s astmom, što se može objasniti dugotrajnom uporabom antibiotika koji većinom djeluju na gram pozitivne bakterije. Pokazalo se da je u ispitanika kod kojih su prije učinjeni kirurški zahvati na paranazalnim sinusima veća učestalost gram negativnih bakterija (31).

Razlike između najviše i najniže vrijednosti biljega aktivacije stanica upale u sinusima koji su imali pozitivni bakteriološki bris ukazuje da je stanični odgovor uzrokovan brojem i jačinom bakterija s jedne strane, a s druge strane podležećom patologijom (astma ili alergija).

Aktivacija eozinofila u ispitanika s kroničnim rinosinuitisom nije ovisna o prisutnosti bakterija, već o imunološkom stanju domaćina (alergija ili jači odgovor citokina Th-2 puta). Kod astmatičara je drugačija situacija i može se postaviti hipoteza da je kod astmatičara aktivacija neutrofila dio jedinstvenog odgovora dišnog puta na bakterijsku infekciju, bez obzira što je zahvaćenasamo jedna strana (31).

Istraživanja potvrđuju hipotezu da prisutnost bakterija potiče lokalnu aktivaciju neutrofila u ispitanika s astmom i kroničnim rinosinuitisom (32).

Istraživanje u bolesnika s rinitisom i astmom uspjelo je dokazati, na velikom broju ispitanika, različit intenzitet subjektivnih simptoma u astmatičara s i bez alergijskog rinitisa. Proučavajući subjektivne ocjene simptoma bolesti kod ispitanika s astmom,

nađene su lošije vrijednosti zbroja simptoma kod ispitanika koji su imali i alergijski rinitis. Pokazalo se da su lošiji zbrojevi simptoma astme statistički povezani s lošijim zbrojevima simptoma alergijskog rinitisa (33). Uspoređivao se intenzitet upale u sluznici sinusa, nalaz kompjuterizirane tomografije sinusa i zbroj subjektivne ocjene simptoma te nije nađena statistički značajna korelacija između subjektivnih simptoma i ostala dva objektivna nalaza upale sluznice sinusa, dok je nađena statistički značajna povezanost histološki procijenjene upale u sluznici i jačine upale procijenjenje kompjuteriziranom tomografijom (34).

Uspoređujući različite metode ocjenjivanja jačine upale u drugom radu pomoću kompjuterizirane tomografije (Lund-Mackay, Kennedy i Harvardsistem) sa subjektivnom ocjenom simptoma, nađena je povezanost samo s nosnim simptomima (nosna opstrukcija, curenje nosa i poremećaj mirisa) dok se, kada se uključe svi simptomi, ne nalazi značajna povezanost (35).

9.0. ZAKLJUČAK

Istraživanja potvrđuju znatan utjecaj gornjih dišnih putova na donje dišne putove te je, sukladno tome, potrebno učinkovito liječiti bolesti dišnih puteva na objema razinama. Postoji više mehanizama koji djeluju istodobno.

Kod ispitanika s astmom vrijednosti IgE protutijela u ispirku čeljusnih sinusa značajno su više nego u ispitanika samo s kroničnim rinosinuitisom, dok se vrijednosti triptaze ne razlikuju između ove dvije skupine. Ovo ukazuje da je aktivacija granulocita, neutrofilnih i eozinofilnih, izraženija u bolesnika s jedinstvenom bolešću dišnih putova, dok to ne vrijedi za aktivaciju mastocita.

Aktivacija mastocita u astmatičara vjerojatno je dominantno IgE ovisnog mehanizma, a u kroničnom rinosinuitisu aktivacija je neovisnao IgE.

Infiltracija eozinofila, plazma stanica, limfocita i IgE pozitivnih stanica u sluznici sinusa značajno je viša u ispitanika s astmom nego u ispitanika s kroničnim rinosinuitisom, što potvrđuje višu razinu intenziteta upale u astmatičara nego u neastmatičara s kroničnim rinosinuitisom.

Aktivacija neutrofilnih granulocita u čeljusnim sinusima značajno je povezana s prisutnošću bakterijskog rasta u sinusnom lavatu samo u astmatičara.

Senzibilizacija na inhalacijske alergene nije se pokazala statistički značajno povezanom s biljezima upale, niti s razinama lokalnog IgE.

Nakon provedene terapije zbroj subjektivnih simptoma značajno se smanjuje te nije nađena statistički značajna povezanost između zbroja subjektivnih simptoma i objektivnih biljega upale.

Prema kliničkoj slici potrebno je odabrati najbolji način liječenja za svakog bolesnika. Samo zajednički pristup dišnim putevima omogućuje uspješno liječenje.

10.0. SAŽETAK

Utjecaj gornjih na donje dišne putove predmet je brojnih istraživanja tijekom posljednjega stoljeća. Pojam *ujedinjenih dišnih putova* upućuje na njihovu interakciju. Kao mogući mehanizmi te interakcije navode se nazobronhalni refleks, postnazalno slijevanje i resorpcija medijatora u cirkulaciju s posljedičnim djelovanjem na pluća. Nemogućnost disanja kroz nos otežava kondicioniranje zraka što, također, dovodi do negativnog učinka na donje dišne puteve. Liječenje gornjih dišnih putova ima velik utjecaj na liječenje bolesti donjih dišnih putova, osobito astme u djece i odraslih.

Koncentracija IgE protutijela u ispirku, broj upalnih stanica i IgE pozitivnih stanica značajno su viši u astmatičara. Koncentracija triptaze povezana je samo u astmatičara s koncentracijom IgE protutijela i brojem IgE pozitivnih stanica.

U obje grupe ispitanika zbroj subjektivnih simptoma značajno se smanjuje nakon terapije bez korelacije s objektivnim parametrima upale. Sukladno navedenim rezultatima zaključak je da grupa astmatičara predstavlja posebnu grupu među ispitanicima s kroničnim rinosinuitisom.

11.0. SUMMARY

THE INTERACTION BETWEEN UPPER AND LOWER AIRWAYS

The impact of the upper airways on the lower airways has been a subject of extensive research over the last century. The term *united airways* indicates their interaction. The possible mechanisms of this interaction are nasobronchial reflex, postnasal drip and resorption of inflammatory mediators in the circulation with a consequential effect on the lungs. The inability to breathe through the nose makes conditioning of the air difficult, which leads to a negative effect on the lower airways. The treatment of the upper respiratory tract has a major impact on the treatment of diseases of the lower respiratory tract, particularly asthma in children and adults.

The granulocyte activation markers and IgE in sinus lavages, and the inflammatory and IgE + cells counts were significantly higher in the asthmatic. The tryptase concentrations did not differ, but only in the asthmatics they correlated significantly with the IgE concentrations and IgE+ cells count.

Subjective scores were decreased after therapy in both groups of patients and without correlation with objective parameters of inflammation. In accordance with these results conclusion is that asthmatic patients present a distinct subgroup among the patients with chronic rhinosinusitis.

12.0. LITERATURA

1. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Torax* 1991;46:895-901.
2. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(1):12-7.
3. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Otolaryngol* 1999;20(3):143-50.
4. Kalogjera L, Vagić D, Baudoin T. Effect of endosinusal treatment on cellular markers in mild and moderate asthmatics. *Acta Otolaryngol* 2003;123(2):310-3.
5. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994;15(1):21-5.
6. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67(1):91-8.
7. Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):1-9.
8. Ohki M, Naito K, Cole P. Dimensions and resistances of the human nose: racial differences. *Laryngoscope* 1991;101:276-278.

9. Padovan I. Otorinolaringologija 2 Kirurgija paranazalnih šupljina i lica. Zagreb: Školska knjiga; 1984.
10. Donald JP, Gluckman JL, Rice DH. The Sinuses. New York: RavenPress;1995.
11. Pawankar R, Okuda M. A comparative study of characteristics of intraepithelial and lamina propria lymphocytes of human nasal mucosa. Eur J Allergy Clin Immunol 1993;48:99-105.
12. Munzel M. The permeability of intracellular spaces of the nasal mucosae. J Laryngol Rhinol Otol 1974;51:784.
13. Widdicombe J. Microvascular anatomy of the nose. Eur Allergy and Clin Immunol 1997;52(Suppl 40):7-11.
14. Lund VJ. Nasal physiology, neurochemical receptors, nasal cycle and ciliar action. Allergy Asthma Proc 1996;17:179-184.
15. Ballenger JJ, Snow JB, editors. Otorhinolaryngology Head abd Neck Surgery. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996.
16. Šercer A. Otorinolaringologija. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1966.
17. Corren J, Adinoff A, Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. J Allergy Clin Immunol 1992;89:611-8.
18. Bousquet J, Schunemann HJ, Zuberbier T, et al.; WHO Collaborating Center of Asthma and Rhinitis(Montpellier). Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. Allergy. 2010;65(10):1212-21.

19. Sperelakis N, Banks R, eds. Essentials of physiology. 2nd ed. New York: Little, Brown and Company; 1996.
20. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis* 1983;128:388-65.
21. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. *Laryngoscope* 2005;115:823-5.
22. Gwaltney JM JR, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis* 2004;38:227-33.
23. Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 1990;110(5-6):450-8.
24. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;106(4):416-21.
25. Loesel LS. Immunopathologic study of chronic sinusitis: a proposal for atopic and non-atopic IgE-activated mast cell allergic inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:447-52.
26. Takeuchi K, Yuta A, Sakakura Y. Interleukin-8 gene expression in chronic sinusitis. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(2):98-102.
27. Persson CGA EJ, Andersson M, et al. Epithelium, microcirculation and eosinophils - new aspects of the allergic airway in vivo. *Allergy.* 1997;52:241.

28. Pavičić F, Butorac-Petanjek B, Popović-Grle S, Pavičić D. Astma u odraslih. In: Lipozenčić J. i dr. Alergijske i imunološke bolesti. Zagreb; Medicinska naklada: 2011. 175-180.
29. Best online MD. Asthma: how to prevent from worsening. [Internet] (Pregledano 07.09.2016.) Dostupno na: <https://www.bestonlinemd.com/what-is-asthma-symptoms-attac/>.
30. Peter Crosta. What is asthma? What causes asthma?. Medical News Today. Sept 2007. [Internet] (Pregledano 08.09.2016.) Dostupno na: <http://www.medicalnewstoday.com/info/asthma/index.php>.
31. University of Zagreb Medical School Repository. Zagreb: Središnja medicinska knjižnica. Vagić D. Odnos upalne stanične infiltracije i biljega aktivacije upalnih stanica u bolesnika s kroničnim čeljusnim rinosinitisom [Relation between cellular infiltration and markers in patients with chronic rhinosinusitis]; updated 2008 Dec 08. Available from: <http://medlib.mef.hr/571>.
32. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(3):414-7.
33. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in every day general medical practice: a French observational crosssectional study. *Allergy*. 2008;63(3):292-8.
34. Bhattacharyya N. Relationship between mucosal inflammation, computed tomography, and symptomatology in chronic rhinosinusitis without polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(7):517-22.

35. Bhattacharyya N.A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2005;19(2):175-9.

13.0. ŽIVOTOPIS

Ana Katana rođena je 15. prosinca 1984. godine u Osijeku. Nakon završene osnovne škole 1999. godine upisuje III. gimnaziju u Osijeku. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2004. godine te apsolvira 2016. godine.