

## Uloga alergija u patogenezi rinosinuitisa i nosne polipoze

### *The Role of Allergies in the Pathogenesis of Rhinosinusitis and Nasal Polyposis*

**Livije Kalogjera**

Klinika za ORL i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KBC "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

**Sažetak** Rinosinuitis je kompleksna upalna bolest u čijoj se patogenezi isprepleće niz predisponirajućih čimbenika. Bolest zahvaća istodobno sluznicu nosa i paranazalnih sinusa, a razlikuju se dva klinička fenotipa, s prisutnosti i bez prisutnosti polipa u nosnim šupljinama. Od predisponirajućih čimbenika često se spominju atopija, alergija i astma. Mnogi pregledni članci navode alergiju i atopiju kao važne faktore u patogenezi rinosinuitisa, ali ne nude dokaze za uzročno-posljedičnu povezanost. Tvrdnje o povezanosti temelje se ponajprije na epidemiološkim podacima. Činjenice da je javljanje akutnog rinosinuitisa u peludnoj sezoni povećano, kao i učestalost alergijske senzibilizacije u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom, samo su epidemiološki dokazi da alergijska bolest može predisponirati rinosinuitisu, bilo akutnom bilo kroničnom. Visoke razine ukupnog IgE-a, kao i razine specifičnog IgE-a na inhalacijske, ali i bakterijske antigene u tkivu nosnih polipa, mogu se naći i u bolesnika s negativnim alergološkim testovima i niskom serumskom razinom IgE-a. Stoga se u procjeni uloge atopije i alergije u rinosinuitisu isprepleću hipoteze o smetnjama ventilacije i drenaže sinusa zbog alergijske upale nosne sluznice, kao i o specifičnom lokalnom odgovoru posredovanom IgE-om na okolišne antigene. Može se zaključiti da je alergija značajan predisponirajući čimbenik u patogenezi rinosinuitisa i nosne polipoze, iako su mehanizmi kompleksni i tek dijelom razjašnjeni.

**Gljučne riječi:** rinosinuitis, nosna polipoza, alergija, astma, senzibilizacija

**Summary** Rhinosinusitis is an inflammatory disease with a complex pathogenesis involving many predisposing factors. It affects both nasal and paranasal sinus mucosa, and it has two different clinical phenotypes: with and without nasal polyps. A lot of review articles mention allergy, atopy and asthma as important predisposing factors in the pathogenesis of rhinosinusitis, with no evidence, however, of any cause-and-effect relationship. The evidence of comorbidity is primarily based on epidemiological data. Increased prevalence of acute rhinosinusitis in the pollen season and a more common allergic sensitization in chronic rhinosinusitis are just epidemiological evidence linking allergic diseases to rhinosinusitis, both acute and chronic. High levels of total IgE and specific IgE to both airborne and bacterial antigens in nasal polyp tissue could be detected in patients with negative skin prick test and low serum IgE values. In evaluating the role of atopy and allergy in rhinosinusitis, hypothetical explanations involve both impaired ventilation and drainage of the sinuses due to allergic inflammation and nasal mucosa congestion, and a specific local IgE mediated response to environmental antigens. It may be concluded that allergy is an important predisposing factor in the pathogenesis of rhinosinusitis and nasal polyps, although the mechanisms are complex and just partly elucidated.

**Key words:** rhinosinusitis, nasal polyps, allergy, asthma, sensitization

### *Definicija*

Rinosinuitis je kompleksna upalna bolest u čijoj se patogenezi isprepleće niz predisponirajućih čimbenika (1). Bolest zahvaća istodobno sluznicu nosa i paranazalnih sinusa, a razlikuju se dva klinička fenotipa, s prisutnosti i bez prisutnosti polipa u nosnim šupljinama. Kao vodeći predisponirajući čimbenici navode se alergija, infekcija, anatomske deformacije, cilijarna diskinezija itd., ali rijetko jedan od njih tako dominira da se proglašava isključivim etiološkim

čimbenikom. Stoga nisu uobičajeni nazivi alergijski rinosinuitis ili infektivni rinosinuitis, iako se mogu susresti i u medicinskoj literaturi. Značajna povezanost sinusne upale s upalom nosne sluznice, koje su u kontinuitetu, dovodi do sve učestalijeg definiranja bolesti kao rinosinuitisa umjesto sinuitisa, kako je bilo ranije uobičajeno. Ta promjena nazivlja ponajprije je uvjetovana činjenicom da je u više od 90% slučajeva sinuitisa istodobno prisutna i upala sluznice nosnih šupljina, a sinuitis je u približno istom postotku i rinogene etiologije, tj. posljedica je upalnih zbivanja u nosnim šupljinama. Od sinuitisa nerinogene etiologije najče-

šći je odontogeni sinusitis, a i izolirani mikotični je najčešće odontogeni. Razvojem smjernica dijagnostike i terapije u posljednjih desetak godina iskristalizirao se niz definicija. One se uglavnom slažu da je rinosinuitis klinička dijagnoza temeljena na simptomima i znakovima rinosinusne bolesti, dok se podjela na stadije temelji na trajanju kliničkih simptoma. Taj sustav definiranja prihvatile su i Europske smjernice za liječenje rinosinuitisa i nosne polipoze, objavljene 2005. god., a revidirane 2007. god. Te smjernice izradila je ORL sekcija Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI), a prihvatilo ih je i Europsko rinolško društvo (ERS) i objavilo u svom časopisu (1). Dokument je objavljen i na internetu. U integralnom obliku dostupan je na adresi [www.eaaci.net](http://www.eaaci.net). Akronim tog dokumenta je EP<sup>3</sup>OS (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*). Terapijske smjernice temelje se na rezultatima usporednih studija kontroliranih placeboom koje dokazuju učinkovitost na osnovi principa medicine temeljene na dokazima. Navedeni dokument razlikuje dva oblika kroničnog rinosinuitisa, onaj s prisutnosti nosnih polipa i onaj bez njih. Kontroverzna je tema jesu li kronični rinosinuitis i nosna polipoza razdvojeni nozološki entiteti, bez obzira na razliku u kliničkoj slici i dominantnom tipu upale.

## Klinička slika i dijagnoza

Vodeći simptomi rinosinuitisa jesu nosna začepljenost/kongestija, hipersekrecija (prednja rinoreja ili postnazalno slijevanje), bol ili pritisak u licu (glavobolja) te smanjenje ili gubitak osjeta njuha (slika 1). Simptomi manje patognomonični za dijagnozu rinosinuitisa jesu kihanje, oticanje lica, svrbež nosa, bol pri naginjanju glave naprijed, supfebrilna temperatura ili febrilitet, umor i malaksalost te ih smjernice EP<sup>3</sup>OS ne uvode u definiciju bolesti. Stoga se rinosinuitis definira kao upala nosnih i sinusnih šupljina koja mora biti praćena sa subjektivno izražena najmanje dva simptoma:

- opstrukcijom ili hipersekrecijom/postnazalnim slijevanjem (bar jedan od navedena dva)
- glavoboljom/pritisakom u licu ili smetnjama njuha (ako je prisutan samo jedan od gornja dva).

Bolest objektivno potvrđuje karakterističan endoskopski i/ili CT-nalaz. Kao akutni rinosinuitis (ARS) definira se upala paranazalnih šupljina koja traje do 12 tjedana, dok se trajanje navedenih simptoma više od 12 tjedana definira kao kronični rinosinuitis (KRS).

Dijagnoza koja se temelji na prisutnosti karakterističnih simptoma u nadležnosti je liječnika opće medicine, što se odnosi i na ARS i na KRS. Smjernice EP<sup>3</sup>OS razdvajaju se u preporukama (dijagnostičko-terapijskim algoritmima) za liječnike opće medicine i za specijaliste koji češće susreću bolesnike s KRS-om (pedijatre, pulmologe i alergologe). Poseban je algoritam za specijaliste ORL koji čine najvišu razinu u dijagnosticiranju bolesti, detekciji predisponirajućih čimbenika i terapiji, koja uključuje i kirurgiju. Očito je da objektivna potvrda rinosinuitisa radiološkim pretragama i endoskopijom nije predviđena za liječnike opće medicine, međutim liječenje je u prvim koracima u njihovoj nadležnosti te se upućivanje specijalistima odnosi samo na bolesnike bez adekvatnog odgovora na terapiju prema predloženim smjernicama. Razlikovanje fenotipa s nosnim polipima i bez njih ipak je u specijalističkoj nadležnosti, jer jedino endoskopija nosa ili rinoskopija može utvrditi prisutnost polipa u nosnim šupljinama ili nosnim hodnicima.

## Povezanost alergije i rinosinuitisa

Zbog visoke prevalencije bolesnika koji su senzibilizirani ili alergični na inhalacijske alergene među bolesnicima s kroničnim rinosinuitisom, dokument EP<sup>3</sup>OS preporučuje alergološku obradu koja uključuje kožni ubodni test na inhalacijske alergene te ukupni i specifični IgE (suspektan prema simptomima u ekspoziciji ili potvrda pozitivnoga kožnog testa). Atopija, alergija ili obiteljska sklonost alergiji ili astmi navode se kao važan predisponirajući čimbenik za nastanak KRS-a, kao nuždan dijagnostički postupak u sklopu dijagnosticiranja i evaluacije predisponirajućih čimbenika za kronični rinosinuitis (uključujući i oblik s nosnim polipima).

Uloga atopije, ponajprije alergijskog rinitisa, često se spominje kao važan predisponirajući čimbenik za razvoj KRS-a. Manje studija bavi se mogućom ulogom alergijskih bolesti u nastanku ARS-a, a novije studije bave se ponovo hi-

**Rinosinuitis – upala sluznice nosa i paranazalnih sinusa s najmanje 2 glavna simptoma potvrđeno 1 endoskopskim znakom ili patološkim CT-om nalazom u OMC ili sinusima**



Slika 1. Klinička definicija rinosinuitisa

potezom o ulozi lokalne aktivnosti IgE-a u patogenezi nosne polipoze. Mnogi pregledni članci navode alergiju i atopiju kao važne faktore u patogenezi rinosinuitisa, ali ne nude dokaze za uzročno-posljedičnu povezanost. Tvrdnje o povezanosti ponajprije se temelje na epidemiološkim podacima (1-4).

Pretpostavka da se udahnuti alergen može deponirati na sinusnu sluznicu i izazvati alergijsku upalnu reakciju, kao što je to slučaj s nosnom sluznicom, ne može se dokazati te je malo vjerojatna, osim u bolesnika kojima su operirane paranazalne šupljine. S druge strane, KRS i nosna polipoza pokazuju histološke karakteristike upalne infiltracije slične onoj u alergijskom rinitisu, povišeni broj aktiviranih eozinofila, a u manjoj mjeri i degranulirane mastocite. Druga je mogućnost da alergijska upala nosne sluznice blokira ventilaciju i drenažu sinusa kroz sinusna ušća i time pridonosi razvoju akutnog i kroničnog rinosinuitisa (5). Ista hipoteza ne može objasniti nastanak nosnih polipa, međutim epidemiološki dokazi o većoj učestalosti alergijskog rinitisa u bolesnika s nosnom polipozom nisu uvjerljivi, a citirane studije pokazuju kontroverzne podatke.

Preosjetljivost na sezonske inhalacijske alergene u bolesnika s akutnim maksilarnim sinuitisom dokazana je u 40% bolesnika, a u 80% bolesnika s obostranim maksilarnim sinuitisom (6). Akutna gnojna upala očne šupljine, orbitalni celulitis, koji se može javiti i kao komplikacija gnojnog etmoiditisa, češće se javlja u djece alergične na pelud, i to u periodu koji je vezan uz polinaciju (7). U drugim studijama učestalost akutnog rinosinuitisa nije bila značajno veća u sezoni polinacije (8) niti je prevalencija gnojnog rinosinuitisa bila veća u istih bolesnika s alergijskim rinitisom i bez njega (9). Naclerio i sur. utvrdili su CT-om znakove sinuitisa u čak 60% bolesnika sa sezonskim alergijskim tegobama u vrijeme polinacije korova, no bez većeg utjecaja na simptome. Isto tako, regresija tegoba nakon sezone nije korelirala s regresijom radiološkog nalaza (10).

## *Povezanost alergije i astme s rinosinuitisom i nosnom polipozom*

U raspravi o alergijskoj predispoziciji za nastanak kroničnog rinosinuitisa, uključujući i oblik alergije na inhalacijske alergene, alergijsku i nealergijsku astmu te na intoleranciju neovisnu o mehanizmima posredovanim IgE-om epidemiološki su podaci i ovdje kontroverzni. Podaci o učestalosti nalaza atopije ili alergije u bolesnika operiranih zbog KRS-a uglavnom navode prevalenciju veću od 50% (10), a u nekim su studijama markeri atopije utvrđeni u više od 90% bolesnika (12). U studiji koja je pratila rinosinuitis verificiran CT-om, astmu, alergiju i eozinofiliju, od 39% bolesnika s KRS-om i astmom koji su imali opsežnu hiperplaziju sluznice u paranazalnim šupljinama, nalazi su pokazivali dobru korelaciju s višom razinom specifičnog IgE-a ili eozinofilijom, ali je tek 25% imalo povišeni ukupni IgE (13). Konačno, ako se govori o utjecaju alergije na težinu bolesti, u grupi bolesnika s najtežim oblikom sinuitisa utvrđen je relativno nizak postotak alergičnih bolesnika, iako je pre-

osjetljivost utvrđena u 60% od 200 bolesnika operiranih zbog kroničnog rinosinuitisa (14). Ta studija potvrđuje visoku učestalost senzibilizacije, ali je u teškim oblicima rinosinuitisa utjecaj drugih predisponirajućih čimbenika i infekcije vjerojatno važniji.

## *Imunomodulacijska uloga mikroorganizama*

Sve je veće zanimanje za tvrdnju da je eozinofilni oblik kronične upale sinusa induciran gljivama. Inhalacija gljivičnih antigena iz zraka u toj se hipotezi smatra odgovornom za indukciju sluznične eozinofilije. Odavno je poznato da gljivični antigeni mogu inducirati odgovor posredovan IgE-om, te izazvati istodobno simptome koji odgovaraju teškom alergijskom rinitisu sa stvaranjem nosnih polipa. Takav oblik KRS-a naziva se alergijski fungalni sinuitis. Međutim posljednjih desetak godina razvila se hipoteza da odgovor na fungalne antigene koji dovode do eozinofilije nije posredovan isključivo IgE-om na gljivične antigene. Godine 1999. objavljeno je da se histološki ili iz kulture veći ne bolesnika s KRS-om može dokazati infiltracija eozinofila i prisutnost gljiva. Ova se tvrdnja zasnivala na pozitivnom nalazu gljivične kulture primjenom nove tehnike uzgoja kod 202 od 210 (96%) bolesnika s KRS-om koji su ocjenjivani u jednome kohortnom ispitivanju (15). U odnosu prema kontrolnoj skupini u bolesnika nije utvrđeno povećanje osjetljivosti tipa I. Predloženo je da izraz "eozinofilni kronični rinosinuitis" zamijeni prethodni termin "alergijski kronični rinosinuitis". Primjenom ove nove tehnike uzgoja jednak postotak pozitivnog nalaza kulture gljiva bio je utvrđen i u zdravoj kontrolnoj skupini. Iako je stav o ulozi gljivične kolonizacije gornjih dišnih putova u izazivanju eozinofilne upale i dalje predmetom rasprave, nema dokaza da bi topikalna antimikotična terapija, koja bi eliminirala kolonizirajuće uzročnike, imala bolji učinak od ispiranja fiziološkom otopinom, tj. placebo. Metaanaliza više randomiziranih studija kontroliranih placeboom koja uspoređuje topikalnu i sustavnu antifungalnu terapiju KRS-a, s nosnim polipima i bez njih, nije dokazala signifikantnu razliku nakon višemjesečnog tretmana antifungalnim lijekovima u usporedbi s placeboom (1).

Fenotip KRS-a s nosnim polipima pretežno je u nadležnosti otorinolaringologa, i u pogledu endoskopske dijagnostike, koja je potrebna za praćenje uspjeha konzervativne terapije i kirurške terapije i praćenja njezina uspjeha. Nosni je polip edematozno zadebljanje sluznice koje formira viseći proces na široj ili užoj peteljci. Lokaliziran je uglavnom u gornjem dijelu nosa i oko otvora paranazalnih sinusa sa širenjem u nosnu šupljinu. Nosna polipoza, tj. rast većeg broja nosnih polipa u nosnim šupljinama, remeti funkciju nosa. Ona je dio upalne reakcije koja zahvaća mukoznu membranu nosa, paranazalnih šupljina, a često i donjih dišnih putova. Nosna se polipoza pojavljuje udruženo s brojnim drugim bolestima i sve više prevladava stajalište da je nosna polipoza samo lokalna manifestacija neke sistemske upalne bolesti. Udruženost nosne polipoze s mnogim kroničnim sistemskim bolestima dišnog sustava,

kao što su astma, kronični sinusitis, cistična fibroza, intolerancija salicilata i ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova potvrđena je u nizu epidemioloških studija.

Epidemiološki podaci o vezi nosne polipoze s nealergijskim i alergijskim rinitisom i astmom kontradiktorni su. Povezanost s nealergijskim rinitisom i astmom pokazuje da u nastanku nosne polipoze ne sudjeluju samo mehanizmi posredovani IgE-om (16-18). U literaturi prevalencija alergije varira od 10% do čak 64% bolesnika s nosnom polipozom. Bolesnici s polipozom, ali bez astme, imaju negativan bronhoprovokacijski test metakolinom, što upućuje na činjenicu da nosna polipoza nije uvijek povezana s bolestima pluća (18). Analizom razine IgE-a u tkivu polipa utvrđeno je da je ona viša od razine IgE-a u serumu (19). Svedeno, ne postoji suglasje je li to posljedica alergijske reakcije ili je IgE produkt lokalnih plazma-stanica, budući da se povišena razina IgE-a nalazi i u nosnom sekretu neatopičara.

Moglo bi se govoriti i o teoriji koja sjedinjuje upalne i alergijske mehanizme u nastanku nosne polipoze. Moguće je da se stvara alergija na bakterije koje koloniziraju sluznicu nosa i na čije se antigene tada stvara imunostni odgovor zbog stvaranja protutijela (20-22). Za hipotezu koja povezuje alergijsku reakciju na infektivni agens mora se naći čvršćih dokaza. Hipoteze o povezanosti bakterijske infekcije i hiperprodukcije IgE-a nalaze svoje ishodište u radovima starijim od 15 godina (23), međutim najnovija istraživanja ipak ponajprije povezuju aktivnost IgE-a uz prisutnost enterotoksina *Staphylococcus aureus* te dokazuju vrlo visoke razine specifičnog IgE-a na taj superantigen u tkivu nosnih polipa, ponajprije u astmatičara i bolesnika s aspirinskom intolerancijom (24).

## Liječenje

Navedeni stavovi koji povezuju alergiju i infekciju u patogenezi nosne polipoze, ali i KRS-a općenito, utjecali su i na terapijski pristup liječenju refrakternog rinosinuitisa i recidivirajuće nosne polipoze. Cilj nekoliko studija u posljednjem desetljeću bio je pokazati da antimikrobni lijekovi povećavaju efikasnost liječenja protuupalnim lijekovima, ponajprije topikalnim nazalnim steroidima, koji čine temelj terapije kroničnog rinosinuitisa. S druge strane, akutni rinosinuitis, u kojem je nedvojbeno infekcija vodeći predisponirajući čimbenik, može se liječiti samo protuupalnom terapijom, tj. topikalnim kortikosteroidima, bez primjene antimikrobne terapije, ako se izuzmu teški klinički oblici. Za to postoji najviša razina dokaza, ali u samo jednoj randomiziranoj dvostruko slijepoj multicentričnoj studiji kontroliranoj placebom (25). Isto tako, dodavanje topikalnog kortikosteroida antimikrobnoj terapiji dovodi do bržeg izlječenja u ARS-u, s usporedbom topikalnog kortikosteroida i placeba u više randomiziranih studija kontroliranih placebom (1).

Praktičko značenje rezultata studija koje pokazuju efikasnost te odsutnost komplikacija, kod primjene kortikosteroida u ARS-u, sastoji se ponajprije u dokazu da primjena topikalne steroidne terapije nema nepovoljan učinak u gornjem respiratornom infektu te da nije dodatna pomoćna terapija u liječenju rinosinuitisa u alergičnih bolesnika.

Uspjeh antimikrobne prolongirane terapije u kroničnom rinosinuitisu, barem u dijela bolesnika refrakternih na druge oblike terapije, uključujući i kiruršku, omogućuje nam da shvatimo da je i kolonizacija mikrobima u određenih bolesnika faktor koji utječe na nepovoljan ishod liječenja.

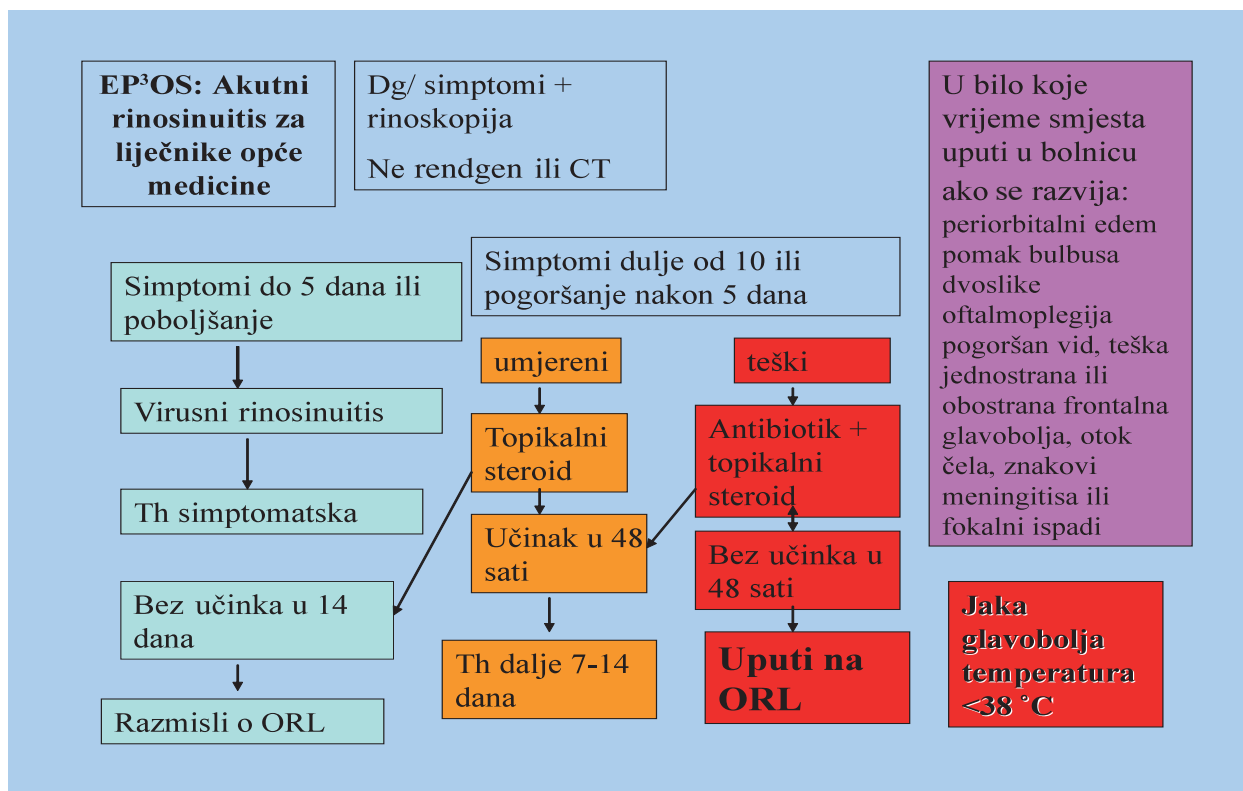
Prethodno spomenute smjernice EP<sup>3</sup>OS prihvaćaju postupnost u terapijskom pristupu, kako početkom terapije kod liječnika opće medicine (slika 2), prema užim specijalistima (slika 3) tako i postupnost u izboru terapije – od primjene nazalnih lavaža, preko primjene topikalnih steroida, do primjene dugotrajne antibiotske terapije niskom dozom makrolida, čije se trajanje produžuje i na više mjeseci. Konkretni terapijski postupak, nakon odsutnosti odgovora na konzervativno liječenje, jest primjena kirurške terapije, koja je u posljednjih nekoliko desetljeća gotovo isključivo endoskopska i minimalno invazivna.

Primjena lavaža nosa fiziološkom i hipertoničnom otopinom dovodi do adekvatnog odgovora u oko 60% bolesnika s kroničnim rinosinuitisom. Primjena topikalnih nazalnih kortikosteroida nije rezervirana samo za one koji imaju dokazanu alergiju na inhalacijske alergene. Više randomiziranih kontroliranih studija dokazalo je učinkovitost topikalnih steroida u liječenju kroničnog rinosinuitisa. Konzervativno liječenje nosne polipoze bazira se na primjeni topikalnih kortikosteroida, u spreju za lakši oblik, u kapima za srednje teški oblik, a za teški oblik preporučuje se primjena peroralnog kortikosteroida (1 mg/kg ekvivalenta metilprednizolona, u spuštajućoj dozi do 2 tjedna, ne više od 2 do 3 puta na godinu) te kirurgija, uz sprečavanje recidiva topikalnim steroidom.

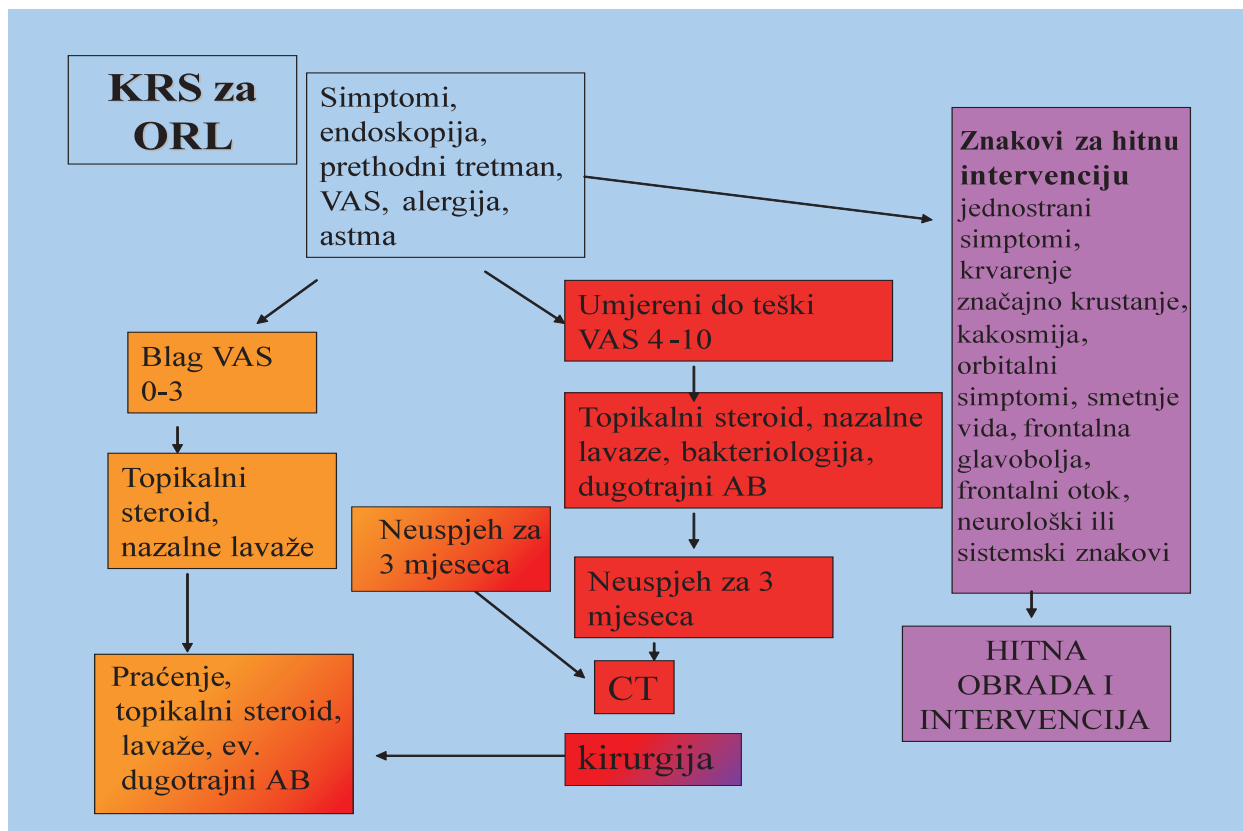
Prolongirana terapija makrolidnim antibioticima pokazala se najprije efikasnijom od placeba u kroničnim opstruktivnim bolestima pluća, a kasnije i u KRS-u. Makrolidi ne djeluju samo kao antibiotici, nego imaju i određene protuupalne učinke. Studije na bolesnicima koji nisu imali odgovor na druge oblike terapije, uključujući i kiruršku imali su signifikantno subjektivno i objektivno (CT) verificirano poboljšanje u više od 50% slučajeva. U praksi se procjena učinkovitosti te terapije verificira nakon 4 tjedna, kada u bolesnika tek i nastupa subjektivno poboljšanje. Ako postoji odgovor, ta se terapija prolongira na 8, pa i 12 tjedana. Nema dovoljno dokaza za rutinsku primjenu prolongirane terapije niskim dozama makrolida, s obzirom na to da im je učinkovitost veća od učinkovitosti placeba samo u jednoj randomiziranoj studiji kontroliranoj placebom, i to samo u bolesnika s niskim serumskim IgE-om (1). Nova multicentrična europska studija kontrolirana placebom nije dokazala učinkovitost tromjesečne terapije u usporedbi s placebom (26).

U slučaju neadekvatnog odgovora na konzervativnu terapiju, određeni uspjeh u liječenju može se postići i endoskopskim liječenjem, koje se pokazalo efikasnim u više randomiziranih kontroliranih studija. Pri tom obliku sinusoskopijom se maksilarnih sinusa evaluira bakteriološki nalaz i uzme biopsija sinusa te putem polietilenske cjevčice sinus ispiru antibiotikom i kortikosteroidom. Kirurško se liječenje danas uglavnom temelji na endoskopskoj sinusnoj kirurgiji koju bi trebalo provesti nakon 3 do 6 mjeseci





Slika 2. Terapijski pristup akutnom rinosinuitisu za liječnike obiteljske medicine



Slika 3. Terapijski pristup kroničnom rinosinuitisu (KRS) za specijaliste koji češće susreću bolesnike s KRS-om

konzervativnog liječenja, odnosno pri sumnji na komplikacije ili jasnoj rezistenciji na konzervativno liječenje steroidima ili eventualno dugotrajnim liječenjem niskim dozama makrolida.

## Zaključak

U zaključku treba reći da postoje jasni epidemiološki dokazi da je senzibilizacija na inhalacijske alergene češća u populaciji koja boluje od KRS-a. U bolesnika senzibiliziranih na perenijalne alergene isprepleće se klinička slika perzistentnog alergijskog rinitisa i rinosinuitisa. Isto tako, prevalencija nosne polipoze višestruko je viša u populaciji onih koji boluju od bronhalne astme u usporedbi s op-

ćom populacijom, neovisno o atopiji. U populaciji astmatičara najviša je u podgrupi koja pokazuje aspirinsku intoleranciju. Kontroverzni su mehanizmi koji na to utječu i direktnih dokaza o uzročno-posljedičnoj povezanosti nema. Isto tako, dokazana je učinkovitost kortikosteroida u liječenju rinosinuitisa i nosne polipoze, dok su dokazi učinkovitosti drugih lijekova koji se rabe u liječenju alergije slabiji ili nisu ni analizirani u kontroliranim studijama. Alergološka obrada bolesnika preporučuje se provesti u svih bolesnika s KRS-om, kao i ispitivanje funkcije donjih dišnih putova. Iako se primjena topikalne nazalne steroidne terapije preporučuje u liječenju KRS-a i nosne polipoze, neovisno o dokazu senzibilizacije na inhalacijske alergene, podaci dobiveni testiranjem pomoći će nam da smanjenjem ekspozicije alergenima smanjimo simptome i potrošnju lijekova.

## Literatura

1. FOKKENS W, LUND VJ, MULLOL J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps group european position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology suppl.* 2007;20:1-136.
2. KALINER MA, OSGUDTHORPE JD, FIREMAN P i sur. Sinusitis: Bench to bedside. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1997;99:S829-48.
3. PELIKAN Z. The role of allergy in sinus disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 1998;16:55-156.
4. KRAUSE HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:14-6.
5. LANZA D, KENNEDY DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1997;117:S1-S7.
6. KIRTSREESAKUL V, NACLERIO RM. Role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:17-23.
7. HOLZMANN D, WILLI U, NADAL D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol.* 2001;15:387-90.
8. KARLSSON G, HOMBERG K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Arch Otolaryngol (Stockh)* 1994;515:26-9.
9. HINRIKSDOTTIR I, MELEN I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Arch Otolaryngol (Stockh)* 1994;515:S30-2.
10. NACLERIO RM, DETINEO ML, BAROODY FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:193-6.
11. BENINGER M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. *Am J Rhinol.* 1992;6:37-43.
12. FRIEDMAN W. Surgery for chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 1975;85:199-211.
13. NEWMAN LJ, PLATTS-MILLS TA, PHILLIPS CD i sur. Chronic sinusitis: Relationship to computed tomographic findings to allergy, asthma and eosinophilia. *JAMA.* 1994;271:363-7.
14. EMANUEL I, SHAH S. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngology Head Neck Surg.* 2000;12:687-91.
15. PONIKAU JU, SHERRIS DA, KERN EB i sur. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:877-84.

16. SETTIPANE GA, CHAFEE FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: A review of 6.037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
17. JANKOWSKI R, MENERET-VAUTRIN DA, GOETZ R i sur. Incidence of medico-surgical treatment for nasal polyps on the development of associated asthma. *Rhinology* 1992;30:249-58.
18. SLAVIN RG. Asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:534-7.
19. SETTIPANE GA. Nasal polyps and immunoglobulin E (IgE). *Allergy Asthma Proc* 1996;17:269-73.
20. KIM HY, NAHM DH, SUH KS, PARK HS. IgE production from the nasal polyp tissue: comparison between atopic and non-atopic subjects. *Korean J Intern Med* 1998;1:83-7.
21. BACHERT C, Van ZELE T, GEVAERT P i sur. Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:523-31.
22. SCHUBERT MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:181-8.
23. CALENOFF E, McMAHAN JT, HERZON GD i sur. Bacterial allergy in nasal polyposis. A new method for quantifying specific IgE. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:830-6.
24. PASTICALDI C, LEWIS P, HOWARTH P. Staphylococci and staphylococcal superantigens in asthma and rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2011;66:549-55.
25. MELTZER EO, BACHERT C, STAUDINGER H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1289-95.
26. VIDELER WJ, BADIA L, HARVEY RJ i sur. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:1457-68.

**Adresa za dopisivanje:**

*Prof. dr. Livije Kalogjera, dr. med.  
Klinika za ORL i kirurgiju glave i vrata  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KBC "Sestre milosrdnice"  
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29  
e.mail: kalogjera@sfzg.hr*

**Primljeno/Received:**

28. 10. 2011.  
October 28, 2011

**Prihvaćeno/Accepted:**

29. 11. 2011.  
November 29, 2011