



## Središnja medicinska knjižnica

**Jelavić, Boris (2012) *Prognostička vrijednost kolonizacije rinosinusne sluznice s bakterijom Helicobacter pylori na učinkovitost funkcijske endoskopske kirurgije sinusa [Prognostic value of Helicobacter pylori sinonasal colonization for efficacy of functional endoscopic sinus surgery].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/1605>

University of Zagreb Medical School Repository

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

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Boris Jelavić**

**Prognostička** vrijednost kolonizacije  
rinosinusne sluznice s bakterijom  
*Helicobacter pylori* na **učinkovitost**  
funkcijske endoskopske kirurgije  
sinusa

DISERTACIJA



Zagreb, 2012.

Disertacija je urađena u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, u Kliničkome zavodu za patologiju „Ljudevit Jurak“ Kliničkoga bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu i u Kliničkome zavodu za patologiju, citologiju i sudsku medicinu Kliničke bolnice u Mostaru. Izrađena je u okviru znanstvenoga projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske No. 108-0650235-0177 – „Istraživanje kroničnog rinosinuitisa i njegova komorbiditeta“.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Tomislav Baudoin.

#### ZAHVALJUJEM:

Prof. dr. sc. Tomislavu Baudoinu na nabavci sredstava za imunohistokemijsku analizu, pomoći pri prikupljanju podataka o bolesnicima, mikrofotografijama, dragocjenim savjetima i podršci u svim fazama izrade rada;

dr. sc. Marku Velimiru Grgiću na radu koji je omogućio formiranje ispitivane skupine bolesnika i pomoći pri prikupljanju podataka;

prof. dr. sc. Hrvoju Čupiću i osoblju Kliničkoga zavoda za patologiju «Ljudevit Jurak» na pomoći u obradbi uzoraka nosnih polipa, imunohistokemijskoj analizi i ilustrativnim mikrofotografijama;

doc. dr. sc. Violeti Šoljić, dr. med. Dragani Karan i osoblju Kliničkoga zavoda za patologiju, citologiju i sudsku medicinu Kliničke bolnice Mostar na pomoći u histomorfometrijskim mjerenjima i izvrsnim mikrofotografijama;

mr. sc. dr. med. Boži Petrovu na statističkoj obradbi i izradi grafičkih elemenata rada;

dr. sc. prof. Darku Hrenu na dragocjenim savjetima iz statistike;

prof. dr. sc. Vladimiru Bedekoviću na savjetima pri uređivanju teksta;

doc. dr. sc. Katici Krešić na lektoriranju teksta.

Rad posvećujem svojoj obitelji koja svemu daje smisao te roditeljima koji su omogućili da mi u dodiplomskom školovanju jedine obveze budu knjiga i učenje.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Epidemiološka definicija .....	2
1.2. Klinička definicija .....	3
1.3. Ocjenjivanje težine bolesti .....	5
1.4. Epidemiologija i komorbiditet .....	6
1.5. Kliničke značajke .....	7
1.6. Liječenje; funkcijska endoskopska kirurgija sinusa.....	8
1.7. Ocjenjivanje učinka liječenja funkcijskom endoskopskom sinusnom kirurgijom.....	9
1.8. Histologija nosnih šupljina i paranazalnih sinusa .....	11
1.8.1. Histologija normalne sluznice nosnih šupljina i sinusa .....	11
1.8.2. Histologija nosnih polipa .....	12
1.8.3. Histološki biljezi upale sluznice.....	14
1.8.3.1. Eozinofilni granulociti.....	14
1.8.3.2. Neutrofilni granulociti.....	16
1.8.3.3. Mastociti.....	18
1.8.3.4. Vrčaste stanice.....	18
1.8.3.5. Zadebljanje bazalne membrane .....	19
1.9. Laringofaringealni refluks i kronični rinosinitis .....	20
1.10. Bakterija <i>Helicobacter pylori</i> .....	22
1.10.1. O bakteriji.....	22
1.10.2. Dokazivanje <i>Helicobacter pylori</i> u tkivima s podrijetlom izvan želuca.....	23
1.10.3. <i>Helicobacter pylori</i> i kronični rinosinitis .....	23
1.11. Bakterije i etiopatogeneza kroničnoga rinosinitisa .....	25
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	27
<b>3. CILJEVI</b> .....	28
<b>4. BOLESNICI I METODE</b> .....	30
4.1. Bolesnici.....	30
4.2. Postupci .....	31
<b>5. REZULTATI</b> .....	35
5.1. Skupina pozitivna na <i>Helicobacter pylori</i> (HP+) i skupina negativna na <i>Helicobacter pylori</i> (HP-).....	41
5.2. Usporedba HP+ skupine i HP- skupine prema endoskopskome nalazu nosa.....	42
5.3. Usporedba HP+ skupine i HP- skupine prema simptomima rinosinitisa.....	43
5.4. Usporedba HP+ skupine i HP- skupine prema histološkom nalazu .....	46

<b>6. RASPRAVA</b> .....	51
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	60
<b>8. SAŽETAK</b> .....	62
<b>9. SUMMARY</b> .....	64
<b>10. LITERATURA</b> .....	65
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	81

## KRATICE I SIMBOLI

ANOVA – analiza varijance, od engl. *analysis of variance*

ARIA – alergijski rinitis i utjecaj na astmu, od engl. *allergic rhinitis and its impact on asthma*

BM – bazalna membrana

CagA – citotoksički antigen, od engl. *cytotoxin associated gene A*

CT – kompjutorizirana tomografija

EAACI – Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju, od engl. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*

ECF-A - eozinofilni kemotaktički čimbenik anafilaksije, od engl. *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*

ECP – eozinofilna kationska bjelančevina, od engl. *eosinophil cationic protein*

EDN – neurotoksin iz eozinofila, od engl. *eosinophil derived neurotoxin*

EPO – eozinofilna peroksidaza, od engl. *eosinophil peroxidase*

EP3OS – Europske smjernice za kronični rinosinuitis, od engl. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*

ERS – Europska rinološka udruga, od engl. *European Rhinologic Society*

FESK - funkcijska endoskopska sinusna kirurgija

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

GM-CSF – čimbenik koji potiče rast granulocitno-makrofagnih kolonija, od engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

HP+ skupina - skupina pozitivna na *Helicobacter pylori*

HP- skupina - skupina negativna na *Helicobacter pylori*

IFN- $\gamma$  – interferon gama

Ig – imunoglobulin

IL – interleukin

IPP – inhibitor protonske pumpe

LFR – laringofaringealni refluks

LSAB –obilježeni streptavidin i biotin, od engl. *labeled streptavidin biotin*

LSD – najmanja značajna razlika, od engl. *least significant difference*

LT – leukotrien

M – srednja vrijednost

MALT – limfno tkivo uz sluznicu, od engl. *mucosa associated lymphoid tissue*

MBP – glavna bazična bjelančevina, od engl. *major basic protein*

MCP-1 – monocitna kemotaktička bjelančevina tip 1, od engl. *monocyte chemotactic protein-1*

MR – magnetna rezonancija

PAF – čimbenik aktivacije trombocita, od engl. *platelet-activating factor*

PAP – peroksidaza-antiperoxidaza, od engl. *peroxidase-antiperoxidase*

PAS – Schiffov reagens, od engl. *periodic acid Schiff*

PCR – polimerazna lančana reakcija, od engl. *polymerase chain reaction*

RANTES - od engl. *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*

SD - standardna devijacija

SAD – Sjedinjene Američke Države

TGF $\alpha$  – transformirajući čimbenik rasta alfa, od engl. *transforming growth factor alpha*

TGF  $\beta$  - transformirajući čimbenik rasta beta, od engl. *transforming growth factor beta*

TNF  $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora alfa, od engl. *tumor necrosis factor alpha*

VacA – vakuolizirajući citotoksin A, od engl. *vacuolating cytotoxin A*

VAS – vizualna analogna ljestvica, od engl. *visual analogue scale*

VCAM-1 – žiloadhezijska molekula tip 1, od engl. *vascular cell adhesion molecule 1*

$\chi^2$  – Hi kvadrat test

QoL – kvaliteta života, od engl. *quality of life*



# 1. UVOD

Rinosinuitis je bolest koja zahvaća velik dio stanovništva te predstavlja, između ostalog, i značajno opterećenje za gospodarstvo i zdravstvene fondove. Kronični rinosinuitis klinički je sindrom obilježen kroničnim upalnim promjenama sluznice nosne šupljine i paranazalnih sinusa, često pridruženim upalnim promjenama susjedne kosti, te različitim kombinacijama simptoma koji se u nekih bolesnika ne povlače trajno bez obzira na provedeno liječenje. Usprkos mnoštvu istraživanja i stalnom priljevu novih saznanja, etiopatogeneza kroničnog rinosinuitisa još nije dovoljno razjašnjena (1). Zbog toga liječenje u nekih bolesnika ne daje željene rezultate (2).

Heterogenost bolesti te neusklađenost kriterija i dijagnostičkih metoda otežavaju precizno određivanje pojavnosti kroničnog rinosinuitisa. Ipak, smatra se da od njega pati 15% do 16% odraslih osoba, a u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) to je druga kronična bolest u odraslih po učestalosti (3,4). Prema istraživanju provedenom u SAD-u godišnji troškovi nastali zbog kroničnog rinosinuitisa bili su skoro 1550 američkih dolara po bolesniku (5). Ovaj veliki broj bolesnika zahtijeva i veliki broj liječnika različitih usmjerenja koji postavljaju dijagnozu. Zbog toga važno je imati pouzdanu, djelotvornu i razumljivu definiciju bolesti koja može biti primijenjena u različitim prilikama i različitim sredinama.

Stručna rinološka skupina, uz potporu Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI; od engl. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) te suglasnost Europske rinološke udruge (ERS; od engl. *European Rhinologic Society*), napravila je Smjernice za dijagnostiku i liječenje kroničnog rinosinuitisa (EP3OS; od engl. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) (2). EP3OS skupina, polazeći od klasifikacije rinitisa u Alergijski rinitis i utjecaj na astmu (ARIA; od engl. *allergic rhinitis and its impact on asthma*) i na osnovi medicine zasnovane na dokazima, usaglasila je smjernice za različite stručne razine zdravstvene skrbi (liječnici u primarnoj parksi, klinički specijalisti koji nisu

otorinolaringolozi, specijalisti otorinolaringolozi) te za različite svrhe (epidemiološka istraživanja, klinička praksa i istraživanja) (6,7).

## **1.1. Epidemiološka definicija**

U istraživanju provedenom na 322 američka bolesnika s kroničnim rinosinitisom njih 94% žalilo se na začepljenje nosa, 85% na oteklinu lica, 84% na kronični umor, 83% na bol u licu, 83% na glavobolju, 82% na nosni slijev, 68% na pritisak u području uha, 68% na smanjenje osjeta mirisa, 65% na kašalj, 53% na neugodan zadah, 50% na bol u području zubi, te 33% na povišenu temperaturu (5).

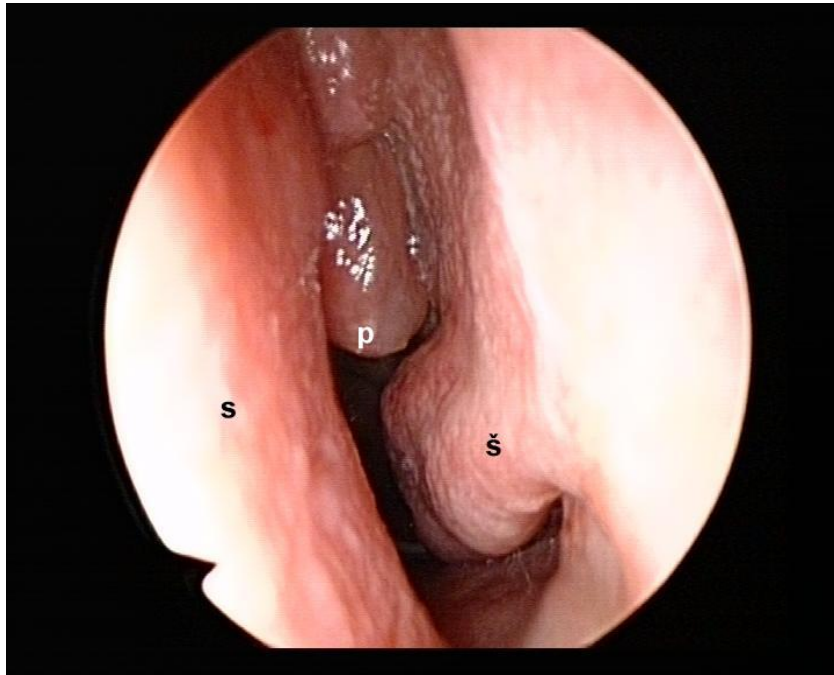
Za potrebe epidemioloških studija i primarne prakse EP3OS skupina definira kronični rinosinitis s i bez nosnih polipa prisutnošću najmanje dvaju simptoma od kojih bar jedan mora biti ili začepljenje/kongestija nosa ili slijev iz nosa (prednji/stražnji) te  
± pritisak/bol u području lica  
± smanjenje/gubitak osjeta mirisa (2).

Trajanje simptoma dulje je od 12 tjedana. Upitnici, ispunjeni na osnovu razgovora uživo ili telefonom, moraju dati i podatke o simptomima koji upućuju na alergiju (svrbež u nosu i očima, bistri vodenast nosni slijev). Za dijagnozu kroničnoga rinosinitisa u te svrhe pregled specijalista otorinolaringologa i radiološka obradba nisu obvezni (2).

## 1.2. Klinička definicija

Za pouzdaniju dijagnozu kroničnoga rinosinuitisa u kliničke svrhe prisutnost samih simptoma rinosinuitisa nije dovoljna. Potrebne su dodatne objektivne potvrde kao što su pregled nosnih šupljina (prednja rinoskopija, endoskopija) te radiološke pretrage (2). Uobičajena radiografija paranazalnih sinusa ima nedovoljnu osjetljivost. Njena uporabljivost u kroničnom rinosinuitisu ograničena je zbog velikoga broja lažno pozitivnih i negativnih rezultata (8). Kompjutorizirana tomografija (CT) paranazalnih sinusa metoda je izbora za procjenu anatomije i patološkog nalaza u sinusima (9). Magnetna rezonancija (MR) skuplja je i zahtijeva više vremena od CT-a (10). Ima ograničenu ulogu u nekomplikiranome rinosinuitisu. Može biti dragocjena dopuna CT-u u procjeni orbitalnih i intrakranijskih komplikacija kroničnoga rinosinuitisa (9).

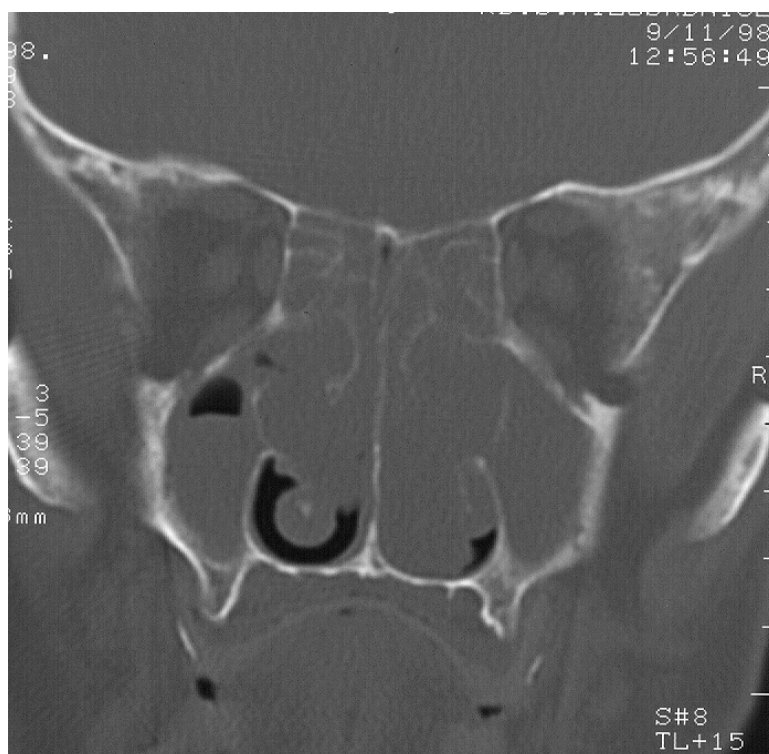
Ako su u sklopu kroničnog rinosinuitisa prisutne i polipozne tvorbe nosne šupljine ili sinusa, onda je riječ o kroničnome polipoznom rinosinuitisu. Pravi nosni polipi postoje uvijek samo unutar kroničnoga rinosinuitisa te su definirani kao posebna podskupina. Prema EP3OS skupini, kod istraživanja bolesnika koji nisu prethodno operirani, pripadnost podskupini kroničnoga polipoznog rinosinuitisa s nosnom polipozom mora biti potvrđena pozitivnim endoskopskim nalazom polipa obostrano u nosu (slika 1) (2).



Slika 1. Endoskopija nosne šupljine. Polip u lijevom nosu. Stadij 2 prema Mackay i Naclerio<sup>11</sup>. s, nosni septum; š, nosna školjka; p, polip

Sličnom definicijom radne skupine Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (AAOHNS; od engl. *American Academy of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*), iza koje stoji pet nacionalnih rinoloških i alergoloških udruga SAD-a, utvrđeni su kriteriji za dijagnozu kroničnoga polipoznog rinosinitisa s nosnom polipozom u svrhu kliničkih istraživanja. To su:

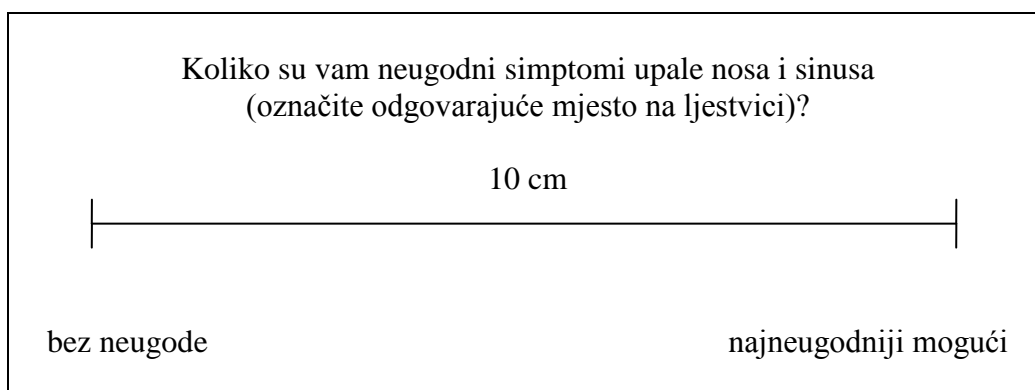
- prisutnost najmanje dvaju od navedenih simptoma (prednji i/ili stražnji mukopurulentni slijev iz nosa, začepljenje nosa, smanjenje ili odsutnost osjeta mirisa);
- trajanje navedenih simptoma 12 ili više tjedana;
- endoskopska potvrda polipa u srednjem nosnom hodniku obostrano;
- kompjutorizirana tomografija paranazalnih sinusa s potvrdom obostrano promijenjene bolesne sluznice (slika 2) (12).



Slika 2. Koronarna snimka kompjutorizirane tomografije nosne šupljine i paranazalnih sinusa. Kronični polipozni rinosinitis s obostranom nosnom polipozom.

### 1.3. Ocjenjivanje težine bolesti

Za ocjenjivanje težine simptoma rinosinitisa AAOHNS skupina preporuča 7-bodovnu Likertovu ljestvicu s ocjenama od 0 do 6, a upitnik sadrži 10 simptoma (12). EP3OS skupina odabrala je vizualnu analognu ljestvicu (VAS; od engl. *visual analogue scale*). Ispitanik na ljestvici dugoj 10 cm označava mjesto za koje misli da odgovara težini simptoma (slika 3). Uz ocjene od 0 do 10, težina bolesti može biti blaga (0-3), umjerena (3,1-7) i teška (7,1-10) (2). Ustanovljeno je da težine simptoma ocijenjene s više od 5 imaju značajan učinak na bolesnikovu kvalitetu života (13).



Slika 3. Vizualna analogna ljestvica za ocjenjivanje težine simptoma rinosinuitisa.

#### 1.4. Epidemiologija i komorbiditet

Ishodišta pretvorbe zdrave u polipoznu sluznicu obično su u području sinusnih ušća i pukotinastih šupljina, odnosno u uskim mjestima gdje se lako može ostvariti dodir (14). U tih bolesnika polipozno promijenjena sluznica uobičajen je nalaz u etmoidalnim sinusima, vjerojatno zbog njihove složene anatomije i slabe opskrbe krvlju. Larsena i Tos opisali su rast nosnog polipa i izravno s nosne sluznice, bez vidljivih polipoidnih promjena u etmoidima (15). Čeljusni sinusi češće su zahvaćeni u odnosu na čeonni i sfenoidalni. Nosni polipi očekuju se u starijih od 10 godina. U još mlađe djece, otkrivanje tvorbe u obliku polipa u nosu zahtijeva obradbu u pravcu cistične fibroze te isključenje meningocele ili encefalocele. Učestalost se povećava s dobi, s vrhuncem u osoba s pedeset i više godina. Pretpostavlja se da je godišnja stopa učestalosti nosne polipoze oko 0,5 na tisuću osiguranika tijekom jedne godine (16). S druge strane u 42% obduciranih nađeni su nosni polipi (14). Nosni polipi dva puta su češći u muškaraca, a nijedna studija nije ponudila mehanizam ili patofiziološko objašnjenje za to (17). Nađeni su u svih etničkih skupina. Uz čovjeka, koliko je poznato, jedino ih još imaju čimpanze (18). Nosne polipe ima 7% astmatičara, češće oni s nealergijskom astmom u odnosu na bolesnike s alergijskom astmom. U 36% bolesnika s aspirinskom preosjetljivošću nađeni su polipi u nosu.

Udjeli alergičara i nealergičara u bolesnika s nosnom polipozom ne ukazuju da je alergija posredovana s imunoglobulinom E (IgE) glavni etiološki čimbenik (19,20). Od bolesnika s cističnom fibrozom, njih 20% ima nosne polipe. Zbog veće pojavnosti nosnih polipa unutar nekih porodica, pretpostavlja se da postoji i genetska sklonost (17,21).

## **1.5. Kliničke značajke**

U uznapredovalih slučajeva, već pri ulasku u ordinaciju mogu se primijetiti proširene nosnice i disanje na usta. Ponekad polipi vire iz nosa. Glas ima prepoznatljiv nazalni prizvuk. Moguć je i hipertelorizam kod brzog rasta polipa u dječjoj dobi (18).

Nosni polipi su blijedosive, obično mekane tvorbe glatke površine. Blijeda boja posljedica je siromašne opskrbe krvnim žilama. S vremenom, nakon ponavljanih upala i ozljeda, mogu postati crvenkasti. Relativno su neosjetljivi na dodir zbog oskudne inervacije. Obično se pojavljuju u srednjem nosnom hodniku, većinom obostrano.

U bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinuitisom s nosnom polipozom stupanj začepjenosti nosa ovisi o veličini i poziciji polipa. U najblažem obliku postoji nosna kongestija te tegobe slične onima kod prehlade.

Oko polovica bolesnika pati od navale vodenastoga nosnog iscjetka i/ili kihanja. Slika može sličiti polenozi, ali ovdje simptomi nemaju sezonsku pojavnost i nema očitih okidača kao kod polenoze (18).

Tri četvrtine bolesnika žali se na bjeličasti i žućkasti slijev straga, iz nosa u ždrijelo. Može postati i zelenkast nakon infekcija i pogoršanja bolesti. Ovaj stražnji nosni slijev može nestati ili mijenjati se nakon kirurškoga ili antibiotskoga liječenja (18).

Bol nije čest simptom. Obično je javlja u području čela, obraza i hrpta nosa. Izraženiji je kod kongestije nosa ili kod sekundarne infekcije sinusa što je obično praćeno promjenom boje stražnjeg nosnog slijeva.

Uobičajene tegobe su slabljenje osjeta mirisa i promjene osjeta okusa. Ovi simptomi nemaju sklonost povlačenja nakon provedena liječenja, osim nakon uporabe kortikosteroida u nekih bolesnika (18).

Od svih bolesnika koji dolaze u otorinolaringološke ordinacije zbog nosne polipoze, oko trećina njih, češće žene, imaju komorbidnu bronhijalnu astmu pa se žale na sviranje u prsima i kronični kašalj (16,22,23).

## **1.6. Liječenje; funkcijska endoskopska kirurgija sinusa**

Medikamentozno liječenje kroničnoga polipoznog rinosinitisa primjenjuje se u početku. Ovisno o težini bolesti, sastoji se od ispiranja nosnih šupljina fiziološkom otopinom, nazalnih steroidnih sprejeva (kapi kod nosnih polipa), oralnih steroida i dugotrajne uporabe makrolidnih antibiotika. Ako nakon tri do šest mjeseci medikamentoznog liječenja izostaje kontrola ili se čak simptomi pogoršavaju, preporuča se razmotriti mogućnost kirurškoga liječenja (2,24).

U obilju mogućih potpornih čimbenika opstrukcija ušća sinusa je jedan od najspominjanijih uzroka sinusne bolesti. Važna značajka metode funkcijske endoskopske sinusne kirurgije (FESK) je kirurško uspostavljanje ventilacije i drenaže kroz prirodna ušća sinusa, uz izravnu kontrolu oka, što potpomaže oporavak reverzibilno promijenjene sluznice i održavanje mukocilijarnog transporta. Riječ je o modernoj, sigurnoj i općepriznatoj metodi. FESK nije strogo standardiziran postupak, nego skup preciznih kirurških koraka čija uporaba ovisi o zahvaćenosti pojedinih sinusa i veličini patoloških promjena (25). Postoji obilje radova o FESK-u, ali teško je usporediti njihove rezultate i izvući jedinstven zaključak o udjelu bolesnika u kojih se ne postiže željeni učinak. Razlozi su uporaba različitih mjerila



za procjenu učinkovitosti, nejednačenost studijskih skupina, šarolikost sustava za određivanje težine-stadija bolesti te već spomenuta promjenjivost kirurških koraka unutar FESK-a. Malo je dovoljno ujednačenih randomiziranih kontroliranih pokusa (razina I) da bi se pouzdano usporedila učinkovitost FESK-a s učinkovitošću ostalih kirurških i medikamentoznih načina liječenja kroničnoga rinosinitisa. Ipak, ako se u obzir uzmu rezultati oko 200 opservacijskih studija (razina III), moglo bi se zaključiti da se u skoro 85% operiranih FESK-om postiže zadovoljavajući učinak (26). Uzroci lošije učinkovitosti FESK-a u nekih bolesnika još su nedovoljno razjašnjeni (27,28). Nosnosinusna su anatomska odstupanja, za koje se smatra da mogu podržavati infekciju, pneumatizirana srednja školjka, velika etmoidna bula, iskrivljen procesus uncinatus, paradokсна srednja školjka, Hallerove stanice i otklon nosnog septuma koji utječe na ostiomeatalni kompleks (29). Takva anatomska odstupanja nađena su u 62% bolesnika s kroničnim rinosinitisom, značajno češće nego u kontrolnih ispitanika bez kroničnoga rinosinitisa -a (30). Ovo ne upućuje da su anatomska odstupanja jedina odgovorna za sinusnu patologiju, nego da postoje i drugi neanatomski čimbenici koji se ne mogu kirurški rješavati.

## **1.7. Ocjenjivanje učinka liječenja funkcijskom endoskopskom sinusnom kirurgijom**

Dovoljno dugo razdoblje praćenja te razumijevanje komorbidnih čimbenika (bolesti Samterove trijade, pušenje, preosjetljivost na inhalacijske alergene, slabost imunog sustava, infekcije) ključni su za kritičku procjenu rezultata liječenja kroničnoga rinosinitisa. Liječenje komorbidnih stanja ima važan utjecaj na konačnu ocjenu uspjeha (1,31).

Kao subjektivna mjerila mogu poslužiti jednostavne kombinacije simptoma rinosinitisa, prikazanih raznim vizualnim analognim ljestvicama i kategoričkim ocjenama jačine i učestalosti simptoma. Ovakva mjerila pogodna su za liječnika praktičara. Razvijeni su i mnogo složeniji upitnici-mjerila simptoma i kvalitete života (QoL; od engl. *quality of life*) koji mjere opće stanje zdravlja te upitnici

specifični za bolest koji mjere povezanost kroničnoga rinosinuitisa s tjelesnim i mentalnim oštećenjima, promjenama radnih aktivnosti te umanjenom kvalitetom života (31). Ovakvi upitnici nisu pogodni za kliničku praksu jer su presloženi i oduzimaju dosta vremena (1). U istraživanju koje je obuhvatilo veći broj bolesnika operiranih u tri tercijarne bolnice nađeno je u njih 72% do 76% (ovisno o mjerilu) klinički značajno poboljšanje mjereno s jednim općim mjerilom zdravlja i s dva specifična za rinosinuitis (31).

Za procjenu učinka liječenja od objektivnih mjerila koriste se radiološke snimke (kompjutorizirana tomografija uskog sloja-CT), rinomanometrija, akustička rinomanometrija, olfaktometrija, nosnosinusne mikrobiološke kulture i laboratorijska mjerenja (izravni i neizravni biljezi aktivnosti bolesti ili učinka lijeka). Endoskopija nosa pouzdan je objektivni pokazatelj ranog povrata sinusne bolesti. Često, mjesecima pa i godinama, prethodi pogoršanju ocjena subjektivnih testova kvalitete života (1,32,33). Prednost je što je obavlja sam otorinolaringolog bez ovisnosti o drugim specijalnostima. Osim uvida u kvalitete sluznice, omogućuje i ciljano uzimanje uzoraka za mikrobiološke analize te uzoraka za ispitivanje upalnih stanica i posredničkih tvari. Savitljivi endoskopi su ugodniji za ispitanika i omogućuju izravniji pristup u šupljine sinusa. Prednosti krutih endoskopa su jasnija slika, mogućnost uzimanja uzoraka za kultiviranje i histološku analizu te mogućnosti kontrole epistakse i izvođenja kirurgije (10). Od različitih autora predloženo je više načina klasifikacije endoskopskog nalaza (11,12).

CT paranazalnih sinusa objektivno je mjerilo visoke osjetljivosti i specifičnosti, ali nije jeftino (33). Nudi izvrsne podatke o hipertrofiji sluznice i zastoju sekreta u šupljinama, ali kronična upala sinusa može postojati i u odsustvu takvih promjena (atrofičke promjene). CT obično ne ukazuje na podrijetlo promjena (infekcija, alergija, poslijeoperacijsko ožiljno tkivo) (1). Razvijeno je više sustava za ocjenjivanje snimaka CT-a. Zbog svoje jednostavnosti, često se rabi sustav koji su razvili Lund i Mackay. Svaka skupina sinusa jedne strane glave ocjenjuje se od 0 do 2 (0-uredno, 1-djelomično zasjenjenje, 2-potpuno zasjenjenje), a prohodnost ostiomeatalnog kompleksa s 0 (uredan nalaz) ili s 2 (patološki nalaz) (34). Kada se zbroje ocjene desne i lijeve strane, mogući raspon ocjena je od 0 do 24 (34). S

obzirom na to da u općoj populaciji zbroj ocjena nije uvijek 0, predloženo je da se samo zbroj viši od 5 priznaje kao znak kroničnoga rinosinitisa (35).

Na žalost, ne postoji pouzdana uzajamna ovisnost između subjektivnih mjerila rinosinitisa, CT-a i endoskopskog nalaza (1). Neki bolesnici mogu zadovoljiti definiciju kroničnoga rinosinitisa prema simptomima a da imaju negativan nalaz CT-a ili endoskopije. Nasuprot tomu, neki bolesnici mogu biti asimptomatski iako imaju objektivni dokaz sinusne patologije na CT snimku ili u endoskopskom nalazu. Od simptoma koji se rabe u upitnicima, osjećaj pritiska u licu i glavobolja imaju najslabiju korelaciju s patološkim CT nalazom (36). U skupini bolesnika koji su zadovoljili kriterij simptoma za potvrdu kroničnoga rinosinitisa, Stankiewicz i sur. našli su patološki CT tek u njih 47%. U istom radu nije bilo razlika u ocjenama simptoma između skupine s patološkim CT-om i skupine s urednim CT-om (37). U radu o uzajamnoj povezanosti CT-a i endoskopije opisana je visoka razina korelacije patološke endoskopije s patološkim CT-om. Istovremeno, uredni endoskopski nalazi odgovarali su urednim CT snimkama u 71% bolesnika s kroničnim rinosinitisom (32).

## **1.8. Histologija nosnih šupljina i paranazalnih sinusa**

### **1.8.1. Histologija normalne sluznice nosnih šupljina i sinusa**

Glavna zadaća nosne šupljine je pripremanje udahnutog zraka za uvjete koji vladaju u respiracijskom dijelu. Prije nego uđe u pluća, udahnuti se zrak pročišćuje, vlaži i zagrijava. Zbog toga je sluznica pokrivena posebnim respiracijskim epitelom. Kada zrak dospje u nosne šupljine, čestice i plinovita onečišćenja zadržavaju se u sloju sluzi. Sluz zajedno sa seroznim sekretom žlijezda vlaži pridošli zrak i tako štiti nježni alveolarni epitel od isušavanja. Djelovanjem trepetljika sluz s onečišćenjem pomiče se prema straga te stiže do hoana za 10 do 20 minuta. Za normalnu funkciju

mukocilijarnog sustava važni su uredna pokretljivost trepetljika i ravnoteža između sol i gel faza sluzi. Bogata površinska mreža krvnih žila zagrijava zrak (29,38).

Posebni njušni epitel zauzima samo oko jedan četvorni cm, obostrano pri krovu nosa, pa je najveći dio nosne šupljine prekriven višerednim respiracijskim epitelom. Najbrojnije su cilindrične stanice s trepetljikama. Svaka od njih ima na apikalnoj površini oko 100 trepetljika. Sljedeće po brojnosti su vrčaste stanice koje izlučuju sluz. Dio cilindričnih stanica se zbog brojnih mikrovila na apikalnoj površini naziva četkastim stanicama. Na bazalnoj površini pristupaju im aferentni živčani završeci koji se smatraju osjetnim receptorima. Bazalne (kratke) stanice su malene, okrugle stanice koje leže na bazalnoj membrani, ali se ne protežu do luminalne površine epitela. Pretpostavlja se da su to zametne stanice koje se diferenciraju u druge vrste stanica. Još se mogu naći male zrnate stanice za koje se pretpostavlja da pripadaju difuznom neuroendokrinom sustavu. Na mjestima koja su izložena jačem strujanju zraka mogu se naći područja metaplazije pokrivena mnogoslojnim pločastim epitelom (29,38).

Ispod bazalne membrane je rahlo vezivo u kojem su krvne žile, serozne i seromukozne žlijezde, te razne stanice: makrofagi, fibroblasti, limfociti, plazmociti, povremeno neutrofili, eozinofili i mastociti (29).

Paranasalne šupljine obložene su stanjenim respiracijskim epitelom s rijetkim cilijama i malo vrčastih stanica (39). Lamina proprija sadržava samo malo sitnih žlijezda i neposredno prelazi u pokosnicu (29,38).

### 1.8.2. Histologija nosnih polipa

Zbog mogućnosti da dobroćudna ili zloćudna neoplazma može makroskopski izgledati kao polip, uputno je sve sinonazalne polipoidne tvorbe poslati na histopatološku analizu. Prema histološkoj slici mogu se razlikovati četiri vrste sinonazalnih polipa: edematozni (najčešći, predstavljaju 86% polipa), kronični upalni (udio od oko 8%), polip s hiperplazijom seromukoznih žlijezda (5%), polip sa

stromalnom atipijom (pojavnost manja od 1%) (40). Ova podjela nije samo akademska. Ima i praktični značaj jer može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi prema sinonazalnim neoplazmama, prvenstveno invertnom papilomu, fibromatozi, neurilemomu, amelanotičkom melanomu, neurogenom sarkomu, embrionalnom rbdomiosarkomu, teratokarcinomu (41).

Edematozni (eozinofilni, alergijski) polip

Obično je obostran. Histološke značajke su edematozna stroma, hiperplazija vrčastih stanica, jako zadebljana hijalinizirana bazalna membrana koja odjeljuje površni respiracijski epitel od strome u kojoj su brojni eozinofilni leukociti i mastociti, rijetki fibroblasti i obično umjereno obilan infiltrat upalnih stanica. U stromi su i pseudocistični prostori ispunjeni tekućinom (40,41).

Kronični upalni (fibroinflamatorni) polip

Za razliku od edematoznog, označen je odsustvom stromalnog edema i hiperplazije vrčastih stanica, te slabije izraženim zadebljanjem bazalne membrane. U jako obilnom upalnom infiltratu prevladavaju limfociti, uz prisustvo eozinofila. Brojni su fibroblasti i nerijetko se vidi fibroza (41).

Polip s hiperplazijom seromukoznih žlijezda

U rahloj edematoznoj stromi ima brojne seromukozne žlijezde i cilindrične stanice bez atipije. Za razliku od žljezdanih neoplazmi, ovdje su stanice jasno odvojene jedna od druge. Pri ovakvoj histološkoj slici uvijek treba prije misliti na ovu vrstu polipa nego na takozvani tubulocistični adenom (41).

Polip sa stromalnom atipijom

Makroskopski može izgledati kao bilo koji drugi polip, ali histološki može se lako zamijeniti s neoplazmom zbog neobičnih atipičnih stanica u stromi. Radi se o reaktivnim fibroblastima. Odsustvo mitoze i mala količina glikogena ukazuju da se ne radi o neoplazmi. Ipak, kod nalaza ovakvih atipičnih stanica nalik fibroblastima uputno je uraditi imunobojenje da se sa sigurnošću isključi zloćudna neoplazma (41).

### 1.8.3. Histološki biljezi upale sluznice

Spominje se više mogućih načina djelovanja bakterija na kronični rinosinuitis (1). Ove mogućnosti teoretski dopuštaju razvoj i eozinofilnog i neutrofilnog tipa upalne tkivne reakcije. Stanični upalni infiltrat u intraoperacijski uzetoj rinosinusnoj sluznici može biti od prognostičke vrijednosti za dugotrajnu prognozu poslijeoperacijskog tijeka kroničnog rinosinuitisa u nekih bolesnika (42,43). Od brojnih sastavnica koje mogu biti dio šarolike histološke slagalice sinonazalne polipoze, ovdje je poseban pozor posvećen onima koje su u ovom radu uporabljene kao histološki biljezi upale sluznice: eozinofili, neutrofilni i mastociti, kao stanični, te vrčaste stanice i zadebljanje bazalne membrane, kao epitelijalni biljezi.

#### 1.8.3.1. Eozinofilni granulociti

Eozinofili su najzastupljenije upalne stanice u nizu bolesti dišnog puta uključujući bronhijalnu astmu, alergijski rinitis i nosnu polipozu (44,45). U stvaranju ovakva upalnog infiltrata, najmanje četiri mehanizma mogli bi dati doprinos u različitim stupnjevima upalnog procesa u kroničnome polipoznom rinosinuitisu s nosnom polipozom: (i) kasna alergijska upala kao odgovor na inhalacijske alergene; (ii) aktivacija T-stanica sa stvaranjem interleukina-5 (IL-5), interleukina-13 (IL-13) i interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) kao odgovor na gljivične antigene (hife) u sinusnoj sluzi; (iii) aktivacija T-stanica, proizvodnja citokina, lokalna proizvodnja IgE kao odgovor na bakterijske superantigene; (iv) poremećaj u epitelu sinusa s prekomjernim stvaranjem kemokina, kao što je RANTES (od engl. *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*) (10).

Tkivna eozinofilija glavna je histološka značajka većine nosnih polipa. Do 20% svih stanica u polipu mogu biti eozinofili, od kojih su oko tri četvrtine aktivirani (41,46,47). Nije u potpunosti razjašnjeno što je početni i glavni razlog nakupljanja eozinofila u nosnim polipima. Teorija mikrookoliša temelji se na činjenici da neke sastavne stanice (epitelne, fibroblasti) mogu stvarati citokine kao što je čimbenik koji

potiče rast granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF; od engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) i imati ulogu u stvaranju eozinofilnog infiltrata (48). S druge strane, i sami eozinofili mogu stvarati GM-CSF što je temelj za autokrinu teoriju i hipotezu o isključivo iznutra potaknutom eozinofilnom upalnom procesu (49,50).

Eozinofili izlučuju tvari koje učestvuju u alergijskim reakcijama. Za početak upalnog odgovora važni su bazofili i mastociti koji izlučuju eozinofilne kemotaktičke čimbenike. Oni privlače eozinofile do mjesta alergijske upale. Eozinofili tada izlučuju enzime (arilsulfataza, histaminaza) koji cijepaju najvažnije posrednike alergijske reakcije, leukotrien C i histamin. Tako negativnom povratnom spregom kontroliraju alergijsku reakciju. Eozinofili fagocitiraju kompleks antigena i njegova protutijela, a sposobnost im je fagocitoze bakterija i stranih čestica slaba. Broj eozinofila povećava se tijekom alergijskih i nametničkih bolesti (38).

Svoj doprinos održavanju tkivnih patoloških procesa eozinofili daju stvaranjem i otpuštanjem posredničkih tvari koje uzrokuju oštećenje stanica i tkiva: eozinofilna peroksidaza (EPO; od engl. *eosinophil peroxidase*), glavna bazična bjelančevina (MBP; od engl. *major basic protein*), eozinofilna kationska bjelančevina (ECP; od engl. *eosinophil cationic protein*) i neurotoksin iz eozinofila (EDN; od engl. *eosinophil derived neurotoxin*) (51,52,53). Opisana je značajna korelacija između broja eozinofila u infiltratu nosnih polipa s oštećenjem epitela i zadebljanjem bazalne membrane nosnih polipa u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom (54).

Poluživot eozinofila u cirkulaciji je oko 48 sati. Sve promjene u tkivu koje dovode do odgađanja apoptoze mogu pomoći neprekidnom nakupljanju eozinofila u tkivu. Malo je vjerojatno da samo jedan citokin ima glavnu i nezamjenljivu ulogu u nastajanju i održavanju tkivne eozinofilije. U složenoj mreži brojnih događanja i posredničkih tvari izdvajaju se GM-CSF, interleukin-3 (IL-3) i IL-5 (49,55,56). Oni pomažu sazrijevanje progenitorskih stanica do zrelih eozinofila te njihovo preživljavanje i aktiviranje. Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ; od engl. *tumor necrosis factor alpha*) kroz stvaranje oksidacijskih metabolita pospešuje citotoksičnost eozinofila te potiče sastavne stanice (fibroblasti, epitel, endotel) da stvaraju GM-CSF (57). TNF $\alpha$  i interleukin-4 (IL-4) imaju sinergističko djelovanje u

povišenju razine žiloadhezijske molekule tipa 1 (VCAM-1; od engl. *vascular cell adhesion molecule 1*), molekule važne za prianjanje eozinofila na endotel (58). Transformirajući čimbenik rasta alfa (TGF $\alpha$ ; od engl. *transforming growth factor alpha*) potiče angiogenezu, doprinosi širenju strome te nastanku hiperplazije epitela i pločaste metaplazije, često viđenim u nosnom polipu (59). TGF  $\beta$  potpomaže stvaranje kolagena i umnožavanje fibroblasta, a ometa umnožavanje T limfocita. S druge strane, TGF  $\beta$  koči stimulatивно djelovanje GM-CSF, IL-3 i IL-5 na eozinofile (60). Zanimljivo je da time sami eozinofili stvaraju tvar koja ubrzava njihovu apoptozu (38,51).

Iz prethodnog se može zaključiti da molekularnu osnovu za samoodržanje tkivne eozinofilije predstavlja sposobnost eozinofila sinonazalnih polipa da stvaraju i otpuštaju prethodno spomenute citokine koji omogućuju protu-apoptoički mikrookoliš u polipu i zatvaranje kruga samoodržavajuće eozinofilije.

Ovom doprinosi i kemokin RANTES, proizvod cirkulirajućih T-stanica, značajan zbog sposobnosti privlačenja eozinofila. Osim toga aktivira ih pa otpuštaju citotoksičke bjelančevine. Smanjuje im gustoću što se smatra znakom aktivacije stanica, a što se često vidi u astme i alergijskoga rinitisa (61).

#### 1.8.3.2. Neutrofilni granulociti

Privlače ih mjesta akutne upale. U specifičnim i azurofilnim zrnima sadrže enzime i neenzimske bjelančevine kojima je glavna zadaća uništavanje i probavljanje bakterija. Neutrofilija u početnim fazama upale posljedica je stimulacijskog djelovanja citokina na koštanu srž i mobilizacije neutrofila koji su normalno labavo pričvršćeni uz stijenke krvnih žila. Na krutoj podlozi, u vezivnom tkivu, aktivno se ameboidno gibaju. Neutrofilni pronalaze bakterije, obuhvaćaju ih pseudopodijima i zatvaraju u mjehuriće fagosome. U fagosomu se pH snizi i do 5,0. Azurofilna zrnca otpuštaju svoje enzime u kiselu sredinu, gdje ubijaju i razgrađuju bakterije. Kombinacija kisele sredine fagosoma, jakih oksidansa i brojnih enzima ubija većinu bakterija, koje onda probavljaju lizosomski enzimi. U vezivnom tkivu vijek



neutrofila je jedan do četiri dana. Neutrofili imaju sposobnost preživljavanja u anaerobnoj sredini što je velika prednost u slabo oksigeniranom području kao što je upalno tkivo u bolesnom sinusu s ušćem opturiranim polipozom. Mrtvi neutrofili, bakterije, poluprobavljene tvari i tkivna tekućina stvaraju gnoj (38).

*In vitro*, u prisutnosti interleukina-8 (IL-8), neutrofili astmatičara i zdravih ispitanika pospješuju migraciju eozinofila kroz bazalnu membranu što navodi da mogu povećati tkivnu eozinofiliju i pogoršati bolest. Ovo se povećanje migracije može kočiti antagonistima za leukotrien B4 (LTB4) i čimbenik aktivacije trombocita (PAF; od engl. *platelet-activating factor*) te protutijelima za TNF- $\alpha$  (62). Neki proizvodi neutrofila (elastaza, oksidansi, lipidni posrednici) mogu povećati oštećenje respiratornog epitela i preinaku pokrova dišnih putova u bolesnika s teškom kroničnom astmom. IL-8, LTB4, GM-CSF i TNF- $\alpha$  pospješuju dolazak i nakupljanje neutrofila u tkivu te odgađaju njihovu apoptozu. *In vitro*, kortikosteroidi smanjuju apoptozu neutrofila stimuliranjem stvaranja LTB4. Zbog toga, specifična blokada receptora za LTB4 može smanjiti neželjene posljedice visokih doza kortikosteroida na preživljavanje neutrofila (63). Ova saznanja zahtijevaju pozor i u liječenju nosne polipoze kortikosteroidnim pripravcima.

### 1.8.3.3. Mastociti

Čine oko 2% svih stanica u polipu, što je dva puta veća gustoća u odnosu na normalnu sluznicu nosa (51). Mogu se naći i u epitelu i u stromi nosnih polipa. Razlikuju se mastociti sluznice (triptaza pozitivni) i mastociti vezivnog tkiva (triptaza i kimaza pozitivni). Imaju ključnu ulogu u bolestima posredovanim s imunoglobulinom E (IgE), ali učestvuju i u upalnim bolestima bez učešća IgE. Njihova glavna uloga je pohrana kemijskih posrednika upalne reakcije. Tipične su stanice koje oslobađaju farmakološki aktivne tvari s lokalnim djelovanjem, pa se ubrajaju u parakrine stanice. Važne izlučevine mastocita su histamin, neutralne proteaze, eozinofilni kemotaktički čimbenik anafilaksije (ECF-A; od engl. *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*), leukotrieni (C4, D4, E4) i heparin. Tvar P potiče oslobađanje histamina iz mastocita. Površina mastocita sadržava specifične receptore za IgE. Većina molekula IgE vezana je za površinu mastocita i bazofila u krvi i vrlo malo ih ostaje u plazmi. Oslobađanje kemijskih posrednika pohranjenih u mastocitima potpomaže alergijske reakcije u obliku trenutačne reakcije preosjetljivosti, a događa se nakon vezanja antigena za IgE na mastocitima (38).

### 1.8.3.4. Vršaste stanice

Druge su po brojnosti od stanica respiratornog epitela zdrave sluznice. Ime im potječe od karakterističnog oblika sa uskom bazom i napuhanim apikalnim djelom, a što je artefakt i posljedica fiksacije. U apikalnom dijelu stanice su sekretna zrnca koja sadržavaju izrazito hidrofилne glikoproteine, tzv. mucine. Kada se mucini ispuštaju iz stanice, vežu mnogo vode i čine sluz (38). Učinkoviti izvanstanični podražaji za ispuštanje mucina mogu biti prašina i duhanski dim. Neuropeptidi tvar P, neurokinin A i neurokinin B izravno povećavaju izlučivanje mucina iz vrčastih stanica u kulturi stanica dušnika zamorca (64). Nesteroidni protuupalni lijekovi i steroidi koče hiperplaziju vrčastih stanica. Niska razina stalne bazalne sekrecije mucina može se dramatično povećati na visoku razinu stimulirane sekrecije. Volumen mucinskog gela može se u djeliću sekunde povećati i do 500 puta. Zbog

toga se ova pojava često uspoređuje s izlaskom pjene za brijanje iz limenke koja je pod tlakom (65). Kada broj stimuliranih vrčastih stanica i volumen sluzi premašuju mogućnosti drenaže uskih pukotinastih nosnosinusnih prostora, stvara se mikrookoliš koji pogoduje nastanku ili održavanju bolesti nosa i sinusa. Nasuprot ovomu, nedovoljan broj vrčastih stanica i smanjeno stvaranje mucina mogu značiti i smetnje u odvoženju mikroorganizama i nečistoća iz nosa i sinusa što također otvara put nosnosinusnoj bolesti.

Broj vrčastih stanica znatno je povećan u kroničnom bronhitisu, astmi i cističkoj fibrozi. Ove stanice imaju sposobnost pretvaranja u druge tipove stanica te mogu biti i progenitori za epitelne stanice s trepetljikama (65).

#### 1.8.3.5. Zadebljanje bazalne membrane

Naziv bazalna membrana označuje sloj vidljiv pomoću svjetlosnog mikroskopa i pozitivan na Schiffov reagens (PAS; od engl. *periodic acid Schiff*). Ovaj sloj nalazi se ispod epitela, a nastaje stapanjem bazalne i retikularne lamine (38). Njene glavne zadaće su potpora i filtracija. Utječe na staničnu polarnost, prilagođava proliferaciju i diferencijaciju stanica putem čimbenika rasta, potiče stanični metabolizam, djeluje na preraspodjelu bjelančevina u priležećoj staničnoj membrani što utječe na signalni prijenos i služi kao putokaz tijekom stanične migracije. Krvne žile najčešće ne ulaze u epitel pa sve hranjive tvari moraju izaći iz kapilara u lamini propriji ispod epitela. Hranjive tvari potrebne za funkciju epitelnih stanica prolaze kroz bazalnu membranu i ulaze u epitelne stanice preko njihove bazalne i lateralne plohe (38). U odnosu na sluznice drugih organa, bazalna membrana nosne sluznice je propusnija, ne samo za tekućinu nego i sitne čestice (66). Ova propusnost može biti ugrožena kod zadebljanja bazalne membrane, a što je jedno od histoloških značajki kroničnoga polipoznog rinosinitisa. Deblja bazalna membrana i fibroza strome mogu biti posljedica djelovanja transformirajućeg čimbenika rasta beta 1 (TGF  $\beta$ -1; od engl. *transforming growth factor beta*) koji je proizvod eozinofila (51).

## 1.9. Laringofaringealni refluks i kronični rinosinitis

Kronični rinosinitis je samoodržavajući razvijajući upalni proces čiji je poticajni čimbenik teško otkriti ili dokazati. Naša nemoć da u potpunosti razumijemo kronični rinosinitis vjerojatno je posljedica sklonosti da tražimo jednu jedinstvenu podlogu-uzrok bolesti. Mogućnost da je jedan isti čimbenik uzrok kroničnoga rinosinitisa u svih bolesnika nije vjerojatna. U pozadini problema kroničnoga rinosinitisa obično je više čimbenika. Kao potporni čimbenici uključeni su anatomske, infekcijski, imunološki, alergijski, cilijarni i oni vezani za rinosinusnu sluz (1).

U zadnje vrijeme brojne značajke raznih otorinolaringoloških poremećaja tumače se kao supraezofagealne posljedice gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

Primijećena je udruženost gastroezofagealnoga refluksa, ili prikladnije laringofaringealnoga refluksa (LFR), s kroničnim rinosinitisom (67,68).

Usporedbom sa zdravim ispitanicima, Ulualp i sur. našli su značajno veću učestalost gastroezofagofaringealnoga refluksa u bolesnika s kroničnim rinosinitisom koji ne reagira na poliantibiotike i nosne kortikosteroide (69). U posljednje vrijeme, osim samo kao koegzistirajuća bolest, LFR spominje se i kao mogući čimbenik koji pridonosi nastanku i održavanju kroničnoga rinosinitisa. Bothwell i sur. opisali su velik udio djece u koje se, nakon provedenog antirefluksnog liječenja, odustalo od ranije planirane operacije zbog kroničnoga sinuitisa (70). DelGaudio je dobio značajno veći broj epizoda refluksa u bolesnika s perzistentnim simptomima u odnosu na bolesnike bez simptoma nakon operacije zbog kroničnoga sinuitisa (71). Točan mehanizam na koji bi LFR mogao utjecati na kronični sinuitis nije poznat.

Može se nagađati o više mogućih načina:

1. Izravno djelovanje želučane kiseline na sluznicu nosnog ždrijela i nosa s posljedičnom upalom sluznice i oštećenim mukocilijarnim transportom. Velike promjene pH vrijednosti mogu utjecati na pokretljivost i izgled cilija respiratorne sluznice (72);
2. Posredno djelovanje kiseline putem aktivacije proenzima pepsinogena u pepsin koji bi svojim proteolitičkim djelovanjem mogao promijeniti površinu nosne sluznice te je učiniti prijamčljivijom za mikroorganizme. Pepsinogen i pepsin nađeni su u

sekretu iz bubnjišta u djece sa sekretornim otitisom gdje su, vjerojatno zbog želučanog refluksa, dospjeli kroz Eustahijevu tubu (73). Može se pretpostaviti da bi onda, na isti način, refluksni sadržaj mogao doći u nosnosinusne šupljine;

3. Refleksni upalni odgovor, vjerojatno zbog predominacije kolinergičkog sustava (74);

4. Djelovanje bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) koja je pronađena u rinosinusnoj sluznici bolesnika operiranih zbog kroničnoga rinosinuitisa (75-78).

Nekim od navedenih mehanizama kiseli želučani sadržaj mogao bi promijeniti nosnosinusnu sluznicu. Otekline sluznice, nosni polipi, začepljenje sinusnih ušća i gnojni nosni iscjedak u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom mogli bi stvoriti okoliš s manjkom kisika i niskim pH. Ovakva sredina pomaže kolonizaciju s *H. pylori* (79). Infekcija želuca s *H. pylori* može dovesti do atrofije sluznice korpusa. Proenzim pepsinogen I stvara se u glavnim stanicama korpusa želuca i pri niskom pH pretvara u aktivni pepsin. Atrofija korpusa, uzrokovana s *H. pylori*, dovodi do smanjenog stvaranja pepsinogena čija niska serumska razina može biti biljeg atrofičnog gastritisa i rizika za rak želuca (80). Rezultati nekih studija navode na sumnju u istovremeno štetno djelovanje i ove bakterije i pepsinogena/pepsina na sinonazalnu sluznicu u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom. Razina serumskog pepsinogena I bila je značajno niža u bolesnika s atrofičnim gastritisom i infekcijom s *H. pylori* u odnosu na slične bolesnike negativne na ovu bakteriju (80,81). Dinis i sur. nisu našli razliku u razini pepsinogena I i pepsina između seruma i sinonazalne sluznice u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom i sinonazalnim *H. pylori* (78). To ukazuje da je pepsin u tkivu posljedica transudacije pepsinogena iz plazme u sluznicu. U slučaju dopreme ovog enzima refluksom, očekivana sinonazalna tkivna koncentracija pepsina bila bi veća i do tisuću puta od one u serumu (73). Osim toga, nisu našli značajnu razliku u razini ni serumskog niti sluzničnoga pepsina/pepsinogena I između bolesnika s kroničnim rinosinuitisom i bolesnika s buloznom srednjom školjkom bez kroničnoga rinosinuitisa (78).

## 1.10. Bakterija *Helicobacter pylori*

### 1.10.1. O bakteriji

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je gram-negativna mikroaerofilna bakterija koja kolonizira sluznicu želuca, uzrokuje kronični gastritis, stvara sklonost za nastanak peptičkoga ulkusa želuca i dvanaesnika, karcinoma želuca (79) i niskomalignog B-staničnog MALT (limfno tkivo uz sluznicu ; od engl. *mucosa associated lymphoid tissue*) limfoma (82). Australci Marshall i Warren objavili su 1983. godine otkriće nove bakterije i za svoj dugogodišnji doprinos kasnije dobili Nobelovu nagradu. Veliki interes za ovu bakteriju u gotovo svim poljima medicine doveo je jedinstvenog slučaja da je utemeljen ugledni medicinski časopis posvećen samo jednoj bakteriji, s imenom *Helicobacter*. Bakteriološke značajke dobro su proučene, genom je određen, ali prirodni rezervoari i način prijenosa infekcije *H. pylori* još su nejasni. Prema današnjim spoznajama, osnovni put je od čovjeka do čovjeka, a infekcija se najvjerojatnije širi kontaktom sa sadržajem želuca (gastro-oralno) ili stolicom (feko-oralno) (83). U ljudi jednom unesena i prisutna infekcija *H. pylori* može trajati godinama, a spontana eradikacija iznimno je rijetka. Osim na sluznici čovjekova želuca *H. pylori* otkriven je i u slini, gingivalnim džepovima, zubnom plaku, a dokazan je i u stolici (84-86). Waldeyerovom prstenu, kao dijelu MALT-a, posvećena je posebna pozornost. Rezultati istraživanja tonzila kao mogućega rezervoara *H. pylori* su afirmacijski (87-90) i negacijski (91-95). *H. pylori* je izoliran u kulturi sluznice srednjeg uha i iscjetku srednjeg uha u djece sa sekretornim otitisom (90). U istraživanju o povezanosti laringo-hipofaringealnoga raka i *H. pylori* nađen je značajno veći udio seropozitivnih na *H. pylori* u bolesnika s laringealnim ili hipofaringealnim rakom u odnosu na kontrolnu zdravu skupinu. Nagoviještena je mogućnost da je ova bakterija neovisan rizični čimbenik za stjecanje laringo-hipofaringealnoga raka (96). S druge strane, Ercan i sur. nisu našli nikakvu povezanost između stupnja laringofaringealnoga refluksa i infekcije želuca s *H. pylori* (97).

### 1.10.2. Dokazivanje *Helicobacter pylori* u tkivima s podrijetlom izvan želuca

Do danas je razvijeno više testova za pouzdano otkrivanje *H. pylori* u želucu. Veliki interes za tu bakteriju doveo je do njenog otkrivanja i u drugim organima, izvan želuca. Istodobno, došlo se do spoznaje o ograničenjima koja smanjuju pouzdanost testova kad je riječ o dokazivanju *H. pylori* u tkivima s podrijetlom izvan želuca, a posebno u gornjim dišnim putovima i ždrijelu (77,85,89,98-108). Glavni razlog je brojnost bakterija kojima pogoduju uvjeti u navedenim šupljinama, a koje također posjeduju enzim ureazu te mogu oponašati i dati lažno pozitivan test na *H. pylori*. U nepovoljnoj, jako kiseloj i mikroaerofilnoj sredini želuca takva konkurencija ne postoji. Bakteriološka kultura na *H. pylori* u gornjim dišnim putovima ima manju pouzdanost zbog brojnosti bakterija koje se takmiče za rast na podlozi. Dalje, izvan želuca *H. pylori* je obično u neaktivnom kokoidnom obliku (105,107). Zbog toga, u kliničkim istraživanjima ulogu bakteriološke kulture preuzimaju suvremenije metode kao što su polimerazna lančana reakcija (PCR) i imunohistokemija (101,106).

Imunohistokemijska analiza s poliklonskim antiserumom *H. pylori* visoko je specifična metoda bojenja za histološko otkrivanje *H. pylori*. Otkriva i funkcijski trenutno neaktivne mikroorganizme pa je pogodna za dokazivanje kolonizacije (102,106). U liječenju upala gornjih dišnih putova česta je uporaba antibiotika koji su dio eradikacijskoga liječenja *H. pylori* u želucu. Antibiotici mogu smanjiti populaciju na degenerativne kokoidne forme koje ne rastu u kulturi, ali se otkrivaju imunohistokemijskom analizom s poliklonskim antiserumom *H. pylori* (101,105,106).

### 1.10.3. *Helicobacter pylori* i kronični rinosinuitis

Prema dostupnim podacima, prvi rad o *H. pylori* u nosnoj šupljini objavili su Cellini i sur. (109). Rezultati su bili negacijski. Nisu uspjeli dokazati rast *H. pylori* u kulturi obriska nosne sluzi u bolesnika s dispeptičnim tegobama, iako je većina imala bakteriju u želucu. Vjerojatni razlozi bili su osjetljivost same bakterije i ometanje

rasta od strane drugih otpornijih bakterija prisutnih u nosu. Kasnije, uporabom suvremenih pouzdanih metoda, ova bakterija dokazana je u nosnoj šupljini i paranazalnim sinusima. Ozdek i sur. su, pomoću polimerazne lančane reakcije, dokazali *H. pylori* u etmoidalnoj sluznici u četvero od 12 bolesnika s kroničnim rinosinitisom (75). Od ta četiri bolesnika, pozitivna na *H. pylori*, njih troje imalo je manifestne simptome tipične za gastroezofagealni refluks. U istom radu *H. pylori* nije nađen ni u jednom uzorku sluznice srednje školjke u 13 kontrolnih bolesnika s buloznom srednjom školjkom. U radu Morinake i sur. pozitivna imunohistokemijska analiza i PCR ukazale su na *H. pylori* u sluznici nosa i čeljusnog sinusa u dvoje od 11 bolesnika s kroničnim sinuitisom (76). U jednog od ta dva bolesnika s nosnosinusnom kolonizacijom dokazana je infekcija želuca s *H. pylori* analizom sluznice dobivene gastroskopijom. Koc i sur. imunohistokemijskom su analizom našli *H. pylori* u nosnim polipima u šest od 30 bolesnika s nosnom polipozom (77). Istodobno *H. pylori* nije nađen u sluznici srednje školjke u 20 kontrolnih bolesnika s buloznom srednjom školjkom.

Rezultati Dinisa i sur. ne podržavaju mogućnost da *H. pylori* ima ulogu u etiopatogenezi kroničnoga rinosinitisa (78). U ovome radu, pomoću PCR-a, *H. pylori* je nađen u nosnosinusnoj sluznici, ali približno jednako često i u bolesnika s kroničnim rinosinitisom i u kontrolnoj skupini sa zdravom nosnosinusnom sluznicom. Autori vjeruju da, u slučaju komorbiditeta, patogenetski mehanizmi *H. pylori* infekcije i refluksne bolesti teku međusobno paralelnim pravcima, neovisno jedan o drugom. Radije spominju nos i sinuse kao rezervoar *H. pylori* koji možda pridonosi oro-oralnom prijenosu ili reinfekciji želuca. Kim i sur. našli su intranazalni *H. pylori* značajno češće u bolesnika s kroničnim rinosinitisom nego u kontrolne skupine ispitanika s radiološki urednim sinusima (110). Međutim, nije bilo razlike u težini prijeoperacijskih simptoma rinosinitisa između bolesnika bez i bolesnika s nosnom kolonizacijom s *H. pylori*. Autori smatraju da je intranazalni *H. pylori*, nađen pretežno u degeneriranom kokoidnom obliku, inaktivan i bez doprinosa u upalnom procesu rinosinitisa. Pretpostavljaju da nosna šupljina može biti značajan rezervoar *H. pylori* za oro-oralni prijenos i reinfekciju želuca.



## 1.11. Bakterije i etiopatogeneza kroničnoga rinosinuitisa

Malo je rasprava o ulozi bakterija u akutnom rinosinuitisu. Nasuprot tomu, uloga bakterija u kroničnome rinosinuitisu nedovoljno je razjašnjena. U većini slučajeva kroničnoga rinosinuitisa mogu se dokazati bakterije. Većinom su to stafilocoki, anaerobi te ponekad gram-negativne bakterije. Dvojbe oko točne etiološke uloge bakterija, između ostalog, pobuđuje prisutnost istih bakterija i u zdravim i u bolesnim sinusima u bolesnika s jednostranom kroničnom sinusnom bolesti (111). Zbog toga ne postoji ni suglasje o uporabi antibiotika u liječenju kroničnoga rinosinuitisa (12). Teoretski, bakterije mogu započeti infekcijski kronični rinosinitis, uzrokovati održavanje bolesti ili pogoršanje neinfekcijske upale.

Teško je ispitati značaj bakterijske infekcije u kroničnome rinosinuitisu jer ne postoji ni životinjski model za kronični bakterijski rinosinitis. U ispirku sinusa bolesnika s kroničnim rinosinuitisom dominiraju neutrofili što vjerojatno odražava njihovu sklonost migraciji iz sluzničnih žila (112). U iscjetku i tkivu iz sinusa nađen je povišen IL-8 koji privlači neutrofile (113). S druge strane, dominantna tkivna eozinofilija i oskudni tkivni neutrofili u polipoznoj sluznici ukazuju na mogućnost da ne postoji ovisnost o infekciji. Novije osjetljivije metode, kao PCR s dokazivanjem nukleinskih kiselina specifičnih za pojedine bakterije, vjerojatno će pomoći boljem razumijevanju povezanosti bakterijske infekcije i kroničnoga rinosinuitisa (114).

Po nastanku zdrave sinusne šupljine su sterilne. Nakon kirurgije sinusa, široki otvori mogu pogodovati bakterijskoj kolonizaciji iz nosa u dijelove šupljine koji su prije bili nedostupni (12). Ukazano je da bakterijska kolonizacija može pojačati upalni proces i imati negativan utjecaj na težinu bolesti u bolesnika s kroničnom upalom donjih dišnih putova (115).

Bakterijska alergija jedan je od mogućih načina na koji bakterijska kolonizacija može pogoršati neinfekcijsku upalu u kroničnome rinosinuitisu. IgE specifičan za bakterije nađen je u 57% bolesnika s kroničnim rinosinuitisom i u samo 10% bolesnika s alergijskim rinitisom (116).

Neinfekcijski obrambeni odgovor na bakterijske superantigene jedan je od istraživanih mehanizama. Superantigeni su bakterijski proizvodi koji imaju sposobnost aktiviranja veće subpopulacije T-limfocita (5%-30%) nego obični antigeni (<0,01%) (12). Potiču stvaranje IgE u B-stanicama i imaju izravan učinak na eozinofile (117). Dramatičan primjer djelovanja je sindrom toksičkog šoka, reakcija na toksin 1 zlatnog stafilokoka. Ponuđena je hipoteza da temelj kroničnih eozinofilno-limfocitnih poremećaja respiratorne sluznice čine prisustvo bakterija, proizvodnja superantigena i odgovor T-limfocita domaćina (118). Ovo bi moglo objasniti zašto ograničena bakterijska kolonizacija može izazvati prilično jak lokalni upalni odgovor. U drugoj studiji, u nosnim polipima dokazana su IgE protutijela za stafilokokne superantigene. Razina protutijela u donjoj školjci bila je viša u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom nego u zdravih ispitanika. Isti nalaz je potvrđen i u bolesnika s negativnim kožnim alergo-testom, što ukazuje na važnost lokalnog alergijskog odgovora u odnosu na sustavni (117,119).

Dokazano je da su zajednice bakterija u bakterijskim biofilmovima sastavni dio patologije kroničnoga rinosinuitisa. Biofilm je trodimenzionalna tvorevina sastavljena od mikrokolonija između kojih su kanali. Oni omogućuju difuziju hranljivih tvari, plinova i protumikrobnih tvari. Biofilmovi se stalno mijenjaju. Bakterije udružene u biofilmovima imaju smanjenu osjetljivost na obranu domaćina i protumikrobne tvari i do tisuću puta veću od svojih slobodno plutajućih srodnika. Razlog može biti građa biofilma koja otežava dolazak lijeka do površine stanice. Moguće je i da bakterije unutar biofilma imaju promijenjenu fiziologiju jer je isti gen povezan sa sklonošću stvaranja biofilma i s otpornošću na antibiotik. Nađena je niža pojavnost bakterijskih biofilmova u bolesnika koji su imali zadovoljavajuće učinke nakon endoskopske kirurgije sinusa (120).

Lokalni osteitis, zbog mogućnosti da je sijelo patogena, označen je kao jedan od čimbenika koji može podržavati kroničnu upalu okolne sluznice sinusa. Zbog toga neki preporučuju dugotrajnu uporabu intravenskih antibiotika, kao u liječenju osteomijelitisa. Dvojbeno je opravdanost ovakvog liječenja jer histopatološke analize nisu nikad dokazale bakterijsku invaziju kosti sinusa (121).

## **2. HIPOTEZA**

Kolonizacija rinosinusne sluznice s *Helicobacter pylori* pridonosi upalnim procesima sluznice nosa i sinusa te tako umanjuje učinkovitost liječenja kroničnoga polipoznog rinosinitisa metodom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije.

### 3. CILJEVI

Uloge virusa i bakterija u nastanku akutnoga infekcijskog rinosinuitisa dobro su utvrđene. Nasuprot tomu, uloga mikrobne infekcije i kolonizacije u kroničnom rinosinuitisu slabo je poznata. Trenutno, teško je odrediti veličinu značaja bakterija, pa i *H. pylori*, u kroničnom rinosinuitisu (1,12,111,119). Ima li *H. pylori* početnu ulogu u samom nastanku kroničnoga rinosinuitisa? Ako *H. pylori* nije primarni uzrok, ima li ulogu u održavanju ili utjecaj na težinu kroničnoga rinosinuitisa? Ili je *H. pylori* na rinosinusnoj sluznici tek usputni nalaz bez značaja za tijek i težinu simptoma kroničnoga rinosinuitisa?

Svrha ovog istraživanja je rasvjetljenje dijela nepoznanica vezanih uz etiopatogenezu kroničnoga polipoznog rinosinuitisa što bi moglo pridonijeti kliničkom razumijevanju te bolesti i boljem terapijskom pristupu u nekih bolesnika. Ispitano je pridonosi li *H. pylori* upalnim procesima sluznice nosa i paranazalnih sinusa. Također, istraženo je postoji li prognostička vrijednost kolonizacije rinosinusne sluznice s *H. pylori* u smislu rasvjetljavanja utjecaja na lošije rezultate kirurškoga liječenja u nekih bolesnika. Taj prognostički čimbenik mogao bi pomoći u predskazivanju poboljšanja subjektivnoga stanja bolesnika (subjektivne ocjene rinosinusnih simptoma) i poboljšanja endoskopskoga lokalnog nalaza. Istovremeno bi se, s obzirom na taj prognostički čimbenik, mogla prognozirati vjerojatnost i brzine nastanka relapsa bolesti i povrata polipoze nakon funkcijske endoskopske sinusne kirurgije u nekih bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinuitisom.

Ciljevi ovog rada su utvrditi:

1. kolonizira li *H. pylori*, i koliko često, rinosinusnu sluznicu u bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinuitisom;

2. postoji li povezanost kolonizacije rinosinusne sluznice s *H. pylori* i zastupljenosti nekih histoloških elemenata upalne reakcije u polipoznoj sluznici bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom;

3. postoji li povezanost kolonizacije rinosinusne sluznice s *H. pylori* i kvalitete poslijeoperacijskoga endoskopskog nalaza nosne šupljine nakon FESK-a u bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom;

4. postoji li povezanost kolonizacije rinosinusne sluznice s *H. pylori* i težine simptoma nakon FESK-a u bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom.

## 4. BOLESNICI I METODE

### 4.1. Bolesnici

U rad je uključeno 60 bolesnika koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinuitisa, otpornog na medikamentno liječenje, prvi put operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije.

Dijagnoza kroničnoga polipoznog rinosinuitisa s obostranom nosnom polipozom postavljena je u svakog bolesnika od strane istog liječnika (operatera) prema kriterijima za dijagnozu u svrhu kliničkih istraživanja (2,12). Svi bolesnici operirani su u općoj endotrahealnoj anesteziji na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra «Sestre milosrdnice» u Zagrebu u razdoblju od pet godina. Sve operacije obavio je jedan operater tehnikom funkcionalne endoskopske sinusne kirurgije po Stammbergeru (25). Poslije operacije svi bolesnici slijedili su isti protokol: ukapavali su u nos fiziološku otopinu prva tri tjedna, nakon toga koristili su svakodnevno cijelu dnevnu dozu nazalnoga steroidnog spreja i fiziološke otopine mjesec dana, sljedeći mjesec pola dnevne doze nazalnoga steroidnog spreja i ista doza fiziološke otopine, nakon čega slijedi mjesec dana bez medikamentoznoga liječenja. Prethodni tromjesečni postupak ponavlja se na isti način u iduća tri mjeseca. Pozitivan imunohistokemijski test na sinonazalni *H. pylori* nije bio indikacija za eradikacijsko antibiotsko liječenje protiv *H. pylori*.

Isključujući čimbenici bili su: dob manja od 18 godina, duševne bolesti koje otežavaju suradnju s liječnikom, prethodne operacije sinusa, odontogena žarišna infekcija gornje čeljusti, alergijski rinitis, cistična fibroza, Wegenerova bolest, hipotireoza, poznata slabost imunoga sustava, te uporaba nazalnih kortikosteroidnih sprejeva unutar dva tjedna prije operacije.

Zabilježeni su podatci o komorbidnim čimbenicima (pušenje, alergija, bronhijalna astma). Isključenje ili potvrda alergijske dijateze zasnovani su na rezultatima kožnog alergo-testa.

Dobiveni su informirani pristanci bolesnika te suglasnost etičkog povjerenstva ustanove u kojoj je istraživanje provedeno.

## 4.2. Postupci

U ovom radu uporabljen je standardizirani upitnik s osam simptoma rinosinusne bolesti (tablica 1). Bolesnici ga ispunjavaju prije operacije i 12 mjeseci poslije operacije. Ocjenjuju se jačina (0 – nema, 1 – blago, 2 – srednje, 3 – jako) i učestalost (0 – nikad, 1 – rijetko, 2 – ponekad, 3 - često) smetnji (42,43). Bodovi jačine i bodovi učestalosti daju ukupan zbroj bodova za određeni simptom (od 0 do 6). U svakog bolesnika izračunata je bodovna razlika između prijeoperacijskoga i poslijeoperacijskoga upitnika (za svaki pojedinačni simptom i za zbroj svih osam simptoma).

Tablica 1. Obrazac za unošenje ocjena osam simptoma rinosinusne bolesti

Datum		
Začepljen nos		
Curenje nosa		
Nosni slijev u grlo		
Kihanje		
Glavobolja		
Poremećaj njuha		
Kašalj		
Oteklina lica		
PROSJEČNA OCJENA		

Svaki bolesnik ima objektivne opise endoskopskih nalaza nosne šupljine koji su urađeni rigidnom optikom Hopkins 0° od strane operatera: prijeoperacijski (pri prijemu u bolnicu - prije operacije) i poslijeoperacijski (12 mjeseci nakon). Standardizirana klasifikacija s četiri kategorije (Mackay i Naclerio) upotrijebljena je za rinoskopsko i endoskopsko stupnjevanje polipa: 0 – endoskopski bez vidljiva polipa, 1 – polip unutar ostiomeatalnog kompleksa - srednje školjke, vidljiv samo endoskopski, 2 – polip ispod srednje školjke, vidljiv nosnim spekulomom, 3 – masivni polipi ispunjavaju cijelu nosnu šupljinu (11). Bodovi desne i lijeve nosne šupljine daju ukupan zbroj bodova za svakog bolesnika (od 0 do 6). Bolesnici uključeni u ovaj rad imali su i u desnom i u lijevom nosu endoskopski nalaz ocjenjen najmanje s 1. U svakog bolesnika izračunata je bodovna razlika između prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih endoskopskih ocjena.

Nosni polipi ispitani su na zastupljenost staničnih (eozinofilni granulociti, neutrofilni granulociti, mastociti) i epitelnih (vrčaste stanice, zadebljanje bazalne membrane) histoloških biljega upale sluznice.

Uzorci nosnih polipa koji sadržavaju sluznicu fiksirani su u 10% formalinu, uloženi u parafin, rezani mikrotomom na 5- $\mu$ m, bojeni hemalaun-eozinom za prikaz eozinofila, neutrofila, vrčastih stanica i bazalne membrane. Rezovi za prikaz mastocita bojeni su 1% toluidinskim plavilom. Pregledi svih histoloških preparata urađeni su pomoću svjetlosnog mikroskopa. Početni orijentacijski pregled preparata urađen je uz malo povećanje (100 $\times$ ) da bi se našlo područje s najvećom gustoćom stanica. Ispitivane stanice brojane su u 10 nepreklapajućih vidnih polja pod velikim povećanjem (400 $\times$ /0,196 mm<sup>2</sup>). Izračunat je prosječan broj stanica po vidnome polju te je gustoća infiltracije s eozinofilima, mastocitima i vrčastim stanicama izražena semikvantitativno, a gustoća neutrofila, zbog malobrojnosti stanica, apsolutnim vrijednostima (43,122). Debljina bazalne membrane mjerena je pomoću računalnog programa M.I.S. QuickPHOTO Pro. Histomorfometrijska mjerenja urađena su u Kliničkome zavodu za patologiju, citologiju i sudsku medicinu Kliničke bolnice u Mostaru. Preparati su gledani uz upute i nadzor patologa i citologa bez uvida u druge značajne podatke o bolesnicima.



Eozinofilni granulociti (Eo). Gustoća infiltracije izražena je s + za <10 Eo po vidnome polju, s ++ za 10-20 Eo, s +++ za >20 Eo po vidnome polju.

Mastociti. Gustoća infiltracije izražena je s 0 za odsustvo traženih stanica, s + za razbacane pojedinačne stanice, s ++ za rasprostranjen infiltrat bez sjedinjenja stanica, s +++ za infiltrat sa sjedinjenim stanicama (43).

Vrčaste stanice. Gustoća infiltracije izražena je na isti način kao kod mastocita (43).

Neutrofilni granulociti. Gustoća infiltracije izražena je apsolutnom vrijednošću broja stanica po vidnome polju (122).

Zadebljanje bazalne membrane. Mjereno je uz veliko povećanje ( $400\times/0,196\text{ mm}^2$ ) u pet nepreklapajućih polja u kojima su brojane stanice. Izračunata je srednja debljina. Semikvantitativno je izražena s 0 za debljinu  $\leq 5\text{ }\mu\text{m}$ ,  $5\text{ }\mu\text{m} < + \leq 10\text{ }\mu\text{m}$ ,  $10\text{ }\mu\text{m} < ++ \leq 15\text{ }\mu\text{m}$ , s +++ za  $>15\text{ }\mu\text{m}$  (43).

Za dokazivanje *H. pylori* u pet mikronskim odsječcima polipa korišteno je primarno poliklonsko protutijelo koje predstavlja pročišćenu imunoglobulinsku česticu zečjeg seruma protiv *H. pylori* (Polyclonal rabbit anti –*Helicobacter pylori* B 0471, Dako, Glostrup, Danska) pri razrjeđenju od 1:100 (76). Imunohistokemijsko bojenje izvedeno je pomoću automatiziranog sustava.

Imunohistokemijska analiza učinjena je pomoću obilježenog spoja streptavidina i biotina (LSAB; od engl. *labeled streptavidin biotin*) kao vizualizacijskog sustava (DAKO LSAB<sup>TM</sup>+ kits, Dako, Glostrup, Danska) na automatiziranom stroju za imunohistokemijsko bojenje Dako TechMate<sup>TM</sup> Horizon (Dako, Danska) uz uporabu peroksidaza-antiperoksidaza metode (PAP; od engl. *peroxidase–antiperoxidase*). Pozitivna kontrola bila je uzorak sluznice želuca gastroenterološkoga bolesnika s kulturom pozitivnom na *H. pylori*. Preparati su gledani uz upute i nadzor patologa u Kliničkome zavodu za patologiju «Ljudevit Jurak» Kliničkoga bolničkog centra «Sestre milosrdnice» u Zagrebu.

Standardni koronalni presjeci CT-a (3 mm) su prema Lund-Mackay sustavu ocjenjivanja pregledani i ocjenjivani od strane jednoga radiologa koji nije bio upoznat s bolesnikovim ocjenama simptoma i endoskopije (34).

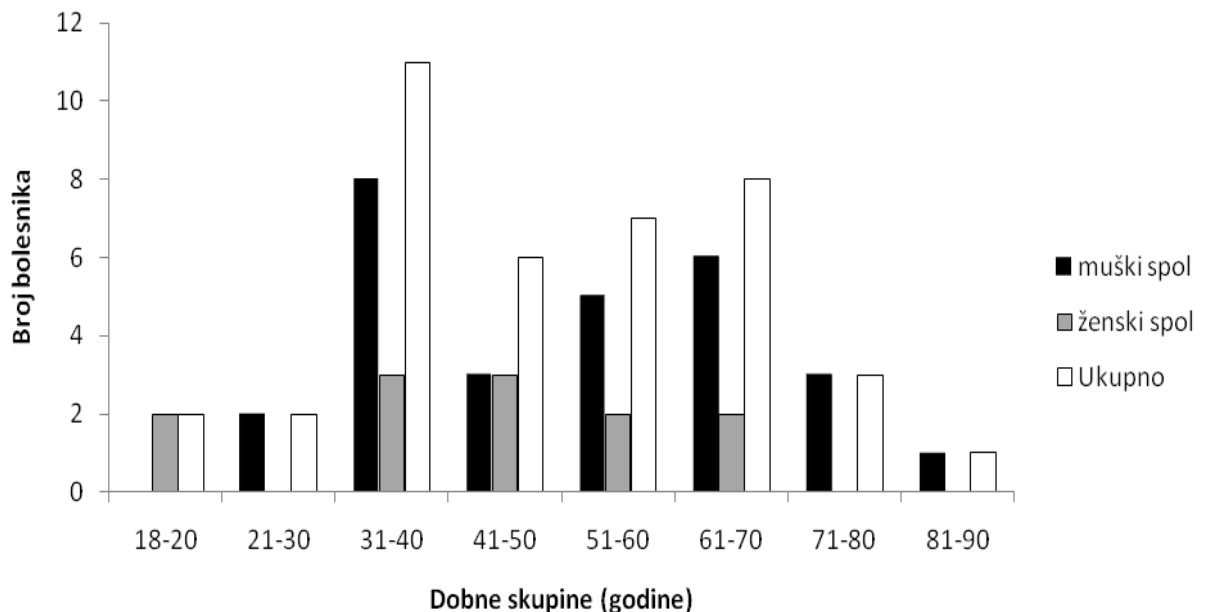
Prije izvođenja istraživanja, veličina potrebnog uzorka testirana je Altmanovim nomogramom. Za usporedbu skupina prema učinku liječenja, uz zadane postavke (snaga=90%; razina značajnosti=0,05; najmanja statistički značajna razlika=1,50 bodova), izračunata veličina uzorka iznosila je najmanje deset ispitanika po skupini. Nakon sprovedbe prikupljanja podataka od ispitanika uključenih u istraživanje, statistička analiza tih podataka obuhvaćala je Kolmogorov-Smirnovljev test za testiranje simetričnosti raspodjele kontinuiranih varijabli. Za opis njihovog okupljanja i rasapa rabila se aritmetička sredina i standardna devijacija zbog simetrične raspodjele. Usporedba dvije simetrično raspodijeljene nezavisne varijable izvršena je pomoću Studentovog  $t$ -testa. Usporedba više od dviju simetrično raspodijeljenih nezavisnih varijabla izvršena je pomoću jednosmjernog ANOVA testa, s dodatnim posthoc testovima za utvrđivanje razlike između varijabli. Dvosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima rabila se za usporedbe dviju istraživanih skupina u različitim razdobljima. Za razliku razdioba nominalnih i ordinalnih varijabli rabio se  $\chi^2$  test, a pri manjku očekivane frekvence dodatno je rabljen Fisherov egzaktni test i Yatesova korekcija. Za analizu povezanosti kontinuiranih varijabli korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Urađena je logistička regresijska analiza da bi se ispitalo postoje li sustavne razlike u mogućim zbunjujućim prijeoperacijskim čimbenicima između dviju uspoređivanih podskupina.

Mogućnost pogreške prihvatila se pri  $\alpha < 0,05$  te su razlike između skupina bile prihvaćene kao statistički značajne za  $P < 0,05$ .

Za statističku analizu rabljeni su kompjutorski programski sustavi SPSS for Windows (inačica 17, SPSS inc, Chicago, Illinois, SAD – broj licence je 10073530) i Apache OpenOffice (inačica 3.3.0, The Apache Software Foundation, Delaware, SAD – program je slobodan za upotrebu bez naknade).

## 5. REZULTATI

Od 60 uključenih bolesnika (37 pozitivnih i 23 negativna na *H. pylori*), zbog teškoća u poslijeoperacijskome praćenju, u 20 bolesnika nisu mogle biti dobivene poslijeoperacijske kliničke značajke predviđene protokolom istraživanja. Na kraju, studijska skupina je sačinjena od 40 bolesnika u kojih su provedena sva planirana ispitivanja kliničkih parametara te su time zadovoljili uvjete da budu predmet statističke obradbe. Najmlađi ispitanik imao je 18, a najstariji 82 godine. Raspodjela bolesnika po dobnim skupinama i spolu prikazana je u slici 4.



Slika 4. Raspodjela po dobi i spolu bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinitisa s obostranom polipozom operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije.

Prijeoperacijske značajke cijele studijske skupine i dviju podskupina prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Prijeoperacijske značajke cijele studijske skupine, skupine pozitivne na *Helicobacter pylori* (HP+) i skupine negativne na *Helicobacter pylori* (HP-)

Demografija	Cijela studijska skupina (n=40)	HP+ skupina (n=28)	HP- skupina (n=12)	HP+ skupina versus HP- skupina
Komorbiditet				
Prijeoperacijske ocjene	Srednja vrijednost±SD ili Broj bolesnika	Srednja vrijednost±SD ili Broj bolesnika	Srednja vrijednost±SD ili Broj bolesnika	P-vrijednost††
Dob (godine)	49,28±15,97	51,96±13,66	43,00±19,62	0,105
Muški/ženski	28 / 12	21 / 7	7 / 5	0,498
Astma (da/ne)	10 / 30	5 / 23	5 / 7	0,232
Alergija (da/ne)	25 / 15	16 / 12	9 / 3	0,476
Pušenje (da/ne)	11 / 29	8 / 20	3 / 9	1,000
TSS* (raspon 0-48)	24,43±6,40	23,68±6,38	26,17±6,36	0,265
TES† (raspon 0-6)	4,65±1,38	4,79±1,37	4,33±1,43	0,351
CT‡ (raspon 0-24)	15,15±4,36	15,64±4,03	14,00±5,04	0,281

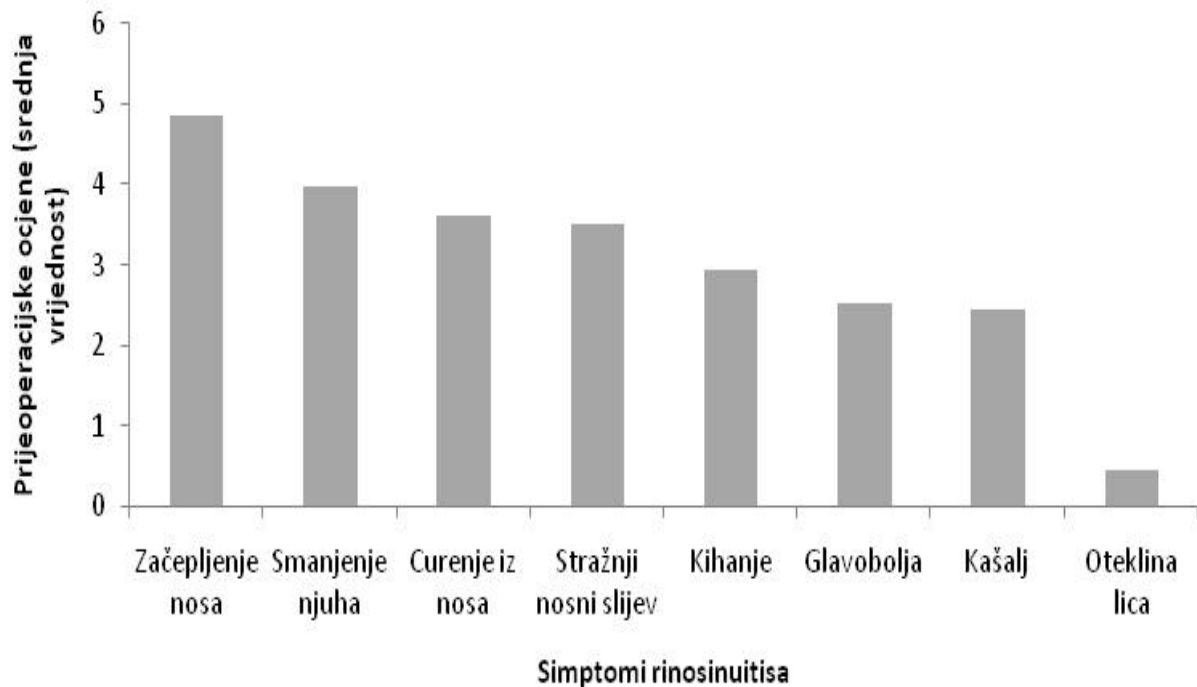
\* TSS, ukupni zbroj ocjena svih 8 simptoma

† TES, ukupni zbroj ocjena nosne endoskopije

‡ CT, kompjutorizirana tomografija

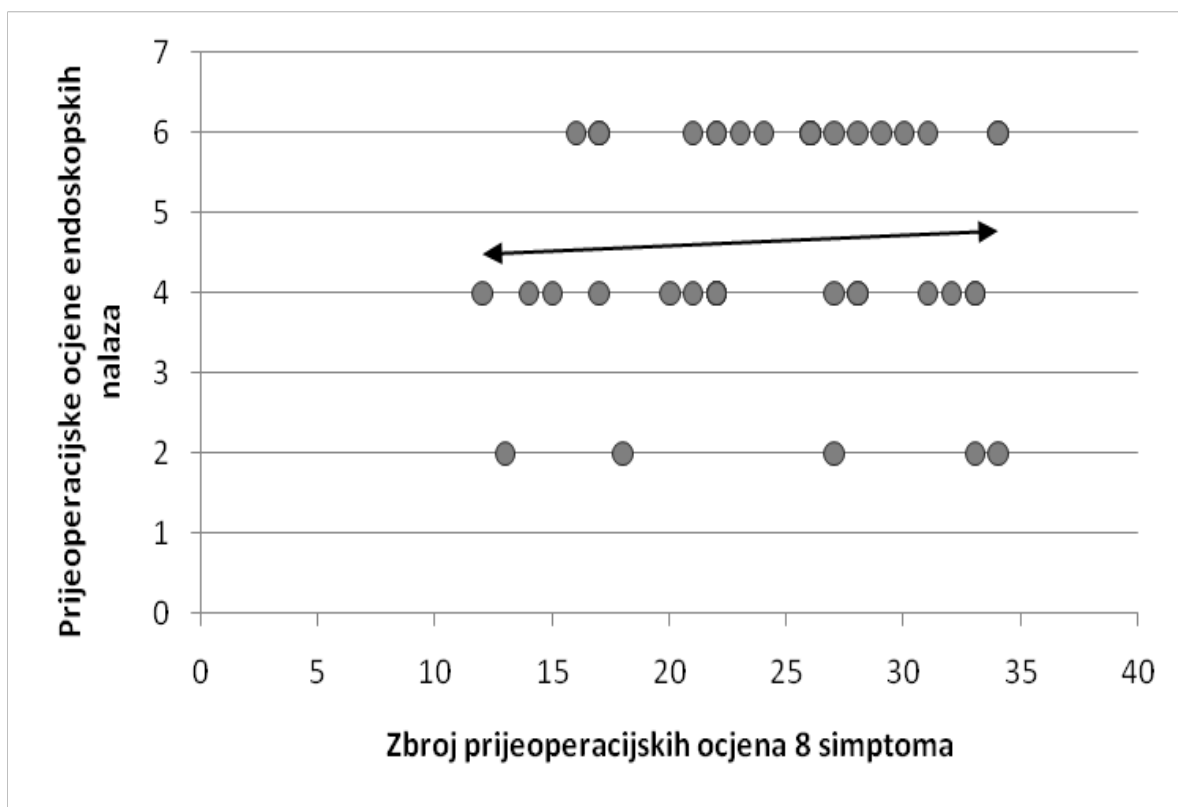
†† P <0,05 prihvaćeni su kao statistički značajni

Od osam simptoma, studijska skupina (n=40) odredila je začepljenje nosa kao simptom sa značajno najvišom razinom težine (Posthoc LSD test, P <0,05), a oteklinu lica kao značajno najlakši (Posthoc LSD test, P <0,001) u odnosu na ostale simptome (slika 5).



Slika 5. Srednje vrijednosti prijeoperacijskih ocjena pojedinačnih simptoma u 40 bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom s obostranom nosnom polipozom. Viša ocjena označava višu razinu težine simptoma.

Nije dobivena značajna korelacija između zbroja prijeoperacijskih ocjena osam simptoma rinosinitisa i prijeoperacijskih ocjena endoskopskoga nalaza (Spearmanov rho koeficijent=0,060;  $P=0,712$ ) (slika 6).



Slika 6. Korelacija između zbroja prijeoperacijskih ocjena osam simptoma rinosinitisa i prijeoperacijskih ocjena endoskopskoga nalaza u 40 bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom s obostranom nosnom polipozom (Spearmanov rho koeficijent=0,060;  $P=0,712$ ).

Ispitan je odnos histoloških biljega upale u nosnim polipima sa zbrojem prijeoperacijskih ocjena osam simptoma rinosinitisa i prijeoperacijskim ocjenama endoskopskoga nalaza. Dobivena je statistički značajna pozitivna korelacija između gustoće infiltracije s neutrofilima i težine simptoma (Spearmanov rho koeficijent=0,339;  $P=0,032$ ). Nije nađena statistički značajna korelacija između ostalih ispitivanih histoloških biljega s prijeoperacijskim ocjenama simptoma i endoskopije nosa (tablica 3).

Tablica 3. Korelacija histoloških biljega upale u nosnim polipima sa zbrojem prijeoperacijskih ocjena osam simptoma rinosinitisa i prijeoperacijskim ocjenama endoskopskoga nalaza u 40 bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom s obostranom nosnom polipozom (Spearmanov rho koeficijent)

Histološki biljeg upale u nosnome polipu	Prijeoperacijske ocjene osam simptoma rinosinitisa	Prijeoperacijske ocjene endoskopije nosa
	Spearmanov rho koeficijent / $P^*$	Spearmanov rho koeficijent / $P^*$
Eozinofili	0,111 / 0,496	0,108 / 0,506
Neutrofil	0,339 / 0,032*	0,130 / 0,426
Mastociti	0,017 / 0,918	-0,099 / 0,542
Vrčaste stanice	0,186 / 0,250	0,133 / 0,413
Zadebljanje bazalne membrane	0,026 / 0,874	0,037 / 0,820

\* $P < 0,05$  prihvaćeni su kao statistički značajni

Korelacija između gustoće eozinofila i debljine bazalne membrane nosnih polipa nije bila statistički značajna (Spearmanov rho koeficijent=-0,182;  $P=0,262$ ).

Unutar cijele studijske skupine ( $n=40$ ) bolesnici su raslojeni u dvije dobne skupine koje su uspoređene prema razlici između prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih ocjena. Bolesnici  $\leq 60$  godina i bolesnici  $>60$  godina nisu se značajno razlikovali prema smanjenu težine svih osam simptoma zajedno (Student  $t$ -test=0,255;  $P=0,800$ ), ali je starija dobna skupina imala statistički značajno veće poboljšanje endoskopskoga nalaza (Student  $t$ -test=2,187;  $P=0,035$ ). Ove dvije dobne skupine nisu se značajno razlikovale u omjeru pušenja ( $\chi^2$  test=0,024;  $df=1$ ;  $P=0,877$ ; Yatesova korekcija), alergije ( $\chi^2$  test=0,127;  $df=1$ ;  $P=0,722$ ), astme ( $\chi^2$  test=1,429;  $df=1$ ;  $P=0,232$ ; Yatesova korekcija) niti prema prijeoperacijskim endoskopskim ocjenama ( $t$ -test=1,046;  $P=0,302$ ).

Usporedbom muškaraca i žena nije nađena statistički značajna razlika prema poboljšanju endoskopskoga nalaza (Student  $t$ -test=0,755;  $P$ =0,455) niti prema promjeni težine svih osam simptoma zajedno (Student  $t$ -test=1,371;  $P$ =0,178). Nisu se značajno razlikovali ni u omjeru pušenja ( $\chi^2$  test=0,382;  $df$ =1;  $P$ =0,536; Yatesova korekcija), alergije ( $\chi^2$  test=0,508;  $df$ =1;  $P$ =0,476; Yatesova korekcija) niti astme ( $\chi^2$  test=0,159;  $df$ =1;  $P$ =0,690; Yatesova korekcija).

Učinkovitost FESK-a nakon 12 mjeseci unutar cijele studijske skupine, skupine pozitivne na *H. pylori* i skupine negativne na *H. pylori* prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Veličina promjene prijeoperacijskih ocjena svih osam simptoma i endoskopskoga nalaza na razinu ocjena zabilježenih 12 mjeseci nakon funkcijske endoskopske sinusne kirurgije u cijeloj studijskoj skupini ( $n$ =40), skupini pozitivnoj ( $HP+$ ) na *Helicobacter pylori* ( $n$ =28) i skupini negativnoj ( $HP-$ ) na *Helicobacter pylori* ( $n$ =12)

Promjena (izražena u postocima) prijeoperacijskih ocjena na poslijeoperacijsku razinu	ENDOSKOPIJA NOSA	ZBROJ OCJENA SVIH 8 SIMPTOMA
	Broj bolesnika (cijela studijska skupina / $HP+$ skupina / $HP-$ skupina)	Broj bolesnika (cijela studijska skupina / $HP+$ skupina / $HP-$ skupina)
75% ≤ sniženje*	26 (65%) / 21 / 5	20 (50%) / 16 / 4
50% ≤ sniženje* < 75%	4 (10%) / 3 / 1	3 (7,5%) / 3 / 0
25% ≤ sniženje* < 50%	3 (7,5%) / 1 / 2	10 (25%) / 7 / 3
0 ≤ sniženje* < 25%	6 (15%) / 3 / 3	6 (15%) / 2 / 4
2,9% = povišenje†	0	1 (2,5%) / 0 / 1
50% = povišenje†	1 (2,5%) / 0 / 1	0

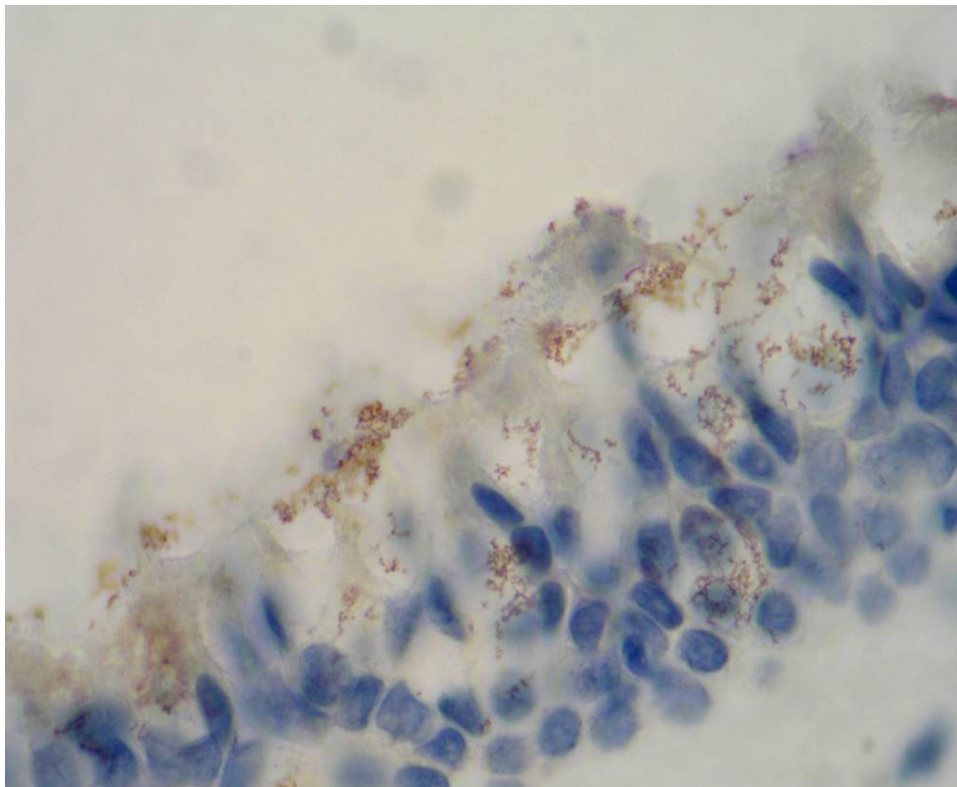
\* Niže ocjene, odnosno sniženje, znače poboljšanje.

† Više ocjene, odnosno povišenje, znače pogoršanje.



### 5.1. Skupina pozitivna na *Helicobacter pylori* (HP+) i skupina negativna na *Helicobacter pylori* (HP-)

Od 40 bolesnika njih 12 (30%) imalo je negativnu (HP- skupina), a 28 (70%) bolesnika pozitivnu (HP+ skupina) imunohistokemijsku analizu nosnih polipa na *H. pylori* (slika 7).



Slika 7. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnog polipa. Smeđe obojene imunoreaktivne strukture iznad epitela polipa predstavljaju bakterije *Helicobacter pylori*. Imunohistokemijska analiza s poliklonalnim antiserumom *Helicobacter pylori*, peroksidaza-antiperoksidaza postupak.  $\times 1000$ .

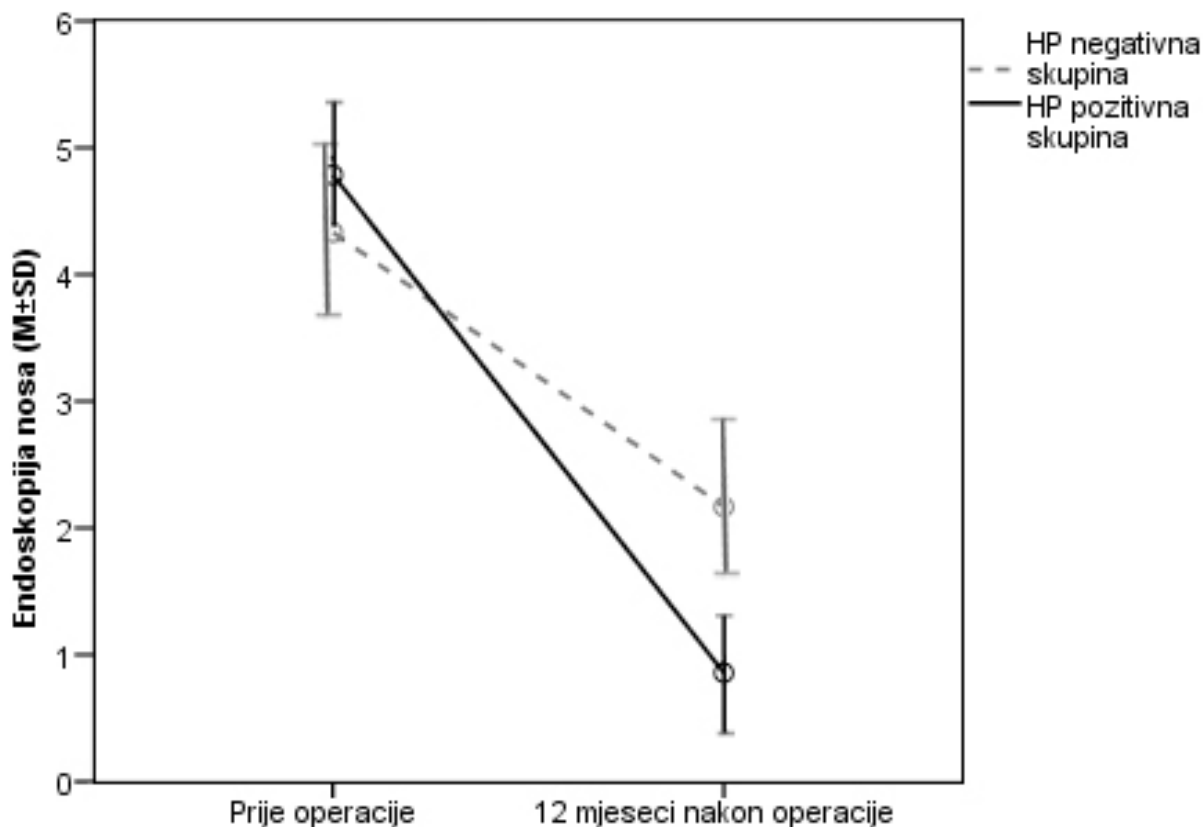
HP- skupina i HP+ skupina nisu se statistički značajno razlikovale prema životnoj dobi (Studentov  $t$ -test=1,663;  $df=38$ ;  $P=0,105$ ), spolu ( $\chi^2$  test=0,459;  $df=1$ ;  $P=0,498$ ; Yatesova korekcija), pušenju ( $\chi^2$  test  $<0,001$ ;  $df=1$ ;  $P=1,000$ ; Yatesova korekcija),

alergiji ( $\chi^2$  test=0,508;  $df=1$ ;  $P=0,476$ ; Yatesova korekcija), bronhijalnoj astmi ( $\chi^2$  test=1,429;  $df=1$ ;  $P=0,232$ ; Yatesova korekcija), prijeoperacijskim endoskopskim ocjenama (Studentov  $t$ -test=0,944;  $P=0,351$ ), prijeoperacijskim ocjenama zbroja svih osam simptoma (Studentov  $t$ -test=1,131;  $P=0,265$ ) niti prema prijeoperacijskim ocjenama CT-a (Studentov  $t$ -test=1,094;  $P=0,281$ ) (tablica 2).

Zbog nevelike veličine podskupina, s namjerom da se detaljnije ispita jesu li *HP+* skupina i *HP-* skupina zaista bile ujednačene prije operacije, urađena je logistička regresijska analiza s *H. pylori* kao kriterijem te dobi, spolom, pušenjem, alergijom, astmom, prijeoperacijskim TES-om, prijeoperacijskim TSS-om i prijeoperacijskim ocjenama CT-a kao nezavisnim čimbenicima. Model ( $R^2=0,257$ ) nije se pokazao statistički značajnim što ukazuje na odsustvo sustavnih razlika u mogućim zbunjujućim čimbenicima između dviju podskupina.

## **5.2. Usporedba *HP+* skupine i *HP-* skupine prema endoskopskome nalazu nosa**

Usporedbom prema razlici između prijeoperacijskoga i poslijeoperacijskoga endoskopskog nalaza nađeno je statistički značajno veće poboljšanje endoskopskoga nalaza u *HP+* skupini u odnosu na *HP-* skupinu ( $F[1,38]=6,212$ ,  $P=0,017$ ) (slika 8).

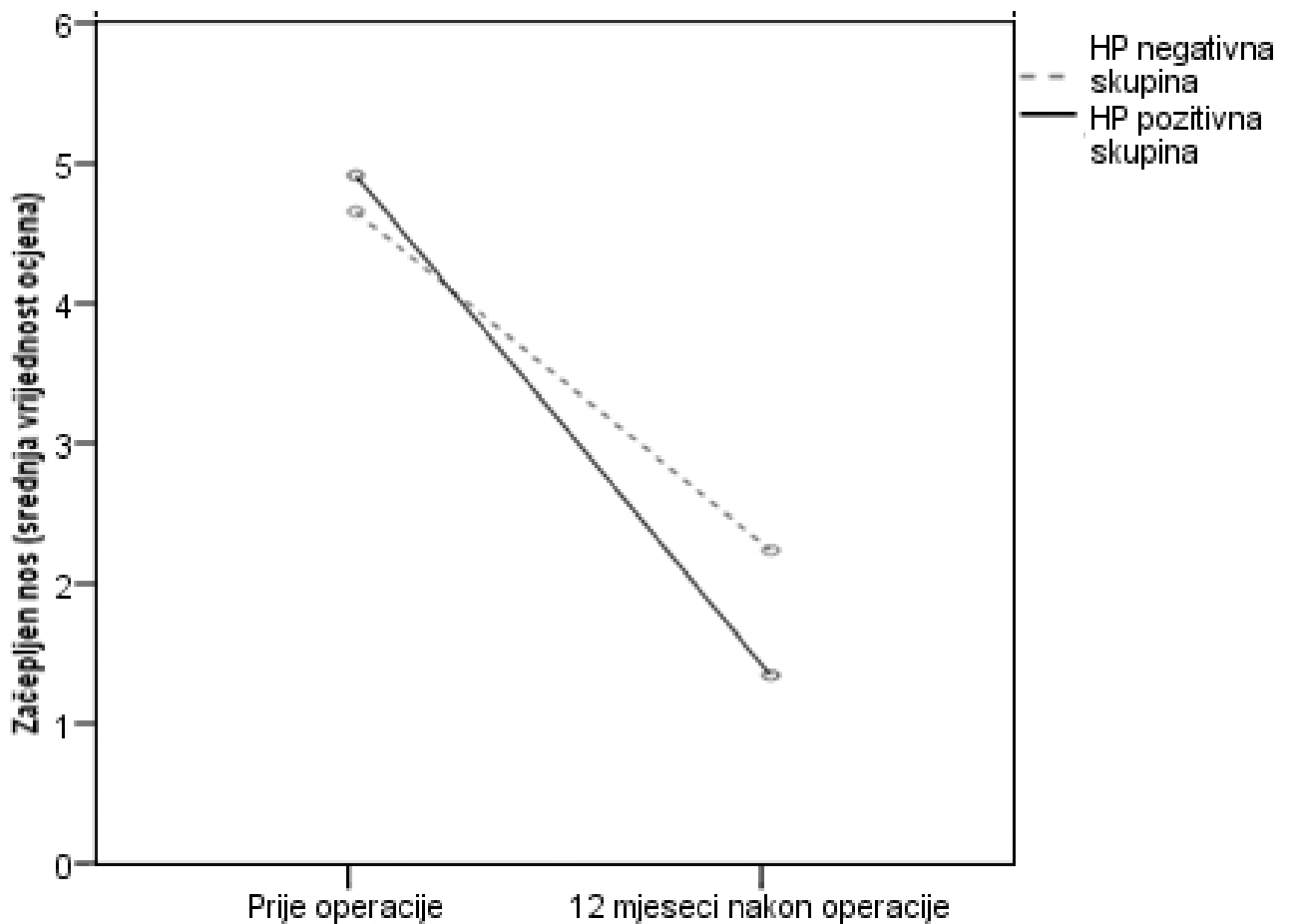


Slika 8. Prijeoperacijski i poslijeoperacijski endoskopski nalaz bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinuitisa s obostranom polipozom operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Usporedba skupine pozitivne i skupine negativne na *Helicobacter pylori* ( $F[1,38]=6,212$ ,  $P=0,017$ ). *HP*, *Helicobacter pylori*; M, srednja vrijednost ocjena; SD, standardna devijacija.

### 5.3. Usporedba *HP+* skupine i *HP-* skupine prema simptomima rinosinuitisa

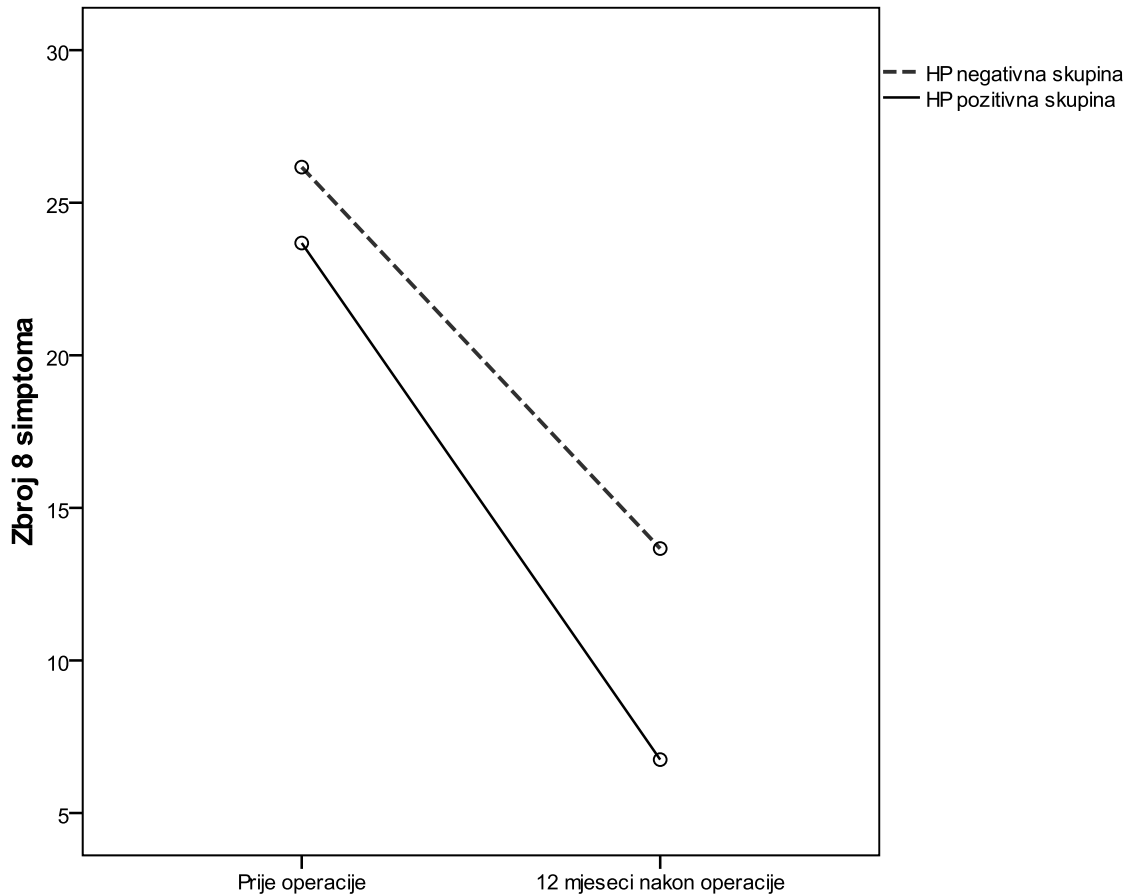
Pojedinačni simptomi. Nije nađena značajna razlika usporedbom *HP+* skupine i *HP-* skupine prema razlici između prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih ocjena

začepljenja nosa ( $F[1,38]=3,230$ ,  $P=0,080$ ), curenja iz nosa ( $F[1,38]=1,201$ ,  $P=0,280$ ), stražnjega nosnog slijeva ( $F[1,38]=0,321$ ,  $P=0,574$ ), kihanja ( $F[1,38]=0,222$ ,  $P=0,640$ ), glavobolje ( $F[1,38]=0,017$ ,  $P=0,897$ ), smanjenja njuha ( $F[1,38]=1,632$ ,  $P=0,209$ ), kašlja ( $F[1,38]=3,807$ ,  $P=0,058$ ), te ocjena otekline lica ( $F[1,38]=0,128$ ,  $P=0,723$ ). Usporedba prema najtežem simptomu, začepljenju nosa, prikazana je na slici 9.



Slika 9. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske ocjene začepljenja nosa u bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinuitisa s obostranom polipozom operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Usporedba skupine pozitivne i skupine negativne na *Helicobacter pylori* ( $F[1,38]=3,230$ ,  $P=0,080$ ). *HP*, *Helicobacter pylori*.

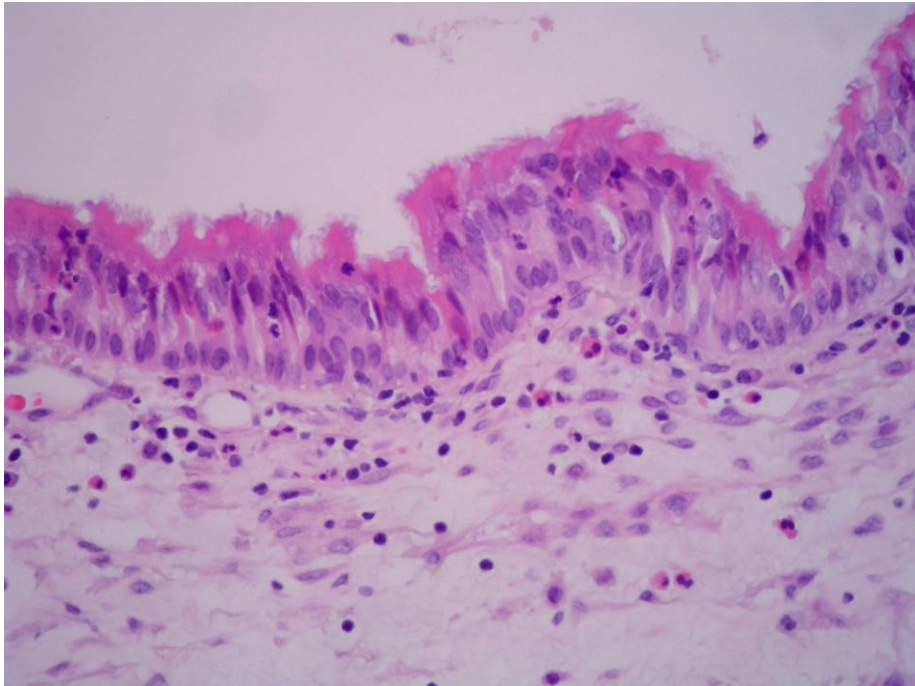
Zbroj svih osam simptoma. Nije nađena značajna razlika usporedbom *HP*+ skupine i *HP*- skupine prema razlici između prijeoperacijskoga i poslijeoperacijskoga zbroja ocjena svih osam simptoma ( $F[1,38]=1,881$ ,  $P=0,178$ ) (slika 10).



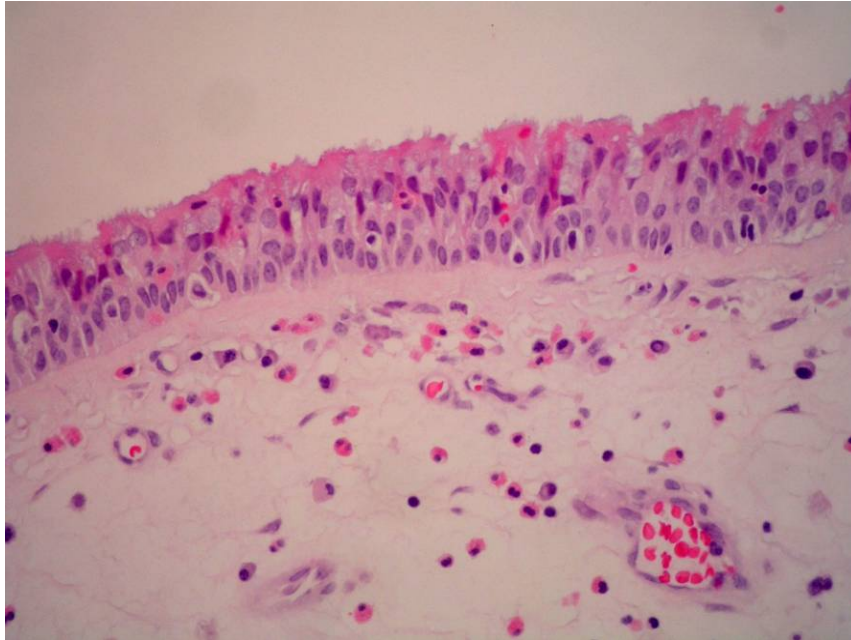
Slika 10. Prijeoperacijski i poslijeoperacijski zbroj ocjena svih osam simptoma bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinuitisa s obostranom polipozom operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Usporedba skupine pozitivne i skupine negativne na *Helicobacter pylori* ( $F[1,38]=1,881$ ,  $P=0,178$ ). *HP*, *Helicobacter pylori*.

#### 5.4. Usporedba *HP+* skupine i *HP-* skupine prema histološkom nalazu

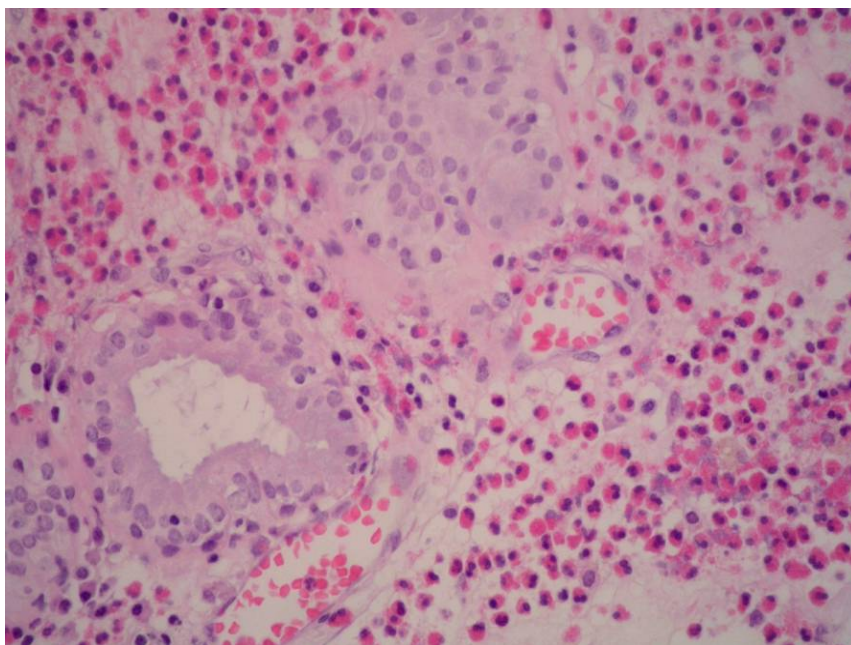
Eozinofili. Usporedbom prema gustoći eozinofila nije nađena statistički značajna razlika između *HP+* skupine i *HP-* skupine ( $\chi^2$  test=0,988;  $df=2$ ;  $P=0,660$ ; Fisherov egzaktni test) (tablica 5). Različite gustoće infiltracije s eozinofilima prikazane su u slikama 11, 12 i 13.



Slika 11. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Gustoća eozinofila označena s + (<10 eozinofila po vidnome polju). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ .



Slika 12. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Gustoća eozinofila označena s ++ (10-20 eozinofila po vidnome polju). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ .



Slika 13. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Gustoća eozinofila označena s +++ (>20 eozinofila po vidnome polju). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ .

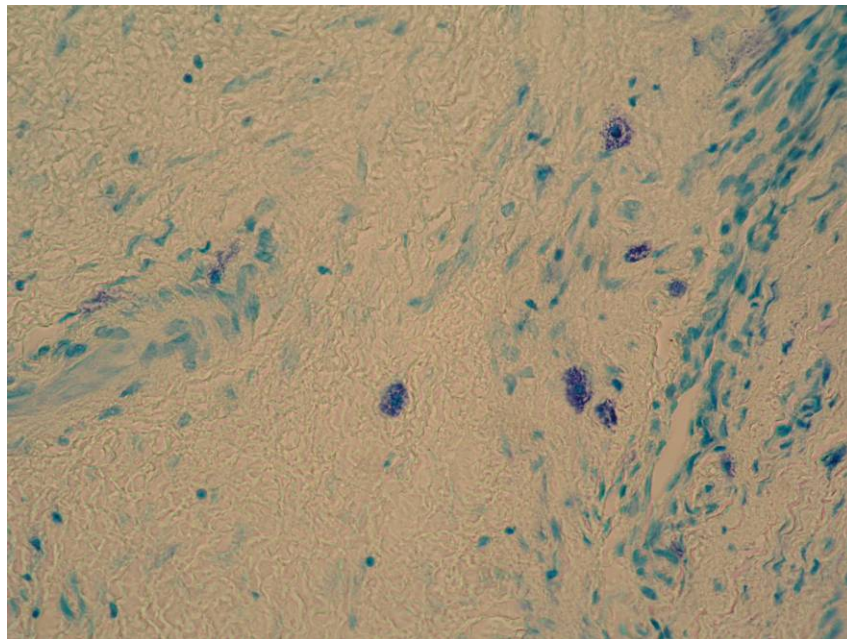
Neutrofili. U 23 od 40 bolesnika nađeni su neutrofili u nosnim polipima.

Usporedbom prema gustoći neutrofila nije nađena statistički značajna razlika između *HP+* skupine i *HP-* skupine (Mann-Whitney U test=157,000;  $P=0,760$ ) (tablica 5).

Najmanja vrijednost u *HP-* skupini iznosila je 0, a najveća 2,00, dok je u *HP+* skupini najmanja vrijednost bila 0, a najveća prosječno 9,2 neutrofila po vidnome polju.

Mastociti. Nije bilo statistički značajne razlike u omjeru mastocita između *HP+* i *HP-* skupine ( $\chi^2$  test=4,534;  $df=3$ ;  $P=0,214$ ; Fisherov egzaktni test) (tablica 5).

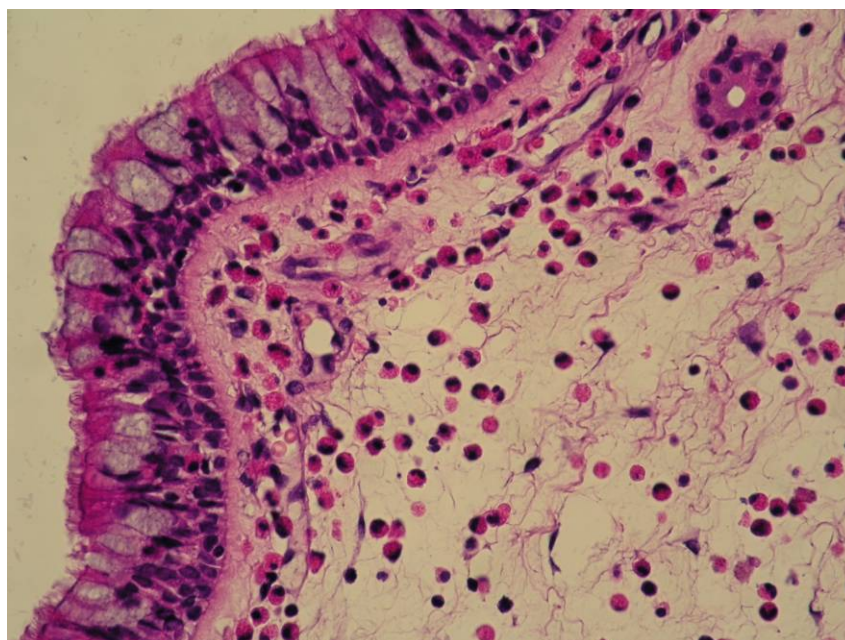
Rasprostranjen infiltrat (++) bez sjedinjenja stanica prikazan je u slici 14.



Slika 14. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Gustoća mastocita označena s ++ (rasprostranjen infiltrat bez sjedinjenja stanica). Bojenje s toluidinskim plavilom,  $\times 400$ .

Vrčaste stanice. Nije bilo statistički značajne razlike u omjeru vrčastih stanica između *HP+* i *HP-* skupine ( $\chi^2$  test=5,474;  $df=3$ ;  $P=0,113$ ; Fisherov egzaktni test) (tablica 5). Infiltrat sa sjedinjenim stanicama (+++) prikazan je u slici 15.





Slika 15. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Gustoća vrčastih stanica označena s +++ (infiltrat sa sjedinjenim stanicama). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ .

Zadebljanje bazalne membrane (BM). Nije bilo statistički značajne razlike u omjeru debljine bazalne membrane između *HP+* i *HP-* skupine ( $\chi^2$  test=4,198;  $df=2$ ;  $P=0,119$ ; Fisherov egzaktni test) (tablica 5).

U cijeloj studijskoj skupini debljina BM iznosila je prosječno 5,25 [5,45]  $\mu\text{m}$  (medijan [interkvartilni raspon]). Najmanja vrijednost iznosila je 1,8  $\mu\text{m}$ , a najveća 13,0  $\mu\text{m}$ . *HP-* skupina imala je prosječnu debljinu BM 9,10 [7,80]  $\mu\text{m}$ , dok je *HP+* skupina imala 5,05 [3,65]  $\mu\text{m}$  (medijan [interkvartilni raspon]). Najmanja vrijednost debljine BM u *HP-* skupini iznosila je 1,80  $\mu\text{m}$ , a najveća 13,00  $\mu\text{m}$ , dok je u *HP+* skupini najmanja vrijednost bila 2  $\mu\text{m}$ , a najveća 12,70  $\mu\text{m}$ .

Rezultati mjerenja histoloških biljega upale u nosnim polipima prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Histomorfometrijska analiza nosnih polipa cijele studijske skupine, skupine pozitivne na *Helicobacter pylori* (HP+) i skupine negativne na *Helicobacter pylori* (HP-)

Histološki biljeg upale nosnoga polipa	Cijela studijska skupina (n=40)	HP+ skupina (n=28)	HP- skupina (n=12)	HP+ skupina versus HP- skupina
	Broj bolesnika ili Medijan [interkvartilni raspon]	Broj bolesnika ili Medijan [interkvartilni raspon]	Broj bolesnika ili Medijan [interkvartilni raspon]	P-vrijednost†
Eozinofili (+ / ++ / +++)	8 / 5 / 27	4 / 4 / 20	4 / 1 / 7	0,660
Neutrofili (apsolutna vrijednost*)	0,65 [1,05] *	0,45 [1,15] *	0,85 [1,13] *	0,760
Vrčaste stanice (0 / + / ++ / +++)	1 / 7 / 8 / 24	1 / 5 / 8 / 14	0 / 2 / 0 / 10	0,113
Mastociti (0 / + / ++ / +++)	8 / 19 / 9 / 4	7 / 11 / 8 / 2	1 / 8 / 1 / 2	0,214
Zadebljanje bazalne membrane (0 / + / ++ / +++)	19 / 15 / 6 / 0	15 / 11 / 2 / 0	4 / 4 / 4 / 0	0,119

\* Medijan [interkvartilni raspon]; srednja vrijednost gustoće neutrofila izražena je apsolutnim brojem

† P < 0,05 prihvaćeni su kao statistički značajni

## 6. RASPRAVA

Još nije na zadovoljavajući način odgovoreno na pitanje imaju li bakterije izravnu ili neizravnu ulogu u razvoju ili održavanju kroničnoga rinosinuitisa. Teoretski, kao i druge bakterije, *Helicobacter pylori* može primarno započeti kronični rinosinitis. Isto tako bakterijska kolonizacija bi mogla uzrokovati pogoršanje neinfekcijskoga upalnog procesa (1). Nepobitna je činjenica da je *H. pylori* dokazan u nosu i sinusima bolesnika s kroničnim rinosinitisom (75-77). Usprkos tomu, dosadašnja istraživanja ne nude odgovor može li kolonizacija s *H. pylori* održavati ili pogoršavati upalu sluznice i kliničku sliku u kroničnome rinosinitisu.

U istraživanje, koje predstavlja pokušaj doprinosa rasvjetljenju prethodno navedenih nepoznanica, uključeni su bolesnici s kroničnim polipoznim rinosinitisom i obostranom nosnom polipozom. Ovi bolesnici ( $n=40$ ) izdvojili su začepljenje nosa kao simptom s najvišom razinom težine, a do njega je bilo smanjenje osjeta njuha. Ovo je bilo očekivano s obzirom da je 18 bolesnika imalo obostrano najviše endoskopske ocjene koje označavaju masivnu polipozu, a u 17 bolesnika obostrano su polipi bili izvan srednjeg hodnika. U sličnoj skupini brazilskih bolesnika, svi su se, bez iznimke, žalili na začepljenje nosa, nosni slijev i suho ždrijelo (123).

Unutar cijele studijske skupine nije se pokazala značajna korelacija između zbroja prijeoperacijskih ocjena osam simptoma rinosinuitisa i prijeoperacijskih ocjena endoskopskoga nalaza. Sličnu neusklađenost subjektivnih mjerila (simptomi, kvaliteta života) s objektivnim mjerilima (endoskopija, kompjutorizirana tomografija) dobili su Smith i sur. (124). Veća gustoća eozinofila u nosnosinusnoj sluznici može biti povezana s većom težinom kroničnoga rinosinuitisa, izmjerenom višim objektivnim ocjenama endoskopije nosa i CT-a te nižim ocjenama kakvoće osjeta njuha (122). Takva povezanost težine simptoma i gustoće eozinofila u nosnim polipima nije nađena u ispitivanoj skupini u ovome istraživanju.

Od 40 bolesnika njih 23 (57,5%) imalo je, 12 mjeseci nakon operacije, smanjenje težine svih simptoma veće od 50%. To je znatno manje od 92% takvih bolesnika u radu Baudoina i sur., ali u toj ispitivanoj skupini nije bilo bolesnika s alergijom, bronhijalnom astmom niti s nosnom polipozom (42). Bunzen i sur. imali su u 50% bolesnika učinak označen kao „dobar“, definiran kao razlika od najmanje dva boda između prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih ocjena simptoma, uz raspon od 0 do 5 (123).

Starija dobna skupina imala je statistički značajno veće poslijeoperacijsko poboljšanje endoskopskoga nalaza u odnosu na mlađu skupinu. Očekivano je da će ovo biti objašnjeno višim prijeoperacijskim endoskopskim ocjenama u starijih bolesnika jer su u njih polipi imali duže razdoblje za rast. Istina je da su prijeoperacijske endoskopske ocjene bile više u starijih, ali nije bilo statistički značajne razlike između ovih dviju dobnih skupina u omjeru prijeoperacijskih ocjena endoskopije niti prema ispitivanim komorbidnim čimbenicima. Odabrana je granična dob od 60 godina jer je uporabljena u sličnom istraživanju gdje nije nađena očekivana teža klinička slika niti slabije poslijeoperacijsko poboljšanje u starijoj skupini, ali nije bilo ni značajne razlike u ocjenama endoskopije i kvalitete života u odnosu na mlađu skupinu (125). U ovom radu muškarci i žene bili su ujednačeni po poboljšanju ocjena simptoma i endoskopije. Isto je bilo i s komorbidnim čimbenicima, mada se očekivala prevaga pušača u muških, te češća bronhijalna astma u ženskih bolesnika (16). Gornje usporedbe daju dojam visoke ujednačenosti unutar studijske skupine.

U ovome radu prijeoperacijska uporaba antibiotika koji su inače dio eradikacijskog liječenja gastritisa uzrokovanog s *H. pylori* (amoksicilin, azitromicin, klaritromicin, metronidazol) nije bila razlog za neuključenje bolesnika u studijsku skupinu (126). *H. pylori*, nastanjen u sluznici gornjih dišnih putova, izuzet je od baktericidne razine antibiotika koja se postiže u lumenu želuca. Dugotrajna uporaba antibiotika može dovesti do promjene nosnog *H. pylori* u neaktivni oblik, ali broj nosnosinusnih bakterija ne smanjuje se te nema utjecaja na rezultate imunohistokemijske analize (110). Uporabljena imunohistokemijska analiza s poliklonskim antiserumom *H. pylori* otkriva i aktivne i neaktivne oblike ove bakterije (101,102,105). Može otkriti i

male količine bakterija koje su nedovoljne za pozitivan rezultat pomoću brzog testa ureaze i PCR-a (108).

Bakteriološka kultura je „zlatni standard“ za dokazivanje *H. pylori* u želucu, ali nije uporabljena u ovom istraživanju. Izvan želuca, ova bakterija obično je u neaktivnom kokoidnom obliku, po nekima degenerativnom, koji ne raste u kulturi (105,107).

Osim toga, osjetljivost kulture smanjuju i brojne bakterije u nosu i ždrijelu koje su otpornije od nježnog *H. pylori*. Ovakvu konkurenciju za rast na podlozi *H. pylori* nema u nepovoljnoj kiseloj sredini želuca, a koja drugim bakterijama ne odgovara. U svakodnevnoj gastroenterološkoj praksi uobičajeni su pouzdani brzi testovi ureaze, ali u gornjim dišnim putovima imaju slabiju specifičnost. Zbog prisutnosti drugih bakterija, koje također stvaraju enzim ureazu, ovaj test može biti lažno pozitivan na *H. pylori* (98-100). Bojenja hematoksilin-eozinom i po Giemsi, uobičajena za želučane bioptate, imaju smanjenu specifičnost u gornjim dišnim putovima. Lažno pozitivni rezultati su očekivani zbog brojnosti drugih bakterija (110).

U ovome radu, za dokazivanje kolonizacije s *H. pylori*, uporabljena je imunohistokemijska analiza s poliklonskim antiserumom *H. pylori*. To je visoko specifična metoda bojenja za histološko otkrivanje *H. pylori*, a odlikuje se i niskim interopservatorskim razlikama (102,106). Protutijelo za *H. pylori* ima senzitivnost od 100% i specifičnost od 94%, bez križne reakcije prema drugim *Helicobacterima* (101). Za razliku od testova koji otkrivaju samo aktualnu kolonizaciju živom i trenutno funkcijski aktivnom bakterijom, imunohistokemijska analiza otkriva i funkcijski trenutačno neaktivne mikroorganizme. U liječenju rinosinuitisa česta je uporaba antibiotika koji su dio eradikacijskog liječenja *H. pylori* u želucu (126). Neaktivne kokoidne forme, preostale nakon antibiotika, mogu ne pokazati rast u kulturi i ne dati promjenu boje u brzom testu ureaze, ali se otkrivaju imunohistokemijskom analizom s poliklonalnim antiserumom *H. pylori* (101,105,106).

Imunohistokemijski je *H. pylori* dokazan u nosnim polipima 28 (70%) od 40 bolesnika. Ovako visok udio nije bio očekivan s obzirom na rezultate nekih drugih studija (75-77). Ipak, ne odstupa od rasprostranjenosti ove bakterije u Hrvatskoj.

Udio odraslih osoba seropozitivnih na *H. pylori* je od 58% do 71%, ovisno o području (127).

Ne postoji usklađenost rezultata istraživanja koja se bave pojavnošću *H. pylori* u nosnim polipima (77,128-130). Negacijski je rezultat Ozcana i sur. koji imunohistokemijski nisu dokazali *H. pylori* u polipima ni u jednog od 25 bolesnika (128). Od 23 bolesnika s nosnim polipima, Čvorović i sur. imali su šest pozitivnih, a rabljeni su brzi test ureaze i histologija s Giemsa bojanjem. Negativni su bili svi kontrolni uzorci uzeti od 15 bolesnika s buloznom srednjom nosnom školjkom (129). Ozyurt i sur., metodom PCR, našli su *H. pylori* u polipima skoro 60% svojih bolesnika (130). Jedan od razloga ovakve neujednačenosti može biti različita zemljopisna rasprostranjenost ove bakterije. Sredine s boljim socioekonomskim uvjetima imaju nižu učestalost seropozitivnih. Tako je seroprevalencija infekcije s *H. pylori* u starijih osoba u Turskoj i do 81%, a prema zapadu se smanjuje na 20% u skandinavskim zemljama (83,131). Sljedeći razlog mogla bi biti sklonost k raspodjeli bakterijskih kolonija u vidu izoliranih mrlja na želučanoj sluznici s gastritisom, nalik leopardovoj koži (132). Usprkos polipozi pojedini dijelovi nosne šupljine i polipa mogu biti dobro ventilirani. Takav okoliš, bogat kisikom, još manje je pogodan za rast mikroaerofilnog *H. pylori* pa je za očekivati mrljastu, a ne difuznu, raspodjelu u nosnosinusnoj sluznici. Zbog toga je važno koliko je histoloških rezova ispitano jer se mogu dobiti različiti rezultati unutar jednog istog uzorka tkiva. Viši broj pretraženih rezova može dati veću učestalost bakterije, i obrnuto. U 40 bolesnika, koji su praćeni do kraja ovoga istraživanja, na *H. pylori* pretraženo je 68 uzoraka.

Trenutačno ne postoji suglasje (ili zlatni standard) o najboljem sredstvu za mjerenje rezultata liječenja rinosinuitisa. Preporučena je uporaba barem jednoga subjektivnog i jednoga objektivnog mjerila u procjeni odgovora na liječenje, medikamentno ili kirurško (2,12). U ovome radu uporabljeni su subjektivni upitnici o simptomima rinosinuitisa i objektivni endoskopski nalazi nosne šupljine. Endoskopija nosa smatra se trenutačno najuporabljivijim objektivnim pokazateljem za rano otkrivanje povrata nosnih polipa. Do pogoršanja ocjena subjektivnih testova simptoma i kvalitete života može doći znatno kasnije nakon što je endoskopski već otkriven povrat polipoznih promjena (1,32,33).

Usporedbom endoskopskog nalaza nađen je sporiji povrat nosnih polipa, odnosno bolja učinkovitost FESK-a, u *HP+* skupini. Bolesnici s *H. pylori* nisu primali eradikacijske antibiotike zbog toga što je imunohistokemijska analiza na sinonazalni *H. pylori* bila pozitivna. Univarijatni i multivarijatni statistički testovi pokazali su odsutnost sustavnih razlika u mogućim zbunjujućim čimbenicima, odnosno ujednačenost prijeoperacijskih značajki dviju podskupina. Snaga statističkog testa bila je 90%, dopuštena  $\alpha$  pogreška  $< 0,05$ , a broj bolesnika u manjoj skupini viši od izračunatoga najnižeg traženog. Na osnovi današnjih dostupnih spoznaja o *H. pylori* i kroničnome polipoznom rinosinuitisu teško je ponuditi objašnjenje za ovaj rezultat koji je suprotan očekivanom. Jedino se može spomenuti da ovo nije jedina prilika kada se *H. pylori* u medicini spominje kao pozitivan čimbenik. Navedeno je da kolonizacija želuca s *H. pylori* smanjuje rizik od stjecanja GERB-a. Opisano je da su u bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti i prisutnom infekcijom želuca s *H. pylori* simptomi ezofagitisa rjeđi i slabiji u odnosu na bolesnike s GERB-om, a bez *H. pylori*. Ponuđeno je objašnjenje da atrofički gastritis s *H. pylori* s vremenom ošteti veći dio sluznice želuca pa se smanji i kisela sekrecija. Postavljeno je pitanje opravdanosti eradikacije ove bakterije u bolesnika s GERB-om (133).

Seropozitivnosti na *H. pylori* navedena je i kao prognostički čimbenik za učinkovitost liječenja simptoma laringofaringealnog refluksa inhibitorima protonske pumpe (IPP). Smanjenje jačine simptoma (grebanje u ždrijelu, kronični kašalj, promuklost) bilo je znatno veće u bolesnika seropozitivnih na *H. pylori* u odnosu na seronegativne (134). Ista skupina autora je u *H. pylori* seronegativnih bolesnika s LFR-om i GERB-om opisala značajnu odgodu povlačenja laringofaringealnih simptoma u odnosu na ezofagealne nakon liječenja s IPP-om (135). Nagoviješten je i pozitivan učinak ove bakterije u liječenju teške dijareje u djece. Opisani rezultat ovoga rada vjerojatno bi obradovao gastroenterologe koji se ne slažu s «totalnim ratom» objavljenim protiv *H. pylori*. Oni ga drže amfibiotskim mikroorganizmom, te pratiteljem i tihim suputnikom čovjeka kroz milijune godina evolucije. Smatraju da štetu nanose samo određeni sojevi i to samo u određenim okolnostima (136).

Usporedbom prema olakšanju simptoma nije bilo značajne razlike u učinkovitosti FESK-a između skupine pozitivne na *H. pylori* i skupine negativne na *H. pylori*. Ovaj rezultat teško je usporediv jer, koliko je poznato prema dostupnoj literaturi, nema istraživanja s ovakvim ustrojem. Kim i sur. nisu našli povezanost *H. pylori* s težinom

simptoma (110). Međutim, uspoređivali su samo prijeoperacijske ocjene, ali ne i poslijeoperacijske koje bi prikazale promjenu težine simptoma u vremenu. Dalje, kod statične usporedbe u samo jednoj vremenskoj točki (prije operacije) postoji teoretska mogućnost prevage težih stadija kroničnoga rinosinuitisa u jednoj od skupina što može utjecati na rezultat, a ovaj se pripisuje ulozi *H. pylori*.

*HP+* skupina imala je značajno veće poslijeoperacijsko poboljšanje endoskopskih ocjena, ali to nije bilo praćeno i većim poboljšanjem ocjena simptoma u odnosu na *HP-* skupinu. Ovakva nepodudarnost rezultata objektivnih i subjektivnih mjerila nije novost. Smith i sur. dobili su odsutnost korelacije između endoskopije i CT-a s jedne strane i subjektivnih specifičnih QoL mjerila s druge strane (124). Autori spekuliraju te kao razlog navode mogućnost da objektivni i subjektivni instrumenti mjere različite vidove rinosinusne bolesti (124).

Od pet stanica u edematoznom nosnom polipu jedna je eozinofil (41,46). Tkivni eozinofili rabe se kao stanični biljezi upalne reakcije sluznice, ali još nema općeprihvaćenoga graničnog broja stanica koji definira postojanje ili nepostojanje sluznične eozinofilije. Soler i sur. našli su u bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinuitisom i sa sinonazalnom tkivnom eozinofilijom slabiji učinak FESK-a, mjeren težinom simptoma i kvalitetom života, u odnosu na bolesnike bez eozinofilije. Utjecaj eozinofilije na poslijeoperacijsko poboljšanje bio je znatno veći u bolesnika bez nosnih polipa u odnosu na bolesnike s polipozom (137). U drugom radu veći broj sluzničnih eozinofila bio je povezan s oskudnijim poslijeoperacijskim smanjenjem sekrecije iz nosa, ali nije imao utjecaj na ukupno poboljšanje svih ispitivanih simptoma (42). Otkriveno je da sojevi *H. pylori* koji imaju virulentni citotoksički antigen (CagA; od engl. *cytotoxin associated gene A*) potiču kretanje eozinofila tako što ova bakterija povećava proizvodnju monocitne kemotaktičke bjelančevine tipa 1 (MCP-1; od engl. *monocyte chemotactic protein-1*), RANTES i GM-CSF u epitelnim stanicama želuca (138). Opisana je mogućnost da *H. pylori* i njegov vakuolizirajući citotoksin (VacA; od engl. *vacuolating cytotoxin*) povisuju razinu staničnoga inhibitora apoptoze (c-IAP2; od engl. *cellular inhibitor of apoptosis protein 2*) te tako odgađaju apoptozu eozinofila u sluznici želuca (139). U ovome radu, unutar cijele studijske skupine, 80% bolesnika imalo je prosječno 10 ili više eozinofila po vidnome polju. Smith i sur. opisali su dva puta slabije



poslijeoperacijsko poboljšanje kvalitete zdravlja, mjereno testovima specifičnim za rinosinitis, u bolesnika koji su imali 10 ili više sinonazalnih sluzničnih eozinofila u odnosu na one s manje od 10 eozinofila po vidnome polju (31). U ovome radu gustoća eozinofila nije se značajno razlikovala između *HP+* skupine i *HP-* skupine. Ne postoji, koliko je poznato prema dostupnoj literaturi, sličan rad na nosnosinusnoj sluznici da bi se mogli usporediti rezultati. U gastroenterološkome istraživanju značajno veći broj eozinofila i neutrofila nađen je u želučanoj sluznici miševa s gastritisom udruženim s *H. pylori* u odnosu na miševe s nekomplikiranim gastritisom bez *H. pylori* (140).

U radu Saitoha i sur. srednja vrijednost debljine bazalne membrane (BM) sinusne sluznice u kontrolnih ispitanika bez rinosinusne bolesti bila je 4,7  $\mu\text{m}$ , a debljina BM od 22,6  $\mu\text{m}$  izmjerena je u nosnim polipima bolesnika s kroničnim rinosinitisom (54). Od 147 bolesnika s kroničnim rinosinitisom u radu Solera i sur. u više od polovice bolesnika izmjerena je prosječna debljina BM etmoidne sluznice manja od 5  $\mu\text{m}$ , a samo u jednoga bolesnika BM je bila deblja od 15  $\mu\text{m}$  (122). U ovome radu prosječna debljina BM nosnih polipa bila je 5,25  $\mu\text{m}$ . Debljina BM nije se značajno razlikovala između *HP+* skupine i *HP-* skupine. Značajan odnos između eozinofila i debljine BM nosnih polipa ovdje nije nađen pa ovaj rad ne podupire tvrdnju da je tkivna eozinofilija značajan pokazatelj remodeliranja sluznice u kroničnome rinosinitisu (54). Saitoh i sur. opisali su značajnu korelaciju broja i epitelnih i subepitelnih eozinofila u infiltratu nosnih polipa s oštećenjem epitela i zadebljanjem BM nosnih polipa u bolesnika s kroničnim rinosinitisom. Koeficijent korelacije epitelnih eozinofila bio je značajno viši od koeficijenta subepitelnih eozinofila. Ovo upućuje na znatno veći utjecaj epitelnih eozinofila na promjene građe nosnosinusne sluznice u kroničnome rinosinitisu (54).

Opisano je da enzim kimaza pospješuje nakupljanje upalnih stanica. Značajno veći broj mastocita s kimazom nađen je u želucu bolesnika s gastritisom i *H. pylori* nego u zdravih bolesnika bez te bakterije. Povećanje kimaze mastocita bilo je udruženo i s povećanom akumulacijom neutrofila u sluznici želuca s *H. pylori* (141). U ovome radu nije nađen takav odnos između *H. pylori* i navedenih stanica. Nije bilo značajne razlike između *HP+* i *HP-* skupine prema gustoći infiltracije nosnih polipa s mastocitima i neutrofilima.

Nije nađena značajna povezanost gustoće infiltracije nosnih polipa s eozinofilima, mastocitima, vrčastim stanicama te zadebljanja bazalne membrane s težinom simptoma rinosinuitisa i stupnjem endoskopskoga nalaza nosa. Ovaj rezultat dovodi u pitanje značaj navedenih histoloških biljega upale u procjeni težine kroničnoga rinosinuitisa.

U ovome radu nađena je značajna pozitivna povezanost između gustoće neutrofila u nosnim polipima i težine simptoma rinosinuitisa, odnosno bolesnici s više tkivnih neutrofila imali su teže simptome. U devet od 40 bolesnika nisu nađeni neutrofilu u nosnim polipima. To je znatno veća učestalost u odnosu na rad Solera i sur. gdje su sluznični neutrofilu nađeni u samo jednoga od 147 bolesnika (122). Ovakva odsutnost neutrofila može se objasniti time da su svi bolesnici u tome istraživanju sedam dana uzimali oralne steroide kao pripremu nosnosinusne sluznice za operaciju, a topička nosna primjena steroida nije bila obustavljena.

U ovome radu *H. pylori* je pouzdanom metodom dokazan u nosnim polipima, ali nije nađen njegov negativan utjecaj na simptome bolesti i upalni odgovor nosnosinusne sluznice. Kada je riječ o znatno bolje istraženome gastritisu, neki gastroenterolozi smatraju da u istraživanju posljedica kolonizacije s *H. pylori* nije dovoljno samo odrediti je li ili nije *H. pylori* prisutan. Važne su i značajke kolonizirajuće populacije, odnosno posjeduje li soj vakuolizirajući citotoksin VacA i virulentnu bjelančevinu CagA. Sojevi bez CagA bjelančevine pretežno su pasivni u lumenu želuca te se većinom ponašaju kao tihi komensali. CagA pozitivni sojevi više su u interakciji s domaćinom, dovode do većeg stvaranja IL-8, TNF- $\alpha$  i jače stanične infiltracije sluznice želuca (136). U turskom istraživanju, u nosnim polipima pozitivnim na *H. pylori* nađen je udio od čak 79% CagA pozitivnih bakterija (130). Određivanje razlika u *vacA* i *cag* genotipu bilo je izvan opsega ovoga rada. Zbog toga se može samo spomenuti teoretska mogućnost da se ovdje radilo o nosnosinusnoj kolonizaciji s većinskim udjelom CagA negativnih sojeva koji nisu izazvali veći odgovor sluznice domaćina. Za očekivati je da će buduća slična istraživanja u svom ustroju imati određivanje ovih čimbenika virulencije *H. pylori*.

Rezultati ovoga rada ne podupiru hipotezu da nosnosinusna kolonizacija s *H. pylori* umanjuje učinkovitost funkcijske endoskopske kirurgije sinusa. Ako nema utjecaja na etiopatogenezu kroničnoga polipoznog rinosinitisa, predstavlja li prisutnost ove bakterije samo biljeg kemijske upale sluznice epifarinksa i nosa uzrokovane kiselim refluksnim sadržajem? U tom slučaju može se očekivati nalaz ove bakterije u nosu rinoloških bolesnika bez kroničnoga rinosinitisa u istom omjeru kao u bolesnika s kroničnim rinosinitisom. Međutim, rezultati istraživanja s odsutnošću *H. pylori* u svih rinoloških bolesnika bez kroničnoga rinosinitisa onemogućuju bezrezervno prihvatanje ovakva stava (75). Ili je *H. pylori* tek nevini slučajni prolaznik u nosnoj šupljini, bez ikakva značaja za kronični polipozni rinosinitis? Moguće je da kronična upala nosnosinusne sluznice stvara pogodan okoliš za rast ove bakterije pa tako nosnosinusni *H. pylori* može biti posljedica kroničnoga polipoznog rinosinitisa, a ne uzrok. Prirodni rezervoari i načini prenošenja infekcije s *H. pylori* slabo su proučeni. Problem eradikacijskoga liječenja infekcije s *H. pylori* česti su povrati infekcije u antrumu želuca nakon početne eliminacije. Jedno od mogućih objašnjenja je da, uz postignutu eradikaciju bakterije u želucu, negdje izvan želuca postoji rezervoar iz kojeg dolazi do rekolonizacije želuca. Prisutnost *H. pylori* u nosu je nepobitna. Mogu li brojni uski pukotinasti prostori nosa i etmoidnih sinusa, slabo ventilirani i s manjkom kisikom zbog opturacije polipoznom sluznicom, predstavljati rezervoar ove mikroaerofilne bakterije i tako potpomagati oro-oralni prijenos infekcije? Ovo pitanje traži odgovor od budućih istraživanja o prijenosu infekcije s *H. pylori*.

Na kraju, potrebno je spomenuti da su bolesnici koji čine studijsku skupinu liječeni u tercijarnoj rinološkoj ustanovi. Stoga njihove značajke i rezultati ne moraju biti poopćeni i predstavljati obilježja cijele populacije koja se, zbog kroničnoga polipoznog rinosinitisa s nosnim polipima, podvrgava funkcijskoj endoskopskoj kirurgiji sinusa. Šire multicentrično istraživanje i uključenje ustanova niže razine dalo bi pouzdaniju ocjenu poruka ovog rada.

## 7. ZAKLJUČAK

Na osnovi rezultata ovog rada može se zaključiti:

1. *H. pylori* kolonizira sluznicu nosnih polipa u ispitivanoj skupini bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom;
2. Udio bolesnika ispitivane skupine koji imaju *H. pylori* u nosnim polipima u skladu je s udjelom odraslih osoba u Republici Hrvatskoj koje su seropozitivne na *H. pylori*;
3. U ispitivanoj skupini nije utvrđena značajna korelacija težine simptoma rinosinitisa sa stupnjem endoskopskoga nalaza u nosu;
4. U ispitivanoj skupini nije utvrđena značajna korelacija gustoće infiltracije nosnih polipa s eozinofilima, mastocitima, vrčastim stanicama te zadebljanja bazalne membrane s težinom simptoma rinosinitisa i stupnjem endoskopskoga nalaza nosa;
5. Nije nađena značajna korelacija gustoće tkivnih neutrofila s endoskopskim nalazom nosa;
6. U ispitivanoj skupini postoji statistički značajna pozitivna povezanost broja neutrofila u nosnim polipima s težinom simptoma rinosinitisa pa je gustoća infiltracije s neutrofilima značajan pokazatelj težine kroničnoga rinosinitisa;
7. FESK se pokazao kao učinkovita metoda liječenja u više od polovice bolesnika u kojih je smanjenje težine svih simptoma bilo veće od 50%;
8. Spol bolesnika nije imao utjecaj na učinak FESK-a, mjereno težinom simptoma i endoskopskim nalazom nosa;

9. Bolesnici starije dobi imali su veću korist od FESK-a, mjerenu poboljšanjem endoskopskoga nalaza, u odnosu na mlađu skupinu;
10. Dob nije utjecala na poslijeoperacijsko smanjenje težine simptoma rinosinitisa;
11. Sinonazalna kolonizacija s *H. pylori* nije imala utjecaj na razinu ispitivanih histoloških biljega upale u nosnim polipima;
12. U ispitivanoj skupini ne postoji značajna povezanost između kolonizacije nosnih polipa s *H. pylori* i poboljšanja simptoma rinosinitisa poslije FESK-a;
13. *HP+* skupina imala je statistički značajno veće poslijeoperacijsko poboljšanje endoskopskoga nalaza u odnosu na *HP-* skupinu;
14. Kolonizacija nosnih polipa s *H. pylori* ne umanjuje učinkovitost FESK-a u ispitivanoj skupini bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom;
15. Sinonazalna kolonizacija s *H. pylori* nema prognostičku vrijednost za učinak FESK-a na simptome u bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom;
16. Sinonazalna kolonizacija s *H. pylori* ima prognostičku vrijednost za endonazalni nalaz: bolesnici s *H. pylori* imaju statistički značajno veće poboljšanje poslijeoperacijskoga endoskopskog nalaza nosa.

## 8. SAŽETAK

Kronični rinosinuitis klinički je sindrom nerazjašnjene etiologije. Postoji mogućnost da je laringofaringealni refluks odgovoran za kolonizaciju nosne sluznice s *Helicobacter pylori* (*HP*), bakterijom čestom u sadržaju želuca. *HP* je nađen u nosnoj šupljini i paranazalnim sinusima. Znatno veća učestalost nosnosinusnoga *HP*-a nađena je u bolesnika s kroničnim rinosinuitisom u odnosu na rinološke bolesnike bez kroničnoga rinosinuitisa.

U ovome radu postavljena je hipoteza da kolonizacija rinosinusne sluznice s *Helicobacter pylori* pridonosi upalnim procesima sluznice nosa i sinusa te tako umanjuje učinkovitost liječenja kroničnoga polipoznog rinosinuitisa metodom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Cilj rada bio je istražiti ima li *HP* ulogu u kroničnom rinosinuitisu, odnosno ima li kolonizacija nosnosinusne sluznice s *HP*-om prognostičku vrijednost na učinkovitost funkcijske endoskopske sinusne kirurgije (FESK).

U prospektivno istraživanje uključeno je 40 odraslih bolesnika koji su liječeni FESK-om zbog kroničnoga polipoznog rinosinuitisa s obostranim nosnim polipima, otpornoga na medikamentozno liječenje. U nosnim polipima izmjereni su stanični (eozinofili, neutrofilni, mastociti) i epitelni (vrčaste stanice, zadebljanje bazalne membrane) biljezi upale sluznice. Simptomi rinosinuitisa i endoskopski nalazi nosa ocijenjeni su semikvantitativno. Uporabom imunohistokemijske analize (IHK) uzorci nosnih polipa ispitani su na prisutnost *HP*-a. Prema rezultatima IHK bolesnici su označeni kao pozitivni (*HP+* skupina) ili negativni (*HP-* skupina) na *HP*. *HP+* skupina i *HP-* skupina uspoređene su prema histološkim biljezima upale sluznice te prema poboljšanju (razlika između prijeoperacijskih i poslijeoperacijskih ocjena) rinosinusnih simptoma i endoskopskoga nalaza nosnih šupljina.

*HP* nađen je u nosnim polipima 28 (70%) bolesnika. Između *HP+* skupine i *HP-* skupine nije nađena značajna razlika usporedbom prema histološkim biljezima upale

niti prema poboljšanju pojedinačnih simptoma i zbroja svih osam simptoma. *HP+* skupina imala je statistički značajno veće poboljšanje endoskopskoga nalaza ( $F[1.38]=6.212$ ;  $P=0.017$ ).

Nosni polipi mogu biti kolonizirani s *HP*-om. Nije utvrđen utjecaj nosnosinusnoga *HP*-a na ispitivane histološke upalne biljege u nosnim polipima. Sinonazalna kolonizacija s *HP*-om nema prognostičku vrijednost za učinak FESK-a na simptome u bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom, ali ima prognostičku vrijednost za endonazalni nalaz: bolesnici s *HP*-om imaju statistički značajno veće poboljšanje poslijeoperacijskoga endoskopskog nalaza nosa.

Ključne riječi: kronični rinosinitis, nosni polipi, *Helicobacter pylori*, funkcijska endoskopska sinusna kirurgija, prognoza, histološki biljezi upale

## 9. SUMMARY

Boris Jelavić, 2012

### Prognostic value of *Helicobacter pylori* sinonasal colonization for efficacy of functional endoscopic sinus surgery

Compared with rhinologic patients without chronic rhinosinusitis (CRS), a higher prevalence of sinonasal *Helicobacter pylori* (*HP*) in patients with CRS was found. This study investigated if *HP* sinonasal colonization has a prognostic value for efficacy of functional endoscopic sinus surgery (FESS).

Nasal polyps of 40 patients with CRS, undergoing FESS, were analyzed for presence of *HP* using immunohistochemistry (IHC). Patients were categorized as to whether the IHC was positive (*HP+* group) or negative (*HP-* group). *HP+* group and *HP-* group were compared according to the histopathologic inflammatory markers (eosinophils, neutrophils, mast cells, goblet cells, basement membrane thickening) in the nasal polyps, and to the improvement (difference between pre- and post-operative scores) of the subjective symptom scores and the nasal endoscopic scores.

Nasal polyps in 28 (70%) patients were positive for *HP*. There were no significant differences between *HP+* group and *HP-* group comparing the histopathologic markers, and the improvement of the single symptom and the total symptom scores. *HP+* group had significantly greater improvement of the nasal endoscopic scores ( $F[1.38]=6.212$ ;  $P=0.017$ ).

There is no influence of sinonasal *HP* on the tested histopathologic inflammatory markers in nasal polyps and on CRS symptoms. There is a prognostic value for endonasal findings: CRS patients with *HP* have statistically significant greater improvement of the postoperative endoscopic scores.

Key words: chronic rhinosinusitis, nasal polyps, *Helicobacter pylori*, functional endoscopic sinus surgery, prognosis, histopathologic inflammatory markers



## 10. LITERATURA

1. 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 (Suppl 3):S1-32.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;45 (Suppl 20):S1-136.
3. Montserrat JR, Guilemany JM, Gras JR. Chronic rhinosinusitis: definition, diagnostics and physiopathology. U: Anniko M, Bernal-Sprekelsen M, Bonkowsky V, Bradley P, Iurato S, urednici. *Otorhinolaryngology, head and neck surgery*. Berlin (Deutschland): Springer; 2010. str. 237-39.
4. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992 [sažetak]. *Vital Health Stat* 10 1997;194:1-89.
5. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(1):27-32.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (Suppl 5):S147-334.
7. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W; European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps group. EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis and management of rhinosinusitis and nasal polyps 2007 – a summary. *Prim Care Respir J* 2008;17(2):79-89.

8. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radioopacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology* 1994;32:134-6.
9. Ide C, Trigaux JP, Eloy P. Chronic sinusitis: the role of imaging. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51(4):247-58.
10. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, i sur. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(Suppl 6):S1-62.
11. Malm L. Assessment and staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 1997;117(4):465-7.
12. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, i sur. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(Suppl 5):S31-80.
13. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45(2):144-7.
14. Larsen PL, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in an autopsy material. *Am J Rhinol* 1996;10:211-16.
15. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101(3):305-12.
16. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. U: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, urednici. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence (RI): OceanSide Publications; 1997. str. 97-104.
17. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27(5):314-7.

18. Drake-Lee A. The pathogenesis of nasal polyps. U: Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, urednici. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Providence (RI): OceanSide Publications; 1997. str. 57-64.
19. Settupane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
20. Voegels RL, Santoro P, Butugan O, Formigoni LG. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *Am J Rhinol* 2001;15(1):9-14.
21. Settupane GA. Epidemiology of nasal polyps. U: Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, urednici. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Providence (RI): OceanSide Publications; 1997. str. 17-24.
22. Maloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1977;91(10):837-46.
23. Loewe G, Slapke J, Kunath H. Nasal polyposis, bronchial asthma and analgesic intolerance. *Rhinology* 1985;23(1):19-26.
24. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005;60:583-601.
25. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery—concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94:147-56.
26. Khalil H, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* [članak na internetu]. 2009 Jul [pristup 1. veljače 2011.];4:[24 stranice]. Dostupno na: [http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsystrev/articles/CD004458/pdf\\_fs.html](http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsystrev/articles/CD004458/pdf_fs.html)

27. Marks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 1997;11:187-91.
28. Giger R, Dulguerov P, Quinodoz D, Leuba D, Landis BN, Lacroix JS, i sur. Chronic parhinosinuitis without nasal polyps: long-term outcome after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:534-41.
29. Mackay IS. Anatomy of the nose and sinuses. U: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, urednici. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Providence (RI): OceanSide Publications; 1997. str. 25-9.
30. Lloyd GA, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol* 1991;105(3):181-5.
31. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, Loehrl TA, Mace JC, Fong KJ, i sur. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(1):55-63.
32. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinuitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(6):623-7.
33. Rosbe KW, Jones KR. Usefulness of patient symptoms and nasal endoscopy in the diagnosis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12(3):167-71.
34. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinuitis. *Rhinology* 1993;31(4):183-4.
35. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the „incidental“ Lund score for the staging of chronic rhinosinuitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(5):483-6.
36. Kenny TJ, Duncavage J, Bracikowski J, Yildirim A, Murray JJ, Tanner SB. Prospective analysis of sinus symptoms and correlation with paranasal computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(1):40-3.

37. Stankiewicz JA, Chow JM. A diagnostic dilemma for chronic rhinosinusitis: definition accuracy and validity. *Am J Rhinol* 2002;16(4):199-202.
38. Junqueira LC, Carneiro J. *Osnove histologije, udžbenik i atlas*. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
39. Tos M, Mongensen C. Mucus production in chronic maxillary sinusitis. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97:151-9.
40. Davidsson Å, Hellquist HB. The so-called «allergic» nasal polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993;55(1):30-5.
41. Hellquist HB. *Histopathology*. U: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, urednici. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence (RI): OceanSide Publications; 1997. str. 31-9.
42. Baudoin T, Čupić H, Geber G, Vagić D, Grgić M, Kalogjera L. Histopathologic parameters as predictors of response to endoscopic sinus surgery in nonallergic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:761-6.
43. Baudoin T, Kalogjera L, Geber G, Grgić M, Čupić H, Kujundžić Tiljak M. Correlation of histopathology and symptoms in allergic and non-allergic patients with chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:657-61.
44. Dhong HJ, Kim HY, Cho DY. Histopathologic characteristics of chronic sinusitis with bronchial asthma. *Acta Otolaryngol* 2005;125(2):169-78.
45. Bateman ND, Shahi A, Feeley KM, Woolford TJ. Activated eosinophils in nasal polyps: a comparison of asthmatic and non-asthmatic patients. *Clin Otolaryngol* 2005;30(3):221-5.
46. Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):1094-100.

47. Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2000;27(1):59-64.
48. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, i sur. 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.
49. Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg JA, Dolovich J, i sur. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5(6):505-10.
50. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 1996;116(2):160-3.
51. Jordana M, Dolovich J. Eosinophils in nasal polyps. U: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, urednici. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence (RI): OceanSide Publications; 1997. str. 49-56.
52. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathological study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5 Pt 1):867-75.
53. Venge P, Dahl R, Fredens K, Peterson CG. Epithelial injury by human eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(6 Pt 2):S54-7.
54. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, i sur. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2009;47(3):275-9.
55. Schweizer RC, Welmers BA, Raaijmakers JA, Zanen P, Lammers JW, Koenderman L. RANTES- and interleukin-8-induced responses in normal human eosinophils: effects of priming with interleukin-5. *Blood* 1994;83(12):3697-704.

56. Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest* 1992;90(4):1414-24.
57. Slungaard A, Vercellotti GM, Walker G, Nelson RD, Jacob HS. Tumor necrosis factor alpha/cachectin stimulates eosinophil oxidant production and toxicity towards human endothelium. *J Exp Med* 1990;171(6):2025-41.
58. Iademarco MF, Barks JL, Dean DC. Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 expression by IL-4 and TNF-alpha in cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95(1):264-71.
59. Wong DT, Weller PF, Galli SJ, Elovic A, Rand TH, Gallagher GT, i sur. Human eosinophils express transforming growth factor alpha. *J Exp Med* 1990;172(3):673-81.
60. Wong DT, Elovic A, Matossian K, Nagura N, McBride J, Chou MY, i sur. Eosinophils from patients with blood eosinophilia express transforming growth factor beta 1. *Blood* 1991;78(10):2702-7.
61. Alam R, Stafford S, Forsythe P, Harrison R, Faubion D, Lett-Brown MA, i sur. RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 1993;150(8 Pt 1):3442-8.
62. Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, Hagiwara K, Sakamoto Y, Kanazawa M, i sur. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:760-5.
63. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000;30(suppl 1):22-7.

64. Kuo HP, Rohde JA, Tokuyama K, Barnes PJ, Rogers DF. Capsaicin and sensory neuropeptide stimulation of goblet cell secretion in guinea-pig trachea. *J Physiol* 1990;431:629-41.
65. Rogers DF. Airway goblet cells: responsive and adaptable front-line defenders. *Eur Respir J* 1994;7:1690-706.
66. Münzel M. Zur permeabilität der interzellularräume des nasenschleimhautepithels. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1972;51:794-8.
67. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:725-30.
68. Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:208-14.
69. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13:197-202.
70. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:255-62.
71. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115:946-57.
72. Holma B, Lindegren M, Andersen JM. pH effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch Environ Health* 1977;32(5):216-26.
73. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 2002;112:1930-34.



74. Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ, Torrico L, Prieto TE, Shaker R, i sur. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis, and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(4):382-7.
75. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope* 2003;113:679-82.
76. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:1557-63.
77. Koc C, Arikan OK, Atasoy P, Aksoy A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyps: a preliminary report. *Laryngoscope* 2004;114:1941-44.
78. Dinis PB, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:67-72.
79. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997;113:1983-91.
80. Kokkola A, Louhimo J, Puolakkainen P, Alfthan H, Haglund C, Rautelin H. *Helicobacter pylori* infection and low serum pepsinogen I level as risk factors for gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(7):1032-6.
81. Bölükbaş C, Bölükbaş FF, Ovünç O, Kiliç G, Dalay R, Güven H, i sur. Relationship between *Helicobacter pylori* status and serum pepsinogens as serologic markers in atrophic gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2006,17(3):172-6.
82. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.

83. Parsonnet J. Factors associated with disappearance of *Helicobacter pylori* in the West. U: Hunt RH, Tytgat GNJ, urednici. *Helicobacter pylori* basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrecht (Netherlands): Kluwer; 2000. str. 45-51.
84. Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, i sur. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 1989;27(6):1397-8.
85. Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ, Karczewska E, Bielanski W, Kaczmarczyk-Stachowska A. Oral cavity as permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of reinfection. J Physiol Pharmacol 1996;47(1):121-9.
86. Ni YH, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. J Pediatr 2000;136:823-7.
87. Minocha A, Raczkowski CA, Richards RJ. Is a history of tonsillectomy associated with a decreased risk of *Helicobacter pylori* infection? J Clin Gastroenterol 1997;25(4):580-2.
88. Unver S, Kubilay U, Sezen OS, Coskuner T. Investigation of *Helicobacter pylori* colonization in adenotonsillectomy specimens by means of the CLO test. Laryngoscope 2001;111:2183-86.
89. Cirak MY, Ozdek A, Yilmaz D, Bayiz U, Samim E, Turet S. Detection of *Helicobacter pylori* and its CagA gene in tonsil and adenoid tissues by PCR. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:1225-29.
90. Yilmaz T, Ceylan M, Akyön Y, Özçakır O, Gürsel B. *Helicobacter pylori*: a possible association with otitis media with effusion. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134:772-7.
91. Skinner LJ, Winter DC, Curran AJ, Barnes C, Kennedy S, Maguire AJ, i sur. *Helicobacter pylori* and tonsillectomy. Clin Otolaryngol 2001;26:505-9.

92. Yilmaz MD, Aktepe O, Çetinkol Y, Altunaş A. Does *Helicobacter pylori* have role in development of otitis media with effusion? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69:745-9.
93. di Bonaventura G, Neri M, Neri G, Catamo G, Piccolomini R. Do tonsils represent an extragastric reservoir for *Helicobacter pylori* infection [pismo]. J Infect 2001;42(3):221-2.
94. Jelavic B, Bevanda M, Ostojic M, Leventic M, Vasilj M, Knezevic E. Tonsillar colonization is unlikely to play important role in *Helicobacter pylori* infection in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:585-90.
95. Yilmaz M, Kara CO, Kaleli İ, Demir M, Tümkeya F, Büke AS, i sur. Are tonsils a reservoir for *Helicobacter pylori* infection in children? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68(3):307-10.
96. Rezaii J, Tavakoli H, Esfandiari K, Ashegh H, Hasibi M, Ghanel G, i sur. Association between *Helicobacter pylori* infection and laryngo-pharyngeal carcinoma: a case-control study and review of the literature. Head Neck 2008;30(12):1624-7.
97. Ercan I, Cakir BO, Uzel TS, Sakiz D, Karaca C, Turgut S. The role of gastric *Helicobacter pylori* infection in laryngopharyngeal reflux disease. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135(1):52-5.
98. Malfertheiner P, Leodolter A, Gerards C. Pitfalls in *Helicobacter pylori* diagnosis. U: Hunt RH, Tytgat GNJ, urednici. *Helicobacter pylori* basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrecht (Netherlands): Kluwer; 2000. str. 123-38.
99. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr, urednici. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Peto izdanje. Philadelphia (PA): Lippincott, 1997.

100. Katičić M, Filipec T, Maričić V. Urejni izdisajni test. *Medicus* 2002;11(2):277-89.
101. Andersen LP, Holck S, Povlsen CO. *Campylobacter pylori* detected by indirect immunohistochemical technique. *APMIS* 1988;96:559-64.
102. Jonkers D, Stobberingh E, de Bruine A, Arends JW, Stockbrügger R. Evaluation of immunohistochemistry for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosal biopsies. *J Infect* 1997;35:149-54.
103. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-41.
104. Bernander S, Dalén J, Gästrin B, Hedenborg L, Lamke LO, Öhrn R. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaques in *Helicobacter pylori* positive dyspeptic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:282-5.
105. Narikawa S, Kawai S, Aoshima H, Kawamata O, Kawaguchi R, Hikiji K, i sur. Comparison of the nucleic acids of helical and coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:285-90.
106. Marzio L, Angelucci D, Grossi L, Diodoro MG, Di Campli E, Cellini L. Anti-*Helicobacter pylori* specific antibody immunohistochemistry improves the diagnostic accuracy of *Helicobacter pylori* in biopsy specimen from patients treated with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:223-6.
107. Nilius M, Ströhle A, Bode G, Malfertheiner P. Coccoid like forms (CLF) of *Helicobacter pylori*. Enzyme activity and antigenicity. *Zentralbl Bakteriol* 1993;280:259-72.

108. She FF, Su DH, Lin JY, Zhou LY. Virulence and potential pathogenicity of coccoid *Helicobacter pylori* induced by antibiotics. *World J Gastroenterol* 2001;7:254-8.
109. Cellini L, Allocati N, Dainelli B. Failure to detect *Helicobacter pylori* in nasal mucus in *H. pylori* positive dyspeptic patients. *J Clin Pathol* 1995;48:1072-73.
110. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung KW, Chung YJ, Jang KT. Intranasal *Helicobacter pylori* colonization does not correlate with the severity of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(3):390-5.
111. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: a controlled paired analysis. *Am J Rhinol* 2005;19:544-48.
112. Jyonouchi H, Sun S, Rimell FL. Cytokine production by sinus lavage, bronchial lavage, and blood mononuclear cells in chronic rhinosinusitis with or without atopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(4):522-8.
113. Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proud D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:395-400.
114. Gurr PA, Chakraverty A, Callanan V, Gurr SJ. The detection of *Mycoplasma pneumoniae* in nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;21(3):269-73.
115. Monsó E, Rosell A, Bonet G, Manterola JM, Matas L, Ruiz J, i sur. Impacto de la colonización bronquial en la calidad de vida del paciente con bronquitis crónica estable. *Med Clin (Barc)* 1998;111(15):561-4.
116. Calenoff E, McMahan JT, Herzon GD, Kern RC, Ghadge GD, Hanson DG. Bacterial allergy in nasal polyposis. A new method for quantifying specific IgE. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119(8):830-6.
117. Bachert C, van Zele T, Gevaert P, De Schrijver L, van Cauwenberge P. Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3(6):523-31.

118. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(3):181-8.
119. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):607-14.
120. Hunsaker DH, Leid JG. The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:237-41.
121. Lee TJ, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol* 2006;20:278-82.
- 122 Soler ZM, Sauer DA, Mace J, Smith TL. Relation between clinical measures and histopathological findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141(4):454-61.
- 123 Bunzen DL, Campos A, Leão FS, Morais A, Sperandio F, Caldas Neto S. Efficacy of functional endoscopic sinus surgery for symptoms in chronic rhinosinusitis with or without polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72(2):242-6.
- 124 Smith TL, Rhee JS, Loehrl TA, Burzynski ML, Laud PW, Nattinger AB. Objective testing and quality-of-life evaluation in surgical candidates with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(6):351-6.
125. Reh DD, Mace J, Robinson JL, Smith TL. Impact of age on presentation of chronic rhinosinusitis and outcomes of endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2007;21:207-13.
126. Hoffman JS, Cave DR. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17(1):30-4.

127. Babuš V, Presečki V, Katičić M, Balija M, Zorić I, Kronja Lj, i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. Lijec Vjesn 1997;119(5-6):139-42.
128. Ozcan C, Polat A, Otağ F, Görür K. Does *Helicobacter pylori* play a role in etiology of nasal polyposis? Auris Nasus Larynx 2009;36(4):427-30.
129. Cvorovic L, Brajovic D, Strbac M, Milutinovic Z, Cvorovic V. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal polyps: preliminary report. J Otolaryngol Head Neck Surg 2008;37(2):192-5.
130. Ozyurt M, Gungor A, Ergunay K, Cekin E, Erkul E, Haznedaroglu T. Real-time PCR detection of *Helicobacter pylori* and virulence-associated cagA in nasal polyps and laryngeal disorders. Otolaryngol Head Neck Surg 2009;141(1):131-5.
131. Us D, Haşçelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. J Infect 1998;37(2):148-50.
132. Genta RM. Can atrophic gastritis be diagnosed in the presence of *Helicobacter pylori* infection? U: Hunt RH, Tytgat GNJ, urednici. *Helicobacter pylori* basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrecht (Netherlands): Kluwer; 2000. str. 229-37.
133. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, i sur. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. Helicobacter 2008;13(5):352-60.
134. Oridate N, Takeda H, Yamamoto J, Asaka M, Mesuda Y, Nishizawa N, i sur. *Helicobacter pylori* seropositivity predicts outcomes of acid suppression therapy for laryngopharyngeal reflux symptoms. Laryngoscope 2006;116(6):547-53.

135. Oridate N, Takeda H, Asaka M, Nishizawa N, Mesuda Y, Mori M, i sur. Acid-suppression therapy offers varied laryngopharyngeal and esophageal symptom relief in laryngopharyngeal reflux patients. *Dig Dis Sci* 2008;53(8):2033-8.
136. Blaser MJ. The amphibiotic relationship of *Helicobacter pylori* and humans. U: Hunt RH, Tytgat GNJ, urednici. *Helicobacter pylori* basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrecht (Netherlands): Kluwer; 2000. str. 25-30.
137. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(1):64-71.
138. Nagy TA, Allen SS, Wroblewski LE, Flaherty DK, Slaughter JC, Perez-Perez G, i sur. *Helicobacter pylori* induction of eosinophil migration is mediated by the cag pathogenicity island via microbial-epithelial interactions. *Am J Pathol* 2011;178(4):1448-52.
139. Kim JM, Kim JS, Lee JY, Sim YS, Kim YJ, Oh YK, i sur. Dual effects of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin on human eosinophil apoptosis in early and late periods of stimulation. *Eur J Immunol* 2010;40(6):1651-62.
140. Quiding-Järbrink M, Raghavan S, Sundquist M. Enhanced M1 macrophage polarization in human *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis and in vaccinated mice. *PloS One* [članak na internetu]. 2010 Nov [pristup 16. siječnja 2011.];5(11):[10 stranica]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990716/pdf/pone.0015018.pdf>
141. Matsuo T, Ikura Y, Ohsawa M, Ogami M, Kayo S, Yoshimi N, i sur. Mast cell chymase expression in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Histopathology* 2003;43:538-49.



## 11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1960. u Mostaru, Bosna i Hercegovina, gdje sam završio osnovnu školu i gimnaziju te glazbenu školu (odsjek za violinu). Diplomirao sam 1986. na Medicinskome fakultetu u Sarajevu. Specijalizaciju iz otorinolaringologije završio sam 1994. na Klinici za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju KB «Sestre milosrdnice» u Zagrebu. Od tada radim u Kliničkoj bolnici Mostar kao otorinolaringolog. Poslijediplomski stručni studij iz otorinolaringologije i maksilofacijalne kirurgije na Medicinskome fakultetu u Zagrebu pohađao sam tijekom 1993. i 1994. Od 1997. do 2005. godine bio sam voditelj Odjela za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju KB Mostar. Od 2002. angažiran sam na Medicinskome fakultetu u Mostaru kao mlađi asistent, a od srpnja 2005. kao asistent. Predavač sam na kolegijima „Hitna stanja u medicini” i „Bol”. Do sada sam bio mentor osam studentskih diplomskih radova. Doktorski znanstveni poslijediplomski studij biomedicine i zdravstva na Medicinskome fakultetu u Zagrebu završio sam 2004. Recenzent sam za International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.

### BIBLIOGRAFIJA

Petric V, Jelavić B. Bolesti sluznica gornjih dišnih puteva. U: Šimić D, urednik. Bolesti sluznica – multidisciplinarni pristup. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 23-44. [sveučilišni udžbenik]

Jakovljević M, Ostojić Lj, Rainer Ž, urednici. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema MKB-10. Latinski, engleski i hrvatski nazivi najvažnijih bolesti i patoloških stanja. Zagreb: Pro Mente; 2011. [urednička knjiga]

Jelavic B, Bevanda M, Ostojic M, Leventic M, Vasilj M, Knezevic E. Tonsillar colonization is unlikely to play important role in *Helicobacter pylori* infection in

children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71(4):585-90. [CC, izvorni znanstveni članak]

Jelavic B, Grgić M, Čupić H, Kordić M, Vasilj M, Baudoin T. Prognostic value of *Helicobacter pylori* sinonasal colonization for efficacy of endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; DOI: 10.1007/s00405-012-1923-9 [CC, izvorni znanstveni članak]

Kordić M, Babić D, Petrov B, Kordić J, Jelavić B, Pivić G. The meteorological factors associated with suicide. Coll Antropol 2010;34 Suppl 1:151-5. [CC, izvorni znanstveni članak]

Trotić R, Pegan B, Petric V, Kekić B, Ries M, Šindija B, Vlahović S, Jelavić B, Leventić M. Oštećenje sluha – dijagnostika i liječenje ugradnjom umjetne pužnice. Mostariensia 2003;17:71-78. [stručni članak]

## POPIS SLIKA

Slika 1. Endoskopija nosne šupljine. Polip u lijevom nosu. Stadij 2 prema Mackay i Naclerio. str. 4

Slika 2. Koronarna snimka kompjutorizirane tomografije nosne šupljine i paranazalnih sinusa. Kronični polipozni rinosinitis s obostranom nosnom polipozom. str. 5

Slika 3. Vizualna analogna ljestvica za ocjenjivanje težine simptoma rinosinitisa. str. 6

Slika 4. Raspodjela po dobi i spolu bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinitisa s obostranom polipozom operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. str. 35

Slika 5. Srednje vrijednosti prijeoperacijskih ocjena pojedinačnih simptoma u 40 bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom s obostranom nosnom polipozom. Viša ocjena označava višu razinu težine simptoma. str. 37

Slika 6. Korelacija između zbroja prijeoperacijskih ocjena osam simptoma rinosinitisa i prijeoperacijskih ocjena endoskopskoga nalaza u 40 bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinitisom s obostranom nosnom polipozom (Spearmanov rho koeficijent=0,060;  $P=0,712$ ). str. 38

Slika 7. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Smeđe obojene imunoreaktivne strukture iznad epitela polipa predstavljaju bakterije *Helicobacter pylori*. Imunohistokemijska analiza s poliklonalnim antiserumom *Helicobacter pylori*, peroksidaza-antiperoksidaza postupak.  $\times 1000$ . str. 41

Slika 8. Prijeoperacijski i poslijeoperacijski endoskopski nalaz bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinitisa s obostranom polipozom operirani

tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Usporedba skupine pozitivne i skupine negativne na *Helicobacter pylori* ( $F[1,38]=6,212$ ,  $P=0,017$ ). str. 43

Slika 9. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske ocjene začepljenja nosa u bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinitisa s obostranom polipozom operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Usporedba skupine pozitivne i skupine negativne na *Helicobacter pylori* ( $F[1,38]=3,230$ ,  $P=0,080$ ). str. 44

Slika 10. Prijeoperacijski i poslijeoperacijski zbroj ocjena svih osam simptoma bolesnika ( $n=40$ ) koji su zbog kroničnoga polipoznog rinosinitisa s obostranom polipozom operirani tehnikom funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Usporedba skupine pozitivne i skupine negativne na *Helicobacter pylori* ( $F[1,38]=1,881$ ,  $P=0,178$ ). str. 45

Slika 11. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnog polipa. Gustoća eozinofila označena s + (<10 eozinofila po vidnome polju). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ . str. 46

Slika 12. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnog polipa. Gustoća eozinofila označena s ++ (10-20 eozinofila po vidnome polju). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ . str. 47

Slika 13. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnog polipa. Gustoća eozinofila označena s +++ (>20 eozinofila po vidnome polju). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ . str. 47

Slika 14. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Gustoća mastocita označena s ++ (rasprostranjen infiltrat bez sjedinjenja stanica). Bojenje s toluidinskim plavilom,  $\times 400$ . str 48

Slika 15. Svjetlosnomikroskopska snimka tkiva nosnoga polipa. Gustoća vrčastih stanica označena s +++ (infiltrat sa sjedinjenim stanicama). Bojenje s hemalaun-eozinom,  $\times 400$ . str 49

## POPIS TABLICA

Tablica 1. Obrazac za unošenje ocjena osam simptoma rinosinusne bolesti, str. 31

Tablica 2. Prijeoperacijske značajke cijele studijske skupine, skupine pozitivne na *Helicobacter pylori* (HP+) i skupine negativne na *Helicobacter pylori* (HP-), str. 36

Tablica 3. Korelacija histoloških biljega upale u nosnim polipima sa zbrojem prijeoperacijskih ocjena osam simptoma rinosinuitisa i prijeoperacijskim ocjenama endoskopskoga nalaza u 40 bolesnika s kroničnim polipoznim rinosinuitisom s obostranom nosnom polipozom (Spearmanov rho koeficijent), str 39

Tablica 4. Veličina promjene prijeoperacijskih ocjena svih osam simptoma i endoskopskoga nalaza na razinu ocjena zabilježenih 12 mjeseci nakon funkcijske endoskopske sinusne kirurgije u cijeloj studijskoj skupini ( $n=40$ ), skupini pozitivnoj na *Helicobacter pylori* ( $n=28$ ) i skupini negativnoj na *Helicobacter pylori* ( $n=12$ ), str. 40

Tablica 5. Histomorfometrijska analiza nosnih polipa cijele studijske skupine, skupine pozitivne na *Helicobacter pylori* (HP+) i skupine negativne na *Helicobacter pylori* (HP-), str 50