

# Prognostička vrijednost kompjutorizirane tomografije, SNOT-22 upitnika i VAS-a u dijagnostici odontogenog i neodontogenog kroničnog rinosinuitisa

---

Oreški, Ivan

Doctoral thesis / Doktorski rad

2020

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:127:329642>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-24**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

IVAN OREŠKI

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST  
KOMPJUTORIZIRANE TOMOGRAFIJE,  
SNOT-22 UPITNIKA I VAS-a U  
DIJAGNOSTICI ODONTOGENOG I  
NEODONTOGENOG KRONIČNOG  
RINOSINUITISA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020.



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

IVAN OREŠKI

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST  
KOMPJUTORIZIRANE TOMOGRAFIJE,  
SNOT-22 UPITNIKA I VAS-a U  
DIJAGNOSTICI ODONTOGENOG I  
NEODONTOGENOG KRONIČNOG  
RINOSINUITISA**

DOKTORSKI RAD

Mentori:  
Davor Vagić  
Davor Brajdić

Zagreb, 2020.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Ivan Oreški

**PROGNOSTIC VALUE OF COMPUTED  
TOMOGRAPHY, SNOT-22  
QUESTIONNAIRE AND VAS IN THE  
DIAGNOSTICS OF ODONTOGENIC AND  
NON-ODONTOGENIC CHRONIC  
RHINOSINUSITIS**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisors:  
Davor Vagić  
Davor Brajdić

Zagreb, 2020.

Disertacija izrađena je na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre Milosrdnice, Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Sestre Milosrdnice te Zavodu za oralnu kirurgiju KB Dubrava.

Mentori: prof. dr. sc. Davor Vagić i prof. dr. sc. Davor Brajdić

Lektor hrvatskog jezika: dr. sc. Snježana Kereković

Lektor engleskog jezika: Martina Oreški Vukčević, prof.

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu doktorskog rada:

1. Prof. dr. sc. Robert Trotić, predsjednik Povjerenstva

2. Prof. dr. sc. Vladimir Bedeković, član

3. Doc. dr. sc. Eva Klarić Sever, član

4. Prof. dr. sc. Dijana Zadavec, član

5. Doc. dr. sc. Božena Lončar Brzak, član

6. Doc. dr. sc. Goran Geber, zamjena

Datum obrane rada: 16. prosinac 2020.

Rad sadrži: 78 stranica

11 tablica

12 slika

2 CD-a

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora poslijediplomskog znanstvenog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

## ZAHVALA

Doktorski rad posvećujem majci.

Zahvaljujem ocu na podršci.

Zahvaljujem mentorima prof. Vagiću i prof. Brajdiću na poticaju, trudu i strpljenju tijekom izrade doktorskog rada. Zahvaljujem svim kolegama u KBC-u Sestre Milosrdnice i KB Dubrava na savjetima i pomoći u prikupljanju podataka.

## SAŽETAK

**UVOD:** Kronični rinosinitis (KRS) jedna je od najproširenijih kroničnih bolesti od koje boluje oko 10 % svjetskog stanovništva, a odontogena etiologija je prisutna kod otprilike svakog desetog bolesnika s KRS-om. Kronični neodontogeni rinosinitis (KnORS) i kronični odontogeni rinosinitis (KORS) čine dva različita etiološka tipa bolesti, a njihovi simptomi mogu se procijeniti subjektivnim upitnicima, dok se stupanj zahvaćenosti paranazalnih sinusa ocjenjuje CT nalazom.

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Usporediti razliku u intenzitetu simptoma i stupnju zahvaćenosti paranazalnih sinusa na CT nalazu KnORS-a i KORS-a te pokušati korelirati simptome i CT nalaze.

**METODE:** Ukupno su 64 bolesnika s KnORS-om i KORS-om bila uključena u istraživanje, 32 u svakoj grupi. Bolesnici su upareni po dobi ( $\pm 5$  godina) i spolu. Samostalno su ispunili upitnik SNOT-22 i VAS u kojima su samoprocjenjivali jačinu svojih tegoba. Promjene u paranazalnim sinusima na CT nalazu ocjenjivane su Lund – Mackayevim rezultatom od strane radiologa, a bolesnici su klinički pregledani od strane otorinolaringologa i oralnog kirurga. Učinjena je statistička obrada podataka kako bi se vidjele karakteristike pojedinog tipa KRS-a i usporedile njihove međusobne vrijednosti.

**REZULTATI:** Bolesnici s KORS-om upareni po dobi i spolu imaju statistički značajnu veću samoprijavljenu razinu gustog sekreta iz nosa, halitoze i temperature u odnosu na bolesnike s KnORS-om. Uspoređujući Lund – Mackayev rezultat ne nalazi se statistički značajna razlika. Postoji korelacija između radioloških karakteristika, tj. Lund – Mackayevih rezultata i pojedinih simptoma. U grupi bolesnika s KORS-om nalazi se korelacija između Lund – Mackayevih rezultata i gustog sekreta iz nosa i razine frustracije. U grupi KnORS-a nađena je korelacija između curenja iz nosa i gubitka osjeta mirisa/okusa, i Lund – Mackayevih rezultata.

**ZAKLJUČAK:** Gusti sekret iz nosa, halitoza i temperatura izraženiji su kod bolesnika s KORS-om. Lund – Mackayev rezultat ne pokazuje statistički značajnu razliku dok neki pojedinačni simptomi pokazuju povezanost s Lund – Mackayevim rezultatom u grupi KnORS-a i KORS-a.

**KLJUČNE RIJEČI:** kronični odontogeni rinosinitis, kronični neodontogeni rinosinitis, SNOT-22, VAS, Lund – Mackayev rezultat



## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Chronic rhinosinusitis (CRS) is one of the most widespread chronic diseases affecting about 10% of the world population. It is an inflammatory disease which affects the paranasal sinuses (ethmoid, sphenoidal, maxillary and frontal) and the nasal cavity. The anatomy, physiology and pathophysiology of this area is very complex and encompasses various osseous, cartilaginous, nervous and vascular structures. The general loss of human productivity due to CRS and absenteeism from work or school represent a major economic factor on a global scale. The direct cost of treating chronic rhinosinusitis is well documented, and in the United States of America, for example, the cost amounts to around \$12.8 billion annually. Patients with CRS are not at risk of mortality due to their disease, but their quality of life is significantly impaired.

Rhinosinusitis in adults is defined according to EPOS 2012 guidelines (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) as an inflammation of the nose and the paranasal sinuses characterized by at least two or more specific symptoms. One symptom must be either nasal obstruction or nasal discharge, while the other two are facial pain and/or reduced sense of smell. In order to confirm the diagnosis, endoscopic signs (nasal polyps, oedema, mucopurulent discharge) and/or CT changes in the nose and paranasal sinuses should be visible. According to its duration, rhinosinusitis is classified as acute and chronic rhinosinusitis. If the disease lasts for up to 12 weeks, it is called acute, whereas if it lasts for longer than 3 months, it is regarded as chronic.

The aetiology of CRS can be odontogenic or non-odontogenic. Chronic non-odontogenic rhinosinusitis (CnORS) is caused by allergies, biofilm formation, anatomical variations, ciliary dysfunction and others. Chronic odontogenic rhinosinusitis (CORS) is caused by pathological processes of the teeth and the surrounding tissue including oroantral fistulas, periapical processes, maxillary cysts, foreign bodies in paranasal sinuses, and complications after tooth extraction. The diagnostic criteria for CORS are the same as for CnORS, however, CORS must have a clear odontogenic cause in addition to all the criteria.

Approximately 10% of all CRS have odontogenic origins. The incidence of CORS is increasing worldwide, mostly due to the neglect of dental health of those who cannot afford dental treatments. A part of the increase can be attributed to the increased number of procedures in complex reconstructive dentistry, i.e. procedures such as dental implant surgery and bone grafting. Despite its frequency, CORS is disproportionately underrepresented in the literature and there are still many questions regarding exact incidence, onset, diagnosis, differential

diagnosis and treatment of the disease.

CRS symptoms can be assessed by using subjective questionnaires. The most common questionnaire is the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22). SNOT-22 has been widely adopted in clinical practice due to its simplicity, encompassing 22 symptoms reflecting health burden for patients with rhinologic disorders. Each item quantifies symptoms severity from 0 (no problem) to 5 (the worst symptom). The sum of all items amounts to the maximum score of 110. High score indicates poor outcome. The SNOT-22 is a validated questionnaire with disease specific and quality of life related measures of the sinonasal function. It demonstrates good reliability, validity, and responsiveness. The visual analogue scale (VAS) symptom score is also a psychometric instrument widely used in the field of rhinology to subjectively quantify a patient's symptom severity. It consists of 16 symptoms.

Although there are a variety of radiological tests available, computerised tomography (CT) is accepted as the gold standard for the anatomical pathology evaluation of paranasal sinus diseases including CRS. The Lund-Mackay score (LMS) was developed to evaluate the severity of the paranasal sinus disease. LMS is a widely used method for the radiologic staging of chronic rhinosinusitis and involves scoring six bilateral areas from 0 to 2, for a possible range of scores between 0 and 24.

**AIM:** To compare the differences between the intensity of the symptoms and the disease severity observed on CT scans in patients with CnORS and CORS, and to correlate the symptoms with the CT scan findings.

**METHODS:** The research was conducted from October 2019 to May 2020 at the Clinic of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery of University Medical Centre Sestre Milosrdnice, the Clinical Department of Diagnostic and Interventional Radiology of University Medical Centre Sestre Milosrdnice and the Department of Oral Surgery of University Hospital Dubrava. The study included 64 adult patients, 32 with CnORS in the first group and 32 patients with CORS in the second group. Patient data were collected according to the principle of matching pairs between the two groups, according to age (+/- five years) and gender. The diagnosis of CRS was made according to the diagnostic criteria of the EPOS 2012 guidelines. Since the finding of inflammatory changes on a CT scan was mandatory for the patient to be included in the study, the endoscopy finding was not necessary for the diagnosis of CRS and was used to visually exclude the presence of nasal polyps.

CT scan was performed as a diagnostic or preoperative procedure carried out by an otorhinolaryngology specialist, after which the patient gave informed consent and was subsequently included in the study. The patient then completed two health-related quality of

life questionnaires, SNOT-22 and VAS. VAS included additional questions regarding the presence of asthma, acetylsalicylic acid (ASA) intolerance, allergic rhinitis, smoking, previous sinus surgery, nasal corticosteroid use, as well as antihistaminic and antibiotic use. The CT scan was reviewed and scored (according to the LMS) exclusively by a radiology specialist - a neuroradiology subspecialist. Patients were assigned to a certain group only after they had undergone a detailed clinical examination by an otorhinolaryngologist and an oral surgeon, and after the CT scan had been evaluated by a radiologist. For the disease to be declared odontogenic, the CT findings had to show pathology related to the teeth of the upper jaw or the surrounding structures, which necessarily implies the involvement of the *Schneiderian* membrane. The following patients were excluded from the participation in the study: patients under the age of eighteen, patients with nasal and sinus polyposis, patients with a previous sinus injury or a sinus tumour process, pregnant women, and patients with cystic fibrosis, granulomatosis with polyangiitis and primary ciliary dyskinesia. Patients with a nasal septum deviation angle greater than 10 degrees diagnosed by an imaging test and patients whose CT scan was of poor quality (e.g. artifacts) were also excluded from the study.

The case-control matching procedure between the two groups (CnORS and CORS) was used to randomly match patients according to gender and age ( $\pm$  five years). The normality of data distribution for continuous data has been checked with Kolmogorov-Smirnov's test and due to the test results an appropriate non-parametric data analysis has been used in the following analyses. Fisher's exact test has been used to assess differences in categorical clinical variables between the investigated groups. The Mann-Whitney U test was used for differences in quantitative clinical variables (specific VAS symptoms, SNOT-22, and LMS) between the study groups. Spearman's Rho correlation coefficients were calculated to compare the association between the individual VAS and SNOT-22 symptoms with the LMS for the individual study groups. All P values below 0.05 were considered significant.

**RESULTS:** Patients with CORS and CnORS matched by age and gender in this study did not show a statistically significant difference in any of the following: acetylsalicylic acid intolerance, allergic rhinitis, smoking, previous sinus surgery, use of nasal corticosteroids, antihistamines and antibiotics. The most common cause of CORS is the first molar disease, and the most common cause of odontogenic pathology is the periapical process. A statistically significant difference in individual symptoms was observed. CORS patients had a statistically significant higher self-reported values of thick nasal discharge, halitosis and temperature compared to CnORS patients. There was no statistically significant difference in other symptoms or in the overall SNOT-22 score. Furthermore, no statistically significant difference

was found when the LMS was compared. A positive correlation between the LMS and thick nasal secretion and frustration levels was present in the CORS patients. The CnORS group showed a positive correlation between the runny nose, the loss of smell/taste and the LMSs. The overall SNOT-22 score did not show a correlation with the LMS in either of the two groups.

**CONCLUSION:** Thick nasal secretion, halitosis and fever are more intense in patients with CORS, which is valuable information for the everyday clinical practice. The LMS is not statistically significantly different between the two groups and is not a good predictor of a chronic odontogenic disease. Individual symptoms show a positive correlation between the LMS in both groups, specifically between runny nose and loss of smell/taste in the CnORS group, and thick nasal secretions and frustration levels in the CORS group.

**KEY WORDS:** chronic odontogenic rhinosinusitis, chronic non-odontogenic rhinosinusitis, SNOT-22, VAS, Lund-Mackay score

## **POPIS SKRAĆENICA:**

KRS – kronični rinosinitis

ARS – akutni rinosinitis

ORS – odontogeni rinosinitis

KORS – kronični odontogeni rinosinitis

KnORS – kronični neodontogeni rinosinitis (bez polipoze)

PNS – paranazalni sinus

EPOS – eng. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*

AAOHNS –eng. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*

RSTF –eng. *Rhinosinusitis Task Force*

IgE – imunoglobulin E

IgG – imunoglobulin G

IgA – imunoglobulin A

IgM – imunoglobulin M

QoL – eng. *Quality of Life*

HRQL – eng. *Health Related Quality of Life*

OMC – ostiomeatalni kompleks

CT – kompjutorizirana tomografija

MR – magnetska rezonancija

VAS – vizualna analogna skala

SNOT-22 – eng. *Sino-Nasal Outcome Test-22*

LMS – eng. *Lund – Mackay Score* (Lund - Mackayev rezultat)

N – broj ispitanika

SV – srednja vrijednost

SD – standardna devijacija

Med – medijan

Min – minimum

Max – maksimum

25 % – donji kvartil

75 % – gornji kvartil

## SADRŽAJ

---

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. DEFINICIJA I INCIDENCIJA KRONIČNOG RINOSINUITISA .....	2
1.1.1. Definicija i incidencija kroničnoga odontogenog rinosinuitisa .....	3
1.2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA DIŠNIH PUTEVA .....	4
1.2.1. Anatomija dišnih puteva .....	4
1.2.1.1. Anatomija gornjih dišnih puteva .....	5
1.2.1.1.1. Anatomija nosne šupljine .....	5
1.2.1.1.2. Anatomija paranazalnih sinusa .....	7
1.2.1.1.3. Anatomske varijacije nosne šupljine i paranazalnih sinusa .....	8
1.2.1.1.4. Anatomija usne šupljine, čeljusti i zuba .....	9
1.2.1.1.4.1. Anatomija usne šupljine .....	9
1.2.1.1.4.2. Anatomija čeljusti .....	10
1.2.1.1.4.3. Anatomija zuba i periodontalnog tkiva .....	11
1.2.2. Fiziologija gornjih dišnih puteva .....	13
1.2.2.1. Disanje .....	13
1.2.2.2. Mukocilijarni transport .....	14
1.2.2.3. Imunološka uloga .....	14
1.2.2.4. Olfakcija .....	15
1.2.3. Anatomija i fiziologija donjih dišnih puteva .....	16
1.3. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNOG RINOSINUITISA .....	16
1.3.1. Alergija .....	17
1.3.2. Biofilm .....	17
1.3.3. Superantigen .....	17
1.3.4. Cilijarna diskinezija .....	18
1.3.5. Okolišni čimbenici .....	18
1.3.6. Specifični odgovor domaćina .....	18
1.3.7. Mikrobiološki uzročnici kroničnog rinosinuitisa .....	19

1.3.8. Etiologija i patofiziologija kroničnoga odontogenog rinosinuitisa .....	19
1.3.8.1. Oroantralna fistula .....	21
1.3.8.2. Periapikalni proces .....	22
1.3.8.3. Strano tijelo u maksilarnom sinusu .....	23
1.3.8.4. Ciste maksile .....	23
1.3.8.5. Komplikacije po ekstrakciji zuba .....	24
1.3.8.6. Mikrobiološki uzročnici kroničnoga odontogenog rinosinuitisa .....	24
1.4. DIJAGNOSTIKA KRONIČNOG RINOSINUITISA .....	24
1.4.1. Simptomatologija kroničnog rinosinuitisa .....	25
1.4.1.1. Posebnosti simptomatologije kroničnoga odontogenog rinosinuitisa .....	27
1.4.2. Procjena intenziteta simptoma i kvalitete života u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom .....	27
1.4.3. Kliničke pretrage .....	29
1.4.4. Radiološke pretrage .....	30
1.4.4.1. Rendgenske snimke .....	30
1.4.4.2. Kompjutorizirana tomografija .....	30
1.4.4.3. Magnetska rezonancija .....	31
1.4.4.4. Posebnosti radiološke dijagnostike kroničnoga odontogenog rinosinuitisa .....	32
1.5. LIJEČENJE KRONIČNOG RINOSINUITISA .....	33
1.5.1. Konzervativno liječenje .....	33
1.5.2. Kirurško liječenje .....	34
1.5.3. Posebnosti liječenja kroničnoga odontogenog rinosinuitisa .....	34
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>36</b>
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>37</b>
<b>4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>38</b>
4.1. ISPITANICI I METODE .....	38
4.2. ISKLJUČUJUĆI KRITERIJI .....	42
4.3. STATISTIČKA OBRADA .....	43
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>44</b>

<b>6. RASPRAVA</b>	.....	57
<b>7. ZAKLJUČAK</b>	.....	64
<b>8. LITERATURA</b>	.....	65
<b>9. ŽIVOTOPIS</b>	.....	78



## 1. UVOD

Infektivne bolesti gornjih dišnih puteva bolesti su zbog kojih pacijenti najčešće dolaze na pregled k liječniku. Prema statistici svaki pet pacijent u ambulanti dolazi zbog respiratornih infekcija (1).

Respiratorne infekcije uključuju nespecifične upale gornjih dišnih puteva, upalu srednjeg uha, faringitis, bronhitis, gripu, pneumoniju te rinosinuitis. Termin rinosinuitis je praktički potpuno istisnuo pojam sinuitis u hrvatskome medicinskom rječniku. Naime, kod upale sluznice paranazalnih sinusa (PNS) uvijek nalazimo i konkomitantu upalu nosne sluznice. Razlog tomu je što nosni kavumi i šupljine PNS-a komuniciraju kroz sinusna ušća i sve ih prekriva neprekidna respiratorna sluznica te tako čine jednu fiziološku cjelinu. S obzirom na razinu proširenosti bolesti pojam sinuitis ne opisuje bolest u potpunosti.

Rinosinuitis dijeli se u dvije osnovne grupe: akutni (ARS) i kronični (KRS; eng. CRS: *chronic rhinosinusitis*). Osnovna razlika je vrijeme trajanja simptoma. Prema smjernicama EPOS-a (eng. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) dužina trajanja bolesti kod ARS-a je do 12 tjedana, dok se sve duže od 3 mjeseca smatra KRS-om.

Općeniti gubitak ljudske produktivnosti radi KRS-a te izostanci s radnoga mjesta (ili škole) predstavljaju veliki ekonomski faktor u globalnim razmjerima (2,3). Bolesnici s KRS-om nisu izloženi mortalitetu zbog svoje bolesti, no kvaliteta života im je znatno narušena i može se usporediti s bolesnicima koji boluju od drugih kroničnih bolesti poput šećerne bolesti, kronične opstruktivne plućne ili srčane bolesti (4). Procjenjuje se da otprilike 11 % stanovništva Europe ima tegobe s KRS-om, a pojavljuje se u svim dobnim skupinama te svim etničkim grupama (5). KRS je predmet mnogih kliničkih istraživanja s obzirom na veliku varijabilnost kliničke slike i povezanost s mnoštvom predisponirajućih faktora (hipereaktivnost, alergije, astma, cilijarna diskinezija, anatomske varijacije), kao i zbog povezanosti s mnogim drugim bolestima cjelokupnoga dišnog sustava. Etiologija, unatoč svemu nabrojanom, i dalje nije u potpunosti razjašnjena (6).

Otprilike 10 % KRS-a uzrokovano je odontogenim porijeklom, odnosno nastaje zbog proširene bolesti zuba i okolnih struktura. Incidencija kroničnoga odontogenog rinosinuitisa (KORS) se u svijetu povećava, ponajviše zbog zanemarivanja dentalnog zdravlja onih koji si ne mogu priuštiti stomatološke radove (7,8). Dio porasta možemo pripisati i povećanom broju zahvata kompleksne rekonstruktivne stomatologije, tj. procedura kao što su dentalni implantati i koštani presaci. KORS je unatoč svojoj učestalosti neproporcionalno rijetko zastupljen u svjetskoj literaturi te postoji mnogo nepoznanica u vidu točne incidencije, nastanka, dijagnostike,

diferencijalne dijagnostike i liječenja bolesti.

### 1.1. DEFINICIJA I INCIDENCIJA KRONIČNOG RINOSINUITISA

KRS se u odraslih osoba definira kao bolest upale nosa i sinusa koja traje minimalno 12 tjedana. 1997. godine je Američka akademija za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (AAOHNS; engl. *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*) osnovala radnu grupu za KRS te je u konačnici objavila kriterije za dijagnosticiranje KRS-a temeljene na prisutnosti glavnih i sporednih (eng. *major* i *minor*) simptoma i njihovu trajanju od  $\geq 12$  tjedana (9).

Nakon objave je primijećeno da su kriteriji temeljeni samo na prisutnim simptomima donekle nepouzdana. Kriteriji radne skupine pokazali su visoku osjetljivost, ali slabu specifičnost u postavljanju dijagnoze KRS-a (10). Postojala je potreba za uključivanje endoskopskog nalaza upalnih promjena i promjena vidljivih u PNS-ima, na CT-u (11).

Dijagnostički kriteriji KRS-a prema europskim smjernicama (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS 2012.*) (12) nalaze se u *Tablici 1.*

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji prema smjernicama EPOS 2012

<p>-- Prisutnost dvaju ili više simptoma od kojih jedan mora biti nosna začepljenost/opstrukcija ili nosna/postnazalna sekrecija:</p> <p>± bol/pritisak u licu</p> <p>± gubitak ili smanjenje osjeta mirisa</p>
<p>-- Prisutni objektivni znaci upale na endoskopiji nosa i/ili CT-u paranazalnih sinusa:</p> <p>o Endoskopski viđeni nosni polipi; i/ili gnojni sadržaj primarno iz srednjega nosnog hodnika; i/ili sluznična/edematozna opstrukcija primarno u srednjem nosnom hodniku</p> <p>o CT nalaz sluzničnih promjena u ostiomeatalnom kompleksu i/ili sinusima</p>

Prema trajanju se rinosinuitis dijeli na:

- akutni: < 12 tjedana s povlačenjem svih simptoma
- kronični: ≥ 12 tjedana bez povlačenja svih simptoma.

KRS čine dva osnovna različita fenotipa bolesti. To su KRS s polipozom i bez nje. U engleskoj klasifikaciji oni se nazivaju: *CRS with nasal polyps (CRS<sub>wNP</sub>)* i *CRS without nasal polyps (CRS<sub>sNP</sub>)*.

U literaturi postoji geografska varijacija u epidemiologiji KRS-a, međutim, u Europi i Sjevernoj Americi, prevalencija se kreće oko 4,5 % - 12 %. Direktni troškovi liječenja kroničnoga rinosinuitisa su dobro dokumentirani, a npr. u SAD-u se cijena kreće od oko 12,8 milijardi dolara godišnje (13). Najnoviji podaci nizozemskih istraživača govore da je direktna cijena liječenja osobe s KRS-om bez nosnih polipa 1.501 euro godišnje (14), dok Wahid i sur. navode cijenu od 2.974 britanskih funti godišnje po bolesniku s KRS-om (15). Budući da se najčešće radi o osobama između 18 i 65 godina, indirektna cijena s obzirom na izgubljene radne sate i druge čimbenike još je i mnogo veća.

Etiologiju KRS-a možemo načelno podijeliti u dvije grupe: kronični odontogeni rinosinuitis (KORS), tj. rinosinuitis uzrokovan patološkim procesima na zubima i okolnom tkivu te kronični neodontogeni rinosinuitis, uzrokovan alergijom, biofilmom, poremećajima cilijarne funkcije i dr.

U daljnjem tekstu izraz kronični neodontogeni rinosinuitis (KnORS) odnosit će se isključivo na bolesnike bez odontogene etiologije KRS-a bez polipoze (CRS<sub>sNP</sub>).

#### 1.1.1. Definicija i incidencija kroničnoga odontogenog rinosinuitisa

Odontogeni rinosinuitis (ORS) definiramo kao rinosinuitis uzrokovan patološkim procesom na zubima ili periodontalnom tkivu. Bolest se najčešće javlja u četvrtom desetljeću života, a žene obolijevaju češće od muškaraca u omjeru 1 : 1,33 (16). Kriteriji za dijagnostiku KORSA koji se odnose na dužinu trajanja, endoskopski i radiološki nalaz, isti su kao i kod drugih tipova KRS-a, međutim, bolest uz sve kriterije mora imati i jasan odontogeni uzrok. Unatoč relativno čestoj pojavnosti KORSA, još uvijek ne postoji striktni konsensus oko kriterija diferencijalne dijagnostike KORSA u odnosu na KnORS. Međutim, KORSA je očigledno različit klinički entitet te se u literaturi diferencira u odnosu na KnORS uz pomoć anamneze, kliničkoga pregleda i radioloških nalaza (17).

S obzirom na anatomske zakonitosti kod KORSA govorimo o procesima isključivo na gornjoj čeljusti. U literaturi je teško pronaći uvjerljive podatke o prevalenciji akutnoga i kroničnoga

ORS-a. Naime, u studijama se često citira rad Maloneya i Dokua iz 1968. godine koji govore da je 10 % - 12 % svih maksilarnih rinosinitisa uzrokovano odontogenom etiologijom (18). Međutim, studija je stara više od 50 godina te, među ostalim nedostacima, ne razgraničava dva entiteta, kronični i akutni rinosinitis. Novije studije upućuju na to da bi se broj kroničnih maksilarnih sinuitisa uzrokovano odontogenom etiologijom mogao penjati do 40 % (19, 20). Studija Hoskinsona i sur. govori o porastu incidencije zadnjih godina u populaciji Ujedinjenog Kraljevstva (7). Iz pregleda literature može se zaključiti da stvarna incidencija i prevalencija ORS-a nije u potpunosti istražena te je na tu temu potrebno još istraživanja. Različite geografske lokacije i neizbježna istraživačka pristranost kod jednoinstitucionalnih istraživanja onemogućavaju generaliziranje zaključaka na opću populaciju, ali trenutno su to jedini dostupni podaci. Činjenica je i kako se u današnjoj stomatološkoj i ORL praksi često previdi odontogena komponenta upale sinusa. Tijekom pregleda nalaza CT-a i MR-a također se često previde patološki procesi u gornjoj čeljusti (21). Opsežnija i multinstitucionalna istraživanja pomogla bi utvrditi stvarnu rasprostranjenost bolesti.

## **1.2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA DIŠNIH PUTEVA**

### **1.2.1. Anatomija dišnih puteva**

Anatomija dišnih puteva dijeli se u dva dijela, gornji i donji. U novije vrijeme često se spominje sintagma ujedinjeni dišni putevi (eng. *united airways*), tj. naglašava se kako gornji i donji dišni putevi čine dio neodvojive cjeline i dijele mnoge fiziološke, patofiziološke i histološke sličnosti.

Glavni prolazi i strukture gornjih dišnih puteva uključuju nos (nosne šupljine), paranazalne sinuse, usta i ždrijelo. Grkljan je poveznica gornjih i donjih dišnih puteva. Donji dišni putevi sastoje se od dušnika ili traheje, koja nakon karine prelazi u lijevi i desni glavni bronh, i bronhiola koji tvore dišno „stablo“ u plućima.

Glavna funkcija dišnog sustava je da dovodi zrak u pluća, tj. u alveole koje izmjenjuju kisik i ugljični dioksid s krvlju. Dio dišnog sustava ujedno čini dio probavnog sustava. Ostale funkcije su govor, miris i kondicioniranje zraka.

### 1.2.1.1. Anatomija gornjih dišnih puteva

Početna točka gornjih dišnih puteva je nosni vestibul ili predvorje. Vanjski nos sastoji se od koštanog i hrskavičnog dijela. Koštani dio građen je od nosnih kostiju i čeonih nastavaka maksile, a hrskavični od alarnih i triangularnih hrskavica. Pomoćni dišni put je preko usne šupljine, a koristi se kada protok kroz nos nije dovoljan za urednu opskrbu tijela kisikom. PNS-i su neodvojive anatomske cjeline u odnosu na nosne kavume (šupljine) te je njihova anatomija, uključujući nosne kavume i usnu šupljinu (sa zubima i periodontalnim tkivom), obrađena u posebnim odjeljcima kasnije u tekstu.

Ždrijelo ili farinks (grč. *Phárunx* - grlo) čini dio i probavnog i dišnog sustava, a dijeli se u tri dijela: epifarinks, orofarinks i hipofarinks.

Epifarinks se nalazi između baze lubanje i mekog nepca. Neposredno se nastavlja na nosne šupljine, a obavlja respiratornu funkciju uvjetujući udisanje zraka. Orofarinks je srednji dio ždrijela, smješten između mekog nepca i gornje granice epiglotisa. Sadrži stražnju trećinu jezika, tonzile, gornji konstriktor ždrijela i lateralnu te stražnju stijenkku. Hipofarinks je donji dio ždrijela, nalazi se između gornje granice epiglotisa i donje granice krikoidne hrskavice, otprilike u razini kralješka C6. Nastavlja se u jednjak, a sadrži srednji i donji konstriktor ždrijela. Hipofarinks je dio ždrijela koji ne sudjeluje u prolasku struje zraka u pluća.

Grkljan (grč. *Lárunx*) se nalazi u prednjem dijelu vrata iznad dušnika. Sastoji se od triju velikih, neparnih hrskavica (krikoidne, tiroidne, epiglotične), tri para manjih hrskavica (aritenoidne, kuneiformne, kornikulatne) i laringealne muskulature. Hioidna kost, iako tehnički nije dio grkljana, pruža mišićna hvatišta koja pomažu u pokretanju grkljana. Grkljan ima protektivnu funkciju (štiti donje dišne puteve) te sudjeluje u disanju, fonaciji i povišenju intratorakalnog tlaka.

#### 1.2.1.1.1. Anatomija nosne šupljine

Nosna šupljina je veliki, zrakom ispunjen prostor, smješten iza nosa u području srednjeg lica. Šupljina je kontinuitet koji počinje dvjema nosnicama, a podijeljena je pregradom u dvije cjeline. Pregrada je mješovite hrskavično-koštane građe i nosi naziv nosni septum. Nosna šupljina straga je omeđena dvama prolazima koji se nazivaju hoane. Hoana je otvor koji povezuje nosnu šupljinu i gornji dio ždrijela (epifarinks). Omeđenje donje strane nosne šupljine čini tvrdo nepce koje ujedno čini i dio krova usne šupljine. Superiorno omeđenje nosne šupljine

čine nosne kosti, nosni dio frontalne kosti, šupljikava ploča rešetnice (*lamina cribrosa ossis ethmoidalis*) i tijelo klinaste kosti (*corpus ossis sphenoidalis*). Lateralna stijenka možda je i najkompleksnija, a sastoji se od mnoštva kostiju, uključujući kost maksile, etmoidne, lakrimalne, nosne, sfenoidne kosti, te donje nosne školjke (koja je ujedno i zasebna kost). Dio etmoidne kosti čine i srednja te gornja nosna školjka. Ispod svake nosne školjke nalazi se odgovarajući nosni hodnik (*meatus nasi*): gornji, srednji i donji. U svaki od navedenih hodnika ulijevaju se različite strukture. U gornjem nosnom hodniku nalazi se ušće stražnjih etmoidnih celula. U srednjem nosnom hodniku odvija se većina respiracije, a tu se nalazi i ulaz u maksilarni sinus te ušće prednjih etmoidnih celula i čeonog (frontalnog) sinusa. Donji nosni hodnik najveći je od postojeća tri, a u njegovu se prednjem dijelu nalazi ušće nazolakrimalnog dukta.

Unutarnja i vanjska karotidna cirkulacija doprinose arterijskoj opskrbi nosne šupljine (22). Prednja i stražnja etmoidna arterija, grane oftalmičke arterije, ulaze u nos nakon prolaska kroz orbitu i *lamina papiracea*. Sfenopalatinalna arterija, terminalna grana vanjske karotidne arterije, ulazi u nos kroz stražnju lateralno-inferiornu stijenku. Sve ove žile tvore anastomoze s granama arterije facialis u septalnom dijelu vestibula gdje se nalazi arterijski anastomotski trokut koji se sastoji od velikih tankih žila, od kojih su neke veće u promjeru od arterija koje ih tvore, a mjesto se naziva Littleovo ili Kiesselbachovo područje. Ovo područje je klinički važno jer je najčešće mjesto epistakse. Vene nosne šupljine protječu pored arterija i odvođuju krv u pterigoidni i oftalmički venski pleksus, a neke od vena nakon toga prolaze intrakranijalno u kavernozni sinus, što je potencijalni put za širenje infekcije u intrakranijski prostor.

Senzorna inervacija dolazi preko olfaktornih, oftalmičkih (kroz etmoidalni živac) i maksilarnih grana trigeminalnog živca. Parasimpatička vlakna potječu iz gornjih jezgara mezencefalona, a zatim putuju vlaknima sedmoga kranijalnog živca. Na genikulantnom gangliju temporalne kosti ta se vlakna odvajaju i tvore veći površni petrozni živac. Potom vlakna prolaze kroz dno prednje lubanjske baze i pterigomaksilarnog prostora te tvore sinapse u sfenopalatinalnom gangliju. Nadalje, parasimpatička vlakna se distribuiraju na sluznicu i submukozne strukture granama iz sfenopalatinalnoga ganglija (23). Postganglijska vlakna, osim acetilkolina, sadrže i neuropeptide, poput vazoaktivnoga crijevnog peptida (VIP) i sekretoneurina. Stimulacija parasimpatičkih živaca izaziva prvenstveno žljezdanu sekreciju i određenu vazodilataciju. Simpatička vlakna potječu od hipotalamusa. Ta vlakna tvore sinapse u superiornome cervikalnom gangliju, a zatim putuju karotidnim pleksusom dok se ne pridruže parasimpatičkim vlaknima iz sedmoga kranijalnog živca kako bi formirali Vidianov živac u pterigoidnom kanalu

(24). Simpatička vlakna, za razliku od parasimpatičkih, ne sinaptiraju u sfenopalatinskom gangliju. Simpatički učinci posreduju preko adrenoceptora koji su potaknuti noradrenalinom. Neuropeptid Y je moćan vazokonstriktorski peptid koji se nalazi u simpatičkim neuronima, zajedno s noradrenalinom (25). Stimulacija simpatičkog sustava uzrokuje vazokonstrikciju uz istodobno smanjenje otpora nosnoga dišnog puta.

#### 1.2.1.1.2. Anatomija paranazalnih sinusa

Sinus (lat. luk, uvala, džep) je termin koji se u anatomiji upotrebljava u različitim kontekstima. Paranazalni sinusi (PNS-i) su koštane šupljine obložene sluznicom, a nalaze se, kako samo ime kaže (lat. *para* – pored, *nasus* – nos) uz nosne šupljine. Odrasla osoba ima ukupno razvijeno po osam PNS-ova (četiri para). Nazivaju se sfenoidni (klinasti), frontalni (čeonni), etmoidni (rešetnički) i maksilarni (čeljusni). U daljnjem tekstu koristit će se latinski nazivi koji su standardni u medicinskoj terminologiji, a maksilarni sinus opisan je u posebnom odjeljku.

Sfenoidni sinusi su zračne šupljine unutar tijela sfenoidne kosti i nalaze se ispred klivusa. Lateralna stijenka sfenoidnog sinusa ima niz ispupčenja i žljebova koji odgovaraju nizu vitalnih struktura uključujući kavernozi sinus sa svim žilama (unutarnja karotidna arterija) i kranijalnim živcima (II, III, IV, V1, V2). Optička hijazma i hipofiza nalaze se iznad, a nazofarinks se nalazi ispod sfenoidnog sinusa. Sfenoidni sinus može znatnije varirati veličinom i protezati se bočno između maksilarnog živca te živca pterigoidnog kanala. Volumen mu je oko 10 cm<sup>3</sup> kod muškaraca i oko 8 cm<sup>3</sup> kod žena (26). Sfenoidni sinus otvara se u nosnu šupljinu preko sfenoetmoidnog recessusa.

Frontalni sinusi nalaze se većim dijelom iza grebena obrve. Ušće sinusa nalazi se u prednjem dijelu odgovarajućeg srednjega nosnog hodnika nosa kroz frontonazalni duktus koji prolazi kroz prednji dio etmoida te se naposljetku otvara u semilunarni hiatus u srednjem nosnom hodniku. Volumen pojedinog sinusa je uglavnom između 6 - 7 ml.

Etmoidni sinusi čine celule varijabilne u veličini i broju. Podijeljeni su u prednju i stražnju skupinu, odnosno tzv. „prednje i stražnje etmoide“, a veličinom zauzimaju oko 2 mm– 3 ml prostora. Omeđeni su frontalnom, maksilarnom, lakrimalnom, sfenoidnom i palatinalnom kosti, a od orbite su odijeljeni tankom koštanom lamelom, zvanom *lamina papiracea*.

### Anatomija maksilarnog sinusa

Maksilarni sinusi najveći su paranazalni sinusi u tijelu. Nalaze se u tijelu maksile i imaju tri udubljenja: alveolarno, zigomatično i inferorbitalno. Medijalni zid sastoji se prvenstveno od hrskavice. Ušća za drenažu nalaze se visoko na medijalnom zidu i otvaraju se u *semilunarni hiatus* u nosnoj šupljini. Ušća sinusa nalaze se visoko na medijalnom zidu i prosječnog su promjera 2,4 mm. Zbog položaja ušća je mukocilijarni transport ključan za ventilaciju sinusa jer sama gravitacija ne može učiniti adekvatnu drenažu. Sinus je obložen mukoperiostom. Ova membranozna sluznica naziva se i Schneiderovom membranom koja je po histološkom sastavu bilaminarna membrana sa pseudostratificiranim cilijarnim epitelnim stanicama na unutarnjoj strani i periostom na koštanoj strani.

Infraorbitalni kanal obično se projicira u šupljinu sinusa kao dobro označen greben koji se proteže od krova do prednjeg zida. Sluznice dobivaju svoju postganglijsku parasimpatičku inervaciju od velikoga petroznog živca (grana facijalnog živca). Gornji alveolarni (prednji, srednji i stražnji) živci, grane maksilarnog živca, daju senzornu inervaciju.

Osifikacija maksile počinje u šestom tjednu života. Osifikacija kreće lateralno te se širi medijalno po cijelom nepcu. Maksilarni sinus je prvi sinus koji se počinje razvijati u fetalnom razvoju, već u trećem mjesecu. U petom mjesecu razvoja počinju urastati u nadležeću gornju čeljust. Pri rođenju sinus veličinom odgovara otprilike 7 mm u anteroposteriornom smjeru, 4 mm u visinu i 2,7 mm u širinu. Pneumatizacija sinusa rapidno napreduje od 1. do 8. godine. Konačni rast završava oko 14. godine, a volumen mu je otprilike 15 ml - 20 ml, makar veličina sinusa varira kod ljudi, pa čak i kod iste osobe (27).

#### 1.2.1.1.3. Anatomske varijacije nosne šupljine i paranazalnih sinusa

U najčešće varijacije i deformacije nosne šupljine i PNS-a (poglavito maksilarnog) ubrajamo: deformaciju nosnog septuma, pneumatiziranu i paradoksalno oblikovanu nosnu školjku, Hallerovu celulu i hipoplaziju sinusa.

Deformaciju nosnog septuma često nalazimo u općoj populaciji. U novorođenčadi se nalazi u 10 % slučajeva, dok je kod odraslih osoba prisutna u gotovo 50 % posto populacije (28). Kod deformacije septuma dolazi do devijacije hrskavičnog ili koštanog dijela nosne pregrade, a ako postoje tegobe s disanjem, u obzir dolazi kirurško liječenje.

Pneumatizirana srednja nosna školjka ili lat. *concha bullosa* jedna je od najčešćih anatomskih varijanti zapaženih u bolesnika s KRS-om. Srednja nosna školjka može biti pneumatizirana u



14 % – 53 % populacije (29). Nisu poznati prevladavajući faktori rizika za pneumatiziranu srednju nosnu školjku iako određene studije pokazuju da bi nosna trauma, prethodna operacija, polipi ili infekcija mogli biti predisponirajući faktori.

Paradoksalno oblikovana srednja nosna školjka podrazumijeva obrnutu zakrivljenost srednje nosne školjke usmjerenu medijalno, odnosno prema nosnom septumu. Upravo zbog svog oblika i mogućnosti opstrukcije u području ostiomeatalnog kompleksa smatra se da bi paradoksalno oblikovana srednja nosna školjka mogla biti predisponirajući čimbenik za razvoj rinosinitisa (30). Pojavnost paradoksalno oblikovane srednje nosne školjke nalazimo u rasponu od 10 % do 25 % (31).

Hallerove celule definiraju se kao zračne celule smještene ispod etmoidne bule uz krov maksilarnog sinusa i najnižeg dijela *lamine papiracee* uključujući celule smještene unutar etmoidnog infundibuluma, a poznate su i kao maksilo-etmoidne ili orbito-etmoidne celule. Iako su Hallerove stanice anatomske varijacije u razvoju nosa i paranazalnih sinusa, one su nekada odgovorne za bolesnikove simptome KRS-a i stoga su klinički značajne. Hallerove celule mogu ograničiti pristup maksilarnom sinusu ili prednjim etmoidnim stanicama tijekom endonazalnih postupaka (32).

Incidencija hipoplazije maksilarnog sinusa kreće se između 1,5 % i 10 %. Mnogi pacijenti s aplazijom ili hipoplazijom maksilarnog sinusa su asimptomatski, međutim, neki od pacijenata mogu patiti od kronične glavobolje, bolova u licu i problema s glasom (33). Bolger je u svom radu podijelio hipoplazije maksilarnog sinusa u tri tipa. Podjela je naposljetku i prihvaćena u Europskom dokumentu za naziv anatomske strukture nosa i paranazalnih sinusa (34). Tip I podrazumijeva blagu hipoplaziju maksilarnog sinusa, uredno razvijen *procesus uncinatus* i uredno razvijen etmoidni infundibulum. Tip II označava blagu do umjerenu hipoplaziju maksilarnog sinusa uz hipoplastični ili aplastični *procesus uncinatus* i/ili etmoidni infundibulum. Tip III podrazumijeva izraženu hipoplaziju maksilarnog sinusa koja svodi sinus na veličinu pukotine, a razvoj *procesusa uncinatusa* ne postoji.

#### 1.2.1.1.4. Anatomija usne šupljine, čeljusti i zuba

##### 1.2.1.1.4.1. Anatomija usne šupljine

Usna šupljina predstavlja prvi dio probavne cijevi. Njezina primarna funkcija je da služi kao ulaz probavnog trakta i pokreće probavni proces salivacijom i proguravanjem progutanog bolusa u ždrijelo. Također, služi i kao sekundarni dišni kanal. Usna šupljina je ovalnog oblika i

odvojena je u usno predvorje (lat. *vestibulum*) i pravu usnu šupljinu (35). Gornja i donja usna nalaze se sprijeda, obrazi bočno, dno usta odozdo, orofarinks straga i nepce odozgo. Koštanu osnovu usne šupljine čini parna kost maksile i mandibula. Usna šupljina uključuje usne, gingivu, retromolarni trigon, zube, tvrdo nepce, sluznicu obraza, jezik i dno usne šupljine. Glavne žlijezde slinovnice u uskoj su vezi sa strukturama usne šupljine iako nisu njezin dio.

#### 1.2.1.1.4.2. Anatomija čeljusti

Maksila ili gornja čeljust čini krov usne šupljine, formira dno te čini bočni zid i krov nosne šupljine, obuhvaća maksilarni sinus i sačinjava donji rub orbite. Dvije maksilarne kosti spojene su u srednjoj liniji kako bi tvorile srednju trećinu lica. U srednjoj liniji prednje površine maksile nalazi se prominencija, nazvana prednjom nazalnom spinom. Alveolarni proces maksile sadrži zube uključujući središnje sjekutiće, bočne sjekutiće, očnjake, 2 premolara i 3 molara u odraslih. Korijeni zuba formiraju okomita, valovita uzdiguća na prednjem zidu maksile, a najistaknutiji korijen je onaj očnjaka. Plitke udubine medijalno i lateralno u odnosu na očnjake zovu se *fossa incisiva* i *fossa canina*. Superiorno, maksilarna kost postaje deblja i tvori infraorbitalni rub. Otprilike 5 mm - 7 mm inferiorno od ruba nalazi se infraorbitalni foramen kroz koji prolaze infraorbitalni živac i žile. Infraorbitalni rub se proteže medijalno i prema gore te tvori frontalni proces maksile. Frontalni proces artikulira superiorno s frontalnom kosti, medijalno s nosnom kosti, a posteriorno s lakrimalnom kosti. Glatka orbitalna površina tvori vertikalni prednji lakrimalni greben. Neposredno iza prednjega lakrimalnog grebena nalazi se utor koji tvori nazolakrimalni kanal. Maksila lateralno formira zigomatični nastavak koji artikulira sa zigomom. Posteriorno, slobodni rub tvori prednju granicu inferiorne orbitalne pukotine. Medijalno, orbitalna površina artikulira s etmoidnom i suznom kosti. Na svojoj inferiornoj površini maksila ima vodoravni palatinski nastavak koji čini najveći dio tvrdog nepca. Ispred, u srednjoj liniji artikulacije oba palatinska nastavka nalazi se incizivni kanal koji prenosi nazopalatinski živac i grane većih nepčanih žila.

Mandibula je kost u obliku slova U. To je jedina pokretna kost kostura lica, a budući da sadrži donje zube, njezino je kretanje bitno za mastifikaciju. Sastoji se od tijela i dva ramusa. Tijelo ima dva dijela, alveolarni nastavak i bazu mandibule. Ramusi se sastoje od angulusa te dva nastavka, koronoidni i kondilarni. Nastaje intramembranoznim okoštavanjem. Mandibula se sastoji od dvije hemimandibule spojene u srednjoj liniji vertikalnom simfizom, a u jedinstvenu kost se spajaju u dobi od dvije godine.

#### 1.2.1.1.4.3. Anatomija zuba i periodontalnog tkiva

##### Anatomija zuba

Odrasla osoba ima 32 zuba, po 16 u svakoj čeljusti. Zube u svakoj čeljusti čine: 4 sjekutića (inciziva), 2 očnjaka (kanina), 4 pretkutnjaka (premolar), 6 kutnjaka (molar). Zub se sastoji od dva dijela; krune i korijena. Anatomska kruna zuba je područje koje je pokriveno caklinom iznad cementno-caklinske spojnice. Veći dio krune sastoji se od dentina s pulpnom komorom iznutra. Anatomski korijen nalazi se ispod cementno-caklinske spojnice i prekriven je cementom. Kao i kod krune, dentin čini većinu korijena koji obično ima pulpne kanale. Očnjaci i većina prekutnjaka, osim maksilarnih prvih pretkutnjaka, obično imaju jedan korijen. Maksilarni prvi pretkutnjaci i mandibularni kutnjaci obično imaju dva korijena. Maksilarni kutnjaci obično imaju tri korijena.

Caklina je jedno od četiri glavna tkiva koja čine zub, zajedno s dentinom, cementom i zubnom pulpom. Caklina je najtvrdja i najmineraliziranija tvar u tijelu. Potječe iz oralnog ektoderma, a primarni mineral cakline je hidroksiapatit. Caklina, za razliku od dentina i kosti, ne sadrži kolagen. Oko 95 % cakline sastoji se od minerala, a ostatak čine voda i organski materijal. Caklina se razlikuje u debljini po površini zuba i često je najdeblja na vrhu zuba, do 2,5 mm.

Dentin je tvar između cakline ili cementa i zubne pulpe, a izlučuju ga odontoblasti. Sastoji se većim dijelom od anorganskih materijala, a 30 % čine organski materijali i voda (36). Budući da je mekši od cakline, brže propada i podložniji je širenju karijesa ako se ne liječi pravilno.

Zubna pulpa središnji je dio zuba ispunjen mekim vezivnim tkivom. Sadrži krvne žile i živce koji ulaze u zub iz otvora na vrhu korijena. Duž granice između dentina i pulpe nalaze se odontoblasti koji pokreću stvaranje dentina. Ostale stanice u pulpi uključuju fibroblaste, preodontoblaste, makrofage i T-limfocite (37).

Maksilarni živac, koji je drugi ogranak trigeminalnog živca, nosi osjetna vlakna maksilarnog zubnog luka. Prolazi bočno do kavernoznog sinusa i izlazi iz lubanje preko *foramena rotunduma* u srednjoj lubanjskoj jami, vodeći u pterigopalatinalnu fosu. Ovdje se dijeli na četiri glavne grane, a to su stražnji superiorni alveolarni živac, infraorbitalni živac, zigomatički živac i ganglijske grane do pterigoidnog pleksusa. Infraorbitalni živac tvori dvije grane koje doprinose gornjem zubnom pleksusu. To su prednji superiorni alveolarni i srednji superiorni alveolarni živac. Ostale grane maksilarnog živca su ganglijske grane, zadnji stražnji alveolarni živac i zigomatični živac. Infraorbitalni živac tvori pleksus sa stražnjim superiornim alveolarnim živcem koji je poznat kao superiorni zubni pleksus.

Mandibularni zubi se primarno opskrbljuju donjim alveolarnim živcem koji je grana mandibularnog živca (treća podjela trigeminalnog živca).

Maksilarna arterija opskrbljuje i gornje i donje zube. Maksilarni luk opskrbljuje se pleksusom triju arterijskih grana koje uključuju prednju gornju, srednju gornju i stražnju gornju alveolarnu arteriju. Što se tiče venske drenaže, stražnja, srednja i prednja superiorna alveolarna vena vode krv u pterigoidni venski pleksus.

### Anatomija periodontalnog tkiva

Periodontalno tkivo ili parodont sastoji se od četiri komponente: gingive (zubno meso ili desni), parodontnog ligamenta, cementa i alveolarne kosti.

Gingiva okružuje zube i za razliku od mekih tkiva na usnama i obrazima, većina gingive je čvrsto vezana uz kost. Predstavlja djelotvornu barijeru u nanošenju periodontalnih lezija na dublje tkivo. Gingiva je anatomski podijeljena u dva tipa: slobodnu i pričvrсну gingivu. Pričvrсна gingiva čvrsto prianja na kost dok slobodna gingiva prema zubu tvori žlijeb koji je odijeljen od parodontalnog ligamenta spojnim epitelom, tj. čvrstom vezom sa samim zubom.

Parodontalni ligament prostire se na 100  $\mu\text{m}$  - 400  $\mu\text{m}$  između alveolarne kosti i cementa (38). To je heterogeno tkivo sa širokom opskrbom krvlju, neurološkom mrežom i raznolikošću stanične populacije. Glavna komponenta je kolagen koji je ugrađen u matricu sličnu gelu. Vlakna su raspoređena u posebne skupine s pojedinim funkcijama. Tu se ubrajaju gingivalna, transseptalna, alveolarna, vodoravna, kosa i apikalna vlakna. Druga važna komponenta su oksitalanska vlakna. Stanice parodontalnog ligamenta su stanice slične fibroblastima koje karakterizira proizvodnja kolagena, a imaju i neke osteoplastične karakteristike (39).

Cement je tvar slična kosti koja prekriva korijen zuba. Sastoji se od anorganskog materijala (ponajviše hidroksiapatita), organskog materijala (uglavnom kolagena) i 20 % vode (40). Cement se izlučuje u cementoplastima unutar korijena zuba i najdeblji je u vrhu korijena. Boja mu je žućkasta i mekši je od dentina i cakline. Glavna uloga cementa je da služi kao medij pomoću kojeg se parodontalni ligamenti mogu pričvrstiti na zub.

Alveolarna kost je zadebljani greben kosti koji sadrži zubne alveole na čeljusnim kostima, koje drže zube. Otprilike 2/3 čini anorganski materijal, uglavnom minerali kalcija i fosfata, dok organski dio čini ponajviše kolagen. Stanična komponenta kosti sastoji se od osteoblasta, osteocita i osteoklasta.

## 1.2.2. Fiziologija gornjih dišnih puteva

### 1.2.2.1. Disanje

Prvi kontakt dišnih puteva s vanjskim okruženjem je nosni vestibul (predvorje) koji je, za razliku od preostale nosne šupljine, obložen slojevitim skvamoznim epitelom. Epitel nosnog vestibula prelazi u pseudostratificirani epitel. Vibrise, ili guste dlake bez piloektorskih mišića, filtriraju krute čestice (22). Prednje nosne žlijezde, smještene blizu spoja skvamoznog i respiratornog epitela, luče sluz. Forsirani udah, kao npr. kod njušenja, razlaže čestice na molekularne sastavnice. Nosno predvorje sadrži i termoreceptore koji se ne nalaze u dijelu nosne šupljine obloženom respiratornim epitelom i na stimulaciju mogu dovesti do promjena u otpornosti nosnih dišnih puteva (41). Udisanje toplog zraka dovodi do smanjenja nosnog otpora, dok udahnuti hladni zrak dovodi do suprotnog učinka. Prostor vestibula ujedno je najvažnije područje za osjet nosnog protoka zraka.

Nosna valvula nalazi se posteriorno uz nosni vestibul. Lateralno je omeđena kaudalnim krajem triangularne hrskavice, medijalno septumom, a inferiorno donjim rubom piriformnog otvora i prednjim polom donje nosne školjke. Poprečni presjek iznosi oko  $40 \text{ mm}^2$ , a uzrokuje do 75 % ukupnog otpora u strujanju okolnog zraka do plućnih alveola (42). Nosna valvula usmjerava udahnuti zrak prema gore, ponajviše kroz srednji nosni hodnik, gdje se udisajna brzina zraka približava 18 m/sekundi. Izdah traje duže nego udah, a protok je burniji. Geometrija nosne šupljine učinkovita je za podjelu nosnog protoka zraka na zone visokog smicanja što olakšava brzi prijenos topline i vlaženje iz nosne sluznice (43). Spor turbulentni protok omogućava da inspirirani zrak bude u maksimalnom kontaktu s toplijom nosnom sluznicom te se zrak time zagrijava na oko  $34 \text{ }^\circ\text{C}$  u trenutku kad dosegne nazofarinks. Taj isti mehanizam vlaži zrak tako da se relativna vlaga približava 100 % u nazofarinksu. Nos može izdržati otprilike 20 do 30 litara protoka zraka u minuti. Ako su potrebne veće količine, oralno disanje mora nadopuniti nazalno. Promjene u nosnoj valvuli tijekom septorinoplastike, poput djelomične resekcije triangularnih hrskavica ili niskih bočnih osteotomija, mogu dovesti do izrazitih poteškoća nazalnog disanja.

U zdrave odrasle osobe ukupni otpor nosnoga dišnog sustava ostaje relativno konstantan, ali protok zraka u svakoj nosnoj šupljini varira (tj. kako se protok u jednoj nosnoj šupljini povećava, tok u drugoj se smanjuje) (44). Ova pojava, poznata i kao nosni ciklus, kontrolira simpatički živčani sustav kroz vlakna dubokoga petroznog živca koja se spajaju s vlaknima većeg površnoga petroznog živca (presinaptička parasimpatička vlakna) gdje se distribuiraju

kroz grane sfenopalatinskog ganglija.

Osjetna nemelinizirana nociceptivna C vlakna oslobađaju upalne neuropeptide koji uključuju tahikinine (tvar P i neurokinin A), peptid vezan za gen kalcitonina i peptid koji oslobađa gastrin (45). Oslobađanje ovih neuropeptida stvara vazodilataciju i povećava vaskularnu propusnost. Zabilježeno je povećanje VIP imunoreaktivnih živaca na nosnoj sluznici bolesnika s vazomotornim rinitisom (46).

Osjetni živci prijenosom signala iz sluznice stvaraju senzacije kao što su svrbež i motorički refleksi poput kihanja. Nakon dostatne iritacije osjetilnog receptora dolazi do kihanja, te se glotis i velofaringealni otvori zatvaraju omogućujući povećanje tlaka u donjim dišnim putevima. Ove se strukture naglo otvaraju omogućujući „eksploziju“ zraka kroz nos i usta, u pokušaju da se očisti nosni prolaz. Jednostrana stimulacija nosne sluznice tvarima koje utječu na osjetilne živčane završetke (histamin, kapsaicin itd.) može dovesti do bilateralnih eferentnih refleksa koji se mogu prepoznati po svojem učinku u kontralateralnoj nosnici. Ta se pojava naziva nazonazalnim refleksom. Refleks je centralno posredovan, aferentno putuje drugom granom trigeminalnog živca, a eferentno parasimpatičkim živcima prema žlijezdama i žilama u nosnoj sluznici (47).

Nakon prolaska zraka kroz hoane u epifarinks, zrak se dodatno zagrijava i vlaži te preko tri etaže ždrijela dolazi do grkljana i prelazi dalje u donje dišne puteve.

#### 1.2.2.2. Mukocilijarni transport

Mukocilijarni transport je osnovna funkcija potrebna za očuvanje zdravlja i imunološkog odgovora dišnih puteva (48). Mukocilijarni transportni sustav osigurava odstranjivanje sekretornih čestica iz nosa, sinusa i dišnog puta u cjelini. Ovisi o pravilnoj funkciji cilija i o viskoznosti sluzi. Bitan čimbenik u viskoznosti sluzi je i količina sekrecije mucina te funkcija ionskih kanala u hidratizaciji (49). Cilije uvijek tjeraju sekret u istom smjeru, ali ne ujednačenim ritmom. Za otklanjanje tvari iz nosne sluznice potrebno je 10 min. – 20 min. Smjer u gornjim i donjim dišnim putevima tjera sekret prema ždrijelu gdje se proguta ili iskašlje.

#### 1.2.2.3. Imunološka uloga

Uz protektivnu funkciju sluzi, koja se izlučuje i mehanički čisti, izlučevine dišnih puteva imaju važnu imunološku ulogu. U sekretu nalazimo IgA, IgM, IgG, IgE te enzime kao što su lizozim i laktoferin, protektivni proteini, neutrofili i limfociti. Epitelne stanice mogu djelovati na utjecaj

lokalnih senzornih živaca, na endogene medijatore i izravno na egzogene signale u lumenu dišnih puteva, često kao prvi kontakt domaćina i okoline. U homeostazi sluznice, lokalni iritansi i patogeni se brzo i učinkovito uklanjaju putevima urođenog imuniteta sluznice, bez šireg podraživanja stečenoga imunološkog sustava. Ako dođe do proboja te razine imunosti, epitelne stanice mogu regrutirati održiviji i usmjereniji imuni odgovor interakcijom s preostalim imunološkim stanicama, uključujući dendritičke stanice, makrofage i limfocite (50).

#### 1.2.2.4. Olfakcija

Krov nosne šupljine i područje koje se proteže inferiorno 8 mm do 10 mm duž septuma i srednje i gornje nosne školjke naziva se olfaktornim područjem. Olfaktorni epitel sadrži bipolarne neurone iz prvoga kranijalnog (olfaktornog) živca. Poput nosne sluznice, olfaktorni epitel prekriven je slojem sluzi koji sadrži IgA, IgM laktoferin i lizozim što pomaže u sprečavanju intrakranijalnog ulaska patogena kroz kribriformnu ploču (51). Također, oftalmički i maksilarni ogranak petoga kranijalnog živca sudjeluju u olfakciji. Postoji nekoliko mjesta interakcije, centralna i periferna. Trigeminalni sustav može modulirati aktivnost olfaktornog bulbusa. Reakcije olfaktornih receptora na kemijske podražaje mogu se mijenjati oslobađanjem nekih peptida iz trigeminalnih izvora koji inerviraju olfaktorni epitel. Trigeminalna aktivacija također može utjecati na olfaktornu percepciju posrednim nazalnim trigeminalnim efektima kako bi se smanjila potencijalno štetna izloženost štetnim tvarima promjenom fizičkih uvjeta u okruženju receptora (52). Identificirani su proteini koji se vežu s određenim molekulama i djeluju kao specifični receptori (53). Ti vezivni proteini pomažu u transportu lipofilnih molekula preko hidrofilne sluzi do olfaktornog epitela, a mogu pomoći i u mirisnom transportu do njušnih receptora što je brže od jednostavne difuzije. Zanimljivo je da olfaktorno učenje počinje kod novorođenčadi u prvih 48 sati života (54). Olfaktorni poremećaji mogu nastati iz upalnih uzroka poput rinosinitisa, virusne bolesti ili alergijskog rinitisa. Iako sam izmijenjeni protok zraka koji se nalazi u tim uvjetima može dovesti do stvaranja olfaktornog deficita, u samoj sluznici može stvoriti upalnu reakciju koja onda može dovesti do oštećenja olfakcije (55). Ozljede poput stranih tijela, operacije nosa ili baze lubanje, zatvorene ozljede glave, kongenitalni ili razvojni uzroci kao što su Kallmanov i Turnerov sindrom ili adenoidna hipertrofija, neoplazma nosne ili kranijalne šupljine također mogu dovesti do poremećaja olfakcije.

### 1.2.3. Anatomija i fiziologija donjih dišnih puteva

Donji dišni putevi nakon grkljana započinju trahejom ili dušnikom. Dušnik je tubilirani organ veličine oko 10 cm - 11 cm i širine oko 1,5 cm - 2 cm. U inspiriju, razina bifurkacije nalazi se na razini kralješka T6. Desni glavni bronh je kraći, širi i okomitiji od lijevog bronha, a to se objašnjava embriološkom transformacijom radi koje će hraniti veće plućno krilo. Osim toga, prisutnost aortalnog luka također čini desni glavni bronh okomitijim. Rezultat ovakve anatomske pozicije je veća mogućnost inhalacije stranih tijela u lumenu desnog bronha (56). Bronhi se opskrbljuju bronhijalnim arterijama iz aorte i dreniraju ih *vena azygos* s desne strane i *vena hemiazygos* s lijeve strane, a manji dio drenaže odvija se plućnim i bronhijalnim venama. Glavni bronhi nastavljaju se u plućne lobuluse, dva s lijeve strane i tri s desne. Bronhi se dijele na bronhiole i na kraju dovode i odvođe plinove do alveola koje čine osnovnu plućnu jedinicu. Ljudska se pluća sastoje od otprilike 480 milijuna alveola. U jednoj acinarnoj jedinici postoji više od 10 000 alveola (57).

Mukocilijarni transport, kao i kod gornjih dišnih puteva, mehanizam je zaštite i služi za mehaničko čišćenje, a smjer transporta je prema orofarinksu. Mukocilijarni transport ne odvija se u terminalnim bronhiolima. U tom području zaštitnu ulogu imaju makrofagi koji svojom aktivacijom mogu pokrenuti imunološki odgovor.

### 1.3. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNOG RINOSINUITISA

Unatoč sve većem znanju o KRS-u, njegova patogeneza ni danas nije u potpunosti jasna. Različiti etiološki čimbenici mogu pridonijeti razvoju KRS-a, kao što su stvaranje biofilma, promjene u sastavu mikrobioma, disfunkcija epitelne barijere, alergije, nedostaci urođene imunosti i drugi, dok upalni obrasci uvelike variraju. Stoga je liječenje KRS-a često izazovno. Jedan od čimbenika u nastanku KRS-a je poremećena ravnoteža između vanjskih čimbenika i lokalnih ili sistemskih obrambenih mehanizama bolesnika. Glavni lokalni uvjeti za urednu funkciju paranazalnih sinusa su: prohodni ostiometalni kompleks (OMC) i fiziološki mukocilijarni transport uz uredno stvaranje sekreta. Pri opstrukciji OMC-a dolazi do patofiziološke kaskade koja rezultira smanjenim tlakom kisika, acidifikacijom sekreta te pojačava cilijarnu disfunkciju tvoreći negativni tlak i nastanak upale. KRS se histološki odlikuje pojačanom fibrozom, hiperplastičnom bazalnom membranom i kolagenim vlaknima, prodorom mononukleara, umnažanjem vrčastih stanica i manjim subepitelijalnim oticanjem (58).



### 1.3.1. Alergija

Smatra se da su alergijske bolesti, posebno upalni procesi posredovani IgE-om, poput alergijskog rinitisa, poticajni faktor u razvoju KRS-a. Obrazloženje je da upala sluznice izazvana alergijom može dovesti do opstrukcije PNS-a i tako do sekundarne infekcije. Iako je povezanost alergije s KRS-om intenzivno proučavana, točan odnos i dalje je slabo razumljiv. U pregledu literature Marcusa i sur. (59) identificirano je osamnaest studija koje su analizirale povezanost između alergije i KRS-a s nosnom polipozom. Deset studija je pokazalo pozitivnu povezanost, sedam nije pokazalo povezanost, a jedno istraživanje pokazalo je dvosmislene nalaze. U istom istraživanju proučavan je odnos između alergije i KRS-a bez nosne polipoze, gdje je identificirano devet studija. Četiri su pokazale povezanost između alergije i KRS-a bez nosne polipoze dok pet studija nije pokazalo povezanost. Povezanost između alergije i KRS-a i dalje ostaje diskutabilna čak i kada se bolesnici podtipiziraju po širokim fenotipskim kategorijama.

### 1.3.2. Biofilm

Jedan od potencijalnih uzroka upale u KRS-u je infekcija mikroorganizmima koji se infiltriraju i umnožavaju u pogođenom tkivu. Općenito govoreći, upala je odgovor stanica i tkiva na mikroorganizme i svojim prisustvom stimulira oporavak oštećenog tkiva. U etiologiji KRS-a često se govori o biofilmu, posebice kod rekalcitrantnih oblika KRS-a (60). Razvoj mikrobnog biofilma složen je proces. U početku se zasebne bakterije adheriraju na površinu i tvore mikrokolonije. Početno spajanje formirano je slabim van der Waalsovima silama. Nakon što se vežu bakterije počinju razmnožavati i lučiti izvanstanični matriks sastavljen od polisaharida, nukleinskih kiselina i proteina. Ova matrica štiti biofilm od štetnih čimbenika u okolišu. Nakon što sazriju bakterije unutar biofilma transkribiraju DNK sinkronizirano pokazujući karakteristike višestaničnog organizma koji kolonizira tkiva domaćina. Alergijski gljivični KRS nalazi se u podgrupi KRS-a i bolesnici tada razvijaju alergijsku reakciju na gljivičnu infekciju posredovanu IgE-om.

### 1.3.3. Superantigen

Hipoteza o superantigenu govori da superantigenski egzotoksini koje proizvode bakterije porodice *Staphylococcaceae* pojačavaju lokalne eozinofilne odgovore putem niza mehanizama

potičući nastajanje polipa. Ti toksini djeluju aktivirajući masivan i nekontrolirani imunološki odgovor aktivirajući čak 30 % populacije T stanica u oboljelih pojedinačno, u odnosu na 0,001 % koji se aktivira u normalnom imunološkom odgovoru specifičnom za antigen (61). Potom se vežu na receptor T stanica izvan mjesta za vezanje antigena, kao i za antigen prezentirajuće stanice humanog leukocitnog antigena (HLA) klase II. Ovim mehanizmom superantigeni zaobilaze normalne korake prepoznavanja antigena i potiču proliferaciju poliklonalnih T limfocita te masovno oslobađanje citokina koji u slučaju tipičnih nosnih polipa imaju snažnu Th2 komponentu. Mnogo drugih tipova stanica je pogođeno, uključujući B stanice, što rezultira lokalnim poliklonalnim IgE odgovorom u nosnim polipima (62,63).

#### 1.3.4. Cilijarna diskinezija

Cilijarna diskinezija čini mali postotak bolesnika s KRS-om kod kojih je prisutan smanjeni mukocilijarni transport, a najčešći genetski uzrok je cistična fibroza. Čak i u bolesnika bez temeljnoga genetskog poremećaja koji uzrokuje cilijarnu diskineziju, normalno mukocilijarno transportno vrijeme od 10 do 20 minuta značajno se produžuje kada je prisutan KRS (64). Povišeno mukocilijarno transportno vrijeme otkriveno je kod većeg broja bolesnika s virusom humane imunodeficijencije (65).

#### 1.3.5. Okolišni čimbenici

Okolišni čimbenici svojim djelovanjem također mogu potaknuti ili pojačati KRS. Onečišćenje zraka, rad u industriji s puno prašine i prisutnost dima ili ozona potiču kompleksne patofiziološke procese koji u konačnici oštećuju respiratorni epitel. Epidemiološka studija provedena u Njemačkoj pokazuje veću pojavnost KRS-a kod populacije u gradovima, koja se objašnjava dugotrajnim izlaganjem onečišćenom zraku (66). KRS se također češće pojavljuje u aktivnih i pasivnih pušača (67).

#### 1.3.6. Specifični odgovor domaćina

KRS je najvjerojatnije dijelom uzrokovan i pretjeranim odgovorom domaćina. Sluz dišnih puteva, mukocilijarni sustav i uski spojni kompleks između epitelnih stanica čine mehaničku barijeru pri kontaktu s vanjskom okolinom i djeluju na ograničavanje stimulacije imunološkog sustava stranim tijelom. Ovu mehaničku barijeru podupire urođeni imunološki sustav koji se

dijelom sastoji od endogenih antimikrobnih tvari koje izlučuju „bazalno“ ili inducirano na različite podražaje u nosnoj sluzi. Ipak, ako je strani patogeni podražaj dovoljno jak, pokrenut će stečeni imunološki odgovor s visoko specifičnom T i B proliferacijom. Trenutno postoje dvije teorije vezane uz odgovor domaćina: eikozanoidna teorija i teorija imunodne barijere (68).

### 1.3.7. Mikrobiološki uzročnici kroničnog rinosinuitisa

Za razliku od konsenzusa mikrobiološke struke u ARS-u, u stručnim krugovima postoji neslaganje u pogledu mikrobiologije KRS-a. Neka od dvojbena pitanja u literaturi uključuju: različite metode koje se koriste za uzimanje uzoraka sinusne šupljine, neuspjeh u sterilizaciji područja kroz koji prolazi troakar ili endoskop, različite lokalizacije iz kojih se uzima uzorak brisa (npr. etmoidna bula, maksilarni antrum, srednji nosni hodnik itd.), nemogućnost kvantificiranja broja bakterija, prisutnost nazalnih polipa te vrijeme transporta kulture i način uzgoja kulture. Međutim, većina studija govori kako su najčešći mikroorganizmi u KRS-u *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* i anaerobne gram-negativne bakterije (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus spp*). Od aeroba često su prisutni i *M. Catarrhalis* i *Haemophilus spp*, no mnogo rjeđe no što je slučaj u ARS-u (69).

Enterotoksin *Staphylococcus aureus* pobuđuje jaki odgovor imunološkog sustava uz povišenu koncentraciju eozinofila i IgE-a.

Gljivice su sveprisutni organizmi koji se često nalaze u paranazalnim sinusima i nosnim šupljinama, a bolest uzrokuju samo u rijetkim slučajevima kada je pacijent imunokompromitiran ili u područjima gdje vladaju sparni i vlažni vremenski uvjeti. Postoje dvije forme gljivičnog rinosinuitisa, invazivni i neinvazivni. Invazivni gljivični rinosinitis je kod imunokompromitiranih bolesnika akutna (često i fulminantna) i progresivna bolest dok kod zdrave populacije poprima kronični tijek. Kronični invazivni rinosinitis uzrokovan je gljivicama *Mucor*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Candida*, *Sporothrix schenckii* i *Pseudallescheria boydii* (70).

### 1.3.8. Etiologija i patofiziologija kroničnoga odontogenog rinosinuitisa

Etiologija KORS-a razlikuje se od ostalih oblika KRS-a i često je rezultat jatrogenih ozljeda mukoperiosta ili Schneiderove membrane maksilarnog sinusa (71). Stomatološki postupci poput ekstrakcije zuba (nekada uz nastajanje oroantralnih fistula), postavljanja maksilarnog zubnog implantata, *sinus-lift* zahvata („podizanje sinusa“), ostanka stranih tijela u sinusu po

intervenciji, ortognatske kirurgije i kirurgije rasejepa nepca povezani su s nastankom ORS -a. Ostali potencijalni uzroci bolesti uključuju bolest periodonta, traumu maksilarne kosti, odontogene ciste, neoplazme i druge upalne procese u području periodontalnog tkiva (8).

S obzirom na blizinu zuba i periodontalnog tkiva, bolest praktički uvijek prvo zahvaća maksilarni sinus. Anatomski, bitna je udaljenost između korijena zuba i dna maksilarnog sinusa zbog patofiziološkog širenja bolesti *per continuitatem*. Jedno od učinjenih mjerenja koja pokazuju anatomske odnose u čeljusti, bio je i CT učinjen na kadaverima gdje je mjerena udaljenost između dna maksilarnog sinusa i zuba gornje čeljusti (72). Apeks meziobukalnog korijena drugog kutnjaka, koji je najbliži maksilarnom sinus, prosječno je bio udaljen oko 2 mm. U istom istraživanju, blizina zubnih korijena dnu maksilarnog sinusa od najbližih do najudaljenijih bila je redoslijedom: drugi kutnjak, prvi kutnjak, treći kutnjak, drugi pretkutnjak, prvi pretkutnjak, očnjaci. Mjerenja potvrđuju činjenicu da se kutnjaci nalaze bliže maksilarnom sinus od drugih zuba i ova anatomska veza ih predisponira da u najvećem broju slučajeva svojom patologijom uzrokuju KORS. Unatoč najvećoj blizini drugog kutnjaka u odnosu na maksilarni sinus, literatura pokazuje kako je najčešći uzrok KORS-a patološki proces prvog kutnjaka, 22,5 %. Iza njega slijedi treći kutnjak sa 17,2 %, a već spomenuti drugi kutnjak uzrok je u samo 4 % slučajeva. Drugi zubi također mogu sudjelovati u nastajanju KORS-a, no puno rjeđe. Otprilike samo 7 % slučajeva nije povezano s kutnjacima, a otprilike 90 % od spomenutih vezano je za pretkutnjake, a ostalih 10 % za očnjake (16). Prema istom istraživanju, provedenom na uzorku od 770 ispitanika, najčešći uzroci ORS-a bili su jatrogeni (55 %). Ostali najčešći uzroci su periodontitis (40 %) i odontogene ciste (6 %).

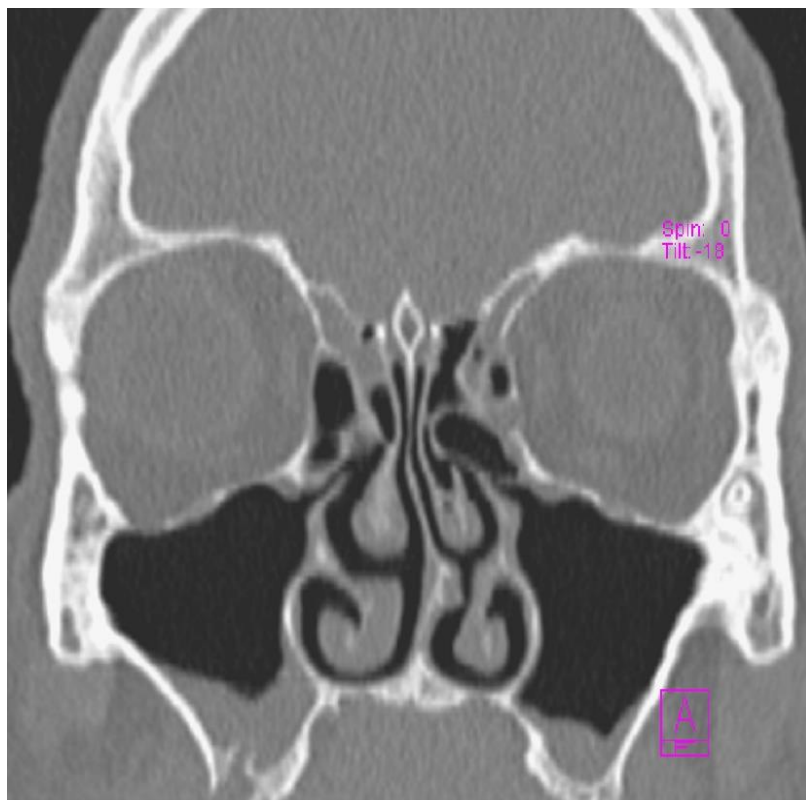
Infekcija endodonta obično je rezultat širenja zubnog karijesa u zubnu pulpu što rezultira pulpitisom i apikalnom infekcijom. Drugi način infekcije je kronični periodontitis koji se pojavi u nastanku kronične infekcije zubne alveole. Rezultirajuća upala dovodi do upale sluznice i izmijenjene mukocilijarne funkcije u maksilarnom sinus. Poremećena mukocilijarna funkcija rezultira otežanim transportom sluzi, histološkim oštećenjem sluznice, blokadom sinusnih ušća i u konačnici bakterijskom infekcijom i upalom (73). Kondrashev i sur. (74) utvrdili su je da je vrijeme mukocilijarnog transporta u odontogenoj bolesti smanjeno u odnosu na neodontogenu bolest, što ukazuje da je oslabljena funkcija cilijarnog epitela.

Zanimljiv je podatak da su biopsije sluznice bolesnika s ORS-om, koji su bili podvrgnuti operaciji sinusa, pokazale da su epitelne stanice degenerirane, smanjenog volumena i deskvamirane. Kod bolesnika su nađeni i znakovi inhibicije proliferacije stanice, oštećenja zaštitnih mehanizama stanice i prevladavanje makrofaga i limfocita u infiltratu (75). Poboljšanje oralne higijene kroz razne javnozdravstvene kampanje i povećana svijest smanjili

su učestalost periodontalne bolesti, međutim, povećanje stope invazivne stomatološke kirurgije, uključujući liječenje zubnim implantatima, povezane su s porastom stope jatrogenih uzroka rinosinuitisa (76).

#### 1.3.8.1. Oroantralna fistula

Oroantralna fistula je patološka komunikacija između usne šupljine i maksilarnog sinusa. Ovisno o lokaciji može se klasificirati kao alveolo-sinusna, palatalno-sinusna i vestibulo-sinusna (77). Ova vrsta komunikacije nastaje uglavnom nakon vađenja stražnjih maksilarnih zuba zbog uskog anatomskog odnosa između korijena molarnih i premolarnih zuba i dna sinusa. Osim po ekstrakciji zuba, fistula može nastati i nakon uklanjanja maksilarnih cista, benignih ili malignih tumora ili trauma. Oroantralna fistula je češća kod muškaraca nego kod žena. Pri odabiru odgovarajuće terapije mora se voditi računa o širini, epitelizaciji i prisutnosti ili odsutnosti infekcija. Većina manjih komunikacija, promjera 1 mm - 2 mm, zarastaju spontano u odsutnosti infekcije. Kada su kronični defekti oroantralne fistule veći od 5 mm i traju dulje od 3 tjedna, potrebna je sekundarna kirurška intervencija.

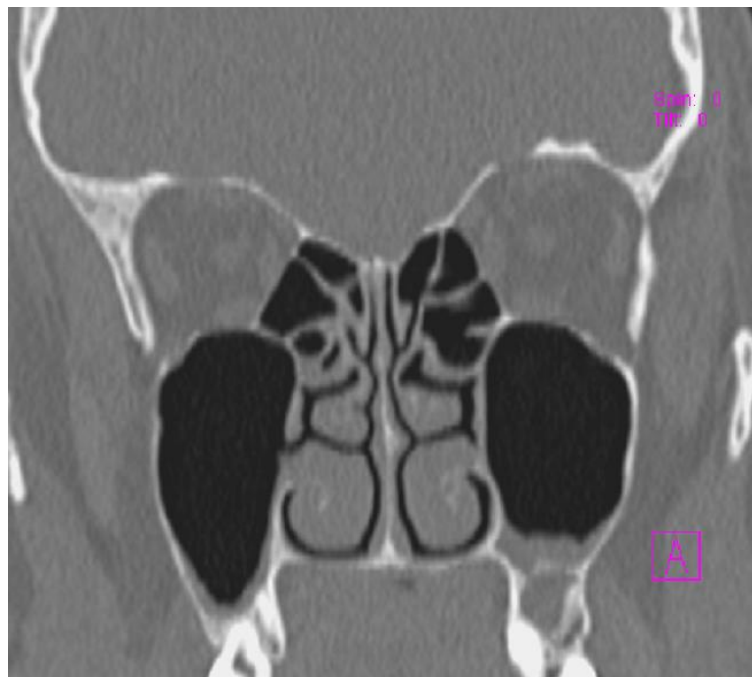


Slika 1. 50 - godišnji bolesnik s KORS-om i oroantralnom fistulom desnoga maksilarnog sinusa

### 1.3.8.2. Periapikalni proces

Periapikalni proces razvija se kao posljedica bolesti pulpe uzrokovana bakterijskom infekcijom. Obično se dijagnosticira tijekom rutinskoga stomatološkog radiografskog pregleda ili nakon akutne boli u zubu. Većina periapikalnih lezija (> 90 %) može se klasificirati kao zubni granulomi, radikularne ciste ili apscesi. Učestalost cista unutar periapikalnih lezija varira između 6 % i 55 %. Pojava periapikalnih granuloma kreće se između 9,3 % i 87,1 %, a apscesa između 28,7 % i 70,07 % (78). Prihvaćeno je mišljenje da se sve upalne periapikalne lezije u početku moraju liječiti konzervativnim nekirurškim zahvatima. Definitivna dijagnoza ciste može se postaviti samo histološkim pregledom. Međutim, preliminarna klinička dijagnoza periapikalne ciste može se postaviti na temelju sljedećih kriterija: periapikalni proces uključuje jedan ili više avitalnih zuba, veći je od 200 mm<sup>2</sup>, radiografski se vidi kao dobro definirano radiolucentno područje omeđeno tankom radioprozirnom linijom i stvara tekućinu žućkastobijele boje nakon aspiracije ili drenaže (79).

Krajnji cilj endodontske terapije trebao bi biti sanacija zuba bez kirurške intervencije, a kirurška intervencija preporučuje se samo nakon neuspjeha nekirurških tehnika (80). U literaturi se nalazi podatak o uspjehu od oko 85 % nakon endodontskog liječenja zuba s periapikalnim procesom (81).

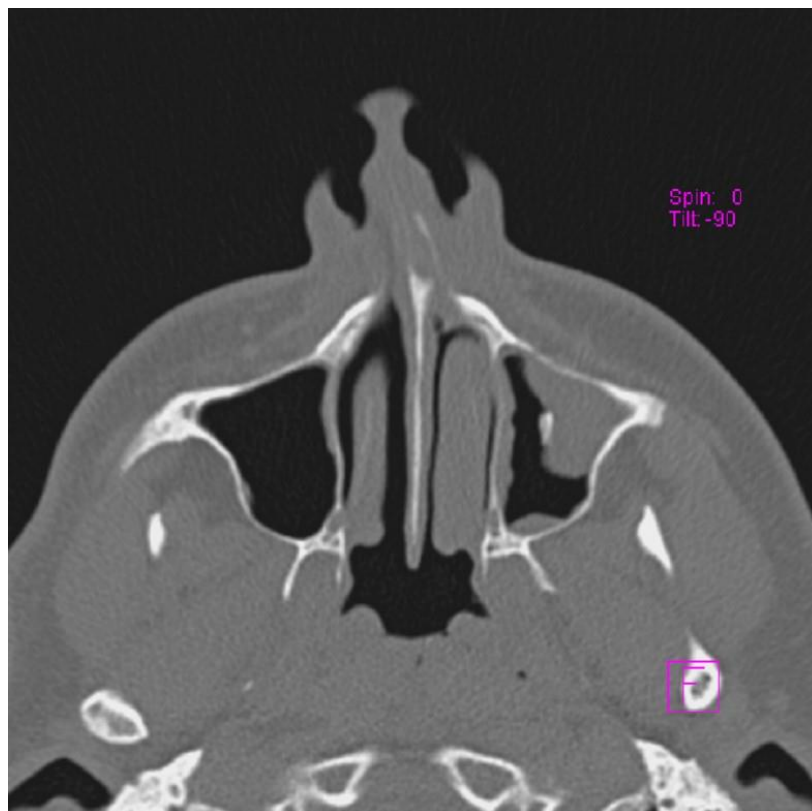


Slika 2. Periapikalni proces prvog kutnjaka sa sluzničkim promjenama u lijevom maksilarnom sinusu

### 1.3.8.3. Strano tijela u maksilarnom sinusu

Strana tijela maksilarnog sinusa rijetka su pojava, a većina ih se u sinus uvodi jatrogeno (60 %). Strana tijela obično su zubnog porijekla, nastala sekundarno nakon manipulacije ili oroantralne fistule (82). Najčešće su to dijelovi korijena, zubni implantati, grafitirani materijali, smjesa cinkovog oksidom-eugenola, punjenje amalgamom i gutaperkom. Često se oko stranog tijela nakupljaju kalcijev fosfat, kalcijev karbonat i magnezij te se ta tvorba naziva antrolitom zbog nakupljanja tvrdih, kalcificiranih soli.

Iako neka strana tijela ostaju asimptomatska, druga rezultiraju KORS-om zbog invazije visoko virulentnih bakterija iz usne šupljine u sinus (83).



Slika 3. Bolesnik sa stranim tijelom u lijevom maksilarnom sinusu (fragment korijena prvog kutnjaka)

### 1.3.8.4. Cista maksile

Maksilarne ciste su patološke šupljine s ograničenim tekućim sadržajem koji ispunjava cijelu cistu ili njezin dio (84). Ciste se najčešće nalaze na dnu maksilarnog sinusa. Izgledom i

veličinom ciste značajno variraju. Cistične lezije su benigne i ponekad asimptomatske, no neke imaju tendenciju rasta na štetu drugih okolnih struktura tako da se kao metoda liječenja preporuča kirurški tretman. Uglavnom se provodi marsupijalizacija lezije (Partsch I), enukleacija (Partsch II) ili njihova kombinacija (85).

#### 1.3.8.5. Komplikacije po ekstrakciji zuba

Ova klasifikacija podrazumijeva sve neželjene događaje koji u konačnici mogu uzrokovati KORS isključujući oroantralnu fistulu koja je zasebna kategorija. Podrazumijeva obavezni diskontinuitet Schneiderove membrane uz anamnestički podatak o ekstrakciji zuba (86). U komplikacije se ubrajaju zaostali korijen, alevolarni osteitis, kontinuirana upala periodontalnog tkiva i dr.

#### 1.3.8.6. Mikrobiološki uzročnici kroničnoga odontogenog rinosinitisa

Mikrobiološka istraživanja pokazuju da uzorci pribavljeni u pacijenata s KORS-om sadrže polimikrobnu floru te da su anaerobi i aerobi prisutni u većine pacijenata (87). Najčešće izolirane bakterije su gram-negativni anaerobi, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus sp.* i bakterije iz porodice *Enterobacteriaceae* (88). Zirk i suradnici (71) pregledali su nalaze 121 bolesnika i primijetili kako 70 % sadrži anaerobe, a 30 % pokazuje aerobe. Najveću osjetljivost pokazali su na piperacilin (93,9 %) i ampicilin (80 %) u kombinaciji s inhibitorom  $\beta$ -laktamaze, potom na cefotaksim (78 %), cefuroksim (69 %), i klindamicin (50 %). Florokinoloni, posebice moksifloksacin (86 %) i ciprofloksacin (62 %), te tetraciklini (63 %) su bili alternativne opcije liječenja u bolesnika alergičnih na penicilin.

### 1.4. DIJAGNOSTIKA KRONIČNOG RINOSINUITISA

Anamneza je kliničarima, kao i kod većine drugih bolesti, iznimno važan dio repertoara dijagnostike bolesti. Kao što je ranije napomenuto, EPOS-ove smjernice nam pružaju kriterije u dijagnostici, a oni su: prisutnost dvaju ili više simptoma od kojih jedan mora biti nosna začepljenost/opstrukcija ili nosna/postnazalna sekrecija uz bol/pritisak u licu i gubitak ili smanjenje osjeta mirisa. Također, potrebni su i objektivni znaci upale na endoskopiji nosa i/ili CT-u paranazalnih sinusa. Da bi bolest proglasili kroničnom, trajanje mora biti minimalno 12 tjedana, bez povlačenja svih simptoma.



## 1.4.1 Simptomatologija kroničnog rinosinuitisa

U literaturi vezanoj uz KRS nalazimo mnoštvo opisanih simptoma, a najčešći su: nosna opstrukcija, nosna i postnazalna sekrecija, bolnost i nelagoda lica, glavobolja i hiposmija/anosmija (više kod nosne polipoze), kronični neproduktivni kašalj (prvenstveno u djece), grlobolja, halitoza, slabost, umor, gubitak apetita, pogoršanje astme, bol gornjih zuba, poremećaji vida, kihanje, punoća ušiju, promjena osjeta okusa, temperatura i dr.

AAOHNS definirao je najčešće simptome KRS-a podijelivši ih na glavne i sporedne (9). Glavni simptomi su: bolnost/pritisak u licu, napuhnutost u licu, nosna začepjenost, nosna/postnazalna sekrecija, smetnje mirisa (anosmija, hiposmija), temperatura (samo u prisutnosti drugoga glavnog simptoma), dok su sporedni: glavobolja, temperatura (ne u akutnoj bolesti), halitoza, umor, bol zuba, kašalj, bol/pritisak/punoća u uhu.

Učestalost simptoma razlikuje se u različitim autora, kod Hirscha i sur. istraživanje je pokazalo sljedeću prevalenciju simptoma kod KRS-a: postnazalna sekrecija (36,2 %), nosna opstrukcija (27,0 %), pritisak u licu (12,6 %), gubitak mirisa (9,4 %), bolnost lica/glavobolja (9,1 %) i nosna sekrecija (6,5 %). Bolnost i pritisak u licu bili su prisutniji od gubitka mirisa sve do grupe ispitanika do 59. godine. Među starijima od 70 godina gubitak mirisa bio je češći (13,6 %) nego bolnost (5,0 %), pritisak (5,8 %) i nosna sekrecija (6,6 %) (89).

Bhattacharyyino istraživanje (90) prikazano je u sljedećoj tablici.

Tablica 2. Učestalost simptoma po Bhattacharyyi

	<b>SIMPTOMI</b>	<b>FREKVENCIJA (% bolesnika)</b>
<b>GLAVNI SIMPTOMI</b>	• nosna/postnazalna sekrecija	70,9 – 82
	• nosna začepjenost	83,5 – 94
	• napuhnutost u licu	79,1 – 85
	• bolnost u licu	77,9 – 83
	• smetnje mirisa	63 – 65,8
<b>SPOREDNI SIMPTOMI</b>	• glavobolja	71,5 – 83
	• bol/pritisak u uhu	68 – 58,2
	• halitoza	38,6 – 53
	• bol zuba	41,8 – 50
	• kašalj	53,8 – 65
	• temperatura	33 – 38,2
	• umor	66,5 – 84

Gledajući proširenost, simptome dijelimo na lokalne, regionalne i sistemske (*Tablica 3.*).

Tablica 3. Podjela simptoma u odnosu na njihovu proširenost

<b>LOKALNI SIMPTOMI</b>	<b>REGIONALNI SIMPTOMI</b>	<b>SISTEMSKI SIMPTOMI</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nosna začepljenost</li> <li>• nosna sekrecija</li> <li>• postnazalna sekrecija</li> <li>• gubitak/smanjenje osjeta mirisa</li> <li>• bolnost/pritisak u licu</li> <li>• napuhnutost lica</li> <li>• glavobolja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kašalj</li> <li>• halitoza</li> <li>• bol zuba</li> <li>• bol u uhu</li> <li>• promuklost</li> <li>• bronhospazam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vrućica</li> <li>• umor</li> </ul>

Upalne promjene kod KRS-a praćene su edematoznom sluznicom i ponekad sekretom u nosnim kavumima i PNS-ima. Nosna opstrukcija nije specifični simptom jer može biti uzrokovana drugim bolestima kao što su devijacija septuma ili alergijski rinitis. Glavobolja uz odsutnost drugih simptoma, posebice ako nije lokalizirana u području lica, rijetko ima uzrok u bolestima PNS-a. Hirsch i sur. sugeriraju da samo 9,1 % bolesnika zahvaćenih KRS-om navodi ovaj simptom, s tim da se bol pojavljuje obično i samo tijekom akutne egzacerbacije (89).

Olfaktorna disfunkcija (anosmija, hiposmija) po nekim se istraživanjima nalazi kod otprilike 60 % – 80 % bolesnika koji pate od KRS-a. Etiologija gubitka mirisa povezanog s KRS-om je multifaktorijalna i javlja se zbog kombinacije lokalizirane upale sluznice i mehaničke opstrukcije njuha, a može biti značajnija u slučaju rascjepa usne i nepca ili drugih strukturnih abnormalnosti (91).

Poremećaj spavanja česta je pritužba bolesnika s KRS-om što utječe na njihovo mentalno i fizičko zdravlje i rezultira oslabljenom kvalitetom života. Iako je nosna opstrukcija povezana s poremećajem spavanja, čini se da je opseg poremećaja spavanja kod KRS-a veći od očekivanog na temelju isključive mehaničke blokade dišnih puteva. Moguće je da upala nosa i PNS-a uvelike pridonose poremećaju spavanja. Međutim, ova hipoteza nije u potpunosti potvrđena te još uvijek postoji nedostatak studija koje su istražile mehanizme ovog simptoma KRS-a (92).

Dijagnosticiranje KRS-a samo na temelju simptoma nije se pokazalo u potpunosti pouzdanim.

Studija na 125 bolesnika kod kojih je dijagnoza KRS- a temeljena isključivo na simptomima pokazuje da 40 % bolesnika nema objektivnih promjena na CT nalazima koje bi potvrdile dijagnozu (93). Istraživanje GA2LEN pokazalo je da 61,7 % bolesnika sa simptomatskim kriterijima KRS- a ima pozitivan nalaz endoskopije koji je potvrdio dijagnozu, međutim, 38 % pacijenata koji nisu imali simptomatske kriterije za KRS, imalo je pozitivan nalaz endoskopije (94). Bhattacharyya i Lee u studiji od 202 bolesnika pokazuju da 50,6 % bolesnika s ispunjenim simptomatskim kriterijima za KRS nije imalo ni CT ni endoskopski nalaz koji bi potvrdio KRS (95). Kada su koristili pozitivni endoskopski nalaz ili nalaz CT- a kao mjerilo, pokazalo se da u dijagnostici KRS-a simptomi imaju osjetljivost 89 % i specifičnost 12 %.

#### 1.4.1.1. Posebnosti simptomalogije kroničnoga odontogenog rinosinuitisa

Prema istraživanju Williamsa i Simela manji broj pacijenata (29 %) prijavljuje bol zuba u anamnezi i simptom nije dovoljno specifičan za dijagnozu KORS-a (96). Zbog češćeg anaerobnoga bakterijskog profila u ORS-u, očekivala bi se i kakosmija, no samo 48 % pacijenata u istom istraživanju je prijavilo tegobu. Najčešći simptom prijavljen u istraživanju Longhinija i sur. (97) bila je začepjenost nosa, koja je iznimno nespecifičan simptom i često najčešći simptom u velikom broju različitih patologija koje utječu na nos. Unatoč nespecifičnim kliničkim simptomima OMS-a, prema istom istraživanju jednostranost bi trebala izazvati sumnju na OMS.

U radu Matsumota i sur. (98) spominje se da se OS može prezentirati i bez simptoma, no nameće se pitanje može li se nešto uopće proglasiti rinosinitisom ako je bolest asimptomatska. Uspoređujući literaturu, teško je govoriti isključivo o kroničnom obliku ORS-a jer većina objavljenih radova koristi termin ORS bez navoda o duljini trajanja simptoma.

#### 1.4.2. Procjena intenziteta simptoma i kvalitete života u bolesnika s kroničnim rinosinitisom

Opterećenje bolesti i utjecaj na svakodnevnu aktivnost pacijenta, radnu produktivnost i ukupnu kvalitetu života (QoL – eng. *Quality of Life*) ne smiju se zanemariti u bolesnika s KRS-om, posebno u slučajevima koji se teško liječe. Kako bi se precizno procijenila opterećenost bolesti u bolesnika s KRS-om, tijekom posljednjih godina dizajnirano je i potvrđeno više HRQL (eng. *Health Related Quality of Life*) upitnika specifičnih za bolest. Ovi se upitnici fokusiraju na simptome i na to kako oni utječu na svakodnevni život pacijenata, emocionalno stanje i općeniti QoL (99). Upitnici o kvaliteti života ispunjavaju četiri psihometrijska kriterija, a to su: valjanost

(*validity*), pouzdanost (*reliability*), osjetljivost na promjenu (*responsiveness*) i izvodljivost (*feasibility*).

U području rinologije, najčešće upotrebljavani upitnici HRQL-a su *Sinonasal Outcome Test* (SNOT), *Chronic Sinusitis Survey* (CSS), *Rhinosinusitis Symptom Inventory* (RSI) i *Rhinosinusitis Outcome Measure-31* (RSOM-31).

Među raznim mjerenjima ishoda specifičnih za bolest u KRS-u, upitnik *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT)-22 široko je prihvaćen i korišten u mnoštvu studija čak i prije nego što su ga Hopkins i sur. validirali 2009. godine. SNOT-22 je pouzdan upitnik, može se koristiti za olakšavanje kliničke prakse i validiran je na više jezika uključujući i hrvatski. Upitnik je isto tako prikladan u procjeni uspjeha kirurškog zahvata na sinusima (100). SNOT-22 su koristili Britansko udruženje otorinolaringologa (*British Association of otorhinolaryngologists –Head and Neck Surgeons*) i Englesko udruženje kirurga (*Royal College of Surgeons of England*) 2003.godine kako bi proveli multicentrično nacionalno istraživanje o KRS-u s nosnom polipozom i bez nje na 3128 bolesnika (101). Upitnik se pokazao laganim za uporabu i dobrim u aspektima pouzdanosti, valjanosti i osjetljivosti na promjenu. Također, prema smjernicama EPOS-a, test SNOT-22 ima primat kod preporuka upitnika za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem u bolesnika s KRS-om. U upitniku bolesnici ocjenjuju težinu svojih simptoma na Likertovoj ljestvici koja ima šest stupnjeva (od 0 do 5), pri čemu 5 označava izrazito teške simptome dok 0 označava izostanak simptoma. Uz bodovanje svih ponuđenih simptoma, kvačicom posebno označuju 5 simptoma koje smatraju da su im najvažniji. Upitnik SNOT-22 je nastao modifikacijama upitnika *Rhinosinusitis Outcome Measure-31* (RSOM-31). RSOM-31 je upitnik od 31 pitanja koja su razvrstana u sedam domena simptoma: tegobe s nosom, očima, ušima, spavanjem te opći, emocionalni i funkcionalni simptomi (102). Simptomi se boduju od 0 do 5, a najveći mogući RSOM-31 zbroj iznosi 155.

Kako bi se optimizirao RSOM-31, konstruiran je *Sino-Nasal Outcome Test-20* (SNOT-20), koji je zapravo skraćena verzija upitnika RSOM-31 s 20 pitanja koja obuhvaćaju nosne, sinusne i opće simptome (103). *Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22) je proširena verzija upitnika SNOT-20 s dodatkom dva važna pitanja specifična za sinusne bolesti (nosna začepjenost i smetnje mirisa) pa sadržava ukupno 22 pitanja koja mogu utjecati na HRQL.

Vizualna analogna skala (VAS) je psihometrijski mjerni instrument koji se široko rasprostranjen u području rinologije (i šire) kako bi subjektivno kvantificirao težinu simptoma pacijenata. Izvorno dizajniran da više osoblje procjenjuje produktivnost radnika, VAS je šezdesetih godina dobio veću pozornost u medicini i društvenim znanostima (104). U VAS-u se nalazi vodoravna linija od 10 cm s riječima na svakom kraju koje predstavljaju ekstreme percepcije tegobe.

Pacijenti moraju naznačiti točku na crti koja najbolje odgovara njihovom statusu za određenu karakteristiku koja se procjenjuje. Osim visoke osjetljivosti, pouzdanosti i izvodljivosti, VAS je jednostavan za uporabu kod pacijenata i zdravstvenih djelatnika. Također, ne zahtijeva ni obuku, što VAS čini vrlo vrijednim alatom ne samo za svakodnevnu kliničku praksu, već i za klinička istraživanja. Otkriveno je da kod alergijske bolesti VAS dobro korelira s ARIA smjernicama (eng. ARIA - *Rhinitis and its Impact on Asthma*) i mjernim instrumentima QoL-a kao što je *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ). VAS za ukupni rezultat nazalnih simptoma (TNSS – eng. *Total nasal symptom score*) je dio rutinske kliničke prakse za klasificiranje bolesti kao blage, umjerene i teške. U istraživanjima, VAS za TNSS i pojedinačni simptomi često se uključuju u studije kao instrument za procjenu težine simptoma i opterećenja bolesti (105). Toma i Hopkins također su pokazali snažnu povezanost između VAS-a i SNOT-22 kod 65 bolesnika s KRS–om te su dodatno pokušali stratificirati SNOT-22 rezultat na temelju težine bolesti.

*Chronic Sinusitis Survey* (CSS) je upitnik koji su sastavili Glikich i Metson, a sastoji se od 6 pitanja od kojih su 3 vezana za simptome sinusne bolesti, a 3 su vezana uz trajanje liječenja s rasponom zbroja HRQL–a od 0 do 100. Niži ukupni zbroj označava lošiji HRQL.

*Rhinosinusitis Symptom Inventory* (RSI) je upitnik koji analizira glavne i sporedne simptome KRS - a prema kriterijima RSTF-a na 6-bodovnoj Likertovoj ljestvici (0 = bez simptoma, 5 = vrlo izraženi simptomi) (95). Upitnik bilježi medikamentoznu terapiju, dolaske liječniku zbog bolesti i radnu nesposobnost. Veći zbroj označava lošiji HRQL.

Prednost generičkih upitnika je što mogu uspoređivati različite vrste bolesti. Jedan od najpoznatijih generičkih upitnika HRQL-a je SF-36. Upitnik sadrži 36 pitanja podijeljenih u 8 područja. Postoji i kratka inačica SF-36 po imenu SF-12 i sadrži 12 pitanja podijeljenih u dva područja: fizičko i psihičko zdravlje.

#### 1.4.3. Kliničke pretrage

Osnovna pretraga pri rinološkom pregledu su prednja rinoskopija i, u novije vrijeme, endoskopski pregled nosne šupljine. Endoskopski pregled može se učiniti rigidnom i fleksibilnom rinoskopijom. U današnje vrijeme endoskopija predstavlja zlatni standard kliničkog pregleda radi mogućnosti detaljnog prikaza gornjih dišnih puteva koji prilikom prednje rinoskopije mogu ostati djelomično nevidljivi. Osnovnim ORL pregledom može se uočiti kvalitetu i debljinu sluznice, postojanje patološke sekrecije, anatomske odnose te prisutnost polipa ili tumora. Citološki bris nosa može otkriti postojanje neutrofila i eozinofila.

Bakteriološki bris nosa koristi se za otkrivanje mikroba u PNS-ima, no nemogućnost uzimanja brisa iz samih sinusa te prisutnost mnogih komenzala ne čini pretragu pretjerano pouzdanom. Biopsija koristi kako bi patolog pod mikroskopom mogao procijeniti histološke elemente tkiva te isključiti eventualnu granulomatoznu, malignu ili drugu bolest.

Kod pregleda sa sumnjom na ORS, potrebno je uz standardni rinološki pregled uključiti temeljiti pregled usne šupljine i posebice gornje čeljusti. Pregledavaju se usta, jezik, meko i tvrdo nepce, zubi i periodontalno tkivo. Pregled uključuje inspekciju, palpaciju, perkusiju i auskultaciju čeljusti i prilježne denticije. Bolesnika treba ispitati o eventualnoj prisutnosti boli, klimavih zuba, okluzalnih problema, oticanja, intraoralnih krvarenja te korištenju lijekova, posebice lijekova na bazi bisfosfonata. Parestezije, trizmus i značajna malokluzija ponekad mogu ukazivati na maligni proces.

#### 1.4.4. Radiološke pretrage

##### 1.4.4.1. Rendgenske snimke

RTG snimke danas se smatraju zastarjelom pretragom u dijagnozi bolesti PNS-a pa tako i u dijagnostici KRS-a. Pojavom CT-a uloga konvencionalne radiografije polako iščezava i trenutno ima izrazito ograničenu ulogu u dijagnostici rinosinitisa. Prisutne su velike razlike u interpretaciji običnih radiograma između promatrača, a stopa lažno negativnih rezultata je visoka (106).

Postoje 4 osnovne projekcije: Caldwellova, Watersova, lateralna i modificirana bazilarna.

Nivoi tekućine najčešći su nalaz u akutnom bakterijskom sinuitisu i obično se ne primjećuje u drugim oblicima rinosinitisa. Ponekad se može vidjeti zadebljanje sluznice i hipertrofija nosnih školjki. Konvencionalni radiografi među ostalim pokazuju izrazito slabu vizualizaciju etmoidnih celula. U djece dobi od 3 godine ili mlađe konvencionalne radiografske snimke sinusa pokazuju još manju dijagnostičku vrijednost zbog prisutnih nepneumatiziranih sinusa.

##### 1.4.4.2. Kompjutorizirana tomografija

Kompjutoriziranu tomografiju (CT) je Zinreich još 1987.godine proglasio „zlatnim standardom“ prikaza nosa i PNS-a (107). CT je i danas modalitet izbora za procjenu upalnih bolesti sinonazalnih šupljina, međutim, važno je naglasiti da sam CT nalaz ne može biti dovoljan za dijagnozu KRS-a. Primarna uloga CT-a PNS-a je pomoć u dijagnostici i liječenju

KRS-a te definiranje anatomije sinusa prije operativnog liječenja.

CT-om u zahvaćenim sinusima možemo vidjeti polipoidno zadebljanje sluznice, razinu tekućine, koštanu eroziju, potpunu opacifikaciju, remodeliranje i zadebljanje kostiju zbog osteitisa. CT odlično pokazuje stanje ostiomeatalnih kompleksa koji mogu biti opstruirani buloznom nosnom školjkom, uvećanom etmoidalnom bulom, mukokelom i dr. CT također odlično pokazuje odnos sinusa prema orbiti i mozgu. Ovo je neprocjenjiv podatak kod svakog pacijenta s rinosinuitisom koji je dovoljno ozbiljan da izazove komplikacije. CT je također iznimno koristan u preoperativnom planiranju operacije (108). Simptomi i nalaz endoskopije zajedno s CT-om predstavljaju osnovu za dijagnozu KRS-a. Nalazi CT-a ne smiju se tumačiti izolirano, a CT snimanje se uvijek mora interpretirati zajedno s kliničkim i endoskopskim nalazima zbog visoke stope lažno pozitivnih rezultata. Prema jednom istraživanju do 40 % odraslih osoba bez simptoma ima abnormalnosti na CT pretrazi sinusa, kao i više od 80 % onih s manjim infekcijama gornjih dišnih puteva (109). Jednostavna i općeprihvaćena mjera bodovanja CT nalaza kod rinosinuitisa je Lund – Mackayev rezultat (eng. *Lund – Mackay score*, LMS). LMS po literaturi pokazuje dobru osjetljivost i umjerenu specifičnost kod dijagnosticiranja KRS-a (109).

Postoji nekoliko radova koji su ga pokušali modificirati kako bi rezultat još bolje prikazivao stanje u PNS-ima. Jedan sustav je predložilo pet američkih društava (eng. *The American Academy of Otolaryngic Allergy, The American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. The American College of Allergy, Asthma and Immunology, American Rhinologic Society*). Kod ove klasifikacije bodovi se dodjeljuju po intervalima ispunjenosti sinusa od 33 %, dakle ukupno su ocjene od 0 do 4. Zienrichov sustav slično ocjenjuje ispunjenost sinusa, no intervali su odvojeni na 25 % ispunjenosti sinusa i sadrže ukupno 5 bodova po pojedinom sinusu, no ne računaju se OMC-ovi. Okushi i suradnici usporedili su ove tri metode i nisu došli do zaključka da jedan od ova dva sustava može adekvatno zamijeniti jednostavnost i opću primjenjivost LMS-a (110).

#### 1.4.4.3. Magnetska rezonancija

Iako CT predstavlja standardni modalitet snimanja za bolesti PNS-a, magnetska rezonancija (MR) nailazi na svoju primjenu u bolestima nosa i PNS-a. MR je indicirana u slučajevima sumnje na komplikaciju (posebice u bolesnika s intrakranijalnim i intraorbitalnim komplikacijama) te kao komplementarni nalaz kod zloćudnih bolesti. Pri snimanju većina novotvorina pokazuje imbibiciju kontrastom na sekvenci T1 dok su na T2 sekvenci novotvorine

uobičajeno heterogenog i intermedijarnog intenziteta.

MR poboljšava diferencijaciju mekog tkiva, ali slabije pomaže u procjeni koštane patologije. MR jasnije prikazuje tumor u odnosu na okolno upalno tkivo i retencije u sinusima (111). Dodatne prednosti MR-a su bolja kontrastna rezolucija, izbjegavanje rendgenskog zračenja i smanjena pojava artefakata. Nedostaci MR-a uključuju visoku stopu lažno pozitivnih nalaza (112) i veću cijenu. MR traje znatno duže nego CT snimanje, a pregled je izrazito otežan kod pacijenata s klaustrofobijom.

#### 1.4.4.4. Dijagnostičke posebnosti kroničnoga odontogenog rinosinuitisa

Radiološka snimka pruža korisne dodatne informacije u dijagnozi KRS-a, a posebice nam može pomoći u diferencijaciji radi li se o odontogenom ili neodontogenom izvoru bolesti. Stomatološki pregledi često uključuju ortopantomograme za procjenu dentalne ili periodontalne bolesti. Ortopantomogrami mogu biti analogni i digitalni, a temelje se na istodobnom gibanju izvora zračenja i nosača receptora slike u suprotnom smjeru oko dentalnih lukova. Pokazalo se da je osjetljivost ortopanograma 60 % za karijes i otprilike 85 % za periodontalnu bolest što ostavlja visoki broj lažno negativnih nalaza (113).

CT nalaz, kao i kod KnORS-a, zlatni je standard u radiološkoj dijagnostici KORS-a zbog visoke sposobnosti razlučivanja između kosti i mekog tkiva. Međutim, neadekvatno snimanje gornje denticije uz neadekvatan nalaz mogu dovesti do previda dijagnoze odontogenog rinosinuitisa. U seriji slučajeva (97) Longhinija i Fergusona 86 % pacijenata s odontogenom bolešću vidljivom na CT-u, nije bilo prepoznato na stomatološkom pregledu. Stoga bi posebnu pozornost trebalo usmjeriti na pažljiv pregled radioloških snimaka u slučajevima kada postoji sumnja na ORS. Dakle, uredan nalaz na stomatološkom pregledu ne isključuje dentalni uzrok rinosinuitisa, posebice kod pacijenta s kroničnim oblikom.

CT tehnologija sve se više koristi u periodontalnim i zubnim snimanjima. Cone beam (CB) CT koristi otprilike 10 % doze zračenja uobičajenog CT-a s tankim rezom i može izvrsno prikazati koštane detalje iako je nešto smanjen prikaz mekih tkiva (114). Tehnika postaje sve popularnija među stomatolozima, posebno na području stomatologije implantata, jer se bolje može procijeniti debljina dna maksilarnog sinusa i isključiti prisutnost bolesti sinusa prije implantacije. Prednosti, uz manju dozu zračenja, su manja cijena i veličina uređaja. Problem kod CBCT-a je, uz napomenutu slabiju mogućnost analize mekih tkiva, nešto slabiji prikaz sinusa (osim maksilarnog) koji otežava i procjenu LMS-a te nemogućnost primjene intravenskog kontrasta.



## 1.5. LIJEČENJE KRONIČNOG RINOSINUITISA

Prvi korak u liječenju KRS-a je kontrola predisponirajućih čimbenika. To uključuje smanjivanje izloženosti prašini, plijesnima, cigaretnom dimu i drugim kemijskim iritansima iz okoliša. Prestanak pušenja vjerojatno igra veliku ulogu u uspjehu kako konzervativnog, tako i kirurškog liječenja. Odrasli pacijenti s KRS-om mogu imati koristi od kontrole gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), a ponekad je potrebna i odgovarajuća kontrola različitih urođenih i stečenih imunodeficijentnih stanja.

### 1.5.1. Konzervativno liječenje

Ispiranje nosa fiziološkom otopinom osnova je liječenja KRS-a (115).

Glukokortikoidi su također okosnica liječenja KRS-a. Kortikosteroidi smanjuju životnu sposobnost i aktivaciju eozinofila i mogu posredno smanjiti izlučivanje kemotaktičkih citokina u nosnoj sluznici i polipima (116). Lokalni intranazalni kortikosteroidi (INKS) koriste se za postizanje ovih protuupalnih učinaka na lokalnoj razini čime se minimiziraju sistemski učinci. INKS imaju izvrstan sigurnosni profil i većina bolesnika ih dobro podnosi dulje vrijeme (117). Lokalna antibiotska terapija nije se pokazala učinkovitom u četiri različite randomizirane kliničke studije (118,119,120,121) dok ni produžena peroralna terapija makrolidima nije pokazala jasni učinak po smjernicama EPOS-a. Antimikotici također u metaanalizi ne pokazuju efekte u liječenju KRS-a (122).

U novije vrijeme dostupna je i biološka terapija koja treba pokazati svoju učinkovitost u liječenju KRS-a. Dupilumab se koristi za liječenje neadekvatno kontroliranoga teškog KRS-a s nosnom polipozom kod odraslih. Dupilumab je humanizirano monoklonsko antitijelo koje inhibira interleukin-4 (IL-4) i IL-13 specifičnim vezanjem na podjedinicu IL-4R-alfa koju dijele receptorski kompleksi IL-4 i IL-13. Blokiranje podjedinice IL-4R-alfa inhibira IL-4 i IL-13 citokinske inducirane odgovore uključujući oslobađanje protuupalnih citokina, hemokina i IgE-a (123). Trenutno lijek pokazuje dobre rezultate na poboljšanje nosne opstrukcije, veličine polipa, ispunjenost sinusa i poboljšanje mirisa. Mepolizumab je protutijelo koje djeluje na IL-5 i trenutno, kao i dupilizumab, pokazuje dobre preliminarne rezultate kod pacijenta s KRS-om s nosnom polipozom (124). Omalizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko antitijelo koje se selektivno veže za ljudski IgE i smanjuje razinu u serumu i tkivu, a odobren je za bolesnike s umjerenom ili teškom alergijskom astmom. Trenutno ne pokazuje značajne rezultate u liječenju bolesnika s KRS-om (125).

### 1.5.2. Kirurško liječenje

Postoje brojne studije koje pokazuju da je funkcijska endoskopska kirurgija sinusa (FESS) sigurna i učinkovita u liječenju pacijenta s KRS-om kod kojih se ne postiže adekvatna kontrola bolesti konzervativnim liječenjem (126).

Ciljevi FESS-a uključuju odstranjenje upalnog tkiva, stvaranje adekvatnih odvodnih i ventilacijskih puteva, obnovu mukocilijarne funkcije, stvaranje pristupa za lijekove za lokalnu primjenu, smanjenje akutnih egzacerbacija i poboljšanje ukupne kvalitete života. Pregledom 21 studije koje su uključivale 2070 bolesnika s KRS-om, utvrđeno je da su se svi simptomi poboljšali nakon srednjeg razdoblja od 13 mjeseci nakon FESS-a, pri čemu se najviše poboljšala nazalna opstrukcija, bolnost u licu i postnazalni iscjedak (127). U prospektivnom multiinstitucijskom istraživanju koje je uspoređivalo konzervativnu i kiruršku terapiju za KRS, pacijenti koji su izabrali FESS, imali su značajno višu razinu QoL-a temeljenu na dva validirana upitnika (128).

### 1.5.3. Posebnosti liječenja kroničnoga odontogenog rinosinitisa

Liječenje KORS-a trenutno se vodi stručnim mišljenjem i studijama s malim brojem slučajeva. Osnove konzervativnoga farmakološkog liječenja slične su kao i kod KnORS-a, a iznimno česta prisutnost anaerobnih bakterija kod ORS-a ukazuje na potrebu za osiguravanjem odgovarajućeg anaerobnog antimikrobnog lijeka, npr. metronidazola (58).

Postoji niz različitih preporuka, ali većinom su autori suglasni u potrebi liječenja barem osnovne stomatološke bolesti, uz polemiku u vezi s opsegom daljnje intervencije na sinusima. Maksilarnom sinusu može se prići endoskopskim transnazalnim pristupom ili otvorenim Caldwell-Lucovim pristupom, no u novije vrijeme FESS je standard liječenja dok se otvoreni pristup koristi u rijetkim slučajevima kada endoskopski nije u potpunosti moguće odstraniti promijenjeno tkivo. Longhini i sur. (97) pokazali su stopu rezolucije tegoba kod 95 % pacijenata liječenih izoliranim stomatološkim intervencijama što je zaista iznenađujuće s obzirom na to da se rinosinitis proširio na etmoide kod 71 % bolesnika i frontalni sinus kod 48 % bolesnika. Stomatološko liječenje prvenstveno podrazumijeva endodontski tretman, ekstrakciju zuba ili apikotomiju. Funkcionalna endoskopska operacija sinusa (FESS) potrebna je nakon toga samo za bolesnike s postojanom bolešću nakon stomatoloških zahvata. (129, 130). Iako većina studija ističe važnost stomatološke intervencije kao primarnog liječenja KORS-a, postoje novi dokazi koji sugeriraju da bi FESS bez drugih zahvata u nekim slučajevima mogao biti učinkovit pristup

u liječenju bolesti. Jian i sur. (131) na maloj seriji bolesnika s KORS-om, nakon *sinus-lift* operacije, pokazali su da se samo FESS-om mogu dobiti zadovoljavajući rezultati i da nema potrebe za uklanjanjem zubnog implantata. Kevin i sur. su na ukupno 21 pacijentu istraživali učinke različitog liječenja KORS-a, a čak trećina pacijenata je imala regresiju tegoba na liječenje isključivo FESS-om (132). Potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdio definitivni algoritam liječenja KORS-a.

## **2. HIPOTEZA**

**HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA:** Nalazi kompjuterizirane tomografije, upitnika SNOT-22 i VAS-a različiti su kod bolesnika s odontogenim i neodontogenim kroničnim rinosinuitisom.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Usporediti razliku u intenzitetu simptoma kod bolesnika s kroničnim odontogenim rinosinuitisom u odnosu na kronični rinosinitis neodontogenog porijekla.
2. Usporediti radiološki nalaz CT-a dvije skupine bolesnika.
3. Korelirati subjektivne i radiološke značajke odontogenog rinosinuitisa.

## 4. ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

### 4.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA I ISPITANICI

Istraživanje je provedeno u periodu od listopada 2019. godine do svibnja 2020. godine na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre Milosrdnice, Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Sestre Milosrdnice te Zavodu za oralnu kirurgiju KB Dubrava. U istraživanje su bila uključena 64 odrasla ispitanika. Uključena su 32 bolesnika s kroničnim rinosinuitisom neodontogenog porijekla (KnORS), koji čine prvu skupinu, te 32 bolesnika druge skupine s kroničnim rinosinuitisom odontogenog porijekla (KORS). Bolesnici koji boluju od KRS-a s nosnom polipozom bili su isključeni iz daljnjeg istraživanja. Podaci o bolesnicima skupljani su po principu odgovarajućih parova (eng. *matching pairs*) između dvije grupe, gledajući dob (+/- pet godina) i spol. Dijagnoza KRS-a postavljala se na dijagnostičkim kriterijima smjernica EPOS 2012 (eng. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) (12). KRS, neovisno o porijeklu, u odraslih se osoba definira kao bolest upale nosa i sinusa koja traje minimalno 12 tjedana te ima barem dva navedena simptoma: nosnu opstrukciju, nosnu sekreciju ili postnazalni drip, bolnost lica te smanjen osjet mirisa. Potrebno je da, uz prisutnost dvaju ili više simptoma, jedan od njih bude nosna začepjenost/opstrukcija ili nosna/postnazalna sekrecija. Osim subjektivnih znakova, za definitivnu dijagnozu moraju biti prisutni i objektivni znaci upale na endoskopiji nosa i/ili CT-u paranazalnih šupljina. S obzirom na to da je u istraživanju bio obavezan nalaz upalnih promjena na CT-u, nalaz endoskopije nije bio potreban za dijagnozu KRS-a. Pri nosnoj endoskopiji isključena je prisutnost nosnih polipa.

CT nalaz u našem je istraživanju morao, kako je ranije napomenuto, ukazivati na sluzničke promjene u ostiomeatalnom kompleksu (OMC) ili PNS-ima. Nalaz CT-a napravljen je kada je postojala indikacija prema smjernicama EPOS-a, uz procjenu specijalista otorinolaringologije, i to prije nego što je pacijent bio uključen u studiju. Specijalist je CT nalaz propisivao u sklopu dijagnostičke, a ponekad i preoperativne obrade bolesnika. Radi što bolje procjene i ujednačenja kriterija, nalaz CT-a je pregledao i bodovao isključivo specijalist radiologije - subspecijalist neuroradiologije. Bolesnici su tek po detaljnom kliničkom pregledu otorinolaringologa i oralnog kirurga (pregled uključuje: anamnestičke podatke, inspekciju, palpaciju, perkusiju i auskultaciju čeljusti i prilježne denticije) te snimanju CT-a svrstani u određenu skupinu. Kako bi bolest mogli proglašiti odontogenom, nalaz CT-a uz navedene kriterije prema smjernicama EPOS-a, mora pokazivati patologiju vezanu uz zube gornje čeljusti

ili okolnih struktura, što obavezno podrazumijeva involviranost Schneiderove membrane patološkim procesom. Najčešći uzroci odontogene bolesti su oroantralne fistule, periapikalni procesi, patologija (npr. cista) maksile, strana tijela u PNS-ima prisutna nakon stomatoloških zahvata (uključujući implantate) te komplikacije nesansirane upale nakon ekstrakcije zuba. Bolesnici s odontogenom bolešću, kao što je ranije navedeno, čine drugu skupinu, a u prvoj skupini nalaze se 32 bolesnika kojima je KRS dijagnosticiran od strane specijalista otorinolaringologije i radiologije prema smjernicama EPOS-a te je isključena odontogena etiologija prema nalazu CT-a i detaljnom kliničkom pregledu oralnog kirurga i otorinolaringologa.

Svakom pacijentu uručen je informirani pristanak (odobren od strane Etičkog odbora Stomatološkog fakulteta, br: 05-PA-30-11/2018), nakon čijeg su ispunjavanja uključeni u istraživanje. CT snimanje odvijalo se na uređaju Somatom Sensation 16 tvrtke Siemens Healthineers (sjedište: Erlangen, Njemačka). Pacijenti su snimani u ležećem položaju. CT snimanje je učinjeno u kraniokaudalnom smjeru, trajalo je od trinaest do petnaest sekundi. Nakon učinjenih snimaka, napravljene su rekonstrukcije u sve tri ravnine (sagitalna, koronarna i transverzalna).

Dva su upitnika koje su pacijenti ispunili, SNOT-22 i VAS. Upitnik SNOT-22 je takozvani HRQL (*Health Related Quality of Life*) upitnik, to jest predočava pacijentovu kvalitetu života (ili izostanak iste) uz navedenu bolest. Sastoji se od 22 pitanja vezana uz simptome pacijenata s KRS-om. Pitanja u upitniku su redom: potreba za ispuhivanjem nosa, kihanje, curenje iz nosa, začepljenost nosa, gubitak osjeta mirisa/okusa, kašalj, postnazalno slijevanje, gusti sekret iz nosa, punoća u ušima, vrtoglavice, bol u ušima, pritisak ili bolnost u području lica, poteškoće pri usnivanju, buđenje noću, manjak kvalitetnog sna, jutarnji umor, umor, smanjena produktivnost, smanjena koncentracija, frustriranost/iritabilnost, tuga i osramoćenost. Upitnik je međunarodno priznat, validiran, jednostavan za uporabu i može se koristiti u kliničkoj praksi za procjenu HRQL-a bolesnika s KRS-om te za procjenu uspjeha kirurškog zahvata na sinusima (100). Test je, kao i VAS, preveden na hrvatski jezik i time razumljiv svim pacijentima.

## Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) upitnik

Pred Vama je popis simptoma, emocionalnih i socijalnih aspekata rinosinuzisa. Želimo više znati o Vašim problemima i dajemo Vaše sudjelovanje, te bi cijenili da na iduća pitanja odgovorite najbolje što možete. Nema točnih ili krivih odgovora, te sve što odgovorite služi kao informacija. Hvala Vam na sudjelovanju.

Ocijenite koliko su teški simptomi kada ih imate i koliko se često pojavljuju. Moćimo ocijenite ih koliko su „teški“ zaokruživanjem broja koji opisuje „težinu“ pomoću navedene skale.

	Bez simptoma	Vrlo blagi simptomi	Blagi simptomi	Umjereni simptomi	Izraženi simptomi	Jako izraženi simptomi	Najvažnije smetnje
1. Potreba ispuhivanja nosa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
2. Kihanje	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
3. Curenje iz nosa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
4. Začepjenost nosa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
5. Gubitak osjeta mirisa ili okusa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
6. Kašalj	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
7. Postnazalno slijevanje	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
8. Gusti sekret iz nosa	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
9. Punoća u ušima	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
10. Vrtoglavica, omaglice	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
11. Bol u ušima	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
12. Pritisak ili bolnost u području lica	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
13. Poteškoće sa usnivanjem	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
14. Buđenje noću	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
15. Maligni kvalitativni sna	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
16. Jutarnji umor/Umor nakon prospavane noći	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
17. Umor	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
18. Smanjena produktivnost	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
19. Smanjena koncentracija	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
20. Frustriranost/iritabilnost	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
21. Tuga	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
22. Osramoćenost	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>

UKUPNO: .....

SVEUKUPNO: \_\_\_\_\_

Molimo označite najvažnije tegobe koje utječu na Vaše življe (maksimalno 5 simptoma) ..... ?

Slika 4. Primjer upitnika SNOT-22 na hrvatskom jeziku

U VAS-u, koji je postavljen po principima RSTF-a, bolesnici na temelju glavnih i sporednih simptoma (9), po vlastitom nahodjenju, na ravnoj crti dužine 10 cm moraju obilježiti jačinu tegoba. Lijevi kraj crte označava izostanak tegobe dok desni kraj označava maksimalno izražene smetnje. Vrijednost VAS-a se kasnije izmjeri ravnalom te može odgovarati vrijednostima između 0 i 10 (u kojem 1 mm ima vrijednost 0,1). Svi odgovori odgovaraju na



pitanje: „Koliko su 'teški' Vaši simptomi u ovom trenutku?“. Upitnik ispituje redom sljedeće simptome: curenje iz nosa, postnazalno slijevanje, nosnu začepljenost, smanjen osjet mirisa, bolnost/pritisak u području lica, osjećaj punoće/napuhnutosti u licu, glavobolju, bolnost zuba, umor, bol/pritisak u uhu, temperaturu, neugodan zadah iz usta (halitoza), kašalj, svrbež nosa, kihanje i suženje očiju. U VAS-u su prisutne i zasebne rubrike u kojima pacijent s DA ili NE odgovara na ponuđeni set pitanja koja nam otkrivaju dosadašnje korištenje terapije i najčešće komorbiditete vezane uz rinosinuitis te brojkom upisuje vrijeme trajanja bolesti. Konkretno, pitanja su: koristi li antibiotike, nosne pumpice s kortikosteroidima ili antihistaminike, boluje li od astme, alergije na inhalacijske alergene ili alergije na acetilsalicilinu kiselinu (ASK).

**Visual Analogue Score (VAS)**

**Koliko su „teški“ Vaši simptomi u ovom trenutku?**

1. Curenje iz nosa  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

2. Postnazalno slijevanje  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

3. Nosna začepjenost  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

4. Smanjen osjet mirisa  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

5. Bolnost ili pritisak u području lica  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

6. Osjećaj punoće/napuhnutosti u licu  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

7. Glavobolja  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

8. Bolnost zubiju  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

9. Umor  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

10. Bol / pritisak u uhu  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

11. Temperatura  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

12. Neugodan zadah iz usta  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

13. Kašalj  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

14. Svrbež nosa  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

15. Kihanje  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

16. Suženje očiju  
Bez prisutnosti |-----| Izražita prisutnost

Slika 5. Primjer VAS-a na hrvatskom jeziku

Lund-Mackayev rezultat (eng. *score*) CT-a PNS-a je globalno korištena metoda za radiološko vrednovanje KRS-a. Pri čitanju nalaza CT-a, PNS-ima i ostiomeatalnim kompleksima (eng. *Ostiomeatal Complex*), dodjeljujemo bodove od 0 do 2 po principu: 0 (bez abnormalnosti), 1 (djelomična ispunjenost) ili 2 (potpuna ispunjenost). Sinusi su grupirani u grupe: frontalni sinus, prednje etmoidne stanice, stražnje etmoidne stanice, maksilarni sinus, sfenoidni sinus te ostiomeatalni kompleks. Svaka strana se ocjenjuje odvojeno, a ostiomeatalnom kompleksu kao izdvojenoj anatomskej strukturi dodjeljuje se rezultat ili 0 ili 2, bez međuvrijednosti 1. Maksimalni broj bodova koji se može dodijeliti pojedinom pacijentu je 24. Metoda je izrazito pojednostavljena i egzaktna radi minimiziranja varijabilnosti interpretiranja i brzine primjene.

Tablica 4. Primjer tablice za izračunavanje Lund – Mackayevih rezultata

	Lijevo	Desno
<i>maksilarni</i>		
<i>prednji etmoidi</i>		
<i>stražnji etmoidi</i>		
<i>sfenoidni</i>		
<i>frontalni</i>		
<i>OMC</i>		
<b>UKUPNO:</b>		

Unatoč svojoj jednostavnosti, ona dobro korelira s težinom bolesti, opsegom operacije i stopama komplikacija (133.). Lund-Mackayevo bodovanje, kao što je ranije napomenuto, vršio je radiolog s višegodišnjim iskustvom, subspecijalist neuroradiologije.

#### 4.2. ISKLJUČUJUĆI KRITERIJI

U istraživanje nisu bile uključene osobe mlađe od osamnaest godina, bolesnici s polipozom nosa i sinusa, ozljedom sinusa, tumorskim procesom u sinusima, trudnice, bolesnici s cističnom fibrozom, granulomatozom s poliangiitisom (prije poznata i kao Wegenerova granulomatoza) i primarnom cilijarnom diskinezijom. Također, isključeni su bolesnici s akutnom bolešću PNS-a

koja podrazumijeva trajanje simptoma kraće od 3 mjeseca, to jest 12 tjedana. Dodatni isključujući čimbenici po radiološkom snimanju bili su pacijenti s kutom devijacije nosnog septuma, mjerenog na CT-u, većim od 10 stupnjeva i pacijenti kojima zbog loše kvalitete snimke (npr. artefakti) nije moguće sa sigurnošću procijeniti stanje u sinusima. Cone-beam CT (CBCT) snimke nisu se koristile u ovom istraživanju radi nemogućnosti zadovoljavajućeg prikaza svih sinusa.

#### 4.3. STATISTIČKA OBRADA

Postupak podudaranja prve (KnORS skupina) i druge skupine ispitanika (KORS skupina) – uparivanje parova (eng. *case-control matching*) napravljen je odabirom nasumično odabranih pacijenata na temelju dobi (+/- 5 godina) i spola pacijenata. Normalnost distribucije podataka za kontinuirane podatke provjerena je Kolmogorov-Smirnovim testom, a zbog rezultata tog testiranja je u daljnjoj analizi korištena odgovarajuća neparametarska analiza podataka. Fisherov egzaktni test korišten je za procjenu razlika u kategorijskim kliničkim varijablama između ispitivanih skupina, osim u slučajevima kada je u pojedinim skupinama bilo više od 10 ispitanika (spol i upotreba nazalnih kortikosteroida), kada je korišten  $X^2$  test. Mann-Whitneyev U test korišten je za razlike u kvantitativnim kliničkim varijablama (specifični VAS simptomi, SNOT22 i LMS rezultati) između ispitivanih skupina. Spearmanovi koeficijenti korelacije rho su izračunati kako bi se analizirala povezanost između pojedinih VAS i SNOT simptoma s LMS-om za pojedine ispitivane skupine.

Sve P vrijednosti niže od 0,05 smatraju se značajnima. U prikazanim analizama i grafičkim prikazima koristili su se MedCalc statistički softver, verzija 19.1 (MedCalc Software bv, Ostende, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2019) te IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 .

## 5. REZULTATI

Tablica 5. Razlike između sociodemografskih i kliničkih parametara između ispitivanih skupina:  $X^2$  test i Fisherov egzaktni test

		Skupina				P
		KnORS N=32		KORS N=32		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	19	59,4 %	19	59,4 %	1,000
	Ženski	13	40,6 %	13	40,6 %	
ASTMA	Ne	30	93,8 %	31	96,9 %	1,000
	Da	2	6,3 %	1	3,1 %	
Netolerancija ASA	Ne	30	93,8 %	32	100,0 %	0,492
	Da	2	6,3 %	0	0,0 %	
Alergijski rinitis	Ne	26	81,3 %	28	87,5 %	0,732
	Da	6	18,8 %	4	12,5 %	
Pušenje	Ne	27	84,4 %	24	75,0 %	0,536
	Da	5	15,6 %	8	25,0 %	
Ranije operacije sinusa	Ne	25	78,1 %	29	90,6 %	0,302
	Da	7	21,9 %	3	9,4 %	
Upotreba nazalnih kortikosteroida	Ne	11	34,4 %	15	46,9 %	0,446
	Da	21	65,6 %	17	53,1 %	
Upotreba antihistaminika	Ne	29	93,5 %	27	84,4 %	0,426
	Da	2	6,5 %	5	15,6 %	
Upotreba antibiotika	Ne	29	90,6 %	25	78,1 %	0,302
	Da	3	9,4 %	7	21,9 %	

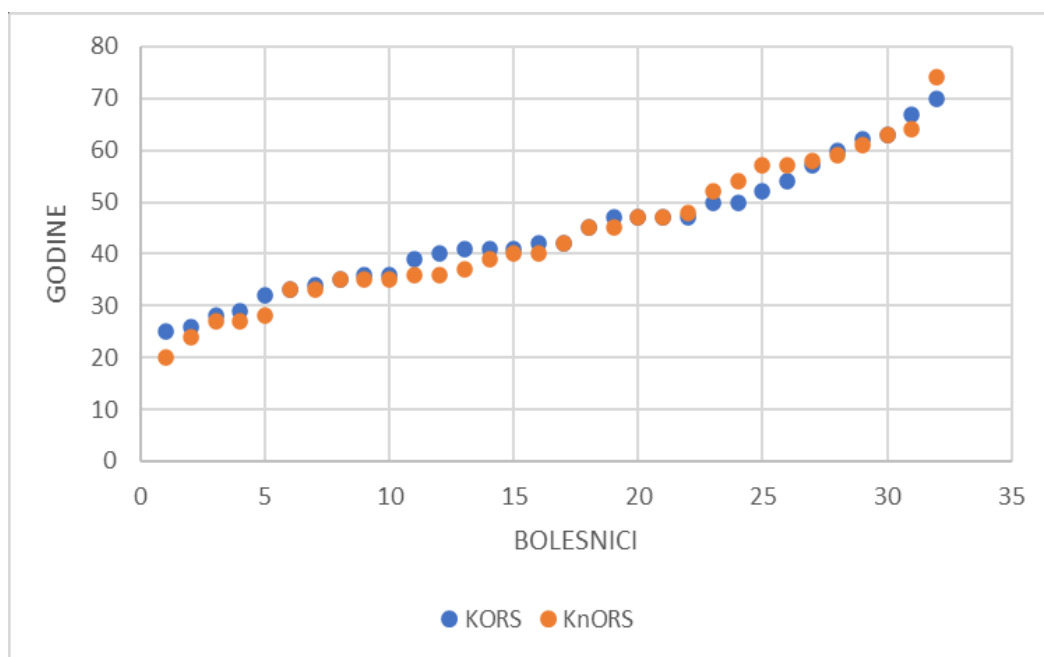
Razlike između sociodemografskih i kliničkih parametara između ispitivanih skupina prikazani su u Tablici 5.

Nije bilo statistički značajnih razlika između prve i druge skupine što je dodatno potkrijepljeno podacima iz Tablice 6. Ovo znači da se ispitivana i kontrolna skupina nisu značajno razlikovale prema svim parametrima navedenima u Tablici 5. i 6.

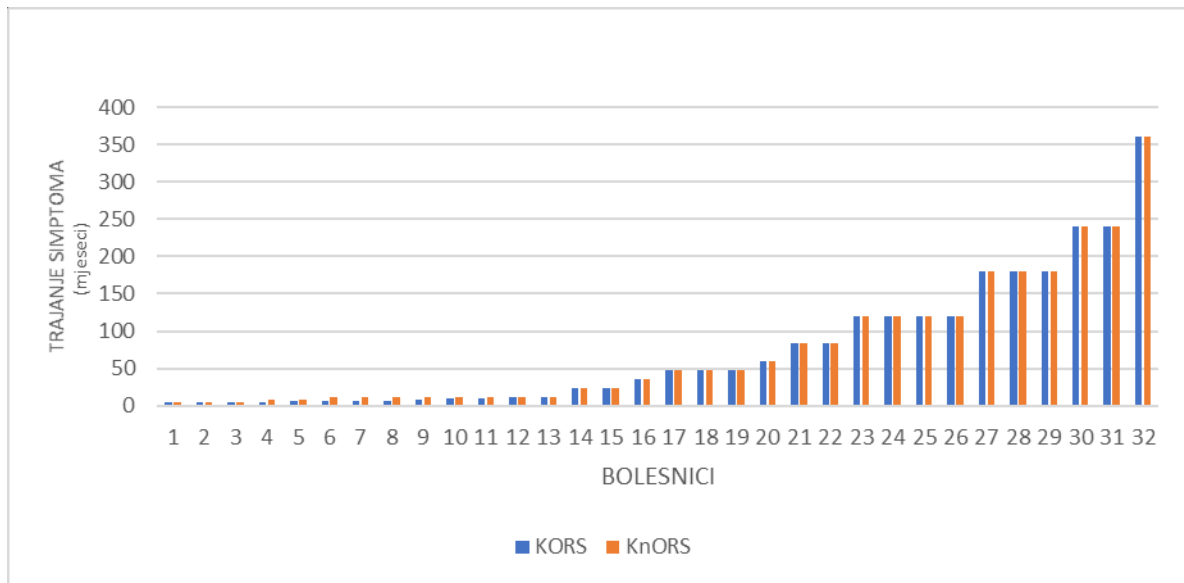
Tablica 6. Razlike u dobi i trajanju simptoma između ispitivanih skupina: Mann-Whitneyev U test

		N	Min	Max	SV	SD	Centile			P
							25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	KnORS	32	20,00	74,00	43,68	13,04	35,00	41,00	56,25	0,783
	KORS	32	25,00	70,00	44,31	11,73	35,25	42,00	51,25	
Trajanje simptoma (mjeseci)	KnORS	32	4,00	360,00	76,25	86,95	12,00	42,00	120,00	0,647
	KORS	32	4,00	360,00	75,31	87,67	7,25	42,00	120,00	

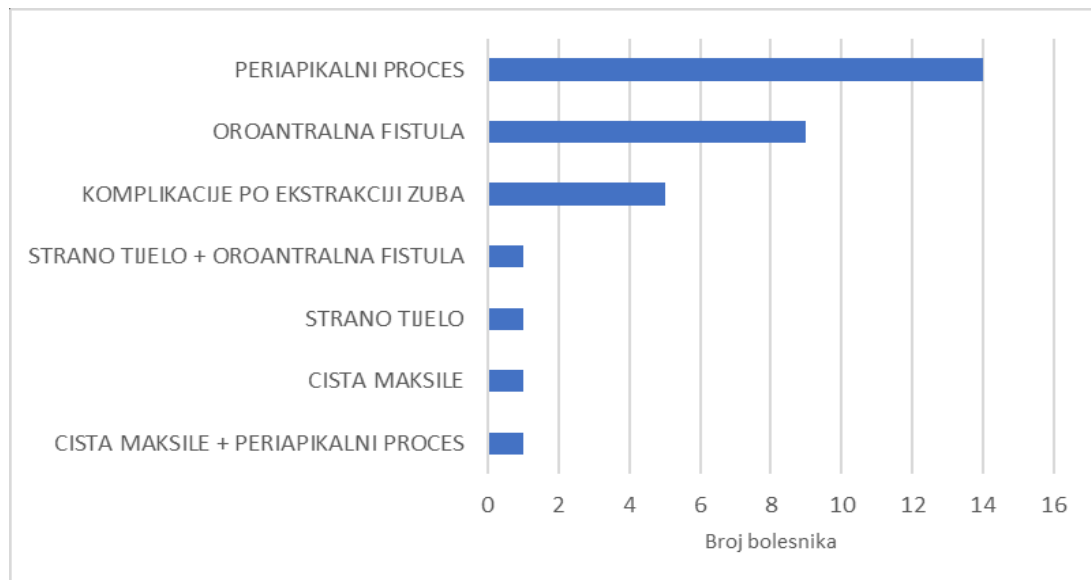
\* SV - srednja vrijednost, SD – standardna devijacija



Slika 6. Raspodjela bolesnika po godinama (uzlazno) u dvije ispitivane skupine



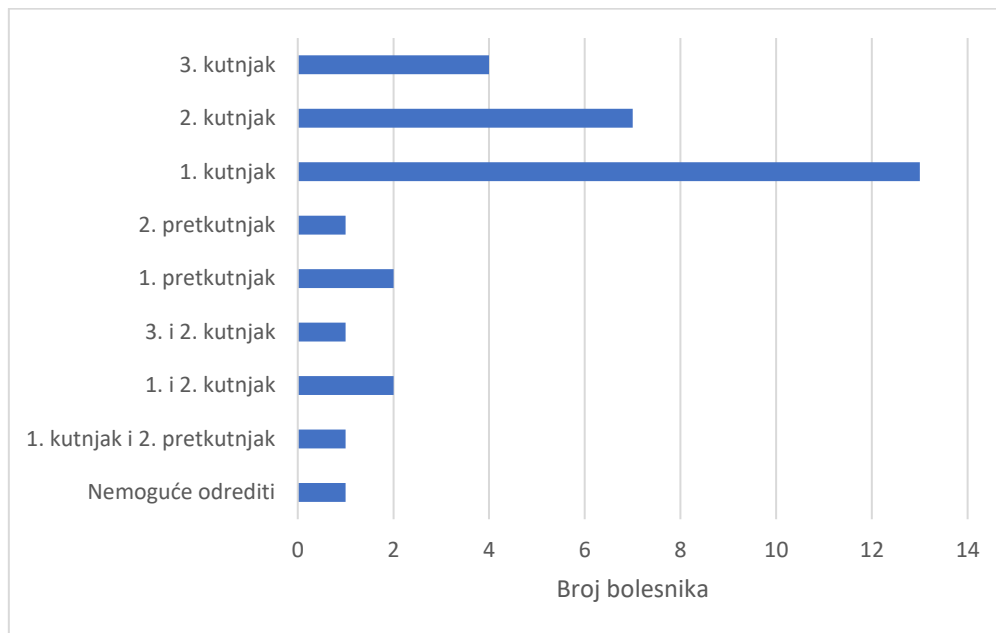
Slika 7. Raspodjela bolesnika dvije ispitivane skupine poredanih po dužini trajanja simptoma (bolesnici poredani po uzlaznom trajanju simptoma u mjesecima)



\*komplikacije po ekstrakciji zuba nisu uključivale nastale oroantralne fistule

Slika 8. Bolesnici s KORS-om razvrstani po etiologiji

Ukupnim zbrojem, ubrajajući i bolesnike s dvojnog etiologijom, 15 bolesnika imalo je periapikalni proces (46,9 %), 10 bolesnika oroantralnu fistulu (31,3 %), 5 bolesnika komplikacije po ekstrakciji zuba (15,6 %), 2 bolesnika strano tijelo (6,3 %) i 2 bolesnika cistu maksile (6,3 %).



\* kod jednog bolesnika s cistom maksile nije moguće pouzdano odrediti zahvaćeni zub

Slika 9. Broj bolesnika razvrstan po rednom broju zuba koji uzrokuje KORS

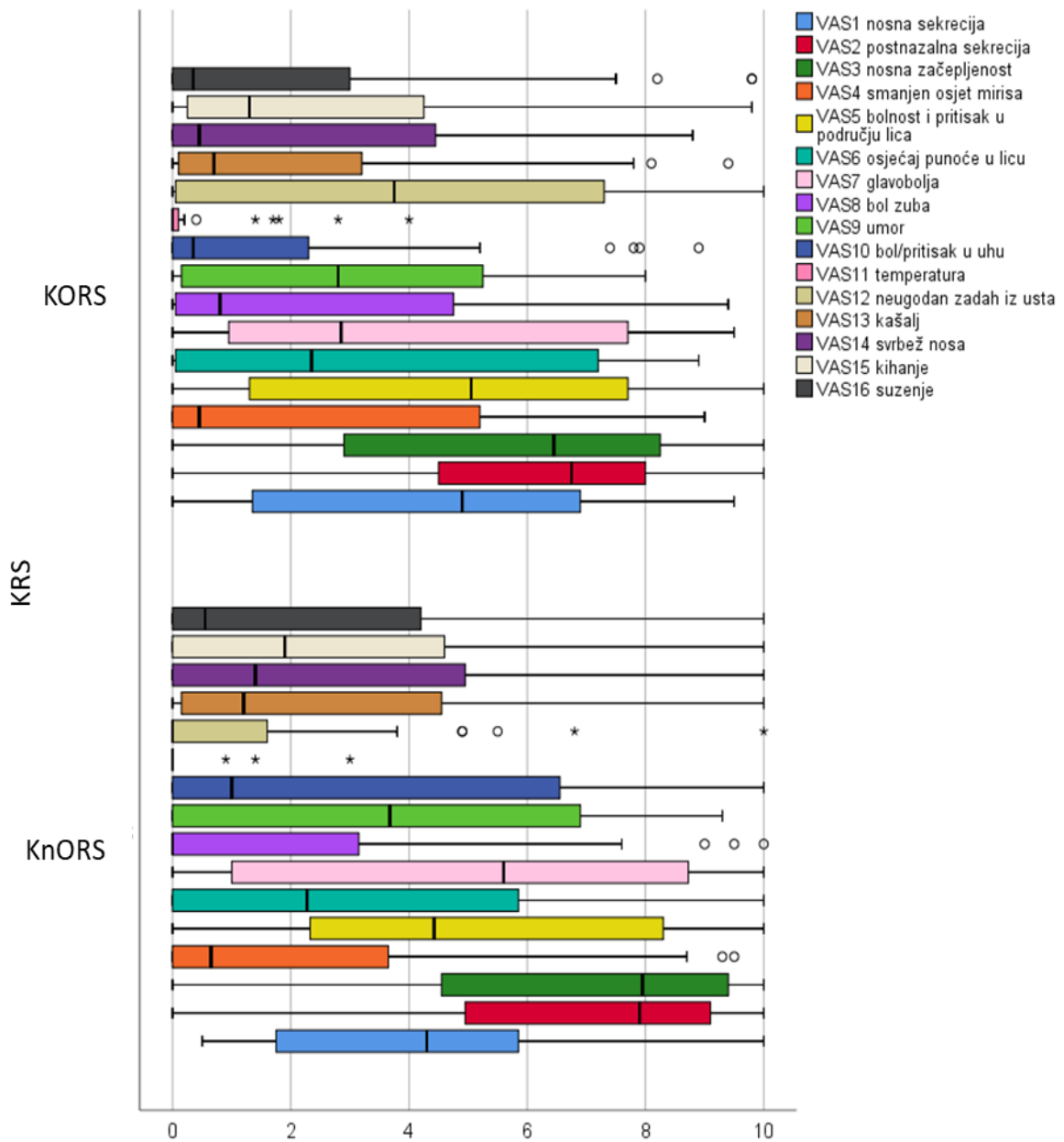
Ubrajajući i bolesnike s patologijom više zuba, i izbacivši jednog bolesnika s neodređenim mjestom nastanka KORS-a: treći kutnjak uzrok je KORS-a kod 5 bolesnika (16,1 %), drugi kutnjak u 10 bolesnika (32,3 %), prvi kutnjak u 15 bolesnika (48,4 %), drugi pretkutnjak u 2 bolesnika (6,5 %), prvi pretkutnjak u 2 bolesnika (6,5 %).

Tablica 7. Razlike u pojedinim VAS skorovima između ispitivanih skupina: Mann-Whitneyev U test

		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
VAS1 nosna sekrecija	KnORS	32	0,50	10,00	1,73	4,30	6,13	0,995
	KORS	32	0,00	9,50	1,13	4,90	6,95	
VAS2 postnazalna sekrecija	KnORS	32	0,00	10,00	4,83	7,90	9,10	0,480
	KORS	32	0,00	10,00	4,45	6,75	8,00	
VAS3 nosna začepljenost	KnORS	32	0,00	10,00	4,38	7,95	9,40	0,103
	KORS	32	0,00	10,00	2,75	6,45	8,28	
VAS4 smanjen osjet mirisa	KnORS	32	0,00	9,50	0,00	0,65	3,73	0,646
	KORS	32	0,00	9,00	0,00	0,45	5,30	
VAS5 bolnost i pritisak u području lica	KnORS	32	0,00	10,00	2,26	4,43	8,35	0,532
	KORS	32	0,00	10,00	0,95	5,05	7,75	
VAS6 osjećaj punoće u licu	KnORS	32	0,00	10,00	0,00	2,28	5,98	0,639
	KORS	32	0,00	8,90	0,03	2,35	7,25	
VAS7 glavobolja	KnORS	32	0,00	10,00	0,85	5,60	8,86	0,353
	KORS	32	0,00	9,50	0,93	2,85	7,75	
VAS8 bol zuba	KnORS	32	0,00	10,00	0,00	0,00	3,48	0,138
	KORS	32	0,00	9,40	0,03	0,80	4,88	
VAS9 umor	KnORS	32	0,00	9,30	0,00	3,68	6,90	0,543
	KORS	32	0,00	8,00	0,13	2,80	5,28	
VAS10 bol/pritisak u uhu	KnORS	32	0,00	10,00	0,00	1,00	7,33	0,770
	KORS	32	0,00	8,90	0,00	0,35	2,40	
VAS11 temperatura	KnORS	32	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	<u>0,004</u>
	KORS	32	0,00	4,00	0,00	0,00	0,10	
VAS12 neugodan zadah iz usta	KnORS	32	0,00	10,00	0,00	0,00	1,65	<u>0,003</u>
	KORS	32	0,00	10,00	0,03	3,75	7,50	
VAS13 kašalj	KnORS	32	0,00	10,00	0,08	1,20	4,83	0,441
	KORS	32	0,00	9,40	0,10	0,70	3,30	
VAS14 svrbež nosa	KnORS	32	0,00	10,00	0,00	1,40	5,03	0,641
	KORS	32	0,00	8,80	0,00	0,45	4,78	
VAS15 kihanje	KnORS	32	0,00	10,00	0,00	1,90	4,80	0,903
	KORS	32	0,00	9,80	0,23	1,30	4,48	
VAS16 suzenje	KnORS	32	0,00	10,00	0,00	0,55	4,45	0,651
	KORS	32	0,00	9,80	0,00	0,35	3,05	

\* statistički značajna P vrijednost podvučena linijom





Slika 10. Prikaz pojedinih VAS skorova unutar ispitivanih skupina: Box i Whiskerovi plotovi

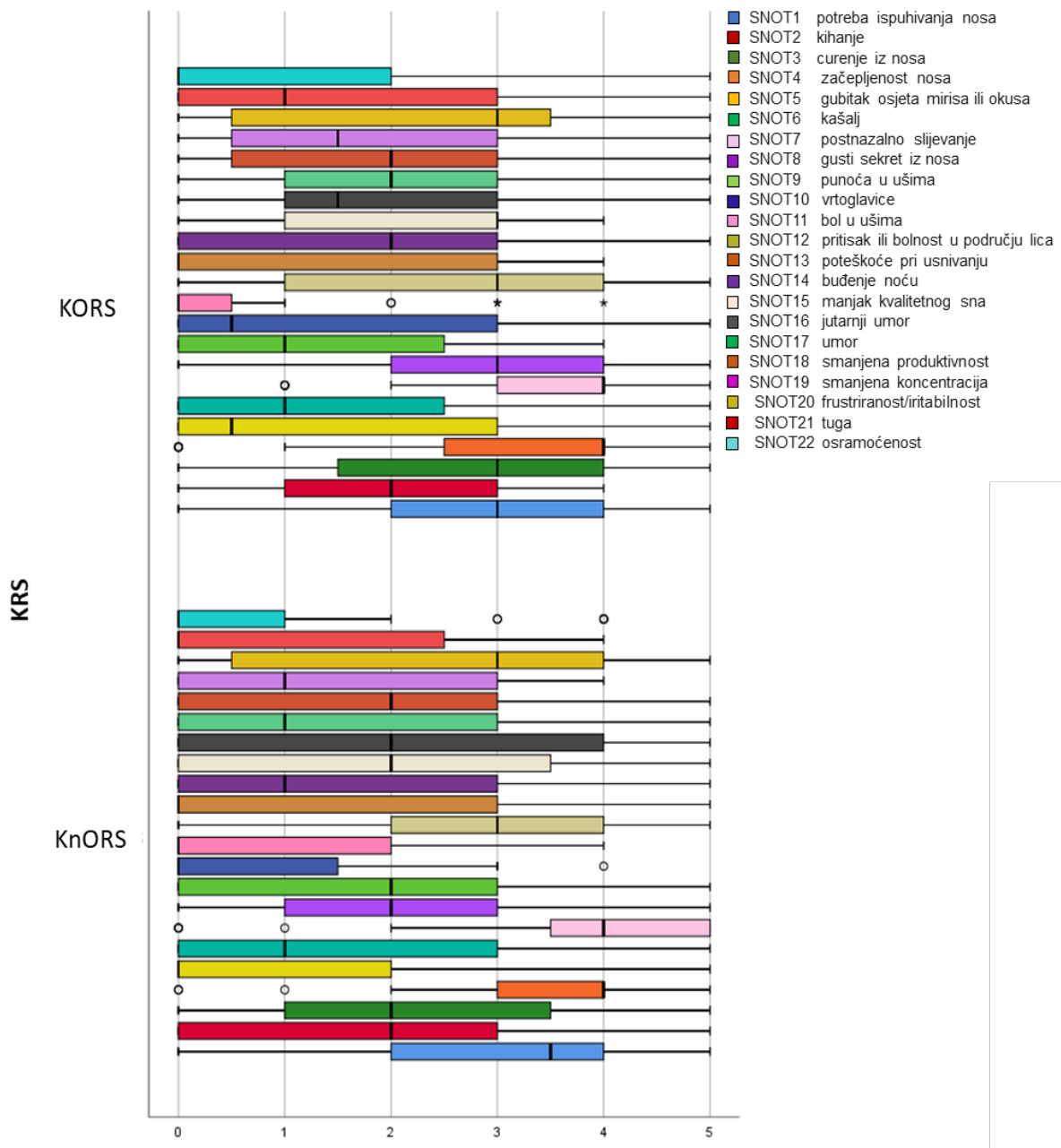
Tablica 7. i Slika 10. prikazuju razlike u pojedinim skorovima VAS-a između ispitivanih skupina. KORS ima značajno veće vrijednosti VAS temperature: medijan 0,0 (interkvartilni raspon 0,0 - 0,10) naprema KnORS-u: 0,0 (0,0 - 0,0);  $P = 0,004$ , te vrijednosti VAS neugodnog zadaha iz usta: 3,75 (0,03 - 7,50) naprema 0,0 (0,0 - 1,65);  $P = 0,003$ .

Tablica 8. Razlike u pojedinim SNOT simptomima te ukupnom SNOT rezultatu između ispitivanih skupina: Mann-Whitneyev U test

		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
SNOT1 potreba za ispuhivanjem nosa,	KnORS	32	0,00	5,00	2,00	3,50	4,00	0,587
	KORS	32	0,00	5,00	2,00	3,00	4,00	
SNOT2 kihanje	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	2,00	3,00	0,402
	KORS	32	0,00	4,00	1,00	2,00	3,00	
SNOT3 curenje iz nosa	KnORS	32	0,00	5,00	1,00	2,00	3,75	0,240
	KORS	32	0,00	5,00	1,25	3,00	4,00	
SNOT4 začepljenost nosa	KnORS	32	0,00	5,00	3,00	4,00	4,00	0,689
	KORS	32	0,00	5,00	2,25	4,00	4,00	
SNOT5 gubitak osjeta mirisa/okusa	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	0,00	2,00	0,393
	KORS	32	0,00	5,00	0,00	0,50	3,00	
SNOT6 kašalj	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	1,00	3,00	1,000
	KORS	32	0,00	5,00	0,00	1,00	2,75	
SNOT7 postnazalno slijevanje	KnORS	32	0,00	5,00	3,25	4,00	5,00	0,093
	KORS	32	1,00	5,00	3,00	4,00	4,00	
SNOT8 gusti sekret iz nosa	KnORS	32	0,00	5,00	1,00	2,00	3,00	<u>0,030</u>
	KORS	32	0,00	5,00	2,00	3,00	4,00	
SNOT9 punoća u ušima	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	2,00	3,00	0,479
	KORS	32	0,00	4,00	0,00	1,00	2,75	
SNOT10 vrtoglavice	KnORS	32	0,00	4,00	0,00	0,00	1,75	0,139
	KORS	32	0,00	5,00	0,00	0,50	3,00	
SNOT11 bol u ušima	KnORS	32	0,00	4,00	0,00	0,00	2,00	0,678
	KORS	32	0,00	4,00	0,00	0,00	0,75	
SNOT12 pritisak ili bolnost u području lica	KnORS	32	0,00	5,00	2,00	3,00	4,00	0,350
	KORS	32	0,00	5,00	1,00	3,00	4,00	
SNOT13 poteškoće pri usnivanju	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	0,00	3,00	0,669
	KORS	32	0,00	4,00	0,00	0,00	3,00	
SNOT14 buđenje noću	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	1,00	3,00	0,841
	KORS	32	0,00	5,00	0,00	2,00	3,00	
SNOT15 manjak kvalitetnog sna	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	2,00	3,75	0,632
	KORS	32	0,00	4,00	1,00	3,00	3,00	
SNOT16 jutarnji umor	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	2,00	4,00	0,720
	KORS	32	0,00	5,00	1,00	1,50	3,00	

SNOT17 umor	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	1,00	3,00	0,207
	KORS	32	0,00	5,00	1,00	2,00	3,00	
SNOT18 smanjena produktivnost	KnORS	32	0,00	5,00	0,00	2,00	3,00	0,689
	KORS	32	0,00	5,00	0,25	2,00	3,00	
SNOT19 smanjena koncentracija	KnORS	32	0,00	4,00	0,00	1,00	3,00	0,241
	KORS	32	0,00	5,00	0,25	1,50	3,00	
SNOT20 frustracija/iritabilnost	KnORS	32	0,00	5,00	0,25	3,00	4,00	0,272
	KORS	32	0,00	5,00	0,25	3,00	3,75	
SNOT21 tuga	KnORS	32	0,00	4,00	0,00	0,00	2,75	0,495
	KORS	32	0,00	5,00	0,00	1,00	3,00	
SNOT22 osramoćenost	KnORS	32	0,00	4,00	0,00	0,00	1,00	0,345
	KORS	32	0,00	5,00	0,00	0,00	2,00	
SNOT22 UKUPNI	KnORS	32	5,00	72,00	27,25	42,50	56,75	0,682
ZBROJ	KORS	32	13,00	86,00	26,75	44,50	55,00	

\*statistički značajna P vrijednost podvučena linijom

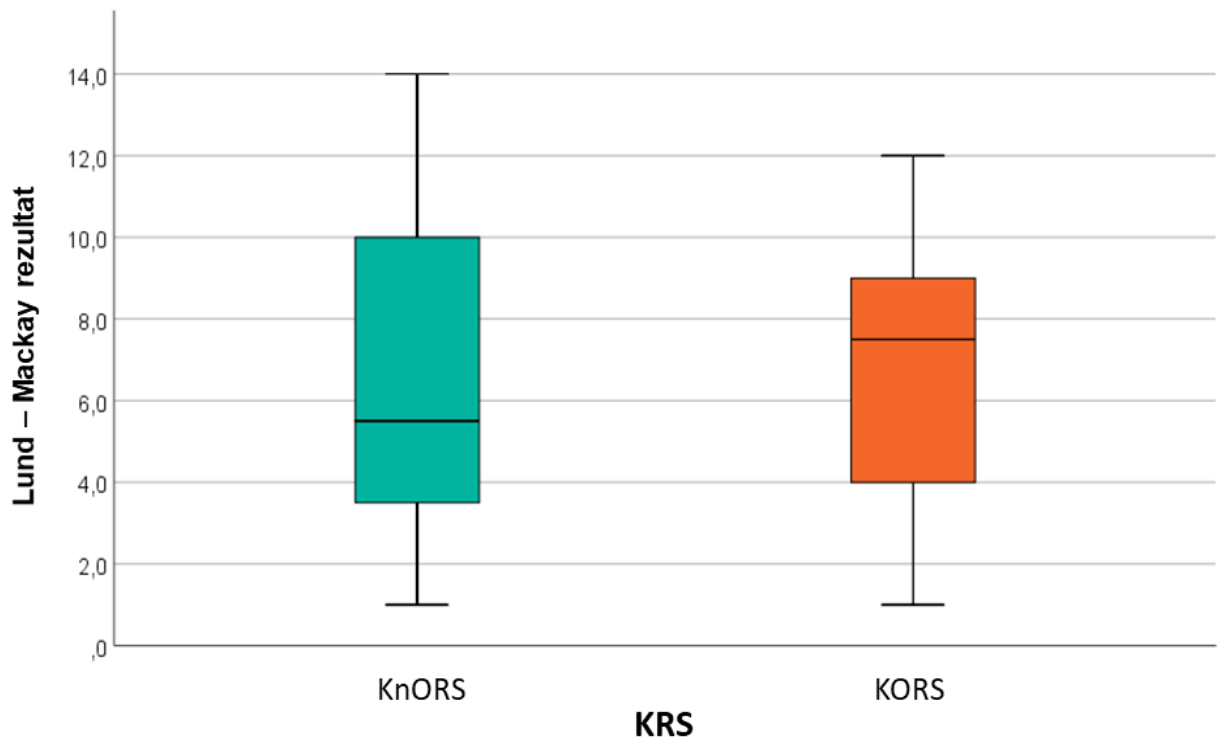


Slika 11. Prikaz pojedinih SNOT čestica unutar ispitivanih skupina: Box i Whiskerovi plotovi

Kod SNOT simptoma jedine značajne razlike između skupina pacijenta bile su u čestici SNOT gusti sekret iz nosa koji je bio značajno veći kod pacijenata s KORS-om,  $P = 0,030$ .

Tablica 9. Razlika u Lund - Mackayevu rezultatu između ispitivanih skupina: Mann-Whitneyev U test

		N	Min	Max	SV	SD	Centile			P
							25.	Medijan	75.	
LM rezultat	KnORS	32	1,00	14,00	6,56	4,04	3,25	5,50	10,00	0,604
	KORS	32	1,00	12,00	6,84	3,05	4,00	7,50	9,00	



Slika 12. Razlika u LMS skoru između ispitivanih skupina: Box i Whiskerov plot

Nije bilo značajnih razlika u Lund - Mackayevu rezultatu između ispitivane i kontrolne skupine.

Tablica 10. Korelacijski koeficijenti između pojedinih VAS simptoma s Lund - Mackayevim rezultatom za pojedine ispitivane skupine: Spearmanovi koeficijenti korelacije rho

		<b>LMS KnORS</b>	<b>LMS KORS</b>
VAS1 nosna sekrecija	Korelacijski koeficijent	0,198	0,196
	P	0,278	0,282
	N	32	32
VAS2 postnazalna sekrecija	Korelacijski koeficijent	-0,092	0,312
	P	0,616	0,082
	N	32	32
VAS3 nosna začepljenost	Korelacijski koeficijent	0,217	0,331
	P	0,232	0,065
	N	32	32
VAS4 smanjen osjet mirisa	Korelacijski koeficijent	0,496	0,000
	P	<u>0,004</u>	0,998
	N	32	32
VAS5 bolnost i pritisak u području lica	Korelacijski koeficijent	-0,045	-0,023
	P	0,805	0,899
	N	32	32
VAS6 osjećaj punoće u licu	Korelacijski koeficijent	0,130	-0,123
	P	0,479	0,504
	N	32	32
VAS7 glavobolja	Korelacijski koeficijent	-0,063	0,109
	P	0,733	0,552
	N	32	32
VAS8 bol zuba	Korelacijski koeficijent	0,062	-0,009
	P	0,738	0,959
	N	32	32
VAS9 umor	Korelacijski koeficijent	-0,026	-0,125
	P	0,886	0,497
	N	32	32
VAS10 bol/pritisak u uhu	Korelacijski koeficijent	0,212	-0,203
	P	0,244	0,264
	N	32	32
VAS11 temperatura	Korelacijski koeficijent	-0,036	-0,211
	P	0,843	0,247
	N	32	32
VAS12 neugodan zadah iz usta	Korelacijski koeficijent	0,195	0,114
	P	0,285	0,534
	N	32	32
VAS13 kašalj	Korelacijski koeficijent	0,026	-0,083
	P	0,888	0,652
	N	32	32
VAS14 svrbež nosa	Korelacijski koeficijent	0,204	-0,156
	P	0,263	0,395
	N	32	32
VAS15 kihanje	Korelacijski koeficijent	0,005	0,039
	P	0,977	0,832
	N	32	32
VAS16 suzenje	Korelacijski koeficijent	0,270	-0,227
	P	0,134	0,211
	N	32	32

\*statistički značajna P vrijednost podvučena linijom

Prethodna tablica prikazuje korelacijske koeficijente između pojedinih VAS simptoma s LMS skorom za pojedine ispitivane skupine. Razvidna je značajna pozitivna korelacija između smanjenog osjeta mirisa i povećanog Lund – Mackayeva rezultata kod pacijenata:  $\rho = 0,496$ ,  $P = 0,004$ .

Tablica 11. Korelacijski koeficijenti između pojedinih SNOT simptoma s Lund - Mackayevim rezultatom za pojedine ispitivane skupine: Spearmanovi koeficijenti korelacije

		LMS KnORS	LMS KORS
SNOT1 potreba za ispuhivanjem nosa	Korelacijski koeficijent	0,100	0,115
	P	0,584	0,530
	N	32	32
SNOT2 kihanje	Korelacijski koeficijent	-0,047	0,109
	P	0,797	0,552
	N	32	32
SNOT3 curenje iz nosa	Korelacijski koeficijent	0,400	0,303
	P	<u>0,023</u>	0,092
	N	32	32
SNOT4 začepjenost nosa	Korelacijski koeficijent	0,281	0,261
	P	0,119	0,149
	N	32	32
SNOT5 gubitak osjeta mirisa/okusa	Korelacijski koeficijent	0,451	0,047
	P	<u>0,010</u>	0,796
	N	32	32
SNOT6 kašalj	Korelacijski koeficijent	0,108	-0,272
	P	0,556	0,132
	N	32	32
SNOT7 postnazalno slijevanje	Korelacijski koeficijent	0,027	0,243
	P	0,885	0,179
	N	32	32
SNOT8 gusti sekret iz nosa	Korelacijski koeficijent	-0,143	0,356
	P	0,435	<u>0,046</u>
	N	32	32
SNOT9 punoća u ušima	Korelacijski koeficijent	0,273	-0,306
	P	0,131	0,088
	N	32	32
SNOT10 vrtoglavice	Korelacijski koeficijent	0,260	-0,021
	P	0,151	0,908
	N	32	32
SNOT11 bol u ušima	Korelacijski koeficijent	-0,009	0,082
	P	0,962	0,655
	N	32	32
SNOT12 , pritisak ili bolnost u području lica	Korelacijski koeficijent	-0,129	-0,067
	P	0,482	0,716
	N	32	32
SNOT13 poteškoće pri usnivanju	Korelacijski koeficijent	0,087	-0,053
	P	0,637	0,775
	N	32	32
SNOT14 buđenje noću	Korelacijski koeficijent	0,035	-0,202
	P	0,847	0,267
	N	32	32

SNOT15 manjak kvalitetnog sna	Korelacijski koeficijent	0,165	0,078
	P	0,366	0,671
	N	32	32
SNOT16 jutarnji umor	Korelacijski koeficijent	0,054	-0,061
	P	0,770	0,741
	N	32	32
SNOT17 umor	Korelacijski koeficijent	-0,251	-0,255
	P	0,167	0,160
	N	32	32
SNOT18 smanjena produktivnost	Korelacijski koeficijent	-0,118	-0,069
	P	0,520	0,709
	N	32	32
SNOT19 smanjena koncentracija	Korelacijski koeficijent	0,028	0,111
	P	0,878	0,545
	N	32	32
SNOT20 frustriranost/iritabilnost	Korelacijski koeficijent	0,101	0,460
	P	0,581	<u>0,008</u>
	N	32	32
SNOT21 tuga	Korelacijski koeficijent	-0,061	0,215
	P	0,739	0,238
	N	32	32
SNOT22 osramoćenost	Korelacijski koeficijent	0,120	0,135
	P	0,512	0,462
	N	32	32
SNOT22 ukupni zbroj	Korelacijski koeficijent	0,126	0,028
	P	0,491	0,878
	N	32	32

\* statistički značajna P vrijednost podvučena linijom

Gore navedena tablica prikazuje korelacijske koeficijente između pojedinih SNOT-22 simptoma s Lund – Mackayevim rezultatom za pojedine ispitivane skupine. U skupini pacijenata s KnORS-om značajne su pozitivne korelacije većeg Lund – Mackayeva rezultata s nosnom sekrecijom ( $\rho = 0,400$ ,  $P = 0,023$ ), osjetom mirisa i okusa ( $\rho = 0,451$ ,  $P = 0,010$ ), dok su u grupi KORS-a značajne pozitivne korelacije Lund – Mackayeva rezultata s gustim sekretom iz nosa ( $\rho = 0,356$ ,  $P = 0,046$ ) i frustracijom ( $\rho = 0,460$ ,  $P = 0,008$ ).



## 6. RASPRAVA

KRS je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u populaciji (134), a KORS čini otprilike 10 % svih KRS-ova i ima značajni socioekonomski učinak u svjetskom zdravstvu. KRS-om se bavi mnogo medicinskih struka uključujući liječnike obiteljske medicine, otorinolaringologe, opće stomatologe, oralne kirurge, mikrobiologe, radiologe i mnoge druge, posebice u slučaju komplikacija bolesti. Da bismo razvili prave modalitete liječenja bolesti, potrebno je ponajprije utvrditi etiologiju bolesti te simptomatologiju i dijagnostiku kako bi se u konačnici moglo bolje i adekvatnije pristupiti liječenju. Incidencija i prevalencija KORS-a su u literaturi vjerojatno manje izražene nego što je stvarna pojavnost. Nedavna ispitivanja pokazala su da je incidencija mnogo veća nego što se ranije tvrdilo i procjenjuje se da čak 40 % kroničnoga maksilarnog sinuitisa možemo pripisavati odontogenom izvoru (113). KORS, kao i KnORS, izaziva perzistentne simptome različitog intenziteta, a u rijetkim prilikama, čak i orbitalne i intrakranijalne komplikacije. KRS i njegove komplikacije predstavljaju heterogenu skupinu stanja koja često zahtijevaju multidisciplinarnu njegu. KORS ima različite patofiziološke, dijagnostičke aspekte, mikrobiologiju i strategije liječenja u usporedbi KnORS-om. Kliničari koji precizno identificiraju odontogenu etiologiju, pospješuju učinkovitost i poboljšavaju ishode liječenja (135). Problem na koji se nailazi kod studija o KORS-u je što literatura nije uvijek jasna u razlikovanju kronične i akutne bolesti. Također, izraz maksilarni rinosinitis često se koristi kao sinonim, ali to nije u potpunosti točno. Maksilarni rinosinitis ne implicira uvijek KORS, dok KORS često podrazumijeva zahvaćanje više PNS-a, a ne samo maksilarni. CT snimke daju detaljni pregled anatomije PNS-a i pokazuju promjene sluznice u ostiomeatalnom kompleksu i/ili sinusima, što ovaj modalitet snimanja čini zlatnim standardom (8). KORS zbog prirode bolesti uvijek zahvaća maksilarni sinus. Svi KORS pacijenti u istraživanju imali su znakove zahvaćene Schneiderove membrane i promijenjenu sluznicu maksilarnog sinusa.

Kod bolesnika s KRS-om u literaturi nailazimo na studije koje pokazuju mogućnost postojanja razlike u percepciji simptoma KRS-a između spolova (58). Prema studiji Jurlina i sur. (136) spol ima određeni utjecaj na percepciju ukupne težine bolesti kod KRS-a bez polipa. Naime, u studiji se pokazalo da se bol i umor češće javljaju kao simptomi kod žena. Također, moguće je i da je patogeneza kod žena donekle različita u usporedbi s muškarcima. Prema istraživanju Busabe i sur., žene koje boluju od KRS-a češće se žale na bolnost u licu i glavobolje dok se muškarci češće žale na nosnu opstrukciju (137). Lal i sur. (138) uspoređivali su i simptome

LMS-a kod dva spola prije FESS-a. Sveukupno, žene su imale viši ukupni SNOT-22 rezultat i niži LMS od muškaraca. Žene su također prijavljivale više problema s postnazalnim slijevanjem, osramoćenošću i bolovima na licu u odnosu na muškarce. Zbog vidljive razlike u literaturi kod prezentacije simptoma i radioloških nalaza između dva spola, u naše je istraživanje uključeno uparivanje pacijenata po spolu kako bi rezultati bili vjerodostojniji.

Uz spol, jedan od čimbenika koji je mogao utjecati na rezultate je i različita prosječna dob ispitivanih skupina. Studije navode razlike u patohistologiji KRS-a djece i odraslih ispitanika. Dječji KRS u tkivu ima više limfocita, monocita/makrofaga, neutrofila, T-killer stanica, manje submukoznih žlijezda, tanji epitel i manju infiltraciju eozinofila u sluznici i submukozi u usporedbi s KRS-om odraslih (139). Učinak KRS-a na populaciju starije životne dobi je slabije istražen, međutim, nedavna epidemiološka i kohortna istraživanja sugeriraju da bi bolest mogla biti češća u starijih bolesnika (140). Sugerira se i da KRS u starijih osoba može predstavljati poseban klinički entitet s jedinstvenom patofiziologijom (141), a otkriveno je da se razine proteina S100A8 / S100A9, koje su važne za funkciju barijere epitela, smanjuju tijekom godina (142). Starenje se može povezati i sa smanjenjem učestalosti sinonazalnog mukocilijarnog ritma i smanjenim mukocilijarnim klirensom (143), a opći učinci starenja na funkciju imunološkog sustava također mogu utjecati na prezentaciju KRS-a rezultirajući smanjenom fagocitozom patogenih bakterija i oštećenjem urođenih obrambenih mehanizama. Isto tako, opće je poznato kako tijekom starenja dolazi do slabijeg funkcioniranja olfaktornog aparata. Zbog svega navedenog, pacijenti su se, osim po spolu, ujednačavali po dobi.

Druge varijable koje su mogle imati utjecaj na rezultate ispitivanja su komorbiditeti vezani uz KRS što bi primarno uključivalo alergijski rinitis, astmu i netoleranciju na acetilsalicilnu kiselinu. Navedeni komorbiditeti mogu dodatno izazivati neke od simptoma koji se manifestiraju otorinolaringološkim tegobama te dovesti do netočnih zaključaka po obradi podataka. Poznato je da pušenje smanjuje pokretljivost mukocilijarnog aparata. Isto tako, upotreba različitih lijekova (antibiotika, antihistaminika, intranazalnih kortikosteroida) mijenja težinu i karakter tegoba i u nekim slučajevima dovodi do regresije CT nalaza. Prijašnje operacije sinusa mogu ukazivati na to da bolesnik boluje od teže kliničke slike zbog koje je ranije morao pristupiti operaciji, ili pak suprotno, ukazivati na to da je operacijom omogućena bolja prohodnost ušća PNS-a. Zbog izrazito teškog uparivanja bolesnika po svim parametrima, u istraživanju se smatralo dovoljnim da se grupe statistički ne razlikuju u navedenim parametrima. Ni u jednom od ispitivanih parametara razlika nije veća od 12,5 %, odnosno 4 bolesnika.

U našem istraživanju najčešći uzrok KORS-a bio je prvi, zatim treći pa drugi kutnjak. Ovi

rezultati djelomično se podudaraju s rezultatima istraživanja Ariasa i sur. (16) u kojem je bolest kutnjaka uvjerljivo najčešći uzrok KORS-a. Prvi kutnjak kod Ariasova istraživanja najčešći je uzrok KORS-a, dok drugi i treći mijenjaju mjesta u odnosu na naše istraživanje, a pretkutnjaci su također u manjem broju uzročnici KORS-a (< 6 %). Ovakva raspodjela objašnjava se blizini zuba (tj. njegova korijena) maksilarnom sinusu. Smanjena udaljenost sinusa omogućava kontinuirano širenje bolesti i upravo su kutnjaci zubi koji se nalaze na najmanjoj anatomskej razdaljini. Rezultate našeg istraživanja, kako bismo usporedili s Ariasovim, treba raspodijeliti prema etiološkim uzrocima u određene grupe. Potrebno je zbrojiti oroantralne fistule, strana tijela i komplikacije po ekstrakciji zuba u grupu jatrogenih bolesti, dok su bolesti periodonta i ciste maksile pojedinačno zasebni entiteti. Kada se uzročnici KORS-a tako grupiraju u bolesnika, dobivaju se gotovo identični rezultati Ariasovu istraživanju koji tvrde da je jatrogeni uzrok prisutan u 55 % bolesnika, a ostali najčešći uzroci su periodontitis (40 %) i odontogene ciste (6 %).

Neke studije pokazale su da je KORS imao značajno veću prisutnost jednostrane bolesti i češće je povezan sa simptomima zubne boli, ipsilateralne boli na licu, neugodnog mirisa i smrdljivog nosnog sekreta (113, 144). Međutim, trenutno korišteni upitnici nisu adekvatni za dijagnosticiranje jednostrane bolesti, a prema nekim istraživanjima, simptomi poput zubne boli i preosjetljivosti, ne mogu pouzdano predvidjeti odontogeni uzrok. Brook (58) je pretpostavio je da nedostatak tegobe boli zuba može biti posljedica očuvane propusnosti ostiomeatalnog kompleksa, što omogućava smanjenje pritiska unutar sinusa.

U našem istraživanju nije pronađena značajna razlika između ukupnog SNOT-22 rezultata u dvije ispitivane skupine. Što se tiče pojedinačnih simptoma, u ovom istraživanju nađena je statistički značajna razlika između skupina u tegobi gustog sekreta iz nosa koja je izraženija u KORS-u. U literaturi se često pojavljuje gusti sekret iz nosa kao jedan od najčešćih simptoma KORS-a, a često je prisutan unilateralno (145). Veću gustoću nosnog sekreta moglo bi se povezati s drugačijom bakterijskom florom koja sadrži i veći broj anaerobnih bakterija, dijelom iz usne šupljine, koje svojim djelovanjem, između ostalog, acidificiraju okolinu i patofiziološki mijenjaju nosni sekret (146). Simptomi SNOT-22 osim navedene gustoće nosnog sekreta nisu pokazivali značajne razlike. Slične rezultate izvijestili su Gaudin i sur. (17). Oni su u svojoj retrospektivnoj studiji na 21 pacijentu pokazali da KORS nije povezan s intenzivnijim simptomima KRS-a, tj. nije bilo razlike u ukupnom SNOT-22 rezultatu, međutim, pacijenti s KORS-om pokazivali su lošije vrijednosti kvalitete života. Jedna od hipoteza koja bi objasnila ovaj fenomen, mogla bi biti da su bolesnici s KORS-om donekle iznenada pogođeni bolešću dok bolesnici s KnORS-om često imaju polaganu inkrementalnu simptomatologiju i stoga se,

na neki način, postepeno privikavaju na tegobe. Ova varijabla mogla bi se ukloniti preciznim podudaranjem trajanja simptoma kod ispitivanih skupina jer se doima da tijekom vremena KORS i KnORS konvergiraju u vrlo sličnu simptomatologiju, dok u samim zaćecima možda nisu toliko slični. Treba napomenuti da su pacijenti u našoj studiji imali, ne samo strogi kriterij trajanja simptoma od najmanje tri mjeseca, već su imali i slično ukupno trajanje simptoma s medijanom od 41,0 mjeseca za KORS i 42,0 mjeseca za KnORS te srednje vrijednosti 75,3 ( $\pm$  87,7) u KORS-u i 76,3 ( $\pm$  87,0) u KnORS-u. Razlog konvergencije simptoma u dugotrajnom rinosinitisu može se naći u razlici između dvije patofiziološke faze odontogenog sinuitisa. Akutna faza je karakterizirana početnom aktivacijom urođenog imunološkog sustava (neutrofil i makrofagi), dok je u kroničnoj fazi lezija mnogo organiziranija i karakterizirana stećenim imunološkim odgovorom (147). Potrebno je još istraživanja koja bi uspoređivala pacijente s istim vremenom trajanja tegoba kako bismo mogli donijeti zaključak.

Simuntis i sur. (148), dobili su rezultate u kojima su bolesnici s KORS-om imali značajno veće SNOT-22 rezultate u skupini tegoba emocionalnih smetnji dok je skupina KnORS-a imala lošije rezultate kod smetnji spavanja i funkcionalnosti u svakodnevnom životu. Pojedini simptomi kao i ukupni zbroj, međutim, nisu pokazali značajnu razliku. Simuntisovo istraživanje uključivalo je i neugodan miris u nosu kao dodatan 23. simptom što se pokazalo kao najveća razlika pojedinog simptoma između odontogene i neodontogene skupine.

Zanimljivi rezultati kod našeg istraživanja dobiveni su u VAS-u, upitniku koji do sada nije korišten za istraživanje KORS-a. U VAS-u se pokazalo kako postoji značajna pojedinačna razlika u samoprijavljenoj halitozi i temperaturi između dvije skupine. U halitozi, glavne kemikalije koje izazivaju miris su hlapljivi sumporovi spojevi (149). Može se pretpostaviti da ti spojevi češće nastaju tijekom upale u KORS-u nego KnORS-u zbog različitih bakterijskih biofilmova. Biofilmovi su polimikrobne zajednice metabolički mirnih sojeva, koji se ujedno i sporo umnožavaju, ugrađeni u matricu bogatu egzopolisaharidima, proteinima i nukleinskom kiselinom, a njihova pojačana aktivnost mogla bi biti jedan od elemenata kojima bi se objasnila razliku u percepciji zadaha iz usta (147).

Usporedno s halitozom, postoji i statistički značajno veća samoprijavljena razlika u temperaturi u KORS skupini. U literaturi ne postoji istraživanje koje je pokušalo povezati temperaturu i podtipove rinosinitisa. Razlog ovom fenomenu bit će potrebno dodatno istraživati. Jedna od pretpostavki jest da odontogene infekcije uzrokuju nešto intenzivniji odgovor na upalu što aktivira više pirogenih citokina poput faktora nekroze tumora (TNF), interleukina (IL) -1, IL-6 i interferona. Dobivenim podacima moglo bi se zaključiti da temperatura nije izrazito osjetljiv parametar, no poprilično specifičan u KORS-u u odnosu na KnORS. U literaturi se može naći

članak u kojem se tvrdi da temperatura nije simptom kroničnog rinosinuitisa, na temelju toga što su pacijenti preoperativno i postoperativno imali istu izmjerenu tjelesnu temperaturu (150). Kao protutezu, potrebno je napomenuti da, ako izmjerene temperature doista i jesu jednake, to ne znači nužno da to nije primarno simptom upale koja se definira kao kronična. Navedeno Videlerovo istraživanje je ujedno i jedino istraživanje tog tipa te se teza nije prihvatila u znanstvenoj zajednici.

Zaključno, ovo istraživanje navodi na zaključak da bi gusti iscjedak iz nosa, halitoza i temperatura mogli činiti trijas simptoma koji klinički usmjeravaju ka većoj vjerojatnosti KORS-a u bolesnika. Trijasu bi se mogao pridodati i neugodan miris u nosu koji je dobiven u već navedenoj Simuntisovoj studiji.

Srednja vrijednost LMS-a u kontrolnoj skupini pacijenata koji nemaju nikakve rinološke tegobe po Ashrafu i suradnicima iznosi 4,26 ( 95 % CI, 3,55 do 4,97) (151). Prema tom istraživanju LMS od 0 do 5 može se smatrati normalnim rasponom. U doktorskom radu Gregurić navodi vrijednosti od 2,2 (SD  $\pm$  2,1) u općoj populaciji bez rinoloških tegoba (152). Jedna od preporuka jest da se pacijenti s manjim skorom od 4 ne podvrgavaju endoskopskim operacijama. U najsveobuhvatnijoj studiji su rezultati Lund-Mackaya zabilježeni kod 1840 bolesnika. Prosjek LMS-a bio je 13,6 dok je u grupi KRS-a bez nosne polipoze kod 848 bolesnika rezultat iznosio 7,0 prije operacije (134). U studiju su bili uključeni i KRS bolesnici s polipozom i bez nje, međutim, potrebno je napomenuti da KORS kao zaseban entitet nije prepoznat u studiji te rezultati nisu u potpunosti usporedivi s ovim istraživanjem. Postoji mnoštvo drugih manjih studija koje govore o ukupnom LMS-u kod pacijenata s KRS-om, neke s odvojenim pacijentima s polipozom i bez nje (153). LMS je najkorišteniji način objektivnog bodovanja CT nalaza u svijetu, i po smjernicama EPOS 2020 (154) i dalje zadržava primat u objektivnom ocjenjivanju CT nalaza.

Wang i sur. (132) pokazuju LMS isključivo na ORS-u. Svi pacijenti na CT snimanju pokazivali su zahvaćenost maksilarnih sinusa. Većina od ukupno 55 bolesnika imala je jednostranu odontogenu bolest sinusa (84 %), a preostali (16 %) su imali bilateralnu bolest. Rezultat Lund-Mackaya za njihove pacijente bio je  $4,0 \pm 3,2$ . I kod ove studije nailazimo na problem da nije jasno definirano radi li se o akutnoj ili kroničnoj bolesti. Zanimljivo je da se u ovoj studiji LMS-a kod ORS-a pokazuju manje vrijednosti nego u kontrolnim grupama zdravih ispitanika drugih istraživanja. Bitno je još napomenuti kako su za razliku od ove studije, u našem istraživanju svi bolesnici s KORS-om imali jednostranu odontogenu bolest. 2019. godine objavljen je rad Ramana i sur. (155) koji govori da je LMS kod KORS-a  $7,8 \pm 2,8$  u 21 pacijenta i statistički se ne razlikuje od ukupnog LMS-a u pacijenata s KnORS-om. LMS u KnORS-u ne navodi točnu

brojku u istraživanju, a između ostalog spominje i da ukupni SNOT-22 nije pokazivao značajne razlike između dvije grupe. To je ujedno i jedini rad u kojem se nalazi direktna usporedbu LMS-a između KnORS-a i KORS-a.

U našem istraživanju, srednje vrijednosti LMS-a u dvije skupine ne razlikuju se značajno, i iznose 6,6 za KnORS i 6,8 za KORS. Vidi se i nešto šira distribucija vrijednosti u KnORS-u. Pri početku istraživanja očekivala se prisutnost manjeg prosječnog LMS-a u bolesnika s KORS-om gledajući dostupnu oskudnu medicinsku literaturu. Hipotetski, ova je teza imala utemeljenost u tome što se kod KORS-a najčešće radi o unilateralnoj bolesti koja bi u teoriji trebala zahvaćati manje PNS-a i time uzrokovati manji LMS. Međutim, objašnjenje dobivenih rezultata možemo tražiti u tome da KORS nije isključivo neprogresivna bolest maksilarnog sinusa, nego bolest koja, posebice ako se ne liječi adekvatno, ima potencijal opsežnog širenja, osobito u prednje etmoidne celule i frontalne sinuse (156). Trenutni radovi ukazuju na to da, unatoč zahvaćenosti više PNS-a (po očitaj dinamici: maksilarni sinus, prednji etmoid, frontalni sinus), rješavanjem osnovnog uzroka bolesti nema potrebe za intervencijom u svim sinusima s bolešću vidljivom na CT-u. Promjene, naime, postupno regrediraju (157).

Buduća istraživanja mogla bi pokazati utječe li dugotrajnost KORS-a na proširenost bolesti u PNS-u vidljivom na CT-u, i na koji način i koliko KORS utječe na promjene sluznice u PNS-ima na suprotnoj strani od odontogenog procesa. Trenutno se može tvrditi kako su CT nalazi upareni s detaljnim kliničkim pregledom i anamnezom odličan pokazatelj odontogene patologije, no samo na temelju LMS-a nije moguće odrediti koji oblik KRS-a ima bolesnik.

Postoji više studija koje se bave istraživanjem povezanosti CT nalaza kod KRS-a s težinom simptoma. Istraživanja pokazuju dvojake rezultate. Neka pokazuju slabu povezanost (10) dok druga pokazuju korelaciju radiološke proširenosti bolesti sa subjektivnim osjećajem pacijenta (158). Rathor je u istraživanju naišao na korelaciju manjeg broja simptoma s CT nalazom (159). Nešto manje sofisticiranom analizom Arango (160) dolazi do zaključka da postoji povezanost između glavnih i sporednih simptoma prema RTSF-u i patološkim nalazima na CT-u. U istraživanju Gregurića i sur. (161) nije nađena povezanost između ukupnog rezultata SNOT-22 i LMS-a kod pacijenata s KRS-om, međutim, vidjela se korelacija između veće „nazalne“ komponente simptoma koja je izvedena iz SNOT-22 i LMS-a u bolesnika s KRS-om s nosnim polipima. U bolesnika s KRS-om bez polipa viši iznos boli u licu prema SNOT-22 bio je povezan s nižim LMS-om dok je VAS također pokazivao obrnutu korelaciju. Amoudu i sur. (162) uočili su korelaciju nosne opstrukcije i nosne sekrecije s LMS-om te se ti rezultati dijelom poklapaju s našim istraživanjem. Naime, u našem su istraživanju pacijenti s KnORS-om pokazivali pozitivnu korelaciju LMS-a s nosnom sekrecijom i gubitkom osjeta mirisa/okusa

dok u bolesnika s KORS-om postoji pozitivna korelacija s gustom nosnom sekrecijom. Zanimljiv je podatak da u grupi KORS-a statistički značajna korelacija postoji između frustriranosti i LMS-a. Podaci u literaturi o korelaciji simptoma i LMS nalaza KORS-a i KnORS-a do sada nisu objavljeni u svjetskoj literaturi, ali se čini kako određeni rinološki i opći simptomi kod obiju grupa koreliraju s proširenošću CT nalaza.

Dobiveni rezultati u našem istraživanju mogli bi pomoći kliničarima u ranijoj dijagnostici i boljoj diferencijalnoj dijagnostici KnORS-a i KORS-a. Bolja dijagnostika zasigurno će dovesti do ranijeg početka liječenja, boljeg odabira kirurške metode i opsežnosti zahvata te u konačnici bolesnicima omogućiti bolju kvalitetu života i smanjenje broja komplikacija.

## 7. ZAKLJUČAK

Sagledavajući rezultate ovog istraživanja provedenog na 64 bolesnika s KORS-om i KnORS-om, od kojih su po 32 iz svake grupe uparena po dobi i spolu, ne nalazi se statistički značajna razlika između grupa u netoleranciji acetilsalicilne kiseline, alergijskom rinitisu, pušenju, ranijim operacijama sinusa, upotrebi nazalnih kortikosteroida, antihistaminika i antibiotika.

Najčešći uzrok KORS-a je bolest prvoga kutnjaka. Bolest pretkutnjaka je u manjem broju slučajeva povezana s KORS-om, a najčešći uzrok odontogene patologije je periapikalni proces. Uočena je statistički značajna razlika u pojedinačnim simptomima. Bolesnici imaju samoprijavljenu veću razinu gustog sekreta iz nosa, halitoze i temperature u grupi KORS-a, što ukazuje na to da upitnik SNOT-22 i VAS imaju vrijednost u kliničkoj praksi pri diferencijalnoj dijagnostici KORS-a i KnORS-a. Kod ostalih simptoma ne postoji statistički značajna razlika, kao niti u ukupnom SNOT-22 rezultatu.

Uspoređujući obje grupe po izračunatom Lund – Mackayevu rezultatu nije pronađena statistički značajna razlika te je zaključak da ukupni Lund – Mackayev rezultat nije dobar parametar u razlikovanju odontogene i neodontogene kronične bolesti sinusa.

Postoji korelacija između radioloških karakteristika, tj. Lund – Mackayevih rezultata i pojedinih simptoma. U grupi pacijenata s KORS-om nađena je pozitivna korelacija između Lund – Mackayevih rezultata i gustog sekreta iz nosa i razine frustracije. U grupi KnORS-a nalazi se pozitivna korelacija između curenja iz nosa i gubitka osjeta mirisa/okusa te Lund – Mackayevih rezultata.



## 8. LITERATURA

1. Armstrong GL, Pinner RW. Outpatient Visits for Infectious Diseases in the United States, 1980 Through 1996. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2531-6.
2. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat 10.* Data from the National Health Survey. 2009;(242):1-157.
3. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* Mayo Clinic. 2011;86(5):427-43.
4. Metson RB, Gliklich RE. Clinical Outcomes in Patients With Chronic Sinusitis. *Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 3):24-8.
5. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy.* 2011;66(9):1216-1223.
6. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 2008 Nov-Dec;22(6):549-59. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3228. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18786300; PMCID: PMC2802263. et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 2008;22(6):549-59.
7. Hoskison E, Daniel M, Rowson JE, Jones NS. Evidence of an increase in the incidence of odontogenic sinusitis over the last decade in the UK. *J Laryngol Otol.* 2012;126:43-6.
8. Little RE, Long CM, Loehrl TA, Poetker DM. Odontogenic sinusitis: a review of the current literature. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3(2):110-4.
9. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(3 Suppl):S1-S32.
10. Hwang PH, Irwin SB, Griest SE, Caro JE, Nesbit GM. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(4):489-96.
11. Tahamiler R, Canakcioglu S, Ogreden S, Acioglu E. The accuracy of symptom-based definition of chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2007;62(9):1029-32.

12. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
13. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):134-9.
14. Lourijssen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of Dutch adult patients with Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020;58(3):213-7.
15. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott C. The Socioeconomic Cost of Chronic Rhinosinusitis Study. *Rhinology* 2020;58(2):112-25.
16. Arias-Irimia O, Barona-Dorado C, Santos-Marino JA, Martínez-Rodríguez N, Martínez-González JM. Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(1):70-3.
17. Gaudin, RA, Hoehle, LP, Smeets R., Heiland, M, Caradonna, DS, Gray, ST, Sedaghat AR. Impact of odontogenic chronic rhinosinusitis on general health-related quality of life. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*. 2018;275(6):1477-82.
18. Maloney PL, Doku HC. Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *J Can Dent Assoc*. 1968;34(11):591-603.
19. Melén I, Lindahl L, Andréasson L, Runderantz H. Chronic maxillary sinusitis. Definition, diagnosis and relation to dental infections and nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 1986;101(3-4):320-7.
20. Albu S, Baciut M. Failures in endoscopic surgery of the maxillary sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(2):196-201.
21. Pokorny A, Tataryn R. Clinical and radiographic findings in a case series of maxillary sinusitis of dental origin. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(12):973-9.
22. Cauna N. Blood and nerve supply of the nasal lining. In: Proctor DF, Anderson IB, editors. *The nose*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 45-70.
23. Eccles R. Neurological and pharmacological considerations. In Proctor DF, Anderson IB, editors. *The nose*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 191-214.
24. Boles R. Neuronanatomy for the otolaryngologist. In Paparella M, Shumrick D, editors. *Otolaryngology*. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 166-170.
25. Baraniuk JN, Castellino S, Lundgren JD, Goff J, Mullol J, Merida M, et al. Neuropeptide Y (NPY) in human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol*.

- 1990;3(2):165-73.
26. Gibelli D, Cellina M, Gibelli S, Oliva AG, Codari M, Termine G, et al. Volumetric assessment of sphenoid sinuses through segmentation on CT scan. *Surg Radiol Anat.* 2018;40(2):193-8.
  27. Mehra P, Murad H. Maxillary sinus disease of odontogenic origin. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(2):347-64.
  28. Mladina R, Šubarić M. Nasal septum deformities in children and adolescents: a cross sectional study of children from Zagreb, Croatia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;63(1):41-48.
  29. Khalife S, Marchica C, Zawawi F, Daniel SJ, Manoukian JJ, Tewfik MA. Concha bullosa mucocele: A case series and review of the literature. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016;7(4):233-43.
  30. Stammberger H, and Hawke M. *Essentials of Functional Sinus Surgery.* 2nd ed. Elsevier Health Sciences; 1993, p. 68-96.
  31. Som PM. *Head and neck imaging.* 4th ed. Mosby; 2003, p. 156-65.
  32. Raina A, Guledgud MV, Patil K. Infraorbital ethmoid (Haller's) cells: a panoramic radiographic study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2012;41(4):305-308.
  33. Jafari-Pozve N, Sheikhi M, Ataie-Khorasgani M, Jafari-Pozve S. Aplasia and hypoplasia of the maxillary sinus: A case series. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(5):615-7.
  34. Stammberger HR, Kennedy DW. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. The Anatomic Terminology Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167:7-16.
  35. Laine FJ, Smoker WR. Oral cavity: anatomy and pathology. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995;16(6):527-45.
  36. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011;3:711-35.
  37. Morotomi T, Washio A, Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. *Jpn Dent Sci Rev.* 2019;55(1):5-11.
  38. De Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *J Periodont Res.* 2017;52(6):965-74.
  39. Jönsson D, Nebel D, Bratthall G, Nilsson BO. The human periodontal ligament cell: a fibroblast-like cell acting as an immune cell. *J Periodont Res.* 2011;46(2):153-57.

40. Yamamoto T, Hasegawa T, Yamamoto T, Hongo H, Amizuka N. Histology of human cementum: Its structure, function, and development. *Jpn Dent Sci Rev.* 2016;52(3):63-74.
41. Jones AS, Wight RG, Durham LH. The distribution of thermoreceptors within the nasal cavity. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1989;14(3):235-9.
42. Yu S, Liu Y, Sun X, Li S. Influence of nasal structure on the distribution of airflow in nasal cavity. *Rhinology.* 2008;46(2):137-43.
43. Doorly D, Taylor DJ, Franke P, Schroter RC. Experimental investigation of nasal airflow. *Proc Inst Mech Eng H.* 2008;222(4):439-53.
44. Lang C, Grützenmacher S, Mlynski B, Plontke S, Mlynski G. Investigating the nasal cycle using endoscopy, rhinorestometry, and acoustic rhinometry. *Laryngoscope.* 2003;113(2):284-9.
45. Sarin S, Udem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):999-1016.
46. Uddman R, Sundler F. Vasoactive intestinal polypeptide nerves in human upper respiratory tract. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1979;41(4):221-6.
47. Naclerio R. Intranasal corticosteroids reduce ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(2):129-39.
48. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;51(1-3):5-19.
49. Ghosh A, Boucher RC, Tarran R. Airway hydration and COPD. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(19):3637-52.
50. Lane AP. The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(3):205-12.
51. Mellert TK, Getchell ML, Sparks L, Getchell TV. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;106(2):181-8.
52. Hummel T, Livermore A. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002;75(5):305-13.
53. Pevsner J, Trifiletti RR, Strittmatter SM, Snyder SH. Isolation and characterization of an olfactory receptor protein for odorant pyrazines. *Proc Natl Acad Sci.* 1985;82(9):3050-4.
54. Sullivan RM, Taborsky-Barba S, Mendoza R, Itano A, Leon M, Cotman CW, et al.

- Olfactory classical conditioning in neonates. *Pediatrics*. 1991 Apr;87(4):511-8. PMID: 2011429; PMCID: PMC1952659. et al. Olfactory classical conditioning in neonates. *Pediatrics*. 1991;87(4):511-8.
55. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110(7):1071-7.
  56. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Elsevier Saunders. Chapter 55. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2014, p. 1648-51.
  57. Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Knudsen L, Voigt M, Wahlers T, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):120-4 .
  58. Brook I. *Sinusitis from microbiology to management*. Taylor & Francis Group; 2006, p. 109-13.
  59. Marcus S, Roland LT, DelGaudio JM, Wise SK. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;4(1):13–7.
  60. Fastenberg JH, Hsueh WD, Mustafa A, Akbar NA, Abuzeid WM. Biofilms in chronic rhinosinusitis: Pathophysiology and therapeutic strategies. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2016;2(4):219-29.
  61. Seiberling KA, Grammer L, Kern RC. Chronic rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngol Clin N Am*. 2005;38(6):1215-36.
  62. Wang M, Shi P, Yue Z, Chen B, Zhang H, Zhang D, et al. Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(8):901-8.
  63. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):110-5.
  64. Mahakit P, Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy*. 1995;13(2):119-21
  65. Milgrim LM, Rubin JS, Small CB. Mucociliary clearance abnormalities in the HIV-infected patient: a precursor to acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1995;105(11):1202-8.
  66. Wolf C. Urban air pollution and health: an ecological study of chronic rhinosinusitis in Cologne, Germany. *Health Place*. 2002;8(2):129-39.
  67. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic

- Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(5),801–16.
68. Lam K, Schleimer R, Kern RC. The Etiology and Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: a Review of Current Hypotheses. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7):41.
  69. Brook I. Microbiology of chronic rhinosinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(7):1059–1068.
  70. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(2):227-35.
  71. Zirk M, Dreiseidler T, Pohl M, Rothamel D, Buller J, Peters F, et al. Odontogenic sinusitis maxillaris: A retrospective study of 121 cases with surgical intervention. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):520-5.
  72. Eberhardt JA, Torabinejad M, Christiansen EL. A computed tomographic study of the distances between the maxillary sinus floor and the apices of the maxillary posterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):345-6.
  73. Gamba P. Odontogenic maxillary cysts post-dental implant: Proposal of new radiological/clinical classification. *Int J Innovative Research in Med Sci.* 2016;10(1):431–8.
  74. Kondrashev PA, Lodochkina OE, Opryshko ON. Microbiological spectrum of causative agents of rhinogenic and odontogenic chronic sinusitis and mucociliary activity of mucosal epithelium in the nasal cavity. *Vestn Otorinolaringol.* 2010;(4):45–7.
  75. Feng L, Li H, E LL, Li CJ, Ding Y. Pathological changes in the maxillary sinus mucosae of patients with recurrent odontogenic maxillary sinusitis. *Pak J Med Sci.* 2014;30(5):972-5.
  76. Mehra P, Jeong D. Maxillary sinusitis of odontogenic origin. *Curr Infect Dis Rep.* 2008;10(3):205–10.
  77. Borgonovo AE, Berardinelli FV, Favale M, Maiorana C. Surgical options in oroantral fistula treatment. *Open Dent J.* 2012;6:94-8.
  78. Fernandes M, de Ataide I. Nonsurgical management of periapical lesions. *J Conserv Dent.* 2010;13(4):240–5.
  79. Eversole LR. *Clinical outline of oral pathology: Diagnosis and treatment.* 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1984. p. 203–59.
  80. Nicholls E. *Endodontics,* 3rd ed. Bristol: John Wright Sons Ltd; 1984, p. 206.
  81. Sjogren U, Hagglund B, Sundqvist G, Wing K. Factors affecting the long-term

- results of endodontic treatment. *J Endod.* 1990;16(10):498-504.
82. White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology. Principles and interpretation* (5th edn). St Louis, MO: The C.V Mosby Company; 2004, p. 485–91.
  83. Laskin DM, Dierks JD. Diagnosis and treatment of diseases and disorders of the maxillary sinus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 1999;11:155-64
  84. Ciulli E, Rocci M, Bollero R, Pandolfi C, Ottria L, Mampieri G, et al. Maxillary cyst: description of a clinical case. *Oral Implantol (Rome).* 2009 Apr;2(2):28-33. Epub 2010 Mar 4. PMID: 23285360; PMCID: PMC3415354. et al. Maxillary cyst: description of a clinical case. *Oral Implantol (Rome).* 2009;2(2):28-33.
  85. Bodner L. Title Effect of decalcified freeze-dried bone allograft on the healing of jaw defects after cyst enucleation. *Source Journal of Oral & Maxillo-facial Surgery.* 1996;54(11):1282-6.
  86. Pourmand PP, Sigron GR, Mache B, Stadlinger B, Locher MC. The most common complications after wisdom-tooth removal: part 2: a retrospective study of 1,562 cases in the maxilla. *Swiss Dent J.* 2014;124(10):1047-51.
  87. Puglisi S, Privitera S, Maiolino L, Serra A, Garotta M, Blandino G, et al. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol.* 2011;60(9):1353-9.
  88. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. *Laryngoscope.* 2005;115(5):823-5.
  89. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2017 Feb;72(2):274-281. doi: 10.1111/all.13042. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27590749; PMCID: PMC5497579. et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2017;72(2):274–281.
  90. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17(1):27-32.
  91. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1–S39.
  92. Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A. Sleep disruption in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(5):457-65.
  93. Ferguson BJ, Narita M, Yu VL, Wagener MM, Gwaltney JM Jr. Prospective observational study of chronic rhinosinusitis: environmental triggers and antibiotic

- implications. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):62-8.
94. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjörnsdóttir M, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis -a GA<sup>2</sup> LEN study. *Allergy*. 2011;66(4):556-61.
  95. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(1):147-51.
  96. Williams JW, Simel DL. Does This Patient Have Sinusitis? Diagnosing Acute Sinusitis by History and Physical Examination. *JAMA*. 1993;270(10):1242-6.
  97. Longhini AB, Ferguson BJ. Clinical aspects of odontogenic maxillary sinusitis: a case series. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1(5):409-15.
  98. Matsumoto Y, Ikeda T, Yokoi H, Kohno N. Association between odontogenic infections and unilateral sinus opacification. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(4):288-93.
  99. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:32.
  100. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. 2009;34(5):447-54.
  101. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Meulen J, Lund V, Topham J, et al. The National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Clinical Effectiveness Unit, Royal College of Surgeons of England, London; 2003, p. 6-80.
  102. Piccirillo J, Edwards D, Haiduk A, Yonan C, Thawley S. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am J Rhinol*. 1995;9(6):297-306.
  103. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41-7.
  104. Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health



- care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC) *Allergo J Int.* 2017;26(1):16–24.
105. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology.* 2016;54(2):129–133.
  106. Aalokken TM, Hagtvedt T, Dalen I, Kolbenstvedt A. Conventional sinus radiography compared with CT in the diagnosis of acute sinusitis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2003;32(1):60-2.
  107. Zinreich SJ, Kennedy DW, Rosenbaum AE, Gayler BW, Kumar AJ, Stammberger H. Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology.* 1987;163(3):769-75.
  108. O'Brien WT Sr, Hamelin S, Weitzel EK. The preoperative sinus CT: avoiding a “CLOSE” call with surgical complications. *Radiology.* 2016;281(1):10–21.
  109. Bhattacharyya N, Fried MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2003;113(1):125-9.
  110. Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, Arai C, Omura K, Asaka D, et al. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40(6), 548-553.
  111. Som PM, Lawson W, Lidov MW. Simulated aggressive skull base erosion in response to benign sinonasal disease. *Radiology.* 1991;180(3):755-9.
  112. Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in schoolchildren. *Acta Paediatr.* 2003. 92(1):34-6.
  113. Patel NA, Ferguson, BJ. Odontogenic sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(1):24-8.
  114. Schulze D, Heiland M, Thurmann H. Radiation exposure during midfacial imaging using 4 and 16 slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2004;33(2):83-6.
  115. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006394.
  116. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, et al. Cytokine

- gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(7):607–15.
117. Rudmik L, Hoy M, Schlosser RJ, Harvey RJ, Welch KC, Lund V, et al. Topical therapies in the management of chronic rhinosinusitis: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013;3(4):281-98.
118. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet*. 1986;2(8503):359-60.
119. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(3):265-9.
120. Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology*. 2008;46(2):92-98.
121. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald PJ. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122(10):2148-53.
122. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(2):141-7.
123. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-79.
124. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):989–95.
125. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48(3):318–24.
126. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hannley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am*

- J Rhinol. 2005;19(6):537–543.
127. Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(5):633-9.
  128. Smith TL, Kern RC, Palmer JN, Schlosser R, Chandra RK, Chiu AG, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(4):235–41.
  129. Fadda GL, Berrone M, Crosetti E, Succo G. Monolateral sinonasal complications of dental disease or treatment: when does endoscopic endonasal surgery require an intraoral approach? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36(4):300-9.
  130. Mattos JL, Ferguson BJ, Lee S. Predictive factors in patients undergoing endoscopic sinus surgery for odontogenic sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(7):697-700.
  131. Jiam NT, Goldberg AN, Murr AH, Pletcher SD. Surgical treatment of chronic rhinosinusitis after sinus lift. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(4):271–5.
  132. Wang KL, Nichols BG, Poetker DM, Loehrl TA. Odontogenic sinusitis: a case series studying diagnosis and management. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(7):597–601.
  133. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(4):555-61.
  134. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015;14:Doc11.
  135. Workman AD, Granquist EJ, Adappa ND. Odontogenic sinusitis: developments in diagnosis, microbiology, and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(1):27–33.
  136. Jurlin L, Gregurić T, Baudoin T, Grgić MV, Pažanin L, Košec A, et al. Cluster Analysis of Chronic Rhinosinusitis Suggests Gender-Based Differences. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2019;81(1):1-9.
  137. Busaba NY, Sin HJ, Salman SD. Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis. *J Laryngol Otol.* 2008;122(11): 1180-4.
  138. Lal D, Rounds AB, Divekar R. Gender-specific differences in chronic rhinosinusitis patients electing endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3): 278-86.

139. Mahdavinia M, Grammer LC. Chronic rhinosinusitis and age: is the pathogenesis different? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(10):1029-40.
140. Kim YS, Kim NH, Seong SY, Kim KR, Lee GB, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(3):117-21.
141. Morse JC, Li P, Ely KA, Shilts MH, Wannemuehler TJ, Huang LC, et al. Chronic rhinosinusitis in elderly patients is associated with an exaggerated neutrophilic proinflammatory response to pathogenic bacteria. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):990-1002.
142. Cho SH, Hong SJ, Han B, Lee SH, Suh L, Norton J, et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):858-60.e2.
143. Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airwayinflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):690-701.
144. Simuntis R, Kubilius R, Vaitkus S. Odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija.* 2014;16(2):39-43.
145. Lee KC, Lee SJ. Clinical features and treatments of odontogenic sinusitis. *Yonsei Med J.* 2010;51(6):932-7.
146. Brook, I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis. *Anaerobe.* 2016;12(1):5-12.
147. Taschieri S, Torretta S, Corbella S, Del Fabro M, Francetti L, Lolato A, et al. Pathophysiology of sinusitis of odontogenic origin. *J Investig Clin Dent.* 2017;8(2):10.1111/jicd.12202.
148. Simuntis R, Vaitkus J, Kubilius R, Padervinskis E, Tušas P, Leketas M, et al. Comparison of Sino-Nasal Outcome Test 22 Symptom Scores in Rhinogenic and Odontogenic Sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(1):44-50.
149. Scully C. Halitosis. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:1305.
150. Videler WJ, van Tol AW, van Spronsen E, Fokkens WJ. Fever is not a symptom of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2009;47(4):393-5.
151. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "incidental" Lund-Mackay score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(5):483–6.
152. Gregurić T. Kliničko značenje nalaza kompjutorizirane tomografije paranazalnih sinusa u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet: 2017 – doktorski rad
153. Lal D, Rounds A, Dodick DW. Comprehensive management of patients presenting

- to the otolaryngologist for sinus pressure, pain, or headache. *Laryngoscope*. 2015;125(2):303-10.
154. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;20;58(Suppl S29):1-464.
155. Raman A, Papagiannopoulos P, Kuhar HN, Gattuso P, Batra PS, Tajudeen BA. Histopathologic Features of Chronic Sinusitis Precipitated by Odontogenic Infection. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(2):113-20.
156. Turfe Z, Ahmad A, Peterson EI, Craig JR. Odontogenic sinusitis is a common cause of unilateral sinus disease with maxillary sinus opacification. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(12):1515-20.
157. Ungar OJ, Yafit D, Kleinman S, Raiser V, Safadi A. Odontogenic sinusitis involving the frontal sinus: is middle meatal antrostomy enough?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(9), 2291-5.
158. Wittkopf ML, Beddow PA, Russell PT, Duncavage JA, Becker SS. Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptom-based review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(3):306-11.
159. Rathor A, Bhattacharjee A. Clinical-radiological correlation and role of computed tomography staging in chronic rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;3(3):169–75.
160. Arango P, Kountakis SE. Significance of computed tomography pathology in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2001;111(10):1779-82.
161. Gregurić T, Trkulja V, Baudoin T, Grgić MV, Šmigovec I, Kalogjera L. Association between computed tomography findings and clinical symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(5):2165–73.
162. Amodu EJ, Fasunla AJ, Akano AO, Daud Olusesi A. Chronic rhinosinusitis: correlation of symptoms with computed tomography scan findings. *Pan Afr Med J*. 2014;18:40.

## 9. ŽIVOTOPIS

Ivan Oreški rođen je 14.9.1988. u Zagrebu. Osnovnu i srednju (II. gimnazija) školu završio je također u Zagrebu.

Medicinski fakultet upisao je 2007. godine i završio u predroku 2013. godine. Tijekom studija bio je demonstrator na Katedri iz anatomije. Pripravnički staž je završio u Kliničkoj bolnici Merkur. Nakon staža, godinu dana radi na Zavodu za hitnu medicinu Grada Zagreba.

Specijalizaciju započinje u 5.mj. 2015. godine u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Godinu dana radi kao liječnik Zagrebačkog nogometnog saveza.

Paralelno tijekom specijalizacije upisuje doktorski studij na Stomatološkom fakultetu i stručni postdiplomski studij iz otorinolaringologije i kirurgije glave i vrata.

Tijekom specijalizacije duža usavršavanja provodi na klinikama u Bresci u Italiji te na klinikama „UPMC“ u Pittsburghu i „Emory“ u Atlanti, SAD-u.

Autor je nekoliko znanstvenih radova i aktivno je sudjelovao na domaćim i stranim kongresima. Dvanaest godina bavi se vaterpolom, od toga tri godine bio je profesionalni igrač u 1. Hrvatskoj vaterpolo ligi i europskim natjecanjima. Na fakultetu je bio član košarkaške i vaterpolo ekipe. Aktivno se služi talijanskim i engleskim jezikom, a pasivno španjolskim i njemačkim. U slobodno vrijeme bavi se košarkom, boksom i *squashem* te volontira kao stručni suradnik u Hrvatskoj udruzi za bolesti štitnjače.

### POPIS PUBLIKACIJA:

1. **Oreški I**, Gregurić T, Gulin P, Prica Oreški N, Brajdić D, Vagić D. Differences in self-reported symptoms in patients with chronic odontogenic and non-odontogenic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2020 Mar - Apr;41(2):102388.

- *CC rad Q4 – vezano uz temu doktorskog studija*

2. **Oreški I**, Gregurić T, Aras I, Mašić S, Stevanović S. Chain Formation of Laryngeal Granulomas on the Epiglottis After Iatrogenic Trauma. *Ear Nose Throat J.* 2019 Jul 2:145561319861385.

- *Scopus – drugi međunarodno indeksirani časopisi*

3. **Oreški I**, Jakovljević M, Aukst-Margetić B, Orlić ZC, Vuksan-Ćusa B. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Psychiatr Danub.* 2012 Mar;24(1):80-5.

- *WoS (SCIE) rad Q4*