

EPOS 2007

European Position Paper Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007

RHINOLOGY Supplement 20

Wyske Fokkens, Valerie Lund, Joaquim Mullol, on behalf of the
European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group.

Translated to Greek by:

1. Dr Proimos Efkolidis, Registrar ORL Clinic Chania General Hospital-Crete
2. Dr Chimona Theognosia, Registrar ORL Clinic Chania General Hospital-Crete
3. Dr Papadakis Hariton, Director ORL Clinic Chania General Hospital-Crete.

Translation Supervisor: Dr Anthony G. Papavassiliou, ORL/gist

President Union Hellenic ORL/gists &

President Next European Rhinologic Society

Athens-Greece, E-mail address: antpapav@hol.gr

Athens Dec/2007.

Μετάφραση στα Ελληνικά από:

1. Ευκλείδης Πρώμος, Επιμελητής Β΄ ΩΡΛ Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Χανίων
2. Δρ. Θεογνωσία Σ. Χειμών, Επ. Επιμελήτρια Β΄ ΩΡΛ Κλιν. Γεν. Νοσοκομείου Χανίων
3. Δρ. Χαρίτων Ε. Παπαδάκης, Διευθυντής ΩΡΛ Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Χανίων
4. Επίβλεψη Μετάφρασης : Δρ Αντώνιος Γ. Παπαβασιλείου, ΩΡΛ/γος, Αθήνα
Πρ. Ένωσης Ελλήνων ΩΡΛ/γων Ελ. Επ. &
Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ρινολογικής Εταιρείας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Wytske Fokkens*, Valerie Lund, Joaquim Mullol, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group.

* corresponding author: Wytske Fokkens, Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam Medical Centre, PO box 22660, 1100 DD Amsterdam, The Netherlands. Email: w.j.fokkens@amc.nl

Η ρινοκολπίτιδα είναι ένα σημαντικό και αυξανόμενο πρόβλημα υγείας το οποίο συντελεί σε μια ευρεία οικονομική επιβάρυνση της κοινωνίας. Αυτό το “evidence based position” κείμενο περιγράφει ότι είναι γνωστό για τη ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες, παρέχει “evidence based” συστάσεις για τη διάγνωση και θεραπεία και εξετάζει πώς μπορούμε να σημειώσουμε πρόοδο στην έρευνα της περιοχής.

Η ρινίτιδα και η κολπίτιδα συνήθως συνυπάρχουν και συμπίπτουν χρονικά στα περισσότερα άτομα, γι αυτό ο σωστός όρος είναι ρινοκολπίτιδα.

Η ρινοκολπίτιδα (περιλαμβανομένων των ρινικών πολύποδων) ορίζεται ως μια φλεγμονή της ρινός και των παραρρινίων κόλπων που χαρακτηρίζεται από δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική δυσκολία/απόφραξη/συμφορήση ή ρινική καταρροή (πρόσθια/οπίσθια ρινική καταρροή), ± πόνος/πίεση προσώπου, ± μείωση ή απώλεια όσφρησης και είτε ενδοσκοπικά σημεία πολύποδων και/ή βλεννοπυώδες έκκριμα κυρίως από το μέσο ρινικό πόρο και/ή οίδημα/απόφραξη βλεννογόνου κυρίως στο μέσο ρινικό πόρο και/ή αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία ενδεικτικές αλλοιώσεων του βλεννογόνου στο ostiomeatal σύμπλεγμα και/ή στους παραρρινίους κόλπους.

Το κείμενο δίνει διάφορους προσδιορισμούς για την επιδημιολογία, την πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας και την έρευνα.

Επιπροσθέτως το κείμενο περιγράφει την ανατομία και (παθο)φυσιολογία, επιδημιολογία και προδιαθεσικούς παράγοντες, φλεγμονώδεις μηχανισμούς, “evidence based” διάγνωση, φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία στην οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες στους ενήλικες και στα παιδιά. Χρησιμοποιούνται “evidence based” σχήματα για τη διάγνωση και θεραπεία στους πρώτης και δεύτερης γραμμής κλινικούς. Επιπλέον δίνεται προσοχή στις επιπλοκές και στο κοινωνικο-οικονομικό κόστος της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολύποδων. Τελευταία, αλλά όχι ελάχιστη, συζητείται η σχέση του κατώτερου αναπνευστικού.

Συμμετέχοντες:

Wyske Fokkens, Chair. Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam Medical Centre, Amsterdam
 Valerie Lund, Co-Chair. Institute of Laryngology and Otolaryngology. University College London, London
 Joaquim Mullol, Co-Chair. Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clvnic – IDIBAPS, Barcelona, Spain
 Claus Bachert. Upper Airway Research Laboratory, Department of Otorhinolaryngology, Ghent University, Belgium
 Noam Cohen, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
 Roxanna Cobo, Department of Otolaryngology, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia
 Martin Desrosiers, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Montreal, Montreal, Canada
 Peter Hellings, Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven Catholic University Leuven, Leuven, Belgium
 Mats Holmstrom, Department of Otorhinolaryngology, Uppsala University Hospital Uppsala, Sweden
 Maija Hytönen, Department of Otorhinolaryngology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland
 Nick Jones, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Queen's Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, UK
 Livije Kalogjera, Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, University Hospital "Sestre Milosrdnice", Zagreb, Croatia
 David Kennedy, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
 Jean Michel Klossek, Department ENT and Head and neck surgery, CHU Poitiers : Univ Poitiers Hôpital Jean Bernard, Poitiers, France
 Marek Kowalski, Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
 Eli Meltzer, Allergy and Asthma Medical Group and Research Center, University of California at San Diego, San Diego, California
 Bob Naclerio, Section of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, USA
 Desiderio Passali, ENT Department, Policlinico Le Scotte - University of Siena, Siena, Italy
 David Price, Dept of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, UK
 Herbert Riechelmann, University Hospital for Ear, Nose and Throat Diseases, University Hospital Center Ulm, Ulm, Germany
 Glenis Scadding, Allergy & Medical Rhinology Department, Royal National TNE Hospital, London, UK.
 Heinz Stammberger, University Ear, Nose and Throat Hospital, Graz, Austria
 Mike Thomas, Department of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, UK
 Richard Voegels, Rhinology - Clinics, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil
 De-Yun Wang. Department of Otolaryngology, National University of Singapore, Singapore

Acknowledgements:

The chairs of EP3OS would like to express their gratitude for the great help in preparing this document:

Fenna Ebbens, Amsterdam
 Christos Georgalas, London
 Hanneke de Bakker, Amsterdam
 Josep Maria Guilemany, Barcelona

Ευρωπαϊκή Θέση Αρχών για τη Ρινοκολπίτιδα και τους Ρινικούς Πολύποδες 2007.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.	Εισαγωγή	7
2.	Ορισμοί ρινοκολπίτιδας και ρινικών πολύποδων	9
2-1	Εισαγωγή	9
2-2	Κλινικοί ορισμοί	9
2-3	Ορισμοί για την επιδημιολογία/ <i>General Practice</i>	10
2-4	Ορισμοί για έρευνα	11
3.	Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες	13
3-1	Ανατομία και (παθο)φυσιολογία	13
3-2	Ρινοκολπίτιδα	13
3-3	Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες	14
4.	Επιδημιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες	15
4-1	Εισαγωγή	15
4-2	Οξεία μικροβιακή ρινοκολπίτιδα	15
4-3	Παράγοντες που συνδέονται με την οξεία ρινοκολπίτιδα	16
4-4	Χρόνια ρινοκολπίτιδα (CRS) χωρίς ρινικούς πολύποδες	18
4-5	Παράγοντες που συνδέονται με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα (CRS) χωρίς ρινικούς πολύποδες	19
4-6	Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες	26
4-7	Παράγοντες που συνδέονται με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες	27
4-8	Επιδημιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες για τη ρινοκολπίτιδα στα παιδιά	30
4-9	Συμπεράσματα	31
5.	Μηχανισμοί φλεγμονής στην οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες	33
5-1	Εισαγωγή	33
5-2	Οξεία ρινοκολπίτιδα	33
5-3	Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες	34
5-4	Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες	42
5-5	Υπερευαισθησία στην ασπιρίνη- Μηχανισμοί φλεγμονής στην οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα	53

5-6 Συμπεράσματα	56
6. Διάγνωση	57
6-1 Αξιολόγηση συμπτωμάτων ρινοκολπίτιδας	57
6-2 Εξέταση	61
6-3 Ποιότητα ζωής	67
7. Αντιμετώπιση	72
7-1 Θεραπεία της ρινοκολπίτιδας με κορτικοστεροειδή	72
7-2 Θεραπεία της ρινοκολπίτιδας με αντιβιοτικά	85
7-3 Άλλη φαρμακευτική διαχείριση της ρινοκολπίτιδας	92
7-4 Επέμβαση για τη ρινοκολπίτιδα βάσει αποδεικτικών στοιχείων	109
7-5 Επίδραση της ηλικίας και άλλων νοσημάτων στην έκβαση της επέμβασης	121
7-7 Επιπλοκές χειρουργικής θεραπείας	131
8. Επιπλοκές ρινοκολπίτιδας και ρινικών πολυπόδων	136
8-1 Εισαγωγή	136
8-2 Επιδημιολογία επιπλοκών	136
8-3 Επιπλοκές από τον οφθαλμικό κόγχο	137
8-4 Ενδοκρανιακές επιπλοκές	138
8-5 Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	140
8-6 Οστικές επιπλοκές	140
8-7 Ασυνήθεις επιπλοκές ρινοκολπίτιδας	141
9. Ειδικές μελέτες: Ρινοκολπίτιδα σε παιδιά	142
9-1 Εισαγωγή	142
9-2 Ανατομία	143
9-3 Επιδημιολογία και παθοφυσιολογία	143
9-4 Συμπτώματα και σημεία	144
9-5 Κλινική εξέταση	144
9-6 Εργαστηριακός έλεγχος	145
9-7 Διαχείριση	148
10. Η σχέση του κατώτερου αναπνευστικού με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες	153
10-1 Εισαγωγή	153
10-2 Άσθμα και χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς NP	153
10-3 Άσθμα και χρόνια ρινοκολπίτιδα με NP	155
10-4 COPD και ρινοκολπίτιδα	156

11.	Κοινωνικό-οικονομικό κόστος της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολυπόδων	157
<i>11-1</i>	<i>Άμεσο κόστος</i>	<i>157</i>
<i>11-2</i>	<i>Έμμεσο κόστος</i>	<i>158</i>
12.	Αποτελέσματα μετρήσεων κατά την έρευνα	160
13.	Σχέδια θεραπείας και διάγνωσης βασισμένα σε αποδείξεις	161
<i>13-1</i>	<i>Εισαγωγή</i>	<i>161</i>
<i>13-2</i>	<i>Εισαγωγή</i>	<i>163</i>
<i>13-3</i>	<i>Θεραπευτικό πλάνο για ενήλικες με οξεία ρινοκολπίτιδα βασισμένο σε αποδείξεις</i>	<i>163</i>
<i>13-4</i>	<i>Θεραπευτικό πλάνο για ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες βασισμένο σε αποδείξεις</i>	<i>165</i>
<i>13-5</i>	<i>Θεραπευτικό πλάνο για παιδιά βασισμένο σε αποδείξεις</i>	<i>170</i>
14.	Ερευνητικές ανάγκες και προτεραιότητες	174
<i>14-1</i>	<i>Επιδημιολογία : Αναγνώριση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη CRS και NP</i>	<i>174</i>
<i>14-2</i>	<i>Πέρα από τις λοιμώξεις: Νέοι ρόλοι για τα βακτήρια</i>	<i>174</i>
<i>14-3</i>	<i>Απάντηση των υποδοχέων</i>	<i>174</i>
<i>14-4</i>	<i>Γενετική</i>	<i>175</i>
<i>14-5</i>	<i>Κλινικές δοκιμές</i>	<i>175</i>
15.	ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ	177
16.	Πληροφορίες για τα εργαλεία της QoL	179
<i>16-1</i>	<i>Εργαλεία για τη γενική κατάσταση της υγείας</i>	<i>179</i>
<i>16-2</i>	<i>Εργαλεία για την κατάσταση της υγείας ειδικά για κάποια νόσο</i>	<i>179</i>
17.	Ανασκόπηση των κυκλοφορούντων δοκιμασιών όσφρησης	180
18.	Παραπομπές	182

1. Εισαγωγή

Η ρινοκολπίτιδα είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, το οποίο φαίνεται να αντικατοπτρίζεται από την αυξανόμενη συχνότητα της αλλεργικής ρινίτιδας, ενώ η αντιμετώπιση του επιφέρει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στο κοινωνικό σύνολο (1-3). Η χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι γενικά νόσος ανεπαρκώς προσδιορισμένη. Τα διαθέσιμα για αυτή στοιχεία είναι δύσκολο να ερμηνευθούν και να οδηγήσουν σε μία ασφαλή πρόβλεψη σχετικά με την εξέλιξη της.

Την τελευταία δεκαετία έχει αναπτυχθεί μεγάλος αριθμός κατευθυντήριων γραμμών, ομόφωνων τεκμηριώσεων και θέσεων αρχών σχετικά με την επιδημιολογία, τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολυπόδων (4-7). Το 2005 δημοσιεύθηκε η πρώτη ευρωπαϊκή θέση αρχών πάνω στη ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες (EP3OS) (8,9). Η πρώτη αυτή τεκμηριωμένη θέση αρχών ξεκίνησε από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI) προκειμένου, να αξιολογήσει ότι ήταν γνωστό σχετικά ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες, να προσφέρει τεκμηριωμένες υποδείξεις σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία και τέλος να αξιολογήσει τον τρόπο με τον οποίο θα μπορούσε να υπάρξει πρόοδος στον τομέα της έρευνας. Το κείμενο έχει γίνει αποδεκτό από την Ευρωπαϊκή Ρινολογική Εταιρεία.

Στην ιατρική, η τεκμηρίωση είναι η πλέον ασφαλής μέθοδος για την προετοιμασία των κατευθυντήριων γραμμών, ενώ εξίσου σημαντικό ρόλο έχει και η εφαρμογή αυτών (10-11).

Πίνακας 1-1. Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων (11).

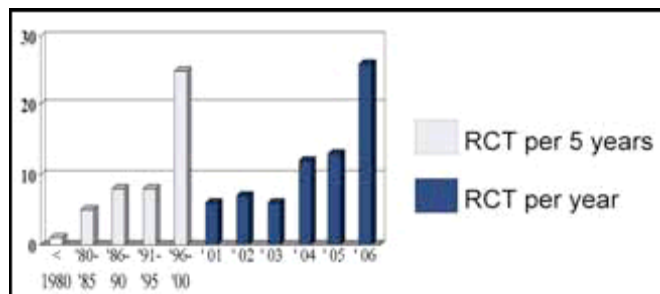
<i>Iα</i>	<i>Αποδεικτικά στοιχεία από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών</i>
<i>Iβ</i>	<i>Αποδεικτικά στοιχεία από τουλάχιστον μια τυχαιοποιημένη μελέτη</i>
<i>IIα</i>	<i>Αποδεικτικά στοιχεία από τουλάχιστον μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη</i>
<i>IIβ</i>	<i>Αποδεικτικά στοιχεία από τουλάχιστον μία άλλου τύπου σχεδόν πειραματική μελέτη</i>
<i>III</i>	<i>Αποδεικτικά στοιχεία από μη πειραματικές περιγραφικές μελέτες, όπως συγκριτικές, συσχέτισης και αξιολόγησης περιστατικών</i>
<i>IV</i>	<i>Αποδεικτικά στοιχεία από επιτροπές ειδικών, αναφορές ή απόψεις, ή κλινικές εμπειρίες σεβαστών αρχών, ή και τα δύο.</i>

Πίνακας 1-2. Ισχύς των υποδείξεων

<i>A</i>	<i>Απευθείας βασισμένες σε αποδεικτικά στοιχεία από κατηγορία I</i>
<i>B</i>	<i>Απευθείας βασισμένες σε αποδεικτικά στοιχεία από κατηγορία II ή προβλεπόμενες υποδείξεις βασισμένες σε στοιχεία από κατηγορία I</i>
<i>Γ</i>	<i>Απευθείας βασισμένες σε αποδεικτικά στοιχεία από κατηγορία III ή προβλεπόμενες υποδείξεις βασισμένες σε στοιχεία από κατηγορία I και II</i>
<i>Δ</i>	<i>Απευθείας βασισμένες σε αποδεικτικά στοιχεία από κατηγορία IV ή προβλεπόμενες υποδείξεις βασισμένες σε στοιχεία από κατηγορία I, II και III</i>

Από την εποχή της προετοιμασίας του πρώτου EP3OS έχει δημοσιευθεί ένας αυξανόμενος όγκος τεκμηριωμένων κειμένων σχετικά με την παθοφυσιολογία, τη διάγνωση και τη θεραπεία (Εικ. 1).

Εικόνα 1. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες. Ο αριθμός των δοκιμών τα τελευταία 5-6 έτη ισοδυναμεί με τον αριθμό που είχε πριν δημοσιευθεί στο παρελθόν.



Αυτή η αναθεώρηση φιλοδοξεί να αποτελέσει την πλέον σύγχρονη και επίκαιρη ανασκόπηση για τον ειδικό, καθώς και για τον γενικό γιατρό:

- Προκειμένου να επικαιροποιήσουν τις γνώσεις τους γύρω από τη ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες
- Προκειμένου να αποκτήσουν μία τεκμηριωμένη ανασκόπηση των διαγνωστικών μεθόδων
- Προκειμένου να αποκτήσουν μία τεκμηριωμένη ανασκόπηση των διαθέσιμων θεραπευτικών μέσων
- Προκειμένου να προτείνουν μία βήμα προς βήμα προσέγγιση και διαχείριση της νόσου
- Προκειμένου να προσφέρουν καθοδήγηση σχετικά με τους ορισμούς και τα αποτελέσματα των μετρήσεων στην έρευνα σε διάφορες ερευνητικές δομές.

Σε αυτή την ανασκόπηση νέα στοιχεία έχουν οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της ποσότητας των διαθέσιμων τεκμηρίων και ως εκ τούτου σε σημαντικές αλλαγές στα διαγνωστικά και θεραπευτικά πλάνα.

Επιπλέον συνολικά το κείμενο έχει γίνει πιο συμπαγές, μερικά κεφάλαια είναι περισσότερο εκτενή, ενώ έχουν προστεθεί και μερικά νέα.

Οι πρόσφατες, μα καθόλου ευκαταφρόνητες συνεισφορές από διάφορα μέρη του κόσμου, συνέβαλαν στη γνώση και την κατανόηση της ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολυπόδων.

2. Ορισμοί για τη ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες

2-1 Εισαγωγή

Στους περισσότερους ασθενείς η ρινίτιδα και η κολπίτιδα συνήθως συνυπάρχουν και εξελίσσονται ταυτόχρονα, γι' αυτό ο όρος ρινοκολπίτιδα είναι σήμερα ο πλέον ορθός. Η διάγνωση της νόσου γίνεται από ιατρούς πολλών ειδικοτήτων όπως γενικοί γιατροί, ωτορινολαρυγγολόγοι, πνευμονολόγοι, αλλεργιολόγοι και πολλοί άλλοι. Ως εκ τούτου απαιτείται ένας ορισμός ακριβής, επαρκής και προσιτός σε όλους. Σχετικά με τη ρινοκολπίτιδα και τον ορισμό της υπάρχουν στη βιβλιογραφία πολλές δημοσιεύσεις από διάφορες ομάδες εργασίας. Στις περισσότερες από αυτές οι ορισμοί είναι βασισμένοι στη συμπτωματολογία και στη διάρκεια της νόσου και απευθύνονται σε όλους τους ιατρούς (4,5,12,13).

Μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων υπάρχει μεγάλη διαφορά σε τεχνικές δυνατότητες, προκειμένου να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν η ρινοκολπίτιδα και οι ρινικοί πολύποδες. Επίσης γίνεται κατανοητό ότι ποικίλουν και οι ανάγκες διαχωρισμού των ασθενών σε διάφορες υποομάδες. Από τη μία μεριά οι επιδημιολόγοι ζητούν ένα λειτουργικό ορισμό ο οποίος δεν θα θέτει πολλούς περιορισμούς στη μελέτη όσο το δυνατόν μεγαλύτερων πληθυσμιακών ομάδων. Από την άλλη οι ερευνητές με κλινικό προσανατολισμό έχουν ανάγκη από ξεκάθαρους όρους που θα περιγράφουν τους ασθενείς με ακρίβεια και θα αποφεύγουν συγκρίσεις μεταξύ τελείως ανόμοιων καταστάσεων σε μελέτες που σχετίζονται με τη διάγνωση και τη θεραπεία της ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολυπόδων. Η ομάδα εργασίας προσπάθησε να ικανοποιήσει τις διαφορετικές ανάγκες δίνοντας ορισμούς που μπορούν να εφαρμοστούν σε διαφορετικές περιστάσεις. Με αυτό τον τρόπο πιστεύεται να βελτιωθεί η συγκρισιμότητα των μελετών και να αυξηθεί η τεκμηριωμένη διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών με ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες.

2-2 Κλινικοί ορισμοί

2-2-1 Κλινικοί ορισμοί ρινοκολπίτιδας και ρινικών πολυπόδων

Η ρινοκολπίτιδα (συμπεριλαμβανομένων και των ρινικών πολυπόδων) ορίζεται ως εξής:

- Φλεγμονή της μύτης και των παραρρινίων κοιλοτήτων που χαρακτηρίζεται από δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα εκ των οποίων πρέπει να είναι αίσθημα δυσχέρειας ρινικής αναπνοής/ απόφραξη/ ρινική συμφόρηση ή καταρροή (πρόσθιες ή οπισθορρινικές εκκρίσεις):
 - ± Προσωπαλγία/ πίεση
 - ± Μείωση ή απώλεια όσφρησης

Και είτε

- Ενδοσκοπικά ευρήματα:
 - Πολύποδες
 - Βλεννοπυώδεις εκκρίσεις από το μέσο ρινικό πόρο
 - Οίδημα/βλεννογόνου απόφραξη κυρίως στην περιοχή του μέσου ρινικού πόρου

Και/ή

- Μεταβολές στην Αξονική Τομογραφία
 - Αλλοιώσεις του βλεννογόνου εντός του ostiomeatal σύμπλεγμα και/ή των παραρρινίων.

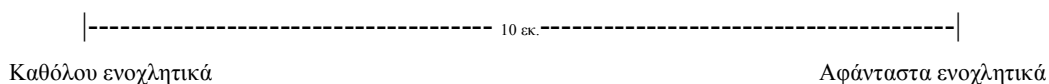
2-2-2 Βαρύτητα της νόσου

Η νόσος μπορεί να διαχωριστεί σε Ήπια, Μέτρια και Σοβαρή βάσει της κατάταξης κατά την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) (0-10 εκ.):

Ήπια	=	VAS 0-3
Μέτρια	=	VAS>3-7
Σοβαρή	=	VAS>7-10

Προκειμένου να αξιολογηθεί η συνολική βαρύτητα της νόσου ο ασθενής καλείται, υποδεικνύοντας στην οπτική αναλογική κλίμακα, να απαντήσει στην ερώτηση:

Πόσο ενοχλητικά είναι τα συμπτώματα της ρινοκολπίτιδας?



Μία VAS άνω του 5 επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς (14).

2-2-3 Διάρκεια της νόσου

Οξεία

- < 12 εβδομάδες
- Πλήρης ύφεση των ενοχλημάτων.

Χρόνια

- > 12 εβδομάδες
- Όχι πλήρης ύφεση των ενοχλημάτων.

Η χρόνια ρινοκολπίτιδα μπορεί να παρουσιάζει εξάρσεις.

2-3 Ορισμοί για επιδημιολογία/ Γενική Χρήση

Για επιδημιολογικές μελέτες οι ορισμοί βασίζονται στη συμπτωματολογία χωρίς ΩΡΑ ή απεικονιστικό έλεγχο.

Η Οξεία ρινοκολπίτιδα (ARS) ορίζεται ως:

Αιφνίδια εισβολή δύο ή περισσότερων συμπτωμάτων, ένα εκ των οποίων πρέπει να είναι αίσθημα δυσχέρειας ρινικής αναπνοής/απόφραξη/ρινική συμφόρηση ή καταρροή (πρόσθιες ή οπισθορινικές εκκρίσεις):

±Προσωπαλγία/ πίεση

±Μείωση ή απώλεια όσφρησης

για λιγότερο από 12 εβδομάδες,

με διαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων αν το πρόβλημα είναι διαλείπον,

με αξιολόγηση τηλεφωνικά ή μέσω συνέντευξης.

Πρέπει να περιλαμβάνονται ερωτήσεις για συμπτώματα αλλεργίας, όπως φτάρνισμα, υδαρείς εκκρίσεις, κνησμός, δακρύρροια και κνησμός των οφθαλμών.

Η οξεία ρινοκολπίτιδα μπορεί να συμβεί μία ή περισσότερες από μία φορές κατά την διάρκεια μίας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Συνήθως εκφράζεται σε αριθμό επεισοδίων ανά έτος, πρέπει όμως να υπάρχει πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων μεταξύ των επεισοδίων προκειμένου να χαρακτηριστεί αμιγώς ως οξεία υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα.

Το κοινό κρυολόγημα/ιογενής ρινοκολπίτιδα ορίζεται ως:

Διάρκεια των ενοχλημάτων λιγότερο από 10 ημέρες.

Η Οξεία/ μη ιογενής ρινοκολπίτιδα ορίζεται ως:

Επιμονή και επιδείνωση των συμπτωμάτων πέραν των 5 ημερών ή επιμονή αυτών πέραν των 10 ημερών με συνολική διάρκεια μικρότερη των 12 εβδομάδων.

Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες ορίζεται ως:

Παρουσία δύο ή περισσότερων συμπτωμάτων, ένα εκ των οποίων πρέπει να είναι αίσθημα δυσχέρειας ρινικής αναπνοής/ απόφραξη/ ρινική συμφόρηση ή καταρροή (πρόσθιες ή οπισθορρινικές εκκρίσεις):

±Προσωπαλγία/ πίεση

±Μείωση ή απώλεια όσφρησης

για περισσότερο από 12 εβδομάδες,

τεκμηριωμένα τηλεφωνικά ή μέσω συνέντευξης.

Επίσης θα πρέπει να περιλαμβάνονται ερωτήσεις σχετικά με το αν υπάρχουν συμπτώματα αλλεργίας, όπως πχ. καταρροή, φτάρνισμα, κνησμός, δακρύρροια και κνησμός των οφθαλμών.

2-4 Ορισμοί για έρευνα

Για ερευνητικούς σκοπούς η Οξεία Ρινοκολπίτιδα ορίζεται ως ανωτέρω.

Καλλιέργειες (από ρινική χοάνη, μέσο ρινικό πόρο) και /ή απεικονιστικός έλεγχος με (A/a, Y/T) συνιστώνται, δεν είναι όμως απαραίτητα.

Για ερευνητικούς σκοπούς η Χρόνια Ρινοκολπίτιδα (CRS) ορίζεται ως ανωτέρω. Η CRS θεωρείται ως μείζον εύρημα και η ρινική πολυποδίαση (NP) ως υποομάδα αυτής της νοσολογικής οντότητας. Για τις ανάγκες μίας μελέτης, ο διαχωρισμός μεταξύ CRS και NP πρέπει να είναι βασισμένος σε ενδοσκόπηση, σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου.

Οι ορισμοί για την έρευνα βασίζονται στην παρουσία ρινικών πολυπόδων και ενδεχομένως σε προηγηθείσα επέμβαση.

2-4-1 Ορισμοί χρόνιας ρινοκολπίτιδας, όταν δεν έχει προηγηθεί επέμβαση στα παραρρίνια

- Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες:

Αμφοτερόπλευρη ρινική πολυποδίαση, στην περιοχή του μέσου ρινικού πόρου ενδοσκοπικά τεκμηριωμένη.

- Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες: Αμφοτερόπλευρη, χωρίς ορατούς πολύποδες στην περιοχή του μέσου ρινικού πόρου, ακόμα και μετά από αποσυμφόρηση αν κριθεί απαραίτητο.

Με αυτόν τον ορισμό γίνεται αποδεκτό ότι η CRS είναι μία νόσος ευρέως φάσματος, η οποία περιλαμβάνει πολυποειδείς εξαλλαγές στα παραρρίνια και/ή στο μέσο ρινικό πόρο, αποκλείει όμως αυτούς με πολυποειδείς βλάβες εντός της ρινικής κοιλότητας προκειμένου να αποφευχθούν επικαλύψεις.

2-4-2 Ορισμοί χρόνιας ρινοκολπίτιδας, όταν έχει προηγηθεί επέμβαση στα παραρρίνια

Εάν έχει αλλοιωθεί η ανατομία του πλαγίου ρινικού τοιχώματος από προηγηθείσα επέμβαση, τότε οι ρινικοί πολύποδες ορίζονται ως αμφοτερόπλευρες μισχωτές βλάβες έναντι βλεννογόνου δίκην λιθόστρωτου, τεκμηριωμένες ενδοσκοπικά σε διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών μετά από επέμβαση. Κάθε αλλοίωση του βλεννογόνου χωρίς προφανείς πολύποδες θα πρέπει να θεωρείται ως CRS.

2-4-3 Καταστάσεις για περαιτέρω ανάλυση

Οι παρακάτω καταστάσεις θα πρέπει να αναλύονται περαιτέρω:

1. Ευαισθησία στην ασπιρίνη βασισμένη σε θετική στοματική, βρογχική ή ρινική πρόκληση ή σε προφανές ιστορικό
2. Ασθματική/βρογχική υπεραντιδραστικότητα/ ΧΑΠ/ βρογχιεκτασίες βασισμένη στα συμπτώματα ή σε λειτουργικές αναπνευστικές δοκιμασίες
3. Αλλεργία τεκμηριωμένη με ειδικές IgE ή δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού

2-4-4 Κριτήρια αποκλεισμού από τις γενικές μελέτες

Οι ασθενείς με τα ακόλουθα νοσήματα θα πρέπει να αποκλείονται από τις γενικές μελέτες, μπορούν όμως να αποτελέσουν το αντικείμενο ειδικής μελέτης επί της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και/ή επί των ρινικών πολυπόδων:

1. Κυστική ίνωση τεκμηριωμένη με θετικό τεστ ιδρώτα ή με έλεγχο DNA,
2. Εκτεταμένη ανοσοανεπάρκεια (συγγενής ή επίκτητη),
3. Συγγενή προβλήματα βλεννοκροσσώτου επιθηλίου όπως πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών (PCD),
4. Μη διηθητικά μυκητώματα και διηθητικές μυκητιασικές νόσοι,
5. Κοκκιοματώδη νοσήματα και συστηματικές αγγειίτιδες,
6. Κατάχρηση κοκαΐνης,
7. Νεοπλάσματα.

3. Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες

3-1 Ανατομία και (παθο)φυσιολογία

Η μύτη και οι παραρρίνιοι κόλποι σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα αεροφόρων κοιλοτήτων εντός του προσωπικού κρανίου. Οι παραρρίνιοι κόλποι επικοινωνούν με τη ρινική κοιλότητα δια μέσου μικρών ανοιγμάτων-οπών. Η ρινική κοιλότητα και οι παρακείμενοι παραρρίνιοι κόλποι καλύπτονται από ψευδοπολύστιβο κροσσωτό επιθήλιο το οποίο αποτελείται από λαγηνοειδή κύτταρα και βλεννογόνιους αδένες που παράγουν εκκρίσεις, οι οποίες διατηρούν τη μύτη υγρή και σχηματίζουν ένα κυλιόμενο τάπητα από βλέννα. Σε αυτή εγκλωβίζονται διάφορα σωματίδια και βακτήρια, τα οποία καθίστανται ακίνδυνα από τη δράση ενζύμων όπως λυσοζύμη και λακτοφερίνη και στη συνέχεια μεταφέρονται προς τον οισοφάγο. Οι κροσσοί έχουν ένα σημαντικό ρόλο στη μεταφορά της βλέννας. Όλοι οι παραρρίνιοι κόλποι καθαρίζονται φυσιολογικά από αυτήν τη μεταφορά της βλέννας από τους κροσσούς, παρόλο που από τις ευρείες κοιλότητες των κόλπων αυτή τελικά μεταφέρεται στην περιοχή της ρινικής κοιλότητας διαμέσου μικρών στομιών.

Καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της ρινοκολπίτιδας παίζει το “ostiomeatal” σύμπλεγμα, που είναι μία λειτουργική μονάδα η οποία περιλαμβάνει τους εκφορητικούς πόρους του γναθιαίου άντρου και των προσθίων ηθμοειδών κυψελών, την ηθμοειδή χώνη, το μηνοειδές σχίσμα και το μέσο ρινικό πόρο. Σημείο κλειδί επίσης στην παθογένεση της νόσου αποτελεί η διατήρηση της φυσιολογικής βατότητας των στομιών. Ειδικά, η κατάσταση του “ostiomeatal” συμπλέγματος επηρεάζει σημαντικά τη σύσταση και την απέκκριση της βλέννας και επιπλέον, ένα ανοικτό στόμιο επιτρέπει την ευχερή μεταφορά από το βλεννοκροσσωτό επιθήλιο σωματιδίων και βακτηριδίων. Προβλήματα δημιουργούνται αν το στόμιο είναι πολύ μικρό για την ποσότητα της βλέννας ή αν η παραγωγή της αυξάνεται προσωρινά λόγω λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού ή τέλος αν υπάρχει δυσλειτουργία των κροσσών. Το αποτέλεσμα είναι να επέλθει στάση των εκκρίσεων με διακοπή της κάθαρσης των βακτηριδίων και περιορισμό του αερισμού του κόλπου, γεγονός που προκαλεί έξαρση της φλεγμονής του βλεννογόνου, η οποία οδηγεί σε περαιτέρω δυσλειτουργία των κροσσών. Αυτός ο φαύλος κύκλος είναι δύσκολο να διακοπεί και αν η κατάσταση επιμένει μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια ρινοκολπίτιδα. Στην κατάσταση αυτή ο ρόλος του αποφραγμένου στομίου φαίνεται να είναι υποδεέστερος συγκριτικά με το ρόλο του στην οξεία ρινοκολπίτιδα.

3-2 Ρινοκολπίτιδα

Η ρινοκολπίτιδα είναι μία φλεγμονώδης διαδικασία που αφορά το βλεννογόνο της μύτης και ένα ή περισσότερους παραρρίνιους κόλπους. Ο βλεννογόνος στις περιοχές αυτές είναι ενιαίος, κατά τις φλεγμονές όμως προσβάλλεται αρχικά κυρίως αυτός των ρινικών κοιλοτήτων. Η χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι μία πολυπαραγοντική νόσος (15). Οι παράγοντες που μπορούν να την επηρεάσουν είναι η δυσκινησία του βλεννοκροσσωτού επιθηλίου (16,17), (βακτηριακές) λοιμώξεις (18), αλλεργία (19), οίδημα για κάποιο λόγο του βλεννογόνου και τέλος αποφράξεις που οφείλονται σε μορφολογικές/ανατομικές μεταβολές της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων (20,21). Στην παθογένεση της ρινοκολπίτιδας επιδρά η κατάσταση του “ostiomeatal” συμπλέγματος, της λειτουργικής μονάδας που περιλαμβάνει τους εκφορητικούς πόρους του γναθιαίου άντρου και των προσθίων ηθμοειδών κυψελών, την ηθμοειδή χώνη, το μηνοειδές σχίσμα και το μέσο ρινικό πόρο. Σημείο κλειδί επίσης αποτελεί η διατήρηση της βατότητας των στομιών. Μία εις βάθος

συζήτηση γύρω από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη χρόνια ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες ευρίσκεται στο κεφάλαιο 4.

3-3 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες

Η χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες συχνά αντιμετωπίζεται σαν μία ενιαία νοσολογική οντότητα, καθώς φαίνεται αδύνατος ένας ξεκάθαρος διαχωρισμός μεταξύ τους (22-24). Κατά συνέπεια η χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες θεωρείται ως υποομάδα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας (Εικ. 3-1).

Το ερώτημα που παραμένει αναπάντητο είναι γιατί σχηματισμοί του βλεννογόνου σαν μπαλόνη, αναπτύσσονται στους ασθενείς με πολύποδες και όχι σε όλους τους ασθενείς με ρινοκολπίτιδα. Οι ρινικοί πολύποδες έχουν μία ισχυρή τάση να υποτροπιάζουν έπειτα από επέμβαση παρά τη βελτίωση του αερισμού των παραρρινίων (25). Αυτό μπορεί να αντανακλά ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του βλεννογόνου των ασθενών με ρινικούς πολύποδες, το οποίο όμως μένει αδιευκρίνιστο. Σε μερικές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια να διαχωριστούν οι ρινικοί πολύποδες και η χρόνια ρινοκολπίτιδα βάσει των μεσολαβητών της φλεγμονής (26-30). Από αυτές, στους ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, προκύπτει μία αυξημένη ηωσινοφιλία και έκφραση της IL-5 συγκριτικά με τους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα. Ενώ διαφαίνεται η ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δύο νόσων, τελικά μέχρι στιγμής δεν δύναται να γίνει σαφής διαχωρισμός.

Εικόνα 3-1. Το φάσμα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολυπόδων



Οι ρινικοί πολύποδες εμφανίζονται σαν κατασκευές σχήματος ρώγας σταφυλιού στο ανώτερο τμήμα της ρινικής θαλάμης εξορμούμενοι συνήθως εντός του “ostioameatal” συμπλέγματος. Αποτελούνται από χαλαρό συνδετικό ιστό, οίδημα, φλεγμονώδη κύτταρα, αδένες και τριχοειδή. Είναι καλυμμένοι από επιθήλιο διαφόρων τύπων, κυρίως αναπνευστικού τύπου ψευδοπολυστιβό με κροσσούς και λαγηνοειδή κύτταρα. Στους ρινικούς πολύποδες ανευρίσκονται κύτταρα φλεγμονής κυρίως ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, και μονοκύτταρα καθώς επίσης και ινοβλάστες. Στους ρινικούς πολύποδες η IL-5 είναι η επικρατούσα κυτοκίνη, αντικατοπτρίζοντας την ενεργοποίηση και τη μακρά επιβίωση των ηωσινοφίλων (31).

Ο λόγος για τον οποίο οι πολύποδες αναπτύσσονται σε ορισμένους ανθρώπους και σε άλλους όχι, παραμένει άγνωστος. Υπάρχει μία ξεκάθαρη συσχέτιση των πασχόντων με την τριάδα του Samter: άσθμα, ευαισθησία σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και ρινικοί πολύποδες. Παρόλα αυτά δεν εμφανίζουν ρινικούς πολύποδες όλοι οι πάσχοντες από ευαισθησία σε ΜΣΑΦ και αντίθετα. Περίπου ένα 4% του γενικού πληθυσμού εμφανίζει ρινικούς πολύποδες (32), ενώ στους πάσχοντες από άσθμα αυτό κυμαίνεται από 7 έως 15% και τέλος σε αυτούς με ευαισθησία σε ΜΣΑΦ το ποσοστό φτάνει στο 30 έως 60% (33-34). Επίσης θεωρείται ότι η αλλεργία αυξάνει την προδιάθεση για ρινικούς πολύποδες και αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι τα συμπτώματα του οιδήματος του βλεννογόνου και της καταρροής, καθώς επίσης και η μεγάλη αύξηση των ηωσινοφίλων είναι κοινά και στα δύο νοσήματα. Η ανωτέρω σχέση δεν τεκμηριώνεται από τα επιδημιολογικά στοιχεία, καθώς πολύποδες ανευρίσκονται περίπου στο 0,5- 1,5% ασθενών με θετικές δερματικές δοκιμασίες στα κοινά αλλεργιογόνα (34-35).

4. Επιδημιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες

4-1 Εισαγωγή

Η ρινοκολπίτιδα στις διάφορες μορφές της αποτελεί μία από τις συχνότερες παθολογικές καταστάσεις που συναντώνται στην ιατρική και μπορεί να απασχολήσει ένα ευρύ φάσμα ειδικοτήτων, από ιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας, ιατρούς τμημάτων επειγόντων, πνευμονολόγους, αλλεργιολόγους, ωτορινολαρυγγολόγους, αλλά ακόμα και εντατικολόγους και νευροχειρουργούς σε περιπτώσεις που συμβαίνουν σοβαρές επιπλοκές.

Η επίπτωση της οξείας ιογενούς ρινοκολπίτιδας (κοινό κρυολόγημα) είναι πολύ υψηλή. Εκτιμάται ότι οι ενήλικες προσβάλλονται από 2 έως 5 κρυολογήματα ετησίως, ενώ στους μαθητές η επίπτωση κατά το ίδιο χρονικό διάστημα ανέρχεται στα 7 με 10 κρούσματα. Η ακριβής επίπτωση της νόσου είναι δύσκολο να μετρηθεί, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς με κοινό κρυολόγημα δεν απευθύνονται καθόλου στο γιατρό τους. Πρόσφατα μία μελέτη περιστατικών στον Ολλανδικό πληθυσμό κατέδειξε πως σε ετήσια βάση γίνονται περίπου 900.000 επισκέψεις σε ιατρούς για λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Οι παράγοντες που απομονώθηκαν συχνότερα είναι οι Rhinovirus (24%) και Influenza (11%) (36). Περισσότερο αξιόπιστα στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με την οξεία ρινοκολπίτιδα. Όπως προαναφέρθηκε, ως οξεία μη ιογενής ρινοκολπίτιδα, ορίζεται η επιδείνωση των συμπτωμάτων έπειτα από 5 ημέρες από την έναρξη της νόσου ή επιμονή αυτών πέραν των 10 ημερών. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν απόφραξη/ ρινική συμφόρηση, καταρροή, πρόσθιες/ οπισθορινικές εκκρίσεις, προσωπαλγία/ πίεση, μείωση ή απώλεια όσφρησης. Οι ασθενείς αναφέρουν αιφνίδια εισβολή δύο ή περισσότερων από τα συμπτώματα αυτά. Εκτιμάται ότι μόνο το 0,5 έως 2% των ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού επιπλέκεται με βακτηριακές λοιμώξεις. Επίσης και εδώ η ακριβής επίπτωση δεν είναι γνωστή, δεδομένου ότι για την ακριβή διάκριση μεταξύ ιογενούς και μικροβιακής λοίμωξης απαιτείται παρακέντηση των παραρρινίων κόλπων. Στις οξείες ρινοκολπίτιδες οι καλλιέργειες μικροβίων είναι θετικές μόνο στο 60% των περιπτώσεων (37). Οι ενδείξεις και τα συμπτώματα μιας μικροβιακής λοίμωξης μπορεί να είναι ήπια και συχνά εμφανίζουν αυτόματη ύφεση (38,39). Παρά τη μεγάλη εξάπλωση και την υψηλή νοσηρότητα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες, υπάρχουν πολύ περιορισμένα τεκμηριωμένα στοιχεία σχετικά με την επιδημιολογία αυτών των καταστάσεων. Η διαπίστωση αυτή σχετίζεται κυρίως με την έλλειψη ενός ενιαίου ορισμού για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα (CRS). Επιπλέον μεταξύ των επιδημιολογικών μελετών διαφέρουν σημαντικά τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, γεγονός που περιπλέκει τη σύγκρισή τους.

Κατά την αξιολόγηση των επιδημιολογικών στοιχείων θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι υπάρχει μία προτίμηση όσον αφορά την επιλογή των μελετών που παρουσιάζονται παρακάτω. Ο στόχος αυτού του τμήματος του EPOS, είναι να δώσει μία επίκαιρη άποψη των τρεχουσών διαθέσιμων επιδημιολογικών στοιχείων σχετικά με την οξεία και τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες και να αναδείξει τους παράγοντες που πιστεύεται ότι προδιαθέτουν την ανάπτυξη τους.

4-2 Οξεία μικροβιακή ρινοκολπίτιδα

Κατά την περιγραφή της επίπτωσης της οξείας μικροβιακής ρινοκολπίτιδας υπήρξε μεγάλη αντιπαράθεση σχετικά με τον ισχύοντα ορισμό της νόσου. Για παράδειγμα στην ανασκόπηση Cochrane για τα αντιβιοτικά στην οξεία ρινοκολπίτιδα, είχαν συμπεριληφθεί μελέτες στις οποίες η νόσος τεκμηριωνόταν από το θετικό κλινικό ιστορικό και τα απεικονιστικά

ευρήματα ή με αναρρόφηση (40). Παρόλα αυτά οι περισσότερες κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση της οξείας μικροβιακής ρινοκολπίτιδας βασίζονται στα συμπτώματα και στην κλινική εξέταση. Ωστόσο όταν η διάγνωση βασίζεται μόνο στην κλινική εξέταση, το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι υψηλό. Μεταξύ των ασθενών με κλινική διάγνωση οξείας μικροβιακής ρινοκολπίτιδας, ποσοστό μικρότερο του 50% εμφανίζει στην απλή ακτινογραφία χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα (41). Βάσει των στοιχείων που προκύπτουν από εκκενωτική παρακέντηση των κόλπων (η οποία θεωρείται διαγνωστικά η πλέον ακριβής), ένα ποσοστό 49-83% των συμπτωματικών ασθενών πάσχουν πραγματικά από οξεία ρινοκολπίτιδα (42). Συγκριτικά με την εκκενωτική παρακέντηση των κόλπων, η απλή ακτινογραφία έχει περιορισμένη αξία στη διάγνωση της κολπίτιδας. Χρησιμοποιώντας ως κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου τη θολερότητα και την παρουσία υγρού στην απλή ακτινογραφία, τότε αυτή εμφανίζει ευαισθησία 0,73 και ειδικότητα 0,80 (42).

Ένα ποσοστό περίπου 8,4% του Ολλανδικού πληθυσμού ανέφερε κατά το έτος 1999 τουλάχιστον ένα επεισόδιο οξείας ρινοκολπίτιδας (43). Ο αριθμός των επισκέψεων σε ιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης για οξεία ρινοκολπίτιδα, κατά το έτος 2000 στην Ολλανδία, ήταν 20 ανά 1000 άνδρες και 33 ανά 1000 γυναίκες (44). Βάσει των στοιχείων του National Ambulatory Medical Care Survey στις ΗΠΑ, η ρινοκολπίτιδα είναι η πέμπτη πιο συχνή διάγνωση για την οποία συνταγογραφείται ένα αντιβιοτικό. Κατά το έτος 2002, η ρινοκολπίτιδα ενοχοποιήθηκε για το 9% και 21% αντίστοιχα της συνταγογράφησης αντιβιοτικών σε παιδιά και ενήλικες.

4-3 Παράγοντες που συνδέονται με την οξεία ρινοκολπίτιδα

4-3-1 Παθογόνα

Η πιο σημαντική αιτία της οξείας ρινοκολπίτιδας είναι η μικροβιακή επιλοίμωξη του βλεννογόνου που πάσχει από ιογενή λοίμωξη (κοινό κρυολόγημα). Σε ασθενείς με οξεία ρινοκολπίτιδα τα πιο συχνά μικρόβια που έχουν απομονωθεί από τους γναθιαίους κόλπους είναι: Στρεπτόκοκκος πνευμονίας, αιμόφιλος ινφλουέντσας και μοραξέλα καταρροϊκή, με την τελευταία να είναι συχνότερη στα παιδιά (45,46). Ένα μικρό ποσοστό περιστατικών μπορεί να οφείλεται σε άλλα είδη στρεπτόκοκκου, αναερόβια βακτήρια και στο χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Η ανθεκτικότητα των κυρίαρχων παθογόνων ποικίλει σε μεγάλο βαθμό (47,48). Ο βαθμός της εξάπλωσης και της μικροβιακής αντοχής των παθογόνων του ανώτερου αναπνευστικού αυξάνεται διεθνώς. Στη Γαλλία στην ίδια γεωγραφική περιοχή έχει παρατηρηθεί αύξηση της ανθεκτικότητας του *H. influenzae* και του *S. pneumoniae* τα τελευταία είκοσι χρόνια (49). Βάσει *in vitro* εμπειρίας είναι ευρέως αποδεκτό ότι αυτή σχετίζεται με την κατάχρηση των αντιβιοτικών (50). Το είδος του παθογόνου μικροοργανισμού πιθανώς να επηρεάζει και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων (51).

4-3-2 Βλάβες των κροσσών

Για την πρόληψη της οξείας ρινοκολπίτιδας, η φυσιολογική λειτουργία του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου αποτελεί ένα σημαντικό όχι ειδικό μηχανισμό άμυνας. Οι ιογενείς ρινοκολπίτιδες έχουν σαν αποτέλεσμα την απώλεια των κροσσών και των τριχωτών κυττάρων για ένα διάστημα το πολύ μίας εβδομάδος μετά τη λοίμωξη. Τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της λοίμωξης ο αριθμός των κροσσών και των τριχωτών κυττάρων πλησιάζει τα επίπεδα του φυσιολογικού. Η ανεύρεση ανώριμων κροσσών (μήκους 0.7 έως 2,5 μ) είναι ένδειξη της αναγέννησης αυτών (52). Οι βλάβες των κροσσών κατά την διάρκεια της ιογενούς ρινοκολπίτιδας οδηγούν σε αυξημένη ευαισθησία στις μικροβιακές λοιμώξεις.

Επιπλέον πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι αμέσως μετά την έκθεση σε παθογόνα μικρόβια, όπως στρεπτόκοκκο πνευμονίας, αιμόφιλο ινφλουέντσας, ψευδομονάδα, υπάρχει σημαντική απώλεια των τριχωτών κυττάρων από το βλεννογόνο των παραρρινίων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής μεταφοράς της βλέννας (53).

4-3-3 Αλλεργία

Ανασκοπήσεις σχετικά με τις κολπίτιδες υποδεικνύουν ότι η ατοπία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για τη ρινοκολπίτιδα (54). Αυτή η θεωρία έχει γίνει ελκυστική, δεδομένης της δημοσιότητας που έχει πάρει η άποψη ότι παθολογία στην περιοχή του “ostio-meatal” συμπλέγματος συμβάλλει στην ανάπτυξη νόσου στους παραρρινίους κόλπους. Ο βλεννογόνος ενός ατόμου που πάσχει από αλλεργική ρινίτιδα αναμένεται οιδηματώδης και πιο ευαίσθητος στην απόφραξη των στομίων των κόλπων, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένο αερισμό και κατακράτηση βλέννας, με αποτέλεσμα να γίνεται πιο ευάλωτος στις λοιμώξεις. Επιπλέον είναι ευρύτερα αποδεκτή η άποψη ότι ο βλεννογόνος της μύτης και των παραρρινίων αποτελεί μία ενιαία οντότητα και από εκεί προκύπτει και ο όρος ρινοκολπίτιδα (55). Υπάρχει πολύ περιορισμένος αριθμός μελετών που προσπαθούν να καθορίσουν την επίπτωση της οξείας ρινοκολπίτιδας, σε ασθενείς με και χωρίς αλλεργία.

Ο Savolainen μελέτησε την επίπτωση της αλλεργίας σε 224 ασθενείς με τεκμηριωμένη οξεία ρινοκολπίτιδα, χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο αλλεργίας, δερματικά τεστ και κυτταρολογική εξέταση του βλεννογόνου. Σε ένα 25% των ασθενών βρέθηκε αλλεργία, πιθανή αλλεργία βρέθηκε σε ένα άλλο 6,5%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στην ομάδα ελέγχου ήταν 16,5% και 3%. Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ελέγχου, στον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων οξείας κολπίτιδας ή στον αριθμό προηγούμενων παρακεντήσεων και τέλος δεν ανευρέθηκε σημαντική διαφορά στα μικροβιολογικά και ακτινολογικά ευρήματα μεταξύ των δύο ομάδων (56). Ο Alho μελέτησε κυτταρικές μεταβολές κατά τη διάρκεια οξείας ιογενούς ρινίτιδας σε τρεις διαφορετικές ομάδες ασθενών (αλλεργικοί, με υποτροπιάζουσες ρινοκολπίτιδες και φυσιολογικοί ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα κύτταρα της φλεγμονής μεταξύ των διαφόρων ομάδων κατά τη διάρκεια της οξείας (D0) και της φάσης ανάρρωσης (D21).

Σε μία μικρή προοπτική μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση της πυώδους ρινοκολπίτιδας μεταξύ ασθενών με ή χωρίς αλλεργική ρινίτιδα (58). Επιπλέον στο 31,5% των ασθενών με τεκμηριωμένη οξεία γναθιαία κολπίτιδα συνυπήρχε αλλεργία, ενώ δεν τεκμηριώθηκαν διαφορές μεταξύ αλλεργικών και μη αλλεργικών ασθενών όσον αφορά τον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων οξείας ρινοκολπίτιδας (56). Οι Newman και συν. ανέφεραν ότι ενώ 39 % των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα είχαν άσθμα, αυξημένη ειδική IgE ή ηωσινοφιλία, εν τούτοις μόνο 25% είχε πραγματικούς δείκτες που καταδείκνυαν ότι ήταν ατοπικοί (59). Τελικά οι Emanuel και συν. (60) βρήκαν σχετικά χαμηλότερα ποσοστά αλλεργικών ασθενών στην ομάδα με την πιο σοβαρή νόσο κατά την απεικόνιση με αξονική τομογραφία. Οι Iwens και συν. (61) ανέφεραν ότι η έκταση και η επίπτωση της νόσου βάσει της αξονικής τομογραφίας δεν καθορίζονταν από την ατοπία.

Οι ακτινολογικές μελέτες δεν συμβάλλουν στην ανάδειξη της σχέσης μεταξύ αλλεργίας και ρινοκολπίτιδας. Σε αλλεργικούς ασθενείς ανευρίσκονται κατά τον ακτινολογικό έλεγχο υψηλά ποσοστά ανωμαλιών του βλεννογόνου των παραρρινίων, π.χ. 60% ανωμαλίες στην αξονική τομογραφία μεταξύ των ασθενών με διαλείπουσα αλλεργία στο ragweed (62). Παρ' όλα αυτά η ερμηνεία των δεδομένων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, δεδομένου ότι ποσοστό των ευρημάτων των παραρρινίων κόλπων που κυμαίνεται από 24,7% έως 49,2% είναι τυχαία ευρήματα που δεν προκαλούν απολύτως κανένα ενόχλημα στους ασθενείς (63-

66), ότι ο φυσιολογικός ρινικός κύκλος επιφέρει κυκλικές μεταβολές του ρινικού βλεννογόνου (67) και τέλος ότι οι ακτινολογικές ανωμαλίες δεν συνδέονται ικανοποιητικά με τα συμπτώματα των ασθενών (62). Από το Holzmann αναφέρεται αυξημένη επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας σε παιδιά με οξεία ρινοκολπίτιδα και επιπλοκές από τον οφθαλμικό κόγχο, καθώς και ότι οι επιπλοκές συμβαίνουν κυρίως κατά την περίοδο της ανθοφορίας (68). Οι Chen και συν. σε μία μελέτη που περιελάμβανε 8723 παιδιά βρήκαν ότι η επίπτωση της κολπίτιδας είναι σημαντικά υψηλότερη σε παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα από ότι σε αυτά χωρίς αλλεργίες (69).

Συμπερασματικά, παρά την ελκυστική υπόθεση που έχει γίνει εδώ και μία δεκαετία, δεν υπάρχει ακόμα μία δημοσιευμένη προοπτική μελέτη σχετικά με την επίπτωση της μικροβιακής ρινοκολπίτιδας σε πληθυσμούς με και χωρίς αλλεργική ρινίτιδα (70).

4-3-4 Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση και ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Πολύ λίγα άρθρα μπορούν να βρεθούν στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο της λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης και του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην παθογένεση της οξείας ρινοκολπίτιδας. Οι περισσότεροι έχουν ερευνήσει τον πιθανό ρόλο των ανωτέρω στην χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς όμως ιδιαίτερα αποτελέσματα. Ο Wise έχει περιγράψει μία σχέση μεταξύ λαρυγγοφαρυγγικής παλινδρόμησης (ελεγμένης με pH-μετρία και/ή με βαθμονόμηση των συμπτωμάτων) και οπισθορρινικών εκκρίσεων χωρίς τα τυπικά ευρήματα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας, ένα πρόβλημα που μπορεί να προδιαθέτει ένα άτομο στην εκδήλωση μιας οξείας μικροβιακής φλεγμονής (71). Σε περιγραφή μίας περίπτωσης ο Dinis υπογραμμίζει την παρουσία ελικοβακτηριδίου στο σφηνοειδή κόλπο ασθενή με σοβαρή σφηνοειδίτιδα ο οποίος ταυτόχρονα λάμβανε αγωγή για Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (72). Επομένως ακόμα και αν δεν υπάρχει σαφής συσχετισμός μεταξύ παλινδρόμησης και/ή Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και οξείας ρινοκολπίτιδας, η συσχέτιση αυτή θα αποτελέσει στο μέλλον πεδίο ερευνών, αν αναλογιστεί κανείς την εξάπλωση του γαστρεντερολογικού αυτού προβλήματος στις προηγμένες χώρες, καθώς και ότι το όξινο περιεχόμενο της παλινδρόμησης και η λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο μπορούν από μόνες τους να προκαλέσουν βλάβη στο βλεννοκροσσωτό επιθήλιο.

4-3-5 Άλλοι παράγοντες κινδύνου: μηχανικός αερισμός, ρινο-γαστρικός καθετήρας

Σε μονάδες Εντατικής νοσηλείας συχνά παρατηρούνται νοσοκομειακές κολπίτιδες (73,74) οι οποίες είναι γενικά συνδεδεμένες με την ρινοτραχειακή διασωλήνωση (75) ή με την παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα (76). Πιο συχνά εμπλέκεται ο γναθιαίος κόλπος. Η ενδοσκόπηση του μέσου ρινικού πόρου είναι χρήσιμη προκειμένου να καθοριστεί η παρουσία πύου στην περιοχή και να ληφθεί καλλιέργεια εφόσον αυτό είναι δυνατόν. Η μικροβιολογία διαφέρει από αυτή των λοιμώξεων της κοινότητας, καθώς πιο συχνά απομονώνονται αναερόβια μικρόβια (77). Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει προσαρμογή της αντιβιοτικής αγωγής, παροχέτευση, καθημερινές πλύσεις και απομάκρυνση του γαστρικού σωλήνα (78).

4-4 Χρόνια ρινοκολπίτιδα (CRS)

Η έλλειψη σαφών επιδημιολογικών στοιχείων σχετικά με τη CRS με/ή χωρίς ρινικούς πολύποδες έρχεται σε αντίθεση με την πληθώρα στοιχείων για τη μικροβιολογία, τη διάγνωση και τις θεραπευτικές επιλογές για τα νοσήματα αυτά. Με μία ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας για τη CRS γίνεται αντιληπτό ότι δεν μπορεί να δοθεί μία σαφής

εκτίμηση για την εξάπλωση της νόσου, εξαιτίας της ανομοιογένειας των στοιχείων σχετικά με αυτή και των διαγνωστικών ανακρίβειών που συχνά χρησιμοποιούνται στις δημοσιεύσεις. Κατά μία μελέτη σχετικά με την εξάπλωση των χρόνιων καταστάσεων, εκτιμάται ότι η CRS, ή οποία ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία υπάρχουν προβλήματα με τους κόλπους για διάστημα άνω των τριών μηνών, προσβάλλει το 15,5% του συνολικού πληθυσμού των ΗΠΑ (79) και κατατάσσεται δεύτερη μεταξύ όλων των χρόνιων προβλημάτων. Η υψηλή επίπτωση της CRS επιβεβαιώθηκε και από άλλη μία μελέτη που ανέβαζε το ποσοστό των πασχόντων στο 16% του συνολικού πληθυσμού των ΗΠΑ (80). Παρόλα αυτά το ποσοστό των ασθενών που διαγιγνώσκονται από κάποιο γιατρό ως πάσχοντες από CRS είναι πολύ μικρότερο και κυμάνθηκε περίπου στο 2% χρησιμοποιώντας για αναγνώριση τον κωδικό ICD-9 (81). Η επιβεβαίωση της τελικής διάγνωσης της χρόνιας ρινοκολπίτιδας θα πρέπει να γίνεται με ενδοσκόπηση της μύτης (82) ή αξονική τομογραφία (83). Στο παρελθόν η διάγνωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας βασιζόταν κυρίως στα συμπτώματα, συχνά αποκλείοντας την δυσοσμία, γεγονός που οδήγησε σε υπερδιάγνωση της νόσου (83). Οι περισσότεροι από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης δεν έχουν την εκπαίδευση ή τον εξοπλισμό για να κάνουν ενδοσκόπηση της μύτης, το οποίο επίσης οδηγεί σε υπερδιάγνωση (84).

Η εξάπλωση της νόσου ήταν σημαντικά υψηλότερη στις γυναίκες με την αναλογία ανδρών-γυναικών να κυμαίνεται στο 6/4 (79). Στον Καναδά η εξάπλωση της νόσου κυμάνθηκε από 3,4% στους άνδρες έως 5,7% στις γυναίκες και τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί κάποιος ως πάσχων από την νόσο ήταν, να έχει διαγνωσμένη από ιατρό CRS για διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες. Επίσης η εξάπλωση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία και κυμαίνεται από 2,7% στις ηλικίες μεταξύ 20-29, έως 6,6% στις ηλικίες μεταξύ 50-59, ενώ μετά την ηλικία των 60 ετών η εξάπλωση της νόσου κυμάνθηκε στα επίπεδα του 4,7% (85). Σε μία μελέτη ανά την επικράτεια της Κορέας, η συνολική εξάπλωση της νόσου ανήλθε στο 1,01% χωρίς διαφορές μεταξύ των ηλικιών ή μεταξύ των φύλων. Στην μελέτη αυτή ως CRS ορίστηκε η παρουσία 3 τουλάχιστον ρινικών συμπτωμάτων, τα οποία διαρκούν περισσότερο από 3 μήνες και συνοδεύονται από ενδοσκοπικά ευρήματα όπως ρινικοί πολύποδες και/ή βλεννοπυώδεις εκκρίσεις εντός του μέσου ρινικού πόρου (86). Στο Βέλγιο ο Gordts και συν (87), κατά τον έλεγχο όχι ΩΡΛ πληθυσμού ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικός του γενικού πληθυσμού βρήκαν ότι 6% αυτών έπασχαν από χρόνια ρινική καταρροή. Σε μία συγκριτική μελέτη στη Β. Σκωτία και στη Καραϊβική βρέθηκε παρόμοια επίπτωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και στους δύο πληθυσμούς (9,6% και 9,3% αντίστοιχα) (88). Χωρίς να παραγνωρίζονται οι αδυναμίες των επιδημιολογικών μελετών σχετικά με την CRS, είναι αδιαμφισβήτητο ότι αυτή αντιπροσωπεύει μία ιδιαίτερα συχνή πάθηση πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Στο επόμενο κεφάλαιο θα συζητηθούν πολλοί παράγοντες που πιστεύεται ότι είναι συνδεδεμένοι με την αιτιολογία της CRS.

4-5 Παράγοντες που συνδέονται με την χρόνια ρινοκολπίτιδα (CRS) χωρίς ρινικούς πολύποδες

4-5-1 Δυσλειτουργία των κροσσών

Όπως προκύπτει από ανατομική και παθοφυσιολογική άποψη, η λειτουργία των κροσσών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καθαρισμό των παραρρινίων κόλπων και στην πρόληψη μιας χρόνιας φλεγμονής. Σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα ανευρίσκεται συχνά δευτεροπαθής δυσκινησία των κροσσών η οποία είναι πιθανά αναστρέψιμη, παρά το γεγονός ότι αυτό μπορεί να απαιτήσει πολύ χρόνο (89). Είναι ξεκάθαρο ότι η χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι πολύ συχνό πρόβλημα σε ασθενείς με σύνδρομο Kartagener και πρωτοπαθή δυσκινησία των κροσσών. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως έχουν μακρύ ιστορικό λοιμώξεων του αναπνευστικού. Στους ασθενείς με κυστική ίνωση (CF), η αδυναμία των κροσσών να

μεταφέρουν την υψηλού ιξώδους βλέννα, προκαλεί δυσλειτουργία αυτών και έτσι στη συνέχεια αναπτύσσεται χρόνια ρινοκολπίτιδα. Επίσης ένα 40% των ασθενών με CF παρουσιάζουν ρινικούς πολύποδες (90). Στους πολύποδες αυτούς ανευρίσκονται περισσότερα ουδετερόφιλα από ηωσινοφιλα, ενώ ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη χορήγηση στεροειδών. Τα εισπνεόμενα στεροειδή που λαμβάνουν οι ασθενείς με CF περιορίζουν τη φλεγμονή από ουδετερόφιλα (91-93).

4-5-2 Αλλεργία

Αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ατοπία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη χρόνιας ρινοκολπίτιδας (54-94). Επιχειρείται μια προσπάθεια να αποδειχθεί ότι η αλλεργική φλεγμονή στη μύτη αποτελεί για τους ατοπικούς, προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη CRS. Και οι δύο καταστάσεις έχουν αυξανόμενη εξάπλωση στο γενικό πληθυσμό (95-96) και είναι συχνά συνδεδεμένες μεταξύ τους. Είναι ξεκαθαρισμένο ότι στην αλλεργική ρινίτιδα το οίδημα του ρινικού βλεννογόνου στη περιοχή των ρινικών πόρων μπορεί να μειώσει τον αερισμό των κόλπων ή ακόμα και να αποφράξει τα στόμια, οδηγώντας σε κατακράτηση βλέννας και στη συνέχεια σε λοίμωξη (97). Επιπλέον έχει ενισχυθεί η άποψη ότι ο βλεννογόνος της ρινικής θάλαμης και αυτός των παραρρινίων κόλπων είναι ενιαίοι και ως εκ τούτου έχει εισαχθεί ο όρος ρινοκολπίτιδα (55).

Σχολαστική μελέτη των εργασιών που ενοχοποιούν την ατοπία ως προδιαθεσικό παράγοντα οξείας και χρόνιας ρινοκολπίτιδας, αποκαλύπτει ότι τα υψηλά ποσοστά αλλεργίας σε ασθενείς με κολπίτιδα ίσως έχουν να κάνουν με την επιλογή των περιστατικών, δεδομένου ότι οι γιατροί που εμπλέκονται συνήθως έχουν αυξημένο ενδιαφέρον για την αλλεργία (30, 98-102). Ένας μεγάλος αριθμός μελετών αναφέρει ότι μεταξύ των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα οι δείκτες ατοπίας είναι υψηλότεροι. Ο Benninger αναφέρει ότι 54% των εξωτερικών ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα είχαν θετικές δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (103). Μεταξύ των ασθενών με CRS που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στα παραρρίνια, 50 έως 84% είχαν θετικές δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (56,60,104), εκ των οποίων η πλειονότητα (60%) είχαν πολλαπλές ευαισθησίες (60). Ανατρέχοντας πίσω στο 1975, ο Friedman ανέφερε επίπτωση ατοπίας στο 94% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε σφηνοηθμοειδεκτομή (105).

Ο ρόλος της αλλεργίας στην CRS αμφισβητείται από άλλες επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες δεν καταγράφεται αύξηση των ρινοκολπίτιδων κατά τις περιόδους υψηλού αλλεργικού φορτίου σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς (70).

Συνολικά από τα επιδημιολογικά στοιχεία προκύπτει αυξημένη εξάπλωση της αλλεργικής ρινίτιδας σε ασθενείς με CRS, όμως παραμένει αδιευκρίνιστος ο ρόλος της αλλεργίας σε αυτή.

Είναι αδιαμφισβήτητο ότι αν δεν αναγνωριστεί η αλλεργία ως επιβαρυντικός παράγοντας για την CRS, ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες επιτυχίας μιας χειρουργικής επέμβασης (106). Υπενθυμίζεται βέβαια ότι υπάρχει έλλειψη ισχυρών ενδείξεων πού να συνδέουν ξεκάθαρα την αλλεργία και την CRS. Μεταξύ των αλλεργικών ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία, αυτοί που ωφελούνται περισσότερο είναι τα άτομα με ιστορικό υποτροπιάζουσας ρινοκολπίτιδας. Περίπου 50% των ασθενών που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε επέμβαση πιστεύουν ότι η επέμβαση μόνο δεν ήταν αρκετή για την πλήρη ύφεση των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων (106).

4-5-3 Άσθμα

Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι αλλεργικής αιτίας φλεγμονές συνυπάρχουν στο ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, οι οποίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ενιαία. Επίσης φλεγμονές σε ένα από τα δύο ανατομικά μέρη επηρεάζουν και τις δύο περιοχές. Ο διάλογος και οι συνέπειες που απορρέουν από αυτή την άποψη συνοψίζονται στο σύγγραμμα της ARIA (107). Η συνύπαρξη άσθματος και φλεγμονής των παραρρινίων είναι πολύ συχνή, δεν είναι όμως γνωστή η διασύνδεση αυτών των δύο καταστάσεων. Από έρευνα που έχει γίνει σε παιδιά και θα συζητηθεί στη συνέχεια, προκύπτει ότι η αγωγή για τη ρινοκολπίτιδα βελτιώνει τα συμπτώματα του άσθματος και ως εκ τούτου την ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής για τον έλεγχο της νόσου του κατώτερου αναπνευστικού (Κεφ.9-7). Συνοπτικά, μετά από επέμβαση για ρινοκολπίτιδα σε παιδιά στα οποία έπασχε και το κατώτερο αναπνευστικό, παρατηρήθηκε βελτίωση τόσο των συμπτωμάτων όσο και της ανάγκης φαρμακευτικής αγωγής για το κατώτερο αναπνευστικό (108-110).

Ακτινολογικές μελέτες σε ασθματικούς ασθενείς, ανέδειξαν υψηλά ποσοστά ανωμαλιών του βλεννογόνου της μύτης και των παραρρινίων (111,112). Σε έλεγχο με αξονική τομογραφία όλοι οι ασθενείς που είχαν βαρύ άσθμα εμφάνιζαν αλλοιώσεις του βλεννογόνου, ενώ μόνο το 88% των ασθενών με ήπιο ή μέτριο άσθμα εμφάνιζε τέτοιου τύπου αλλοιώσεις του βλεννογόνου (113). Υπενθυμίζεται ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία αυτών των μελετών. Απεικονιστικά ευρήματα σε αλλεργικούς ασθενείς μπορεί να συνδέονται με φλεγμονή λόγω υπερευαισθησίας και όχι σε λοίμωξη των παραρρινίων.

4-5-4 Κατάσταση ανοσοκαταστολής

Μεταξύ των καταστάσεων που συνδέονται με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, οι συγγενείς ανοσοανεπάρκειες εκδηλώνονται στα πρώτα χρόνια της ζωής και θα συζητηθούν στο τμήμα της παιδιατρικής CRS (Κεφ. 7-6). Είναι όμως δυνατόν δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος να εμφανιστεί και σε μεγαλύτερες ηλικίες και να εκδηλωθεί με CRS. Σε μία ανασκόπηση περιστατικών με επιμένουσα CRS, ο Chee και συν. βρήκαν απροσδόκητα υψηλά ποσοστά δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (114). Σε 60 ασθενείς που ελέγχθηκε *in vitro* η λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων, 55% είχαν ανώμαλη αναπαραγωγή και ανταπόκριση στην ανάκληση αντιγόνων. Σε ασθενείς με επιμένουσα κολπίτιδα βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G, A και M με συγκεντρώσεις σε ποσοστό 18%, 17% και 5% αντίστοιχα. Σε ένα 10% των ασθενών διαγνώστηκε κοινή μικτή ανοσοανεπάρκεια, ενώ σε ένα 6% αυτών βρέθηκε εκλεκτική έλλειψη ανοσοσφαιρινών τύπου IgA. Κατά τη διερεύνηση ασθενών με CRS ανθεκτική στη συντηρητική αγωγή, θα πρέπει πάντα να γίνεται ανοσολογικός έλεγχος. Σε μία μελέτη με διασταυρούμενα σκέλη που έγινε για να αξιολογηθεί η συνολική εξάπλωση ΩΡΛ νοσημάτων σε οροθετικούς HIV ασθενείς, οι Porter και συν. (115) βρήκαν ότι πάνω από τους μισούς έπασχαν από κολπίτιδα, κατατάσσοντας τη νόσο μεταξύ των πιο συχνών που προσβάλλουν τους ασθενείς αυτούς. Πολλοί αμφισβητούν την αξία αυτών των στοιχείων, καθώς δεν τεκμηριώνεται διαφορά στη βαρύτητα των συμπτωμάτων ανάμεσα σε οροθετικούς HIV ασθενείς και σε πάσχοντες από τον ιό του AIDS, ούτε υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των CD4+ κυττάρων και της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Σε μία πιο αναλυτική μελέτη οι Garcia-Rodrigues και συν. (116) ανέφεραν χαμηλότερη επίπτωση της ρινοκολπίτιδας 34% σε οροθετικούς ασθενείς, αλλά με καλλίτερη συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού αριθμού των CD4+ κυττάρων και της πιθανότητας εκδήλωσης της νόσου. Επίσης θα πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με AIDS σε περίπτωση κολπίτιδας συχνά απομονώνονται μικροοργανισμοί όπως *Aspergillus spp*, *Pseudomonas aeruginosa* και μικροσπορίδια, ενώ είναι δυνατόν στους ασθενείς αυτούς ο βλεννογόνος της ρινός και των

παραρρινίων να προσβληθεί επίσης από νεοπλάσματα, όπως non-Hodgkin λεμφώματα και σαρκώματα Kaposi (117).

4-5-5 Γενετικοί παράγοντες

Παρά το γεγονός ότι χρόνια προβλήματα των παραρρινίων παρατηρούνται συχνά μεταξύ των μελών μιας οικογένειας, εντούτοις δεν έχει βρεθεί μία γενετική ανωμαλία που να συνδέεται με την CRS. Παρόλα αυτά ενοχοποιούνται γενετικοί παράγοντες για τη CRS σε ασθενείς με κυστική ίνωση (CF) και πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών (Kartagener syndrome). Η κυστική ίνωση είναι μια από τις πιο συχνές διαταραχές της Καυκάσιας φυλής που κληρονομούνται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και συνδέεται με μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR στο χρωμόσωμα 7 (118). Στην βόρεια Ευρώπη το 70-80% των CFTR γονιδίων εμφανίζει τη μετάλλαξη F 508 (119,120).

Στους ασθενείς άνω των 5 ετών με CF, οι εκδηλώσεις από το ανώτερο αναπνευστικό περιλαμβάνουν χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες σε ποσοστό 25-40% (121-124). Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση του Jorissen και συν. ο οποίος ανέφερε ότι ομοζυγώτες F 508 με CF έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν νόσο των παραρρινίων κόλπων (125). Επίσης ο Wang ανέφερε ότι στο γενικό πληθυσμό οι μεταλλάξεις του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την κυστική ίνωση μπορεί να συνδέονται με την ανάπτυξη χρόνιας ρινοκολπίτιδας (126).

4-5-6 Εγκυμοσύνη και ενδοκρινολογική κατάσταση

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης το ένα πέμπτο των γυναικών περίπου αναφέρει ρινική συμφόρηση (127). Παρά το μεγάλο αριθμό των θεωριών που έχουν αναπτυχθεί για την ερμηνεία αυτής της διαταραχής, η παθογένεση παραμένει ανεξήγητη. Ενοχοποιούνται άμεσες ορμονολογικές επιπτώσεις επί του ρινικού βλεννογόνου των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και των ορμονών που αναπτύσσονται στον πλακούντα, καθώς και έμμεσες επιπτώσεις των ορμονών επί αυτού, όπως αγγειακές διαταραχές. Δεν είναι διευκρινισμένο αν η ρινίτιδα της εγκύου, ευνοεί την ανάπτυξη κολπίτιδας. Σε μία μικρή προοπτική μελέτη ο Sobol και συν. (128) αναφέρουν ότι ενώ 61% των εγκύων είχαν ρινική συμφόρηση, μόνο ένα 3% από αυτές εκδήλωσε κολπίτιδα. Το ποσοστό αυτό είναι περίπου ίδιο με αυτό των μη εγκύων γυναικών από την ομάδα ελέγχου που εκδήλωσαν κολπίτιδα κατά την περίοδο της μελέτης. Επίσης και σε παλαιότερες αναφορές η επίπτωση της κολπίτιδας στις εγκύους κυμάνθηκε σε σχετικά χαμηλό ποσοστό της τάξης του 1,5% (129).

Επιπλέον στην CRS εμπλέκεται και η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, τα στοιχεία όμως σχετικά με την εξάπλωση της CRS σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό είναι πολύ περιορισμένα.

4-5-7 Τοπικοί παράγοντες

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη CRS ενοχοποιούνται ανατομικές παραλλαγές όπως πνευμάτωση της ηθμοειδούς οστεοκύστης, έκτοπο ηθμοειδές άγκιστρο και παρεκτόπιση του ρινικού διαφράγματος (130). Σύμφωνα με μερικές μελέτες που στηρίζουν την ανωτέρω άποψη, όλοι οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα παρουσιάζουν πάχυνση του ρινικού βλεννογόνου στην αξονική τομογραφία (131), ενώ είναι αποδεδειγμένο ότι τυχαία πάχυνση του ρινικού βλεννογόνου ανευρίσκεται σε περίπου ένα τρίτο του ασυμπτωματικού πληθυσμού (20). Οι Bolger και συν. (132) δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της CRS και των

ανατομικών ανωμαλιών της μύτης. Οι Holbrook και συν. επίσης δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ θολερότητας των παραρρινίων, ανατομικών μεταβολών και βαθμολόγησης των συμπτωμάτων (133). Επιπλέον σε ανασκόπηση που έγινε από τον Min και συν. (112), δεν βρέθηκε συσχέτισμός μεταξύ σκολίωσης του ρινικού διαφράγματος και CRS. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μελέτη που να ερευνά αν μία συγκεκριμένη ανωμαλία μπορεί από μόνη της να επηρεάσει την φυσιολογική παροχέτευση του ostiomeatal συμπλέγματος. Παρά το γεγονός ότι μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι ανατομικές παραλλαγές επιδρούν στην απόφραξη των πόρων (134), υπάρχουν πολλές μελέτες που δεικνύουν ότι μεταξύ των ασθενών με ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες και της ομάδας ελέγχου το ποσοστό των ανατομικών παραλλαγών είναι περίπου ίδιο (20,21,135). Η επίπτωση της σκολίωσης του ρινικού διαφράγματος στην CRS παραμένει αδιευκρίνιστη. Υπάρχει μια σειρά μελετών που καταδεικνύουν την έλλειψη σχέσης μεταξύ σκολίωσης ρινικού διαφράγματος και αυξημένης επίπτωσης χρόνιας ρινοκολπίτιδας (136,137). Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει μια κατοχυρωμένη μέθοδος για την αντικειμενική μέτρηση της σκολίωσης του διαφράγματος, ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι σκολιώσεις πέραν των 3mm από την μέση γραμμή προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ρινοκολπίτιδας (138,139), ενώ σε άλλες δεν τεκμηριώνεται ότι η κατάσταση αυτή επηρεάζει την ανάπτυξη της νόσου (21,137,140). Συνολικά δεν φαίνεται η ύπαρξη ανατομικών παραλλαγών στη μύτη να συσχετίζεται με την επίπτωση της CRS. Έχει παρατηρηθεί ότι τα ενοχλήματα από τα παραρρίνια υποχωρούν μετά από επέμβαση στη μύτη, το γεγονός όμως αυτό δεν αποτελεί απόδειξη ότι για τη νόσο ευθύνονται οι ανατομικές παραλλαγές.

Κατά την ανίχνευση του αιτιολογικού παράγοντα της CRS θα πρέπει πάντα να έχουμε υπόψη μας τις χρόνιες ρινοκολπίτιδες οδοντικής αιτιολογίας. Η συλλογή αξιόπιστων επιδημιολογικών στοιχείων σχετικά με την επίπτωση CRS οδοντικής αιτιολογίας δεν είναι δυνατή καθώς υπάρχει πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία γύρω από αυτό και κυρίως ανέκδοτες αναφορές.

4-5-8 Μικροοργανισμοί

4-5-8-1 Βακτήρια

Ο ρόλος των βακτηριδίων στην CRS δεν είναι ξεκάθαρος παρόλο που συχνά θεωρούμε ότι αυτή αποτελεί εξέλιξη μίας οξείας φλεγμονής. Πολλοί συγγραφείς έχουν περιγράψει τη μικροβιολογία της περιοχής του μέσου ρινικού πόρου και των παραρρινίων κόλπων, αποτελεί όμως πεδίο αντιπαράθεσης εάν και πιο από τα παθογόνα επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου.

Ο Bhattacharyya (2005) βρήκε ότι ανευρίσκονται τόσο αερόβια όσο και αναερόβια και στις δύο πλευρές, πάσχουσα και μη, ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα, γεγονός που δημιούργησε ερωτηματικά γύρω από τον ρόλο των βακτηριδίων στην ανάπτυξη χρόνιας ρινοκολπίτιδας (141). Τα αναερόβια είναι επικρατέστερα σε περιπτώσεις λοιμώξεων από οδοντικά προβλήματα.

Ο Arouja απομόνωσε από την περιοχή του μέσου ρινικού πόρου σε ασθενείς με CRS, αερόβια σε ποσοστό 86% και αναερόβια σε ποσοστό 8%. Οι πιο συχνοί μικροοργανισμοί ήταν *Staphylococcus aureus* (36%), *Staphylococcus coagulase negative* (20%) και *Streptococcus Pneumonia* (17%). Καλλιέργειες από την περιοχή του μέσου ρινικού πόρου και του γναθιαίου άντρου ανέδειξαν τα ίδια παθογόνα στο 80% των περιπτώσεων. Τα μικρόβια που απομονώθηκαν από υγιή άτομα ήταν *coagulase negative Staphylococcus* (56%), *S. Aureus* (39%) and *S. Pneumonia* (9%) (142).

Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι κατά την εξέλιξη της νόσου τα αερόβια και τα μη υποχρεωτικά αερόβια είδη σταδιακά αντικαθίστανται από αναερόβια (143,144). Αυτές οι αλλαγές μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι υπό την πίεση των αντιβιοτικών επιβιώνουν μόνο οι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί. Επίσης οι νέες συνθήκες που διαμορφώνονται, μείωση της μερικής πίεσης οξυγόνου και αύξηση της οξύτητας εντός των κόλπων ευνοούν την ανάπτυξη των αναερόβιων. Τέλος συχνά ανευρίσκονται πολυμικροβιακές αποικίες, παραμένει όμως αδιευκρίνιστη η συμμετοχή των διαφόρων παθογόνων στην εξέλιξη της νόσου. Πιστεύεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη υποτροπιάζουσας ρινοκολπίτιδας, η παρουσία ενδοκυττάρου *S. Aureus* σε επιθηλιακά κύτταρα του ρινικού βλεννογόνου. Αυτό αποδίδεται σε βακτηριακούς κλωνότυπους που εμφανίζονται ανθεκτικοί στην αντιμικροβιακή και χειρουργική θεραπεία (145).

4-5-8-2 Μύκητες

Στους παραρρίνιους κόλπους των ανθρώπων έχουν καλλιεργηθεί διάφοροι μύκητες (146). Αυτοί αποικούν το φυσιολογικό βλεννογόνο ή σχηματίζουν σαπροφυτικές κρούστες επί αυτού, ενώ η παρουσία τους γενικά δεν δημιουργεί προβλήματα. Μπορεί όμως να συνδέεται και με διάφορες παθολογικές εκδηλώσεις, οι οποίες κυμαίνονται από το μη διηθητικό μυκήτωμα μέχρι τις διηθητικές μορφές που είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικές για την κατάσταση της υγείας του ασθενή (147).

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον γύρω από την άποψη ότι για τις πιο συχνές μορφές μυκητιασικών φλεγμονών του βλεννογόνου της μύτης υπεύθυνα είναι τα αερομεταφερόμενα αντιγόνα μυκήτων. Το 1999 ανακοινώθηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με CRS εμφανίζουν στο ρινικό βλεννογόνο διήθηση με ηωσινοφιλα, ενώ ταυτόχρονα τεκμηριώνεται η παρουσία μυκήτων με ιστολογική ή καλλιέργεια (148). Ο ισχυρισμός αυτός βασίστηκε στο γεγονός ότι σε μία cohort μελέτη χρησιμοποιώντας μια νέα τεχνική καλλιέργειας, βρέθηκαν σε 202 από 210 (96%) ασθενείς με CRS θετικές καλλιέργειες για μύκητες.

Σε αυτούς τους ασθενείς δεν βρέθηκε αυξημένο ποσοστό υπερευαισθησίας τύπου I συγκριτικά με το ποσοστό που βρέθηκε στις ομάδες ελέγχου. Εξαιτίας των ανωτέρω είχε προταθεί η αλλαγή των προηγούμενα χρησιμοποιούμενων ονομασιών (αλλεργική χρόνια ρινοκολπίτιδα), με τον όρο «ηωσινοφιλική χρόνια ρινοκολπίτιδα». Χρησιμοποιώντας αυτή τη νέα τεχνική καλλιέργειας ανευρέθηκε το ίδιο ποσοστό θετικών καλλιεργειών για μύκητες και σε φυσιολογικούς ασθενείς (149).

Οι Pant και συν. υπέθεσαν ότι σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ηωσινοφιλία της βλέννης, η ειδική μυκητιασική ανοσία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη IgG3 και όχι IgE ανοσοσφαιρίνων, ανεξάρτητα από την ανεύρεση μυκήτων εντός αυτής. Δεν βρήκαν διαφορές μεταξύ της ομάδας με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ηωσινοφιλία της βλέννης και της ομάδας με αλλεργική μυκητιασική ρινοκολπίτιδα (150).

Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι για την ηωσινοφιλική φλεγμονή που παρατηρείται σε ορισμένα άτομα, μπορεί να είναι υπεύθυνοι μηχανισμοί στους οποίους δεν μεσολαβούν οι ανοσοσφαιρίνες IgE στα σπόρια των μυκήτων (151). Οι Shin και συν. βρήκαν ότι οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα είχαν μια υπερβολική TH1 και TH2 κυτταρική απάντηση στους συνήθεις αερομεταφερόμενους μύκητες και ειδικά στην *Alternaria*. Από την σύγκριση των διαφόρων ομάδων ασθενών και των ομάδων ελέγχου δεν προκύπτει αύξηση του ποσοστού των αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου I (152). Σε μία άλλη μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της μυκητίασης και των κλινικών παραμέτρων της χρόνιας ρινοκολπίτιδας ή της παρουσίας ηωσινοφιλίας (153), ενώ η χρήση ποσοτικού PCR ανέδειξε ένα ποσοστό 46% παρουσίας μυκήτων σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα συγκριτικά με μία ομάδα ελέγχου (154).

Με τη χρήση διάφορων τεχνικών μονιμοποίησης και καλλιέργειας, ταυτοποιήθηκε στις παραρρινίες κοιλότητες των ασθενών με κολπίτιδα ευρύ φάσμα μυκήτων (148,149).

Όπως συμβαίνει και με τα μικρόβια που απομονώνονται από τα παραρρίνια, έτσι και με τους μύκητες, η ανεύρεση τους δεν συνδέεται ούτε και συντηρεί αναγκαστικά νόσο στα παραρρίνια. Η τοπική ή συστηματική χρήση αντιμυκητιασικών δεν φαίνεται να προσφέρει σημαντική βοήθεια στους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (155,156).

4-5-9 «Οστεΐτιδα»- ο ρόλος του οστού

Σε ανατομικές περιοχές με χρόνια φλεγμονή συχνά αναγνωρίζονται στις αξονικές τομογραφίες περιοχές με αυξημένη οστική πυκνότητα και ανώμαλη πάχυνση του οστού, κατάσταση που θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δείκτη μιας χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας (157). Η επίπτωση της σοβαρής χρόνιας ρινοκολπίτιδας στα οστά κατά την αρχική φάση της λοίμωξης είναι η ελάττωση της πυκνότητας των οστέινων τοιχωμάτων του ηθμοειδούς λαβυρίνθου. Παρόλο που από έρευνες που έχουν γίνει σε ανθρώπους και πειραματόζωα μέχρι σήμερα δεν έχουν αναγνωριστεί μικρόβια στα οστέινα τοιχώματα, εντούτοις θεωρείται ότι η πάχυνση του οστού αποτελεί για αυτό σημείο φλεγμονής. Αυτή ακριβώς η φλεγμονή είναι δυνατόν να συντηρεί τη φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου (158).

Μελέτες σε κουνέλια απέδειξαν ότι κατά τη φλεγμονή ενός παραρρινίου κόλπου, όχι μόνο υπάρχει επινέμηση της φλεγμονής στο υποκείμενο οστό, αλλά επεκτείνεται διαμέσου των καναλιών του Havers στο παρακείμενο οστέινο τοίχωμα προκαλώντας αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές της χρόνιας οστεομυελίτιδας (159,160). Οι μεταβολές αυτές αν επαληθευθούν και σε ανθρώπους, θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τουλάχιστον εν μέρει τη σχετική ανθεκτικότητα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στη θεραπεία.

4-5-10 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Στον Καναδά (85) ενοχοποιήθηκε ο καπνός του τσιγάρου για τα υψηλότερα ποσοστά ρινοκολπίτιδας, κάτι όμως που δεν επιβεβαιώθηκε στην Κορέα σε μια έρευνα που αφορούσε όλη την επικράτεια (86). Στη ρινοκολπίτιδα παρατηρείται μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία για την οποία ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες που συνδέονται με το σύγχρονο τρόπο ζωής. Αρχικά είχε θεωρηθεί ότι η επίπτωση της CRS είναι υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλότερο εισόδημα (85). Υπάρχουν in vitro στοιχεία για την τοξικότητα των σωματιδίων της ατμόσφαιρας στο αναπνευστικό επιθήλιο, δεν υπάρχουν όμως αποδεικτικά στοιχεία για το ρόλο που μπορεί να έχουν αυτά ή και τοξίνες όπως το όζον στη CRS.

4-5-11 Ιατρογενείς παράγοντες

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της CRS δεν θα πρέπει να ξεχνάμε τους ιατρογενείς παράγοντες, καθώς μπορεί να είναι η αιτία για την αποτυχία μιας επέμβασης στις ρινικές κοιλότητες. Η αύξηση του αριθμού των βλεννογονοκληλών φαίνεται να σχετίζεται με τη διάδοση της ενδοσκοπικής χειρουργικής των παραρρινίων. Σε μία ομάδα 42 ασθενών με βλεννογονοκλήλη 11 είχαν υποβληθεί σε επέμβαση τα προηγούμενα δύο έτη πριν από την εκδήλωση της νόσου (161). Άλλη μία αιτία αποτυχίας της επέμβασης επί των παραρρινίων είναι η επιστροφή της βλέννας στο γναθιαίο άντρο δια μέσου μιας χειρουργικά διανοιγμένης αντροστομίας, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα εμμένουσας φλεγμονής στον κόλπο (162).

4-6 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Οι επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρονται στην επίπτωση των ρινικών πολυπόδων (NP) βασίζονται στη ρινική ενδοσκόπηση και/ή στη συμπλήρωση ειδικών ερωτηματολογίων. Μεγάλοι ρινικοί πολύποδες μπορεί να είναι ορατοί με πρόσθια ρινοσκόπηση, ενώ η ενδοσκόπηση απαιτείται για τη διάγνωση μικρότερων σε μέγεθος ρινικών πολυπόδων. Η ενδοσκόπηση της ρινός φαίνεται να αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη λεπτομερή αξιολόγηση της επίπτωσης των NP, καθώς δεν επιβεβαιώνεται πάντα η παρουσία NP μεταξύ των ασθενών που παραπονούνται ότι έχουν NP (165). Συνεπώς η αξιολόγηση των ρινικών πολυπόδων που βασίζεται μόνο στην απάντηση ερωτηματολογίων οδηγεί σε μία υπερεκτίμηση της επίπτωσης τους. Πρόσφατα μία ομάδα Γάλλων ειδικών ΩΡΛ επεξεργάστηκε ένα ειδικό διαγνωστικό ερωτηματολόγιο/ αλγόριθμο με 90% ευαισθησία και ειδικότητα (166).

Υπό το φως μίας επιδημιολογικής έρευνας, πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ ασυμπτωματικών ρινικών πολυπόδων ή προκλινικών περιπτώσεων και συμπτωματικών ρινικών πολυπόδων. Οι ασυμπτωματικοί πολύποδες μπορεί να είναι περιστασιακοί ή μόνιμοι και ως εκ τούτου να παραμένουν αδιάγνωστοι μέχρι να ανακαλυφθούν τυχαία σε μια εξέταση ρουτίνας. Από την άλλη πλευρά, συμπτωματικοί πολύποδες μπορεί να παραμείνουν αδιάγνωστοι είτε λόγω πλημμελούς ελέγχου του ασθενούς ή γιατί αυτοί δεν είναι ορατοί κατά την πρόσθια ρινοσκόπηση. Πράγματι ένα τρίτο των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες δεν ζητούν ιατρική βοήθεια για τα συμπτώματα από τη μύτη και τα παραρρίνια (167). Συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ζητούν ιατρική βοήθεια, αυτοί που την αναζητούν έχουν πιο εκτεταμένη ρινική πολυποδίαση, με μεγαλύτερη μείωση της μέγιστης ροής του εισπνεόμενου αέρα και επίσης μεγαλύτερη απώλεια της όσφρησης (168).

Σε μία μελέτη του πληθυσμού του Skovde της Σουηδίας, οι Johansson και συν. (165) ανέφεραν εξάπλωση των ρινικών πολυπόδων στο 2,7% του γενικού πληθυσμού. Στη μελέτη αυτή οι ρινικοί πολύποδες διαγνώστηκαν με ενδοσκόπηση και ήταν πιο συχνοί στους άνδρες (2,2 προς 1), στους ηλικιωμένους (5% σε ηλικίες από 60 και άνω) και στους ασθματικούς. Σε μία έρευνα που αφορούσε όλη την επικράτεια στην Κορέα η συνολική επίπτωση των ρινικών πολυπόδων διαγνωσμένων με ενδοσκόπηση ήταν της τάξης του 0,5% του γενικού πληθυσμού (136). Σε μία έρευνα που έγινε στη Φιλανδία με ταχυδρομική αποστολή ενός ερωτηματολογίου, οι Hedman και συν. (32) βρήκαν ότι το 4,3% των ενηλίκων απάντησε θετικά στο ερώτημα αν είχαν ποτέ διαγνωστεί πολύποδες στη μύτη τους. Χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο εξειδικευμένο για τη νόσο, οι Klossek και συν. (167) ανέφεραν ότι στη Γαλλία η επίπτωση της νόσου ανέρχεται στο 2,1%. Από μελέτες που έχουν γίνει με αυτοψία και με πρόσθια ρινοσκόπηση η εξάπλωση της νόσου ανέρχεται στο 2% (169). Μετά από αφαίρεση ολόκληρου του τμήματος των ηθμοειδών κυψελών σε 5 από 19 πτώματα αναγνωρίστηκε η παρουσία ρινικών πολυπόδων (170), ενώ σε 31 αυτοψίες που συνδύαζαν ενδοσκόπηση με ενδοσκοπική χειρουργική, τέτοιου τύπου βλάβες ανευρέθηκαν σε ποσοστό 42% (171). Οι Larsen και Tos διενήργησαν τρεις μελέτες με αυτοψία με μέση ηλικία που κυμάνθηκε μεταξύ των 70 και 79 ετών. Από αυτές τις πτωματικές μελέτες προκύπτει ότι ένας σημαντικός αριθμός πασχόντων από ρινικούς πολύποδες δεν νοιώθει την ανάγκη να ζητήσει ιατρική βοήθεια ή ότι η διάγνωση των ρινικών πολυπόδων συχνά διαφεύγει της προσοχής των γιατρών.

Θεωρείται ότι ένα ποσοστό μεταξύ 0,2 και 1% του πληθυσμού θα εκδηλώσει σε κάποια φάση της ζωής του ρινικούς πολύποδες (172). Σε μία προοπτική μελέτη οι Larsen και Tos (173) βρήκαν ότι η επίπτωση της συμπτωματικής ρινικής πολυποδίασης κυμάνθηκε στο 0.86 και 0,39 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, ανά χίλιους ασθενείς, ανά έτος. Η επίπτωση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, φτάνοντας σε ηλικίες μεταξύ των 50 -59 ετών στο ανώτατο

όριο του 1,68 και 0,82 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, ανά χίλιους ασθενείς, ανά έτος. Στις ΗΠΑ το 1977 σε μία ανασκόπηση στοιχείων, 5000 ασθενών από νοσοκομεία και αλλεργιολογικά ιατρεία, βρέθηκε ότι η εξάπλωση των ρινικών πολυπόδων ήταν της τάξης του 4,2% (174), με μεγαλύτερη εξάπλωση (6,7%) στους ασθματικούς ασθενείς.

Γενικά οι ρινικοί πολύποδες προσβάλλουν και τα δυο φύλα και γίνονται πιο συχνοί σε μεγαλύτερες ηλικίες (167,175-178). Η μέση ηλικία αρχικής εκδήλωσης της νόσου είναι τα 42 έτη, δηλαδή 7 χρόνια αργότερα από τη μέση ηλικία εκδήλωσης του άσθματος (179,181). Οι ρινικοί πολύποδες είναι σπάνιοι σε ηλικίες κάτω των είκοσι ετών (182) ενώ, εκτός από το δείγμα που μελέτησε ο Settignano (174) και ο Klossek (167), είναι πιο συχνοί στους άνδρες από ότι είναι στις γυναίκες (32,173,183).

4-7 Παράγοντες που συνδέονται με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

4-7-1 Αλλεργία

Ένα ποσοστό 0,5-4,5% των ατόμων με αλλεργική ρινίτιδα έχουν ρινικούς πολύποδες (34,35,184), ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό του φυσιολογικού πληθυσμού (172). Στα παιδιά η εξάπλωση των ρινικών πολυπόδων είναι της τάξης του 0,1% (34). Σε ασθενείς με αλλεργία ο Kern βρήκε ρινικούς πολύποδες σε ποσοστό 25,6% ενώ το ποσοστό στην ομάδα ελέγχου κυμάνθηκε στο 3,9% (185). Από την άλλη πλευρά η εξάπλωση της αλλεργίας σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες κυμάνθηκε από το 10% (186) στο 54% (187) και έως το 64% (188). Υπάρχουν μελέτες που συνδέουν τους ρινικούς πολύποδες με αυξημένη επίπτωση ατοπίας, ενώ αντίθετα υπάρχουν άλλες μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν κάτι τέτοιο (34,184,189-191). Πρόσφατα οι Bachert και συν. (192) βρήκαν στους ρινικούς πολύποδες μία σχέση μεταξύ επιπέδων ολικής - ειδικής IgE και ηωσινοφιλικής διήθησης. Τα ευρήματα αυτά δεν συνδυάζονταν με τα ευρήματα από τις δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού. Παρόλο που τα δερματικά τεστ για τροφική αλλεργία είναι αναξιόπιστα, μεταξύ των ασθενών με ρινικούς πολύποδες 70% (193) και 81% (194) είχαν θετικές δερματικές δοκιμασίες για τροφική αλλεργία, ποσοστό που δεν υπερέβαινε το 34% και 11% αντίστοιχα στο φυσιολογικό πληθυσμό. Βάσει της συμπλήρωσης ειδικών ερωτηματολογίων τροφική αλλεργία ανευρίσκεται σε ποσοστό 22% (167) και 31% (177) ασθενών με ρινικούς πολύποδες, το οποίο είναι σημαντικά υψηλότερο από αυτό των ομάδων ελέγχου (167). Σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, οι Pang και συν. βρήκαν υψηλότερο ποσοστό θετικών δερματικών δοκιμασιών για τροφική αλλεργία 81%, συγκριτικά με το 11% μίας μικρής ομάδας ελέγχου (194). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος της τροφικής αλλεργίας στην έναρξη και εξάπλωση των ρινικών πολυπόδων.

4-7-2 Άσθμα

Σε μία υποομάδα ασθενών, συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό είναι συνδεδεμένα με την παρουσία ρινικών πολυπόδων (195). Αναπνευστική δυσχέρεια και λαχάνιασμα παρουσιάζονται στο 31% και 42% ασθενών με ρινικούς πολύποδες, ενώ παρουσιάζουν άσθμα σε ποσοστό 26%, συγκριτικά με το 6% των ομάδων ελέγχου που έχουν τα ίδια ευρήματα (167). Εναλλακτικά, 7% των ασθματικών ασθενών έχουν ρινικούς πολύποδες (34), με επικράτηση της τάξης του 13% για το μη ατοπικό άσθμα (δερματικά τεστ και ολική και ειδική IgE αρνητικά) έναντι του 5% για το ατοπικό άσθμα (182). Η καθυστερημένη έναρξη του άσθματος συνδέεται με την ανάπτυξη ρινικών πολυπόδων σε ποσοστό 10-15% (34). Μεταξύ των ασθενών με άσθμα και χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες, το άσθμα εκδηλώνεται πρώτα σε ποσοστό 69%. Οι ρινικοί πολύποδες απαιτούν διάστημα από 9 έως 13 χρόνια για να αναπτυχθούν, ενώ απαιτούνται μόνο δύο χρόνια για τους ασθενείς με άσθμα

και υπερευαισθησία στην ασπιρίνη (196). Ποσοστό 10% εμφανίζουν τις δύο νόσους ταυτόχρονα, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό αναπτύσσει πρώτα πολύποδες και αργότερα άσθμα (μεταξύ 2 και 12 ετών) (175). Γενικά στους άνδρες η εξάπλωση των ρινικών πολυπόδων είναι διπλάσια από ότι στις γυναίκες, ενώ στους πάσχοντες από ρινικούς πολύποδες και άσθμα τα ποσοστά αυτά αντιστρέφονται. Οι γυναίκες με ρινικούς πολύποδες έχουν 1,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ασθματικές και επίσης έχουν 2,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα (178).

4-7-3 Υπερευαισθησία στην ασπιρίνη

Μεταξύ των ασθενών με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, 36-96% έχουν χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (35,182,197-202), ενώ ποσοστό έως 96% παρουσιάζουν ακτινολογικές μεταβολές στους παραρρινίους κόλπους (203). Οι ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, άσθμα και ρινικούς πολύποδες δεν είναι συνήθως ατοπικοί και η επίπτωση της νόσου αυξάνεται μετά την ηλικία των 40 ετών.

Τα παιδιά από γονείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, άσθμα και ρινικούς πολύποδες, έχουν ρινικούς πολύποδες και ρινοκολπίτιδα συχνότερα από τα παιδιά των ομάδων ελέγχου (204). Αναφορικά με τους κληρονομικούς παράγοντες, ο HLA A1/B8 φαίνεται να έχει υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς με άσθμα και υπερευαισθησία στην ασπιρίνη (205), παρόλο που οι Klossek και συν. δεν βρήκαν διαφορά στο γονιδίωμα 10.033 ασθενών. Ο Zhang βρήκε ότι στην πλειονότητα των ασθενών με ρινικούς πολύποδες και υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, ανευρίσκονται IgE αντισώματα για εντεροτοξίνες (206).

4-7-4 Γενετική προδιάθεση για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Παρόλο που οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των ρινικών πολυπόδων παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, εντούτοις υπάρχουν αναφορές για πιθανή υποκείμενη γενετική προδιάθεση. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται από ορισμένες γενετικές μελέτες και από κλινικά στοιχεία. Στο κεφάλαιο αυτό δεν συμπεριλαμβάνεται η παρουσία ρινικών πολυπόδων σε ασθενείς με κυστική ίνωση (CF), η οποία ως γνωστόν είναι μία συστηματική κληρονομική νόσος με γενετικές μεταβολές, που εκδηλώνεται με την αδυναμία του χλωρίου να διέλθει δια μέσου των μεμβρανών, αφυδατώνοντας τις εκκρίσεις.

4-7-4-1 Οικογενειακές μελέτες και μελέτες διδύμων

Η παρατήρηση ότι συχνά ανευρίσκονται ρινικοί πολύποδες μεταξύ των μελών μίας οικογένειας, είναι ενδεικτική ύπαρξης ενός κληρονομικού παράγοντα ή μπορεί να οφείλεται στην από κοινού έκθεση σε ένα περιβαλλοντικό ερεθιστικό παράγοντα. Σε μία μελέτη που έγινε από τους Rugina και συν. (177) σε 224 ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, περισσότεροι από τους μισούς (52%), είχαν θετικό ιστορικό ρινικών πολυπόδων. Η παρουσία των ρινικών πολυπόδων έπρεπε να είναι διαγνωσμένη από ΩΡΛ ή οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν χειρουργηθεί προηγούμενα για το λόγο αυτό. Οι Greisner και συν. (86) σε ένα μικρότερο δείγμα ενήλικων ασθενών (n=50) με ρινικούς πολύποδες ανέφεραν οικογενειακή εμφάνιση της νόσου σε ποσοστό (14%).

Μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους δεν καταδεικνύουν υποχρεωτική ανάπτυξη ρινικών πολυπόδων και στους δύο, το οποίο σημαίνει ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν την επίπτωση των ρινικών πολυπόδων (207,208). Ρινικοί πολύποδες έχουν περιγραφεί σε μονοζυγωτικούς διδύμους, αξιολογώντας όμως την επίπτωση της νόσου, το εύρημα αυτό θα πρέπει να θεωρείται σπάνιο (209).

4-7-4-2 Ανάλυση γονιδιακών συνδέσεων και σχετικές μελέτες

Στη βιβλιογραφία ορισμένες μελέτες κατάφεραν να συνδέσουν συγκεκριμένους φαινότυπους ρινικών πολυπόδων με πιθανούς γονιδιακούς πολυμορφισμούς. Οι Karjalainen και συν. ανέφεραν ότι άτομα με μονήρη G-με-T πολυμορφισμό στην exon 5 στο +4845 του γονιδίου που κωδικοποιεί την IL-1α (IL-1A), βρέθηκαν να έχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ρινικών πολυπόδων συγκριτικά με άτομα με κοινό G/G γονότυπο (210). Σε μία άλλη μελέτη στον πληθυσμό της Κορέας, ο πολυμορφισμός της IL-4 (IL-4/-590 C-T), εν δυνάμει καθοριστικής της τύπου IgE αλλεργικής νόσου, βρέθηκε να συνδέεται με προστατευτικούς μηχανισμούς ενάντια στους ρινικούς πολύποδες (211).

Μεγάλος αριθμός μελετών που συνδέονται με τη γενετική βρήκαν σύνδεση μεταξύ ορισμένων αλληλιών HLA (human leukocyte antigen) και των ρινικών πολυπόδων. HLA είναι το γενικό όνομα μιας ομάδας γονιδίων στην περιοχή του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στο χρωμόσωμα 6 που κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες των αντιγόνων επιφανείας της επιφάνειας των κυττάρων.

Οι Luxenberger και συν. (212) ανέφεραν μια σχέση μεταξύ HLA-A74 και ρινικών πολυπόδων, ενώ οι Molnar –Gabor και συν. (213) ανέφεραν ότι τα άτομα που φέρουν τον αλλότυπο HLA-DR7-DQA1*0201 και HLA-DR7-DQB1*0202 έχουν δύο με τρεις φορές αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ρινικούς πολύποδες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ρινικών πολυπόδων μπορεί να είναι 5,53 φορές υψηλότερος σε άτομα με αλλότυπο HLA-DQA1*0201-DQB1*0201 (214). Πέραν των αλληλιών HLA που βρέθηκε να επηρεάζουν την ανάπτυξη των ρινικών πολυπόδων, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και η εθνικότητα του πάσχοντος. Στο Μεξικάνικο πληθυσμό Mestizo, βρέθηκε υψηλή συχνότητα αλληλιών HLA-DRB1*03 και HLA-DRB1*04 σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες συγκριτικά με τις υγιείς ομάδες (215).

4-7-4-3 Πολλαπλή έκφραση γονιδίων στους ρινικούς πολύποδες

Η ανάπτυξη και συντήρηση της φλεγμονής του ρινικού βλεννογόνου σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες είναι συνδεδεμένη με πολλά γονίδια και εν δυνάμει με τον πολυμορφισμό απλών νουκλεοτιδίων (SNPs). Τα παράγωγα αυτών των γονιδίων καθορίζουν την ανάπτυξη διαφόρων νόσων, όπως τροποποίηση της ανοσίας ή της παθολογίας του ανοσοποιητικού, ανάπτυξη διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων (λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα), ενεργοποίηση και μετανάστευση αυτών, έκφραση συγκολλητικών κυττάρων, σύνθεση κυτοκινών, ανάπτυξη υποδοχέων της επιφάνειας των κυττάρων και τέλος καθορίζουν διαδικασίες που ελέγχουν την ίνωση και την αλλαγή της δομής του επιθηλίου.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες που ασχολούνται με το γονιδιακό προφίλ των ρινικών πολυπόδων συμπεριλαμβανομένου του ρεπερτορίου των ευάλωτων σε συγκεκριμένα νοσήματα γονιδίων ή των γενοτυπικών δεικτών. (Πίνακας 4-1). Με την ανάπτυξη της τεχνικής microassay μπορεί να ερευνηθεί το προφίλ πάνω από 10,000 γνωστών και καινούργιων γονιδίων. Μία πρόσφατη μελέτη σε ιστούς ρινικών πολυπόδων έδειξε ότι 192 γονίδια ήταν υπερρυθμισμένα κατά το διπλάσιο τουλάχιστον και ότι 156 γονίδια ήταν υπορυθμισμένα κατά τουλάχιστον 50%, συγκριτικά με το βλεννογόνο του σφηνοειδούς κόλπου (216). Σε μία άλλη μελέτη (217) χρησιμοποιήθηκε η τεχνική microarray για να ερευνηθεί το προφίλ 491 γονιδίων ρινικών πολυπόδων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 87 γονίδια είχαν εκφραστεί διαφορετικά στο ανοσοσυνδεδεμένο γονιδιακό προφίλ των ρινικών πολυπόδων, ενώ 15 γονίδια εκφράστηκαν διαφορετικά και στους ρινικούς πολύποδες και στο βλεννογόνο ελέγχου (ρινικές κόγχες). Τα φαινομενικά αντικρουόμενα αυτά συμπεράσματα αποδίδονται στην ετερογένεια των φλεγμονωδών κυττάρων εντός των ρινικών πολυπόδων, καθώς και στις διαφορές στο

σχεδιασμό των μελετών και στην ανάλυση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον στις περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες μένει ακόμα να καθοριστεί η πρακτική σημασία της ανώμαλης έκφρασης των γονιδίων, σχετικά με την παθογένεση των ρινικών πολυπόδων.

Η έκφραση των παραγώγων των γονιδίων ρυθμίζεται σε πολλά επίπεδα, όπως κατά την διάρκεια της αντιγραφής, την πορεία του mRNA, τη μετάφραση, τη φωσφορλίωση και την εκφύλιση τους. Παρόλο που μερικές μελέτες κατάφεραν να δείξουν συγκεκριμένο πολυμορφισμό και γονότυπο στους ρινικούς πολύποδες, τα σημερινά στοιχεία παρουσιάζονται ακόμα διχασμένα. Όπως συμβαίνει με πολλά συνηθισμένα ανθρώπινα νοσήματα, κληρονομούμενες γενετικές μεταβολές φαίνεται να είναι καθοριστικές, όμως σε μεγάλο βαθμό είναι ακόμα ανεξήγητες. Στο μέλλον απαιτούνται μελέτες που θα ταυτοποιήσουν τα γονίδια-κλειδιά για την ανάπτυξη και το σχηματισμό των ρινικών πολυπόδων και που θα ερευνήσουν τις σχέσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν αυτήν τη νόσο. Η αναγνώριση των υπεύθυνων γονιδίων και των παραλλαγών τους στους ρινικούς πολύποδες είναι σημαντική για τη βελτίωση της πρόληψης, της διάγνωσης και της θεραπείας των ρινικών πολυπόδων.

4-7-5 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Αδιευκρίνιστος παραμένει ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες. Από τον έλεγχο του επαγγελματικού και οικογενειακού περιβάλλοντος των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες δεν προέκυψαν διαφορετικά στοιχεία όσον αφορά την επίπτωση της νόσου (177). Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η επίπτωση των ρινικών πολυπόδων είναι μικρότερη σε καπνιστές συγκριτικά με μια τυχαία ομάδα ασθενών (15% έναντι 35%) (177), ενώ σε μία άλλη μελέτη συσχετίστηκε η χρήση ξυλόσομπας, ως κύρια πηγή θερμότητας, με την ανάπτυξη ρινικών πολυπόδων (218).

4-8 Επιδημιολογικοί και προδιαθεσικοί παράγοντες ρινοκολπίτιδας σε παιδιά

4-8-1 Επιδημιολογία

Σχετικά με την επιδημιολογία υπάρχουν λίγες προοπτικές μελέτες (Πίνακας 4.1). Η πρώτη διαμήκης μελέτη έγινε από τους Maresh και Washburn (219) που παρακολούθησαν 100 υγιή παιδιά από την γέννηση έως την εφηβεία παρακολουθώντας το ιστορικό, κάνοντας φυσική εξέταση και προσθιοπίσθια ακτινογραφία των παραρρινίων, τακτικά τέσσερις φορές το χρόνο. Σε ένα παιδί η απλή προσθιοπίσθια ακτινογραφία των παραρρινίων δίνει πληροφορίες μόνο για τους γναθιαίους κόλπους. Υπήρξε ένα σχετικά σταθερό ποσοστό (30%) παθολογικών ιγμορείων στα φιλμ που ελήφθησαν μεταξύ πρώτου και έκτου έτους ηλικίας. Στις ηλικίες μεταξύ 6 και 12 ετών το ποσοστό αυτό πέφτει σταθερά στο 15%. Διαφορές στο μέγεθος των κόλπων αναγνωρίζονται συχνά, χωρίς όμως να συνδέονται με τις φλεγμονές. Όταν προϋπήρχε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού κατά τις προηγούμενες 2 εβδομάδες, ποσοστό μικρότερο του 50% εμφάνιζε καθαρούς παραρρινίους κόλπους. Η αμυγδαλεκτομή δεν είχε εμφανή επίπτωση στην απεικόνιση των παραρρινίων κόλπων.

Με την εισαγωγή της αξονικής τομογραφίας κατέστη σαφές ότι σε ένα παιδί η καταρροή δεν οφείλεται μόνο σε απλή ρινίτιδα ή υπερτροφία των αδenoειδών, αλλά σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται και σε φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων. Σε μία μελέτη με αξονική τομογραφία σε παιδιά με ιστορικό χρόνιας πυώδους ρινόρροιας και ρινικής απόφραξης, σε ποσοστό 64% υπάρχει συμμετοχή στη φλεγμονή και των παραρρινίων κόλπων (220). Σε μία μελέτη με μαγνητική τομογραφία σε παιδιά χωρίς αποκλειστικά ΩΡΛ προβλήματα (87), βρέθηκε ότι η

συνολική επίπτωση των συμπτωμάτων κολπίτιδας ήταν της τάξης του 45%. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 50% αν συνυπάρχει ιστορικό ρινικής απόφραξης, στο 80% όταν κατά την πρόσθια ρινοσκόπηση συνυπάρχει αμφοτερόπλευρο οίδημα του βλεννογόνου, στο 81% μετά από μια πρόσφατη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και τέλος στο 100% εάν υπάρχουν πυώδεις εκκρίσεις. Ο Kristo και συν. σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία σε 24 μαθητές βρήκαν παρόμοιο συνολικό ποσοστό (50%) ανωμαλιών (221). Η μελέτη τους περιλάμβανε επανεκτίμηση μετά από 6 έως 7 μήνες και βρήκαν ότι τα μισά από τα απεικονιστικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία είχαν βελτιωθεί ή αποκατασταθεί πλήρως χωρίς καμία παρέμβαση.

Από όλες αυτές τις μελέτες που έχουν γίνει, φαίνεται ότι σε μικρότερα παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα υπάρχει τάση αυτόματης αποκατάστασης μετά την ηλικία των 6 έως 8 ετών. Η τάση αυτή της μείωσης της εξάπλωσης της νόσου σε μεγαλύτερα παιδιά επιβεβαιώνεται από κλινικές μελέτες που έχουν γίνει και από άλλους συγγραφείς (223).

Πίνακας 4-1. Αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης ρινοκολπίτιδας σε παιδιά

Συγγραφέας/ Έτος	Ομάδα ελέγχου	Αξιολόγηση	Αποτελέσματα	Συμπέρασμα
Maresh, Washburn 1940 (175)	100 υγιή παιδιά Από τη γέννηση έως την εφηβεία	ΩΡΛ εξέταση Προσθιοπίσθια Α/α των κόλπων	Συνολικά 30% παθολογικοί κόλποι, >50% παθολογικοί κόλποι με προηγούμενη λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού τις τελευταίες 2 εβδομάδες	Μεγάλο ποσοστό της παθολογίας μπορεί να έχει υπό/υπερεκτιμηθεί εξαιτίας της εξεταστικής μεθόδου.
Bagatsch 1980 (176)	24000 παιδιά στην περιοχή Rostock, παρακολούθηση για 1 έτος.		Μία ή περισσότερες URI ανά έτος 0-2 ετών :84% 4-6 ετών :74% >7 ετών : 80%	

4-8-2 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Αυτοί περιλαμβάνουν ημερήσια φροντίδα (224,225), ρινική απόφραξη και παθητικό κάπνισμα (226-228). Ο θηλασμός δεν φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στη ρινοκολπίτιδα (229,230). Στο Σάο Πάολο η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι συνδεδεμένη με υψηλότερη επίπτωση ρινίτιδας, κολπίτιδας και λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και αυτό τεκμηριώνεται από τον έλεγχο 1000 παιδιών αστικών περιοχών και 1000 άλλων από αγροτικές περιοχές (231). Τα παιδιά με αμυγδαλίτιδα ή μέση ωτίτιδα είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν κολπίτιδα από ότι τα παιδιά χωρίς τις υποτιθέμενες αυτές ανοσολογικές διαταραχές (232). Η χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι πιο συχνή σε παιδιά με δυσλειτουργία του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου λόγω κυστικής ίνωσης (συχνά με ρινικούς πολύποδες) ή πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών και σε αυτά με ανοσολογική ανεπάρκεια (233). Μεταξύ των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα, οι ετεροζυγώτες του γονιδίου για την κυστική ίνωση εμφανίζονται πιο συχνά από το αναμενόμενο, οδηγώντας στην υπόθεση ότι αυτό μπορεί να αποτελεί ένα προδιαθεσικό παράγοντα (234). Στα παιδιά αναγνωρίζονται συχνά ανωμαλίες του πλαγίου ρινικού τοιχώματος, δεν σχετίζονται όμως με τις ρινοκολπίτιδες (235).

4-9 Συμπέρασμα

Μια επισκόπηση της διαθέσιμης σήμερα βιβλιογραφίας, αναδεικνύει την έλλειψη ικανοποιητικών πληροφοριών γύρω από την επιδημιολογία της ARS και της CRS με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες, ειδικά στις χώρες της Ευρώπης και επισημαίνει την ανάγκη για μια

ευρείας κλίμακας επιδημιολογική μελέτη σχετικά με την εξάπλωση και την επίπτωση της νόσου. Μόνο με τη χρήση συγκεκριμένων ορισμών για την ARS, την CRS και τους ρινικούς πολύποδες και καλά διευκρινισμένων κριτηρίων εισαγωγής σε επιδημιολογικές έρευνες, θα καταστεί δυνατή η συλλογή αξιόπιστων επιδημιολογικών στοιχείων για τη φυσική εξέλιξη της CRS και των ρινικών πολυπόδων, καθώς και η επίδραση σε αυτές γενετικών παραγόντων, του πολιτισμικού υπόβαθρου και των παραγόντων που συνδέονται με την εκδήλωση της νόσου. Οι μελέτες αυτές είναι αναγκαίο να γίνουν προκειμένου να υπάρξει σημαντική πρόοδος στη διαγνωστική και θεραπευτική στρατηγική των προσβεβλημένων ασθενών.

5. Μηχανισμοί φλεγμονής σε οξείες και χρόνιες ρινοκολπίτιδες με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες

5-1 Εισαγωγή

Οι ρινοκολπίτιδες είναι μία ετερογενής ομάδα νοσημάτων με διαφορετικές υποκείμενες αιτιολογίες και παθογενετικούς μηχανισμούς και μπορεί πραγματικά να αντιπροσωπεύει μία ομπρέλα κάτω από την οποία καλύπτονται διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει κατανοητό αν η οξεία υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα μεταπίπτει υποχρεωτικά σε χρόνια, η οποία στη συνέχεια μπορεί να αποτελεί έναυσμα για την ανάπτυξη πολυπόδων ή αν αυτές οι δύο νοσολογικές οντότητες αναπτύσσονται ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Κάθε τι που αναφέρεται ως ρινοκολπίτιδα σημαίνει «φλεγμονή της ρινός και των παραρρινίων», όμως για διδακτικούς λόγους και μελλοντικές κλινικές και ερευνητικές ανάγκες είναι επιθυμητή η διαφοροποίηση των νοσολογικών οντοτήτων. Για τους παραπάνω λόγους υπάρχει διαχωρισμός μεταξύ οξείας (ARS), χρόνιας ρινοκολπίτιδας (CRS) χωρίς πολύποδες και ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες (NP) και πρέπει να παραλειφθεί ένα ασθενώς καθορισμένο γκρουπ «υπερπλαστικής χρόνιας ρινοκολπίτιδας», το οποίο πιθανώς να περιλαμβάνεται στη CRS ή να αντιπροσωπεύει μια επικάλυψη μεταξύ CRS και NP.

5-2 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Η παθοφυσιολογία της ARS παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητη εξαιτίας της δυσκολίας να ληφθούν δείγματα βλεννογόνου κατά τη διάρκεια της νόσου. Υπάρχουν πολλά πειραματικά μοντέλα, τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, σχετικά με την ιογενή ρινοκολπίτιδα (236,238), όμως υπάρχουν λίγα που να αφορούν τις μικροβιακές λοιμώξεις. Το κοινό κρυολόγημα συχνά αποδίδεται σε ευκαιριακές μικροβιακές λοιμώξεις που αποδίδονται σε μηχανικές και κυτταρικές βλάβες του αμυντικού μηχανισμού του επιθηλίου. Συχνά περιγράφονται δύο φάσεις αντίδρασης: μία μη ειδική φάση κατά την οποία η βλέννη και τα περιεχόμενα της (λυσοζύμη, defensin) διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο και μία δεύτερη φάση που περιλαμβάνει την ανοσολογική απάντηση και τη φλεγμονώδη αντίδραση. Τα συμπτώματα του κοινού κρυολογήματος έχουν συνήθως βραχεία διάρκεια με μέγιστη βαρύτητα στις 48 ώρες. Η διάρκεια της μικροβιακής λοίμωξης φαίνεται να είναι μακρύτερη. Μερικές προηγούμενες μελέτες επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση και συνεργασία των ιών και των μικροβίων, π.χ. Influenza A virus και Στρεπτοκοκκική λοίμωξη, HRV-14 και S. Pneumonia (239). Ο μηχανισμός αυτής της επιλοίμωξης μπορεί να έχει σχέση με το διπλασιασμό των ιών ο οποίος αυξάνει την βακτηριακή συγκόλληση. Παρόλα αυτά ο Rhinovirus, η πιο συχνή αιτία του κοινού κρυολογήματος, δεν συνδέεται με μείζονα επιθηλιακή καταστροφή ή ανοσοκαταστολή. Μπορεί να σχετίζεται ένας αρχικός μηχανισμός που περιλαμβάνει την απελευθέρωση IL-6 και IL-8 και υπερέκφραση των ICAM.

5-2-1 Ιστοπαθολογία: φλεγμονώδη κύτταρα και μεσολαβητές

Από απλές περιγραφές περιστατικών ή απλές μελέτες που περιλάμβαναν 10 ασθενείς με επιπλοκές, στο βλεννογόνο και τα υγρά των παραρρινίων βρέθηκαν κυρίως ουδετερόφιλα (240). Τα επιθηλιακά κύτταρα αποτελούν το πρώτο ηθμό που έρχεται σε επαφή με τους ιούς και τα μικρόβια. Αυτά απελευθερώνουν και εκφράζουν διάφορους μεσολαβητές και υποδοχείς προκειμένου να ενεργοποιηθούν διάφοροι μηχανισμοί απομάκρυνσης των ιών. Πρόσφατα σε μελέτες σε κουνέλια, με τεχνητή μικροβιακή ρινοκολπίτιδα (Ψευδομονάδα) προτάθηκε η αξιολόγηση των Biofilms (241).

5-2-1-2 Κοκκιοκύτταρα

Τα ουδετερόφιλα είναι υπεύθυνα για την πρωτεολυτική δράση που οφείλεται στην πρωτεάση (244). Σε *in vitro* ρινοκολπίτιδα που οφείλεται στο *S. pneumoniae* τα λευκά αιμοσφαίρια παράγουν γαλακτικό οξύ (245). Τα ουδετερόφιλα αποτελούν την πηγή για την IL-8 και τον παράγοντα TNF-alpha (246).

5-2-1-3 Τ λεμφοκύτταρα

Κατά τη διάρκεια ARS αυτά ενεργοποιούνται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως IL-1β, IL-6 και TNF-alpha (247). Πειραματικά βρέθηκε ότι σε αλλεργικά ποντίκια τα TH2 φαίνονται ενεργά στην αυξημένη απάντηση προς το *S. Pneumoniae* (236).

5-2-1-4 Κυτοκίνες

Κατά την οξεία ρινοκολπίτιδα δείγματα βλεννογόνου από το γναθιαίο κόλπο (n=10) έδειξαν σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση IL-8 συγκριτικά με τα δείγματα 7 φυσιολογικών ατόμων (240). Η IL-8 ανήκει στην ομάδα των CXC χημειοκινών και είναι μία πρωτεΐνη ισχυρά χημειοτακτική για τα ουδετερόφιλα, η οποία παράγεται διαρκώς στο ρινικό βλεννογόνο (247). Παρόμοια χωρίς ιδιαίτερη σημασία αποτελέσματα προκύπτουν για την IL-1β, IL-6, ενώ άλλες κυτοκίνες όπως οι GM-CSF, IL-5 και IL-4 δεν εμφάνιζαν αυξημένη δραστηριότητα. Σε μία άλλη μελέτη επιβεβαιώνεται ότι ορισμένες ειδικές κυτοκίνες εμπλέκονται στην ARS (IL-12, IL-4, IL-10, IL-13) (248). Πρόσφατα, στα ρινικά εκπλύματα ατόμων με ARS βρέθηκε αυξημένη περιεκτικότητα IL-8 και TNF-alpha συγκριτικά με ομάδες ελέγχου και άτομα με αλλεργική ρινίτιδα (246). Στην ARS το πρότυπο των κυτοκινών είναι παρόμοιο με αυτό των εκπλυμάτων ατόμων προσβεβλημένων από ιογενή ρινίτιδα (249).

5-2-1-5 Συγκολλητίνες

Οι ανθρώπινοι ρινοϊοί χρησιμοποιούν ως υποδοχείς διακυτταρικές συγκολλητίνες τύπου (ICAM1) (250). Η έκφραση των συγκολλητικών μορίων των κυττάρων ενεργοποιείται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (251).

5-2-1-6 Νευρομεσολαβητές

Στην ARS ο ρόλος του νευρικού συστήματος δεν είναι τεκμηριωμένος αλλά πιθανώς χρειάζεται περαιτέρω έρευνα (252). Οι αντιδράσεις του ανθρώπινου νευράξονα θεωρούνται ως μηχανισμοί άμεσης προστασίας και άμυνας του βλεννογόνου δεν έχουν γίνει όμως ειδικές μελέτες κατά την διάρκεια της ARS (253).

5-3 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

5-3-1 Ιστοπαθολογία και φλεγμονώδη κύτταρα

Σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση ελήφθησαν υγρά από τους κόλπους και τα φλεγμονώδη κύτταρα που βρέθηκαν ήταν κυρίως ουδετερόφιλα, όπως και στην οξεία ρινοκολπίτιδα, μπορεί όμως να υπάρχει και μικρός αριθμός ηωσινοφίλων, μαστοκυττάρων και βασεόφιλων (254,255). Στη χρόνια ρινοκολπίτιδα ο υποβλεννογόνιος ιστός χαρακτηρίζεται από πάχυνση της βασικής μεμβράνης, υπερπλασία των λαγηνοειδών κυττάρων, υποεπιθηλιακό οίδημα και είσοδο μονοπύρηνων κυττάρων. Σε μία πρόσφατη μελέτη αξιολόγησης του ποσοστού των ηωσινοφίλων (ανά 1000 φλεγμονώδη κύτταρα ανά οπτικό πεδίο) σε 31 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς αγωγή και χωρίς ρινικούς πολύποδες, βρέθηκαν λιγότερο από 10% ηωσινόφιλα (overall mean 2%), ενώ σε ιστοτεμάχια 123 ασθενών με ρινικούς πολύποδες που δεν ελάμβαναν επίσης αγωγή,

βρέθηκαν 108 δείγματα με πάνω από 10% ηωσινόφιλα (overall mean 50%) (256). Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ότι η ηωσινοφιλία δεν αποτελεί αναγκαστική συνθήκη της χρόνιας ρινοκολπίτιδας χωρίς πολύποδες και ότι υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην παθοφυσιολογία των δύο αυτών νοσημάτων των παραρρινίων.

5-3-1-1 Λεμφοκύτταρα

Στην παθοφυσιολογία της CRS συμμετέχουν T κύτταρα, ειδικά CD4+ T helper, τα οποία επικρατούν κατά την έναρξη και ρύθμιση της φλεγμονής (257). Επιθηλιακά κύτταρα από ασθενείς με CRS εκφράζουν λειτουργικά B7 μόρια (B7-H1, B7-H2, B7-H3 και B7-DC) που πιθανώς να συμβάλλουν στη ρύθμιση της λεμφοκυτταρικής δραστηριότητας στο ρινικό βλεννογόνο (258).

5-3-1-2 Ηωσινόφιλα

Κατά την πορεία της CRS η ηωσινοφιλία έχει ευρέως αξιολογηθεί ως δείκτης φλεγμονής (259) και επιπλέον συνδέεται με τη σοβαρότητα (260) και την πρόγνωση της φλεγμονής (261). Η CRS επίσης συνδέεται με το σχηματισμό 3-nitrotyrosine κυρίως από τα ηωσινόφιλα (262), ενώ η Br-Tyr που παράγεται κυρίως από την ιστική καταστροφή που οφείλεται στη δράση της eosinophil peroxidase, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αντικειμενικός δείκτης της νόσου των παραρρινίων, όταν συγκριθεί με τα επίπεδα που ανευρίσκονται στον υγιή βλεννογόνο (263). Βιοψίες από παιδιατρικούς ασθενείς με CRS δείχνουν συγκριτικά με τους ενήλικες ηπιότερη ηωσινοφιλική φλεγμονή, πάχυνση της βασικής μεμβράνης και υπερπλασία των βλεννογόνιων αδένων (τομέας 9) (264).

Στη CRS πρόσφατα αποτέλεσε πεδίο ενδιαφέροντος και ελέγχου η σχέση μεταξύ ηωσινοφιλικής φλεγμονής και της παρουσίας μυκήτων (148, 149). Κατά την ιστολογική εξέταση του βλεννογόνου η ηωσινοφιλική διήθηση συνδέεται με την κλινική διάγνωση, την παρουσία μυκήτων και τις ανοσοσφαιρίνες IgE (265). Δεν βρέθηκαν ιδιαίτερες σχέσεις μεταξύ καλλιέργειας των μυκήτων, ηωσινοφιλίας του μέσου ρινικού πόρου και κλινικών παραμέτρων της CRS (266). Επιπλέον σε ένα μοντέλο ποντικών με CRS αναπτύχθηκε ηωσινοφιλική φλεγμονή μετά από έκθεση σε *Aspergillus fumigatus*, μιμούμενη την ανθρώπινη ηωσινοφιλική διήθηση (267).

Η CRS, συγκριτικά με τους ρινικούς πολύποδες έχει χαμηλότερα επίπεδα ηωσινοφιλικών δεικτών [ηωσινόφιλα, εοταξίνη και ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP)] (268,269), ενώ επίσης διαφέρει η διήθηση από ηωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα (270). Όλα αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η CRS με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες μπορεί να είναι δύο διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, παρόλο που η εκδήλωσή τους μπορεί να ερμηνευθεί και ως διαφορετικός βαθμός φλεγμονής.

5-3-1-3 Μακροφάγα (κύτταρα CD68+)

Στη CRS και στους ρινικούς πολύποδες υπάρχει αύξηση του αριθμού των μακροφάγων (269), σε κάθε νόσο όμως αναγνωρίζονται διαφορετικοί φαινότυποι των μακροφάγων. Ο υποδοχέας των μακροφάγων (MMR), ο οποίος έχει δράση φαγοκύττωσης των εισβολέων και ερμηνείας του μηνύματος για τους προφλεγμονώδεις μηχανισμούς, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στις ανοσολογικές αντιδράσεις κατά τη CRS, καθώς η MMR εμφανίζει υψηλότερη έκφραση στην MMR από ότι στους ρινικούς πολύποδες και τις ομάδες ελέγχου (271).

5-3-1-4 Μαστοκύτταρα

Τόσο τα μαστοκύτταρα (τρυπτάση) όσο και τα ηωσινόφιλα (ECP) εμπλέκονται και στις δύο μορφές (μη αλλεργική και αλλεργική) της χρόνιας ρινικής φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης

και της CRS (272). Ο αριθμός των μαστοκυττάρων, ηωσινοφίλων και IgE+ κυττάρων είναι αυξημένος στους ασθενείς με CRS συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (273).

5-3-1-5 Ουδετερόφιλα

Σύμφωνα με μία μελέτη η ιστική διήθηση στην CRS αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα (274). Σε μία άλλη μελέτη εκπλυμάτων από το μέσο ρινικό πόρο ασθματικών ασθενών, η ιστική διήθηση αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα, ενώ τα ουδετερόφιλα κυριάρχησαν στις ιστολογικές του ρινικού βλεννογόνου ασθενών με ήπια νόσο. Η σχέση των ουδετερόφιλων με την πνευμονική λειτουργία υποδεικνύει συμμετοχή και του κατώτερου αναπνευστικού κατά τη CRS (266).

5-3-2 Παθογενετικός μηχανισμός και μεσολαβητές της φλεγμονής

Στη CRS έχει περιγραφεί αύξηση μεγάλου αριθμού μεσολαβητών και κυτοκινών όπως IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-3, GM-CSF, ICAM-1, MPO και ECP (278-281). Ενδιαφέρουσα είναι η μη αύξηση του VCAM-1, ενός συγκολλητικού παράγοντα που εμπλέκεται στην ανάκληση των ηωσινοφίλων και της IL-5, μιας κυτοκίνης κλειδί για την επιβίωση και την ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων (278-280). Το προφίλ αυτό των κυτοκινών και των μεσολαβητών της φλεγμονής είναι παρόμοιο με αυτό που ανευρίσκεται στην ιογενή ρινίτιδα και στην οξεία ρινοκολπίτιδα, με μοναδική εξαίρεση μια μικρή, υπολογίσιμη όμως αύξηση της ECP. Επίσης είναι διαφορετικό από αυτό που ανευρίσκεται στη ρινική πολυποδίαση.

Πίνακας 5-1. Φλεγμονώδη κύτταρα και μεσολαβητές στην οξεία ρινοκολπίτιδα

Συγγραφέας/έτος	ιστόσ/ ασθενείς	κύτταρα	μεσολαβητές	τεχνική	συμπεράσματα
Rudack 1998 (240)	Ρινικός βλεννογόνος, ARS, χειρουργικά περιστατικά	όχι	IL-8, IL-1b, IL-6, IL-5	ELISA	Αύξηση IL-8, IL-1b, IL-6, στην ARS
Ramadan 2002 (237)	Ιογενής ARS, Reovirus	B κύτταρα T κύτταρα	όχι	Ιστολογική	Παρουσία αντιδράσεων B-T κυττάρων μετά από επιβεβαιωμένη καθυστερημένη ανοσολογική αντίδραση
Passariello 2002 (239)	K/α επιθηλιακών κυττάρων, Pneumocyst		IL-6, IL-8, ICAM-1	ELISA	HRV προάγει τη διείσδυση του S. Aureus εξαιτίας της δράσης κυτοκινών, ICAM-1
Yu 2004 (236)	Ποντίκια: αλλεργική ευαισθητοποίηση, ARS από S. Pneumoniae	Ηωσινόφιλα, πολυμορφοπύρρηνα		Ιστολογική	Συμμετοχή των TH2 στην ανοσολογική απάντηση σε πειραματική ARS
Riechelmann 2005 (248)	Ρινικές εκκρίσεις, ανθρώπινη ARS		IL-12, IL-4, IL-10, IL-13,	IHC	Διαφορά προφίλ ARS- CRS: IL-12, IL-4, IL-10, IL-13,
Perloff 2005 (241)	Βλεννογόνος γυμνασίου, κουνέλια	Λοίμωξη από ψευδομονάδα	όχι	Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	Παρουσία biofilm στο βλεννογόνο του γαθαίου κόλπου
Khoury 2006 (238)	Βλεννογόνος ρινός-παραρρινίων, ποντίκια, S. Pneumoniae ποντίκια	T λεμφοκύτταρα ηωσινόφιλα	Βακτηριακές μετρήσεις	Ρινικό έκπλυμα	Σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς αύξηση του αριθμού των μικροβίων

Πίνακας 5-2. Φλεγμονώδη κύτταρα σε χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

Συγγραφέας/έτος	ιστόσ/ ασθενείς	κύτταρα	τεχνική	συμπεράσματα
Bernardes, 2004 (262)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS), υγιής ρινικός βλεννογόνος	Ηωσινόφιλα	IHC	CRS: Αύξημένη ενεργοποίηση ηωσινοφίλων
Claeys, 2004 (275)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS), με και χωρίς NP	Μακροφάγα	RT-PCR	CRS: χωρίς NP: η έκφραση MMR mRNA υψηλότερη από NP και ομάδες ελέγχου
Chan, 2004 (264)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS παιδιά & ενήλικες)	Ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα	Ιστολογική	CRS σε παιδιά ηωσινοφιλική φλεγμονή ηπιότερη των ενηλίκων
Kramer, 2004 (272)	Ρινικές εκκρίσεις (ασθενείς με CRS)	Μαστοκύτταρα	UniCAPsystem	CRS: Συμμετοχή μαστοκυττάρων
Muluk, 2004 (257)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS)	Υγιείς κόγχες	T λεμφοκύτταρα	IHC CRS: αύξηση T λεμφοκυττάρων
Rudack, 2004 (276)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS)	Ουδετερόφιλα	IHC	CRS : Επικράτηση ουδετερόφιλων

Kim, 2005 (258)	Ρινικός βλεννογόνος	Αρχέγονα κύτταρα ρινικού βλεννογόνου	IHC	Έκφραση λειτουργικών B7 μορίων
Polzehl, 2005 (270)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS), με και χωρίς NP	Ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα, B-T κύτταρα	IHC	Διαφορετική διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων και στις δύο ομάδες
Ragab, 2005 (266)	Εκπλύματα μέσου ρινικού πόρου(CRS)	Ουδετερόφιλα	Κυτταρολογική	Επικράτηση ουδετερόφιλων σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο
Seiberling, 2005 (277)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS), με και χωρίς NP	Ηωσινόφιλα	Ιστολογική Elisa	CRS χωρίς NP, ηπιότερη ηωσινοφιλική φλεγμονή από την CRS με NP
Carney, 2006 (273)	Βλεννογόνος ηθμοειδούς χώνης (CRS)	Μαστοκύτταρα	IHC	CRS αύξηση μαστοκυττάρων συγκριτικά με ομάδες ελέγχου
Citardi, 2006 (263)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS), φυσιολογικός βλεννογόνος ηθμοειδών	Ηωσινόφιλα	Σpektρομετρία μάζας	CRS ενεργοποίησης ηωσινοφίλων
Hafidh, 2006 (265)	Ρινικός βλεννογόνος(CRS), υγιείς ασθενείς	Σπόρια μυκήτων (βλέννη), ηωσινόφιλα (ιστολογική)	Ιστολογική	CRS συσχέτιση μεταξύ ηωσινοφιλίας και παρουσίας μυκήτων
Lindsay, 2006 (267)	Ποντίκια ευαισθητοποιημένα σε <i>Aspergillus Fumigatus</i>	Ηωσινόφιλα	Ιστολογική	CRS με ποντίκια: ηωσινοφιλική φλεγμονή μιμούμενη ανθρώπινη CRS
Ragab, 2006 (153)	Ρινικά Εκπλύματα (CRS) κατά τη διάρκεια FESS	Ηωσινόφιλα	Ιστολογική (H&E,GMS)	CRS καμία σχέση μεταξύ κ/ας μυκήτων ηωσινοφιλίας και κλινικών παραμέτρων
Van Zele, 2006 (269)	Ρινικός βλεννογόνος (CRS), με και χωρίς NP	Ηωσινόφιλα, T κύτταρα	IHC	CRS χωρίς NP, αύξηση T κυττάρων και μείωση ηωσινοφίλων, συγκριτικά με NP

IHC: Ανοσοϊστοχημεία, RT-PCR: reverse-transcriptase protein chain reaction, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, CRS without NP: chronic Rhinosinusitis without nasal polyps, CRS with NP: chronic Rhinosinusitis with nasal polyps, H&E: hematoxylin & eosin, GMS: Giemsa.

5-3-2-1 Κυτοκίνες

Σε ιστό ασθενών που πάσχουν από χρόνια ρινοκολπίτιδα αναγνωρίστηκε η IL-8, ένας πολύ ισχυρός χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετερόφιλων (282). Επίσης σε μελέτη που περιλάμβανε ανοσοϊστοχημεία και in situ υβριδισμό, τα επίπεδα της IL-8 από τις ρινικές εκκρίσεις ασθενών με την ίδια νόσο ήταν σημαντικά υψηλότερα από ότι στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα (283). Σε μία μελέτη που μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις των κυτοκινών IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 και GM-CSV σε ομογενοποιημένα δείγματα ιστών από την κάτω ρινική κόγχη, η IL-8 βρέθηκε να είναι ιδιαίτερα αυξημένη στην οξεία ρινοκολπίτιδα και η IL-3 στη χρόνια ρινοκολπίτιδα (278). Πιθανώς η IL-3 να εμπλέκεται στην άμυνα και την αποκατάσταση του πάσχοντος από χρόνια φλεγμονή βλεννογόνου, υποστηρίζοντας διάφορες ομάδες κυττάρων και επηρεάζοντας έμμεσα την ίνωση και την πάχυνση του βλεννογόνου (284).

Σε ασθενείς με CRS η έκφραση IL-5, IL-6, και IL-8 στο ρινικό βλεννογόνο είναι αυξημένη, συγκριτικά με τα υγιή άτομα (285). Οι αναφορές σε διαφορετικούς τύπους και ποσότητες μεσολαβητών της φλεγμονής ενισχύει την υπόθεση ότι η CRS και οι ρινικοί πολύποδες πιθανώς να αποτελούν διαφορετική νοσολογική οντότητα. Σε ασθενείς με CRS χωρίς ρινικούς πολύποδες, τα επίπεδα αλβουμίνης και IL-5, όχι όμως και της IL-8, είναι χαμηλότερα από ότι σε αυτούς με CRS και ρινικούς πολύποδες (286). Η CRS χωρίς ρινικούς πολύποδες χαρακτηρίζεται από πόλωση Th1 με υψηλά επίπεδα IFN-γ και TGF-β, ενώ η CRS με ρινικούς πολύποδες εμφανίζει πόλωση Th2 με αυξημένες συγκεντρώσεις IL-5 και IgE (269). Καταρτίζοντας το προφίλ των βιοδεικτών της νόσου, στη CRS βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα IgE και IL-5 από ότι στους ρινικούς πολύποδες (248). Επίσης στις δύο νόσους δεν βρέθηκαν διαφορές στα επίπεδα της IL-6, IL-8 και IL-11. Η TGF-β βρέθηκε τρεις φορές υψηλότερη στους ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, ανταποκρινόμενη περισσότερο από την IL-4 συγκριτικά με τους ασθενείς που έπασχαν μόνο από CRS (287). Στη CRS τα επίπεδα της IL-5 και της ECP ήταν χαμηλότερα από ότι στους ρινικούς πολύποδες, επίσης ήταν

άμεσα συνδεδεμένα με το πεπτίδιο LTs, ενώ είχαν αντίθετη πορεία με το πεπτίδιο PGE2 (288).

Οι ασθενείς με CRS εμφανίζουν αύξηση τόσο του τύπου Th1 όσο και του Th2 (IL-5, και IL-13) σε κοινούς αερομεταφερόμενους μύκητες κυρίως την *Alternaria* (152). Με τη χρήση του καθετήρα των παραρρινίων YAMIK, τόσο ο φυσιολογικός ορός όσο και η βηταμεθαζόνη μείωσαν τα επίπεδα της IL-1 α και IL-8 σε ασθενείς με CRS μετά τη δεύτερη και τρίτη εβδομάδα θεραπείας, ενώ τα επίπεδα του TNF- α μειώθηκαν μόνο στους ασθενείς που έκαναν θεραπεία με βηταμεθαζόνη (289). Σε ασθενείς με CRS μετά από επέμβαση στα παραρρίνια υπάρχει ύφεση των συμπτωμάτων της νόσου αλλά και του άσθματος, καθώς επίσης και ομαλοποίηση στον ορό των κυτοκινών Th2 (IL-4 και IL-5) (290). Σε ασθενείς με CRS, η εξωτοξίνη B του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου αύξησε στα κύτταρα του ρινικού βλεννογόνου τα επίπεδα της IL-6 (291). Οι υποδοχείς toll-like (TLR) και η εναλλακτική διαδρομή του συμπληρώματος αποτελούν σημαντικά στοιχεία ανοσίας που εκφράζονται στο ανθρώπινο επιθήλιο της ρινός και των παραρρινίων. Σε ανθρώπινο ιστό των παραρρινίων ασθενών με χρόνια CRS, βρέθηκαν ανιχνεύσιμα επίπεδα TLR και mRNA (292). Σε ασθενείς με CRS, συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα TLR2 και προφλεγμονωδών κυτοκινών (RANTES και GM-CSF) (293).

5-3-2-2 Χημειοκίνες

Σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα οι χημειοκίνες έχουν διαφορετική έκφραση στους ατοπικούς (αύξηση CCR4+ και EG2 κυττάρων) και μη ατοπικούς (μείωση CCR5+ κυττάρων), υποδεικνύοντας μια εν δυνάμει σχέση της διήθησης στην ατοπική ρινίτιδα του βλεννογόνου με ηωσινοφιλα και Th2 κύτταρα (294). Άλλες χημειοκίνες όπως η growth-related oncogene-alpha (GRO-alpha) και η granulocyte chemotactic protein-2 (GCP-2), που παράγονται κυρίως από αδενικά και επιθηλιακά κύτταρα, συμβάλλουν στη χημειοταξία των ουδετερόφιλων κατά τη CRS, ενώ η IL-8 και η ENA-78 φαίνεται να είναι δευτερεύουσας σημασίας (286).

Επιπλέον, στους ασθενείς με CRS η έκφραση της CCL-20 ήταν αυξημένη και εντοπισμένη στο επιθήλιο και στους υποβλεννογόνιους αδένες (295).

5-3-2-3 Συγκολλητίνες

Σε ασθενείς με χρόνια γναθιαία κολπίτιδα, η ηωσινοφιλία και τα αγγεία που εκφράζουν αυξημένους δεσμούς ενδοθηλιακής L-selectin, είναι αυξημένα κατά τη CRS, συγκριτικά με μη φλεγμαίνοντες ιστούς, ανάλογα με τη σοβαρότητα της φλεγμονής (296).

5-3-2-4 Εικοσανοειδή

Σε ασθενείς με CRS χωρίς ρινικούς πολύποδες, οι COX-2 mRNA και PGE2 βρέθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα από αυτά ασθενών με CRS με ρινικούς πολύποδες, ενώ η 15-Lipoxygenase και η Lipoxin A⁴ ήταν αυξημένες σε όλες τις ομάδες ασθενών με CRS συγκριτικά με τα επίπεδα σε υγιή βλεννογόνο. Τα επίπεδα της LTC₄ synthase, της 5-Lipoxygenase mRNA και του LT-peptide ήταν αυξημένα αναλογικά με τη βαρύτητα της νόσου (288). Στη CRS η έκφραση των υποδοχέων CysLT1 είναι μειωμένη συγκριτικά με τους ρινικούς πολύποδες, ενώ η CysLT2 είναι αυξημένη και στις δύο ομάδες συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Τα επίπεδα και των δύο υποδοχέων είναι συνδεδεμένα με τον αριθμό των ηωσινοφίλων, των sol-IL-5Ra, της ECP και των peptide-LTs. Οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών PGE2 και των υποδοχέων prostanoid (EP1 και EP3), στη CRS είναι υπερρυθμισμένες, συγκριτικά με τους ρινικούς πολύποδες, ενώ η έκφραση των EP2 και EP4 είναι αυξημένη και στις δύο ομάδες ασθενών, συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (297).

5-3-2-5 Μεταλλοπρωτεϊνάσες και TGF- β

Η έκφραση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα βήτα 1 (TGF-β1) σε επίπεδο πρωτεϊνών και RNA είναι σημαντικά υψηλότερη στη CRS χωρίς NP έναντι της CRS με NP και είναι συνδεδεμένη με μια ανατομική κατάσταση ίνωσης (298). Στη CRS οι φυσικοί ανταγωνιστές MMP-9 και TIMP-1 είναι αυξημένοι, όχι όμως και ο MMP-7, έχοντας ως αποτέλεσμα πιθανώς χαμηλή δραστηριότητα του MMP-9 (299).

Σε ασθενείς με CRS, η συγκέντρωση των MMP-9 στα ρινικά υγρά είναι παραλληλισμένη με αυτή των MMP-9 στο εξωκυττάριο περιβάλλον (ECM) και εξαρτάται από τον αριθμό των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων στους ιστούς, αλλά δεν συνδέονται με την ίνωση, τον αριθμό των μυοϊνοβλαστών ή την έκφραση του TGF-β1 (300).

Διάφορα ευρήματα επίσης υποδεικνύουν διαφορετικούς ιστοπαθολογικούς χαρακτήρες στην CRS και στους ρινικούς πολύποδες. Η CRS χαρακτηρίζεται ιστολογικά από ίνωση, η οποία αντικατοπτρίζεται από την αυξημένη έκφραση του TGF-β1 συγκριτικά με τους ρινικούς πολύποδες, υποδεικνύοντας μια πιθανή διαφοροποίηση μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων (301). Στη CRS και στους ρινικούς πολύποδες είναι αυξημένη η έκφραση TGF-β1, MMP-7, MMP-9 και TIMP-1 συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, ενώ στη CRS ήταν αυξημένη η TGF-β1 και TIMP-1 και στους ρινικούς πολύποδες η MMP-7 (302).

Μετά από επέμβαση στα παραρρίνια η MMP-9 και η TGF-β1 είναι αρχικά αυξημένες, ενώ η διαδικασία επούλωσης είναι συνδεδεμένη με τα επίπεδα της προεγχειρητικής MMP-9 στις ρινικές εκκρίσεις. Επίσης σε ασθενείς με καλή επούλωση η MMP-9 είναι χαμηλότερη συγκριτικά με τα επίπεδα της σε ασθενείς με πτωχή επούλωση, υποδεικνύοντας έτσι την MMP-9 ως ένα πιθανό παράγοντα πρόγνωσης και παρακολούθησης της ποιότητας της επούλωσης μετά από επέμβαση στα παραρρίνια (303). Επίσης σε υλικό από βιοψίες ασθενών με CRS η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη μειώνει την κυτταρική έκφραση της TGF-β και του NFκB (304).

Πίνακας 5-3. Μεσολαβητές της φλεγμονής στη CRS χωρίς ρινικούς πολύποδες (cytokines, chemokines, toll-like receptors, adhesion molecules, eicosanoids and matrix metalloproteinases).

Συγγραφέας/έτος	Ιστός, ασθενής	Δείκτης	Τεχνική	Συμπέρασμα
Ruback, 2004 (276)	Ρινικός βλεννογόνος (βιοψίες)	IL-5, IL-8	ELISA	CRS χωρίς NP: χαμηλότερα επίπεδα IL-5, όχι όμως IL-8, συγκριτικά με NP
Shin, 2004 (152)	PBMC από CRS (in vitro)	IFN-γ, IL-5, IL-13	ELISA	Έκθεση στην <i>Alternaria</i> αυξάνει τα επίπεδα κυτοκίνης
Van der Meer, 2004 (292)	Ρινικός βλεννογόνος	Toll-like receptors	RT-PCR	Στη CRS εκφράζονται TLR
Wallwork, 2004 (304)	Ρινικός βλεννογόνος σε CRS (in vivo & in vitro)	TGF-β1, NFκB	IHC	Η κλαριθρομυκίνη αναστέλλει την TGF-β1, NFκβ μόνο in vitro
Watelet, 2004 (301)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	TGF-β1	IHC	CRS χωρίς NP: αυξημένη έκφραση TGF-β1, συγκριτικά με τους NP
Watelet, 2004 (303)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	TGF-β1, MMP-9	IHC	Σύγκριση με την ποιότητα επούλωσης των ιστών
Bradley, 2005 (287)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	TGF-β	RT-PCR	CRS χωρίς NP: μειωμένη έκφραση TGF-β, συγκριτικά με τους NP
Elhini, 2005 (294)	Βλεννογόνος ηθμοειδών	CCR4+, CCR5+	IHC, RT-PCR	Ασθενείς με CRS: αύξηση του CCR4+ σε αποπικούς και μείωση CCR5+ σε μη αποπικούς
Furukido, 2005 (289)	Ρινικά εκπλύματα (καθετήρας Yamik)	IL-1β, IL-8, TNF-α	RT-PCR	Βηταμεθαζόνη και φυσιολογικός ορός μειώνουν τα επίπεδα κυτοκινών
Perez-Novo, 2005 (288)	Ρινικός βλεννογόνος	IL-5	ELISA	CRS χωρίς NP: χαμηλότερα επίπεδα IL-5, ECP, συγκριτικά με τους NP
Riechelmann, 2005 (248)	Ρινικές εκκρίσεις	15 κυτοκίνες (IL-5)	ELISA	CRS χωρίς NP: χαμηλότερα επίπεδα IL-5, συγκριτικά με τους NP
Toppila-Salmi, 2005 (296)	Βλεννογόνος γναθιαίου κόλπου (επέμβαση)	L-selectine ligands	IHC	Στη CRS αυξημένη έκφραση ενδοθηλιακών κυττάρων
Damm, 2006 (291)	CRS πρωτοπαθή επιθηλιακά κύτταρα (κ/εξ)	IL-6	ELISA	Η SA- ενδοτοξίνη B αυξάνει την IL-6 στην CRS
Lane, 2006 (293)	Βλεννογόνος ηθμοειδών (επέμβαση)	TLR2, RANTES, GM-CSF	RT-PCR	Στη CRS αύξηση συγκριτικά με υγιή άτομα
Lee, 2006 (295)	Ρινικός βλεννογόνος	CCL-20	IHC, RT-PCR	CRS χωρίς NP: αυξημένη έκφραση CCL-20
Lin, 2006 (305)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	IL-4, IL-5	ELISA	Επεμβάσεις στα παραρρίνια αυξάνουν τα επίπεδα κυτοκίνης
Rudack, 2006 (286)	Ρινικός βλεννογόνος	GRO-α, GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC+ bioassay	Στη CRS έκφραση GRO-α, GCP-2

Perez-Novo, 2005 (288)	Ρινικός βλεννογόνος	COX-2, PGE2	RT-PCR, ELISA	CRS χωρίς NP: η COX-2 και η PGE2 είναι υπερεκφρασμένες συγκριτικά με τους NP
Perez-Novo, 2006 (297)	Ρινικός βλεννογόμος	CysLT receptors, EP receptors	RT-PCR	CRS χωρίς NP: υποδοχείς CysLT, EP είναι υπερεκφρασμένες συγκριτικά με τους NP
Watelet, 2006 (306)	Ρινικός βλεννογόμος (FESS)	MMP-9	IHC	Υπάρχει συσχέτισμός μεταξύ έκφρασης MMP-9 και ποιότητας ιστικής επισύλωσης.
Lu, 2005 (302)	Ρινικός βλεννογόμος (επέμβαση)	MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TGF-β1	ELISA	Υπάρχει διαφορετικό προφίλ έκφρασης στην CRS χωρίς NP, NP και φυσιολογικό βλεννογόνο
Van Zele, 2006 (307)	Ρινικός βλεννογόμος	INF-γ, TGF-β	ELISA	Στη CRS χωρίς NP υπάρχει πολικότητα TH1
Xu, 2006 (285)	Ρινικός βλεννογόμος	IL-5, IL-6, IL-8, NFκB	ELISA, RT-PCR	Στη CRS υπάρχει αύξηση κυτοκινών συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου

Fess: Functional endoscopic sinus surgery, IHC: Ανοσοϊστοχημεία, RT-PCR: reverse-transcriptase protein chain reaction, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, CRS without NP: chronic Rhinosinusitis without nasal polyps, CRS with NP: chronic Rhinosinusitis with nasal polyps, H&E: hematoxylin & eosin, GMS: Giemsa.

5-3-2-6 Ανοσοσφαιρίνες

Σε ασθενείς με αλλεργική, μυκητιασική και ηωσινοφιλική CRS ο αριθμός των IgE+ κυττάρων είναι αυξημένος συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (273). Σε μία κλινική μελέτη τα προεγχειρητικά επίπεδα της ολικής IgE εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με την έκταση της νόσου βάσει της Y/T παραρρινίων, ενώ δεν εμφάνισαν καμιά μεταβολή ένα χρόνο μετά από την επέμβαση στα παραρρίνια (308). Σε ασθενείς με CRS τα επίπεδα των IgG αντισωμάτων έναντι της *Alternaria* και *Glaucosporium* είναι φανερά αυξημένα, συγκριτικά με αυτά των φυσιολογικών ατόμων, ενώ ποσοστό λιγότερο του 30% ασθενών με CRS έχουν ειδικά IgE αντισωμάτων έναντι της *Alternaria* και *Glaucosporium* (152). Σε ασθενείς με CRS και ηωσινοφιλική διήθηση της βλέννης, τα επίπεδα αντισωμάτων IgG (IgG3) ειδικά για μύκητες και των αντισωμάτων IgA προς *Alternaria alternate* και *Aspergillus fumigatus* είναι υψηλότερα, όχι όμως και των IgE συγκριτικά με αυτά υγιών εθελοντών, δημιουργώντας έτσι την υπόθεση ενός μοναδικού παθογενετικού ρόλου της μυκητιασικής αλλεργίας στην αλλεργική μυκητιασική ρινοκολπίτιδα (150).

5-3-2-7 Οξείδιο του αζώτου

Στη CRS τα επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν ισχυρότερη έκφραση των TLR-4 και iNOS από ότι οι ομάδες ελέγχου. Στο ρινικό επιθήλιο η iNOS είναι υπερρυθμισμένη και συνδεδεμένη με την TLR-4 (309). Σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με CRS στους οποίους είχε αποτύχει η αρχική θεραπεία με ρινικά στεροειδή, η αύξηση των επιπέδων του nNO είτε με φαρμακευτική, είτε με χειρουργική θεραπεία, είναι συνδεδεμένη με τη βαθμολόγηση των συμπτωμάτων, το χρόνο κάθαρσης της σακχαρίνης, τις ενδοσκοπικές μεταβολές και το μέγεθος των πολυπόδων, υποδεικνύοντας έτσι ότι η μέτρηση του nNO εξασφαλίζει μια εξατομικευμένη, μη επεμβατική, αντικειμενική μέτρηση της ανταπόκρισης της CRS στη θεραπεία (310). Παρόλα αυτά έχουν εμφανιστεί ορισμένα αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με το ρόλο του nNO στη ρινική φλεγμονή (311).

5-3-2-8 Νευροπεπτίδια

Η νευρογενής φλεγμονή πιθανώς να παίζει κάποιο ρόλο στην εκδήλωση χρόνιας ρινοκολπίτιδας (312). Επιπλέον, τα επίπεδα της CGRP (αισθητικό του τριδύμου) και VIP (παρασυμπαθητικό) στο σάλιο ήταν ιδιαίτερα αυξημένα μεταξύ των επεισοδίων αλλεργικής CRS και ημικρανίας, συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, επιστρέφοντας στο αρχικό επίπεδο μετά από θεραπεία με ψευδοεφεδρίνη, μόνο όμως για τους ασθενείς με CRS (313).

Πίνακας 5-4. Μεσολαβητές φλεγμονής σε CRS χωρίς NP (ανοσοσφαιρίνες, οξείδιο του αζώτου, νευροπεπτίδια, βλεννίνη και άλλα)

Συγγραφέας/έτος	Ιστός, ασθενής	Δείκτης	Τεχνική	Συμπέρασμα
Kim, 2004 (314)	Βλεννογόμος γαθιαίου κόλπου	MUC5AC, MUC5B	RT-PCR	Αύξηση στη CRS συγκριτικά με υγιή άτομα

Lee, 2004 (317)	Βλεννογόνος γναθιαίου κόλπου	MUC8	RT-PCR	Στη CRS υπερρυθμισμένη MUC8 συγκριτικά με υγιή άτομα
Maniscalco, 2004 (324)	Ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα	Ρινικό NO	Chemi-luminescence	Το nNO είναι αξιόπιστος δείκτης της κατάστασης των παραρρινίων
Shin, 2004 (152)	PBMC από CRS (in vitro)	Μυκητιασική IgG	UniCap system	Στη CRS αύξηση του IgG συγκριτικά ομάδες ελέγχου
Wang, 2004 (309)	Ρινικός βλεννογόνος	TLR4, iNOS	in situ hybridization	Στην CRS αύξηση του TLR4, iNOS συγκριτικά ομάδες ελέγχου
Ali, 2005 (316)	Ασθενείς με CRS (βλέννη παραρρινίων)	MUC5AC, MUC2	ELISA	Στη CRS αύξηση MUC5AC και μείωση MUC2
Pant, 2005 (150)	Ασθενείς με CRS (ορός)	Μυκητιασική IgG IgA	ELISA	Στη CRS αύξηση IgG + IgA
Sun, 2005 (321)	Ασθενείς με CRS (εκκρίσεις κόλπων, ρινικές εκκρίσεις, ορός)	VEGF	ELISA	Η έκφραση της VEGF είναι υψηλότερη στο βλεννογόνο των κόλπων από ότι στον ορό και στο ρινικό βλεννογόνο
Bellamy, 2006 (313)	Αλλεργική CRS (πτύελα)	VIP, CGRP	radioimmunoassay	Σε οξεία επεισόδια αύξηση νευροπεπτιδίων
Carney, 2006 (273)	Βλεννογόνος ηθμοειδούς χώνης	IgE+ cells	IHC	Στη CRS αύξηση του IgE+ συγκριτικά ομάδες ελέγχου
Lal, 2006 (308)	Ασθενείς με CRS (ορός)	Ολική IgE	ELISA	Η έκταση της CRS συσχετίζεται με τα επίπεδα της IgE
Martinez, 2006 (319)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B	IHC in situ hybridization	Ανάλογα με την νόσο της ρινός και των παραρρινίων διαφορετική έκφραση MUC
Pena, 2006 (320)	Παιδιά με CRS (Ρινικός βλεννογόνος)	MUC5AC	IHC	Η MUC5AC εκφράζεται στο επιθήλιο όχι όμως στους υποβλεννογονίους αδένες
Ragab SM, 2006 (310)	Ασθενείς με CRS	Ρινικό NO	Chemi-luminescence	Η χειρ/κη και φαρ/κη αγωγή αυξάνουν το NO, ανάλογα με την ένταση των συμπτωμάτων
Viswanathan, 2006 (315)	Ασθενείς με CRS (ρινική βλέννη)	MUC5AC, MUC5B	ELISA	Αύξηση στην CRS συγκριτικά με υγιή άτομα
Hu, 2007 (322)	Παιδιά με CRS (Ρινικός βλεννογόνος)	VEGF	IHC	CRS χωρίς NP, χαμηλότερη έκφραση VEGF συγκριτικά με NP
Lee, 2006 (323)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	Surfactant protein-A	RT-PCR	Αύξηση στην CRS της SP-A συγκριτικά με υγιή άτομα

Fess: Functional endoscopic sinus surgery, IHC: Ανοσοϊστοχημεία, RT-PCR: reverse-transcriptase protein chain reaction, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, CRS without NP: chronic Rhinosinusitis without nasal polyps, CRS with NP: chronic Rhinosinusitis with nasal polyps.

5-3-2-9 Βλεννίνη

Στη CRS υπάρχει υπερπαραγωγή βλέννης στις αεροφόρες οδούς. Οι βλεννίνες είναι τα κύρια συστατικά της βλέννης και τα μακρομόρια που καθορίζουν το ιξώδες της. Στη CRS υπάρχει αύξηση της MUC5AC και της MUC5B συγκριτικά με τα υγιή άτομα (314, 315).

Η MUC5AC και η MUC5B είναι τα κύρια συστατικά της βλέννης των παραρρινίων κόλπων, ενώ η MUC5B και η MUC2 επικρατούν στον υγιή βλεννογόνο. Στη CRS η υπερέκφραση της MUC5AC είναι συνδεδεμένη με υποέκφραση της MUC2 και αντίθετα (316). Στη CRS υπάρχει υπερέκφραση της MUC8 συγκριτικά με υγιή βλεννογόνο από το γναθιαίο άντρο (317). Σε μία συγκριτική μελέτη μεταξύ διαφορετικών παθολογιών του ανώτερου αναπνευστικού, η CRS με ρινικούς πολύποδες είχε διαφορετική σύνθεση της βλέννης με υπερέκφραση της MUC1, MUC4 και υποέκφραση της MUC5AC, συγκριτικά με τον υγιή βλεννογόνο. Επίσης η CRS με κυστική ίνωση (αυξημένη MUC5B) και οι χοανοπολύποδες (μειωμένη MUC2) είχαν διαφορετική σύνθεση της βλέννης από τη CRS με ρινικούς πολύποδες (318,319). Επίσης σε παιδιά με και χωρίς CRS, δεν διαφέρει ο αριθμός των λαγνοειδών κυττάρων που εκφράζουν MUC5AC (320).

5-3-2-10 Άλλοι μεσολαβητές

Ο παράγοντας vascular endothelial-cell growth factor (VEGF) παράγεται στο βλεννογόνο της ρινός και των παραρρινίων και είναι αυξημένος σε ασθενείς με CRS. Η υποξία συνδέεται με την παραγωγή VEGF από τους ρινικούς ινοβλάστες και τον TNF- α ?. Η ενδοτοξίνη σε συνθήκες υποξίας μπορεί συνεργικά να αυξήσει την παραγωγή VEGF στο βλεννογόνο των παραρρινίων (321). Στα παιδιά με CRS η έκφραση VEGF φαίνεται να είναι μικρότερη από αυτή των παιδιών με ρινικούς πολύποδες (322). Η surfactant protein-A (SP-A), μία πρωτεΐνη που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώτη γραμμή άμυνας των θηλαστικών, ευρίσκεται αυξημένη στο ρινικό βλεννογόνο ασθενών με CRS συγκριτικά με τα επίπεδα σε υγιή άτομα (323).

5-3-2-11 Βιοφίλμς

Έχει εκτεταμένα διερευνηθεί η μετατροπή των ελευθέρως κινούμενων πλαγκτονικών μορφών των βακτηριδίων σε σύνθετες εκτεταμένες κοινότητες. Τα biofilms είναι δομημένες, ειδικές κοινότητες προσκολλώμενων μικροοργανισμών που περιέχονται σε μια σύνθετη εξωκυττάρια πολυμερή ουσία (EPS) (325). Δεν υπάρχει καμιά κοινή δομή βιοφίλμ βακτηριδίων που να ανταποκρίνεται σε περιβαλλοντικό και γενετικό προγραμματισμό. Αυτές οι επιρροές και τα σήματα κύτταρο προς κύτταρο, που υπάρχουν μεταξύ των κοντινών βακτηριδίων (quorum sensing) διευκολύνουν την ανάπτυξη του φαινότυπου των βιοφίλμς (326). Τα βακτήρια από μόνα τους μπορεί να είναι ευάλωτα από τα αντιβιοτικά, όμως η υιοθέτηση από μέρους τους μιας στρατηγικής βιοφίλμ, λειτουργεί προστατευτικά οδηγώντας στα χρόνια και υποτροπιάζοντα φλεγμονώδη φαινόμενα. Έχουν βρεθεί βιοφίλμς στη μέση ωτίτιδα, το χολοστεάτωμα και την αμυγδαλίτιδα (327).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν επί του παρόντος 11 άρθρα που καταδεικνύουν την ύπαρξη βιοφίλμς στη CRS (328).

Πίνακας 5-5. Biofilms στη CRS

Συγγραφέας/έτος	Πληθυσμός	Ενδείξεις biofilms στη CRS
Cryer, 2004 (329)	Ενήλικες με CRS (n=16). Βιοψίες βλεννογόνου	Μορφολογικές ενδείξεις EPS σε 4 ιστολογικά παρασκευάσματα και βακτηριδίων σε ένα με SEM
Perloff, 2004 (330)	Stents μετωπιαίου κοιλώματος από ενήλικες μετά από FESS (n=6)	Σε SEM και τα 6 είχαν μορφολογία biofilm και 5 είχαν κ/ες με S. Aureus
Ferguson, 2005 (331,467)	Ενήλικες με CRS (n=4). TEM Βιοψίες βλεννογόνου	Σε TEM μορφολογικές ενδείξεις biofilm σε δύο από τα δείγματα.
Palmer, 2005 (332)	Rabbit model of P. aeruginosa (type IV), γναθιαία κοιλίτιδα (n=4) SEM ρινικού βλεννογόνου	Σε μοντέλο ρινοκολπίτιδας με βακτήρια τύπου IV pilli δεν βρέθηκαν biofilm. Αυξημένη CBF.
Perloff, (241)	Rabbit model of P. aeruginosa, γναθιαία κοιλίτιδα (n=22)	Κλινικά όλα είχαν κοιλίτιδα. 21 κ/ες P. Aeruginosa. Μορφολογικά εμφάνιση biofilm σε όλα με SEM. Σε 22 δείγματα ελέγχου δεν βρέθηκαν biofilm.
Ramadan, (333)	Ενήλικες με CRS (n=5). SEM βιοψιών ρινικού βλεννογόνου	Σε SEM και τα 5 είχαν μορφολογία biofilm
Sanclement, (334)	Ενήλικες με CRS (n=30). Controls (n=4) SEM / TEM βιοψιών ρινικού βλεννογόνου	Μορφολογικές ενδείξεις biofilm σε 24 ασθενείς. Χωρίς θετικά δείγματα ελέγχου
Bendouah, 2006 (335)	Ενήλικες με CRS (n=19). Ημιποσοτικές in vitro κ/ες	Σε 22 από 31 απομονώθηκε S. aureus, Coagulase (-) Staphylococcal species. Η P. aeruginosa εμφάνισε in vitro ικανότητα δημιουργίας biofilm
Bendouah, 2006 (336)	Ενήλικες με CRS (n=19). Ημιποσοτικές in vitro κ/ες	Βάσει των συμπτωμάτων και των ενδοσκοπικών σημείων, σύγκριση στοιχείων με έκβαση φτωχή ή ευνοϊκή. Σε ασθενείς που απομονώθηκαν biofilms αυξημένα ποσοστά φτωχής έκβασης
Sanderson, (337)	Ενήλικες με CRS (n=18). Controls (n=5). Fish visualized with confocal microscopy βιοψιών ρινικού βλεννογόνου	Ένδειξη biofilm σε 14 από 18 δείγματα της ομάδας ελέγχου και σε 2 από τα 5 της ομάδας ελέγχου. Έγινε FISH για S. Pneumonia, S aureus, H influenza, P. aeruginosa και κ/ες
Zuliani, (338)	Παιδιά με CRS και OSA (n=16). Δείγματα αδενοειδών	Και οι 8 ασθενείς είχαν biofilm στις αδενοειδείς. Κανένα δείγμα δεν έδειξε κάλυψη του biofilm

FESS: functional endoscopic sinus surgery, SEM: scanning electron microscopy, TEM: transmission electron microscopy, OSA: obstructive sleep apnea, FISH: fluorescent in situ hybridization

5-4 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

5-4-1 Ιστοπαθολογία και κύτταρα φλεγμονής

Η ιστοπαθολογική εκτίμηση ιστού από ρινικούς πολύποδες ανέδειξε συχνή καταστροφή του επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης και οίδηματώδες ή μερικές φορές ινώδες στρώμα με μειωμένο αριθμό αδένων και αγγείων και ουσιαστικά χωρίς νευρικές δομές (339-341). Το στρώμα σε ώριμους πολύποδες είναι κυρίως οίδηματώδες και αποτελείται από ινοβλάστες ενώ είναι διηθημένο από φλεγμονώδη κύτταρα που ευρίσκονται γύρω από κενούς σχηματισμούς ψευδοκύστεων. Μεταξύ των μεσολαβητών της φλεγμονής τα ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα EG2 παρουσιάζονται στο 80% των Ευρωπαϊκών (342) ρινικών πολύποδων, ενώ στη CRS χωρίς NP και στην κυστική ίνωση επικρατούν λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα. Τα ηωσινόφιλα ευρίσκονται ακριβώς κάτω από το επιθήλιο και γύρω από τα αγγεία και τους αδένες (340). Τα ουδετερόφιλα αποτελούν επίσης σταθερό εύρημα στους ρινικούς πολύποδες και ο αριθμός τους είναι αυξημένος συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (269). Επιπλέον η

τυπική κυτταρική σύνθεση περιλαμβάνει αυξημένο αριθμό ενεργοποιημένων T κυττάρων και πλασματοκυττάρων.

Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη πολυποδίαση, μελετήθηκε η αρχική διαδικασία της ανάπτυξης μικρών πολυπόδων μεγέθους όχι μεγαλύτερου από 5χιλ. στο φαινομενικά φυσιολογικό βλεννογόνο της μέσης ρινικής κόγχης (343). Στο διάφανο τμήμα αυτών υποεπιθηλιακά, βρέθηκε μεγάλος αριθμός EG2+ ηωσινόφιλων τα οποία σχημάτιζαν μία κάψα πάνω από την περιοχή της κεντρικής ψευδοκύστης. Αντίθετα στον ιστό των πολυπόδων τα μαστοκύτταρα ήταν σπάνια, ομοιόμορφα όμως καταναμημένα στο μίσχο και στο γειτονικό βλεννογόνο, ο οποίος είχε φυσιολογική εμφάνιση. Αντίθετα στον ιστό των ώριμων πολυπόδων, τα αποκοκκιωμένα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα είναι συνήθως διάχυτα καταναμημένα. Στο διάφανο τμήμα των πολυπόδων αρχικού σταδίου, παρατηρήθηκε η εναπόθεση υποεπιθηλιακά γλυκοπρωτεΐνης (fibronectin) γύρω από τα ηωσινόφιλα, σχηματίζοντας μία δικτυωτού τύπου δομή στο κέντρο των πολυπόδων και εντός των ψευδοκύστεων. Στην κεντρική περιοχή υπήρχε περιορισμένη παρουσία μιοινοβλαστών, ενώ η αλβουμίνη και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος εναποτίθενται εντός των ψευδοκύστεων παραπλεύρως των ηωσινόφιλων. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν ως παθογενετικό παράγοντα για τη δημιουργία και την ανάπτυξη των πολυπόδων την εναπόθεση κεντρικά πρωτεϊνών του πλάσματος, η οποία καθορίζεται από την υποεπιθηλιακή ηωσινοφιλική φλεγμονή.

5-4-1-1 Λεμφοκύτταρα

Οι ρινικοί πολύποδες εμφανίζουν ένα σημαντικό αυξημένο αριθμό T λεμφοκυττάρων (CD3) και ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων (CD25) συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (269). Σε μη αλλεργικούς ασθενείς με CRS και ρινικούς πολύποδες, παρατηρήθηκε τάση μείωσης των CD4+ στο επιθήλιο και αύξησης των CD8+ στη βασική μεμβράνη (344). Σε μία πρόσφατη μελέτη βρέθηκε στη μέση ρινική κόγχη ασθενών αναστροφή του μέσου όρου CD4+/ CD8+ T λεμφοκυττάρων συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (345). Μέχρι σήμερα υπάρχει έλλειψη λειτουργικών μελετών σε T λεμφοκύτταρα, ειδικά σε T ρυθμιστικά κύτταρα. Ενδιαφέρουσα είναι η σχεδόν πλήρης απουσία στον ιστό των ρινικών πολυπόδων B λεμφοκυττάρων (CD20), ενώ ανευρίσκεται ένας σημαντικά υψηλότερος αριθμός πλασματοκυττάρων (CD138) συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου και τους ασθενείς με CRS χωρίς ρινικούς πολύποδες (269, 346). Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται από τη σημαντική αύξηση ανοσοσφαιρινών A, G και E (Van Zele ανέκδοτη).

Τα υπεραντιγόνα του *S. aureus* (SAGs) δεσμεύουν την περιοχή V beta του υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων (TCR) εξωτερικά της περιοχής δέσμευσης των πεπτιδίων. Στο ανθρώπινο ρεπερτόριο υπάρχουν περίπου 50 διαφορετικές V beta θέσεις και συγκεκριμένα SAGs μπορούν να δεσμευθούν σε συγκεκριμένες μόνο θέσεις, δημιουργώντας έτσι μια κατάσταση εμπλουτισμού των θέσεων V beta σε λεμφοκύτταρα, η οποία εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά σύνδεσης κάθε τοξίνης. Προκειμένου να αναλυθεί το V beta ρεπερτόριο CD4+, CD8+ λεμφοκυττάρων από ρινικούς πολύποδες χρησιμοποιήθηκε κυτταρομετρία ροής. Επτά από τους είκοσι ασθενείς εμφάνισαν απόκλιση στις θέσεις V beta με ισχυρούς δεσμούς με τα υπεραντιγόνα του *S. aureus*. Με τη μελέτη αυτή επιβεβαιώνεται η αλληλεπίδραση μεταξύ *S. aureus* SAGs και T λεμφοκυττάρων στα λεμφοκύτταρα πολυπόδων στο 35% ασθενών με CRS και ρινικούς πολύποδες (347).

5-4-1-2 Ηωσινόφιλα

Σήμα κατατεθέν των ρινικών πολυπόδων της Καυκάσιας φυλής αποτελεί ο αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων που τεκμηριώνεται με HE μονιμοποίηση ή ανοσοϊστοχημεία EG2. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων είναι σημαντικά υψηλότερος στον ιστό ρινικών πολυπόδων από

ότι στη CRS (348), σε άλλα νοσήματα των παραρρινίων και στο βλεννογόνο των ομάδων ελέγχου. Επίσης παρατηρείται περαιτέρω αύξηση σε ασθενείς που εμφανίζουν ταυτόχρονα άσθμα ή υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, η αύξηση αυτή όμως είναι ανεξάρτητη από την ατοπία (192,349). Σε μία μελέτη κατά την οποία αξιολογήθηκε το ποσοστό των ηωσινοφίλων (ανά 1000 φλεγμονώδη κύτταρα), 31 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες οι οποίοι δεν ελάμβαναν αγωγή είχαν κάτω από 10% ηωσινόφιλα (μ.ο. 2%), ενώ σε 123 ιστοτεμάχια ρινικών πολυπόδων που επίσης δεν ελάμβαναν αγωγή, 108 δείγματα είχαν πάνω από 10% ηωσινόφιλα (μ.ο. 50%) (350). Γενικά μεταξύ των διαφόρων νόσων οι διαφορές στα επίπεδα της ECP είναι πιο έντονες από τον αριθμό των κυττάρων, καταδεικνύοντας μια εντονότερη ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων στους ρινικούς πολύποδες.

Σε ιστούς ρινικών πολυπόδων από την Κινεζική φυλή, η ηωσινοφιλική φλεγμονή όπως μετρήθηκε με την ECP και τα επίπεδα κυτοκινών/χημειοκινών (IL-5, eotaxin) δεν ήταν διαφορετική από αυτή των ομάδων ελέγχου και ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τα επίπεδα που ανευρίσκονται στους ρινικούς πολύποδες της Καυκάσιας φυλής. Σημαντική διαφορά εμφάνισαν τα ημιποσοτικά αποτελέσματα των EG2+ για τους πολύποδες Κινέζων ασθενών $0,45 \pm 1,15$ και για τους πολύποδες της Καυκάσιας φυλής $1,95 \pm 2,85$ (346). Επίσης ο αριθμός των ηωσινοφίλων δεν είναι διαφορετικός μεταξύ των ομάδων ελέγχου και των ρινικών πολυπόδων ασθενών με κυστική ίνωση (269).

5-4-1-3 Μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα

Ο αριθμός των μακροφάγων φαίνεται να είναι ελαφρά αυξημένος στους ρινικούς πολύποδες, ενώ εμφανίζεται αυξημένος αριθμός υποδοχέων macrophage mannose receptors (MMR), ένας έμφυτος αναγνωριστικός υποδοχέας, ικανός να φαγοκυτώσει τους εισβολείς και να ενεργοποιήσει προφλεγμονώδεις μηχανισμούς (275). Σε ασθενείς με κυστική ίνωση υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός μακροφάγων από ότι στους ασθενείς με CRS ή στις ομάδες ελέγχου (351). Η γνώση μας επί των δενδριτικών κυττάρων είναι πολύ περιορισμένη, ανευρίσκονται όμως στους ρινικούς πολύποδες και έχουν αυξημένη συγγένεια με τους IgE υποδοχείς (344,352).

Πίνακας 5-6. Φλεγμονώδη κύτταρα στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες (IHC: Ανοσοϊστοχημεία, RT-PCR: reverse-transcriptase protein chain reaction, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, KPK: κάτω ρινική κόγχη)

Συγγραφέας/έτος	Ιστός, ασθενής	Είδος κυττάρων	Τεχνική	Συμπέρασμα
Fokkens, 1990 (344)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος Βλεννογόνος αλλεργική ρινίτιδας	T λεμφοκύτταρα B λεμφοκύτταρα Ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, Δενδριτικά κύτταρα, Ig+ κύτταρα	IHC	
Jankowski, 1996 (350)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος (CRS)	Ηωσινόφιλα	IHC	CRS με NP, πάνω από 10% ηωσινόφιλα συγκριτικά με CRS χωρίς NP
Drake-Lee, 1997 (354)	Ρινικοί πολύποδες Κ.Ρ.Κ.	Μαστοκύτταρα	IHC	CRS με NP, μεγαλύτερη αποκοκκίωση μαστοκυττάρων συγκριτικά με υγιή Κ.Ρ.Κ.
Haas, 1997(352)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος	Δενδριτικά κύτταρα	IHC	Παρουσία δενδριτικών κυττάρων στους NP
Jahnsen, 1997 (361)	Ρινικοί πολύποδες	Ενδοθηλιακά κύτταρα	Κυτταρομετρία ροής RT-PCR	Έκφραση ενδοθηλιακών κυττάρων VCAM-1, από IL-4, IL-13 με σκοπό την ανάκληση ηωσινοφίλων και T λεμφοκυττάρων
Loesel, 2001 (353)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος	Μαστοκύτταρα	Fluorescence microscopy	Καμιά διαφορά στον αριθμό των μαστοκυττάρων στην CRS με NP και στις ομάδες ελέγχου
Seong, 2002 (359)	Ρινικοί πολύποδες	Επιθηλιακά κύτταρα	RT-PCR ELISA	Στην CRS με NP οι μεσολαβητές της φλεγμονής υπερεκφράζουν MUC8mRNA στους NP και υποεκφράζουν MUC5AC
Sobol, 2002 (351)	Ρινικοί πολύποδες από κυστική ίνωση (CF) Ρινικοί πολύποδες όχι από (CF)	Ουδετερόφιλα	IHC	Στην CF-NP μαζική ενεργοποίηση ουδετερόφιλων συγκριτικά με ρινικούς πολύποδες όχι από CF
Wittekindt, 2002 (362)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος	Ενδοθηλιακά κύτταρα	IHC	Μεγαλύτερη έκφραση VPF/VEGF στους NP από τον υγιή ρινικό βλεννογόνο
Shin, 2003 (356)	Ηωσινόφιλα από υγιείς εθελοντές επωασμένα με	Επιθηλιακά κύτταρα	ELISA	Τα ηωσινόφιλα στις ρινικές εκκρίσεις ενεργοποιούνται από GM-CSF που

	επιθηλιακά κύτταρα με CRS και NP			παράγεται στα ρινικά επιθηλιακά κύτταρα
Chen, 2004 (364)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος	Επιθηλιακά κύτταρα	IHC RT-PCR	Στην CRS με NP τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν αυξημένες ποσότητες του αντιμικροβιακού πεπτιδίου LL-37
Claeys, 2004 (271)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος (CRS) Φυσιολογικός βλεννογόνος	Μακροφάγα	RT-PCR	Στην CRS με NP αυξημένη έκφραση MMR από την CRS χωρίς NP και από ομάδες ελέγχου
Watanabe, 2004 (358)	Ρινικοί πολύποδες	Επιθηλιακά κύτταρα	IHC	Κλινική αποτελεσματικότητα κορτικοστεροειδών στην παραγωγή επιθηλιακών GM-CSF στους NP που αυξάνει την επιβίωση των ηωσινοφίλων
Gosepath, 2005 (363)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος	Ενδοθηλιακά κύτταρα	IHC	Στους NP αύξηση VPF/VEGF συγκριτικά με υγιή βλεννογόνο, υποδεικνύοντας σχέση με την δημιουργία των ρινικών πολυπόδων και το σίδημα των ιστών
Kowalski, 2005 (355)	Ρινικοί πολύποδες	Επιθηλιακά κύτταρα, stem cell factor (SCF)	RT-PCR ELISA	Τα επιθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν τον stem cell factor (SCF)
Conley, 2006 (365)	Ρινικοί πολύποδες Χοανοπολύποδες	S. aureus superantigens των υποδοχέων T κυττάρων	Κυτταρομετρία ροής	Στο 35% των CRS με λεμφοκύτταρα NP αλληλεπίδραση S. aureus superantigens και των υποδοχέων T κυττάρων
Hao, 2006 (345)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος	T λεμφοκύτταρα	IHC	Αναστροφή μ.ο. CD4+/CD8+ T λεμφοκυττάρων συγκριτικά με την μέση ρινική κόγχη
Schaefer, 2006 (357)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος (CRS) Φυσιολογικός βλεννογόνος	Επιθηλιακά κύτταρα	IHC ELISA	Το ενδοθήλιο των NP και τα επιθηλιακά κύτταρα είναι η βασική πηγή CC chemokine eotaxin-2
Van Zele, 2006 (269)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος (CRS) Φυσιολογικός βλεννογόνος	T λεμφοκύτταρα	IHC	Στη CRS με NP, αύξηση T λεμφοκυττάρων και ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων. CD4+/CD8+ T λεμφοκυττάρων συγκριτικά με CRS χωρίς NP και ομάδες ελέγχου. Στη CRS με NP, αύξηση αριθμού ουδετερόφιλων και αύξηση MPO συγκριτικά με υγιή άτομα όχι όμως στην CRS χωρίς NP
Ramanathan, 2007 (366)	Ρινικοί πολύποδες Φυσιολογικός βλεννογόνος	Επιθηλιακά κύτταρα Ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα Πλασματοκύτταρα	Κυτταρομετρία ροής, RT-PCR	Στα επιθηλιακά κύτταρα των ρινικών πολυπόδων υπορύθμιση TLR9 και συμμετοχή στην ενεργοποίηση ανοσολογικών λειτουργιών

5-4-1-4 Μαστοκύτταρα

Ο αριθμός των μαστοκυττάρων δεν εμφανίζει μεταβολή μεταξύ των ομάδων ελέγχου και των ρινικών πολυπόδων, τα κύτταρα όμως αυτά είναι συχνότερα IgE θετικά, ειδικά σε ασθματικούς και ανεξάρτητα από την ατοπία (353). Υπήρξε μεγαλύτερη αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων στους ρινικούς πολύποδες συγκριτικά με κύτταρα από την κάτω ρινική κόγχη (354). Η πυκνότητα των μαστοκυττάρων στο επιθήλιο και το στρώμα των ρινικών πολυπόδων, συνδέεται με την έκφραση SCF mRNA και πρωτεϊνών στα επιθηλιακά κύτταρα των ρινικών πολυπόδων (355).

5-4-1-5 Ουδετερόφιλα

Στους ρινικούς πολύποδες υπάρχει αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων καθώς και υψηλότερες συγκεντρώσεις MPO συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, κάτι που δεν συμβαίνει στη CRS χωρίς ρινικούς πολύποδες. Και οι δύο προηγούμενες παράμετροι είναι αυξημένες στην CF NPs (269,351) υποδεικνύοντας μαζική ενεργοποίηση στην CF NPs συγκριτικά με τη ρινική πολυποδίαση χωρίς κυστική ίνωση. Ο ρόλος των ουδετερόφιλων στη ρινική πολυποδίαση δεν έχει γίνει μέχρι στιγμής κατανοητός.

5-4-1-6 Επιθηλιακά κύτταρα

Τα ανθρώπινα ρινικά επιθηλιακά κύτταρα περιέχουν και εκκρίνουν IL-8, GM-CSF, RANTES, εοταξίνη και εοταξίνη-2 και με αυτό τον τρόπο διασφαλίζουν επαρκή αυξητικό παράγοντα προκειμένου να προσελκύσουν ηωσινόφιλα (356,357). Ο παράγοντας GM-CSF είναι σημαντικός για την επιβίωση αυτών των κυττάρων (358). Τα επιθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν επίσης τον stem cell factor (SCF), μία κυτοκίνη που ενισχύει την χημειοταξία και την προσέλκυση μαστοκυττάρων με την έκφραση SCF mRNA σχετικά με την πρωτεΐνη SCF και που αυξάνει την πυκνότητα των μαστοκυττάρων στο επιθήλιο και το στρώμα των ρινικών πολυπόδων (355).

Οι μεσολαβητές της φλεγμονής οδηγούν σε υπερέκφραση των MUC8mRNA στους ρινικούς πολύποδες και υποέκφραση των MUC5ACmRNA, επηρεάζοντας τη σύνθεση της βλέννης στους ρινικούς πολύποδες (359). Τα επιθηλιακά κύτταρα των ρινικών πολυπόδων εκφράζουν επίσης αυξημένες ποσότητες του αντιμικροβιακού πεπτιδίου LL-37 (360), υπορυθμίζουν όμως τα επίπεδα της έκφρασης TLR9 (347) και ως εκ τούτου συνδέονται άμεσα με την έναρξη των ανοσολογικών λειτουργιών.

5-4-1-7 Ενδοθηλιακά κύτταρα

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δια της IL-4 και της IL-13 εκφράζουν την VCAM-1, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην επιλεκτική ανάκληση ηωσινοφίλων και T λεμφοκυττάρων (361). Στους ρινικούς πολύποδες σημείο κλειδί αποτελεί το σημαντικό οίδημα για το οποίο απαιτείται ακόμα ερμηνεία. Ο παράγοντας διαπερατότητας των αγγείων και ο vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, προάγοντας την αγγειογένεση και διαφοροποιώντας τη διαπερατότητα των τριχοειδών. Πραγματικά η έκφραση VPF/VEGF σε ιστοτεμάχια ρινικών πολυπόδων ήταν σημαντικά ισχυρότερη από την έκφραση τους στον υγιή ρινικό βλεννογόνο των ομάδων ελέγχου (362). Σε ιστό ρινικών πολυπόδων οι VPF/VEGF ήταν κυρίως εγκατεστημένοι σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, στη βασική μεμβράνη και τους περιαγγειακούς χώρους και στα επιθηλιακά κύτταρα. Η σημαντικά αυξημένη έκφραση στους ρινικούς πολύποδες, συγκριτικά με τον υγιή βλεννογόνο, υποδηλώνει ότι οι VPF/VEGF μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο τόσο στη δημιουργία των ρινικών πολυπόδων, όσο και στη δημιουργία του οιδήματος (363).

5-4-2 Παθογενετικοί μηχανισμοί και μεσολαβητές της φλεγμονής

5-4-2-1 Ηωσινοφιλική φλεγμονή

Μεγάλος αριθμός μελετών που έγιναν σε ιστούς ρινικών πολυπόδων, εστίαστηκαν γύρω από τα ηωσινόφιλα και ανέδειξαν ότι διαφορετικοί τύποι κυττάρων παράγουν αυτούς τους μεσολαβητές της φλεγμονής. Σε μελέτες που έχουν γίνει από τους Denburg και συν. (367) αναδείχθηκε ότι το υλικό μέσα στο οποίο καλλιεργήθηκαν επιθηλιακά κύτταρα ρινικών πολυπόδων περιείχε ισχυρά δραστικούς παράγοντες ενεργοποίησης των αποικιών των ηωσινοφίλων, καθώς και μια δράση τύπου ιντερλευκίνης 3. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η συσσώρευση ηωσινοφίλων στους πολύποδες μπορεί εν μέρει να είναι αποτέλεσμα διαφοροποίησης πρόωρων κυττάρων τα οποία διεγείρονται από διαλυτούς αιμοποιητικούς παράγοντες που προέρχονται από κύτταρα του βλεννογόνου. Αργότερα προτάθηκε η αυξημένη σύνθεση GM-CSF από επιθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, μονοκύτταρα και ηωσινόφιλα (99,368,370). Σύμφωνα με τον Hamilos και συν. (30) τα δείγματα ιστού από πολύποδες ασθενών με ή χωρίς αλλεργία είχαν διαφορετικά προφίλ κυτοκινών. Άλλες μελέτες που μετρούσαν τις πρωτεΐνες σε ομογενοποιημένους ιστούς δεν μπορούσαν να στηρίξουν αυτά τα ευρήματα (31,278).

Αντίθετα, η IL-5 βρέθηκε ιδιαίτερα αυξημένη σε ρινικούς πολύποδες συγκριτικά με δείγματα από υγιείς ασθενείς και η συγκεντρωση της πρωτεΐνης αυτής είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη ατοπίας. Πράγματι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-5 βρέθηκαν σε άτομα με μη αλλεργικό άσθμα και υπερευαισθησία στην ασπιρίνη. Επιπλέον τα ηωσινόφιλα παρουσίασαν θετική χρώση για την IL-5 υποδεικνύοντας ένα πιθανό αυτοκρινή ρόλο των κυτοκινών αυτών στην ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων, ενώ αργότερα αποδείχθηκε μια στενή σχέση μεταξύ συγκεντρώσεως πρωτεΐνης τύπου IL-5 και ECP (ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης) (192). Ο καθοριστικός ρόλος της IL-5 ενισχύθηκε από τη διαπίστωση ότι η *in vitro* θεραπεία των πολυπόδων που εμφανίζουν διήθηση του ιστού με ηωσινόφιλα, με εξουδετέρωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων αντι-IL-5 (mAB) και όχι των αντι-IL-3 ή αντι-GM-CSF mAbs,

οδήγησε σε απόπτωση των ηωσινοφίλων και μείωση της ηωσινοφιλίας των ιστών των πολυπόδων (371).

Συνολικά οι μελέτες αυτές προτείνουν ότι η αυξημένη παραγωγή IL-5 φαίνεται να επηρεάζει την επικράτηση και την ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων στους ρινικούς πολύποδες ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι ατοπίας. Ταυτόχρονα άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στα επίπεδα των κυτοκινών που ανιχνεύθηκαν σε πολύποδες ασθενών με ή χωρίς αλλεργία (372,373). Επιπλέον οι Wagenmann και συν. (374) απέδειξαν ότι και οι δύο τύποι κυτοκινών Th1 και Th2 είχαν αυξημένη δραστηριότητα σε ρινικούς πολύποδες με αυξημένη ηωσινοφιλία, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα των αλλεργικών δερματικών δοκιμασιών.

Πρόσφατα ερευνήθηκε η ρύθμιση του υποδοχέα της IL-5 ο οποίος υπάρχει σε διαλυτή και διαμεμβρανώδη (σχεδόν ίδια) μορφή (375). Στους ρινικούς πολύποδες, όταν η πιθανώς ανταγωνιστική διαλυτή μορφή εμφανίζει αυξημένη δραστηριότητα, το σήμα για την αντιγραφή της διαμεμβρανώδους μορφής εμφανίζει μειωμένη δραστηριότητα, ειδικά εάν αυτοί συνδέονται με την ύπαρξη άσθματος.

5-4-2-2 Χημειοκίνες

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ρινικοί πολύποδες παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα RANTES και εοταξίνης, που είναι οι επικρατέστεροι μεσολαβητές ανάκλησης ηωσινοφίλων. Οι Bartels και συν. (376) απέδειξαν ότι σε μη ατοπικούς και ατοπικούς πολύποδες η έκφραση εοταξίνης και RANTES mRNA ήταν αυξημένη, αλλά όχι της MCP-3 mRNA, συγκριτικά με αυτή του φυσιολογικού ρινικού βλεννογόνου. Ομοίως διάφορες δημοσιεύσεις απέδειξαν μια αυξημένη έκφραση mRNA για την εοταξίνη, την εοταξίνη-2, την εοταξίνη-3 και την MCP-4. Από τις τρεις χημειοκίνες που ερευνήθηκαν, σημαντικότερη φαίνεται να είναι η έκφραση της εοταξίνης-2, άλλης μίας CCR3 ειδικής χημειοκίνης. Σύμφωνα με άλλα στοιχεία (31,192,343), φαίνεται ότι η εοταξίνη σε συνεργασία με την IL-5, περισσότερο από την RANTES, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προσέλκυση και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων στον ιστό των ρινικών πολυπόδων. Αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα μιας πρόσφατης εκτεταμένης μελέτης σε περίπου 950 ασθενείς με ρινικούς πολύποδες αλλεργικής και μη αλλεργικής αιτιολογίας, η οποία έδειξε ότι η διήθηση των πολυπόδων με ηωσινόφιλα και η ενεργοποίησή τους πιθανώς να συνδέεται κυρίως με αυξημένη έκφραση του γονιδίου της εοταξίνης, συγκριτικά με την έκφραση του RANTES (380).

5-4-2-3 Μόρια συγκόλλησης

Οι μελέτες γύρω από τις πρωτεΐνες προσκόλλησης (συγκολλητίνες) είναι σχετικά λίγες. Πρώιμες μελέτες από τους Symon και συν. (381) έδειξαν ότι στο ενδοθήλιο των ρινικών πολυπόδων ήταν καλά εκφρασμένοι οι ICAM-1, E selectin και P- selectin, ενώ η έκφραση της VCAM-1 ήταν ασθενής ή απύσασα. Σε μία μελέτη τους, οι Jahnsen και συν. (382), χρησιμοποιώντας μονιμοποίηση ανοσοφθορισμού τριών χρωμάτων απέδειξαν ότι τόσο ο αριθμός των ηωσινοφίλων όσο και η αναλογία των αγγείων των θετικών για VCAM-1 ήταν σημαντικά αυξημένα στους ρινικούς πολύποδες, συγκριτικά με το βλεννογόνο των κογχών στους ίδιους ασθενείς.

Επιπλέον η θεραπεία με τοπικά γλυκοκορτικοειδή μειώνει στους ρινικούς πολύποδες την πυκνότητα των ηωσινοφίλων και την έκφραση των VCAM-1 (383). Ιδιαίτερη σημασία για τη μετανάστευση των ηωσινοφίλων δια του ενδοθηλίου μπορεί να έχει η αλληλεπίδραση μεταξύ των VLA-4 στα ηωσινόφιλα και των VCAM-1 στο ενδοθήλιο των κυττάρων, μπορεί όμως και να επιδρά τροποποιώντας την ενεργοποίηση και τις δραστικές τους λειτουργίες (384).

5-4-2-4 Εικοσανοειδή

Στον ιστό των ρινικών πολυπόδων υπάρχει υπερρύθμιση των λευκοτριενίων και των υποδοχέων τους (385,386), η οποία είναι πιο έκδηλη στους ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη (288, 387, 388). Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη τα υψηλά επίπεδα της LTC₄ συνθετάσης είναι άμεσα συνδεδεμένα με την εκδήλωση δυσανεξίας στην ασπιρίνη (389). Επίσης η εκδήλωση των ρινικών πολυπόδων αποδίδεται σε πολυμορφισμό αυτού του ενζύμου (390). Στη χρόνια ρινοκολπίτιδα έχουμε υπερέκφραση των cysteinyl-leucotrienes (CysLTs) ακόμα και με απουσία κλινικά της υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη, ενώ φαίνεται να είναι στενά συνδεδεμένη με τη σοβαρότητα της ηωσινοφιλικής φλεγμονής (IL-5, ECP) (288). Σε ιστό ρινικών πολυπόδων τα φλεγμονώδη κύτταρα εμφανίζουν έκφραση υποδοχέων CysLT1 και CysLT2 (297, 391,392), κάτι το οποίο παρατηρείται και στα ρινικά εκπλύματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα (393). Ως εκ τούτου η ρύθμιση της CysLTs δεν φαίνεται να είναι παθολογική της δυσανεξίας στην ασπιρίνη.

Στους ρινικούς πολύποδες η ρύθμιση της κυκλοξυγενάσης και των παραγώγων της (προσταγλαδίνες) χαρακτηρίζεται από έλλειμμα στην παραγωγή PGE₂ συγκριτικά με τα επίπεδα CysLT (297, 393-395). Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες και δυσανεξία στην ασπιρίνη (396). Η δραστηριότητα της κυκλοξυγενάσης COX-2 mRNA και του NF-kB ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με ρινικούς πολύποδες και δυσανεξία στην ασπιρίνη, συγκριτικά με αυτούς που δεν είχαν δυσανεξία στην ασπιρίνη (397, 398). Τα πρόσφατα δεδομένα μας δείχνουν ότι στο ρινικό ιστό ασθενών με δυσανεξία ή όχι στην ασπιρίνη τα επίπεδα των PGE₂ είναι αντίστροφα συνδεδεμένα με το βαθμό της ηωσινοφιλικής φλεγμονής. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με προηγούμενες μελέτες (395,399) και υποδεικνύουν ότι αυτή η υπορύθμιση μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα φαινόμενο συνδεδεμένο με τη σοβαρότητα της φλεγμονής. Ενδιαφέρουσα είναι η πρόσφατη, με αντιφατικά αποτελέσματα μελέτη, που έγινε γύρω από τη ρύθμιση του υποδοχέα prostanoid E (EP). Σε αυτή βρέθηκε στον ιστό των ρινικών πολυπόδων μια υπορύθμιση των EP1 και EP3 και μία υπερρύθμιση των EP2 και EP4, συγκριτικά με τα επίπεδα στο φυσιολογικό βλεννογόνο (297). Είναι γνωστό ότι οι EP2 και EP4 έχουν υψηλή έκφραση στα ηωσινόφιλα και επίσης ένα έλλειμμα στην παραγωγή PGE₂ μπορεί να υπερρυθμίσει την έκφραση αυτών των υποδοχέων. Η έκφραση των υποδοχέων EP2 και EP4 δεν συνδέεται με τον αριθμό των ηωσινοφίλων ή με τους δείκτες ενεργοποίησης των ηωσινοφίλων, υποδεικνύοντας έτσι ότι η ρύθμιση αυτών των υποδοχέων μπορεί να γίνεται μέσω άλλων κυττάρων. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα από τους Ying και συν. οι οποίοι έδειξαν την έκφραση των EP υποδοχέων σε ποικιλία φλεγμονώδων κυττάρων του ρινικού βλεννογόνου (400). Σύμφωνα με αυτούς τους συγγραφείς υπάρχει υπορύθμιση των EP2 υποδοχέων σε ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη και πιθανή επίδραση στην παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής. Επίσης η PGD₂ μεσολαβεί στην ενεργοποίηση και χημειοταξία των ηωσινοφίλων και στην παραγωγή κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνη IL-4, IL-5 και IL-13, από τα ανθρώπινα Th2 κύτταρα φλεγμονής διαμέσου διαφορετικών υποδοχέων π.χ. διαμέσου των υποδοχέων CRTH2 (401,402). Η σχετική συνδρομή των EP και άλλων υποδοχέων PG ευρίσκεται μακριά από την πλήρη αποκρυπτογράφηση και μέχρι τότε θα υπάρχουν λίγες ενδείξεις σχετικά με τις αλλαγές στην ρύθμιση των PG σε ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη.

Τελικά, οι λιποξίνες είναι γενικά συνδεδεμένες με αντιφλεγμονώδη δράση και έχει αναφερθεί ότι μειώνουν τη διήθηση από λευκοκύτταρα (403). Συγκεκριμένα di-hydroxyeicosatetraenoic οξέα (HETEs) τα οποία είναι πρόδρομοι αυτών των μορίων, μπορεί να έχουν προφλεγμονώδη δράση και ειδικά χημειοταξία προς τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα (404). Στον ιστό των ρινικών πολυπόδων υπάρχει αυξημένη ικανότητα παραγωγής LXA₄ μετά από επώαση με εξωγενές LTA₄, παρουσία πολυμορφοπύρηνων κοκκιοκυττάρων (405). Επιπλέον η βαρύτητα του άσθματος συνδέεται με αυξημένη έκφραση και ενεργοποίηση της

15-LO (lipoxygenase), ενζύμων, εναπόθεσης κολλαγόνου και συσώρευσης ηωσινοφίλων (406). Είναι ενδιαφέρουσα η μειωμένη ικανότητα παραγωγής λιποξινών στα επιθηλιακά κύτταρα ασθενών με δυσανεξία στην ασπιρίνη (407). Τα ευρήματα αυτά είναι ευθυγραμμισμένα με αυτά που δείχνουν ότι τα βασικά επίπεδα αυτού του ενζύμου είναι αυξημένα στον ιστό ρινικών πολυπόδων ασθενών χωρίς δυσανεξία στην ασπιρίνη, είναι όμως υπορυθμισμένα σε άτομα με δυσανεξία σε αυτή. Σε όλους τους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα τα επίπεδα της 15-LO και της LXA4 ήταν αυξημένα, ενώ ήταν σημαντικά υπορυθμισμένα σε ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη, υποδεικνύοντας μια ειδική ρύθμιση στην ομάδα αυτή ασθενών (297).

Ανακεφαλαιώνοντας, οι μεταβολές των εικοσανοειδών στα νοσήματα των παραρρινίων χαρακτηρίζονται γενικά από μια υπεργύθμιση της CysLTs, LXA4 και των PGD2 και από υπορύθμιση των COX-2 και των PGE2. Οι ηωσινοφιλικό δείκτες όπως η ECP και η IL-5 συνδέονται ανάλογα με τις συγκεντρώσεις LTC4/D4/E4 και αντιστρόφως ανάλογα με τις συγκεντρώσεις PGE2, υποδεικνύοντας έτσι τη στενή τους σχέση με τη σοβαρότητα της φλεγμονής. Στο ρινικό βλεννογόνο ασθενών με δυσανεξία στην ασπιρίνη οι μεταβολές μπορεί να είναι ακραίες, καθώς ο βαθμός της φλεγμονής είναι μέγιστος και η κλινική τριάδα της ασπιρίνης μπορεί να οφείλεται σε σοβαρή φλεγμονή της αεροφόρου οδού. Αντίθετα ειδικές μεταβολές, όπως η σχετική υπορύθμιση της λιποξίνης LXA4, είναι λιγότερο εμφανείς σε αυτούς τους ασθενείς καθώς καλύπτονται από τη σοβαρή φλεγμονή.

5-4-2-5 Μεταλλοπρωτεΐνάσες και TGF-β

Πολλές μελέτες έχουν αναφερθεί στην έκφραση των TGF-b1 και TGF-b2 κυρίως από τα ηωσινόφιλα και στην υποτιθέμενη επίδραση τους στη δραστηριότητα των ινοβλαστών και στην παθογένεση των ρινικών πολυπόδων (222-224). Στις μελέτες αυτές συγκρίθηκαν εκ νέου τα επίπεδα των πρωτεϊνών σε ομογενοποιημένους ιστούς ασθενών με ρινικούς πολύποδες, που ή δεν ελάμβαναν θεραπεία ή ελάμβαναν κορτικοειδή από το στόμα, με τα επίπεδα των πρωτεϊνών σε παρόμοιους ιστούς από ομάδες ελέγχου.

Οι ασθενείς με ρινικούς πολύποδες που δεν ελάμβαναν θεραπεία και η ομάδα ελέγχου εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση IL-5 eotaxin, ECP (ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης) και αλβουμίνης και ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις TGF-β1, ενώ αντίθετα αυτοί που ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοειδή είχαν μειωμένη IL-5, ECP (ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη) και αλβουμίνη, ενώ ήταν αυξημένη η TGF-b1 (205).

Από τις παρατηρήσεις αυτές προκύπτει ότι η TGF-b1 και η IL-5 αντιπροσωπεύουν κυτοκίνες με αντίθετη δραστηριότητα και χαμηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών TGF-b σε ρινικούς πολύποδες που ωθούνται από την IL-5. Επίσης υποστηρίζουν ως πιθανό παθογενετικό μηχανισμό για τη δημιουργία πολυπόδων την εναπόθεση αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών του πλάσματος, η οποία οφείλεται στην έλλειψη υπεργύθμισης/παραγωγής της TGF-b1.

Η έλλειψη του παράγοντα TGF οδηγεί σε υπερέκφραση του TIMPs και έτσι αποτρέπεται η μείωση της ECM από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες. Η σχετική υποέκφραση της ECM είναι φαινομενική σχετικά με ότι συμβαίνει στην CRS, δεικνύοντας μία σημαντικά αυξημένη TGF συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (269).

Η TGF-b1 είναι μία ισχυρή κυτοκίνη για την παραγωγή ινώδους ιστού, η οποία ενεργοποιεί τη δημιουργία ενός εξωκυττάριου πλέγματος, το οποίο λειτουργεί ως χημειοτακτικός παράγοντας για τους ινοβλάστες, αλλά αποτρέπει τη σύνθεση IL-5 και καταργεί τη δράση παράτασης της επιβίωσης της αιματοποιητίνης (IL-5 και GM-CSF) στα ηωσινόφιλα (225).

Οι σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες πιθανώς να προκαλούν περαιτέρω υπορύθμιση της TGF σε ειδικές ομάδες ασθενών (346).

Οι ρινικοί πολύποδες χαρακτηρίζονται από οίδημα και σχηματισμό ψευδοκύστεων με μερικές μόνο περιοχές ίνωσης. Πρόσφατα διαπιστώθηκε επίσης μία δυσαναλογία των μεταλλοπρωτεϊνών με μια αυξημένη δραστηριότητα των MMP-7 και MMP-9, όχι όμως και των TIMP-1(408). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του MMP-9 στους ρινικούς πολύποδες, η οποία συμβάλλει στη δημιουργία οιδήματος με κατακράτηση αλβουμίνης. Η θεραπευτική δράση των μακρολιδίων μπορεί εν μέρει να είναι συνδεδεμένη με την καταστολή των MMPs στις αεροφόρες οδούς (409).

5-4-2-6 Οξειδίο του αζώτου (NO)

Στο επιθήλιο των ρινικών πολυπόδων και ειδικά σε ασθενείς με άσθμα και νόσο του αναπνευστικού που παρουσιάζει έξαρση με την ασπιρίνη, υπάρχει υπερέκφραση της προκλητής nitric oxide synthase (iNOS) (410).

Υπό αξιολόγηση τελεί ο ρόλος του οξειδίου του αζώτου στο σχηματισμό ρινικών πολυπόδων και η πιθανή διαγνωστική αξία του.

5-4-3 Ο ρόλος των εντεροτοξινών του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου (SAEs)

Σε αρχικές μελέτες που έχουν γίνει διαπιστώθηκε ότι στους ρινικούς πολύποδες μπορεί να είναι αυξημένη η συγκέντρωση της IgE καθώς και ο αριθμός των θετικών IgE κυττάρων, γεγονός που θέτει υποψίες για πιθανή παραγωγή τοπικά της IgE (451). Η τοπική αυτή παραγωγή της IgE αποτελεί χαρακτηριστικό των ρινικών πολυπόδων, με υπερδεκαπλάσια αύξηση των κυττάρων του πλάσματος που παράγουν IgE συγκριτικά με τα κύτταρα ανθρώπων χωρίς ρινικούς πολύποδες. Η ανάλυση των ειδικών IgE στους ρινικούς πολύποδες ανέδειξε μια πολυκλωνική IgE απόκριση και παρουσία IgE αντισωμάτων στις εντεροτοξίνες του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus aureus*-SAEs) σε ποσοστό 30-50% των ασθενών, ενώ σε αυτούς που είχαν επιπλέον και άσθμα το ποσοστό ανήλθε στο 60-80% (192,343,348,412-414). Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη ανέδειξε ότι ο αποικισμός του μέσου ρινικού πόρου με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο είναι συχνότερος σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες (63,6%) συγκριτικά με την CRS (27,3% $p<0,05$) και το γεγονός αυτό σχετίζεται με την επικράτηση των IgE αντισωμάτων έναντι των κλασσικών εντεροτοξινών (27,8 έναντι 5,9%) (415). Σε περίπτωση ρινικών πολυπόδων, άσθματος και υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη, ο αποικισμός με *Staphylococcus aureus*, ανέρχεται σε ποσοστά της τάξης του 87,5%, ενώ σε 80% των περιπτώσεων στις εντεροτοξίνες βρέθηκαν IgE αντισώματα.

Τα επίπεδα της ολικής και ειδικής IgE καθώς και της ECP στον ιστό πολυπόδων αντικατοπτρίζονται εν μέρει από τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών αυτών στον ορό των ασθενών, αντίθετα η πιθανότητα αύξησης τους είναι αυξημένη σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες και άσθμα. Αντιθέτως η μονιμοποίηση ιστού ρινικών πολυπόδων ανέδειξε την παρουσία θυλακίων που χαρακτηρίζονται από B και T-κύτταρα και συναθροίσεις λεμφοκυττάρων με διάχυτη διήθηση πλασματοκυττάρων, αποδεικνύοντας τη δημιουργία δευτερεύοντος λεμφικού ιστού με επακόλουθη τοπική παραγωγή IgE (416).

Οι κλασσικές SAEs, ειδικά TSST-1 και η *Staphylococcus protein A* (SPA), αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για την πρόκληση σύνθεσης πολυκλωνικών IgE, αυξάνοντας την απελευθέρωση της IL-4 καθώς και την έκφραση του CD40 αντιγόνου στα T-κύτταρα και του B7.2 στα B- κύτταρα (417,418).

Η *Staphylococcus protein A* (SPA) επιπλέον αλληλεπιδρά με τις ανοσοσφαιρίνες της οικογένειας VH3, παράγωγα ασταθών γονιδίων τύπου βαρέας αλύσου, επιλέγοντας κατά προτίμηση τα κύτταρα του πλάσματος και εμφανίζοντας τις ανοσοσφαιρίνες στην επιφάνεια τους, το οποίο οδηγεί σε προκατάληψη των υποδοχέων VH3 (419). Πράγματι στους ρινικούς

πολύποδες ανευρίσκονται συναθροίσεις δίκην θυλακίων εκφράζοντας CD20+ B- cells, CD3+ T- cells και IgE plasma cells, ενώ απουσιάζουν CD1a+ dendritic antigen presenting cells, υποστηρίζοντας έτσι τη θεωρία μιας υπεραντιγονικής διέγερσης (416). Οι εντεροτοξίνες του *Staphylococcus aureus* (SAEs) επιπλέον ενεργοποιούν τα T- cells συνδεδεμένες στην ασταθή βήτα άλυσσο των T- cells υποδοχέων, το οποίο ενεργοποιεί την παραγωγή κυτοκινών τύπου IL-4 και IL-5, την άμεση ενεργοποίηση και παράταση της ζωής των ηωσινοφίλων και ενδεχομένως την απελευθέρωση χημειοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα (420).

Μελέτες σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν το ρόλο των SAEs στα νοσήματα του αναπνευστικού (421). Σε ευαισθητοποιημένα ποντίκια οι SAEs προκαλούν ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων, τόσο στο ανώτερο όσο και στο κατώτερο αναπνευστικό, όταν βρεθούν σε μία από τις δύο θέσεις (422). Επιπλέον έχει προταθεί μια πιθανή σύνδεση με την υπερευαισθησία στην ασπιρίνη με τις SAEs να προκαλούν μια σοβαρή φλεγμονή, πιθανά λειτουργώντας ως βάση για τις ειδικές μεταβολές που έχουμε στην υπερευαισθησία στην ασπιρίνη (412,414). Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μία ανασκόπηση της τρέχουσας γνώσης σχετικά με την επίδραση των SAEs στους ρινικούς πολύποδες και τα νοσήματα του κατώτερου αναπνευστικού (206). Στον ιστό ρινικών πολυπόδων αναγνωρίζεται ο σχηματισμός IgE αντισωμάτων προς την SAE, κάτι που σπάνια αναγνωρίζεται στη CRS χωρίς ρινικούς πολύποδες.

Ακόμα οι SAEs ενεργοποιούν τα κύτταρα με αντιγονικούς υποδοχείς αυξάνοντας τη δέσμευση των αντιγόνων. Πράγματι συγκρίνοντας τους SAE-IgE θετικούς με τους SAE-IgE αρνητικούς πολύποδες, ο αριθμός των IgE θετικών κυττάρων και των ηωσινοφίλων είναι σημαντικά αυξημένος. Σε πιο σοβαρές φλεγμονές υπάρχουν αυξημένα επίπεδα IL-5, ECP και ολικής IgE. Συμπερασματικά οι SAEs δύνανται να πυροδοτήσουν μια πιο σοβαρή ηωσινοφιλική φλεγμονή, καθώς επίσης και τη σύνθεση πολυκλωνικών IgE αντισωμάτων με υψηλή συγκέντρωση ολικής IgE στον ιστό των πολυπόδων, γεγονός το οποίο οδηγεί στην υπόθεση ότι οι SAEs δύνανται να τροποποιήσουν τη νόσο στη CRS και τη ρινική πολυποδίαση (206,420). Ενδιαφέροντα είναι η ανεύρεση παρόμοιων ευρημάτων στο άσθμα, το οποίο είναι γνωστό ότι συνδέεται με τη ρινική πολυποδίαση (349) και στην COPD (423), συνδέοντας έτσι το ανώτερο με το κατώτερο αναπνευστικό.

Πίνακας 5-7. Μεσολαβητές της φλεγμονής (κυτοκίνες, χημειοκίνες, συγκολλητίνες, εικοσανοειδή, και μεταλλοπρωτεϊνάσες) στην Χρόνια Ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες (IHC: Ανοσοϊστοχημεία, RT-PCR: reverse-transcriptase protein chain reaction, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, Fess: Functional endoscopic sinus surgery, CRS: chronic Rhinosinusitis without nasal polyps, NP: chronic Rhinosinusitis with nasal polyps).

Συγγραφέας/έτος	Ιστός, ασθενής	Δείκτης	Τεχνική	Συμπέρασμα
Camilos, 1993 (99)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος, Βιοψίες	GM-CSF, IL-3	IHC	Μένει να διεκρινιστούν οι κυτταρικές πηγές των GM-CSF, IL-3 στους NP
Xaubert, 1994 (370)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος	GM-CSF	IHC	Η ηωσινοφιλική διήθηση στον αναπνευστικό βλεννογόνο (αλλεργική αντίδραση, CRS με NP) ελέγχεται από τον παράγοντα GM-CSF, στα επιθηλιακά κύτταρα
Mullol, 1995 (427)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος	GM-CSF, IL-8, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α	ELISA, RT-PCR	Οι ρινικοί πολύποδες αντιπροσωπεύουν ένα πιο ενεργό φλεγμονώδη ιστό (περισσότερες κυτοκίνες) συγκριτικά με τον υγιή βλεννογόνο
Bartels, 1997 (376)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος	CC-chemokines, eotaxin, RANTES, MCP-3	ELISA	Σε αποπικούς και μη αποπικούς NP, αυξημένη έκφραση eotaxin, RANTES, όχι όμως και MCP-3 συγκριτικά με τον υγιή βλεννογόνο
Bachert, 1997 (26)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος	IL-1β, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, GM-CSF, IL-1RA, RANTES, GRO-α	ELISA	Η IL-5 έχει ρόλο κλειδί στην παθοφυσιολογία των ηωσινοφίλων στους ρινικούς πολύποδες και μπορεί να παράγεται από τα ηωσινοφιλία
Ming, 1997 (372)	Ρινικοί πολύποδες Υγιής ρινικός βλεννογόνος Βλεννογόνος αλλεργικής ρινίτιδας	IL-4, IL-5, IFN-γ, mRNA	RT-PCR Southern blot	Η NP και η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να διαφέρουν στο μηχανισμό με τον οποίο αυξάνεται η IL-4, IL-5
Simon, 1997 (371)	Ρινικοί πολύποδες	IL-5,	ELISA, RT-	Η IL-5 είναι μια σημαντική κυτοκίνη που μπορεί

			PCR	να επιβραδύνει το θάνατο των ηωσινοφίλων στους ρινικούς πολύποδες
Bachert, 1998 (278)	Ρινικοί πολύποδες	Th1, Th2 cytokines	Elispot	Στους ρινικούς πολύποδες υπερέκφραση των κυτοκινών Th1, Th2, αναντίστοιχα με τα αποτελέσματα των αλλεργικών τεστ
Bachert, 2001 (428)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος	IL-4, IL-5, eotaxin, LTC4/D4/E4, sCD23, histamine, ECP, tryptase, total and specific IgE for allergens, S aureus enterotoxins	ELISA, ImmunoCAP	Συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ολικής IgE, και ειδικής IgE και ηωσινοφιλικής φλεγμονής στους ρινικούς πολύποδες
Gevaert, 2003 (375)	Ρινικοί πολύποδες Ρινικός βλεννογόνος	Διαλυτή IL-5Ra	RT-PCR	Η ανταγωνιστική διαλυτή isoform είναι υπερρυθμισμένη. Το μήνυμα για τη διαμεμβρανώδη isoform είναι υπορυθμισμένο στους ρινικούς πολύποδες και κυρίως στο άσθμα
Wallwork, 2004 (304)	Ρινικός βλεννογόνος σε CRS (in vivo & in vitro)	TGF-β1, NFκβ	IHC	Η κλαριθρομυκίνη αναστέλλει μόνο in vitro τους TGF-β1, NFκβ
Watelet, 2004a (303)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	MMP-9, TGF-β1	IHC, ELISA	Συσχέτιση με την ποιότητα επουλώσης των ιστών
Watelet, 2004b (408)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	TGF-β1	IHC, ELISA	CRS χωρίς NP, αυξημένη έκφραση του TGF-β1 συγκριτικά με τους NP
Elhini, 2005 (294)	Βλεννογόνος ηθμοειδών	CCR4+, CCR5+	IHC, RT-PCR	Ασθενείς με CRS, αύξηση του CCR4+σε ατοπικούς και μείωση του CCR5+ σε μη ατοπικούς
Lu, 2005 (302)	Ρινικός βλεννογόνος (επέμβαση)	MMP-7, MMP-9, TGF-β1, TIMP-1	ELISA	Διαφορετικό προφίλ έκφρασης σε CRS, NP και υγιή βλεννογόνο
Perez-Novio, 2005 (288)	Ρινικός βλεννογόνος	COX-2, PGE2	RT-PCR, ELISA	Στην CRS, αυξημένη έκφραση των COX-2, PGE2 συγκριτικά με τους NP
Torpila-Salmi, 2005 (296)	Βλεννογόνος γναθιαίου κόλπου (επέμβαση)	L-selectin ligands	IHC	Αυξημένη έκφραση στην CRS, των ενδοθηλιακών κυττάρων
Lane, 2006 (429)	Βλεννογόνος ηθμοειδών (επέμβαση)	TLR2, RANTES, GM-CSF	RT-PCR	CRS, αυξημένη συγκριτικά με τις υγιείς ομάδες
Lee, 2006 (295)	Ρινικός βλεννογόνος	CCL-20	IHC, RT-PCR	Αυξημένη έκφραση CCL-20 στη CRS
Olze, 2006(378)	Ρινικοί πολύποδες, βλεννογόνος κόγχης	Eotaxin, eotaxin-2, eotaxin-3	ELISA	Στη CRS αυξημένη έκφραση εοταξίνης
Perez-Novio, 2006 (297)	Ρινικός βλεννογόνος	CysLT receptors EP Receptors	RT-PCR	Στη CRS αυξημένη έκφραση CysLT receptors EP Receptors από τους NP
Rudack, 2006 (286)	Ρινικός βλεννογόνος	GRO-a, GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC+bioassay	Στη CRS έκφραση των GRO-a, GCP-2
Watelet, 2006 (306)	Ρινικός βλεννογόνος (FESS)	MMP-9	IHC	Συσχετισμός μεταξύ έκφρασης MMP-9 και ποιότητας επουλώσης

5-4-4 Ρινικοί πολύποδες στην κυστική ίνωση

Οι NP και οι CF-NPs μοιράζονται ένα πρότυπο αναδιοργάνωσης του βλεννογόνου π.χ. μπορούν να διακριθούν από τη CRS χωρίς πολύποδες και από τις ομάδες ελέγχου από την δημιουργία οιδήματος. Αντίθετα με τους NP, οι CF-NPs εμφανίζουν μια μεγάλη ουδετεροφιλική φλεγμονή με υψηλές συγκεντρώσεις IL-1β, IL-8 και MPO (269) και επίσης αυξημένη δραστηριότητα του NFκB (424), ενώ τα μακροφάγα, όχι όμως και τα ηωσινόφιλα, εμφανίζουν σημαντική αύξηση συγκριτικά με το βλεννογόνο των ομάδων ελέγχου. Επιπλέον φαίνεται να υπάρχει μια αντιδραστική αστάθεια των ενδογενών δεικτών ανοσίας, με την mRNA έκφραση του HBD2 και του TLR2 να είναι υψηλότερη στην CF-NP συγκριτικά με τους NP χωρίς ρινικούς πολύποδες (425).

Το calcium activated chloride channel hCLCA1 θεωρείται ότι ρυθμίζει την έκφραση διαλυτών αφρωδών βλεννινών και είναι υπερρυθμισμένο από την IL-9. Η IL-9 συμμετέχει στην υπερπαραγωγή βλέννης στην κυστική ίνωση και η υπόθεση αυτή στηρίζεται από την αυξημένη έκφραση IL-9, IL-9R, καθώς και από την υπερρύθμιση του hCLCA1 στο επιθήλιο ασθενών με κυστική ίνωση (426).

5-4-5 CRS με και χωρίς ρινικούς πολύποδες

Ερευνώντας τη βιβλιογραφία, είναι προφανές ότι οι ορισμοί έχουν ιδιαίτερη σημασία. Ειδικά στην παλαιότερη βιβλιογραφία ο όρος CRS συγγεόταν με τον όρο «υπερπλαστική CRS ή υπερπλαστική CRS με ρινικούς πολύποδες», ο οποίος θα μπορούσε προφανώς να είναι ισοδύναμος με τον όρο NP, παρά με τον όρο CRS. Εξαιτίας της έλλειψης κλινικών

δεδομένων από αυτές τις μελέτες, η διαφορά μεταξύ των νόσων δεν είναι πάντα δυνατή και η ερμηνεία αυτών των μελετών θα πρέπει να γίνει με προσοχή. Για τις ανάγκες αυτού του κεφαλαίου χρησιμοποιήθηκαν ξεκάθαρα προσδιορισμένοι πληθυσμοί ασθενών.

Οι ρινικοί πολύποδες χαρακτηρίζονται από το σχηματισμό οιδήματος με αύξηση του λόγου VPF/VEGF, υπερρύθμιση των MMPs, όχι όμως της TIMP και χαμηλά επίπεδα ή μείωση της TGF-β1, ενώ η CRS εμφανίζει ινώδη αναδιάταξη του βλεννογόνου με ισορροπημένο σύστημα MMP και ιδιαίτερα αυξημένη την πρωτεΐνη TGF-β (269). Αυτή η βασική διαφορά συνδέεται με τον επικρατούντα τύπο της φλεγμονής: ηωσινοφιλικός ή ουδετεροφιλικός, η άποψη όμως αυτή πρέπει να αξιολογηθεί υπό το πρίσμα 1) του γεγονότος ότι οι NP και οι CF-NPs εμφανίζουν οίδημα, χαρακτηρίζονται όμως από αφθονία ηωσινοφίλων ή ουδετεροφίλων και των παραγώγων τους και 2) του γεγονότος ότι οι NP από διάφορα μέρη του κόσμου δεν εμφανίζουν τον ίδιο βαθμό ηωσινοφιλικής φλεγμονής (Zhang 2006). Αξίζει να σημειωθεί ότι και στους NP ο αριθμός των ουδετεροφίλων είναι αυξημένος συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, αύξηση που περνά απαρατήρητη εξαιτίας της επικράτησης της ηωσινοφιλικής φλεγμονής.

Και τα δύο χρόνια νοσήματα των παραρρινίων CRS και NP εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση και αριθμό T κυττάρων, ενώ μόνο στους NP εμφανίζεται αύξηση πλασματοκυττάρων και ακολούθως σύνθεση ανοσοσφαιρινών (269). Είναι αδιευκρίνιστος ο ρόλος αυτής της παρατήρησης και μπορεί να αντικατοπτρίζει ένα διαρκή μικροβιακό ερεθισμό.

Στην Καυκάσια φυλή οι ρινικοί πολύποδες έχουν υψηλότερα επίπεδα ηωσινοφιλικών δεικτών (ηωσινόφιλα, εοταξίνη και ECP) συγκριτικά με τους ασθενείς με CRS και τις ομάδες ελέγχου. Επίσης στη φυλή αυτή η CRS χαρακτηρίζεται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β και TNF-α), πώλωση Th1 με υψηλά επίπεδα IFN-γ και ιδιαίτερη αύξηση της προϊνωτικής TGF-β, ενώ οι ρινικοί πολύποδες εμφανίζουν πώλωση Th2 με υψηλές συγκεντρώσεις IL-5 και IgE και μείωση της TGF-β (269). Σε περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να ερευνηθούν τα ειδικά TH1 και TH2 σήματα, καθώς και ο ρόλος των T ρυθμιστικών κυττάρων, προκειμένου να γίνει πλήρως κατανοητή η σταθερότητα αυτών των προτύπων. Μελέτες σε διαφορετικές φυλές μπορεί να είναι χρήσιμες προκειμένου να διαφοροποιηθούν τα πρωταρχικά από τα δευτερεύοντα φαινόμενα.

5-5 Υπερευαισθησία στην ασπιρίνη - Φλεγμονώδεις μηχανισμοί στην οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα

5-5-1 Εισαγωγή

Η παρουσία δυσανεξίας στην ασπιρίνη σε ασθενείς με ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες συνδέεται με μια εμμένουσα και ανθεκτική στην αγωγή μορφή της νόσου, που συνυπάρχει συνήθως με βαρύ άσθμα και αναφέρεται ως η τριάδα της ασπιρίνης (430). Η εμφάνιση ρινικών πολυπόδων σε ασθενείς με άσθμα και ευαισθησία στην ασπιρίνη είναι της τάξης του 60-70%, συγκριτικά με το μικρότερο του 10% της εμφάνισης πολυπόδων σε ασθματικούς χωρίς υπερευαισθησία στην ασπιρίνη (34). Η ασυνήθιστη βαρύτητα της νόσου του ανώτερου αναπνευστικού σε αυτούς τους ασθενείς αντικατοπτρίζεται από τα υψηλά ποσοστά υποτροπής των ρινικών πολυπόδων και από την ανάγκη συχνών ενδοσκοπικών επεμβάσεων στα παραρρίνια (25,431,432). Η ρινοκολπίτιδα στους ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη και ρινικούς πολύποδες χαρακτηρίζεται, σύμφωνα με αξονικές τομογραφίες, από συμμετοχή όλων των κόλπων με παχύτερο και υπερτροφικό βλεννογόνο (433).

5-5-2 Μηχανισμοί οξέων αντιδράσεων προκληθέντων από ASA

Σε ASA ευαίσθητους ασθενείς, οξέα ρινικά συμπτώματα (φάρνισμα, καταρροή, συμφόρηση) προκαλούνται με από του στόματος ή ενδορρινική χορήγηση ασπιρίνης, αλλά και με άλλα διασταυρούμενα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs). Ο μηχανισμός αυτής της οξείας αντίδρασης αποδίδεται στην αναστολή από τα NSAIDs του ενζύμου κύκλοξυγενάση-1, με επακόλουθη ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και απελευθέρωση τόσο lipid όσο και non lipid μεσολαβητών (434,435). Οι προκληθείσες από ASA ρινικές αντιδράσεις, ακολουθούνται από αύξηση των πρωτεϊνών, των αδένων (lactoferrin, lysozyme) και του πλάσματος (αλβουμίνης) στις ρινικές εκκρίσεις, καταδεικνύοντας μια μικτή απάντηση των αδενικών και αγγειακών αποθεμάτων (388). Η ταυτόχρονη απελευθέρωση των ειδικών μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα (tryptase, histamine) και τα ηωσινόφιλα (ECP) στις ρινικές εκκρίσεις καταδεικνύει ενεργοποίηση και των δύο τύπων των κυττάρων (436-438). Αυξημένη συγκέντρωση στις ρινικές εκκρίσεις cysteinyl λευκοτριενίων παρατηρήθηκε εντός ολίγων λεπτών μετά από πρόκληση με ASA, παρόλο που οι κυτταρικές πηγές των λευκοτριενίων δεν είναι ξεκαθαρισμένες (439). Παράλληλα με την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής έχουμε είσοδο λευκοκυττάρων στις ρινικές εκκρίσεις με ταυτόχρονο εμπλουτισμό τους με ηωσινόφιλα (436).

5-5-3 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Η παθογένεση της χρόνιας ηωσινοφιλικής φλεγμονής στο βλεννογόνο του αναπνευστικού και στους ρινικούς πολύποδες σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, δεν φαίνεται να συνδέεται με την πρόσληψη ασπιρίνης ή άλλων NSAIDs. Ο παθογενετικός μηχανισμός της ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες πιθανώς να είναι διαφορετικός σε ασθενείς με υπερευαισθησία, από αυτούς που έχουν ανοχή στην ασπιρίνη (440).

5-5-3-1 Προφίλ κυττάρων και κυτοκινών

Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, η αυξημένη ηωσινοφιλία των ιστών είναι ένας δείκτης ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς απελευθερώνονται σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες ECP από μη διεγερμένα ή διεγερμένα κύτταρα ρινικών πολυπόδων (350,441) και εμφανίζουν ένα ιδιαίτερο προφίλ έκφρασης κυτοκινών που συνδέεται με την αύξηση των ηωσινοφίλων. Από τις κυτοκίνες εμφανίζουν υπερέκφραση αυτές που είναι συνδεδεμένες με την ενεργοποίηση και την επιβίωση των ηωσινοφίλων (IL-5, RANTES, GMC-SF, eotaxin) (442,444). Η αυξημένη πυκνότητα της ηωσινοφιλικής φλεγμονής ειδικά στους ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, οφείλεται στην υπερπαραγωγή IL-5, η οποία οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση των ηωσινοφίλων στον ιστό των ρινικών πολυπόδων. Πράγματι σε πολύποδες ασθενών με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη παρατηρείται μειωμένη απόπτωση και αυξημένη διήθηση με ηωσινόφιλα, σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση ενεργοποιημένων CD45RO+ κυττάρων μνήμης. Η δομή αυτή συνδέεται με τα κλινικά χαρακτηριστικά της ρινοκολπίτιδας (445). Οι Bachert και συν. βρήκαν ότι σε ιστό ρινικών πολυπόδων υπάρχουν IgE αντισώματα έναντι των Staphylococcal enterotoxins (SAEs) και η συγκέντρωσή τους συνδέεται με τα επίπεδα των ECP, eotaxin και IL-5. Οι σχέσεις αυτές φαίνεται να είναι ιδιαίτερα προφανείς σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, δημιουργώντας την υπόνοια ότι η αυξημένη έκφραση ECP και IL-5 στους ρινικούς πολύποδες των ασθενών αυτών μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία SAE, η οποία μπορεί να ασκήσει άμεση επίδραση στην αναπαραγωγή και επιβίωση των ηωσινοφίλων ή μπορεί να δρα ως υπεραντιγόνο για την πυροδότηση μιας T cell φλεγμονώδους αντίδρασης (412).

Στους ρινικούς πολύποδες των ασθενών με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη ευρίσκονται σε αφθονία όχι μόνο ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα αλλά και μαστοκύτταρα (395,446). Η πυκνότητα των μαστοκυττάρων συνδέεται με τον αριθμό των πολυπεκτομών, αποδίδοντας στα κύτταρα αυτά σημαντικό ρόλο για την παθογένεση της CRS με ρινικούς πολύποδες. Ο παράγοντας stem cell factor (SCF) ονομαζόμενος επίσης και c-kit ligand, είναι μία πολυδύναμη κυτοκίνη που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των ρινικών πολυπόδων και η οποία είναι απαραίτητη για την διαφοροποίηση, επιβίωση, χημειοταξία και ενεργοποίηση των ανθρώπινων μαστοκυττάρων. Επίσης ο παράγοντας αυτός εμπλέκεται στην ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων. Σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων ρινικών πολυπόδων η έκφραση SCF, είναι στενά συνδεδεμένη με την πυκνότητα των μαστοκυττάρων και ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθματικούς ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη συγκριτικά με αυτούς που έχουν ανοχή σε αυτή (355).

5-5-3-2 Αραχιδονικό οξύ και μεταβολίτες

Από τότε που οι Szczeplik και συν. (447) ανέφεραν αυξημένη επίπτωση των κυττάρων ρινικών πολυπόδων ασθενών με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη στην ανασταλτική δράση της ασπιρίνης, οι ανωμαλίες στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος θεωρούνται διακριτικό χαρακτηριστικό των ρινικών πολυπόδων σε αυτή την υποομάδα ασθενών. Σε αυτούς τους ασθενείς αναφέρεται σημαντικά χαμηλότερη παραγωγή PGE₂ από τους ρινικούς πολύποδες και από τα επιθηλιακά κύτταρα των ρινικών πολυπόδων, καθώς επίσης και μειωμένη έκφραση COX-2 (398, 448). Η PGE₂ έχει σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση, συμπεριλαμβανομένης της ανασταλτικής δράσης στη χημειοταξία και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων. Μια ενδογενής ανωμαλία στην παραγωγή τοπικά της PGE₂ μπορεί να συμβάλλει σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη στην ανάπτυξη πιο σοβαρών ηωσινοφιλικών φλεγμονών. Παρόλο που στον ιστό των ρινικών πολυπόδων ασθενών με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, συγκριτικά με αυτούς που έχουν ανοχή σε αυτή, παρατηρείται σημαντικό έλλειμμα της PGE₂, η μειωμένη έκφραση της COX-2 mRNA και της παραγωγής PGE φαίνεται να είναι δείκτης της CRS με ρινικούς πολύποδες και στους ασθενείς χωρίς υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, αντιπροσωπεύοντας έτσι ένα πιο γενικό μηχανισμό που εμπλέκεται στην ανάπτυξη των ρινικών πολυπόδων. Από την άλλη πλευρά τα ποσοστά των ουδετεροφίλων, μαστοκυττάρων, ηωσινοφίλων, και T κυττάρων που εκφράζουν προσταγλαδίνη EP₂, όχι όμως EP₁, EP₃ ή φλεγμονή σε ASA ευαίσθητους ασθενείς, καθώς και μερικές μελέτες έδειξαν *in vitro* αυξημένη παραγωγή cysteinyl λευκοτριενίων στους ρινικούς πολύποδες ASA ευαίσθητων ασθενών, συγκριτικά με ASA ανθεκτικούς (400,451). Οι παρατηρήσεις όμως αυτές δεν μπορούν να αναπαραχθούν *in vivo* κατά τις αναλύσεις ρινικών εκπλυμάτων (388,452). Ομοίως κατά την καλλιέργεια διάσπαρτων κυττάρων ρινικών πολυπόδων, η βασική και η προκλητή απελευθέρωση του παράγοντα LTC₄ βρέθηκε ίδια σε ASA ευαίσθητους και ASA ανθεκτικούς ασθενείς (355). Σε ασθενείς με ευαισθησία και ανοχή στην ασπιρίνη τα κύτταρα του ολικού αίματος δεν διαφέρουν στην ικανότητα παραγωγής κυκλοξυγενάσης και λιποξυγενάσης (453). Πρόσφατα στον ιστό ρινικών πολυπόδων ασθενών με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη βρέθηκε αυξημένη έκφραση ενζύμων που εμπλέκονται στην παραγωγή (5-LOX και LTC₄ synthase) και αυξημένη παραγωγή LTC₄/D₄/E₄ (288,439,454). Επίσης σε ρινικούς πολύποδες ασθενών με ευαισθησία και ανοχή στην ασπιρίνη, η παραγωγή cysteinyl λευκοτριενίων συνδέεται με τη συγκέντρωση στον ιστό της ECP, υποδεικνύοντας ότι αυτοί οι μεσολαβητές μπορεί να συνδέονται περισσότερο με την ιστική ηωσινοφιλία παρά με την ευαισθησία στην ασπιρίνη. Από την άλλη πλευρά βρέθηκε αυξημένη έκφραση των υποδοχέων των λευκοτριενίων LT₁ στο ρινικό βλεννογόνο ASA ευαίσθητων ασθενών, υποδεικνύοντας σε αυτούς τους ασθενείς τοπική υπερανταπόκριση των λευκοτριενίων (389,392). Πρόσφατα έχουν συνδεθεί με την CRS με ρινικούς πολύποδες σε ASA ευαίσθητους ασθενείς μεταβολίτες του αραχιδονικού

οξέος που παράγονται από την 15-LOX παθολογική οδό. Στα επιθηλιακά κύτταρα ASA ευαίσθητων ασθενών, η ασπιρίνη πυροδοτεί την παραγωγή 15-HETE, υποδηλώνοντας σε αυτούς τους ασθενείς την παρουσία ειδικής ανωμαλίας της 15-LO παθολογικής οδού (448). Η υπερρύθμιση της 15- λιποξυγενάσης και η μειωμένη παραγωγή του αντιφλεγμονώδους 15-LO μεταβολίτου lipoxin A4, που βρέθηκε στον ιστό των ρινικών πολυπόδων ASA ευαίσθητων ασθενών δείχνει ένα συγκεκριμένο, όχι όμως ξεκάθαρο ρόλο των μεταβολιτών 15-LO στους ρινικούς πολύποδες (288).

5-6 Συμπέρασμα

Παρότι απέχουμε πολύ από την πλήρη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών στην ARS, CRS, και NP στις μέρες μας, αυτοί έχουν γίνει πολύ καλλίτερα κατανοητοί, επιτρέποντας μας να διαχωρίζουμε αυτές τις νοσολογικές οντότητες από το προφίλ των κυτοκινών, τον τύπο της φλεγμονής, καθώς και από τη διαδικασία αναδιαμόρφωσης.

6. Διάγνωση

6-1 Αξιολόγηση των συμπτωμάτων της ρινοκολπίτιδας

6-1-1 Συμπτώματα ρινοκολπίτιδας

Η υποκειμενική αξιολόγηση της ρινοκολπίτιδας βασίζεται στα συμπτώματα:

- Δυσχέρεια ρινικής αναπνοής, ρινική συμφόρηση, μούκωμα
- Πρόσθιες ή οπισθορρινικές εκκρίσεις, συχνά πυώδεις
- Αίσθημα πόνου ή πίεσης στο πρόσωπο, κεφαλαλγία, και
- Μείωση/απώλεια της όσφρησης.

Πέρα από αυτά τα τοπικά συμπτώματα, υπάρχουν και άλλα γενικότερα ή σε πιο απομακρυσμένες περιοχές. Τα απομακρυσμένα συμπτώματα είναι ερεθισμός του φάρυγγα, του λάρυγγα και της τραχείας, που προκαλεί πόνο κατά την κατάποση, δυσφωνία και βήχα, ενώ μεταξύ των γενικευμένων συμπτωμάτων περιλαμβάνεται η υπνηλία, το αίσθημα κακουχίας και ο πυρετός. Τέλος υπάρχουν πολλές υποκειμενικές παραλλαγές αυτών των γενικών συμπτωμάτων (24,455-459). Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με πυώδη ρινοκολπίτιδα, στην οποία δεν συνυπάρχει φλεγμονή του κατώτερου αναπνευστικού, διαμαρτύρεται για βήχα (460).

Τα συμπτώματα στη διαλείπουσα και στην εμμένουσα ρινοκολπίτιδα καθώς και στη ρινική πολυποδίαση είναι σχεδόν τα ίδια, διαφέρουν όμως μεταξύ τους στον αριθμό και τη βαρύτητα τους. Αμφότερες οι οξείες μορφές φλεγμονής, οξεία διαλείπουσα και εξάρσεις οξείας σε έδαφος εμμένουσας, έχουν ιδιαίτερα και συχνά πιο σοβαρά συμπτώματα.

Οι απλοί πολύποδες μπορεί να προκαλέσουν σταθερή και όχι περιοδική δυσχέρεια ρινικής αναπνοής, η οποία δημιουργεί ένα αίσθημα βαλβίδας, επιτρέποντας τη διέλευση του αέρα μόνο κατά τη μία κατεύθυνση. Οι ρινικοί πολύποδες είναι δυνατόν να προκαλέσουν ρινική συμφόρηση η οποία μπορεί να μετατραπεί σε αίσθημα πίεσης και πληρότητας στη μύτη και τους παραρρινίους κόλπους. Τα τελευταία είναι χαρακτηριστικά της πολυποδίασης στην περιοχή των ηθμοειδών, η οποία σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει διεύρυνση της ρινός και των παραρρινίων κόλπων, που μπορεί να τεκμηριωθεί ακτινολογικά, ενώ σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί και υπερτελορισμός. Οι διαταραχές όσφρησης είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες από ότι σε αυτούς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (25).

6-1-2 Υποκειμενική αξιολόγηση των συμπτωμάτων

Η υποκειμενική αξιολόγηση των συμπτωμάτων θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την έκταση ή το βαθμό των συμπτωμάτων και τη διάρκεια τους. Κατά την τελευταία δεκαετία έχει δοθεί περισσότερη προσοχή όχι μόνο στα συμπτώματα αλλά και στην επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής (QoL) των ασθενών (461-462).

Η αξιολόγηση των υποκειμενικών συμπτωμάτων γίνεται με τη χρήση ερωτηματολογίων, ενώ σε περίπτωση κλινικών μελετών, αυτή γίνεται με καταγραφή των συμπτωμάτων σε ημερολόγια. Η συχνότητα αξιολόγησης τους εξαρτάται από τους στόχους της μελέτης και συνήθως γίνεται μία ή δύο φορές ημερησίως. Είναι επίσης διαθέσιμες και συσκευές διαρκούς καταγραφής των συμπτωμάτων.

Η έκταση και ο βαθμός των συμπτωμάτων μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας πολλά διαφορετικά εργαλεία βαθμονόμησης:

- Καταγραφή ως: σοβαρό, μετρίου βαθμού, ήπιο και χωρίς συμπτώματα
- Καταγραφή με νούμερα: από το 4 έως το 0 ή όσες περισσότερες διαβαθμίσεις χρειάζονται
- Καταγραφή σε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) σημειώνοντας ένα σημείο σε μια βαθμονομημένη γραμμή (0-10εκ.).

Όροι όπως ήπια, μετρίου βαθμού, σοβαρά, μπορεί να αναφέρονται τόσο στη βαρύτητα των συμπτωμάτων, όσο και στη διάρκεια τους, π.χ. «σύμπτωμα μέτριας βαρύτητας» μπορεί να σημαίνει έντονο σύμπτωμα βραχείας διάρκειας, σχετικά με την περίοδο καταγραφής ή μακράς διάρκειας αλλά λιγότερο έντονης συμπτωματολογίας.

Σε μία πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε στη CRS η σχέση μεταξύ υποκειμενικών εργαλείων αξιολόγησης και βρέθηκε ότι ο χαρακτηρισμός «ήπιο» ισοδυναμεί στην οπτική αναλογική κλίμακα με βαθμολόγηση έως 3, ο χαρακτηρισμός «μέτριο» από >3-7 και ο χαρακτηρισμός «σοβαρό» από >7-10 [Lim και συν. προς δημοσίευση στο Rhinology (110)].

Σχετικά με τη διάρκεια των συμπτωμάτων, ο ασθενής χαρακτηρίζεται ως συμπτωματικός ή ελεύθερος συμπτωμάτων σε καθορισμένες χρονικές περιόδους π.χ. ώρες ή ημέρες ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια της περιόδου καταγραφής.

Στις περισσότερες μελέτες κανένα σύμπτωμα δεν μπορεί να θεωρείται ως σταθερό εύρημα. Δίνει τη δυνατότητα να καταγραφούν χρονικά διαστήματα π.χ. ημέρες χωρίς συμπτώματα, τα οποία μπορεί αξιόπιστα να συγκριθούν μεταξύ των ασθενών και από μελέτη σε μελέτη.

Τα κριτήρια αυτά είναι ασταθή και όχι πάντα συγκρίσιμα όσον αφορά τη ρινοκολπίτιδα (459), ενώ επίσης μπορεί να παρουσιάζουν διακύμανση από καιρό σε καιρό. Οι μέθοδοι αυτές καταγραφής των συμπτωμάτων σε πολλές τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες και προοπτικές μελέτες σχετικά με την αλλεργική και φλεγμονώδη ρινοκολπίτιδα έχουν δώσει στατιστικά αξιόλογα αποτελέσματα.

Μία μελέτη, όπου έγινε προσπάθεια συσχετισμού των συμπτωμάτων της ρινός και των παραρρινίων με την τοπογραφική κατανομή της χρόνιας ρινοκολπίτιδας, όπως αυτή αποτυπώθηκε σε αξονική τομογραφία, τα συμπτώματα της ρινικής απόφραξης, πρόσθιων-οπισθορρινικών εκκρίσεων, φταρνίσματος και συμφόρησης του προσώπου, απέτυχε να καθορίσει τον εντοπισμό της νόσου. Αντιθέτως η απώλεια της όσφρησης και της γεύσης συνδέονται με αυτό που οι συγγραφείς αναφέρουν ως διάχυτη ρινοκολπίτιδα και κυρίως CRS με ρινικούς πολύποδες, ενώ η κακοσμία και η προσωπαλγία συνδέονται με εντοπισμένη η πρόσθια κολπίτιδα, κυρίως ρινοκολπίτιδα οδοντικής αιτιολογίας ή οφειλόμενη σε ξένο σώμα (84).

6-1-3 Εγκυρότητα της υποκειμενικής αξιολόγησης των συμπτωμάτων

Έχει γίνει αξιολόγηση των συμπτωμάτων της ρινοκολπίτιδας, των δυνατοτήτων διάκρισης των χαρακτηριστικών της νόσου, καθώς και της συχνότητας προσβολής από αυτή του ίδιου ασθενούς (inpatient, longitudinal validity), αλλά και μεταξύ διαφορετικών ασθενών (interpatient, cross section validity). Τελευταία υπάρχουν στην διάθεση μας, με την ανάπτυξη συστημάτων που αξιολογούν την επίδραση των συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών (QoL), περισσότερο εξειδικευμένα και έγκυρα εργαλεία αξιολόγησης των υποκειμενικών συμπτωμάτων. Αυτά αξιολογούν τη γενική κατάσταση της υγείας (463,464) ή είναι εξειδικευμένα για κάποια νοσήματα (461-462,465).

6-1-3-1 Ρινική απόφραξη

Η εγκυρότητα της υποκειμενικής αξιολόγησης της ρινικής απόφραξης και του μπουκώματος βασίζεται στη μελέτη της σχέσης μεταξύ υποκειμενικών και αντικειμενικών μεθόδων αξιολόγησης της λειτουργικής ρινικής απόφραξης. Παρόλα αυτά η ερμηνεία του ασθενούς σχετικά με τη δυσχέρεια αναπνοής κυμαίνεται από πραγματική μηχανική απόφραξη έως αίσθημα πληρότητας στο μέσο τριτημόριο του προσώπου.

Γενικά η υποκειμενική αίσθηση της ρινικής απόφραξης και οι αξιολογήσεις με ρινομανομετρία ή μέτρηση του συνολικού όγκου του εισπνεόμενου αέρα των ασθενών συσχετίζονται ικανοποιητικά σε πολλές μελέτες που έχουν γίνει μεταξύ φυσιολογικών ανθρώπων και ασθενών με λειτουργικές ανωμαλίες, υπεραντιδραστικότητα ή λοιμώδη ρινίτιδα (466-470). Παράλληλα υπάρχουν και μελέτες στις οποίες δεν επιβεβαιώνεται κάτι ανάλογο (471) ή επιβεβαιώνεται σε μικρό βαθμό (472,473). Οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των ασθενών κατά την υποκειμενική βαθμολόγηση των συμπτωμάτων υποδηλώνουν ότι κάθε μύτη είναι «διαφορετικά ρυθμισμένη», γεγονός το οποίο καθιστά τη σύγκριση μεταξύ των ασθενών λιγότερο αξιόπιστη, πάντα όμως σημαντική (466,468).

Η υποκειμενική αίσθηση της ρινικής απόφραξης σχετίζεται καλλίτερα με αντικειμενικές λειτουργικές μετρήσεις τις ρινικής αντίστασης στη ροή του αέρα (ρινομανομετρία ή μέτρηση του συνολικού όγκου του εισπνεόμενου αέρα), παρά με μετρήσεις που αξιολογούν το εύρος της ρινικής θαλάμης, όπως η ακουστική ρινομετρία (470-474).

Η ρινική απόφραξη μπορεί επίσης να αξιολογηθεί αντικειμενικά με δοκιμασίες που γίνονται ατομικά με συσκευές μέτρησης του συνολικού όγκου του εισπνεόμενου ή εκπνεόμενου αέρα, οι οποίες μπορεί να γίνονται στο σπίτι ή στο χώρο εργασίας και σε όποιο χρονικό διάστημα επιθυμεί ο ασθενής.

Η υποκειμενική αξιολόγηση της ρινικής απόφραξης αποτελεί ένα έγκυρο κριτήριο.

6-1-3-2 Ρινική καταρροή

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ρινικής καταρροής δεν είναι τόσο καλές όσο αυτές για την ρινική απόφραξη: γίνεται καταμέτρηση των ρινικών φυσημάτων και καταγραφή σε κάρτα ή χρησιμοποιείται ένα καινούργιο χαρτομάντιλο από αριθμημένο κουτί για κάθε φύσημα, συλλέγοντας τα όλα σε πλαστικό κουτί το οποίο στο τέλος ζυγίζεται. Οι μέθοδοι αυτοί έχουν χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις οξείας ρινίτιδας (475) και στην περίπτωση της αυτόνομης (πρώην αγγειοκινητικής) ρινίτιδας (476).

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την εγκυρότητα μεταξύ αντικειμενικών μετρήσεων καταρροής (συλλέγοντας και μετρώντας ποσότητα ή βάρος ρινικών εκκρίσεων ως σταγόνες ή με αναρρόφηση ή χρησιμοποιώντας ταινίες υγροσκοπικού χαρτιού κλπ.) και της υποκειμενικής βαθμολόγησης της ρινικής καταρροής ή των οπισθορρινικών εκκρίσεων.

6-1-3-3 Ανωμαλίες όσφρησης

Διακυμάνσεις στην αίσθηση της όσφρησης είναι συνδεδεμένες με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη του βλεννογόνου στην περιοχή του τετριμμένου πετάλου (απώλεια λόγω αδυναμίας αγωγής) ή σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις του οσφρητικού βλεννογόνου που οφείλονται σε συγκεκριμένη νόσο ή στη θεραπεία της πχ. πολλαπλές επεμβάσεις στη μύτη.

Η υποκειμενική βαθμολόγηση της όσφρησης είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη τακτική. Προκειμένου να αξιολογηθεί η κλινική εικόνα έχουν βρεθεί τρόποι υποκειμενικής βαθμολόγησης, οι οποίοι συσχετίζουν τον αντικειμενικό ουδό και ποιοτικές δοκιμασίες όσφρησης σε φυσιολογικούς ασθενείς και σε ασθενείς με ρινοκολπίτιδα ή άλλα νοσήματα

(477-480), καθώς επίσης και με κλινικές μελέτες που αφορούν άλλα νοσήματα πέραν της ρινοκολπίτιδας (Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων Ιβ).

6-1-3-4 Προσωπαλγία και πίεση

Ο πόνος στο πρόσωπο και στα δόντια, ειδικά μονόπλευρα, αποτελεί προγνωστικό σημείο οξείας γναθιαίας κολπίτιδας με κατάληψη του άντρου από υγρό. Η εγκυρότητα αυτού του προγνωστικού σημείου τεκμηριώνεται με αναρρόφηση πύου από το άντρο (455) ή με ακτινογραφία των παραρρινίων κόλπων (481). Έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση η σημασία της προσωπαλγίας ως βασικό σύμπτωμα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας (482). Στην CRS τα συμπτώματα έχουν μεγαλύτερη διακύμανση και είναι πιο διάχυτα καθιστώντας αναξιόπιστη την κλινική συσχέτιση της βαθμολόγησης προσωπαλγίας-πίεσης και της αντικειμενικής εκτίμησης. Επίσης σε ασθενείς με υποτιθέμενη οξεία η χρόνια φλεγμονή, αναφέρεται χαμηλή συσχέτιση μεταξύ εντόπισης του άλγους και προσβολής παραρρινίου κόλπου, όπως αυτή τεκμηριώνεται απεικονιστικά σε αξονική τομογραφία (483). Οι μελέτες για τη ρινοκολπίτιδα που αξιολογούν την ποιότητα ζωής, περιλαμβάνουν έγκυρες παραμέτρους που σχετίζονται με την προσωπαλγία (465).

6-1-3-5 Συνολική αξιολόγηση της σοβαρότητας της ρινοκολπίτιδας

Η συνολική αξιολόγηση της σοβαρότητας της ρινοκολπίτιδας μπορεί να γίνει ή βαθμολογώντας συνολικά την κατάσταση ή αθροίζοντας τις επιμέρους βαθμολογίες των συμπτωμάτων του κάθε ασθενούς. Και οι δυο τρόποι είναι συχνά χρησιμοποιούμενοι, αλλά σύμφωνα με μία παλιά μελέτη που αξιολογεί τη σοβαρότητα της ρινίτιδας, η βαθμολόγηση που δείχνει την πορεία των επιμέρους συμπτωμάτων δεν θα πρέπει να αθροίζεται, αλλά να χρησιμοποιείται η συνολική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς (484). Οι μέθοδοι που αξιολογούν την ποιότητα της ζωής (QoL) έχουν αναπτύξει έγκυρα ερωτηματολόγια που μετράνε την συνολική επίπτωση των συμπτωμάτων της ρινοκολπίτιδας στην καθημερινή ζωή του ασθενούς (461).

6-1-3-6 Αξιολόγηση Χρόνιας Κολπίτιδας (CSS)

Αυτή συμπεριλαμβάνει την παρακολούθηση 6 παραμέτρων της κολπίτιδας και περιλαμβάνει και τη συστηματική και τη φαρμακευτική πορεία του ασθενούς (485). Σε σύγκριση με άλλα ερωτηματολόγια, είναι μάλλον καλλίτερη στην αξιολόγηση της σχετικής επίπτωσης της χρόνιας ρινοκολπίτιδας σχετικά με άλλα νοσήματα, παρά σαν μέτρο βελτίωσης μετά από θεραπευτική παρέμβαση, σε κάθε περίπτωση όμως μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο (462,486) [Evidence Level IIb]. Ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων ένα χρόνο μετά από ενδοσκοπική επέμβαση στο μετωπιαίο κόλπο έδειξε σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα του πόνου, της ρινικής συμφόρησης, της παροχέτευσης, ενώ περιορίστηκε σημαντικά η ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής (487).

6-1-3-7 Ειδικό ερωτηματολόγιο του τύπου της Χρόνιας Ρινοκολπίτιδας

Το τεστ αυτό περιλαμβάνει τρεις φόρμες. Η φόρμα 1 συλλέγει στοιχεία για τα συμπτώματα της ρινός και των παραρρινίων πριν από την θεραπεία, η φόρμα 2 συλλέγει στοιχεία από την κλινική αξιολόγηση της νόσου των παραρρινίων και η φόρμα 3 συλλέγει στοιχεία για τα συμπτώματα της ρινός και των παραρρινίων μετά από επέμβαση. Οι Hoffman και συν. χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο αυτό σε συνδυασμό με το SF-36, παρόλο που ήταν χρονοβόρο, προκειμένου να αξιολογήσουν την πορεία των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας (488).

6-2 Εξέταση

6-2-1 Πρόσθια ρινοσκόπηση

Η πρόσθια ρινοσκόπηση από μόνη της είναι ανεπαρκής, παραμένει όμως το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση ασθενών με τέτοιου τύπου νοσήματα.

6-2-2 Ενδοσκόπηση

Αυτή μπορεί να γίνει με ή χωρίς αποσυμφόρηση και μπορούν να ληφθούν ημι-ποσοτικές βαθμολογίες (457) για τους ρινικούς πολύποδες, το οίδημα, την καταρροή, τις κρούστες και τις μετεγχειρητικές ουλές (Πίνακας 6-1) κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τακτά διαστήματα μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις π.χ. σε 3,6,9 και 12 μήνες. Έχουν προταθεί πολλά συστήματα για τη σταδιοποίηση των ρινικών πολυπόδων (490-492). Ο Johansson απέδειξε μια καλή συσχέτιση μεταξύ του συστήματος βαθμολόγησης 0-3 και του δικού τους συστήματος, σύμφωνα με το οποίο αξιολογείται το ποσοστό της προβολής των πολυπόδων από το πλάγιο ρινικό τοίχωμα και το ποσοστό της ρινικής κοιλότητας που καταλαμβάνεται από τους πολυπόδες. Τελικά δεν κατάφεραν να βρουν σχέση μεταξύ μεγέθους των πολυπόδων και έντασης των συμπτωμάτων (Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων III).

Πίνακας 6-1. Βαθμολόγηση ενδοσκοπικής εικόνας.

Χαρακτηριστικά	Έναρξη	Follow up		
Πολύποδες αριστερά (0,1,2,3)				
Πολύποδες δεξιά (0,1,2,3)				
Οίδημα αριστερά (0,1,2)				
Οίδημα δεξιά (0,1,2)				
Εκκρίσεις αριστερά (0,1,2)				
Εκκρίσεις δεξιά (0,1,2)				
Μετ/κή βαθμολόγηση, χρήση μόνο για αξιολόγηση αποτελέσματος				
Ουλές αριστερά (0,1,2)				
Ουλές δεξιά (0,1,2)				
Κρούστες αριστερά (0,1,2)				
Κρούστες δεξιά (0,1,2)				
Σύνολο				

0-Έλλειψη πολυπόδων

1-Πολύποδες μόνο στο μέσο ρινικό πόρο

2-Πολύποδες πέραν του μέσου ρινικού πόρου χωρίς πλήρη κατάληψη της ρινικής θαλάμης

3- Πολύποδες που αποφράζουν πλήρως την μύτη

Οίδημα: 0-χωρίς οίδημα, 1- ήπιο, 2-σοβαρό

Εκκρίσεις: 0-χωρίς εκκρίσεις, 1-καθαρές λεπτόρρευστες εκκρίσεις, 2-παχύρρευστες, πυώδεις εκκρίσεις

Ουλές: 0-χωρίς ουλές, 1- ήπιες, 2-σοβαρές

Κρούστες: 0-χωρίς κρούστες, 1-ήπιες, 2-σοβαρές (457,493)

Πίνακας 6-2. Μικροβιολογία Ρινοκολπίτιδας. Συσχετισμός μέσου ρινικού πόρου με γναθιαίο άντρο.

Συγγραφείς	Αριθμός Δειγμάτων	Τύπος ρινοκολπίτιδας	Τεχνική	Συμφωνία
Gold & Tami, 1997 (271)	21	Χρόνια	Δείγμα ενδοσκοπικά από ΜΡΠ/ αναρρόφηση από γναθιαίο άντρο κατά τη διάρκεια ESS	85,7%
Klossek et al., 1998(270)	65	Χρόνια	Ενδοσκοπικά κ/α από ΜΡΠ/ αναρρόφηση από γναθιαίο άντρο κατά τη διάρκεια ESS	72,8%
Vogan et al., 2000(272)	16	Οξεία	Ενδοσκοπικά κ/α από ΜΡΠ/ Δείγμα από γναθιαίο άντρο	93%
Casiano et al., 2001(273)	29	Οξεία (εντατική)	Ενδοσκοπικά κ/α ιστού από ΜΡΠ/ Δείγμα από γναθιαίο άντρο	60%
Talbot et al., 2001 (274)	46	Οξεία	Ενδοσκοπικά κ/α από ΜΡΠ/ Δείγμα από γναθιαίο άντρο	90,6%

MRP: Μέσος ρινικός πόρος, ESS: ενδοσκοπική χειρουργική μύτης

6-2-3 Ρινική κυτταρολογία, βιοψία και βακτηριολογία

Γενικά δεν έχει αποδειχθεί ότι η κυτταρολογική εξέταση αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της ρινοκολπίτιδας, παρόλο που η βιοψία μπορεί να είναι απαραίτητη προκειμένου να αποκλειστούν πιο απειλητικές και σοβαρές καταστάσεις όπως νεοπλάσματα και αγγειίτιδες.

Διάφορες μικροβιολογικές μελέτες (494-498) (Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων IIβ) έχουν δείξει λογική συσχέτιση μεταξύ των δειγμάτων που ελήφθησαν από την περιοχή του μέσου ρινικού πόρου υπό ενδοσκοπικό έλεγχο και με δοκιμαστική παρακέντηση, οδηγώντας έτσι στη μικροβιολογική επιβεβαίωση τόσο των παθογόνων όσο και της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Πίνακας 6-2). Σε μία μετανάλυση καλλιέργειών από το μέσο ρινικό πόρο υπό ενδοσκοπικό έλεγχο βρέθηκε ακρίβεια της τάξης του 87% με χαμηλότερο επίπεδο αξιοπιστίας το 81,3% συγκριτικά με δείγματα από το γναθιαίο κόλπο σε περιπτώσεις οξείας γναθιαίας κολπίτιδας (499).

6-2-4 Απεικόνιση

Για τη διάγνωση της ρινοκολπίτιδας οι απλές ακτινογραφίες των παραρρινίων είναι περιορισμένης αξίας και αυτό οφείλεται στο μεγάλο αριθμό των ψευδώς θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων (501-503). Παρόλα αυτά μπορεί να φανεί χρήσιμη σε διάφορες μελέτες για να τεκμηριωθεί η ARS.

Η διαφανοσκόπηση προτάθηκε το 1970 ως μία φθηνή και αποτελεσματική μέθοδος εξέτασης για τα παραρρίνια (504). Η χαμηλή της ευαισθησία και ειδικότητα την καθιστούν όμως αναξιόπιστη για τη διάγνωση της ρινοκολπίτιδας (505).

Η υπερηχογραφική απεικόνιση των κόλπων έχει χαμηλή ευαισθησία και περιορισμένη χρησιμότητα για τη διάγνωση της ρινοκολπίτιδας εξαιτίας του μεγάλου αριθμού ψευδώς

θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων. Στη διάγνωση της ARS τα αποτελέσματα του υπερηχογραφήματος σε καλά εκπαιδευμένα χέρια είναι συγκρίσιμα με αυτά της απλής ακτινογραφίας (41,506,507).

Η αξονική τομογραφία αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής αναδεικνύοντας την ανατομία της περιοχής και την παθολογία της. Δεν θα πρέπει όμως σε καμία περίπτωση να θεωρείται το πρώτο βήμα για τη διάγνωση της νόσου, εκτός από τις περιπτώσεις που έχουμε ενοχλήματα και συμπτώματα ή άλλα απειλητικά σημεία μονόπλευρα, αλλά θα πρέπει να επικουρεί το ιστορικό και την ενδοσκοπική εξέταση επί αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Η ανάδειξη της ανατομίας του συμπλέγματος της ρινός και των παραρρινίων θεωρείται σημαντική για την επιβεβαίωση των μεταβολών εξαιτίας της φλεγμονής (508-510). Μπορούν να αναδειχθούν σημαντικές διαφορές στην ανατομία τόσο μεταξύ των διαφόρων ατόμων όσο και μεταξύ των εθνοτήτων. Έχουν περιγραφεί πολλά πρωτόκολλα αξονικής αλλά τώρα τελευταία το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στη βελτίωση της ευκρίνειας και τη μείωση της δόσης της ακτινοβολίας (512).

Πίνακας 6-3. Αξιολόγηση αξονικής τομογραφίας (264).

Παραρρίνιοι κόλποι	Αριστερά	Δεξιά
Γναθιαίος (0,1,2)		
Πρόσθια ηθμοειδή (0,1,2)		
Οπίσθια ηθμοειδή (0,1,2)		
Σφηνοειδής (0,1,2)		
Μετωπιαίος (0,1,2)		
Σύμπλεγμα ostiomeatal (0 ή 2 μόνο)*		
Σύνολο		

0- χωρίς ανωμαλίες, 1- Μερική θολερότητα, 2- πλήρης θολερότητα

*0- χωρίς απόφραξη, 2- αποφραγμένο

Στη χρόνια ρινοκολπίτιδα η μαγνητική τομογραφία δεν είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής και συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία για τον έλεγχο πιο σοβαρών καταστάσεων όπως οι νεοπλασίες.

Έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς μεγάλος αριθμός συστημάτων για τη σταδιοποίηση της νόσου τα οποία βασίζονται στα ευρήματα από την αξονική τομογραφία, χρησιμοποιώντας στάδια από 0 έως 4 και τα οποία ήταν συνήθως περίπλοκα (59,490,513-517).

Το σύστημα κατά Lund-Mackay στηρίζεται σε μία βαθμολόγηση από 0-2 ανάλογα με την έλλειψη, τη μερική ή την πλήρη θολερότητα του κάθε συστήματος των παραρρινίων και του ostiomeatal συμπλέγματος, φτάνοντας σε μία μέγιστη βαθμολογία 12 για κάθε πλευρά (Πίνακας 3) (490).

Η εγκυρότητα αυτής της μεθόδου έχει εξακριβωθεί με διάφορες μελέτες (518) (Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II β) και έχει υιοθετηθεί από την Rhinosinusitis Task Force Committee of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery το 1996 (5). Η συσχέτιση μεταξύ ευρημάτων στην αξονική τομογραφία και ενδοσκοπικής εικόνας είναι καλή (519), όμως η συσχέτιση μεταξύ ευρημάτων στην αξονική τομογραφία και βαθμολόγησης των συμπτωμάτων φάνηκε να είναι ιδιαίτερα φτωχή και δεν αποτελεί καλό δείκτη για την έκβαση της νόσου (133,520,521) (Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II β).

Οι Wabnitz και συν. βρήκαν συσχέτιση μεταξύ VAS και CT score, όχι όμως και μεταξύ CT score και QOL σύμφωνα με τη βαθμολόγηση Chronic Sinusitis Score (522). Ο Bhattacharyya

συνέκρινε τρία συστήματα σταδιοποίησης με το Rhinosinusitis Symptom Inventory (523) και βρήκε ότι η βαθμολόγηση κατά Lund συνδέεται καλλίτερα με τη βαθμολόγηση των συμπτωμάτων, όμως ο βαθμός της σύνδεσης παραμένει χαμηλός. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι με την αξονική τομογραφία, στο ένα πέμπτο του φυσιολογικού πληθυσμού βρίσκονται τυχαίες ανωμαλίες (64). Ο μέσος όρος βαθμολόγησης με το σύστημα LM είναι 4,26 για τους άνδρες (524) και 2,81 για τα παιδιά ηλικίας 1-18 ετών (525).

Επιπλέον για λόγους δεοντολογίας η αξονική τομογραφία εκτελείται μόνο μετεγχειρητικά και όταν επιμένουν τα ενοχλήματα, ως εκ τούτου η σταδιοποίηση ή η βαθμολόγηση της αξονικής τομογραφίας αποτελεί μονάχα κριτήριο για την εισαγωγή ή όχι σε μια μελέτη και όχι προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της νόσου.

6-2-5 Λειτουργία βλεννοκροσσώτου επιθηλίου

6-2-5-1 Κάθαρση βλεννοκροσσώτου επιθηλίου ρινός

Προκειμένου να μετρηθεί ο χρόνος μεταφοράς από το βλεννοκροσσώτο επιθήλιο, τα τελευταία τριάντα χρόνια περίπου χρησιμοποιούνται σακχαρίνη, χρωστικές ή ραδιενεργά σωματίδια (526-528). Οι τεχνικές αυτές μας επιτρέπουν να αναγνωρίζουμε έγκαιρα μεταβολές στην ομοίωση της ρινός και των παραρρινίων. Παρά το γεγονός ότι η μέθοδος αξιολογεί χονδρικά τη λειτουργία του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου, έχει το πλεονέκτημα της συνολικής εκτίμησης του συστήματος των κροσσών και η πληροφορία που λαμβάνεται είναι ιδιαίτερα χρήσιμη εφόσον ο χρόνος κάθαρσης κυμαίνεται εντός φυσιολογικών ορίων (<30 λεπτά). Σε περίπτωση τώρα που είναι παρατεταμένος δεν υπάρχει δυνατότητα διάκρισης μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς αιτίας δυσλειτουργίας του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου.

Η κάθαρση του βλεννοκροσσώτου επιθηλίου έχει επίσης μετρηθεί, χρησιμοποιώντας ένα μίγμα σκόνης vegetable charcoal powder και 3% σακχαρίνης προκειμένου να αποδειχθεί μια επιβράδυνση σε ασθενείς με CRS και υπερτροφία της κάτω ρινικής κόγχης και σκολίωση του ρινικού διαφράγματος, συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα (529).

6-2-5-2 Συχνότητα παλμού των κροσσών

Σε πολλές μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα έχουν χρησιμοποιηθεί ειδικές μετρήσεις για τη δραστηριότητα των κροσσών με τη χρήση phase contrast μικροσκοπίου με φωτομετρικά κύτταρα (530,531,532,533) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II β]. Η φυσιολογική διακύμανση στην περιοχή της κάτω ρινικής κόγχης είναι πάνω από 8 Hz, όμως οι τεχνικές αυτές μέτρησης είναι διαθέσιμες σε λίγα μόνο κέντρα στα οποία θα πρέπει να παραπέμπονται άτομα με πιθανή πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών. Διάφορες τεχνικές καλλιέργειας αποτελούν τη μέθοδο εκλογής για την αξιολόγηση της λειτουργίας των κροσσών (529).

6-2-5-3 Έλεγχος με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη ειδικών συγγενών διαταραχών των κροσσών, όπως η πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών.

6-2-5-4 Οξείδιο του αζώτου

Αυτός ο μεταβολίτης ανευρίσκεται στο ανώτερο και το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα και αποτελεί ευαίσθητο δείκτη ύπαρξης φλεγμονής και δυσλειτουργίας των κροσσών, είναι αυξημένος κατά τη φλεγμονή και μειωμένος στη δυσκινησία των κροσσών. Είναι γρήγορος και εύκολος στη μέτρηση, απαιτεί μικρή συνεργασία από τον ασθενή, όμως η χρήση της

μεθόδου περιορίζεται από τη μικρή διαθεσιμότητα μέχρι στιγμής του απαραίτητου εξοπλισμού. Η μεγαλύτερη ποσότητα του οξειδίου του αζώτου παράγεται στους παραρρίνιους κόλπους (θώρακας <20 ppb, μύτη 400-900ppb, παραρρίνιοι κόλποι 20-25ppm), μετρημένη με LR 2000 Logan Sinclair αναλυτή αερίων (οι μετρήσεις μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των αναλυτών). Ποσότητες μικρότερες από 100ppb από το ανώτερο και <10 ppb από το κατώτερο θα πρέπει να θέτουν ισχυρή υποψία PCD. Τελικά ενώ πολύ χαμηλά επίπεδα στη μύτη μπορεί να είναι συμβατά με πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών, μπορεί και να οφείλονται σε σημαντική απόφραξη των παραρρινίων ή σοβαρή CRS με ρινικούς πολύποδες. Απεναντίας υψηλά επίπεδα υποδηλώνουν ρινική φλεγμονή με εντόπιση στο ostiomeatal σύμπλεγμα (535) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II β]. Παρόλα αυτά η μέτρηση του μπορεί χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας (536) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II α]. Τελευταία έχουν διατυπωθεί ορισμένα αντίθετα αποτελέσματα σχετικά με το ρόλο του ρινικού NO στη ρινική φλεγμονή (311).

6-2-6 Αξιολόγηση της ρινικής αεροφόρου οδού

6-2-6-1 Μέγιστη ρινική εισπνευστική ροή

Με τη φθηνή γρήγορη και εύκολη αυτή δοκιμασία μπορεί να γίνει αξιολόγηση της ροής του αέρα τόσο στο νοσοκομείο, όσο και στο σπίτι από τους ίδιους τους ασθενείς. Με τη μέθοδο αυτή μετρείται η ροή του αέρα και από τα δύο ρουθούνια ταυτόχρονα, ενώ ο ρόλος της είναι περιορισμένος στην αξιολόγηση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση μεγάλης απόφραξης της αεροφόρου οδού όπως π.χ. στους πολύποδες, ενώ ως μέθοδος συγκρίνεται ικανοποιητικά με τη ρινομανομετρία (537,538) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II β]. Από την Καυκάσια φυλή είναι διαθέσιμα σε ενήλικες τα φυσιολογικά επίπεδα (539). Η μέγιστη ρινική εκπνευστική ροή χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά λόγω αποβολής βλέννας στη μάσκα, ενώ η τεχνική μπορεί να συσχετίζεται με δυσλειτουργία της ευσταχιακής σάλπιγγας.

Επιπλέον σε περιπτώσεις μη αλλεργικής, μη φλεγμονώδους εμμένουσας ρινίτιδας και συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, η επαναλαμβανόμενη PNIF οδήγησε στους ασθενείς με ρινίτιδα, σε σύντομη μα στατιστικά αξιολογη αύξηση της αντίστασης του ρινικού αεραγωγού υποδεικνύοντας ένα νευρωνικό μηχανισμό για το φαινόμενο (540).

6-2-6-2 Ρινομανομετρία (ενεργός πρόσθια και οπίσθια)

Η μέτρηση της αντίστασης του ρινικού αεραγωγού, αξιολογώντας την υπό σταθερή πίεση ρινική ροή αέρα, είναι και πάλι περιορισμένης χρησιμότητας για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες, μπορεί όμως να είναι ωφέλιμη προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι η βελτίωση της ρινικής συμφόρησης είναι αποτέλεσμα του περιορισμού της φλεγμονής στην περιοχή του μέσου ρινικού πόρου και όχι αποτέλεσμα μηχανικής απόφραξης (532) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II β].

6-2-6-3 Ακουστική ρινομανομετρία

Η παραμόρφωση ενός ηχητικού κύματος από την τοπογραφία της ρινικής θαλάμης επιτρέπει ποσοτικό προσδιορισμό του όγκου αέρα της περιοχής σε συγκεκριμένα σημεία της μύτης. Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αναδείξει μικρές μεταβολές ως αποτέλεσμα φαρμακευτικής ή χειρουργικής επέμβασης (536,538,541,542) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων IIα, II β, III].

6-2-6-4 Ρινοστερεομετρία

Με τη μέθοδο αυτή γίνονται λεπτές μετρήσεις για την αξιολόγηση του οιδήματος του βλεννογόνου στην περιοχή κυρίως της κάτω ρινικής κόγχης (543,544) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων ΙΙβ] και ως εκ τούτου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας.

6-2-7 Όσφρηση

6-2-7-1 Έλεγχος ουδού

Σε πολλές μελέτες έχει γίνει αξιολόγηση των ουδών όσφρησης με τη χρήση σειράς διαλυμάτων καθαρών οσμών όπως pm carbinol (533,541,545-547) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων ΙΙ β, ΙΙΙ].

6-2-7-2 Άλλες ποσοτικές δοκιμασίες όσφρησης

Υπάρχουν δοκιμασίες που αποτελούνται από μικρές θήκες (patches) γεμισμένες με μικροσφαιρίδια οσμογόνων ουσιών (548) οι οποίες ζύνονται και οσφραίνονται και έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες (538). Μία γενικότερη δοκιμασία αξιολόγησης το Zurich Smell Diskette test μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και έχει το πλεονέκτημα της εικονογραφημένης παρουσίασης των διαφόρων ειδών (549,550). Επίσης σε εθνικό επίπεδο έχει αναπτυχθεί το Barcelona Smell test που περιλαμβάνει τον έλεγχο 24 οσμών και τα αποτελέσματα του είναι συγκρίσιμα με το Zurich Smell Diskette test (480). Υπάρχουν και περισσότερο σύνθετα τεστ αξιολόγησης (551) π.χ. Sniff and sticks, τα οποία όμως έχουν περιορισμένη εφαρμογή για ερευνητικούς σκοπούς. Πρόσφατα επινοήθηκε μία σύνθετη μέθοδος υπερουδικής ανίχνευσης και ταύτισης οσμών η οποία χρησιμοποιείται ως εργαλείο διασταύρωσης των πολιτισμών του Ευρωπαϊκού πληθυσμού. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο παράρτημα (552) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων ΙΙΙ].

Στο παράρτημα αναφέρονται επίσης εμπορικές πηγές για την προμήθεια έγκυρων τεστ όσφρησης.

6-2-8 Ρινική πρόκληση με ασπιρίνη και άλλα

Έχουν γίνει αντικειμενικά πειράματα με τη χρήση ρινικής πρόκλησης με ισταμίνη ή μεταχολίνη προκειμένου να διαχωριστούν οι ομάδες των ασθενών ανάλογα με την αιτιολογία ή τη βαρύτητα της ρινοκολπίτιδας. Με τα πειράματα αυτά αξιολογείται η υπεραντιδραστικότητα του ρινικού βλεννογόνου και διαχωρίζονται στατιστικά αξιόλογες ομάδες του πληθυσμού, δεν έχουν όμως καταλάβει την θέση που τους αναλογεί στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της ρινίτιδας (σε σχέση με την βρογχική πρόκληση) εξαιτίας της σημαντικής επικάλυψης των αποτελεσμάτων.

Η τεκμηρίωση της διάγνωσης της υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη είναι σημαντική, καθώς μπορούμε να δώσουμε στον ασθενή μια μεγάλη λίστα με κοινά φάρμακα τα οποία πρέπει να αποφεύγει προκειμένου να μην έχουμε σοβαρές αντιδράσεις. Γίνεται διάγνωση ενός ειδικού τύπου άσθματος και νόσου της ρινός και των παραρρινίων και επιπλέον επιτρέπει την επιλογή ειδικής θεραπείας, π.χ. απευαισθητοποίηση στην ασπιρίνη.

Η δοκιμασία στοματικής πρόκλησης με ασπιρίνη εισήχθη στην κλινική πρακτική τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας το 70 (555), ενώ τα επόμενα χρόνια καθιερώθηκε και έγινε πιο συχνή η χρήση της (556-558). Το 1977 εισήχθη στην κλινική πρακτική ένα εισπνεόμενο τεστ από τον S Bianco. Η πρόκληση αυτή, παρόλο που είναι λιγότερο ευαίσθητη, είναι ασφαλέστερη και γρηγορότερη στην εκτέλεση της (559-561) και σε αντίθεση με τη στοματική πρόκληση δεν

προκαλεί συστηματικές αντιδράσεις. Οι δοκιμασίες ρινικής πρόκλησης χρησιμοποιήθηκαν τα τέλη της δεκαετίας του 80 (562,563) και έχουν ένδειξη σε ασθενείς με επικράτηση των ρινικών συμπτωμάτων και σε αυτούς που η στοματική πρόκληση δεν επιτρέπεται λόγω της σοβαρότητας του άσθματος. Μια αρνητική δοκιμασία ρινικής πρόκλησης θα πρέπει να συνοδεύεται από στοματική πρόκληση. Η Lysine Aspirin η μόνη πραγματικά διαλυόμενη μορφή ασπιρίνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται και για τις δύο αναπνευστικές οδούς. Πρόσφατα έχει γίνει μία λεπτομερής ανασκόπηση της διαδικασίας της ρινικής πρόκλησης (564). Οι ευαισθησία και ειδικότητα των δοκιμασιών φαίνεται στον πίνακα 6-4.

Πίνακας 6-4. Διάγνωση ευαισθησίας στην ασπιρίνη

Ιστορικό ±	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Στοματική	77	93
Βρογχική	77	93
Ρινική	73	94

6-2-9 Εργαστηριακή αξιολόγηση - C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι γνωστή από το 1930 ως τμήμα των πρωτεϊνών που συνδέονται με την οξεία φάση της φλεγμονής. Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής (6-8 ώρες), ταχεία ανταπόκριση (εντός 6 ωρών) και υψηλά επίπεδα (>500 του φυσιολογικού) μετά από τραυματισμό. Ενεργοποιεί την κλασσική οδό του συμπληρώματος οδηγώντας σε επιλογή οψωνοποίησης των μικροβίων. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα επίπεδα της CRP είναι χρήσιμα για τη διάγνωση μικροβιακών λοιμώξεων (565). Σε ασθενείς ύποπτους για λοίμωξη, επίπεδα της CRP έως τα 100 mg/l είναι συμβατά με όλους τους τύπους λοιμώξεων (μικροβιακές, ιογενείς, μυκητιασικές και από πρωτόζωα) (566).

Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της CRP έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική αξία από ότι μία μόνο μέτρηση και επίσης οι μεταβολές των τιμών της CRP συχνά αντικατοπτρίζουν την κλινική πορεία της νόσου. Κατά τη γενική της χρήση η μέτρηση των επιπέδων της CRP φαίνεται να έχει μεγάλη διαγνωστική αξία σε ενήλικες με πνευμονία, αμυγδαλίτιδα και ρινοκολπίτιδα. Η μέτρηση της CRP είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό τεστ, δεν πρέπει όμως να αξιολογείται από μόνο του αλλά σε συνδυασμό με το ιστορικό του ασθενούς και την κλινική εξέταση (567).

Η μέτρηση της CRP είναι πιο ακριβής δείκτης για τον αποκλεισμό μικροβιακών λοιμώξεων: δύο μετρήσεις κάτω του 10mg/l σε διάστημα 8-12 ωρών είναι αρκετές για να αποκλειστεί μικροβιακή λοίμωξη (566).

6-3 Ποιότητα ζωής

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχει δοθεί μεγάλη προσοχή, όχι μόνο στα συμπτώματα, αλλά και στην ποιότητα ζωής (QoL) των ασθενών (462) ή πιο σωστά ποιότητα ζωής σχετικά με την κατάσταση της υγείας (HRQoL). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η σοβαρότητα των ρινικών συμπτωμάτων ή ευρημάτων δεν συμφωνεί πάντα με τις κλίμακες αξιολόγησης της ποιότητας της ζωής των ασθενών (522,568) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων II β].

Με τα ερωτηματολόγια σχετικά με την QoL μπορούν να αξιολογηθούν η γενική κατάσταση της υγείας ή πώς αυτή επηρεάζεται από μία συγκεκριμένη νόσο.

6-3-1 Έγγραφο αξιολόγησης (γενικής) κατάστασης υγείας

Οι γενικές μετρήσεις δίνουν τη δυνατότητα να συγκριθούν ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ρινοκολπίτιδα με άλλες ομάδες ασθενών. Από αυτές η Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF36) (463) είναι μακράν η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη και έγκυρη και έχει χρησιμοποιηθεί στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και προ- αλλά και μετεγχειρητικά (536,569) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων ΙΙβ, ΙΙα]. Αυτή περιλαμβάνει οκτώ ενότητες: Φυσική ικανότητα, Φυσική ικανότητα σε συγκεκριμένο έργο, Σωματικό άλγος, Γενική κατάσταση υγείας, Ζωτικότητα, Κοινωνικότητα, Ανταπόκριση σε συγκεκριμένο έργο, Πνευματική και συναισθηματική υγεία. Είναι επίσης διαθέσιμες πολλές άλλες γενικές μετρήσεις (464). Για παράδειγμα οι EuroQOL, Short Form-12 και Quality of Well-Being Scale έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για την κολπίτιδα (570).

Στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και τη θεραπεία της έχει χρησιμοποιηθεί επίσης η Glasgow Benefit Inventory, καθώς επίσης και τα ερωτηματολόγια για τον πόνο EuroQOL και McGill (572,573). Ερωτηματολόγια εξειδικευμένα για τη νόσο χρησιμοποιούνται συνήθως προκειμένου να αξιολογηθεί η ανταπόκριση της νόσου σε επεμβάσεις και είναι συνήθως πιο ευαίσθητα από τα εργαλεία για τη γενική κατάσταση της υγείας.

6-3-2 Έγγραφο αξιολόγησης της κατάστασης της υγείας ειδικά για κάποιο νόσημα

Έχουν δημοσιευθεί πολλά εξειδικευμένα ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα. Σε αυτά τα ερωτηματολόγια περιλαμβάνονται ειδικά συμπτώματα για τη ρινοκολπίτιδα όπως κεφαλαλγία, προσωπαλγία και πίεση, καταρροή οπισθορινικές εκκρίσεις και ρινική συμφόρηση.

6-3-2-1 Αποτελέσματα μετρήσεων για τη ρινοκολπίτιδα (RSOM)

Αυτή περιλαμβάνει 31 θέματα ταξινομημένα σε 7 πεδία και απαιτούνται περίπου είκοσι λεπτά για να συμπληρωθεί (574). Η RSOM είναι καλά αξιολογημένη και επιτρέπει την μέτρηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, καθώς και τη σπουδαιότητα τους για τον ασθενή. Οι κλίμακες σοβαρότητας και σπουδαιότητας είναι σχετικά δύσκολο να συμπληρωθούν από τον ασθενή (575). Η RSOM-31 έχει χρησιμοποιηθεί επίσης σε ιατρικές μελέτες (576).

6-3-2-2 Sinonasal Outcome Test 20

Ένα τροποποιημένο έγγραφο που αναφέρεται ως “The Sinonasal Outcome Test 20 (SNOT 20) είναι έγκυρο και εύκολο στην χρήση (465). Αυτό έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μεγάλο αριθμό μελετών, τόσο παθολογικών όσο και χειρουργικών (536,577) [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων ΙΙβ, Ιβ]. Οι ελλείψεις που παρουσιάζει το SNOT 20 είναι ότι δεν περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τη ρινική συμφόρηση και την απώλεια όσφρησης και γεύσης. Οι ερωτήσεις αυτές περιλαμβάνονται στο ερωτηματολόγιο SNOT-22 το οποίο δεν βρίσκεται σε ισχύ. Το τεστ αυτό προέκυψε από την μεγαλύτερη μελέτη αξιολόγησης (audit) που έγινε μέχρι σήμερα, της χειρουργικής για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες (520).

6-3-2-3 Sinonasal Outcome Test 16

Το Sinonasal Outcome Test 16 (SNOT 16) είναι επίσης ένα έγγραφο με το οποίο αξιολογείται η ποιότητα της ζωής ειδικά στη ρινοκολπίτιδα (578).

6-3-2-4 Δείκτης Ανικανότητας σχετικά με τη Ρινοκολπίτιδα (RSDI)

Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει 30 θέματα και ο ασθενής καλείται να συνδέσει τα συμπτώματα από τη μύτη και τα παραρρίνια με τον περιορισμό στην εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων (461,579). Είναι ίδια με τη RSOM 31 σχετικά με τον τύπο των ερωτήσεων που περιλαμβάνει. Μπορεί να συμπληρωθεί εύκολα και γρήγορα, αλλά δεν επιτρέπει στον ασθενή να υποδείξει τα πιο σημαντικά συμπτώματα, ενώ επίσης έχει μερικές κοινές ερωτήσεις με την SF-36.

6-3-2-5 Ερωτηματολόγιο QoL για τη ρινοεπιπεφυκίτιδα (RQLQ)

Αυτό είναι ένα ιδιαίτερα έγκυρο ερωτηματολόγιο, αλλά εντοπίζεται ειδικά στην αλλεργία και δεν έχει ισχύ στην οξεία και CRS με ή χωρίς NP (580). Είναι επίσης διαθέσιμη μία νεότερη τυποποιημένη έκδοση η RQLQ(S), η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για παράδειγμα σε μία μελέτη ρινικών εκπλυμάτων σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα.

6-3-2-6 Ρινο QoL

Το Ρινο QoL είναι ένα ειδικό εργαλείο για την κολπίτιδα με το οποίο μετράται η συχνότητα των συμπτωμάτων, η ενόχληση και η επίπτωση τους στον ασθενή. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα (582).

6-3-2-7 Δείκτης χρησιμότητας συμπτωμάτων ρινίτιδας (RSUI)

Αυτό αποτελείται από δέκα ερωτήσεις σχετικά με τη σοβαρότητα και τη συχνότητα της βουλωμένης ή της μπουκωμένης μύτης, της καταρροής, του φταρνίσματος, της φαγούρας, της δακρύρροιας και της φαγούρας στη μύτη ή στο λαιμό. Το RSUI είναι σχεδιασμένο για μελέτες σχετικά με τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας. Η καταγραφή δύο εβδομάδων του RSUI ήταν πτωχή πιθανά αντανακλώντας την καθημερινή μεταβολή των συμπτωμάτων της ρινίτιδας (583).

6-3-2-8 SN-5

Το SN-5 είναι ένα έγκυρο HRQoL εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να αξιολογηθεί η παιδική QoL σε σχέση με τα συμπτώματα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας (584,585). Οι ερωτήσεις που περιλαμβάνει το SN-5 αφορούν λοίμωξη των παραρρινίων, ρινική απόφραξη, συμπτώματα αλλεργίας, συγκινησιακό φόρτο και περιορισμό δραστηριοτήτων. Οι πληροφορίες για το ερωτηματολόγιο δίνονται από ένα παιδαγωγό.

6-3-3 Αποτελέσματα

6-3-3-1 Γενικά ερωτηματολόγια

Σε τρία γενικά ερωτηματολόγια SF-36 η βαθμολογία των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα συγκρίθηκε με αυτή του υγιούς πληθυσμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά αξιόλογες διαφορές σε επτά από τα οκτώ πεδία (572,586,587). Σε δύο μελέτες αναφέρεται ότι οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα έχουν περισσότερο σωματικό άλγος και χειρότερη κοινωνική δραστηριότητα από π.χ. ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρδιακή συμφόρηση ή οσφυαλγία (572,588).

Τα ερωτηματολόγια σχετικά με τον πόνο Euro QoL, SF-36 και McGill χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθούν 56 ασθενείς με ανθεκτική CRS σε μία RCT που ερεύνησε την χρήση filgrastim. Τα αποτελέσματα σε γενικές γραμμές επιβεβαίωσαν ότι η QoL των ασθενών ήταν κάτω του φυσιολογικού και έδειξαν βελτίωση στην ομάδα που ελάμβανε αγωγή (572).

Η επίδραση της χειρουργικής θεραπείας μελετήθηκε προεγχειρητικά με γενικά ερωτηματολόγια και μετεγχειρητικά συνήθως 3, 6 ή 12 μήνες μετά την επέμβαση

(512,573,587). Μετά από ενδοσκοπική επέμβαση στη μύτη το ερωτηματολόγιο SF-36 κατέδειξε επιστροφή σε φυσιολογικά επίπεδα και στα οκτώ πεδία, κατάσταση που διατηρήθηκε και δώδεκα μήνες μετά την επέμβαση (569). Σε μία μελέτη από τους Gliklich και Metson μετά από επέμβαση στα παραρρίνια, βρέθηκε σημαντική βελτίωση σχετικά με την ύφεση των συμπτωμάτων και την ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή (486). Επίσης όσον αφορά στη γενική κατάσταση της υγείας παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση σε έξι από τις οκτώ κατηγορίες, βελτίωση που σχεδόν έφτανε στα επίπεδα του φυσιολογικού. Επίσης σύμφωνα με το SF-36, η θεραπεία με από του στόματος στεροειδή έχει την ίδια επίδραση στην HRQoL όπως και η επέμβαση (587).

Οι Radenne και συν. μελέτησαν την QoL σε ασθενείς με ρινική πολυποδίαση χρησιμοποιώντας το γενικό ερωτηματολόγιο SF-36 (568). Η ρινική πολυποδίαση επηρεάζει την QoL περισσότερο από όσο για παράδειγμα η εμμένουσα ρινίτιδα. Η θεραπεία βελτιώνει ιδιαίτερα τα συμπτώματα και την QoL σε ασθενείς με ρινική πολυποδίαση. Η ενδοσκοπική χειρουργική της μύτης σε ασθματικούς ασθενείς με μαζική πολυποδίαση βελτιώνει τη ρινική αναπνοή και την QoL, ενώ περιορίζει την ανάγκη φαρμακευτικής αγωγής για το άσθμα (589).

Σε μία πρόσφατη μελέτη κατά την οποία, με τη χρήση των ερωτηματολογίων σχετικά με τον πόνο SF-36 και McGill, αξιολογήθηκε η επίδραση της ριζικής χειρουργικής στην QoL 23 ασθενών που υπεβλήθησαν στην διαδικασία Denker. Και τα δύο ερωτηματολόγια εμφάνισαν βελτίωση στις περισσότερες ερωτήσεις κατά την αξιολόγηση των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων 1 και 2 χρόνια μετά την επέμβαση συγκριτικά με την αρχική κατάσταση (573).

6-3-3-2 Ερωτηματολόγια εξειδικευμένα για κάποια νόσο

Ένα ερωτηματολόγιο εξειδικευμένο για συγκεκριμένη νόσο φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητο από τα γενικά ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση ασθενών μετά από επέμβαση επί των ηθμοειδών (319). Ποσοστό ασθενών 76% ανέφερε μετά από επέμβαση ενδοσκοπικής χειρουργικής ανακούφιση από τα συμπτώματα σε δύο τουλάχιστον από τα πεδία που αξιολογήθηκαν (459).

Παρά τις ομοιότητες των αντικειμενικών μετρήσεων σχετικά με την νόσο, οι θηλυκοί ασθενείς πριν και μετά από επέμβαση FESS και σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο RSDI εμφάνισαν σημαντικά χειρότερα αποτελέσματα QoL (590).

Σε μία μελέτη κατά την οποία συγκρίθηκε η επίδραση 50mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για 14 ημέρες, με placebo, έγινε χρήση του ερωτηματολογίου RSOM (576). Και με τις δύο θεραπείες παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου (53% έναντι 21%). Με την παρεμβολή ειδικών για τη μύτη RSOM scores (6 παράμετροι) σημαντική βελτίωση εμφάνισε μόνο η ομάδα που έκανε χρήση πρεδνιζολόνης.

Σε μία πρόσφατη τυχαioποιημένη μελέτη ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινική πολυποδίαση, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν είτε με ενδοσκοπική χειρουργική μύτης είτε με φαρμακευτική αγωγή με μακρολίδη, όπως π.χ. ερυθρομυκίνη για διάστημα τριών μηνών (536). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν σε διάστημα 3, 6, 9 και 12 μηνών αξιολογώντας διάφορες παραμέτρους μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονταν οπτική αναλογική κλίμακα των ρινικών συμπτωμάτων, SNOT 20, SF- 36, μέτρηση οξειδίου του αζώτου του εκπνεόμενου αέρα από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, ακουστική ρινομετρία, κάθαρση σακχαρίνης και ενδοσκόπηση της μύτης. Τυχαioποιήθηκαν 90 ασθενείς, 45 σε κάθε άξονα της μελέτης και με την πάροδο ενός έτους, στον άξονα της φαρμακευτικής θεραπείας ήταν διαθέσιμοι 38 ασθενείς για ανάλυση και 40 ασθενείς για τον άξονα της χειρουργικής αντιμετώπισης. Η μελέτη έδειξε ότι υπήρξε βελτίωση σε όλες τις υποκειμενικές και

αντικειμενικές παραμέτρους ($p < 0,01$), όμως δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων εκτός από το συνολικό όγκο της ρινικής θαλάμης, που ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά και με μετρήσεις που έγιναν με ακουστική ρινομετρία. Η μελέτη αυτή αναδεικνύει τη χρησιμότητα των αντικειμενικών μετρήσεων για την επαλήθευση των υποκειμενικών εντυπώσεων (Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων I β).

Σε μία προοπτική πολυκεντρική cohort μελέτη 3128 ασθενών που υπεβλήθησαν σε επέμβαση για χρόνια ρινοκολπίτιδα/ρινικούς πολύποδες, συγκρίθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου SNOT-22 η QoL σχετικά με την κατάσταση της υγείας τους, 12 και 36 μήνες μετά την επέμβαση. Αυτό είναι μια μη ισχύουσα μεταβολή του SNOT-20 στο οποίο έχουν προστεθεί δύο ερωτήσεις σχετικά με το μπούκωμα της μύτης και την αίσθηση της γεύσης και της όσφρησης και ήταν χρήσιμη προκειμένου να αναδειχθεί σημαντική βελτίωση μετά από επέμβαση η οποία διατηρείται μεταξύ των 12 και 36 μηνών (520). Παρόλα αυτά δεν κατέστη δυνατό με αυτά τα αποτελέσματα να τεκμηριωθεί πλεονέκτημα από τον εκτενή καθαρισμό του βλεννογόνου των κόλπων συγκριτικά με την απλή πολυπεκτομή. Στις ημέρες μας υπάρχουν πολλά, γενικά και εξειδικευμένα για την νόσο, ερωτηματολόγια HRQoL για τις μελέτες της ρινοκολπίτιδας, τα περισσότερα όμως από αυτά δεν είναι ακόμα σε ισχύ.

Η μέτρηση της ποιότητας της ζωής είναι ένα σχεδόν καινούργιο εργαλείο με το οποίο αξιολογείται η επίπτωση της νόσου και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σε μελέτες σχετικά με τη ρινοκολπίτιδα, όταν αξιολογήθηκε η επίπτωση της φαρμακευτικής αγωγής ή της χειρουργικής θεραπείας, η QoL θεωρήθηκε ότι αποτελεί μία σημαντική μέτρηση για την έκβαση της νόσου ανεξάρτητα από την παράμετρο των συμπτωμάτων της κλασικής ρινοκολπίτιδας. Από ένα μεγάλο αριθμό μελετών προκύπτει ότι η χρόνια ρινοκολπίτιδα επηρεάζει την QoL [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων Ιβ] (465,572,584,591,592), η οποία βέβαια φαίνεται να βελτιώνεται σημαντικά με τη θεραπεία [Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων ΙΙβ] (459,486,585,587,593,594).

7. Διαχείριση

7-1 Θεραπεία της ρινοκολπίτιδας με κορτικοστεροειδή

Η θεραπεία των φλεγμονών του ανώτερου (ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες) και κατώτερου (άσθμα) αναπνευστικού έχει βελτιωθεί με την εισαγωγή στη θεραπεία των τοπικά χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών. Η κλινική αποτελεσματικότητα των γλυκοκορτικοειδών εξαρτάται εν μέρει από την ικανότητα τους να περιορίζουν τη διείσδυση ηωσινοφίλων στον αεραγωγό περιορίζοντας την αυξημένη ενεργοποίηση και τη βιωσιμότητα τους. Τόσο τα τοπικά όσο και τα συστηματικά χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν τη δράση των ηωσινοφίλων, επιδρώντας άμεσα στη μείωση, τόσο της ενεργοποίησης όσο και της βιωσιμότητας τους (370,427,595,596) ή έμμεσα μειώνοντας την έκκριση χημειοτακτικών κυτοκινών από το ρινικό βλεννογόνο και από τα επιθηλιακά κύτταρα των πολυπόδων (368,597-599). Η δυναμική αυτών των επιπτώσεων είναι χαμηλότερη στους ρινικούς πολύποδες από ότι στο ρινικό βλεννογόνο, θέτοντας την υποψία προκλητής ανθεκτικότητας της φλεγμονής στη θεραπεία με στεροειδή στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και στη ρινική πολυποδίαση (596,597).

Στη βιολογική δράση των γλυκοκορτικοειδών μεσολαβεί η ενεργοποίηση των ενδοκυττάρων υποδοχέων (GR) (600) που ευρίσκονται σε πολλούς ιστούς και κύτταρα (601). Στον άνθρωπο δύο ισότυποι υποδοχέων (GR) έχουν αναγνωριστεί, οι GRα και GRβ, οι οποίοι προέρχονται από το ίδιο γονίδιο με εναλλασόμενη συγκόλληση του πρωταρχικού αντιγράφου του GR (602). Σχετικά με τη δέσμευση πρωτεϊνών, η GRα επαυξάνει την αντιφλεγμονώδη ή καταστέλλει την προφλεγμονώδη αντιγραφή του γονιδίου και ασκεί τη μέγιστη αντιφλεγμονώδη δράση των γλυκοκορτικοειδών δια της αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών μεταξύ GR παραγόντων αντιγραφής, όπως οι AP-1 και NF-kB. Ο ισότυπος GRβ δεν δεσμεύει στεροειδή, αλλά μπορεί να επεμβαίνει στη λειτουργία του GRα. Μπορεί να ενοχοποιούνται πολλοί μηχανισμοί για την ανθεκτικότητα στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των γλυκοκορτικοειδών, οι οποίες περιλαμβάνουν μια υπερέκφραση του GRβ ή μια υποέκφραση του GRα. Αυξημένη έκφραση του GRβ αναφέρεται σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες (603,604), ενώ μετά από θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή η χαμηλή ρύθμιση των επιπέδων του GRα (605,606) αποτελεί μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο της δευτεροπαθούς ανθεκτικότητας στα γλυκοκορτικοειδή.

Η αντιφλεγμονώδης δράση των κορτικοστεροειδών θα μπορούσε θεωρητικά να εμφανιστεί τόσο σε μη αλλεργική (λοιμώδη) όσο και σε αλλεργική ρινίτιδα. Στην εμμένουσα ρινοκολπίτιδα παρατηρείται ηωσινοφιλία στους ιστούς (259).

Ενδείξεις κορτικοστεροειδών στη ρινοκολπίτιδα:

- Οξεία ρινοκολπίτιδα
- Προφυλακτική θεραπεία στην οξεία υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα
- Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς NP
- Χρόνια ρινοκολπίτιδα με NP
- Μετεγχειρητική θεραπεία χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ή χωρίς NP

7-1-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Οι περισσότερες μελέτες για τα στεροειδή στην ARS καθορίζουν την επίδραση της τοπικής θεραπείας με στεροειδή ως συμπληρωματικής θεραπείας των αντιβιοτικών. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μία μελέτη στην οποία η μονοθεραπεία με τοπικά στεροειδή συγκρίνεται με την αντιβιοτική αγωγή.

7-1-1-1 Μονοθεραπεία με τοπικά στεροειδή στην οξεία ρινοκολπίτιδα

Πρόσφατα στην ARS έχει χρησιμοποιηθεί mometasone furoate (MF) και έχει συγκριθεί με αγωγή με αμοξικιλίνη και placebo (607). Η MF 200μg, δύο φορές ημερησίως, ήταν σημαντικά ανώτερη στη βελτίωση των συμπτωμάτων από την αμοξικιλίνη και το placebo. Με χρήση MF μία φορά ημερησίως τα αποτελέσματα ήταν καλλίτερα από την χορήγηση placebo, όχι όμως και από τη χορήγηση αμοξικιλίνης. Αυτή η μελέτη αφορούσε 981 άτομα και ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή. Είναι η πρώτη μελέτη στην οποία φαίνεται ότι στην ARS η χρήση τοπικά στεροειδών δύο φορές ημερησίως ως μονοθεραπεία είναι αποτελεσματική και επίσης είναι αποτελεσματικότερη της χορήγησης αμοξικιλίνης όταν χρησιμοποιείται δύο φορές ημερησίως.

7-1-1-2 Τοπικά στεροειδή ως συμπληρωματική θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας

Οι Qvarnberg και συν. (608) με μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη υπολόγισαν την κλινική δράση της βουδεσονίδης (BUD) έναντι εικονικού φαρμάκου ως συμπληρωματική θεραπεία της ερυθρομυκίνης και της πλύσης του κόλπου σε ασθενείς που παραπέμφθηκαν για επέμβαση στα παραρρίνια λόγω χρόνιας ή υποτροπιάζουσας οξείας γναθιαίας κολπίτιδας. Δόθηκε τρίμηνη θεραπεία σε δύο ομάδες ασθενών 20 ατόμων χωρίς ρινική πολυποδίαση. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BUD παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των ρινικών συμπτωμάτων, της προσωπαλγίας και της ευαισθησίας. Στην απλή ακτινογραφία δεν παρατηρήθηκε απεικονιστική βελτίωση της πάχυνσης του ρινικού βλεννογόνου. Η τελική έκβαση της νόσου δεν διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τις θεραπείες. Σε αυτήν τη μελέτη δεν υπάρχει δυνατότητα διάκρισης μεταξύ χρόνιας και οξείας ρινοκολπίτιδας, όλα όμως τα περιστατικά είχαν διαλείποντα επεισόδια κολπίτιδων τα τελευταία δύο έτη.

Οι Meltzer και συν. (609) σε μία πολυκεντρική μελέτη χρησιμοποίησαν σε ασθενείς με ARS ή CRS φλουνισολίδη ως συμπληρωματική θεραπεία στην αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό για 21 ημέρες και συμπληρωματικά τέσσερις εβδομάδες μόνο φλουνισολίδη. Η συνολική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας έδειξε καλλίτερα αποτελέσματα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φλουνισολίδη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, τόσο μετά από τρεις ($p=0,007$), όσο και μετά από τέσσερις ($p=0,08$) συμπληρωματικές εβδομάδες αγωγής. Στην απλή ακτινογραφία δεν υπήρχαν μεταβολές, στους ασθενείς όμως που έλαβαν θεραπεία με φλουνισολίδη υπήρχε σημαντική μείωση των κυττάρων της φλεγμονής συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Οι Barlan και συν. (610) χρησιμοποίησαν σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη BUD ως συμπληρωματική θεραπεία στην αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό σε παιδιά με οξεία υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα και για διάστημα τριών εβδομάδων. Στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας παρατηρήθηκε βελτίωση του βήχα και των ρινικών εκκρίσεων στην ομάδα των ασθενών που έλαβε θεραπεία με BUD ($p<0,05$) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Στο τέλος των τριών εβδομάδων δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών.

7-1-1-3 Από του στόματος στεροειδή ως συμπληρωματική θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας

Οι Gehanno και συν. (614) δοκίμασαν σε ασθενείς με ARS (κριτήρια: συμπτώματα <10 ημερών, κρانيοπροσωπικό άλγος, πυώδεις ρινικές εκκρίσεις με πυώδεις παροχeteύσεις από

το μέσο ρινικό πόρο, θολερότητα των παραρρινίων στην A/a και Y/T) 8mg μεθυλπρεδνιζολόνης τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες ως συμπληρωματική θεραπεία της δεκαήμερης αγωγής με αμοξυκιλλίνη και κλαβουλανικό και τη συνέκριναν με ομάδα που έλαβε placebo. Κατά τη δέκατη τέταρτη ημέρα δεν υπήρχε διαφορά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα μεταξύ των ομάδων (n=417), όμως κατά την τέταρτη ημέρα υπήρχε σημαντική μείωση της κεφαλαλγίας και της προσωπαλγίας στην ομάδα που ελάμβανε στεροειδή.

Σε μία πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη με παράλληλες ομάδες μελέτη, οι Klossek και συν. αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ανοχή στη χορήγηση πρεδνιζολόνης για τρεις ημέρες συμπληρωματικά με κεφπροδοξίμη σε ενήλικες ασθενείς που παρουσιάστηκαν με οξεία μικροβιακή ρινοκολπίτιδα (αποδεδειγμένη με κ/α) και σοβαρό πόνο. Η αξιολόγηση κατά τις πρώτες τρεις ημέρες της θεραπείας, έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά προς όφελος της ομάδας που έλαβε πρεδνιζολόνη, όσον αφορά τον πόνο, τη ρινική απόφραξη και την κατανάλωση παρακεταμόλης. Μετά το πέρας της αντιβιοτικής αγωγής δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Η ανοχή στην θεραπεία ήταν περίπου ίδια στις δύο ομάδες.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πρεδνιζολόνη υπάρχει σημαντική ανακούφιση του πόνου, μετά όμως από δεκαήμερη θεραπεία με αντιβιοτικά δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων για τα στεροειδή ως μέσο ανακούφισης του πόνου I, δεν υπάρχουν όμως αποδεικτικά στοιχεία για μακράς διάρκειας θετικά αποτελέσματα συγκριτικά με τη χορήγηση placebo.

7-1-2 Προφυλακτική θεραπεία υποτροπιάζόντων επεισοδίων οξείας ρινοκολπίτιδας

Σε μία μελέτη που έγινε για να αξιολογηθεί η προφυλακτική επίδραση της FP στην πιθανότητα ανάπτυξης οξείας ρινοκολπίτιδας, οι Rauhakka και συν. (616) χορήγησαν FP (200mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο για 6 ημέρες σε 199 ασθενείς με οξύ κοινό κρυολόγημα και 24- 48 ώρες μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων. Σε ασθενείς θετικούς για ρινοϊό, η συχνότητα της κολπίτιδας κατά την έβδομη ημέρα ήταν 18,4% και 34,9% για τις ομάδες FP και εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα (p=0,07). Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε στην απλή ακτινογραφία. Από τη μελέτη δεν προέκυψε τελικά αξιολογη επίδραση της FP.

Οι Cook και συν. τυχαιοποίησαν ασθενείς με τουλάχιστον δύο επεισόδια ρινοκολπίτιδας τους προηγούμενους έξι μήνες ή τουλάχιστον 3 επεισόδια τους τελευταίους 12 μήνες μετά από ένα επεισόδιο οξείας ρινοκολπίτιδας, για μία διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Σε αυτή συμπεριλήφθηκαν 227 άτομα και τους χορηγήθηκε FP, 200 mcg τέσσερις φορές ημερησίως, ενώ κατά τις πρώτες 20 ημέρες της θεραπείας λάμβαναν συμπληρωματικά cefuroxime axetil 250 mg BID. Κατά τη διάρκεια των επτά εβδομάδων παρακολούθησης 25% (p=0.016) στην ομάδα FP και 39% της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν υποτροπή.

Ο μέσος όρος των ημερών που μεσολάβησαν μέχρι την πρώτη υποτροπή ήταν 97,5 και 116,6 αντίστοιχα (p= 0,011) (376).

Τελικά οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής θεραπείας με ρινικά κορτικοστεροειδή για την πρόληψη της υποτροπής της οξείας ρινοκολπίτιδας είναι πολύ περιορισμένες.

7-1-3 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

7-1-3-1 Τοπικά στεροειδή στη χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

Σε ασθενείς με εμμένουσα ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες οι Parikh και συν. (618) διενήργησαν μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν δύο ομάδες ασθενών 9 και 13 ατόμων αντίστοιχα (2 άτομα σε κάθε ομάδα είχαν ρινικούς πολύποδες) προκειμένου να δοκιμάσουν τη χορήγηση fluticasone propionate για 16 εβδομάδες. Από την καθημερινή βαθμολόγηση των συμπτωμάτων, την ακουστική ρινομετρία και την ενδοσκόπηση δεν προκύπτει σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων. Σε καμία από τις ομάδες ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε μία άλλη διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες και αλλεργία στα ακάρεα της σκόνης του σπιτιού, οι οποίοι είχαν πρόσφατα χειρουργηθεί συνέχιζαν όμως να έχουν συμπτώματα της νόσου, έγινε έγχυση 256μg βουδεσονίδης (BUD) ή εικονικού φαρμάκου στο γναθιαίο κόλπο μία φορά την ημέρα και για διάστημα τριών εβδομάδων (619). Σε 11 από τους 13 ασθενείς που έλαβαν βουδεσονίδη (BUD) υπήρξε ύφεση της τάξης του 50% στη συνολική βαθμολόγηση των ρινικών συμπτωμάτων, ενώ το ποσοστό αυτό επιτεύχθηκε στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μόνο σε 4 από τους 13 ασθενείς. Το αποτέλεσμα είχε μεγαλύτερη διάρκεια στην ομάδα που έλαβε βουδεσονίδη (BUD) 2-12 μήνες, συγκριτικά με τους 2 μήνες ή λιγότερο από αυτούς που είχαν κάποιο αποτέλεσμα από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Επίσης στην ομάδα που έλαβε βουδεσονίδη (BUD) παρουσιάστηκε μείωση των CD-3, ηωσινοφίλων και των κυττάρων που εκφράζουν IL-4, IL-5, μετά από τρεις εβδομάδες θεραπείας.

Σε μία διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα, οι Cuenant και συν. (620) δοκίμασαν έγχυση ενδορρινικά tixocortol pivalate σε συνδυασμό με χορήγηση νεομυκίνης για 11 ημέρες. Στην ομάδα που έλαβε tixocortol υπήρξε σημαντική βελτίωση της κατάστασης του γναθιαίου πόρου και του αισθήματος της απόφραξης, συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και χωρίς αλλεργία ανταποκρίθηκαν καλλίτερα στη θεραπεία με τοπικά στεροειδή από τους ασθενείς που είχαν θετικό ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας.

Από τους Sykes και συν. (621) έγινε μία διπλή τυφλή μελέτη σε 50 ασθενείς με χρόνια βλεννοπώδη ρινοκολπίτιδα. Αυτοί χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες που έλαβαν τοπική αγωγή με spray, δηλ. dexamethasone+ tramazoline+ neomycin, ή dexamethasone+ tramazoline ή εικονικό φάρμακο, τέσσερις φορές ημερησίως για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η αξιολόγηση έδειξε ότι σε κάθε περίπτωση η φαρμακευτική αγωγή ήταν αποτελεσματικότερη έναντι του εικονικού φαρμάκου στα συμπτώματα της καταρροής, της ρινικής συμφόρησης, της προσωπαλγίας, ενώ η εικόνα αυτή επιβεβαιώθηκε και από τα απεικονιστικά ευρήματα στην απλή ακτινογραφία. Από την άλλη πλευρά δεν παρατηρήθηκε μεταβολή από την επιπλέον χορήγηση νεομυκίνης συμπληρωματικά της δεξαμεθαζόνης.

Μία πρόσφατη πολυκεντρική διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 134 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τοπική θεραπεία με βουδεσονίδη για διάστημα 20 εβδομάδων, έδειξε σημαντική βελτίωση σε μεγάλο αριθμό παραμέτρων, όπως βαθμολόγηση συμπτωμάτων και μέτρηση μέγιστου όγκου εισπνεόμενου αέρα (622). Η αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής δεν παρουσίασε μεταβολή.

Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις για κάποια επίδραση της τοπικής έγχυσης στεροειδών στην χρόνια ρινοκολπίτιδα ειδικά με την έγχυση εντός του γναθιαίου κόλπου. Με την ενδορρινική

χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. επιδείνωση της λοίμωξης.

7-1-3-2 Από του στόματος στεροειδή για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς NP

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν αποτελεσματικότητα των από του στόματος στεροειδών στη χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες.

7-1-4 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με NP

Σε μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τη θεραπεία της ρινικής πολυποδίασης αξίζει τον κόπο να αξιολογηθεί ξεχωριστά η επίδραση της θεραπείας στα συμπτώματα της νόσου, αλλά και η επίδραση της στο μέγεθος των ρινικών πολυπόδων. Αναφέρονται μόνο μελέτες στις οποίες οι ασθενείς συγκρίθηκαν με ομάδα που έλαβε αγωγή με εικονικό φάρμακο.

7-1-4-1 Τοπικά κορτικοστεροειδή για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με NP

Οι Mygind και συν. (623) σε μία μελέτη 19 ασθενών με ρινικούς πολύποδες βρήκαν ότι η χρήση 400μg ημερησίως Beclomethasone dipropionate (BDP) και για διάστημα τριών εβδομάδων κατάφερε να περιορίσει τα ρινικά συμπτώματα, συγκριτικά με μία ομάδα 16 ασθενών που έλαβε αγωγή με spray εικονικού φαρμάκου. Με αυτή τη βραχεία θεραπεία δεν παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους των πολυπόδων.

Σε μία παράλληλη, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Holorainen και συν. (625) χορήγησαν 400mcg βουδεσονίδης (n=19) για διάστημα 4 μηνών και παρατήρησαν βελτίωση της συνολικής αξιολόγησης των συμπτωμάτων και αύξηση του μέγιστου όγκου εισπνεόμενου αέρα, ενώ επίσης παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους των ρινικών πολυπόδων.

Οι Tos και συν. (626) παρατήρησαν ότι η χρήση βουδεσονίδης σε spray 128mcg και σκόνη 140mcg ήταν και στις δύο περιπτώσεις αποτελεσματικότερη από τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά τη μείωση του μεγέθους των πολυπόδων, τη βελτίωση της όσφρησης, την ύφεση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της συνολικής κατάστασης των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που έλαβε αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Σε μία πολυκεντρική διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με μικρού-μεσαίου μεγέθους πολύποδες ηωσινοφιλικού τύπου (σταδίου 1-2), ο Vendelo Johansen (627) δοκίμασε βουδεσονίδη (BUD) 400μg ημερησίως για τρεις μήνες, έναντι ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα που έλαβε βουδεσονίδη παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους των πολυπόδων, ενώ στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο διαπιστώθηκε αύξηση του μεγέθους τους. Σημαντική ήταν η διαφορά στο αποτέλεσμα της αξιολόγησης των πολυπόδων στις δύο ομάδες (p<0,01). Επίσης στην ομάδα που έλαβε αγωγή με βουδεσονίδη βελτιώθηκαν σημαντικά τα συμπτώματα (μπούκωμα, καταρροή, φτάρνισμα), αλλά και η μέτρηση (PNIF) του μέγιστου όγκου εισπνεόμενου αέρα.

Από τους Lildholt και συν. (491) συγκρίθηκε η χορήγηση βουδεσονίδης (BUD) 400 και 800 μg ημερησίως και εικονικού φαρμάκου για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων (n =40,34,42 αντίστοιχα). Και στις δυο ομάδες ασθενών που έλαβαν βουδεσονίδη καταγράφηκε σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων, δεν υπήρξε όμως μεταβολή στο μέγεθος των ρινικών πολυπόδων, όπως αυτοί μετρήθηκαν από τους ερευνητές. Επίσης στις δυο ομάδες ασθενών που έλαβαν βουδεσονίδη παρατηρήθηκε βελτίωση του μέγιστου όγκου του εκπνεόμενου αέρα. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην αίσθηση της όσφρησης, ενώ η μεταβολή στη δοσολογία δεν επηρέασε το αποτέλεσμα.

Σε μία μονοκεντρική, διπλή τυφλή, παράλληλη μελέτη οι Holmberg και συν. (628) χορήγησαν Fluticasone Propionate, Budesonide 400 μg ημερησίως και εικονικό φάρμακο για διάστημα 26 εβδομάδων. Διερευνήθηκαν ασθενείς με ρινικούς πολύποδες αμφοτερόπλευρα, σταδίου 1-2, n =19,18,18 αντίστοιχα. Στις ομάδες ασθενών που έλαβαν στεροειδή υπήρξε βελτίωση των συμπτωμάτων, καθώς και του μέγιστου όγκου εισπνεόμενου αέρα, συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στατιστικά δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών που έλαβαν αγωγή με στεροειδή.

Σε μία παράλληλη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Keith και συν. (629) χορήγησαν ρινικές σταγόνες Fluticasone Propionate 400 μg ημερησίως για διάστημα 12 εβδομάδων (n =52 και στις δύο ομάδες). Το μπούκωμα και η μέτρηση του μέγιστου όγκου εισπνεόμενου αέρα (PNIF) βελτιώθηκαν σημαντικά, ενώ δεν υπήρξε μεταβολή στο μέγεθος των πολυπόδων. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, παρά μόνο λίγο μεγαλύτερος αριθμός ρινορραγιών μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ρινικές σταγόνες.

Σε μία πολυκεντρική διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία ανάλογα με τη δόση, οι Penttila και συν. (630) χορήγησαν 400 και 800μg για 12 ημέρες σε μία ομάδα ασθενών, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε αγωγή με εικονικό φάρμακο. Τα ρινικά συμπτώματα βελτιώθηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες που έλαβαν αγωγή, ενώ επίσης βελτιώθηκε και η μέτρηση του μέγιστου όγκου εισπνεόμενου αέρα (PNIF). Η παράμετρος αυτή βελτιώθηκε περαιτέρω στους ασθενείς που έλαβαν δόση 800μg, ενώ μειώθηκε σημαντικά και το μέγεθος των πολυπόδων (p<0,01), κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε αγωγή με 400μg.

Σε μία μονοκεντρική, παράλληλη, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, οι Lund και συν. (538) συνέκριναν δόση Fluticasone Propionate 400μg, Budesonide 400μg και εικονικού φαρμάκου (n=10,10,9 αντίστοιχα). Στους ασθενείς που έλαβαν Fluticasone Propionate βελτιώθηκε σημαντικά η βαθμολόγηση των πολυπόδων, ενώ και στις δύο ενεργείς ομάδες υπήρξε βελτίωση του όγκου της ρινικής κοιλότητας όπως αυτός μετρήθηκε με ακουστική ρινομετρία. Επίσης και στις δύο ενεργείς ομάδες υπήρξε βελτίωση της πρωινής μέτρησης του μέγιστου όγκου εισπνεόμενου αέρα (PNIF), η οποία όμως ήταν ταχύτερη στην ομάδα που έλαβε αγωγή με Fluticasone Propionate. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας δεν υπήρξε στατιστική διαφορά στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων της ρινίτιδας.

Σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Hadfield και συν. (631) αξιολόγησαν τη θεραπεία των ρινικών πολυπόδων σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Χορηγήθηκαν σταγόνες betamethasone σε 46 ασθενείς για διάστημα 6 εβδομάδων, από τους οποίους μόνο 22 ολοκλήρωσαν την θεραπεία. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του μεγέθους των πολυπόδων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με betamethasone, ενώ στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο μέγεθος.

Όπως αναφέρεται από τους Small και συν. (632) η mometasone furoate (MF) έχει χρησιμοποιηθεί σε πλήθος μελετών. Σε τρεις ομάδες χωρίστηκαν 354 άτομα και έλαβαν 200μg MF μία ή δύο φορές ημερησίως και placebo για τέσσερις μήνες. Και στις δύο ομάδες που έλαβαν MF σημειώθηκε σημαντική μείωση των πολυπόδων, καθώς και βελτίωση της όσφρησης, της καταρροής και της ρινικής συμφόρησης. Η χορήγηση δύο φορές ημερησίως ήταν ανώτερη της μίας όσον αφορά την συμφόρηση/απόφραξη, ενώ και με τις δύο δόσεις αυξήθηκε σημαντικά η PNIF.

Οι Stjarne και συν. (633) διενήργησαν μία συγκριτική μελέτη κατά την οποία βρέθηκε ότι η χορήγηση 200μg δύο φορές ημερησίως είχε σημαντική επίδραση στη μείωση του μεγέθους των πολυπόδων, ενώ η χορήγηση ίδιας ποσότητας μία φορά ημερησίως δεν εμφάνισε

διαφορά στην αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη χορήγηση placebo. Και οι δυο δόσεις MF βελτίωσαν σημαντικά τη συμφόρηση/απόφραξη και την PNIF, δεν είχαμε όμως μετά από 4 μήνες διαφορά στην όσφρηση.

Σε μία τρίτη μελέτη επίσης από τους Stjarne και συν. (634) σε 298 άτομα με ήπια προς μέτρια ρινική πολυποδίαση, συγκρίθηκε θεραπεία με ρινικό spray mometasone furoate (MFNS) 200μg μία φορά ημερησίως (QD) το πρωί με την χορήγηση placebo. Βρέθηκε σημαντική μείωση στη ρινική συμφόρηση, το μέγεθος των πολυπόδων και βελτίωση στην όσφρηση, τη PNIF και την ποιότητα ζωής (QoL).

Οι Aukema και συν. (635) σκέφτηκαν να ερευνήσουν σε μία διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη διάρκειας 12-εβδομάδων, εάν η θεραπεία με ρινικές σταγόνες Fluticasone propionate (FPNDs) μπορεί να περιορίσει την ανάγκη επέμβασης, σύμφωνα με τις μετρήσεις των σημείων και των συμπτωμάτων της ρινικής πολυποδίασης και της χρόνιας ρινοκολπίτιδας, σε 54 ασθενείς με σοβαρή ρινική πολυποδίαση/χρόνια ρινοκολπίτιδα που ήταν σε λίστα αναμονής για FESS. Δεν υπήρξε ανάγκη για FESS σε 13 από τους 27 ασθενείς που έλαβαν FPNDs έναντι 6 από 27 που έλαβαν placebo ($P<0,05$). Έξι ασθενείς από την ομάδα που έλαβε placebo εγκατέλειψε τη μελέτη, έναντι ενός από την ομάδα που έλαβε FPNDs. Στην ομάδα FPNDs υπήρξε μείωση των συμπτωμάτων της ρινικής απόφραξης, της ρινόρροιας, των οπισθορινικών εκκρίσεων και της απώλειας της όσφρησης ($P<0,05$). Επίσης υπήρξε σημαντική αύξηση της PNIF ($P<0,01$).

Η τοπική χρήση spray στεροειδών έχει αποδεδειγμένη επίδραση στην αμφοτερόπλευρη ρινική πολυποδίαση και επίσης στα συμπτώματα που συνδέονται με τους ρινικούς πολύποδες, όπως ρινική συμφόρηση, εκκρίσεις, φτάρνισμα, έχουν όμως περιορισμένη επίδραση στην αίσθηση της όσφρησης. Η κατηγορία αποδεικτικών στοιχείων για την επίδραση στο μέγεθος των ρινικών πολυπόδων και των ρινικών συμπτωμάτων που συνδέονται με τους ρινικούς πολύποδες είναι (Ia). Για κάθε σύμπτωμα ξεχωριστά η δυσχέρεια ρινικής αναπνοής ανταποκρίνεται καλλίτερα στα στεροειδή, ενώ δεν ισχύει το ίδιο και για την όσφρηση. Οι ρινικές σταγόνες είναι αποτελεσματικότερες από τα ρινικά spray και έχουν σημαντική επίδραση στην όσφρηση (Ib).

7-1-4-2 Ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών τοπικά στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Η ενδορινική χορήγηση στεροειδών συνδέεται σε μικρό ποσοστό με μικρο-ρινορραγίες. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην αγγειοσυσπαστική δράση των μορίων των στεροειδών και επίσης εμπλέκεται στην πολύ σπάνια διάτρηση του ρινικού διαφράγματος (636). Θα πρέπει όμως να θυμόμαστε ότι μικρο-ρινορραγίες είναι συχνές στον πληθυσμό και συμβαίνουν σε ποσοστό 16,5%, σε μία μελέτη 2197 γυναικών ηλικίας από 50 έως 64 ετών που διάρκεσε πάνω από ένα έτος (637). Οι μελέτες με ρινικές βιοψίες δεν αναδεικνύουν μεταβολές στη δομή του ρινικού βλεννογόνου μετά από μακροχρόνια χορήγηση στεροειδών ενδορινικά (638). Μεγαλύτερη προσοχή δόθηκε στη συστηματική επίδραση της χρήσης ρινικών spray στεροειδών. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των ρινικών στεροειδών κυμαίνεται από $<1\%$ έως 40-50% και εμπεριέχει τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (636). Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χορήγηση ρινικών στεροειδών είναι η επίπτωση στην ανάπτυξη, στους οφθαλμούς, στα οστά και στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (639). Επειδή η δόση που χορηγείται είναι πολύ μικρή, η πιθανότητα να συμβεί κάτι τέτοιο είναι περιορισμένη, ενώ εκτεταμένες μελέτες δεν έχουν αναδείξει σε μακρά χορήγηση επίπτωση στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Σε μία μελέτη σε παιδιά που λάμβαναν συγκεκριμένη δόση για πάνω από ένα χρόνο, υπήρξε μικρή επίδραση στην ανάπτυξη τους. Παρόλα αυτά κάτι τέτοιο δεν έχει βρεθεί σε προοπτικές μελέτες με ρινικά στεροειδή που έχουν χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα. Πρέπει να γίνεται προσεκτική

επιλογή του ενδορρινικού σκευάσματος στεροειδών ειδικά εάν συνυπάρχει ταυτόχρονη εισπνοή στεροειδών για άσθμα (640). Συνολικά τα ρινικά στεροειδή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, δεν είναι όμως απαλλαγμένα από συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει λοιπόν να χορηγούνται με προσοχή, ειδικά σε παιδιά, κατά τη συνταγογράφηση επί μακρό χρονικό διάστημα.

Πίνακας 7-1. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην οξεία ρινοκολπίτιδα

Μελέτη	Φαρμ. ουσία	Αντιβιοτικό	Αριθμός	Επίδραση	Ακτινογραφία	Επίπεδο Απόδειξης
Qvarnberg, 1992 (608)	Budesonide	Ερυθρομυκίνη	20	Σημαντική επί της προσωπαλγίας και της ευαισθησίας. Τελική κλινική έκβαση χωρίς διαφορά	Πάχυνση βλεννογόνου= καμία επίδραση	Ib
Meltzer, 1993 (609)	Flunisolide	Αμοξ/κλαβουλανικό	180	Σημαντική επίδραση. Συνολική αξιολόγηση αποτελεσματικότητας υψηλότερη στην ομάδα με flunisolide	Καμία επίδραση στην απλή ακτινογραφία	Ib
Barlan, 1997 (610)	Budesonide	Αμοξ/κλαβουλανικό	89 Παιδιά	Βελτίωση στο βήχα και τις ρινικές εκκρίσεις κατά το τέλος της δεύτερης εβδομάδας θεραπείας με BUD.	Δεν έγινε	Ib
Meltzer, 2000 (611)	Mometasone furoate	Αμοξ/κλαβουλανικό	407	Σημαντική επί της ρινικής συμφόρησης, προσωπαλγίας, κεφαλαλγίας, ρινόρροιας. Όχι σημαντική στις οπισθορρινικές εκκρίσεις	Καμία στατιστική διαφορά στην C/T	Ib
Dolor, 2001 (612)	Fluticasone Propionate	Κεφουροξίμη Ακετίλη	95	Σημαντική επίδραση. Ως επίδραση αξιολογήθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την εκτίμηση από τον ίδιο τον ασθενή της βελτίωσης των συμπτωμάτων	Δεν έγινε	Ib
Nayak, 2002 (613)	Mometasone furoate	Αμοξ/κλαβουλανικό	967	Βελτίωση total symptom score (TSS) (ρινικής συμφόρησης, προσωπαλγίας, ρινόρροιας, οπισθορρινικών εκκρίσεων	Καμία στατιστική διαφορά στην C/T	Ib
Meltzer, 2005 (607)	Mometasone furoate		981	Βελτίωση total symptom score (TSS) (ρινικής συμφόρησης, προσωπαλγίας, μετωπιαίας, κεφαλαλγίας, σημαντικά υψηλότερη από αμοξικιλίνη και placebo	Δεν έγινε	Ib

Πίνακας 7-2 Θεραπεία από του στόματος με στεροειδή στην οξεία ρινοκολπίτιδα

Μελέτη	Φαρμ. ουσία	Αντιβιοτικό	Αριθμός	Επίδραση	Ακτινογραφία	Επίπεδο Απόδειξης
Gehanno, 2000 (614)	8 mg μεθυλπρεδνιζολόνης TDS	Αμοξ/κλαβουλανικό	417	Σημαντική μείωση κεφαλαλγίας, προσωπαλγίας	Χωρίς στατιστικές διαφορές στις 14 ημέρες	Ib
Klossek, 2004 (615)	p.o. πρεδνιζολόνη	Κεφπροδοξίμη	289	Βελτίωση πόνου, ρινικής απόφραξης και κατανάλωσης παρακεταμόλης κατά τις πρώτες 3 ημέρες	Χωρίς στατιστική διαφορά κατά το πέρας της μελέτης	Ib

Πίνακας 7-3 Θεραπεία με ρινικά στεροειδή προφυλακτικά για την οξεία ρινοκολπίτιδα

Μελέτη	Φαρμ. ουσία	Αριθμός	Χρόνος (εβδομάδες)	Επίδραση	Σχόλια	Επίπεδο Απόδειξης
Ruhakka, 1998 (616)	FP	199	1	N.S	Κοινό κρυολόγημα	Ib
Cook, 2002 (617)	FP	227	7	Αυξημένος χρόνος πρώτης υποτροπής, μειωμένη συχνότητα ARS		Ib

Πίνακας 7-4 Θεραπεία με ρινικά στεροειδή στη χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

Μελέτη	Φαρμ. ουσία	Αριθμός	Διάστημα	Συμπτώματα	Επίδραση	Επίπεδο
--------	-------------	---------	----------	------------	----------	---------

						Απόδειξης
Cuenant, 1986 (620)	Tixocortol Irrigation	60	11wks	Σημαντική βελτίωση Ρινικής απόφραξης	Σημαντική βελτίωση εύρους γναθιαίου πόρου	Ib
Sykes, 1986 (621)	Dexamethasone + tramazoline	50	4wks	Σημαντική βελτίωση Καταρροής απόφραξης προσωπαλγίας	Σημαντική βελτίωση Απλής Α/α, κάθαρσης βλεννοκροσσώτου επιθηλίου και ρινικής αντίστασης	IIa
Parikh, 2001 (618)	Fluticasone Propionate	22	16wks	Όχι ιδιαίτερα	Ακουστική ρινομετρία χωρίς βελτίωση	Ib
Lavigne, 2002 (619)	Intranasal Budesonide	26	3wks	Σημαντική βελτίωση Total symptom score	Σημαντική βελτίωση T-cells, eosinofils, mRNA for IL-4,IL-5	Ib
Lund et al., 2004 (622)	Budesonide	134	20wks	Σημαντική βελτίωση συμπτωμάτων	Σημαντική βελτίωση Αεραγωγού σε μέτρηση με NIPF	Ib

Πίνακας 7-5 Θεραπεία με ρινικά στεροειδή στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Μελέτη	Φαρμ. Αγωγή	Αριθμός	Χρόνος θεραπείας εβδομάδες	Επίδραση επί των ρινικών συμπτωμάτων	Αντικειμενικές μετρήσεις	Επίδραση επί των πολυπόδων	Επίπεδο Απόδειξης
Mygind, 1975 (623)	Beclomethasone dipropionate	35	3	Συνολική βαθμολόγηση*		Δεν διαπιστώθηκε	Ib
Deuschl, 1977 (624)	Beclomethasone dipropionate	20	2X4 εβδομάδες	Μπούκωμα*	Ρινοανομετρία *	Δεν διαπιστώθηκε	Ib
Holopainen, 1982 (625)	Budesonide	19	16	Συνολική βαθμολόγηση*	NIPF* ηωσινοφιλία	Ναι	Ib
Vendelbo Johansen 1993 (627)	Budesonide	91	12	Μπούκωμα*, Φτάρνισμα*, Εκκρίσεις* Όσφρηση N.S.	NIPF*	Ναι	Ib
Lildholt, 1995 (265)	Budesonide	116	4	Μπούκωμα*, Φτάρνισμα*, Εκκρίσεις* Όσφρηση N.S.	NEPF*	Ναι	Ib
Holmberg, 1997 (628)	Beclomethasone dipropionate/ Fluticasone propionate	55	26	Συνολική αξιολόγηση	NIPF*	Ναι στη Beclomethasone dipropionate	Ib
Tos, 1998 (626)	Budesonide	138	6	Όσφρηση* Συνολική βαθμολόγηση*		Ναι	Ib
Lund, 1998 (538)	Beclomethasone dipropionate/ Fluticasone propionate	29	12	Μπούκωμα*, Ακουστική ρινομετρία, Συμπτώματα ρινίτιδας N.S.	NIPF*	Ναι Fluticasone propionate	Ib
Keith, 2000 (629)	Fluticasone propionate nasal drops	104	12	Μπούκωμα*, Συμπτώματα ρινίτιδας* Όσφρηση N.S.	NIPF* Δοκιμασίες όσφρησης N.S.	Δεν διαπιστώθηκε	Ib
Penttila, 2000 (630)	Fluticasone propionate	142	12	Μπούκωμα*, Συμπτώματα ρινίτιδας* Όσφρηση N.S.	NIPF* Δοκιμασίες όσφρησης	Ναι	Ib
Hadfield, 2000 (631)	Betamethasone	46 CF παιδιά	6	Δεν διαπιστώθηκαν		Ναι	Ib
Aukema 2005 (635)	Fluticasone Propionate nasal drops	54	12	Μπούκωμα*, ρινόρροια* Οπισθορινικές εκκρίσεις*, απώλεια όσφρησης*	NIPF*, C/T scan	Ναι	Ib
Small et al 2005(632)	Mometasone	354	16	Μπούκωμα*, ρινόρροια* απώλεια όσφρησης*	NIPF*	Ναι	Ib
Stjarne et al 2006(633)	Mometasone	310	16	Μπούκωμα*, ρινόρροια* απώλεια όσφρησης N.S	NIPF*	200μgOD όχι 200μgBID ναι	Ib
Stjarne et al 2006(634)	Mometasone	298	16	Μπούκωμα*, ρινόρροια* απώλεια όσφρησης* QoL	NIPF*	Ναι	Ib

* Στατιστικά αξιόλογο

7-1-4-3 Συστηματική χορήγηση στεροειδών στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Παραδοσιακά, χρησιμοποιούνται συστηματικά στεροειδή σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, παρόλο που δεν υπάρχουν placebo-controlled ή dose-effect μελέτες που να υποστηρίζουν αυτή την τακτική. Η κλινική αποδοχή ότι η συστηματική χορήγηση στεροειδών έχει σημαντική επίδραση στους ρινικούς πολύποδες υποστηρίζεται από ανοικτές μελέτες κατά τις οποίες μια απλή έγχυση 14mg betamethasone συγκρίνεται με επέμβαση πολυεκτομής με βρόγχο (493,641). Στις μελέτες αυτές αξιολογήθηκε η επίδραση στο μέγεθος των ρινικών πολυπόδων, στη βαθμολόγηση των ρινικών συμπτωμάτων και στη μέγιστη ροή εκπνεόμενου αέρα, είναι όμως δύσκολο να διαχωρίσεις την επίδραση των

συστηματικών στεροειδών, από την επίδραση της τοπικής αγωγής, καθώς και οι δύο θεραπείες χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι ομάδες ελέγχου υποβλήθηκαν σε επέμβαση.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη σε 25 ασθενείς με σοβαρή ρινική πολυποδίαση χορηγήθηκε πρεδνιζολόνη από το στόμα σε δόσεις των 60 mg για τέσσερις ημέρες, ενώ κάθε μέρα από τις επόμενες 12 η δόση μειωνόταν ημερησίως κατά 5 mg. Επίσης χορηγήθηκαν συμπληρωματικά αντιβιοτικά και αντιόξινα. Ποσοστό 72% ανέφερε σαφή βελτίωση λόγω υποστροφής των πολυπόδων (642), ενώ σε ποσοστό 52% παρατηρήθηκε επίσης σαφής βελτίωση και στην αξονική τομογραφία. Ειδικά αναφέρθηκε βελτίωση στη ρινική απόφραξη και στην αίσθηση της όσφρησης. Σε διάστημα 2 εβδομάδων έως δύο μήνες μετά τη θεραπεία, βάσει των ευρημάτων από την πρόσθια ρινοσκόπηση, από τους 22 ασθενείς 10 ήταν ελεύθεροι πολυπόδων.

Οι Damm και συν.(643) έδειξαν ικανοποιητικό αποτέλεσμα από τη συνδυασμένη θεραπεία με τοπικά στεροειδή (budesonide, άγνωστης δόσης) και από του στόματος χορήγησης fluocortolone 560mg ή 715mg σε δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών με 20 περιπτώσεις σοβαρής χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες. Αυτή η μελέτη δεν ήταν ελεγχόμενη. Μεγάλη βελτίωση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε σε ποσοστό 80%, ενώ βελτίωση στην απεικόνιση με MRI παρατηρήθηκε σε ποσοστό 50% (>30% μείωση της παθολογίας στην μαγνητική τομογραφία).

Πρόσφατα δύο καλά σχεδιασμένες μελέτες έδειξαν την επίδραση της συστηματικής χορήγησης στεροειδών στους ρινικούς πολύποδες. Οι Benitez και συν. (644) διενήργησαν μία τυχαιοποιημένη placebo-controlled μελέτη, χορηγώντας πρεδνιζόνη για δύο εβδομάδες (30mg 4 ημέρες και ακολούθως μείωση κατά 5mg ανά δύο ημέρες). Μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης πρεδνιζόνης ή placebo, η ομάδα που ελάμβανε πρεδνιζόνη συνέχισε αγωγή για 10 εβδομάδες με ενδορρινική χορήγηση BUD. Έπειτα από δύο εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των πολυπόδων, βελτίωση διαφόρων συμπτωμάτων και βελτίωση πρόσθιας ρινομανομετρίας, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 12 εβδομάδες στην ομάδα που έλαβε αγωγή με στεροειδή παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των μεταβολών στην αξονική τομογραφία.

Σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, placebo-controlled μελέτη, οι Hissaria και συν. συνέκριναν 50mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για 14 ημέρες με ομάδα που λάμβανε placebo (576). Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στα ρινικά συμπτώματα (απόφραξη, εκκρίσεις, φτάρνισμα, όσφρηση), στο μέγεθος των ρινικών πολυπόδων με ενδοσκόπηση και στη βαθμολόγηση της MRI, τεκμηριώνοντας έτσι την επίδραση της συστηματικής χορήγησης στεροειδών στους ρινικούς πολύποδες.

Επίσης δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη σχετικά με τη χορήγηση ένεσης depot κορτικοστεροειδών ή τοπικής ένεσης στους πολύποδες ή στην κάτω ρινική κόγχη. Αυτοί οι τύποι θεραπείας είναι απαρχαιωμένοι, εξαιτίας της πιθανότητας νέκρωσης του λίπους στο σημείο της έγχυσης ή ακόμα και της τύφλωσης μετά από ενδορρινική ένεση κορτικοστεροειδών.

Πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση της συστηματικής χορήγησης στεροειδών στους ρινικούς πολύποδες, με τις οποίες στηρίζεται η κλινική εντύπωση ότι η θεραπεία είναι αποτελεσματική μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης αποδεκτών δόσεων για την πλειονότητα των ασθενών. Εκτός από την ανακούφιση από τα συμπτώματα, αναφέρεται επίδραση και στο μέγεθος των πολυπόδων και στις μεταβολές στην MRI. Κατηγορία Αποδεικτικών στοιχείων: Ib.

7-1-4-4 Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συστηματική χορήγηση στεροειδών στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Η αντιφλεγμονώδης δράση των στεροειδών δεν μπορεί να διαχωριστεί από τη μεταβολική τους δράση, καθώς όλα τα κύτταρα χρησιμοποιούν τον ίδιο υποδοχέα για τα γλυκοκορτικοειδή. Ως εκ τούτου κάθε φορά που συνταγογραφούνται στεροειδή θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι προφανές ότι η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνει με την αύξηση της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας, ως εκ τούτου θα πρέπει να χορηγείται πάντα η ελάχιστη ποσότητα προκειμένου να ελεγχθεί η νόσος.

Σαν οδηγός της από του στόματος αγωγής, παρατίθεται η ισοδύναμη δόση των κυριότερων στεροειδών σε σχέση με τις γλυκοκορτικοειδείς τους (αντιφλεγμονώδεις) ιδιότητες (645).

Πίνακας 7-6 Θεραπεία με συστηματική χορήγηση στεροειδών στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με NP

Μελέτη	Φαρμ. Αγωγή	Αριθμός	Χρόνος θεραπείας εβδομάδες	Επίδραση επί των ρινικών συμπτωμάτων	Επίδραση επί των πολυπόδων	Επίπεδο Απόδειξης
Lildholt, 1988(641)	Betamethasone/BDP	53	?/52w	Ναι	Ναι	III
Lildholt, 1988(641)	Betamethasone/budesonide	16	14mg/52w	Ναι	Ναι	III
Van Camp, 1994(642)	Prednisolone 60mg	25	2weeks	72%	Ναι(10/22)	III
Lildholt, 1988(641)	Betamethasone/budesonide	16	14mg/52w	Ναι	Ναι	III
Damm, 1999 (643)	Budesonide+ fluocortolone	20	?	Ναι	?	III
Benitez, 2006 (644)	Prednisone+ Budesonide	84	2weeks/10weeks	Ναι	Ναι	Ib
Hissaria, 2006 (576)	Prednisolone	41	50mg/2weeks	Ναι	Ναι	Ib

7-1-5 Μετεγχειρητική θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή, σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες προκειμένου να αποφευχθεί υποτροπή των πολυπόδων

Σε μία διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Drettner και συν. (646) χορήγησαν flunisolide 200μg ημερησίως για διάστημα 3 μηνών. Και οι δύο ομάδες αποτελούντο από 11 ασθενείς. Παρατηρήθηκε στατιστικά αξιόλογο ποσοστό βελτίωσης των ρινικών συμπτωμάτων όχι όμως και της βαθμολόγησης των ρινικών πολυπόδων.

Σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Virolainen και Riihakka (647) δοκίμασαν 400 μg BDP σε 22 ασθενείς, ενώ σε 18 χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Μετά από ένα χρόνο θεραπείας 54% των ασθενών από την ομάδα που έλαβε BDP ήταν ελεύθερο πολυπόδων, ενώ μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ποσοστό 13% είχε το ίδιο αποτέλεσμα (Δεν έχουν δοθεί στατιστικά στοιχεία). Στην ομάδα που έλαβε BDP, 86% των ασθενών ήταν ελεύθερο συμπτωμάτων, ενώ στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο ποσοστό 60% είχε το ίδιο αποτέλεσμα.

Οι Karlsson και Rundkrantz (648) χορήγησαν BDP σε 20 ασθενείς ενώ άλλοι 20 παρέμειναν χωρίς αγωγή για τους ρινικούς πολύποδες (όχι θεραπεία με εικονικό φάρμακο) και τους παρακολούθησαν για 2,5 χρόνια. Η BDP χορηγήθηκε σε δόση 400μg για τον πρώτο μήνα και στην συνέχεια σε δόση 200μg ημερησίως για το υπόλοιπο διάστημα της θεραπείας. Μετά από παρέλευση 6 μηνών υπήρχε στατιστικά αξιόλογη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων με υπεροχή της ομάδας που έλαβε BDP, η οποία διευρύνθηκε κατά τη διάρκεια των 30 μηνών που κράτησε η μελέτη.

Οι Dingsor και συν. (649) χορήγησαν μετά από επέμβαση σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη flunisolide 2X25μg αμφοτερόπλευρα δύο φορές ημερησίως (200μg) και για διάστημα 12 μηνών (n=41). Σχετικά με τον αριθμό και το μέγεθος των πολυπόδων, η flunisolide ήταν αποτελεσματικότερη του εικονικού φαρμάκου στους 6 αλλά και στους 12 μήνες μετά από την επέμβαση.

Σε μία παράλληλη διπλή τυφλή μελέτη, οι Hartwig και συν. (650) χορήγησαν budesonide μετά από πολυεκτομή σε 73 ασθενείς και για χρονικό διάστημα έξι μηνών. Σε αξιολόγηση που έγινε στους 3 και στους 6 μήνες η ομάδα των ασθενών που έλαβε budesonide εμφάνισε σημαντικά χαμηλότερη βαθμολόγηση των πολυπόδων συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η διαφορά αυτή ήταν υπολογίσιμη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ρινική πολυποδίαση και σε αυτούς που χειρουργήθηκαν για πρώτη φορά.

Σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Dijkstra και συν. (651) αξιολόγησαν έπειτα από FESS 162 ασθενείς με χρόνια κολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες, λόγω αποτυχίας ελέγχου της νόσου με τοπική χορήγηση στεροειδών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και χορηγήθηκε FPANS 400 µg b.i.d., FPANS 800 µg b.i.d. ή εικονικό φάρμακο b.i.d για διάστημα ενός έτους μετά από FESS, συνδυασμένη με περιεγχειρητική χορήγηση κορτικοστεροειδών συστηματικά. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν FPANS και εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό αυτών που αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω υποτροπής ή εμμονής της νόσου. Επίσης δεν διαπιστώθηκε θετική επίδραση της FPANS συγκριτικά με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου σε διάφορες υποομάδες, όπως ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, υψηλή βαθμολόγηση κατά την FESS ή έλλειψη προηγούμενης επέμβασης.

Οι Rowe Jones και συν. (652) σε μία προοπτική μελέτη αξιολόγησαν μία ίδια ομάδα 109 ασθενών μετεγχειρητικά για διάστημα 5 ετών. Από αυτούς 72 παρακολούθηθηκαν για διάστημα 5 ετών. Οι ασθενείς εισήχθησαν σε μία τυχαιοποιημένη, stratified, προοπτική διπλή τυφλή placebo-controlled μελέτη και έλαβαν ρινικό spray Fluticasone propionate 200µg δύο φορές ημερησίως για διάστημα 6 εβδομάδων μετά από FESS. Οι μεταβολές στη VAS ήταν σημαντικά καλλίτερες στην ομάδα που έλαβε FPANS για 5 χρόνια. Οι μεταβολές κατά την ενδοσκόπηση στο οίδημα και την βαθμολόγηση των πολυπόδων, καθώς και στους συνολικούς ρινικούς όγκους ήταν σημαντικά καλλίτερες στην ομάδα που έλαβε FPANS για 4, όχι όμως για 5 χρόνια. Οι τελευταίες τιμές οδήγησαν σε περαιτέρω ανάλυση κατά την οποία φάνηκε ότι ενδοσκοπικά η βαθμολόγηση των πολυπόδων και οι συνολικοί ρινικοί όγκοι ήταν καλλίτεροι στην ομάδα που έλαβε FPANS για 5 χρόνια. Στην ομάδα που έλαβε placebo χορηγήθηκε περισσότερες φορές αγωγή με πρεδνιζολόνη.

Η χορήγηση ενδορρινικά στεροειδών μετεγχειρητικά έχει θετική επίδραση στο ρυθμό υποτροπής των ρινικών πολυπόδων μετά από πολυεκτομή και η κατηγορία αποδεικτικών στοιχείων είναι Ib. Μόνο μία μελέτη περιγράφει την επίδραση μετά από FESS σε μία ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε στην επέμβαση μετά από χορήγηση ενδορρινικά στεροειδών χωρίς αποτέλεσμα. Δεν εμφανίστηκε θετική επίδραση έναντι της χορήγησης εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 7-7 Ισοδυναμία από του στόματος στεροειδών

Betamethasone	0,75mg
Cortisone acetate	25mg
Dexamethasone	0,75mg
Hydrocortisone	20mg
Methylprednisolone	4mg
Prednisolone	5mg
Prednisone	5mg
Triamcinolone	4mg

Πίνακας 7-8. Ρινικά κορτικοστεροειδή στη μετεγχειρητική θεραπεία της εμμένουσας ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες, προκειμένου να προληφθεί η υποτροπή των ρινικών πολυπόδων

Μελέτη	Φάρμακο	Αριθμός	Διάρκεια θεραπείας (εβδομάδες)	Επίδραση επί των ρινικών συμπτωμάτων	Επίδραση επί της υποτροπής των ρινικών πολυπόδων (μέθοδος ελέγχου)	Επίπεδο Απόδειξης
Viirolainen, 1980 (647)	Beclomethasone dipropionate	40	52	Μπούκωμα	Ναι Πρόσθια ρινοσκόπηση	IV
Drettner, 1982 (646)	Flunisolide	22	12	Συνολική βαθμολόγηση* Μπούκωμα*, Φτάρνισμα*, Εκκρίσεις*	Χωρίς επίδραση Πρόσθια ρινοσκόπηση	Ib
Karlsson, 1982(648)	Beclomethasone dipropionate	40	120	Δεν διαπιστώθηκε	Ναι Πρόσθια ρινοσκόπηση	IIa
Dingsor, 1985(649)	Flunisolide	41	52	Μπούκωμα*, Φτάρνισμα*	Ναι Πρόσθια ρινοσκόπηση	Ib
Hartwig, 1988(650)	Budesonide	73	26	Δεν διαπιστώθηκε Μπούκωμα	Ναι Πρόσθια ρινοσκόπηση	Ib
Dijkstra 2004(651)	Fluticasone propionate	162	52	Δεν διαπιστώθηκε	Χωρίς επίδραση ενδοσκόπηση	Ib
Rowe-Jones 2005 (652)	Fluticasone propionate	109	5 χρόνια	Συνολικά VAS	Βαθμολόγηση πολύποδων ενδοσκοπικά και συνολικά ρινικοί όγκοι	Ib

7-1-6 Ανεπιθύμητες ενέργειες στεροειδών

Στην ιατρική βιβλιογραφία έχει γίνει αντικείμενο συζήτησης η ασφάλεια χορήγησης ρινικών και από του στόματος στεροειδών, καθώς πολλοί ασθενείς με χρόνια νόσο των παραρρινίων λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα εξαιτίας της αποτελεσματικότητάς τους. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην θεραπεία με κορτιζόνη είναι η καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, η οστεοπόρωση ή μεταβολή στην πυκνότητα των μετάλλων των οστών, επιβράδυνση της ανάπτυξης στα παιδιά, καταρράκτης και γλαύκωμα (653). Είναι προφανές ότι σε σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών πρέπει να γίνει σαφής διαχωρισμός μεταξύ ρινικών και από του στόματος σκευασμάτων.

Η θεραπεία με ρινικά στεροειδή αντιπροσωπεύει μία από τις μακράς διάρκειας θεραπευτικές προτάσεις σε ασθενείς με χρόνια νόσο των παραρρινίων. Είναι τεκμηριωμένο ότι με μακρά χορήγηση των ρινικών στεροειδών υπάρχει απορρόφηση στη συστηματική κυκλοφορία. Η απορρόφηση αυτή επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως τα μοριακά χαρακτηριστικά του στεροειδούς, η χορηγούμενη δόση του φαρμάκου, ο τρόπος λήψης του φαρμάκου και τέλος η σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου (653). Από τη βιβλιογραφία δεν προκύπτουν επαρκείς αποδείξεις που να ενοχοποιούν τα ρινικά στεροειδή, στις επιτρεπόμενες δόσεις, για μεταβολές στη βιολογία των οστών, για καταρράκτη και γλαύκωμα. Με ορισμένα ρινικά στεροειδή μπορεί να έχουμε καταστολή της έκκρισης αδρεναλίνης, στις επιτρεπόμενες δόσεις η κλινική σημασία του φαινομένου παραμένει όμως αδιευκρίνιστη. Η κατάχρηση των ρινικών στεροειδών μπορεί να ενοχοποιηθεί για την ανεπάρκεια των αλατοκορτικοειδών που οδηγούν σε μείωση της πυκνότητας των οστών (654). Στους ασθενείς με άσθμα (παιδιά και ενήλικες) τα εισπνεόμενα στεροειδή αποτελούν τη βασική θεραπεία και είναι συχνότερα συνδεδεμένα με ανεπιθύμητες ενέργειες, συγκριτικά με τη ρινική χορήγηση στεροειδών για τη ρινοκολπίτιδα (655).

Στη βιβλιογραφία σπάνια περιγράφεται διάτρηση του ρινικού διαφράγματος εξαιτίας της χορήγησης ρινικών στεροειδών (656). Παραμένει αδιευκρίνιστο αν η διάτρηση του ρινικού διαφράγματος σχετίζεται με επαναλαμβανόμενα τραύματα του ρινικού βλεννογόνου και του χόνδρινου διαφράγματος από το ρύγχος της ρινικής συσκευής, με την υποκείμενη νόσο για την οποία συνταγογραφήθηκαν τα στεροειδή ή με απευθείας βλάβη του φαρμάκου στο ρινικό βλεννογόνο.

Η βραχείας διάρκειας θεραπεία με από του στόματος στεροειδή είναι αποτελεσματική στη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες. Είναι προφανές ότι παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη χρήση από του στόματος στεροειδών είναι συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των προαναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών (657).

7-2 Θεραπεία της ρινοκολπίτιδας με αντιβιοτικά

7-2-1 Οξεία επίκτητη ρινοκολπίτιδα της κοινότητας

Παρά το γεγονός ότι έχουν δημοσιευθεί πάνω από 2000 μελέτες σχετικά με την αντιβιοτική θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας, μόνο 49 από αυτές στις οποίες περιλαμβάνονται 13.600 ασθενείς, πληρούν τα κριτήρια του Cochrane Board για ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στατιστική ανάλυση, επαρκές μέγεθος δειγμάτων και περιγραφή της κλινικής βελτίωσης και των ποσοστών επιτυχίας (40).

Κύρια αποτελέσματα ήταν:

- a. Ίαση
- b. Ίαση ή βελτίωση

Δευτερεύοντα αποτελέσματα:

- a. Ακτινολογική βελτίωση
- b. Υποτροπή
- c. Εγκατάλειψη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι περισσότερες συγκρίσεις ήταν μεταξύ αντιβιοτικών έναντι ομάδων ελέγχου (n=3) (658-660), νεότερα μη πενικιλινούχα αντιβιοτικά έναντι πενικιλινούχων (n=10) και αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού έναντι άλλων ευρέως φάσματος αντιβιοτικών (n=17), όπου n είναι ο αριθμός των μελετών. Οι περισσότερες μελέτες διενεργήθηκαν σε ΩΡΛ περιβάλλον. Μόνο 8 μελέτες περιέγραψαν ικανοποιητική κατανομή και απόκρυψη. Οι 20 από αυτές ήταν διπλές τυφλές.

Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η πενικιλίνη βελτίωσε την κλινική θεραπεία [Σχετικός κίνδυνος (RR) 1.72 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) 1.00 προς 2,96].

Για τη θεραπεία ή τη βελτίωση, 77,2% των συμμετεχόντων που έλαβαν πενικιλίνη και 61,5% των ομάδων ελέγχου έδωσαν απάντηση. Φαίνεται ότι τα άτομα που έλαβαν πενικιλίνη εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά ίασης [RR 1.72 95% CI 1.00 προς 2,96] ή ίασης/βελτίωσης [RR 1.24 95% CI 1.00 προς 1,53]. Τα ποσοστά ίασης ή βελτίωσης ήταν 82,3% για την αμοξικιλίνη και 68,6 για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν αμοξικιλίνη δεν φάνηκε να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά ίασης από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο [RR 2,06 95% CI 0,65 προς 6,53] ή ίασης/βελτίωσης [RR 1.26 95% CI 0,91 προς 7,94], αλλά με σημαντική διακύμανση μεταξύ των μελετών. Επίσης με την αντιβιοτική αγωγή υπήρχε βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας (40).

Συγκριτικές μελέτες μεταξύ νεότερων μη πενικιλινούχων αντιβιοτικών (κεφαλοσπορίνες, μακρολίδες, μονοκυκλίνη) και πενικιλίνης (αμοξικιλίνης, πενικιλίνης V) δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές [RR για ίαση 1,07, 95% CI 0,99 έως 1,17]. Το ποσοστό ίασης ή βελτίωσης ήταν 84% και για τις δύο κατηγορίες αντιβιοτικών. Ασυνήθεις ήταν οι εξαιρέσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και χωρίς διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες [RR 0,61, 95% CI 0,33 έως 1,11]. Αθροιστική μετανάλυση των μελετών ανάλογα με το έτος δημοσίευσης τους (αντιπροσωπευτική για την πλειονότητα των οργανισμών που παράγουν βήτα λακταμάση) δεν έδειξε τάση περιορισμένης αποτελεσματικότητας της αμοξικιλίνης συγκριτικά με νεότερα μη πενικιλινούχα αντιβιοτικά.

Επειδή οι μακρολίδες είναι βακτηριοστατικά και οι κεφαλοσπορίνες βακτηριοκτόνα, έγινε ανάλυση υποομάδων προκειμένου να καθοριστεί αν κάποια από τις δύο αυτές υποομάδες είναι ανώτερη από την πενικιλίνη. Κατά την ανάλυση αυτή οι μακρολίδες και οι κεφαλοσπορίνες εμφάνισαν παρόμοια ανταπόκριση συγκριτικά με τις πενικιλίνες.

Σε δεκαέξι μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 4,818 άτομα, έγινε σύγκριση μεταξύ ενός νεότερου μη πενικιλινούχου αντιβιοτικού (κεφαλοσπορίνη ή μακρολίδη) και της αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό. Τρεις από τις μελέτες αυτές ήταν διπλές τυφλές. Τα ποσοστά ίασης ή βελτίωσης κυμάνθηκαν στο 72,7% και 72,9% για τις νεότερες μη πενικιλίνες και την αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό αντίστοιχα. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχαν διαφορές ούτε στο ποσοστό θεραπείας [RR για ίαση 1,03, 95% CI 0,96 έως 1,11] ούτε στο ποσοστό ίασης ή βελτίωσης [RR 0,98, 95% CI 0,95 έως 1,01]. Τα ποσοστά εξαίρεσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικά χαμηλότερα για τις κεφαλοσπορίνες [RR 0,47, 95% CI 0,30 έως 0,73]. Τα ποσοστά υποτροπής ένα μήνα μετά από επιτυχή θεραπεία ήταν της τάξης του 7,7% και δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Έξι μελέτες από τις οποίες οι δύο ήταν διπλές τυφλές και στις οποίες συμμετείχαν 1,067 άτομα συνέκριναν τις τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη, τετρακυκλίνη, μινοκυκλίνη) με ένα ετερογενές μίγμα αντιβιοτικών (κεφαλοσπορίνη, ή μακρολίδη, αμοξυκιλλίνη, αναστολείς folate). Δεν παρατηρήθηκαν όμως αξιόλογες διαφορές.

Κατά τους μελετητές σε περίπτωση οξείας γναθιαίας κολπίτιδας, τεκμηριωμένης ακτινολογικά ή με αναρρόφηση πύου και παρά τις ανεπαρκείς αποδείξεις, θεραπεία εκλογής είναι ή χορήγηση πενικιλίνης ή αμοξυκιλλίνης και κλαβουλανικού για διάστημα από 7 έως 14 ημέρες. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να σταθμίζουν σε μια αντιβιοτική αγωγή με περιορισμένο όφελος την πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών (40).

Αξίζει να προσέξει κανείς ότι σε αυτή την ανασκόπηση οι τοπικές διαφορές στην ευαισθησία των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά δεν είναι αναγνωρισμένη, παρόλο που η συνολική αθροιστική μετανάλυση των μελετών κατά έτος δημοσίευσης δεν έδειξε τάση μειωμένης αποτελεσματικότητας της αμοξυκιλλίνης συγκριτικά με τα νεότερα μη πενικιλινούχα αντιβιοτικά. Διαφέρουν σημαντικά τα επίπεδα ανθεκτικότητας των επικρατέστερων παθογόνων όπως *Streptococcus Pneumonia*, *Haemophilus influenza* και *Moraxella catarrhalis* (47,48). Παγκοσμίως αυξάνεται η ανθεκτικότητα στην αντιμικροβιακή αγωγή των συνηθέστερων αναπνευστικών παθογόνων. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της υπερκατανάλωσης αντιβιοτικών και της επικράτησης της ανθεκτικότητας των μικροβίων (50). Ως εκ τούτου η επιλογή του αντιβιοτικού μπορεί να μην είναι η ίδια σε όλες τις περιοχές καθώς η επιλογή εξαρτάται από τα τοπικά χαρακτηριστικά της ανθεκτικότητας, και της αιτιολογίας της νόσου (50,661). Επιπλέον θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι δεν πρέπει να επικρατούν τα περιορισμένα οφέλη από τη χρήση ενός αντιβιοτικού, του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά. Στις ΗΠΑ το 1995 οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ήταν η συχνότερη αιτία προσέλευσης στα νοσοκομεία. Έγιναν περίπου 37 εκατομμύρια επισκέψεις σε παθολόγους και τμήματα επειγόντων περιστατικών (662).

Μετά τη δημοσίευση της ανασκόπησης Cochrane (40), έχει δημοσιευθεί μεγάλος αριθμός νέων μελετών. Οι περισσότερες είναι μελέτες non-inferiority, συγκρίνοντας δύο ή τρία αντιβιοτικά (663-668). Στις μελέτες αυτές αποδεικνύεται ότι βραχεία θεραπεία με αντιβιοτικά είναι εξίσου αποτελεσματική με τη μακρά χορήγηση των ίδιων φαρμάκων (665,669-671).

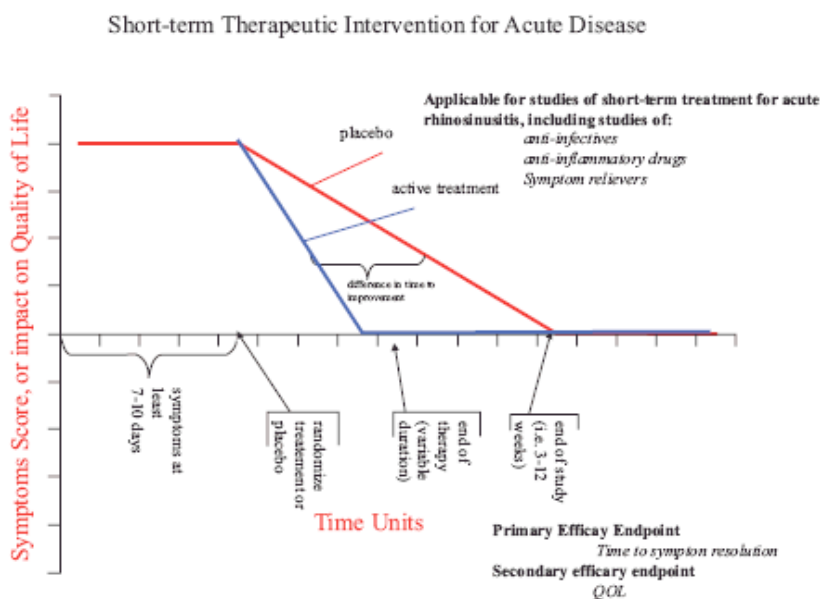
Δύο μελέτες που συνέκριναν την εμπειρική, «real life» θεραπεία για την ARS, με τη διάγνωση που βασίστηκε στα συμπτώματα και δεν είναι τεκμηριωμένη μικροβιολογικά, έδειξαν ότι δεν ωφελούνται από τη χρήση αντιβιοτικών οι ασθενείς με οξεία ρινοκολπίτιδα (607,672). Όλο και περισσότερα στοιχεία αναδεικνύουν την πολύ περιορισμένη δράση των αντιβιοτικών στην ARS, παραμένει όμως μία ομάδα ασθενών, αυτοί με ανοσοκαταστολή, που ωφελούνται από την χορήγηση αντιβιοτικών. Στην καθημερινή πράξη έχουμε ανάγκη απλών δοκιμασιών για να καθοριστεί η μικρή ομάδα των ασθενών που θα ωφελείτο από τα αντιβιοτικά, με αυτά όμως επιβαρύνονται τα προβλήματα ανθεκτικότητας.

Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από τη Rhinosinusitis Initiative: Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials (6,673) είναι σχετική με την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών στην ARS. Η ομάδα αυτή των ειδικών έδωσε οδηγία να καθοριστεί η επίδραση της θεραπευτικής παρέμβασης στην πορεία της ARS, υπολογίζοντας το χρόνο που απαιτείται για την εξάλειψη των συμπτωμάτων. Καθώς οι περισσότερες κλινικές μελέτες για τα αντιμικροβιακά δείχνουν ποσοστά κλινικής ίασης που κυμαίνονται στο 80% έως 90% με 14 ημέρες θεραπεία, η Rhinosinusitis Initiative Committee πιστεύει ότι είναι χρήσιμο να αναδειχθεί η υπεροχή των υφιστάμενων θεραπειών, προβάλλοντας τη σημαντική διαφορά στο χρόνο που απαιτείται για την εξάλειψη των συμπτωμάτων ή τη διαφορά στο χρόνο που απαιτείται για την κλινική βελτίωση βάσει της συνολικής βαθμολόγησης των συμπτωμάτων.

7-2-2 Αντιβιοτική αγωγή στη χρόνια ρινοκολπίτιδα

7-2-2-1 Εισαγωγή

Είναι σημαντικά πιο δύσκολο να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής αγωγής στη χρόνια ρινοκολπίτιδα συγκριτικά με την οξεία, εξαιτίας της αντίθεσης στη βιβλιογραφία, της ονοματολογίας και της περιγραφής της κλινικής εικόνας της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Στις περισσότερες μελέτες δεν συμπεριλαμβάνεται ακτινολογική διάγνωση, π.χ. με αξονική τομογραφία, προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Τα διαθέσιμα στοιχεία που στηρίζουν τη χρήση αντιβιοτικών για αυτή την περίπτωση είναι περιορισμένα και ελλιπή όσον αφορά τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες.



Εικόνα 7-1. Προσαρμοσμένη από τη Ρινοκολπίτιδα: Ανάπτυξη οδηγιών για τις κλινικές δοκιμές (6,673). Η λογική της εικονογραφημένης σχεδίασης μελετών είναι να καθοριστεί η επίδραση της θεραπευτικής παρέμβασης στην κλινική πορεία της ARS, ανάλογα με τον χρόνο που απαιτείται για την εξάλειψη των συμπτωμάτων. Στον κάθετο οριζόντιο άξονα μετρώνται τα συμπτώματα των ασθενών και η QoL ή και τα δύο, ενώ στον οριζόντιο μετράται ο χρόνος. Η θεραπευτική παρέμβαση που πρόκειται να αξιολογηθεί μπορεί να συγκριθεί με placebo ή συγκρινόμενο φάρμακο. Η επιτυχία της θεραπευτικής παρέμβασης έγκειται στη στατιστικά σημαντική διαφορά του ρυθμού εξάλειψης των συμπτωμάτων (ή QoL) μεταξύ των συγκρινόμενων θεραπειών. Το γράφημα αυτό έχει σκοπό να αποδώσει τη λογική του τύπου σχεδίασης μιας μελέτης. Οι διάφορες μεταβλητές όπως, χρόνος έναρξης θεραπείας, είδος θεραπευτικής παρέμβασης, διάρκεια θεραπείας και ολοκλήρωση της μελέτης, μπορεί να τροποποιηθούν ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες της προτεινόμενης μελέτης. Τροποποίηση από Meltzer και συν. Ρινοκολπίτιδα, αναπτύσσοντας οδηγούς για κλινικές δοκιμές.

7-2-2-2 Βραχείας διάρκειας αντιβιοτική αγωγή για την χρόνια ρινοκολπίτιδα

Σε μία αναδρομική cohort μελέτη, οι Mc Nally και συν. (674) ανέφεραν τα συμπτώματα και τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση 200 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό αντιβιοτικής αγωγής από το στόμα για τέσσερις εβδομάδες, τοπικών κορτικοστεροειδών και άλλων συμπληρωματικών φαρμάκων. Υποκειμενικά όλοι οι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από ένα μήνα αντιβιοτικής αγωγής.

Οι Subramanian και συν. (675) μελέτησαν αναδρομικά μία ομάδα 40 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό αντιβιοτικής αγωγής από το στόμα για τέσσερις έως έξι εβδομάδες και δεκαήμερης συστηματικής αγωγής με κορτικοστεροειδή. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων, συμπεριλαμβανομένης σύγκρισης αξονικής τομογραφίας προ- και μετεγχειρητικά, καθώς και βαθμολόγησης των συμπτωμάτων, ανέδειξαν βελτίωση και στις δύο παραμέτρους, σε 36 από τους 40 ασθενείς. Στην τελευταία μελέτη, 24 από τους 40 ασθενείς είχαν διατήρηση του αποτελέσματος για τουλάχιστον 8 εβδομάδες, το οποίο φαίνεται να υποδηλώνει πως οποιαδήποτε φλεγμονή υπήρχε εκριζώθηκε πλήρως.

Σε μία προοπτική διπλή τυφλή μελέτη οι Legent και συν. (676) χορήγησαν σε 251 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα σιπροφλοξασίνη και αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό για 9 ημέρες. Από αυτούς μόνο 141 είχαν κατά την έναρξη της μελέτης θετικές καλλιέργειες από το μέσο ρινικό πόρο. Κατά το τέλος της θεραπείας οι ρινικές εκκρίσεις εξαφανίστηκαν σε 60% των ασθενών που έλαβε σιπροφλοξασίνη και 56% αυτών που έλαβαν αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό. Τα ποσοστά εκρίζωσης των μικροβίων και κλινικής ίασης ήταν 89% και 59% για τη σιπροφλοξασίνη και 51% και 91% για την αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρούνται σημαντικές. Μεταξύ των ασθενών με θετική αρχική καλλιέργεια, οι οποίοι αξιολογήθηκαν και έπειτα από 40 ημέρες, τα ποσοστά ίασης ήταν σαφώς μεγαλύτερα σε αυτούς που έλαβαν σιπροφλοξασίνη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (83,3% έναντι 67,6%, $p=0,043$). Η σιπροφλοξασίνη ήταν καλλίτερα ανεκτή ($p=0,012$) κυρίως λόγω του μεγάλου ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό ($n=35$). Η σιπροφλοξασίνη αποδείχτηκε εξίσου αποτελεσματική με την αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό.

Μία ομάδα Πολωνών σε μία πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, με ανοικτές ομάδες μελέτη, χορήγησε σε 206 ασθενείς με χρόνια ή οξεία υποτροπιάζουσα σε έδαφος χρόνιας ρινοκολπίτιδας, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (AMX/CA) (875/125 mg bid για 14 ημέρες) και κεφουροξίμη (500 mg bid για 14 ημέρες) προκειμένου να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους. Η κλινική ανταπόκριση ήταν ίδια, με κλινικά αξιολογημένα ποσοστά θεραπείας 95% για την ομάδα που έλαβε AMX/CA και 88% για την ομάδα της κεφουροξίμης. Σε ασθενείς με μικροβιακή λοίμωξη τα ποσοστά ίασης, που ορίζονται ως εκρίζωση του αρχικού παθογόνου με ή χωρίς επαναποίκηση με μη παθολογική χλωρίδα ήταν παρεμφερή, με 65% ίαση για την ομάδα που έλαβε AMX/CA και 68% ίαση για την ομάδα της κεφουροξίμης. Κλινική υποτροπή της νόσου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της κεφουροξίμης 8% (7/89) συγκριτικά με το 0% για την AMX/CA (0/98) ($p=0,0049$) (677).

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη οι Huck και συν. συνέκριναν κεφακλόρη και αμοξυκιλλίνη σε 56 ασθενείς με οξεία, 25 με υποτροπιάζουσα και 15 με χρόνια γναθιαία κολπίτιδα. Οποιαδήποτε ουσία και αν χρησιμοποιήθηκε, η κλινική βελτίωση των ασθενών ήταν της τάξης του 86% στους ασθενείς με οξεία και 56% στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα. Στους ασθενείς με χρόνια κολπίτιδα δεν έγινε στατιστική ανάλυση λόγω μικρού αριθμού συμμετεχόντων. Η ευαισθησία των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν στις ουσίες της μελέτης είναι ανεξάρτητη της τελικής έκβασης (678).

Συνοψίζοντας μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για την αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής αγωγής. Οι υπάρχουσες μελέτες συγκρίνουν αντιβιοτικά, έχουν Κατηγορία Αποδεικτικών Στοιχείων ΙΙ και δεν καταγράφουν σημαντικές διαφορές μεταξύ σπιροφλοξασίνης και αμοξυκιλίνης/κλαβουλανικού ή κεφουροξίμης. Οι λίγες διαθέσιμες προοπτικές μελέτες δείχνουν επίδραση επί των συμπτωμάτων σε ποσοστό 56% έως 95% των ασθενών. Λόγω έλλειψης ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών δεν είναι γνωστό τι ποσοστό αυτής της επίδρασης υποτροπιάζει στην αρχική ένταση των συμπτωμάτων.

Προβάλλει επιτακτική η ανάγκη για τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προκειμένου να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής αγωγής στη χρόνια και στην οξεία υποτροπιάζουσα σε έδαφος χρόνιας ρινοκολπίτιδα.

Πίνακας 7-9 Βραχείας διάρκειας αντιβιοτική αγωγή στη Χρόνια Ρινοκολπίτιδα

Μελέτη	Φαρμ. ουσία	Αριθμός	Χρόνος/ Δοσολογία	Επίδραση επί των συμπτωμάτων	Evidence
Huck et al., 1993 (678)	Κεφακλόρη vs. Αμοξυκιλίνης	56 Οξεία ρινοκολπίτιδα, 25 Υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα, 15 Χρόνια Γναθιαία κολπίτιδα	2x 500 mg 3x 500 mg Για 10 ημέρες	Κλινική βελτίωση: Οξεία ρινοκολπίτιδα 86% Υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα 56% Χρόνια Γναθιαία κολπίτιδα (χωρίς στοιχεία	Ib(-)= μελέτη με αρνητική έκβαση
Legent et al., 1994(676)	Σπιροφλοξασίνη vs. Αμοξυκιλίνης/κλαβουλανικού	251	9 ημέρες	Εξάλειψη εκκρίσεων: Σπιροφλοξασίνη 60% Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό 56% Κλινική ίαση: Σπιροφλοξασίνη 59% Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό 51% Εκρίζωση μικροβίου: Σπιροφλοξασίνη 91% Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό 89%	Ib(-)= μελέτη με αρνητική έκβαση
Mc Nally et al., 1997(674)	P.os. αντιβιοτικά	200	4 εβδομάδες	Ναι, υποκειμενικά μετά 4 εβδομάδες.	III
Subramanian et al., 2002 (675)	Αντιβιοτική αγωγή, 10 ημέρες κορτικοστεροειδή	40	4-6 εβδομάδες	Ναι, Βελτίωση C/T προ-μετά αγωγής σε 24 ασθενείς περαιτέρω βελτίωση μετά 8 εβδομάδες	III
Namyslowski et al., 2002 (677)	Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό vs. Κεφουροξίμη	206	875/125mg για 14ημέρες 500 mg για 14ημέρες	Κλινική ίαση: Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό 5% Κεφουροξίμη 88% Εκρίζωση μικροβίου: Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό 65% Κεφουροξίμη 68% Υποτροπή: Αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό 0/98 Κεφουροξίμη 7/89	Ib(-)= μελέτη με αρνητική έκβαση

7-2-2-3 Μακράς διάρκειας αγωγή με αντιβιοτικά στη χρόνια ρινοκολπίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της μακράς θεραπείας με αντιβιοτικά, σε περιπτώσεις με διάχυτη βρογχιολίτιδα, μίας νόσου με άγνωστη αιτιολογία που χαρακτηρίζεται από προοδευτική χρόνια φλεγμονή των βρογχιολίων, ενέπνευσε τους Ασιάτες την τελευταία δεκαετία να χορηγήσουν κατά τον ίδιο τρόπο αγωγή για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα (679,680). Ακολούθως πολλές κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η επί μακρό διάστημα χορήγηση χαμηλής δόσης μακρολίδης είναι αποτελεσματική για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα η οποία δεν έχει ανταποκριθεί στη χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Με την αγωγή αυτή παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων που κυμάνθηκε σε διαφορετικές μελέτες μεταξύ 60% και 80% (23,679,681,682). Τα αποτελέσματα της θεραπείας με μακρολίδη είχαν βραδεία έναρξη με προοδευτική βελτίωση έως και 4 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Σε μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα οι μακρολίδες αύξησαν τη μεταφορά βλέννης από τους κροσσούς, μείωσαν την έκκριση των λαγνοειδών κυττάρων και επιτάχυναν την απόπτωση των ουδετεροφίλων, όλων δηλαδή των παραγόντων που θα μπορούσαν να

περιορίσουν τα συμπτώματα της χρόνιας φλεγμονής. Επίσης σε *in vitro* μελέτες, υπάρχουν ενδείξεις για αντιφλεγμονώδη δράση της μακρολίδης. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι μακρολίδες αναστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση της ιντερλευκίνης για την IL-6, IL-8, αποτρέπουν την έκφραση συγκολλητικών μορίων μεταξύ των κυττάρων που είναι απαραίτητα για την ανάδραση των κυττάρων της φλεγμονής. Παραμένει να επιβεβαιωθεί ότι ο μηχανισμός αυτός μπορεί να τεκμηριωθεί κλινικά (683-689).

Εκτός από την κλινική εμπειρία υπάρχουν και *in vitro* ενδείξεις ότι η χρήση μακρολίδων μειώνει την τοξικότητα και την καταστροφή των ιστών που προκαλείται από το χρόνια αποικισμό από μικρόβια, παρά του ότι δεν τα εκριζώνει. Επιπλέον η μακρά θεραπεία με αντιβιοτικά έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την συχνότητα κίνησης των κροσσών (690).

Σε μία προοπτική RCT μελέτη από την ίδια ομάδα (536), τυχαιοποιήθηκαν 90 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες και υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με μακρολίδη για τρεις μήνες (ερυθρομυκίνη) ή υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και παρακολούθηθηκαν για διάστημα πάνω από ένα έτος. Η αξιολόγηση της έκβασης περιλάμβανε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), Sinonasal Outcome Test (SNOT20), Short Form 36 Health Survey (SF36), μέτρηση οξειδίου του αζώτου, ακουστική ρινομετρία, χρόνο κάθαρσης σακχαρίνης και ενδοσκόπηση μύτης. Τόσο η φαρμακευτική όσο και η χειρουργική θεραπεία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας βελτίωσε σημαντικά τις υποκειμενικές και αντικειμενικές παραμέτρους, χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, ούτε μεταξύ χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ή χωρίς πολύποδες, εκτός από το συνολικό όγκο της ρινικής κοιλότητας ο οποίος ήταν μεγαλύτερος μετά από επέμβαση στους ασθενείς με τους ρινικούς πολύποδες.

Οι Wallwork και συν. (691) διενήργησαν μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, placebo-controlled κλινική μελέτη σε 64 ασθενείς με CRS. Οι ασθενείς έλαβαν 150mg ροξιθρομυκίνης ημερησίως για 3 μήνες, ή placebo. Είναι περιορισμένη η περιγραφή του πληθυσμού των ασθενών, από την μελέτη όμως είχαν εξαιρεθεί οι ασθενείς με ρινικούς πολύποδες. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην πρώτη ομάδα σχετικά με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Οι άλλες συγκρίσεις αφορούσαν την κατάσταση του ασθενούς πριν και μετά την θεραπεία. Σύμφωνα με αυτήν τη σύγκριση, στην ομάδα που έλαβε μακρολίδη βρέθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολόγηση του SNOT-20, στην ενδοσκόπηση της μύτης, στο τεστ σακχαρίνης και στα επίπεδα IL-8 στα ρινικά εκπλύματα ($P<0,05$). Επίσης παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ κλινικής βελτίωσης και επιπέδων IgE.

Το όφελος από τη μακροχρόνια χορήγηση μακρολίδης σε χαμηλή δόση φαίνεται να είναι σε επιλεγμένες περιπτώσεις ικανοποιητικό και ειδικά όταν έχει αποτύχει η χορήγηση στεροειδών. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, πιθανώς όμως περιλαμβάνει τη μείωση στον ξενιστή της ανοσολογικής απάντησης, καθώς και την υποβάθμιση της τοξικότητας των μικροβίων. Πρέπει να γίνουν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα των μακρολίδων σε περίπτωση που η θεραπεία αυτή πρόκειται να γίνει αποδεκτή ως evidence based medicine.

Πίνακας 7-10. Μακράς διάρκειας αντιβιοτική αγωγή στη χρόνια ρινοκολπίτιδα

Μελέτη	Φαρμ. Ουσία	Αριθμός ασθενών.	Χρόνος/Δοσολογία	Επίδραση επί των συμπτωμάτων	Evidence
Gahdhi et al., 1993 (682)	Προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή. Δεν δόθηκαν λεπτομέρειες	26	Δεν αναφέρεται	19/26 μείωση των εξάρσεων οξείας κατά 50% 7/26 μείωση των εξάρσεων οξείας <50%	III
Nishi et al., 1995 (681)	Κλαριθρομυκίνη	32	400 mg/d	Προ-μετά αγωγής αξιολόγηση καθαρισμού μύτης	III
Scadding et al., 1995 (690)	Από του στόματος αντιβιοτική αγωγή	10	3 μήνες	Αύξηση κίνησης των κροσσών	III
Ichimura et al., 1996 (23)	Ροξιθρομυκίνη	20	150mg/d, για τουλάχιστον 8	Κλινική βελτίωση και συρρίκνωση ρινικών πολυπόδων σε 52%.	III

	Ροξιθρομυκίνη και Αζελαστίνη	20	εβδομάδες, 1mg/d	Κλινική βελτίωση και συρρίκνωση ρινικών πολυπόδων σε 68%	
Hashiba et al., 1996 (679)	Κλαριθρομυκίνη	45	150mg/d, για 8 έως 12 εβδομάδες	Κλινική βελτίωση 71%	III
Suzuki et al., 1997 (680)	Ροξιθρομυκίνη	12	150mg/d	C/T προ-μετά αγωγής βελτίωση αερισμού παραρρινίων	III
Ragab et al., 2004 (536)	Ερυθρομυκίνη vs. ESS	45 σε κάθε βραχίονα	3 μήνες	Βελτίωση συμπτωμάτων ανώτερου κατώτερου αναπνευστικού, SF36, SNOT-22, NO, Ac Rhin, SCT, ενδοσκόπηση σε 6 και 12 μήνες	Ib
Wallwork, 2006 (691)	Ροξιθρομυκίνη	64	3 μήνες	Βελτίωση της συνολικής βαθμολόγησης των ασθενών	Ib

RT: respiratory tract, SF 36: Short Form 36, QoL, SNOT-22: Sinonasal Outcome Test, NO: εκπνεόμενο οξείδιο του αζώτου, Ac Rhin: ακουστική ρινομετρία, SCT: Χρόνος κάθαρσης σακχαρίνης.

7-2-3 Υποτροπή χρόνιας ρινοκολπίτιδας

7-2-3-1 Βραχείας διάρκειας αγωγή με από του στόματος αντιβιοτικά στην οξεία έξαρση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας

Σε ανοικτές μελέτες η χορήγηση αντιβιοτικών έχει επίδραση στη συμπτωματολογία της οξείας επιδείνωσης της χρόνιας ρινοκολπίτιδας (677,692). Σε μερικές από αυτές τις μελέτες αναμίχθηκαν ασθενείς με οξεία ή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ασθενείς με οξεία επιδείνωση χρόνιας ρινοκολπίτιδας (693,694). Σε διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που έγιναν δεν επιβεβαιώθηκε η αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής αγωγής στην οξεία επιδείνωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας.

Συμπερασματικά, τα στοιχεία για την αντιμετώπιση της, οξείας επιδείνωσης της χρόνιας ρινοκολπίτιδας είναι κυρίως Κατηγορίας Αποδεικτικών Στοιχείων IV και συμπεριλαμβάνουν από του στόματος χορήγηση και τοπική χρήση αντιβιοτικών. Στοιχεία από διπλές τυφλές μελέτες δείχνουν θετική επίδραση της συμπληρωματικής αγωγής με τοπικά κορτικοστεροειδή, στην από του στόματος χορήγηση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση της οξείας επιδείνωσης της χρόνιας ρινοκολπίτιδας.

7-2-3-2 Εξάρσεις οξείας σε έδαφος χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Βραχείας διάρκειας τοπική αντιβιοτική αγωγή

Μερικές μελέτες επιχείρησαν σύγκριση της επίδρασης της τοπικής αντιβιοτικής αγωγής στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και σε εξάρσεις οξείας σε έδαφος χρόνιας ρινοκολπίτιδας (620,695-697).

Σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, ο Desrosiers σύγκρισε τη χορήγηση διαλύματος τομπραμυκίνης-φυσιολογικού ορού, έναντι χορήγησης μόνο φυσιολογικού ορού, τρεις φορές ημερησίως με τη χρήση νεφελοποιητή για διάστημα 4 εβδομάδων σε 20 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα ανθεκτική σε φαρμακευτική και χειρουργική αγωγή. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά και έτσι κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με εκνεφώματα μεγάλων σωματιδίων μπορεί να προσφέρει ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία για τους ασθενείς με ανθεκτική χρόνια ρινοκολπίτιδα ανεξάρτητα από την προσθήκη ή όχι γενταμυκίνης (698).

Ο Sykes δεν βρήκε με την προσθήκη νεομυκίνης, επιπλέον δράση σε spray που περιείχε δεξαμεθαζόνη και τραμαζολίνη, όταν αυτό χορηγήθηκε και στα δύο ρουθούνια τέσσερις φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες (621).

Οι Mosges και Leonard δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ χορήγησης τοπικών αντιβιοτικών και εικονικού φαρμάκου (695,697). Ο Mosges ανέφερε θετική επίδραση από τη χρήση ρινικού spray fusafungine από το πρώτο κιάλας εικοσιτετράωρο της θεραπείας, κάτι που δεν φάνηκε στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η αντιμικροβιακή δράση αυτού του διαλύματος είναι αδιευκρίνιστη.

Οι Schienberg και συν. μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης σε spray αντιβιοτικών σε 41 ασθενείς με χρόνια υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα που επέμενε παρά την ενδοσκοπική χειρουργική και δεν είχε ανταποκριθεί σε επανειλημμένη χορήγηση πλήρους δόσεως από του στόματος αντιβιοτικής αγωγής. Μετά από 3 έως 6 εβδομάδες θεραπείας, 34 ασθενείς (ποσοστό 82,9%) εμφάνισαν από καλή έως εξαιρετική ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ασυνήθεις, ήπιες και παροδικές. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση εκνεφώματος αντιβιοτικών θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ρινοκολπίτιδα και οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε επέμβαση ενδοσκοπικής χειρουργικής και χορήγηση αντιβιοτικών χωρίς αποτέλεσμα ή σε αυτούς που δεν μπορούν να λάβουν από το στόμα αντιβιοτική αγωγή (699).

Είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες με καλλίτερα χαρακτηρισμένες ομάδες ασθενών.

7-2-4 Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιβιοτικών

Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών είναι αδιαθεσία, διάρροια και στις γυναίκες κολπική μυκητίαση. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο σοβαρές και ανάλογα με το αντιβιοτικό μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική και την ηπατική λειτουργία, ενώ σπάνια μπορεί να προσβληθούν τα οστά ή άλλα όργανα. Προκειμένου να ελεγχθούν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να γίνουν εξετάσεις αίματος.

Μερικοί άνθρωποι που κάνουν χρήση αντιβιοτικών αναπτύσσουν κολίτιδα, μια φλεγμονή του παχέος εντέρου. Η κολίτιδα οφείλεται σε μία τοξίνη που παράγεται από το μικρόβιο *Clostridium difficile*, το οποίο αναπτύσσεται ανεξέλεγκτα όταν άλλα μικρόβια σκοτώνονται από τα αντιβιοτικά.

Τα αντιβιοτικά μπορούν να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση. Οι περισσότερες είναι ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις και αφορούν κνησμό, ερυθρότητα ή ήπιο πομφό του δέρματος.

Συνήθως οι ασθενείς που επικαλούνται αλλεργική αντίδραση στα αντιβιοτικά πρακτικά εννοούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό είναι σημαντικό να διαχωριστεί γιατί από τη μια πλευρά σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία) μπορεί να απειλήσουν την ζωή του ασθενούς και από την άλλη πολλοί ασθενείς επικαλούνται αλλεργική αντίδραση σε πολλές διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών, γεγονός που δυσκολεύει τη θεραπεία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα αντιβιοτικά υποχωρούν πλήρως με τη διακοπή της θεραπείας. Στις μη αναστρέψιμες τοξικότητες περιλαμβάνεται ωτοτοξικότητα οφειλόμενη στις αμινογλυκοσίδες, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξικότητα που αποδίδεται στη νιτροφουραντοΐνη.

Άλλη μια σημαντική συνέπεια της χρήσης αντιβιοτικών είναι η ανάπτυξη αντοχής σε αυτά. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί μείζον κοινωνικό-υγειονομικό πρόβλημα και αποδίδεται στην κατάχρηση των αντιβιοτικών. Η συνταγογράφηση αντιβιοτικών στην Ευρώπη παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση, ο υψηλότερος ρυθμός ήταν στη Γαλλία και ο μικρότερος στην Ολλανδία (700). Η μετάβαση από τα παλιά περιορισμένου φάσματος αντιβιοτικά, στα ευρέως φάσματος καινούργια είναι πλέον γεγονός. Στις χώρες με μεγαλύτερη κατανάλωση ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα αντοχής των μικροβίων.

7-3 Άλλη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρινοκολπίτιδας

Η καθιερωμένη συντηρητική θεραπεία για την οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα βασίζεται σε βραχείας και μακράς διάρκειας χορήγηση αντιβιοτικών και τοπικών στεροειδών με την προσθήκη αποσυμφορητικών - κυρίως μικρής διάρκειας αγωγή, καθώς και για την οξεία

προσβολή αυτή καθεαυτή. Η χρήση πολλών άλλων φαρμακευτικών παρασκευασμάτων έχει διερευνηθεί, αλλά δεν υπάρχουν αξιολογικές αποδείξεις για το όφελός τους. Σε αυτές τις φαρμακευτικές αγωγές περιλαμβάνονται πλύσεις των ιγμορείων άντρων, ισότονα/ υπέρτονα διαλύματα για ρινοπλύσεις, αντισταμινικά, αντιμυκητιασικά, βλεννολυτικοί παράγοντες/ φυτικά παρασκευάσματα, ανοσορρυθμιστές, ανοσοδιεγέρτες και βακτηριολυτικά σκευάσματα. Έχει μελετηθεί επίσης η επίδραση της αγωγής της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στα συμπτώματα από τους κόλπους σε επιλεγμένους ασθενείς που πάσχουν από εμμένουσα ρινοκολπίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Τέλος, για τη θεραπεία των ρινικών πολυπόδων και την αποφυγή των υποτροπών έχει μελετηθεί η τοπική ενδορρινική χρήση φουροσεμίδης και καψικίνης.

7-3-1 Αποσυμφορητικά

7-3-1-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Τα ρινικά αποσυμφορητικά χορηγούνται στη θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας για την ελάττωση της συμφόρησης, με σκοπό τον καλύτερο αερισμό και παροχέτευση των κόλπων. Πειραματικές μελέτες με χρήση CT (701) και MRI (702) όσον αφορά την επίδραση τοπικών αποσυμφορητικών στη βατότητα των στομίων των κόλπων και του ostiomeatal συμπλέγματος, έδειξαν σημαντική αποσυμφόρηση του βλεννογόνου της μέσης, της κάτω ρινικής κόγχης και της ηθμοειδούς χώνης, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση στο βλεννογόνο των ηθμοειδών κυψελών και των ιγμορείων άντρων. Επίσης μετά από πειραματικές μελέτες προτάθηκε η αντιφλεγμονώδης επίδραση της ξυλομεταζολίνης και οξυμεταζολίνης προκαλώντας μείωση της συνθέτασης νιτρικού οξειδίου (703) και παρουσιάζοντας αντιοξειδωτική δράση (705). Σε αντίθεση με προηγούμενες *in vitro* μελέτες για την επίδραση των αποσυμφορητικών στην βλεννοκροσσωτή μεταφορά, μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη (II) των Inanli και συν. (705), ανέδειξε *in vivo* βελτίωση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης σε οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα μετά από χορήγηση οξυμεταζολίνης επί 2 εβδομάδες, σε σύγκριση με εφαρμογή φλουτικαζόνης, φυσιολογικού ορού ή υπέρτονου διαλύματος. Η ίδια μελέτη δεν έδειξε σημαντική βελτίωση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης μετά από χορήγηση οξυμεταζολίνης, σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε τοπική ρινική αγωγή και η κλινική πορεία της νόσου μεταξύ των δύο ομάδων δεν διέφερε σημαντικά. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενη τυχαιοποιημένη μελέτη σε οξεία ιγμορίτιδα ενηλίκων (Ib), όπου δεν αποδείχθηκε σημαντική επίδραση του αποσυμφορητικού όταν προστέθηκε στην αντιβιοτική αγωγή όσον αφορά τα συμπτώματα της κεφαλαλγίας και απόφραξης, καθώς τις ακτινογραφίες ιγμορείων αν και το αποσυμφορητικό και το placebo σκεύασμα χορηγήθηκαν με τη χρήση ψεκαστήρα/ συσκευής spray, ο οποίος επέτρεπε καλύτερη διασπορά του διαλύματος στη ρινική κοιλότητα (706). Επιπλέον, η αποσυμφορητική αγωγή δεν αποδείχθηκε καλύτερη σε σύγκριση με τη χρήση φυσιολογικού ορού όταν προστέθηκε στην αντιβιοτική ή αντισταμινική αγωγή σε μία τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή placebo-ελεγχόμενη μελέτη οξείας ρινοκολπίτιδας σε παιδιατρικό πληθυσμό (Ib) (707). Παρόλα αυτά, μία διπλή τυφλή μελέτη με χρήση placebo ανέδειξε μία σημαντική προστατευτική επίδραση της 14ήμερης χρήσης αποσυμφορητικών (συνδυασμένων με βουδεσονίδη μετά την 7^η ημέρα) στην ανάπτυξη νοσοκομειακής ιγμορίτιδας σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (708). Ιγμορίτιδα επιβεβαιωμένη ακτινολογικά βρέθηκε στο 54% των ασθενών που λάμβαναν αποσυμφορητικά σε σχέση με το 82% της ομάδας ελέγχου, ενώ κλινικά τα ποσοστά ήταν αντίστοιχα 8% και 20% (708). Η κλινική εμπειρία, παρόλα αυτά, υποστηρίζει την τοπική χρήση των αποσυμφορητικών στο μέσο ρινικό πόρο στην οξεία ρινοκολπίτιδα, αλλά όχι με τη μορφή σταγόνων ή sprays (επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων IV) .

7-3-1-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Η χρήση των αποσυμφορητικών για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα ενηλίκων δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη. Τα αποσυμφορητικά και η παροχέτευση των κόλπων δεν φαίνεται να είναι καλύτερα από τη χρήση ορού σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ιγμορίτιδα όσον αφορά τα υποκειμενικά συμπτώματα και τα ευρήματα από τις απλές ακτινογραφίες (709).

7-3-1-3 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Μελέτες με CT πριν και μετά την εφαρμογή αποσυμφορητικών σε ασθενείς με ρινική πολυποδίαση, έδειξαν μόνο αποσυμφόρηση των κάτω ρινικών κογχών και όχι μεταβολές πυκνότητας στους κόλπους ή τους πολύποδες (710). Μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη δεν έδειξε κάποια διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου, της επινεφρίνης και της ναφαζολίνης, όσον αφορά το μέγεθος των πολυπόδων στην ενδοσκόπηση και την απεικόνιση του πλαγίου τοιχώματος (711).

7-3-1-4 Ανεπιθύμητες ενέργειες των αποσυμφορητικών

Το πιο συχνό ανεπιθύμητο γεγονός που σχετίζεται με τη χρήση των τοπικών αποσυμφορητικών είναι το φαινόμενο rebound της ρινικής συμφόρησης σε ασθενείς με μακρόχρονη ή υπερβολική χρήση τοπικών αγγειοσυσπαστικών σκευασμάτων. Το φαινόμενο συμβαίνει μετά από 5 έως 7 ημέρες χρήσης των εν λόγω φαρμάκων. Η μικρότερη αποσυμφορητική επίδραση και το φαινόμενο rebound οδηγούν σε χρήση μεγαλύτερης ημερήσιας δόσης και μπορεί να καταλήξει σε φαρμακευτική ρινίτιδα (712). Μετά από μερικές εβδομάδες χρήσης ρινικών αποσυμφορητικών έχει αναδειχθεί σημαντικά μεγαλύτερη ρινική αντιδραστικότητα.

Μείζονες ανεπιθύμητες επιδράσεις σχετίζονται περισσότερο με τα συστηματικά αποσυμφορητικά, ποικίλλοντας σε σοβαρότητα από τρόμο και κεφαλαλγία μέχρι αναφορές εγκεφαλικών επεισοδίων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, θωρακικού άλγους, επιληψίας, αϋπνίας, ναυτίας και εμέτου, κόπωσης και ζάλης. Υπάρχουν κάποιες αναφορές περιστατικών με παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τοπική χρήση αποσυμφορητικών κυρίως σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (713-716).

7-3-2 Βλεννολυτικά

7-3-2-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Τα βλεννολυτικά σκευάσματα έχουν χρησιμοποιηθεί μαζί με την αντιβιοτική και αποσυμφορητική αγωγή στη θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας με στόχο τη μείωση του ιξώδους των κολπικών εκκρίσεων. Το πλεονέκτημα αυτής της θεραπείας δεν έχει μελετηθεί ευρέως. Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) (Ib) δεν ανέδειξε την εισπνοή με μπρομεξίνη (bromhexine) ανώτερη από τη χρήση φυσιολογικού ορού σε χρόνια ρινοκολπίτιδα παιδών (717). Μία δεύτερη RCT (Ib) ανέδειξε καλύτερα αποτελέσματα με τη χρήση της μπρομεξίνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο (718).

7-3-2-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Μία cohort μελέτη σε μικτό πληθυσμό 45 ασθενών με οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα κατέληξε στο συμπέρασμα της ευεργετικής επίδρασης της προσθήκης βλεννολυτικών στην καθιερωμένη θεραπεία της ρινοκολπίτιδας ελαττώνοντας το χρόνο θεραπείας (719) (III).

7-3-2-3 Ρινικοί πολύποδες

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για την επίδραση βλεννολυτικών σκευασμάτων στη θεραπεία των ρινικών πολυπόδων.

7-3-3 Αντιισταμινικά, *cromones* (χρωμογλυκικό νάτριο)

7-3-3-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Η ωφέλιμη επίδραση της λοραταδίνης όσον αφορά τη μείωση των συμπτωμάτων στη θεραπεία της οξείας ρινοκολπίτιδας σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα έχει επιβεβαιωθεί σε μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (Ib) (720). Οι ασθενείς που έλαβαν μαζί με την αντιβιοτική αγωγή λοραταδίνη είχαν σημαντικά λιγότερο παρμό και απόφραξη σύμφωνα με την καθημερινή βαθμολογία VAS, ενώ και η συνολική βελτίωση τους επιβεβαιώθηκε από τον ιατρό τους. Η χρήση χρωμογλυκικού νατρίου δεν αποδείχθηκε καλύτερη σε σύγκριση με τη χρήση φυσιολογικού ορού σε μία RCT (Ib) για τη θεραπεία της οξείας υπεραντιδραστικής ρινοκολπίτιδας σύμφωνα με υποκειμενικά κριτήρια και υπερηχογραφικά δεδομένα, οδηγώντας σε 50% βελτίωση και των δύο ομάδων (721). Μία RCT (Ib) για διαλείπουσα ρινοκολπίτιδα σε παιδιά δεν ανέδειξε κάποιο όφελος από τη χρήση αντιισταμινικών από του στόματος και ρινικών αποσυμφορητικών σταγόνων (707).

7-3-3-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Αν και γενικά δεν συνιστώνται στη θεραπεία της ρινοκολπίτιδας, μία μελέτη στις ΗΠΑ για τη θεραπεία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας έδειξε ότι πράγματι τα αντιισταμινικά συνταγογραφούνται σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (σε διάστημα 12 μηνών, μέσος όρος αντιβιοτικής αγωγής 2.7, ρινικά στεροειδή 18.3 εβδομάδες, αντιισταμινικά 16.3 εβδομάδες) (722). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει ένδειξη για την ωφέλιμη επίδραση των αντιισταμινικών στη θεραπεία της εμμένουσας ρινοκολπίτιδας, αφού δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να αξιολογούν τέτοιου είδους θεραπεία.

7-3-3-3 Ρινικοί πολύποδες

Η σετιριζίνη σε ημερήσια δόση 20 mg για διάστημα 3 μηνών περιορίζει σημαντικά τον παρμό, την καταρροή και τη ρινική απόφραξη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο όσον αφορά την μετεγχειρητική περίοδο της υποτροπιάζουσας πολυποδίασης, αλλά δεν φαίνεται να έχει επίδραση στο μέγεθος των πολυπόδων (Ib) (723).

7-3-3-4 Αντιισταμινικά

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιισταμινικών δεύτερης γενιάς είναι μικρή σε σύγκριση με τους παλαιότερους εκπροσώπους της κατηγορίας που εμφάνιζαν ανεπιθύμητες περιφερικές μουσκαρινικές ενέργειες, καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με τα αντιισταμινικά δεύτερης γενιάς είναι λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού, συριγμός, βήχας, κεφαλαλγία, ημικρανία, ξηρότητα βλεννογόνων, καταστολή και τραυματισμοί σε ποσοστά από 1% έως 5%. Επιπλέον η χρήση νεότερων φαρμάκων όπως η δεσλοραταδίνη, λεβοσετιριζίνη και φεξοφεναδίνη δεν παρουσιάζουν τον κίνδυνο της καρδιοτοξικότητας και της πιθανής αλληλεπίδρασης με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450 όπως συνέβαινε με παλαιότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα όπως η τερφεναδίνη και αστεμιζόλη.

7-3-4 Αντιμυκητιασικά

Τα αντιμυκητιασικά χρησιμοποιούνται ως τοπική ή συστηματική θεραπεία επιπρόσθετα στη χειρουργική αντιμετώπιση της αλλεργικής μυκητιασικής και διηθητικής μυκητιασικής ρινοκολπίτιδας, ειδικά σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς (724). Η χειρουργική επέμβαση θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής για την αλλεργική μυκητιασική (725) και την διηθητική μυκητιασική ρινοκολπίτιδα (726). Αν και η χρήση αντιμυκητιασικών στη θεραπεία της αλλεργικής μυκητιασικής ρινοκολπίτιδας δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες, μεγάλες δόσεις ιτρακοναζόλης σε συνδυασμό με στεροειδή από του στόματος και τοπικά, σε μελέτη cohort 139 ασθενών με αλλεργική μυκητιασική ρινοκολπίτιδα, ελάττωσε την ανάγκη για νέα επέμβαση στο 20.5% (727). Η state-of-art θεραπεία της διηθητικής μυκητιασικής κολπίτιδας βασίζεται σε μικρές σειρές και περιγραφές μεμονωμένων περιπτώσεων που δεν καλύπτουν τα κριτήρια για στατιστική μετα-ανάλυση και μπορούν να θεωρηθούν επίπεδο IV.

7-3-4-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Δεν υπάρχουν στο Medline ελεγχόμενες μελέτες που να αφορούν την αντιμυκητιασική θεραπεία για την οξεία ρινοκολπίτιδα.

7-3-4-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Η μυκητιασική υπόθεση, βασισμένη στη θεωρία ύπαρξης μιας εναλλακτικής τοπικής ανοσολογικής (μη-αλλεργικής) απάντησης στην παρουσία μυκήτων στις εκκρίσεις ρινός/παραρρινίων προκαλώντας τη δημιουργία χρόνιας ηωσινοφιλικής ρινοκολπίτιδας και ρινικής πολυποδίασης (148), οδήγησε στην ιδέα της θεραπείας κάθε εμμένουσας ρινοκολπίτιδας/ρινικής πολυποδίασης με τοπικά αντιμυκητιασικά. Αν και παρουσία μυκήτων στις εκκρίσεις των κόλπων βρέθηκε, σε κάποια κέντρα, σε υψηλό ποσοστό (<90%) ασθενών με εμμένουσα ρινοκολπίτιδα, όπως και σε πληθυσμό ελέγχου –ελεύθερου νόσου (148,149), δεν μπορεί να θεωρηθεί σαν αιτιοπαθογενετική απόδειξη. Μέχρι τώρα διεξάγονται λίγες μόνο μελέτες (επίπεδο IV) (728,729). Ο Ronikau, σε μία ομάδα 51 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με πολύποδες, χορήγησε τοπικές πλύσεις ρινός/κόλπων με αμφοτερικίνη Β, χωρίς να χρησιμοποιήσει εικονικό φάρμακο ή άλλη θεραπεία ελέγχου. Η αγωγή οδήγησε σε 75% υποκειμενική βελτίωση και σε 74% ενδοσκοπική βελτίωση (728). Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, η αντιμυκητιασική θεραπεία πρέπει να εκτιμηθεί σε ελεγχόμενη μελέτη για να εξακριβωθεί το πλεονέκτημα της χορήγησής της. Σε μία πρόσφατη μικρή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, διπλή τυφλή μελέτη, οι Ronikau και συν. χρησιμοποιώντας αμφοτερικίνη Β σε 30 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες, δεν ανέδειξαν σημαντική επίδραση στη συμπτωματολογία, αν και βρέθηκε ελαττωμένη φλεγμονώδης πάχυνση του βλεννογόνου στη CT και κατά την ενδοσκόπηση, καθώς και ελαττωμένα επίπεδα ρινικών δεικτών για την ηωσινοφιλική φλεγμονή σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (730). Η μελέτη των Weschta και συν. (731) δεν ανέδειξε διαφορά μεταξύ της αμφοτερικίνης Β και του placebo στη μείωση της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης και της τρυπτάσης, όπως επίσης δε βρέθηκε διαφορά στους δείκτες κυτταρικής ενεργοποίησης ανεξάρτητα από το αν περιορίστηκαν οι μύκητες ή όχι (σε ασθενείς που είχαν αναγνωριστεί τμήματα μυκήτων), γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι οι μύκητες είναι «αθώοι παρόντες» και όχι το έναυσμα για τη φλεγμονώδη (κυρίως ηωσινοφιλική) κυτταρική ενεργοποίηση (731). Και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν αντιμυκητιασικά διαλύματα σε δόση υψηλότερη από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση για τον περιορισμό των μυκήτων. Παρόλα αυτά ο Ronikau χρησιμοποίησε ρινική πλύση δύο φορές ημερησίως για 6 μήνες (με σημαντική ενδοσκοπική βελτίωση μετά από 3 και 6 μήνες), ενώ ο Weschta χρησιμοποίησε ρινικό spray 4 φορές ημερησίως για 3 μήνες. Ενώ ο διαφορετικός τρόπος εφαρμογής και το μικρό δείγμα ασθενών των δύο μελετών δημιούργησαν τα ερωτήματα όσον αφορά την επιτυχία της θεραπείας και τα διαφορετικά αντικειμενικά αποτελέσματα, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή

τυφλή, ελεγχόμενη με placebo (156) μελέτη σε 120 ασθενείς (80% με πολύποδες) χρησιμοποίησε ρινική πλύση επί 3 μήνες και δεν κατάφερε να αναδείξει πλεονέκτημα της αμφοτερικίνης B σε σχέση με το placebo για τη θεραπεία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ή χωρίς πολύποδες. Δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στην αμφοτερικίνη B και το placebo όσον αφορά την αντικειμενική και υποκειμενική βελτίωση, δηλαδή τη μέση βαθμολογία VAS, Sf-36, Rhinosinusitis Outcome Measure-31 (RSOM-31), scores ενδοσκοπικών ευρημάτων, Sf-36, PNIF και scores πολυπόδων. Οι ασθενείς που έλαβαν placebo έδειξαν βελτίωση στη συνολική βαθμολογία VAS, την οπισθορρινική VAS, ρινόρροια VAS (σε υποομάδα χωρίς άσθμα). Το PNIF επιβαρύνθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν αμφοτερικίνη B, ενώ δεν συνέβη το ίδιο στην ομάδα ελέγχου (156).

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη, η από του στόματος αντιμυκητιασική αγωγή με μεγάλες δόσεις τερφεναδίνης για 6 εβδομάδες δεν ανέδειξε κάποιο υποκειμενικό ή αντικειμενικό πλεονέκτημα της αντιμυκητιασικής αγωγής συγκρίνοντας τα αποτελέσματα σε 53 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (732). Δεν βρέθηκε διαφορά όσον αφορά τα απεικονιστικά δεδομένα στη CT, τα scores των συμπτωμάτων από τους κόλπους και τη θεραπευτική αξιολόγηση και έτσι επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα των Weschta και συν., ότι δηλαδή η παρουσία των μυκήτων στη ρινική βλέννη (41/53 ασθενείς θετικοί για μύκητες) δεν επηρέαζε το αποτέλεσμα της θεραπείας (732).

7-3-4-3 Ρινική πολυποδίαση

Σε μελέτη 74 ασθενών με ρινική πολυποδίαση χορηγήθηκε συνδυασμένη τοπική αγωγή με στεροειδή και αμφοτερικίνη B για 4 εβδομάδες (733) και βρέθηκε σε ποσοστό 48% εξαφάνιση των πολυπόδων κατά την ενδοσκόπηση σε προηγούμενα χειρουργημένους ενδοσκοπικά ασθενείς.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε 60 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες, η τοπική θεραπεία με αμφοτερικίνη B δεν φάνηκε να πλεονεκτεί συγκριτικά με τον ορό όσον αφορά τα απεικονιστικά αποτελέσματα ($p=0.2$) και τα υποκειμενικά συμπτώματα, τα οποία ήταν μάλιστα σημαντικά χειρότερα στην ομάδα που ελάμβανε τη δραστική θεραπεία (731).

Μία πρόσφατη ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίνει τη προστατευτική επίδραση της λυσίνης, της ασπιρίνης (LAS) και της προσθήκης LAS στην αμφοτερικίνη B σε ασθενείς με υποτροπή ρινικών πολυπόδων οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε φαρμακευτική (im στεροειδή depot) ή χειρουργική πολυπεκτομή. Βρέθηκε ότι ο συνδυασμός μπορεί να εμφανίζει κάποιο πλεονέκτημα όσον αφορά την προστασία από τις υποτροπές (734). Βρέθηκε υποτροπή μετά από 20 μήνες σε 13/25 ασθενείς που έλαβαν LAS μετά από χειρουργική επέμβαση, σε 15/25 ασθενείς που έλαβαν LAS μετά από φαρμακευτική πολυπεκτομή, σε 5/16 ασθενείς που έλαβαν LAS και αμφοτερικίνη B μετά από χειρουργική επέμβαση και 7/23 ασθενείς που έλαβαν LAS και αμφοτερικίνη B μετά από φαρμακευτική πολυπεκτομή. Βρέθηκαν μύκητες σε 8/39 ασθενείς που έλαβαν LAS και αμφοτερικίνη B, ενώ δεν βρέθηκαν μύκητες σε κανέναν ασθενή από αυτούς που έλαβαν LAS. Το μικρό ποσοστό της ανεύρεσης μυκήτων υποδηλώνει ότι η προστατευτική δράση της αμφοτερικίνης B όταν προστίθεται στη LAS μπορεί να μην οφείλεται στις αντιμυκητιασικές ιδιότητες αυτές καθ' εαυτές, αλλά η πολυπλοκότητα της μελέτης κάνει δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων (734).

Πίνακας 7-11. Θεραπεία με αντιμυκητιασικά στη χρόνια ρινοκολπίτιδα

Μελέτη	Ένδειξη	Θεραπεία	N	Διάρκεια	Συμπτώματα	Αντικειμενικά ευρήματα	Επίπεδο
Weschta, 2004 (731)	Ρινικοί πολύποδες	Spray αμφοτερικίνης	60	8 εβδομάδες	Σημαντικά χειρότερα στην	Καμία διαφορά στη CT, ECP	Ib (-)

		B vs. placebo x4 ημερησίως			ομάδα αμοτερικίνης	και στην τρυπτάση	
Ponikau, 2005 (730)	Χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικοί πολύποδες	Ρινοπλύση αμοτερικίνη B vs. placebo x2 ημερησίως	30	6 μήνες	Καμία διαφορά	Λιγότερη πάχυνση βλεννογόνου και EDN αλλά όχι II-5 στις εκπλύσεις για την ομάδα δραστικής θεραπείας	Ib (+ μόνο για τη CT)
Kennedy, 2005 (732)	Χρόνια ρινοκολπίτιδα	625 mg/ημέρα τερφεναδίνη vs. placebo	53	6 εβδομάδες +9 εβδομάδες παρακολού θηση	Καμία διαφορά στα συμπτώματα και RSDI ασθενούς και ιατρού	Καμία διαφορά στη CT, MRI, ενδοσκόπηση	Ib (-)
Ebbens, 2006 (156)	Χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικοί πολύποδες	Ρινοπλύση με αμοτερικίνη B vs. placebo	116	3 μήνες	Καμία διαφορά	Όχι διαφορά στα scores πολυπόδων, PNIF, RSOM- 31, SF-36	Ib (-)

7-3-4-4 Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμυκητιασικών

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται μετά από μακρόχρονη από του στόματος αγωγή με αντιμυκητιασικά είναι ναυτία, κεφαλαλγία, δερματικό εξάνθημα, έμετος, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι σπάνιες, και κυρίως εμφανίζονται σε υψηλού κινδύνου ασθενείς καθώς και σαν συνέπεια φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με τοπική χορήγηση αμοτερικίνης B για χρονικό διάστημα από 3 έως 6 μήνες σε τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με placebo μελέτες ήταν παρόμοια για την ομάδα που έλαβε τη δραστική ουσία και για την ομάδα που έλαβε placebo θεραπεία. Παρόλα αυτά, οι μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα που έλαβε τη δραστική ουσία (9% στην ομάδα που έλαβε αμοτερικίνη vs. 0% στην ομάδα που έλαβε placebo), αν και μόνο μία (ασθματική κρίση) θεωρήθηκε ότι οφειλόταν στη φαρμακευτική ουσία που χορηγήθηκε. Η από του στόματος χορήγηση τερφεναδίνης επί 6 εβδομάδες δεν προκάλεσε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκρινόμενη με placebo, καμία δεν σχετίστηκε με το φάρμακο και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ηπατική λειτουργία στους ασθενείς που έλαβαν τη δραστική ουσία και σε εκείνους που έλαβαν placebo.

Η επίδραση της αμοτερικίνης B στο βλεννογόνο των κόλπων μπορεί να εξηγηθεί με κάποιους διαφορετικούς τρόπους δράσης. Όπως και άλλα polyene αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά, η αμοτερικίνη B επιδρά στην διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, μειώνοντας το μέγεθος των ρινικών πολύποδων μέσω ελάττωσης του οιδήματος και οδηγεί με αυτό τον τρόπο σε βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων (735). Οι σχετικές μελέτες δεν ήταν ελεγχόμενες με placebo και είχαν μικρές περιόδους παρακολούθησης. Η αμοτερικίνη B είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο και η επί μακρόν τοπική χορήγηση της μπορεί να εμφανίσει συστηματικές επιδράσεις. Επιπλέον, οι ρινοπλύσεις με υπέρτονο διάλυμα (χωρίς αντιμυκητιασική αγωγή) προσφέρουν μέχρι και 60% βελτίωση (βλέπε κεφ. 7-4-7).

Μία άλλη επίσης σκέψη για την ευρεία χρήση της αμοτερικίνης B ως τοπική θεραπεία στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και τη ρινική πολυποδίαση είναι η πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής. Η αμοτερικίνη B παραμένει ένα πολύ χρήσιμο αντιμυκητιασικό φάρμακο για τη συστηματική θεραπεία επικίνδυνων για τη ζωή διηθητικών μυκητιάσεων και η ευρεία εφαρμογή της μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην ανοχή στο φάρμακο όσον αφορά κοινά μυκητιασικά

παθογόνα όπως η *Candida* (736-738). Αυτή είναι μια πραγματική απειλή λόγω της διαφορετικής κατανομής του φαρμάκου στις κοιλότητες των κόλπων (κάποιοι χώροι εμφανίζουν υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις φαρμάκου) και μπορεί να οδηγηθούμε σε απώλεια ενός πολύτιμου αντιμυκητιασικού που μέχρι τώρα παρουσιάζει χαμηλή αντίσταση.

7-3-5 Σκευάσματα βακτηριολυτικών προϊόντων

Η τροποποιημένη τοπική (και συστηματική) ανοσολογική απάντηση σε βακτηριακή φλεγμονή (αντιγόνα) μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη συχνή υποτροπή της ρινοκολπίτιδας. Η ευεργετική επίδραση της αντιβιοτικής θεραπείας μειώνεται παράλληλα με την αυξανόμενη αντίσταση των μικροβίων μετά από επαναλαμβανόμενες θεραπείες. Αυτοί οι ασθενείς συχνά αναφέρονται ως δύσκολα θεραπεύσιμοι και παρουσιάζονται ως μακροχρόνια μη ανταποκρινόμενοι στη συντηρητική και χειρουργική θεραπεία. Καθώς η τροποποιημένη ανοσολογική απάντηση θεωρείται υπεύθυνη για τις συχνές υποτροπές σε αυτούς τους ασθενείς, δοκιμάζονται διαφορετικοί ανοσολογικοί ρυθμιστές και ανοσολογικοί διεγέρτες. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα βακτηριολυτικά προϊόντα. Σε πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες, ελεγχόμενες με placebo (739-741), έχει μελετηθεί η μείωση του αριθμού των οξέων υποτροπών στην εμμένουσα ρινοκολπίτιδα, η περίοδος μεταξύ των υποτροπών και η ανάγκη για αντιβιοτική θεραπεία μετά από χορήγηση σκευασμάτων βακτηριολυτικών (*Enterococcus faecalis* autolysate (739), ριβοσωμικά κλάσματα από *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, και μεμβρανικό κλάσμα Kp (740), καθώς και μικτά βακτηριολυτικά (741)).

7-3-5-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Η χρήση σκευασμάτων βακτηριολυτικών έχει μελετηθεί στην οξεία υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα και οι παράγοντες που αξιολογήθηκαν ήταν η ελάττωση του ρυθμού των οξέων επεισοδίων και της αντιβιοτικής θεραπείας. Θεραπεία με *Enterococcus faecalis* autolysate για 6 μήνες σε 78 ασθενείς (3X 30 σταγόνες ημερησίως) οδήγησε σε 50 υποτροπές σε διάστημα 6 μηνών θεραπείας και 8 μηνών παρακολούθησης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (79 ασθενείς) που έλαβε placebo και εμφάνισε 90 υποτροπές. Το διάστημα μέχρι την πρώτη υποτροπή ήταν ξεκάθαρα μεγαλύτερο για την ομάδα που λάμβανε *Enterococcus faecalis* autolysate (513 ημέρες) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που λάμβανε εικονικό φάρμακο (311 ημέρες) (739). Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 327 ασθενών με οξεία υποτροπιάζουσα ρινίτιδα (4.3 επεισόδια ανά έτος) μελέτησε τη δράση της 6μηνης αγωγής με ριβοσωμικά κλάσματα από *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, και μεμβρανικό κλάσμα Kp. Την αγωγή αυτή έλαβαν οι 168 ασθενείς, ενώ οι 159 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα ήταν για τους ασθενείς που λάμβαναν το σκεύασμα, ελάττωση κατά 39% των αντιβιοτικών θεραπειών και κατά 32% των ημερών της αντιβιοτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της εξάμηνης θεραπείας (740).

7-3-5-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Η θεραπεία επί 6 μήνες με μικτά βακτηριολυτικά εξετάστηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη σε 284 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (διαγνωσμένη με εμμένουσα ρινική έκκριση, κεφαλαλγία και ακτινολογικά κριτήρια). Κατά τη διάρκεια της αγωγής παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων και της σοβαρότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του βήχα και της απόχρεμψης (741).

7-3-5-3 Ρινική πολυποδίαση

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση σκευασμάτων βακτηριολυτικών στη ρινική πολυποδίαση.

Πίνακας 7-11. Θεραπεία με αντιμυκητιασικά στη χρόνια ρινοκολπίτιδα

Μελέτη	Ένδειξη	Θεραπεία	N	Διάρκεια	Συμπτώματα	Αντικειμενικά ευρήματα	Επίπεδο
Habermann, 2002 (739)	Υποτροπιάζουσα οξεία ρινοκολπίτιδα	Enterococcus faecalis	157	6+8 μήνες	Μείωση των οξέων επεισοδίων	50 vs. 90 υποτροπές, 513 vs. 311 ημέρες μέχρι την πρώτη υποτροπή	Ib
Serrano, 1997 (740)	Υποτροπιάζουσα οξεία ρινοκολπίτιδα	Ribomunil	327	6 μήνες	Μείωση των οξέων επεισοδίων	39% μείωση της χρήσης αντιβιοτικών και 32% μείωση των ημερών αντιβιοτικής αγωγής	Ib
Heintz, 1989 (741)	Χρόνια ρινοκολπίτιδα	Bronchovaxom	284	6 μήνες	Βελτίωση των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών	Μείωση του αριθμού των ασθενών με ολική σκίαση στην α/α (9/54 δραστικό φάρμακο vs. 25/46 placebo)	Ib

7-3-6 Ανοσορρυθμιστές /ανοσοδιεγέρτες

Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (Ib) ομάδα ασθενών με εμμένουσα ρινοκολπίτιδα ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία, μελετήθηκε η θεραπεία με filgrastim (ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας ενεργοποίησης κοκκιοκυττάρων, h-GCSF), η οποία δεν ανέδειξε σημαντικά ποσοστά βελτίωσης μετά από μια τόσο δαπανηρή αγωγή (572). Μία πιλοτική μελέτη (III) χρησιμοποιώντας γ-ιντερφερόνη, ανέδειξε ότι η θεραπεία αυτή μπορεί να είναι ευεργετική στην ανθιστάμενη εμμένουσα ρινοκολπίτιδα, αλλά ο αριθμός των ασθενών δεν ήταν επαρκής ώστε να δικαιολογεί την ευρεία χρήση τέτοιας θεραπείας (742). Αρκετές κατηγορίες αντιβιοτικών μπορεί να θεωρηθούν ως ανοσολογικοί ρυθμιστές, όπως για παράδειγμα οι κινολόνες (743) και οι μακρολίδες (744).

7-3-7 Πλύσεις ρινός και κόλπων (φυσιολογικός ορός, υπέρτονος ορός)

Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες έχουν εξετάσει τις πλύσεις ρινός και κόλπων, με ισότονα και υπέρτονα διαλύματα για τη θεραπεία της οξείας και της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Αν και ο φυσιολογικός ορός θεωρείται ως θεραπεία ελέγχου, σε αυτές τις τυχαιοποιημένες μελέτες η σύγκριση γινόταν μεταξύ της χρήσης ισότονου ή υπέρτονου διαλύματος, αλλά και μεταξύ των διαφορετικών τρόπων χορήγησης των πλύσεων. Τα αποτελέσματα των περισσότερων, απέδειξαν ότι οι ρινοπλύσεις με ισότονο ή υπέρτονο διάλυμα, βοηθούν στην υποχώρηση των συμπτωμάτων, βελτιώνουν τα ενδοσκοπικά ευρήματα και HRQL (health related quality of life) σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα. Κάποιοι συγγραφείς στις ΗΠΑ προτιμούν τα υπέρτονα διαλύματα, κυρίως βασιζόμενοι σε εργασία, η οποία ανέδειξε ότι οι πλύσεις με υπέρτονο διάλυμα βελτιώνουν σημαντικά τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση, εκτιμώμενη με τη δοκιμασία σακχαρίνης σε υγιείς εθελοντές (745).

7-3-7-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Οι Adam και συν. (746) σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη με δύο ομάδες ελέγχου, συνέκριναν τη δράση του υπέρτονου διαλύματος, του ισότονου διαλύματος και καμίας πλύσης σε 119 ασθενείς με κοινό κρυολόγημα και οξεία ρινοκολπίτιδα. Τα αποτελέσματα που μελετήθηκαν ήταν τα υποκειμενικά ρινικά συμπτώματα (συμφόρηση, έκκριση, κεφαλαλγία) την 3^η ημέρα, την 8^η ημέρα και τη 10^η ημέρα, καθώς και η ημέρα που υποχώρησαν πλήρως τα

συμπτώματα. Οι ασθενείς που έπασχαν από ρινοκολπίτιδα (98%) έλαβαν επίσης αντιβιοτική αγωγή. Δεν παρουσιάστηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων και μόνο το 44% των ασθενών που έλαβαν υπέρτονο διάλυμα θα το ξαναχρησιμοποιούσαν. Σε ποσοστό 32% ένιωθαν καύσο κατά τη χρήση σε σχέση με το 13% της ομάδας που έλαβε φυσιολογικό ορό.

Οι πλύσεις του ιγμορείου (Ib) δεν προσέφεραν επιπλέον όφελος σε οξεία ρινοκολπίτιδα, όταν προστέθηκαν στην καθιερωμένη 10ήμερη αντιβιοτική αγωγή (4 αντιβιοτικά + αποσυμφορητικά vs. πλύσεις ιγμορείου - 50 ασθενείς ανά ομάδα), αναδεικνύοντας περίπου 5% καλύτερο ποσοστό ίασης στις ομάδες με τις πλύσεις από εκείνες των αποσυμφορητικών, το οποίο δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό (747).

7-3-7-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Ο Bachmann σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (Ib) συνέκρινε τον ισότονο ορό με EMS διάλυμα (λουτροθεραπευτικό νερό) στη θεραπεία χρόνιας κολπίτιδας, αναδεικνύοντας βελτίωση και στις δύο ομάδες χωρίς στατιστική διαφορά μεταξύ τους (748). Στην επανεξέταση μετά από 7 ημέρες η ρινική ροή του αέρα δεν είχε βελτιωθεί σημαντικά. Τα υποκειμενικά συμπτώματα, τα ευρήματα από την ενδοσκόπηση και τα ακτινολογικά ευρήματα εμφάνισαν σημαντική βελτίωση και στις δύο ομάδες ($p=0.001$). Μία παρόμοια μελέτη από τους Taccariello και συν. (Ib) με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης απέδειξε ότι οι ρινικές πλύσεις με θαλασσινό νερό και οι πλύσεις με αλκαλικά διαλύματα είχαν καλύτερα αποτελέσματα από τις καθιερωμένες θεραπείες. Αυτή κάθε αυτή η ρινική πλύση βελτίωνε τα ενδοσκοπικά ευρήματα ($p=0.009$) και την ποιότητα ζωής ($p=0.008$) (749). Αυτές οι μετρήσεις δεν μεταβλήθηκαν σε μία ομάδα ελέγχου ($n=22$) που έλαβε καθιερωμένη θεραπεία για χρόνια ρινοκολπίτιδα, χωρίς όμως ρινικές πλύσεις. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο διαλυμάτων των πλύσεων. Το αλκαλικό διάλυμα βελτίωνε την ενδοσκοπική εμφάνιση, αλλά δε βελτίωνε τη ποιότητα της ζωής, ενώ το αντίθετο συνέβαινε με το θαλασσινό νερό. Οι Rabago και συν. (Ib) μελέτησαν την επίδραση των καθημερινών ρινικών πλύσεων με υπέρτονο διάλυμα σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας (ομάδα ελέγχου) επί 6 μήνες, χρησιμοποιώντας υποκειμενικές κλίμακες βαθμολόγησης: Medical Outcomes Survey Short Form (SF-12), Rhinosinusitis Disability Index (RSDI), και Single-Item Sinus-Symptom Severity Assessment (SIA). Οι ασθενείς που χρησιμοποίησαν το υπέρτονο διάλυμα ανέφεραν μικρότερες περιόδους με συμπτώματα σχετιζόμενα με τους κόλπους ($p<0.05$), χρήση λιγότερων αντιβιοτικών ($p<0.05$), και χρήση λιγότερων ρινικών sprays ($p=0.06$) (750). Όσον αφορά τα ερωτηματολόγια, το 93% των ασθενών ανέφεραν συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τους κόλπους και κανείς δεν ανέφερε χειροτέρευση ($p<0.001$). Κατά μέσο όρο οι ασθενείς ανέφεραν 57-/+4.5% βελτίωση υπολογιζόμενη με τα Medical Outcomes Survey Short Form (SF-12), Rhinosinusitis Disability Index (RSDI), και Single-Item Sinus-Symptom Severity Assessment (SIA). Μία διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (Ib) συνέκρινε την επίδραση των ρινικών πλύσεων με φυσιολογικό ορό (0.9%) σε σχέση με υπέρτονο διάλυμα (3.5%) για διάστημα 4 εβδομάδων σε παιδιατρική χρόνια ρινοκολπίτιδα. Ως υποκειμενικοί παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν ο βήχας, η ρινική έκκριση και η οπισθορρινική έκκριση, ενώ ως αντικειμενικός δείκτης αξιολογήθηκε ο ακτινολογικός έλεγχος (751). Το υπέρτονο διάλυμα βελτίωσε σημαντικά όλες τις παραμέτρους, ενώ ο φυσιολογικός ορός βελτίωσε μόνο την οπισθορρινική έκκριση.

Σε μία πρόσφατη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, 57 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ελάχιστη παραμονή των συμπτωμάτων επί ένα έτος και προηγούμενα ανεπιτυχώς θεραπευμένοι με συμβατική φαρμακευτική αγωγή, παρουσίασαν σημαντική

βελτίωση μετά από ρινική πλύση για 60 ημέρες με υπέρτονο διάλυμα αλατιού από τη Νεκρά Θάλασσα (DSS) σε σύγκριση με το συμβατικό υπέρτονο διάλυμα. Η βελτίωση αφορούσε τα scores στα συμπτώματα της ρινοκολπίτιδας και στην ποιότητα ζωής και αποδόθηκε στην παρουσία μαγνησίας και άλλων μετάλλων στο διάλυμα DSS (581). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε πρόσφατη μελέτη σε 31 ασθενείς με επίμονη χρόνια ρινοκολπίτιδα (752).

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη ρινικών πλύσεων με φυσιολογικό ορό, υπέρτονο διάλυμα και καμία πλύση σε 60 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων, δεν ανέδειξε καμία από τις τρεις επιλογές να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Η χρήση υπέρτονου ορού παρουσίαζε μεγαλύτερη βαθμολογία στην κλίμακα του πόνου όμως δεν υπήρχε αντικειμενική αξιολόγηση σε αυτήν τη μελέτη (753).

Η σύγκριση της θεραπείας των πλύσεων των κόλπων σε χρόνια ρινοκολπίτιδα ενηλίκων (754) και παιδών (755) δεν ανέδειξε όφελος από τέτοιου είδους θεραπεία. Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Pang και συν. οι ασθενείς έλαβαν είτε πλύσεις κόλπων ακολουθούμενες από αντιβιοτική αγωγή και τοπικά ρινικά στεροειδή ή αντιβιοτικά και τοπικά στεροειδή χωρίς πλύσεις. Από κάθε ομάδα, το 51.6% και 50% των ασθενών αντίστοιχα βελτιώθηκαν από τη θεραπεία (754).

Αντί της χρήσης φυσιολογικού ορού ή υπέρτονου διαλύματος, ένας μικρός αριθμός μη-ελεγχόμενων πιλοτικών μελετών σε μικρό αριθμό ασθενών αναλύουν την επίδραση δραστικών φαρμάκων εντός των κόλπων. Μία μελέτη σε 12 ασθενείς χρησιμοποίησε N-chlorotaurine, ένα ενδογενές οξειδωτικό με αντιμικροβιακές ιδιότητες εναντίων βακτηριδίων και μυκήτων. Η ενδοκολπική εφαρμογή πραγματοποιούνταν 3 φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες με τη χρήση ενός καθετήρα Yamik. Αναφέρθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων στο 75% έως 90% των ασθενών, αν και βρέθηκε βελτίωση στις CT πριν και μετά τη θεραπεία (756).

Αν και οι πλύσεις με ορό συνιστώνται ευρέως μετά τη χειρουργική θεραπεία, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του.

7-3-7-3 Ρινικοί πολύποδες

Οι ρινοπλύσεις με ορό έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία ελέγχου σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες, συγκρινόμενη με τοπικά στεροειδή. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τη δράση φυσιολογικού ορού και υπέρτονου διαλύματος στους ρινικούς πολύποδες.

7-3-7-4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες με τις ρινοπλύσεις με φυσιολογικό ορό ή υπέρτονο διάλυμα δεν αναφέρονται συχνά. Παρόλα αυτά, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη η οποία συνέκρινε το ισότονο και το υπέρτονο διάλυμα για την οξεία ρινοκολπίτιδα ή το κοινό κρυολόγημα, ανέδειξε υψηλότερα ποσοστά ρινικού ερεθισμού με τη χρήση του υπέρτονου διαλύματος (32% vs. 13%), ενώ η ρινική ξηρότητα ήταν συχνότερη στους ασθενείς που χρησιμοποίησαν φυσιολογικό ορό (36%) σε σύγκριση με εκείνους που χρησιμοποίησαν υπέρτονο διάλυμα (21%) (746).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία, το αίσθημα καύσου, ο βήχας, η ρήξη του βλεννογόνου. Ενδιαφέρον είναι ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες του υπέρτονου διαλύματος ήταν λιγότερο συχνές για τη θεραπεία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας (6 μήνες): ο ρινικός ερεθισμός, το αίσθημα καύσου, η ρήξη βλεννογόνου, οι ρινορραγίες, η κεφαλαλγία αναφέρθηκαν από το 23% των ασθενών, 80% από τους οποίους δεν θεωρούσαν ότι ήταν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (750).

Πίνακας 7-13. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ρινικών πλύσεων

Μελέτη	Ένδειξη	Θεραπεία	N	Διάρκεια	Συμπτώματα	Αντικειμενικά ευρήματα	Επίπεδο
Adam, 1998 (746)	ARS	Ορός vs. HS vs. NT	119	10 μέρες	Καμία διαφορά	Δεν έγινε εκτίμηση	Ib
Bachmann, 2000 (748)	CRS	Ορός vs. EMS	40	7 μέρες	Βελτίωση, χωρίς διαφορά ορού vs. EMS	Βελτίωση ενδοσκοπικά και στις α/ες	Ib
Taccariello, 1999	CRS	Θαλασσινό νερό vs. αλκαλικό vs. NT	62	30 μέρες	Βελτίωση	Βελτίωση ενδοσκοπικά και HRQL	Ib
Rabago, 2002 (749)	CRS	HT vs. NT	76	6 μήνες	Βελτίωση	Σημαντικά μικρότερη χρήση αντιβιοτικών και ρινικών sprays	Ib
Shoseyov, 1998 (751)	CRS σε παιδιά	Ορός vs. HS	40	4 εβδομάδες	HS βελτίωση σε όλα τα συμπτώματα, ορός μόνο PND	Ακτινογραφική βελτίωση με HS	Ib
Friedman, 2006 (581)	CRS	HS vs. DSS	57	2 μήνες	DSS σημαντική βελτίωση, καλύτερα από ότι HS	Σημαντική βελτίωση HRQL με DSS	Ib
Pinto, 2006 (753)	CRS μετά ESS	Ορός vs. HS vs. NT	60	5 μετεγχειρητικές μέρες	Μεγαλύτερη έκκριση και άλγος για την ομάδα HS	Δεν έγινε εκτίμηση	Ib

HS: υπέρτονο διάλυμα, DSS: διάλυμα αλατιού από τη Νεκρά Θάλασσα, NT: χωρίς θεραπεία, ESS: ενδοσκοπική χειρουργική κόλπων, HRQL: ποιότητα ζωής σε σχέση με την κατάσταση υγείας

7-3-8 Καψικίνη

Η καψικίνη είναι το ενεργό συστατικό των κόκκινων καυτερών πιπεριών. Πρόκειται για μία νευροτοξίνη η οποία μειώνει την ουσία P μαζί με άλλες νευροκινίνες και νευροπεπτίδια, οδηγώντας σε παρατεταμένη καταστροφή των αμύελων αξόνων και των λεπτών εμύελων αξόνων, όταν εφαρμόζεται επαναλαμβανόμενα στον αναπνευστικό βλεννογόνο. Η καψικίνη βρέθηκε να είναι δραστική στη μείωση των ρινικών συμπτωμάτων μετά από αθροιστικές τοπικές εφαρμογές στη θεραπεία της μη-αλλεργικής υπεραντιδραστικής ρινίτιδας, πιθανά δρώντας ως απευαισθητοποιητής του ρινικού βλεννογόνου λόγω της μείωσης της ουσίας P και των νευροκινών. Η υπόθεση, ότι η νευρογενής φλεγμονή μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια των ρινικών πολυπόδων, έχει οδηγήσει σε μελέτες με χρήση καψικίνης.

7-3-8-1 Οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

Δεν υπάρχουν μελέτες θεραπείας οξείας ή χρόνιας ρινοκολπίτιδας με καψικίνη.

7-3-8-2 Ρινικοί πολύποδες

Μελέτη των Filiasi και συν. (III), απέδειξε σημαντική μείωση του μεγέθους των ρινικών πολυπόδων μετά από πέντε (εβδομαδιαίες) τοπικές ρινικές εφαρμογές διαλύματος καψικίνης (30mmol/L) (757). Οι συγγραφείς παρατήρησαν αυξημένη ρινική ηωσινοφιλία μετά τη θεραπεία, η οποία δεν συσχετίστηκε με το μέγεθος των πολυπόδων. Μία μελέτη των Baudoin και συν. ανέδειξε σημαντική μείωση των πολυπόδων σε ασθενείς με μαζική πολυποδίαση, μετά από θεραπεία αυξανόμενων δόσεων τοπικής εφαρμογής καψικίνης (30-100mmol/L) σε 5 συνεχόμενες ημέρες. Η εκτίμηση γινόταν με αξονική τομογραφία κατά την έναρξη της

θεραπείας και 4 εβδομάδες αργότερα (III) (758). Η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη στο ρινικό έκπλυμα δεν επηρεαζόταν από τη θεραπεία. Οι Zheng και συν. σε μία τυχαίοποιημένη, διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη (Ib), απέδειξαν μετά από 9μηνη παρακολούθηση 51 ασθενών, ότι 5 τοπικές εφαρμογές καψικίνης μετεγχειρητικά οδηγούν σε σημαντική προστασία από τις υποτροπές πολυπόδων και σε σημαντικά καλύτερη ρινική βατότητα (759). Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν 70% αιθανόλη 3X10-6E ml διάλυμα καψικίνης, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε μόνο διάλυμα 70% αιθανόλης. Μετά από 9μηνη παρακολούθηση από ομάδα που έλαβε καψικίνη, ποσοστό 40% ήταν σε στάδιο 0 (Malm) και 45% σε στάδιο 1, ενώ στην ομάδα ελέγχου το 45% ήταν σε στάδιο 2 και 40% σε στάδιο 3. Το χαμηλό κόστος της καψικίνης θεωρήθηκε ως πλεονέκτημα σε σύγκριση με άλλες χρησιμοποιούμενες μετεγχειρητικές αγωγές. Καθώς η καψικίνη είναι *in vitro* ανταγωνιστής της NF kappa B, μπορεί να προταθούν στο μέλλον και άλλοι μηχανισμοί δράσης (760).

7-3-8-3 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από ρινική εφαρμογή καψικίνης, αν δεν έχει προηγηθεί τοπική αναισθησία, είναι το έντονο αίσθημα καύσου στη μύτη και τα χείλη και η δακρύρροια. Παρόλα αυτά η προηγηθείσα τοπική αναισθησία με spray ξυλοκαΐνης 10% σε μία μελέτη ελεγχόμενη με placebo ήταν ικανή για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών της δραστικής ουσίας (761). Στις μελέτες της χρήσης καψικίνης για την ιδιοπαθή ρινίτιδα έχουν αναφερθεί επίσης: δύσπνοια, κεφαλαλγία, βήχας, επίσταξη, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου και εξάνθημα (762, 763).

7-3-9 Φουροσεμίδα

Η προστασία ασθματικών από υπεραντιδραστική αντίδραση σε διάφορα ερεθίσματα [προπανολόλη (764), metabisulphite (765), άσκηση (766)] μετά από εισπνοή φουροσεμίδης, οδήγησε στο συμπέρασμα της βρογχοπροστατευτικής δράσης του φαρμάκου, παρόμοιας με εκείνη των cromones.

7-3-9-1 Οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

Δεν υπάρχουν μελέτες για τη δράση της φουροσεμίδης στην οξεία ή χρόνια ρινοκολπίτιδα.

7-3-9-2 Ρινικοί πολύποδες

Σε μία προοπτική, μη-τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (IIa), οι Passali και συν. (767) συγκρίνοντας τη δράση της φουροσεμίδης και της στεροειδών, μελέτησαν την προστασία από υποτροπή ρινικών πολυπόδων μετεγχειρητικά, με διάστημα παρακολούθησης από 1 έως 9 έτη. Σε 97 ασθενείς έγινε τοπική εφαρμογή φουροσεμίδης μετεγχειρητικά και σε 33 ασθενείς έγινε τοπική εφαρμογή mometasone furoate. Υποτροπές εμφανίστηκαν σε ποσοστό 17.5% στην ομάδα που έλαβε φουροσεμίδα, 24.2% στην ομάδα που έλαβε το στεροειδές και 30% στην ομάδα ελέγχου. Η τοπική χορήγηση φουροσεμίδης ως λιγότερο δαπανηρή θεραπεία από εκείνη των τοπικών στεροειδών πρέπει να ληφθεί υπόψη ως προφυλακτική των υποτροπών μετεγχειρητική αγωγή.

Μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε την επίδραση της βραχύχρονης προεγχειρητικής αγωγής με μεθυλπρεδνιζολόνη (1mg/kg) σε σχέση με την εισπνοή 10 ml, 6.6 mmol διαλύματος φουροσεμίδης σε 40 ασθενείς με ρινικούς πολύποδες. Και οι δύο θεραπείες ήταν δραστικές, αλλά δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ τους μετά από 7 ημέρες αγωγή όσον αφορά τη μείωση των πολυπόδων ενδοσκοπικά, τα ρινικά συμπτώματα (εκτός από την όσφρηση όπου υπερτερούσαν τα στεροειδή) και τη διεγχειρητική αιμορραγία. Η ιστολογική ανάλυση των πολυπόδων ανέδειξε ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση των στεροειδών από του

στόματος (μείωση των ηωσινοφίλων), ενώ η φουροσεμίδη έδειξε επίδραση μόνο κατά του οιδήματος (768).

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με placebo μελέτες μακρόχρονης αγωγής δεν έχουν μέχρι τώρα γίνει.

7-3-10 Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Μεγάλος αριθμός μελετών κατά την περασμένη δεκαετία ανέδειξε μία συσχέτιση ανάμεσα στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και τη νόσο των αεραγωγών, με συνέπεια να προταθεί η ευεργετική δράση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων PPI στα συμπτώματα από τον ανώτερο αεραγωγό, συμπεριλαμβανομένων κάποιων συμπτωμάτων της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Η οπισθορρινική έκκριση, ένα σύμπτωμα σχετικό με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα, βρέθηκε να είναι ένα από τα συμπτώματα που ανταποκρίνονται στην αγωγή με PPI. Παρόλα αυτά η αίσθηση της οπισθορρινικής έκκρισης επιβεβαιώθηκε σε ομάδες ασθενών με ιδιοπαθή ρινίτιδα, χωρίς ένδειξη ρινοκολπίτιδας, καθώς και σε ασθενείς χωρίς ρινίτιδα και κολπίτιδα (769) και βρέθηκε μεγαλύτερη έκθεση σε γαστρικό υγρό σε ασθενείς με οπισθορρινική έκκριση από ότι στην ομάδα ελέγχου. Καθώς η αγωγή με PPI μειώνει την οξύτητα, παραμένει ένα δίλημμα για το αν δρα στη ρινίτιδα, τη ρινοκολπίτιδα ή το αίσθημα οπισθορρινικής έκκρισης. Οι περισσότερες ανασκοπήσεις σχετικά με τις ενδείξεις της συσχέτισης ανάμεσα στην αναγωγή και τη νόσο των κόλπων συνηγορούν υπέρ της εκτέλεσης καλύτερα σχεδιασμένων ελεγχόμενων μελετών όσον αφορά την αιτιολογία και τη θεραπεία, σε πληθυσμούς ενηλίκων και παιδιών. Καθώς η αγωγή με PPI της νόσου άνωθεν του οισοφάγου (π.χ. λαρυγγίτιδα) βασίζεται σε μακρόχρονη και μεγάλης δόσης φαρμακευτική αγωγή, πρέπει να έχουμε υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

7-3-10-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Δεν υπάρχουν μελέτες για τη δράση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων στην οξεία ρινοκολπίτιδα.

7-3-10-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Δεν υπάρχει ένδειξη ωφέλειας από τη θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων στο γενικό πληθυσμό που υποφέρει από ρινοκολπίτιδα, ενώ αναφέρεται υποκειμενική βελτίωση σε ασθενείς με λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση (επιβεβαιωμένη με pH-μετρία) και ρινοκολπίτιδα. Ένδειξη βαθμού C έχει βρεθεί σε μία μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας για τη θετική συσχέτιση μεταξύ της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και της ρινοκολπίτιδας (770, 771). Ένας αριθμός κλινικών μελετών ρινοκολπίτιδας, ειδικά σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (770), έχει ελέγξει την επίδραση της θεραπείας κατά της παλινδρόμησης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων στην κλινική πορεία και τα συμπτώματα της ρινοκολπίτιδας. Αυξημένη συχνότητα παλινδρόμησης διαπιστώθηκε σε ενήλικες που δεν ανταποκρίνονταν στην καθιερωμένη θεραπεία ρινοκολπίτιδας (772, 773). Περαιτέρω έρευνα αναμένεται σε αυτό το πεδίο και αυτού του είδους η θεραπεία μπορεί να καθιερωθεί μετά από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Μη ελεγχόμενες μελέτες ειδικά σε παιδιά, αναδεικνύουν την επίδραση σε κάποια συμπτώματα της ρινοκολπίτιδας, κυρίως στην οπισθορρινική έκκριση και το βήχα. Παρόλα αυτά, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών για τα αποτελέσματα της θεραπείας του μη ειδικού βήχα με PPI, ανέδειξε ότι δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την ευεργετική επίδραση της αγωγής της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στον βήχα ενηλίκων που πάσχουν από τη νόσο. Η βελτίωση βρέθηκε μόνο σε μία υπο-ανάλυση και η δράση αυτή ήταν μικρή (774).

7-3-10-3 Ρινικοί πολύποδες

Δεν υπάρχουν μελέτες για τη δράση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων στη ρινική πολυποδίαση.

7-3-11 Αντιλευκοτριένια

Ο ρόλος των λευκοτριενίων στην παθογένεση του βρογχικού άσθματος είναι τεκμηριωμένος. Αυξημένα επίπεδα αυτών των μεσολαβητών έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με ρινοκολπίτιδα και ρινοικούς πολύποδες. Η θεραπεία με αντιλευκοτριένια έχει μελετηθεί στους ασθματικούς και ειδικά σε εκείνους που πάσχουν από την «τριάδα της ασπιρίνης».

7-3-11-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Δεν υπάρχουν μελέτες για τη δράση των αντιλευκοτριενίων στην οξεία ρινοκολπίτιδα.

7-3-11-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινοικοί πολύποδες

Ανοιχτές μελέτες προτείνουν ότι τα αντιλευκοτριένια μπορεί να προσφέρουν κάποιο όφελος στη ρινική πολυποδίαση (775-777).

Η προσθήκη αντιλευκοτριενίων στην καθιερωμένη θεραπεία σε 36 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινική πολυποδίαση οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στους παρακάτω παράγοντες: κεφαλαλγία, προσωπαλγία, αίσθημα πίεσης στο πρόσωπο, ενόχληση ή ήπιο ωτικό άλγος, οδονταλγία, πυώδης ρινική έκκριση, οπισθορινική έκκριση, ρινική συμφόρηση, διαταραχή όσφρησης και πυρετός. Συνολική βελτίωση εμφανίστηκε στο 72% των ασθενών, ενώ ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 11% (778). Σε επιλεγμένο δείγμα 15 ασθενών με τριάδα ασπιρίνης, η προσθήκη αντιλευκοτριενίων είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση της κολπίτιδας στους 9 ασθενείς, ενώ οι 12 από τους 15 εμφάνισαν γενικά βελτίωση των συμπτωμάτων τους, επιβεβαιωμένη και ενδοσκοπικά (779). Σε ομάδα ασθενών με ρινοικούς πολύποδες μετά από χορήγηση αντιλευκοτριενίων σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων στο 64% των ασθενών με αντοχή στην ασπιρίνη και στο 50% των ασθενών που ήταν ευαίσθητοι στην ασπιρίνη. Σημαντική βελτίωση στη μέγιστη ροή αέρα βρέθηκε μόνο στους ασθενείς με αντοχή στην ασπιρίνη, ενώ στην ακουστική ρινομετρία η μέγιστη ρινική εισπνευστική ροή και τα επίπεδα νιτρικού οξειδίου δεν μεταβλήθηκαν (777). Μία προοπτική διπλή τυφλή συγκριτική μελέτη σε 40 ασθενείς συνέκρινε την επίδραση του ανταγωνιστή των λευκοτριενίων montelukast και το ρινικό spray μεκκλομεθαζόνης στη μετεγχειρητική πορεία ασθενών με πολύποδες ρινός-παραρρινίων. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο μετεγχειρητικών θεραπειών ένα χρόνο μετά τη χειρουργική επέμβαση (780).

Τα αποτελέσματα αυτών μελετών επισημαίνουν την αναγκαιότητα διενέργειας (μεγαλύτερων) ελεγχόμενων μελετών με αντιλευκοτριένια σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινική πολυποδίαση.

7-3-12 Απευαισθητοποίηση ασπιρίνης

7-3-12-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα και χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινοικούς πολύποδες

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες της συστηματικής απευαισθητοποίησης ασπιρίνης στην οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα.

7-3-12-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινοικοί πολύποδες με δυσανεξία ασπιρίνης

Η συστηματική απευαισθητοποίηση ασπιρίνης ή η τοπική θεραπεία με λυσίνη ασπιρίνης (η μόνη πραγματικά υδατοδιαλυτή μορφή της ασπιρίνης) μπορεί να βοηθά στην προστασία ενάντια στις υποτροπές της χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ρινικούς πολύποδες.

Εξήντα πέντε ασθενείς ευαίσθητοι στην ασπιρίνη και πάσχοντες από άσθμα υποβλήθηκαν σε πρόκληση με ασπιρίνη, ακολουθούμενη από απευαισθητοποίηση με καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης για 1 έως 6 έτη (μέσος όρος 3.1 έτη). Υπήρχε σημαντική μείωση του αριθμού των φλεγμονών των κόλπων ανά έτος καθώς και βελτίωση της όσφρησης. Επίσης μειώθηκε ο αριθμός των επεμβάσεων στους κόλπους και των επεμβάσεων για πολύποδες ανά έτος και ελαττώθηκαν σημαντικά οι δόσεις των ρινικών κορτικοστεροειδών. Επιπλέον υπήρχε μείωση των νοσηλείων για κρίσεις άσθματος ανά έτος και ελάττωση της χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών (781-783).

Οι Nucera και συν. παρακολούθησαν τρεις ομάδες ασθενών με ρινική πολυποδίαση (περίπου το 50% ευαίσθητοι στην ασπιρίνη). Στην πρώτη ομάδα ανήκαν 76 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε πολυεκτομή και στη συνέχεια έλαβαν τοπική θεραπεία με λυσίνη-ακετυλοσαλικυλικό, στη δεύτερη ομάδα ανήκαν 49 ασθενείς που έλαβαν 40mg triamsinolone retard και επιπλέον τοπική θεραπεία με λυσίνη-ακετυλοσαλικυλικό και τέλος η τρίτη ομάδα, η ομάδα ελέγχου, αποτελούνταν από 191 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν μόνο σε πολυεκτομή και δεν έλαβαν κανένα placebo. Η ομάδα που έλαβε λυσίνη-ακετυλοσαλικυλικό μετεγχειρητικά εμφάνισε υποτροπή σε ποσοστό 6.9% στον πρώτο χρόνο και 65% έξι χρόνια μετά την επέμβαση. Στην ομάδα ελέγχου τα ποσοστά υποτροπής ήταν αντίστοιχα 51.3% και 93.5%, υποδηλώνοντας ότι η τοπική θεραπεία με λυσίνη-ακετυλοσαλικυλικό προσφέρει σημαντική προστασία έναντι των υποτροπών. Η συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και η τοπική θεραπεία με λυσίνη-ακετυλοσαλικυλικό είχε ως αποτέλεσμα αμετάβλητο μέγεθος πολυπόδων σε ποσοστό 33% μετά από τρία χρόνια σε σύγκριση με το 15% στην ομάδα που χειρουργήθηκε, αλλά δεν έλαβε αγωγή μετεγχειρητικά, η διαφορά όμως δε θεωρείται στατιστικά σημαντική (784).

Μία ελεγχόμενη μελέτη θεραπείας με λυσίνη ασπιρίνης στον ένα ρώθωνα και placebo στον άλλο σε 13 ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ρινική πολυποδίαση κατέληξε σε καθυστέρηση υποτροπής των πολυπόδων, ενώ 8 ασθενείς έμειναν ελεύθεροι συμπτωμάτων στους 15 μήνες παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σημαντικά καλύτερα από εκείνα των ασθενών που είχαν λάβει στεροειδή ως προφύλαξη των υποτροπών. Η ενδοσκοπηση και η ακουστική ρινομετρία ανέδειξε ελάχιστο μέγεθος πολυπόδων στην πλευρά που εφαρμόστηκε η θεραπεία ασπιρίνης (785).

Μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη δεν ανέδειξε κάποια επίδραση στο ρινικό αεραγωγό με τη χρήση 16mg ενδορρινικής λυσίνης ασπιρίνης κάθε 48 ώρες, σε σύγκριση με θεραπεία με placebo επί 6 μήνες, σε ασθενείς ευαίσθητους στην ασπιρίνη (786). Τα αποτελέσματα περιλάμβαναν υποκειμενικά συμπτώματα, ακουστική ρινομετρία, PNIF και PEF. Παρόλα αυτά, τα τελικά αποτελέσματα αναλύθηκαν σε μόνο 11 ασθενείς και οι ιστολογική ανάλυση ανέδειξε σημαντική μείωση του υποδοχέα CyIL1 στο βλεννογόνο των κογχών ασθενών που λάμβαναν δραστικά αγωγή, σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν placebo και έτσι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες. Παρόλα αυτά, η προσθήκη ενδορρινικής λυσίνης της ασπιρίνης σε δόσεις ως και 50 mg ημερησίως μείωσε το μέγεθος των πολυπόδων και δεν επέδρασε βλαπτικά στο άσθμα (Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysine-acetylsalicylate (LAS) administration decreases polyp volume in patients with aspirin intolerant asthma. *J Laryngol Otol* 2007 in press). Ο μηχανισμός της απευαισθητοποίησης πιθανά περιλαμβάνει μείωση των υποδοχέων λευκοτριενίων (392).

7-3-13 Φυτοθεραπεία

Η θεραπεία της ρινοκολπίτιδας με την εναλλακτική ιατρική περιλαμβάνει σκευάσματα βοτάνων που είναι αρκετά διαδεδομένη στο γενικό πληθυσμό. Μία μελέτη με τηλεφωνική επικοινωνία σε ένα τυχαίο δείγμα πληθυσμού που έπασχε από χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα ανέδειξε ότι το 24% ελάμβανε κάποιο σκεύασμα βοτάνων (787). Παρόλα αυτά λείπουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν αυτή τη θεραπεία με την κλασσική αγωγή της ρινοκολπίτιδας.

7-3-13-1 Οξεία ρινοκολπίτιδα

Το σκεύασμα μυρτέλαιου βρέθηκε να είναι καλύτερο από άλλα αιθέρια έλαια και αυτά καλύτερα από placebo σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε μη επιλεγμένη οξεία ρινοκολπίτιδα. Η ανάγκη για αντιβιοτική αγωγή ήταν 23% στους ασθενείς που έλαβαν μυρτέλαιο σε σύγκριση με το 40% των ασθενών που έλαβαν placebo (788).

Η *Andrographis paniculata* είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τα ρινικά συμπτώματα και την κεφαλαλγία σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς με οξεία ρινοκολπίτιδα (789).

7-3-13-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα

Η Guaifenesin, γνωστή για τις βλεννολυτικές ιδιότητές της μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε έναν επιλεγμένο πληθυσμό με HIV και χρόνια ρινοκολπίτιδα και φάνηκε να έχει 20% μεγαλύτερη υποκειμενική βελτίωση σε σχέση με το placebo (790).

7-3-13-3 Ρινικοί πολύποδες

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες για τη φυτοθεραπεία σε ρινικούς πολύποδες.

7-3-14 Αντισώματα Anti-II-5

Η πρώτη μικρή μελέτη που χρησιμοποίησε ανθρωποποιημένα αντισώματα Anti-II-5 ποντικού σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες δεν έδειξε σημαντική θεραπευτική επίδραση. Παρόλα αυτά θεωρείται ότι η τοπική συγκέντρωση II-5, αλλά όχι των υποδοχέων II-5, είναι προγνωστικός δείκτης της κλινικής ανταπόκρισης.

7-3-15 Συμπέρασμα

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (7-14).

Πίνακας 7-14. Άλλη θεραπευτική αντιμετώπιση για τη ρινοκολπίτιδα. Σύνοψη αποτελεσμάτων των μελετών θεραπείας

Θεραπεία	Οξεία			Χρόνια χωρίς ρινικούς πολύποδες			Χρόνια με ρινικούς πολύποδες		
	Μελέτη	Επίπεδο	Κλινική σημασία	Μελέτη	Επίπεδο	Κλινική σημασία	Μελέτη	Επίπεδο	Κλινική σημασία
αποσυμφορητικά	1 RCT, 1 CT	Ib (-)	όχι	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	όχι	κανένα	όχι
βλεννολυτικά	2 RCT	Ib (μία +, μία -)	όχι	1 cohort	III (-)	όχι	Όχι μελέτη	κανένα	όχι
φυτοθεραπεία	1 RCT	Ib	όχι	1 CT	Ib	όχι	Όχι μελέτη	κανένα	όχι
ανοσορρυθμιστικά	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	1 RCT	Ib (-)	όχι	Όχι μελέτη	κανένα	όχι
αντιισταμινικά	1 RCT allergic	Ib	Ναι (σε αλλεργία)	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	1 RCT allergic	Ib	Ναι (σε αλλεργία)

			μόνο)						μόνο)
αντιλευκοτριένια	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	1 cohort	III	όχι	3 cohort	III	όχι
αναστολείς αντλίας πρωτονίων	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	3 cohort	III	όχι	Όχι μελέτη	κανένα	όχι
Απευαισθητοποίηση ασπιρίνης	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	no trial	κανένα	όχι	1 RCT 2CT	Ib	ναι
φουροσεμίδα	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	no trial	κανένα	όχι	1 RCT 1CT	Ib (-)	ναι
καψικίνη	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	no trial	κανένα	όχι	1 RCT	Ib	όχι
anti-II-5	Όχι μελέτη	κανένα	όχι	no trial	κανένα	όχι	1 RCT	Ib (-)	όχι

7-4 Evidence based χειρουργική για τη ρινοκολπίτιδα

7-4-1 Εισαγωγή

Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται αρχικά μια ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής θεραπείας στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και ακολουθεί μια περιγραφή των συγκριτικών μελετών της χειρουργικής των κόλπων και της φαρμακευτικής αγωγής. Στη συνέχεια συνοπτικά αναφέρονται οι διάφορες χειρουργικές τεχνικές καθώς και οι επιδράσεις των συνοδών νοσημάτων στα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης των κόλπων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρόνια ρινοκολπίτιδα με και χωρίς ρινικούς πολύποδες είναι ξεχωριστές υποομάδες των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων του βλεννογόνου του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (βλέπε κεφάλαια 2 έως 4). Περίπου 20% των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα αναπτύσσουν ρινικούς πολύποδες (792), οι οποίοι μπορεί να προδιαθέτουν σε λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα των επεμβάσεων των κόλπων (793, 794). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα άρθρα τα οποία έχουν ανασκοπηθεί να έχουν χωριστεί σε χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες και χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες εφόσον οι συγγραφείς διαφοροποιούσαν τις δύο υποομάδες. Με την εξαίρεση λίγων περιπτώσεων επεμβάσεων για την υποτροπιάζουσα οξεία ρινοκολπίτιδα (795), οι χειρουργικές επεμβάσεις των κόλπων γίνονται αποκλειστικά για τις περιπτώσεις χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Έτσι λοιπόν τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν επαρκούν ώστε να δικαιολογήσουν το ρόλο της χειρουργικής των κόλπων σε περιπτώσεις οξείας ή οξείας υποτροπιάζουσας ρινοκολπίτιδας. Για τις επεμβάσεις σε περιπτώσεις επιπλοκών οξείας ρινοκολπίτιδας βλέπε κεφάλαιο 8, για τις επεμβάσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό βλέπε κεφάλαιο 9, για λεπτομερή αναφορά στις επιπλοκές των επεμβάσεων των κόλπων βλέπε κεφάλαιο 7 και για την προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή βλέπε στο τμήμα 7-1-5 του κεφαλαίου 7.

Είναι δύσκολο να γενικεύσει κανείς τα συμπεράσματα των μελετών των χειρουργικών επεμβάσεων των κόλπων, γιατί οι επεμβάσεις ενδείκνυνται σε επιλεγμένους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επιτυχώς στη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών αξιολογεί βάσει αποδείξεων (796) και συχνά οι εργασίες που περιλαμβάνονται σε συστηματικές ανασκοπήσεις σχετίζονται με χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης (797-799). Αυτό οφείλεται εν μέρει στα ειδικά προβλήματα που παρουσιάζουν οι χειρουργικές μελέτες. Γενικά, η χειρουργική επέμβαση είναι δύσκολο να υπολογιστεί ή να καθοριστεί, ειδικά όταν η μελέτη είναι πολυκεντρική και είναι δύσκολο να είναι «τυφλός» (blinding) ο τύπος της επέμβασης. Η τυχαιοποίηση μπορεί να εγείρει ηθικά διλήμματα εκτός και αν τεθούν στενά κριτήρια εισόδου στη μελέτη (514).

Επιπλέον, μια ποικιλία παραγόντων κάνει δύσκολη τη χρήση ομοιογενών ομάδων ασθενών με συγκρίσιμες θεραπευτικές διαδικασίες για την αντικειμενική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής των κόλπων. Πιθανοί παράγοντες της επέμβασης που επηρεάζουν το αποτέλεσμα είναι η χρήση ενδορρινικής ή εξωτερικής προσπέλασης, αν πρόκειται για λειτουργική ή συμβατική χειρουργική επέμβαση, αν η έκταση της επέμβασης είναι περιορισμένη, εκτεταμένη ή ριζική και τέλος το είδος των εργαλείων που

χρησιμοποιούνται. Οι παράγοντες εκ μέρους του ασθενή περιλαμβάνουν την ηλικία, την έκταση και τη διάρκεια της νόσου, τις προηγούμενες επεμβάσεις, την παρουσία πολυπόδων, τις συνοδές νόσους όπως άσθμα, δυσανεξία ασπιρίνης ή κυστική ίνωση και ειδικές καταστάσεις όπως οδοντικές, αυτοάνοσες, ανοσολογικές και μυκητιασικές νόσους (800-803). Επιπλέον το είδος και η διάρκεια της προ- και μετεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να μεταβάλλει το αποτέλεσμα.

7-4-2 Δραστηριότητα της χειρουργικής των κόλπων και σύγκριση με τη φαρμακευτική αγωγή

7-4-2-1 Συστηματικές ανασκοπήσεις και αποτελέσματα των εργασιών της δραστηριότητας της χειρουργικής των κόλπων

Αρκετές μελέτες δεν διαφοροποιούν τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες, όπως οι Terris και Davidson οι οποίοι ανάλυσαν 10 σειρές περιπτώσεων. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε με τη χρήση μίας λεκτικής κλίμακας τριών βαθμίδων (804). Ένα «πολύ καλό» αποτέλεσμα ορίστηκε ως η οριστική υποχώρηση των συμπτωμάτων ή λιγότερα από δύο επεισόδια ρινοκολπίτιδας ανά έτος, ως «καλό» αποτέλεσμα ορίστηκε η βελτίωση των συμπτωμάτων, αλλά όχι η πλήρης υποχώρηση αυτών ή 2-5 επεισόδια ρινοκολπίτιδας ανά έτος και τέλος, ως «φτωχό» αποτέλεσμα ορίστηκε η έλλειψη βελτίωσης των αποτελεσμάτων ή η χειροτέρευσή τους. Αξιολογήθηκαν άρθρα που περιλάμβαναν 1713 ασθενείς. Υποκειμενικά, το 63% των ασθενών ανέφεραν ένα «πολύ καλό» αποτέλεσμα, το 28% ανέφερε «καλό» αποτέλεσμα και το 9% ένα μη ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Επανεπέμβαση χρειάστηκε το 12% των ασθενών και στο 1.6% των ασθενών εμφανίστηκαν επιπλοκές. Η πιο συχνή επιπλοκή ήταν η αιμορραγία με ποσοστό 1.5% (IV).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση αξιολογήθηκαν 12 σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική επέμβαση κόλπων και συγκρίθηκαν με 6 σειρές περιπτώσεων συμβατικών χειρουργικών επεμβάσεων (797). Σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες τα ποσοστά της συνολικής επιτυχίας ήταν μεταξύ 70% και 90%. Το ποσοστό των επανεπεμβάσεων κυμαινόταν από 7% έως 10%. Εφ' όσον αναφέρονταν, οι επιπλοκές ήταν κάτω του 1% (IV).

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, αξιολογήθηκε η επίδραση της ενδοσκοπικής χειρουργικής των κόλπων στα συμπτώματα από τους κόλπους και την ποιότητα της ζωής σε ενήλικες στους οποίους είχε αποτύχει η φαρμακευτική αγωγή (803). Συμπεριλήφθηκαν άρθρα στα οποία διαχωρίζονταν ή όχι η χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες. Σαράντα πέντε από τα 886 άρθρα που ανιχνεύθηκαν αρχικά συμπεριλήφθησαν στην πλήρη αξιολόγηση. Από αυτά τα άρθρα, 1 αξιολογήθηκε ως απόδειξη επιπέδου II, 42 ως επιπέδου IV και δύο ως επιπέδου V. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η ενδοσκοπική χειρουργική είναι δραστική όσον αφορά τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής των ενηλίκων με χρόνια ρινοκολπίτιδα.

Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν 3 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες χειρουργικής των κόλπων (796). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η FESS δεν είναι ανώτερη της φαρμακευτικής αγωγής με ή χωρίς πλύση των κόλπων σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα.

7-4-2-1-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Το 2001 η Κλινική Μονάδα Δραστηριότητας του Βασιλικού Κολεγίου Χειρουργών της Αγγλίας πραγματοποίησε μία εθνική συγκριτική μελέτη αποδοτικότητας για τις χειρουργικές επεμβάσεις της ρινικής πολυποδίασης και της χρόνιας ρινοκολπίτιδας καλύπτοντας την εργασία 298 ιατρών consultants οι οποίοι εργάζονταν σε 87 νοσοκομειακές περιοχές της Αγγλίας και της Ουαλίας (521). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική των κόλπων

συμμετείχαν προοπτικά στη μελέτη παρακολούθησης στους 3, 12 και 36 μήνες μετεγχειρητικά, χρησιμοποιώντας το SNOT-22 ως κύριο μέτρο αξιολόγησης των αποτελεσμάτων. Το 1/3 (952) από τους 3128 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες και 2176 έπασχαν από χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες. Τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν ξεχωριστά για τις δύο υπο-ομάδες. Οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες έπασχαν λιγότερο συχνά από άσθμα και δυσανεξία ασπιρίνης, είχαν λιγότερες προηγούμενες επεμβάσεις στα παραρρίνια, το μέσο score στις CT ήταν χαμηλότερο και το μέσο score SNOT-22 ήταν ελάχιστα υψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και πολύποδες. Όλοι οι τύποι των χειρουργικών επεμβάσεων συμπεριλήφθησαν αν και οι περισσότερες ήταν ενδοσκοπικές. Συνολικά, υπήρχε υψηλό επίπεδο ικανοποίησης με τη χειρουργική επέμβαση, καθώς και σημαντική κλινική βελτίωση στα scores του SNOT-22, στους 3, 12 και 36 μήνες μετεγχειρητικά. Επανεπέμβαση χρειάστηκε στο 4,1% των ασθενών στους 12 μήνες και στο 10,4% των ασθενών στους 36 μήνες (IIc).

Επιπλέον, 2 πρόσφατες σειρές ασθενών παρουσίασαν συμπληρωματικά δεδομένα αποτελεσμάτων για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες. Σε μία αναδρομική ανάλυση αξιολογήθηκαν 123 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες που υποβλήθηκαν σε FESS με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 1 έτος (793). Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν περιλάμβαναν το ερωτηματολόγιο SNOT-20, το σύστημα βαθμονόμησης των CT κατά Lund-Mackay, καθώς και την ανάγκη για επανεπέμβαση. Τα scores του SNOT-20 ήταν προεγχειρητικά 26.5 με σημαντική βελτίωση στο 5.1 στους 6 μήνες και στο 5.0 στους 12 μήνες μετεγχειρητικά (85% βελτίωση) (IV). Σε μία σειρά 77 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες παρακολούθηθηκαν τα συμπτώματα και τα scores της ενδοσκόπησης μεταξύ 3^{ου} και 9^{ου} έτους μετά τη FESS (805). Πλύσεις με ορό και ρινικά στεροειδή συνταγογραφήθηκαν μετεγχειρητικά όπου κρίθηκε αναγκαίο. Μετά από τουλάχιστον 3 έτη, περισσότεροι από το 90% των ασθενών ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων τους κατά 80% ή περισσότερο. Επανεπέμβαση πραγματοποιήθηκε στο 15%. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, 5 ασθενείς (7%) έλαβαν ρινικά στεροειδή.

7-4-2-1-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Η κλινική δραστηριότητα της FESS στη θεραπεία χρόνιας ρινοκολπίτιδας με πολύποδες ανασκοπήθηκε στα πλαίσια του NHS R&D Health Technology Assessment Programme. Οι συγγραφείς ανέγνευσαν 444 άρθρα, από τα οποία αξιολόγησαν 33 άρθρα δημοσιευμένα μεταξύ 1978 και 2001 (806). Κύριοι λόγοι για απόρριψη από τη μελέτη ήταν ο αφηγηματικός χαρακτήρας της δημοσίευσης ή αριθμός ασθενών λιγότερο από 50. Οι συγγραφείς ανασκόπησαν 3 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που συνέκριναν τη FESS με τη Caldwell-Luc ή άλλες συμβατικές ενδορρινικές χειρουργικές μεθόδους (n=240), 3 μη-τυχαιοποιημένες μελέτες που επίσης συνέκριναν διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές (n=2699) και 27 σειρές ασθενών (n=8208). Οι ασθενείς σε ποσοστό 75% έως 95% έκριναν τα συμπτώματά τους ως «βελτιωμένα» ή «πολύ βελτιωμένα» (IV). Το ποσοστό των συνολικών επιπλοκών ήταν 1,4% για τη FESS ενώ για τις συμβατικές χειρουργικές τεχνικές 0,8%.

Τα δύο τρίτα (2176) από τους 3128 ασθενείς που συμμετείχαν στην εθνική συγκριτική έρευνα αποδοτικότητας είχαν χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες (521). Οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες δεν είχαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα νόσου, δεν έλαβαν περισσότερη προεγχειρητική αγωγή με στεροειδή, ούτε είχαν χειρότερη γενική κατάσταση υγείας πριν το χειρουργείο σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες. Ανεξάρτητα της έκτασης της επέμβασης, βρέθηκε σημαντική κλινική βελτίωση με τη χρήση του ερωτηματολογίου SNOT-22 στους 3, 12 και

36 μήνες. Οι ασθενείς με πολύποδες ωφελήθηκαν περισσότερο από τη χειρουργική επέμβαση από εκείνους με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες. Επανεπέμβαση χρειάστηκε το 3,6% στους 12 μήνες και το 11,8% των ασθενών στους 36 μήνες. Οι μείζονες επιπλοκές ήταν σπάνιες (IIc).

Άξια λόγου στο σημείο αυτό είναι μία σειρά ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και εκτεταμένη ρινοκολπίτιδα (807). Από τους 118 ασθενείς, οι 59 (50%) είχαν άσθμα και οι 93 (79%) είχαν επιβεβαιωμένη αλλεργία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη πολυεκτομή, πρόσθια και οπίσθια ηθμοειδεκτομή και μέση αντροστομία. Εκατό ασθενείς (85%) υποβλήθηκαν επιπλέον σε διάνοιξη των στομίων των μετωπιαίων ή του σφηνοειδούς κόλπου. Η παρακολούθηση κυμαινόταν από 12 έως 168 (μέση 40) μήνες. Ανεξάρτητα από την εφαρμογή προ- και μετεγχειρητικά ρινικών και συστηματικών στεροειδών στην πλειονότητα των ασθενών, οι 71 (60%) εμφάνισαν υποτροπή των πολύποδων, στους 55 (47%) έγινε υπόδειξη για επανεπέμβαση και τέλος 32 (27%) υποβλήθηκαν σε νέα χειρουργική επέμβαση. Το ιστορικό προηγούμενης επέμβασης ή άσθματος φάνηκε να προδιαθέτει σε μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής και υψηλότερα ποσοστά επανεπέμβασης.

Συμπέρασμα: μία μεγάλη μελέτη έρευνας αποτελεσμάτων (II) κα περισσότερες από 100 ανασκοπημένες σειρές ασθενών (IV) με σύμφωνα αποτελέσματα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες βελτιώνονται μετά από χειρουργική των παραρρινίων. Μείζονες επιπλοκές συμβαίνουν σε λιγότερο από 1% και επανεπέμβαση γίνεται στο 10% μέσα στην 3ετία.

7-4-2-2 Συνδυασμένη χειρουργική και φαρμακευτική αγωγή vs. φαρμακευτικής θεραπείας

Η χρόνια ρινοκολπίτιδα μπορεί να θεραπευτεί με μόνη τη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, της χειρουργικής των κόλπων συνήθως προηγείται και /ή ακολουθεί φαρμακευτική αγωγή σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένων ρινικών πλύσεων, ρινικών στεροειδών, συστηματικών στεροειδών και συστηματικών αντιβιοτικών. Λίγες μελέτες συγκρίνουν τη χειρουργική θεραπεία, η οποία πάντα συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, με τη συντηρητική αγωγή μόνη της.

Σε μία προοπτική μελέτη συμπεριλήφθησαν 160 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν είτε μόνο με φαρμακευτική αγωγή είτε με φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με ενδορρινική χειρουργική των κόλπων (486). Ο διαχωρισμός των ομάδων δεν ήταν τυχαίοποιημένος και η ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση είχε λιγότερους άνδρες, λιγότερες συνοδές νόσους, λιγότερους πολύποδες και λιγότερο σοβαρή νόσο. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν το SF-36 και το ερωτηματολόγιο CSS (chronic rhinosinusitis survey). Κατά την παρακολούθηση μετά από 3 μήνες, η ομάδα που υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση βελτιώθηκε περισσότερο από ότι η ομάδα που έλαβε τη συντηρητική αγωγή, παρόλα αυτά η βελτίωση δεν συσχετιζόταν με τα προεγχειρητικά scores (επίπεδο IV).

Σε μία προοπτική μελέτη που οργανώθηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Ωτορινολαρυγγολογίας Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, 31 ωτορινολαρυγγολόγοι συμπεριέλαβαν 276 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες (808). Η παρακολούθηση ήταν σε 207, 164 και 117 ασθενείς μετά από 3, 6 και 12 μήνες αντίστοιχα. Η επιτυχία ορίστηκε ως η βελτίωση κατά 40% ή περισσότερο σε κάποιο από τα τμήματα του ερωτηματολογίου CSS. Βάσει της εκτίμησης του εκάστοτε ωτορινολαρυγγολόγου, 83 ασθενείς υποβλήθηκαν σε FESS και 118 ασθενείς έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση είχαν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για επιτυχία από ότι οι ασθενείς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή ($p < 0.01$), παρόλα

αυτά αυτή η αναλογία δεν ισχύει όταν γίνεται διόρθωση για τα βασικά scores του CSS σε παλίνδρομη λογιστική προσέγγιση (IV).

7-4-2-2-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη οι Ragab και συν., συμπεριέλαβαν 90 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (536). Από τους 90 ασθενείς, οι 55 ασθενείς έπασχαν από χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες και θα αναφερθούν χωριστά. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επί 6 εβδομάδες το συνδυασμό dexamethasone-21-isonicotinate και tramazoline hydrochloride (DRS) και αλκαλική ρινική πλύση. Οι ασθενείς που παρέμεναν συμπτωματικοί μετά από αυτήν την αγωγή τυχαιοποιούνταν για φαρμακευτική θεραπεία ή χειρουργική αντιμετώπιση. Στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής οι ασθενείς έλαβαν επί 12 εβδομάδες ερυθρομυκίνη, αλκαλική ρινική πλύση και ενδορρινικά στεροειδή. Στην ομάδα της χειρουργικής αντιμετώπισης οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε FESS ανάλογα με την έκταση της νόσου. Μετά τη FESS όλοι οι ασθενείς έλαβαν επί 2 εβδομάδες ερυθρομυκίνη, DRS spray και αλκαλική ρινική πλύση και ακολούθησε αγωγή με ρινικό spray fluticasone propionate επί 3 μήνες. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ρινικό spray στεροειδών αναλόγως των αναγκών του ασθενή. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν περιελάμβαναν το ερωτηματολόγιο SNOT-20, το SF-36, το ρινικό οξύδιο του αζώτου και την ακουστική ρινομετρία. Κατά την παρακολούθηση μετά από 6 μήνες και ένα έτος, βρέθηκαν σημαντικά βελτιωμένα αποτελέσματα και στις δύο ομάδες ασθενών χωρίς σημαντικές διαφορές ($p>0.05$), εκτός από την εκτίμηση του ολικού ρινικού όγκου στην ακουστική ρινομετρία, η οποία βρέθηκε σημαντικά βελτιωμένη στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση (Ib).

7-4-2-2-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Οι Lidholdt και συν. συμπεριέλαβαν 53 ασθενείς με ρινικούς πολύποδες σε μία ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη (641). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ρινικό spray στεροειδών τους 12 μήνες της διάρκειας της μελέτης. Πολυπεκτομή με χρήση βρόγχου έγινε επιπλέον σε 26 ασθενείς, ενώ 27 ασθενείς έλαβαν ενδομυϊκά ένεση betamethasone depot. Μετά από ένα έτος δεν βρέθηκε διαφορά στα αποτελέσματα των παραμέτρων που μελετήθηκαν, περιλαμβανομένων της αίσθησης της όσφρησης, του PNIF και της υποτροπής της νόσου (Ib).

Σε μία δεύτερη ανοιχτή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, οι Lidholdt και συν. συμπεριέλαβαν 34 ασθενείς, οι οποίοι δεν βελτιώθηκαν κατά τη συμμετοχή τους σε μελέτη ελεγχόμενη με placebo, όπου συγκρίθηκαν δύο δόσεις ενδορρινικής budesonide (493). Δεκαέξι ασθενείς έλαβαν μία depot ένεση 14mg betamethasone και 18 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδορρινική πολυπεκτομή με βρόγχο. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν μετά από 11μηνη χρήση ενδορρινικών στεροειδών, ακολουθούμενη από 12 μήνες χωρίς καμία θεραπεία. Και οι δύο θεραπείες είχαν παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά το μέσο score ρινικής βελτίωσης, το score πολυπόδων ή το μέσο score της αίσθησης της όσφρησης ($p>0.05$). Μέσα σε ένα χρόνο χωρίς θεραπεία ενδορρινικών στεροειδών, 50% των ασθενών εμφάνισαν ρινικούς πολύποδες, όμως οι συγγραφείς δεν διαφοροποιούν την υποτροπή των πολυπόδων στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής ή της χειρουργικής αντιμετώπισης (Ib).

Σε μία μελέτη των Blomqvist και συν., 32 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες έλαβαν αρχικά αγωγή με συστηματικά στεροειδή (prednisolone για 14 ημέρες) και budesonide για 4 εβδομάδες (809). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε FESS στη μία πλευρά, ενώ η άλλη πλευρά έμεινε ανέπαφη. Μετά το χειρουργείο χορηγήθηκαν ενδορρινικά στεροειδή για 12 μήνες αμφοτερόπλευρα. Η αίσθηση της όσφρησης ελέγχθηκε σε κάθε πλευρά ξεχωριστά. Η όσφρηση βελτιώθηκε μετά τη θεραπεία με συστηματικά και τοπικά στεροειδή χωρίς περαιτέρω βελτίωση στη χειρουργημένη πλευρά. Η χειρουργική επέμβαση

είχε ένα επιπλέον ευεργετικό αποτέλεσμα στη ρινική απόφραξη και έκκριση το οποίο παρέμενε σε όλη την περίοδο της μελέτης. Παρόλα αυτά, το 25% των ασθενών ζήτησαν χειρουργική επέμβαση και στην ανεγχείρητη πλευρά. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται μετά τη θεραπεία με στεροειδή αν επιμένει η ρινική απόφραξη, αλλά όχι αν το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η υποσμία (Ib).

Στην προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη των Ragab και συν. που έχει ήδη περιγραφεί (536), τυχαιοποιήθηκαν 35 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες, οι οποίοι παρέμειναν συμπτωματικοί μετά από εντατική φαρμακευτική αγωγή διάρκειας 6 εβδομάδων. Κατά την παρακολούθηση τους στους 6 και 12 μήνες, βρέθηκε ότι και οι δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις παρουσίαζαν σημαντικά βελτιωμένες παραμέτρους, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ της φαρμακευτικής και της χειρουργικής αντιμετώπισης ($p < 0.05$), εκτός από το συνολικό ρινικό όγκο στον οποίο η χειρουργική επέμβαση παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση (Ib).

Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη συμπεριλήφθησαν 109 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και εκτεταμένη ρινική πολυποδίαση (587). Πενήντα τρεις ασθενείς έλαβαν από του στόματος prednisone για 2 εβδομάδες (30mg/ημέρα για 4 ημέρες και στη συνέχεια μείωση κατά 5 mg κάθε 2 μέρες) και 56 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επιπλέον ενδορρινικά για 12 μήνες budesonide. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν βάσει των ρινικών συμπτωμάτων, του μεγέθους των πολυπόδων και της ποιότητας ζωής σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο SF-36. Στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση σε όλες τις ενότητες του SF-36, στα ρινικά συμπτώματα και στο μέγεθος των πολυπόδων και στις δύο ομάδες ασθενών. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της ομάδας που υποβλήθηκε σε χειρουργική θεραπεία παρατηρήθηκε όσον αφορά τη ρινική απόφραξη, την απώλεια όσφρησης και το μέγεθος των πολυπόδων 6 μήνες μετά την τυχαιοποίηση, ενώ στους 12 μήνες η σημαντική βελτίωση παρέμενε μόνο στο μέγεθος των πολυπόδων (Ib).

Συμπέρασμα: Στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα, η κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία είναι το ίδιο δραστική με τη χειρουργική θεραπεία. Η χειρουργική των κόλπων πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη φαρμακευτική αγωγή.

7-4-3 Χειρουργικές μέθοδοι

7-4-3-1 Ενδορρινική vs. εξωτερικής προσπέλασης

Οι ενδορρινικές τεχνικές περιλαμβάνουν μεθόδους που πραγματοποιούνται διαμέσου των ρωθώνων, ανεξάρτητα από την έκταση της επέμβασης και τον τρόπο που επισκοπείται το χειρουργικό πεδίο. Σήμερα, οι ενδορρινικές μέθοδοι εκτελούνται κυρίως με τη χρήση ενδοσκοπίων. Η πιο συχνή εξωτερική προσπέλαση που εφαρμόζεται στη χειρουργική των κόλπων είναι η Caldwell-Luc με ή χωρίς δια-αντρική ηθμοειδεκτομή και σφηνοειδεκτομή και η μετωπηθμοειδεκτομή (transfacial frontoethmoidectomy). Σε μικρό αριθμό εργασιών συγκρίνονται τα αποτελέσματα των ενδορρινικών και εξωτερικών προσπελάσεων, αν και δεν διαφοροποιούν τους ασθενείς σε εκείνους με χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες και σε εκείνους με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες.

Οι Penttila και συν. τυχαιοποίησαν 150 ασθενείς αφού είχε αποτύχει η αντιβιοτική αγωγή και οι πλύσεις των ιγμορείων για τη θεραπεία χρόνιας ιγμορίτιδας είτε σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων (n=75) είτε σε εξωτερική προσπέλαση Caldwell-Luc (n=75). Αξιολογήθηκε το ποσοστό μεταβολής των scores των συμπτωμάτων προεγχειρητικά και ένα έτος μετά την επέμβαση (Ib). Η λειτουργική ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων ανέδειξε

σημαντική βελτίωση της ρινικής απόφραξης, της υποσμίας και της ρινόρροιας, αλλά όχι της προσωπαλγίας. Η συνολική αξιολόγηση των ασθενών και τα ποσοστά των επιπλοκών ήταν επίσης υπέρ της ενδοσκοπικής προσέγγισης (810, 811). Το δείγμα της μελέτης αξιολογήθηκε εκ νέου 5 έως 9 έτη αργότερα και το 85% των ασθενών απάντησε σε ένα ερωτηματολόγιο. Και στις δύο ομάδες ασθενών το 80% των ασθενών ήταν ασυμπτωματικοί ή σαφώς βελτιωμένοι (812). Παρόλα αυτά, το 23% των ασθενών της ομάδας της Caldwell-Luc επέμβασης ανέφερε μετεγχειρητικό άλγος παρειάς και παραισθησία, τα οποία είναι συχνές επιπλοκές σε αυτού του είδους την προσπέλαση (813). Οι Forsgren και συν. μελέτησαν την ιστοπαθολογία των δειγμάτων βλεννογόνου του ιγμορείου προεγχειρητικά και 1 έτος μετά την επέμβαση στους ασθενείς της εργασίας των Penttila και συν. και ανέφεραν ότι υπήρχε μια μεγαλύτερη μείωση των φλεγμονωδών παραμέτρων στο βλεννογόνο του ιγμορείου μετά την Caldwell-Luc (814).

Σε μία αναδρομική μελέτη οι Unlu και συν. επέλεξαν τυχαία 37 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Caldwell-Luc και 40 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδορρινική επέμβαση. Τα αποτελέσματα των επεμβάσεων αξιολογήθηκαν με τη χρήση ενδοσκόπησης και CT (815). Η CT ήταν φυσιολογική στο 12% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε Caldwell-Luc σε σύγκριση με το 75% των ασθενών που χειρουργήθηκαν ενδοσκοπικά. Κατά την ενδοσκόπηση το ποσοστό βατότητας του γναθιαίου “παραθύρου” ήταν 48% για την Caldwell-Luc και 86.7% για την ενδοσκοπική τεχνική. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν την ανωτερότητα της ενδορρινικής προσπέλασης (επίπεδο IV).

Οι Videler και συν. αντιμετώπισαν 23 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα που δεν ανταποκρίνονταν σε επαναλαμβανόμενες ενδορρινικές επεμβάσεις, Caldwell-Luc και εντατική φαρμακευτική αγωγή δια μέσου Caldwell-Luc προσπέλασης και αφαίρεσης του έσω τοιχώματος του ιγμορείου (573). Παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση στην πλειονότητα των ασθενών (επίπεδο IV).

7-4-3-1-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την ενδορρινική χειρουργική με την εξωτερική μετωποημοειδεκτομή ή την Caldwell-Luc σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες.

7-4-3-1-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Δεν βρέθηκαν μελέτες που να συγκρίνουν την ενδορρινική χειρουργική με την εξωτερική μετωποημοειδεκτομή. Σε αρκετές εργασίες ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες συγκρίνεται η ενδορρινική χειρουργική των κόλπων με την προσπέλαση κατά Caldwell-Luc. Στα πλαίσια του NHS R&D Health Technology Assessment Programme βρέθηκε μια συνολική βελτίωση των συμπτωμάτων περίπου 80% μετά από ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων και 43% έως 84% μετά από συμβατικές μεθόδους συμπεριλαμβανομένης της Caldwell-Luc. Η υποτροπή της νόσου ήταν 8% για τη FESS και 14% για την Caldwell-Luc (806).

Οι McFadden και συν. εκτίμησαν τα μακρόχρονα αποτελέσματα (μέχρι 11 έτη) σε 25 ασθενείς με εκτεταμένη πολυποδίαση και δυσανεξία ασπιρίνης. Δεκαέξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη ενδορρινική επέμβαση και 9 υποβλήθηκαν σε Caldwell-Luc με ριζική σφηνοημοειδεκτομή. Έξι από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν στην ενδορρινική επέμβαση χρειάστηκε να ξαναχειρουργηθούν με προσπέλαση Caldwell-Luc, ενώ κανένας από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωτερική προσπέλαση δεν χρειάστηκε να ξαναχειρουργηθεί (432).

Συμπέρασμα: Η μακρόχρονη υποχώρηση των συμπτωμάτων μπορεί να επιτευχθεί τόσο με ενδοσκοπική τεχνική όσο και με την Caldwell-Luc προσπέλαση, όμως τα αποτελέσματα

φαίνεται να είναι υπέρ των ενδοσκοπικών επεμβάσεων. Η προσπέλαση κατά Caldwell-Luc έχει τον κίνδυνο μετεγχειρητικού οιδήματος του προσώπου και τραυματισμού του υποκόγχιου νεύρου.

7-4-3-2 Συμβατικές ενδορρινικές μέθοδοι vs. λειτουργικής ενδορρινικής τεχνικής

Ο όρος συμβατική χειρουργική των κόλπων, περιλαμβάνει τις χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιούνταν πριν την ανάπτυξη και ευρεία εφαρμογή της λειτουργικής χειρουργικής των κόλπων. Περιλαμβάνει τις εξωτερικές προσπελάσεις, την πλύση του ιγμορείου, την απλή πολυεκτομή με βρόγχο, την κάτω ρινοαντροστομία και τη ριζική σφηνοθμοειδεκτομή με ή χωρίς εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης. Οι συμβατικές τεχνικές δεν ακολουθούν τις φυσιολογικές οδούς αερισμού των κόλπων και της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης όπως υπέδειξαν οι μελέτες του Messerklinger (816). Η αποκατάσταση του αερισμού και της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης με τη λειτουργική τεχνική μέσω των φυσικών στομιών, επιτρέπει την βελτίωση της κατάστασης του βλεννογόνου των κόλπων ο οποίος δεν αφαιρείται (817, 818). Συγχρόνως με την ανάπτυξη της λειτουργικής προσέγγισης αναπτύχθηκαν άκαμπτα ενδοσκόπια τα οποία βελτίωσαν την επισκόπηση κατά τη διάρκεια της ενδορρινικής επέμβασης. Η επαναστατική ιδέα της λειτουργικής ενδοσκοπικής χειρουργικής των κόλπων διαδόθηκε παγκόσμια λόγω της δουλειάς δύο καταξιωμένων χειρουργών του Stammberger και του Kennedy (819, 820). Σε δύο μελέτες συγκρίθηκε μία συμβατική τεχνική με τη λειτουργική επέμβαση των κόλπων σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες.

Σε μία προοπτική ελεγχόμενη μελέτη, οι Arnes και συν. πραγματοποίησαν μία κάτω ρινοαντροστομία στη μία πλευρά και μία μέση αντροστομία στην άλλη πλευρά, σε 38 ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από υποτροπιάζουσα οξεία ή χρόνια ιγμορίτιδα (821). Η πλευρά στην οποία γινόταν η μία ή άλλη επέμβαση ήταν τυχαία. Δεν βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά τα score των συμπτωμάτων και τα ακτινολογικά ευρήματα στις δύο πλευρές μετά από παρακολούθηση ενός έως 5 έτη (Ib).

Σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, 25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λειτουργική ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων συγκρίθηκαν με 25 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε συμβατική χειρουργική επέμβαση. Η συμβατική επέμβαση περιελάμβανε παρακέντηση του ιγμορείου, ενδορρινική ηθμοειδεκτομή και Caldwell-Luc. Η παρακολούθηση κυμάνθηκε από 15-33 μήνες (μέσος χρόνος 19 μήνες), στο τέλος της οποίας το 76% των ασθενών με τη FESS ανέφεραν πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων τους, 16% μερική ύφεση και 8% καμία βελτίωση σε σύγκριση με τα αντίστοιχα 60%, 16% και 24% ποσοστά των ασθενών της συμβατικής επέμβασης (822). Παρόλα αυτά, η μελέτη δε δίνει πληροφορίες για την ομοιογένεια των ομάδων των ασθενών, παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία στις χειρουργικές τεχνικές που εφαρμόστηκαν και δεν παρουσιάζει σωστή μέθοδο τυχαίοποίησης.

7-4-2-3-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Ογδόντα εννέα ασθενείς με χρόνια ιγμορίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες συμπεριλήφθηκαν σε μία προοπτική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (823). Πριν την εισαγωγή στη μελέτη οι ασθενείς είχαν λάβει αντιβιοτική αγωγή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Σαράντα πέντε ασθενείς υποβλήθηκαν στη συνέχεια μόνο σε πλύση των κόλπων, ενώ 44 ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλύση κόλπων και FESS. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν σε τακτική βάση για ένα χρόνο. Αναλύθηκαν τελικά 36 ασθενείς που έκαναν μόνο πλύσεις και 41 ασθενείς από την ομάδα «πλύση + FESS». Επανεπέμβαση χρειάστηκε σε 13 ασθενείς από την πρώτη ομάδα και 2 ασθενείς από τη 2^η ομάδα λόγω έλλειψης δραστηριότητας ($p < 0.001$). Επιπλέον, τα αποτελέσματα όσον αφορά την πυώδη έκκριση και την απώλεια όσφρησης έδειξαν

σημαντική βελτίωση στην ομάδα «πλύση + FESS» στον ένα χρόνο παρακολούθησης. Τα scores για τα άλλα συμπτώματα της κολπίτιδας δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (Ib).

7-4-3-2-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Κατά την αξιολόγηση του NHS R&D Health Technology Assessment Programme (806), η υποτροπή των πολύποδων βρέθηκε σε ποσοστό 28% μετά από λειτουργική ενδοσκοπική ηθμοειδεκτομή συγκρινόμενο με το 35% μετά από ενδορρινική πολυπεκτομή. Το ποσοστό των επιπλοκών ήταν 1,4% για τη FESS και 0,8% για τις συμβατικές μεθόδους.

Οι Hopkins και συν. ανέλυσαν 1848 ασθενείς με ρινικούς πολύποδες οι οποίοι αποτελούσαν υποομάδα των 3128 ασθενών που συμμετείχαν στον Εθνικό Συγκριτικό Έλεγχο Αποτελεσματικότητας των χειρουργικών επεμβάσεων για τη ρινική πολυποδίαση και ρινοκολπίτιδα (824). Οι συγγραφείς συνέκριναν το SNOT-20 συμπληρωμένο με 2 επιπλέον στοιχεία (SNOT- 22) μετά από απλή ενδοσκοπική πολυπεκτομή και μετά από περισσότερο εκτεταμένη ενδοσκοπική επέμβαση. Τα scores του SNOT δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων στους 12 και 36 μήνες παρακολούθησης. Επανεπέμβαση χρειάστηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα της απλής πολυπεκτομής στους 12 μήνες παρακολούθησης ($p=0.04$), αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν σημαντική στους 36 μήνες. Επίσης τα ποσοστά των επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά.

Συμπέρασμα: Η FESS είναι ανώτερη από τις περιορισμένες συμβατικές μεθόδους όπως η πολυπεκτομή και οι πλύσεις των κόλπων, αλλά η ανωτερότητα ως προς την κάτω αντροστομία ή τη συμβατική σφηνοειθμοειδεκτομή δεν έχει ακόμη αποδειχθεί.

7-4-3-3 Έκταση της επέμβασης

Η έκταση της επέμβασης μπορεί να ποικίλει από απλή εκτομή του ηθμοειδούς αγκίστρου μέχρι ριζική σφηνοηθμοειδεκτομή με εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης. Έχει ερευνηθεί η έκταση της επέμβασης σε ποικίλες παραμέτρους για ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες. Σε μία προοπτική μελέτη, 65 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν είτε σε περιορισμένη ενδορρινική λειτουργική επέμβαση (εκτομή ηθμοειδούς αγκίστρου) είτε σε εκτεταμένη λειτουργική επέμβαση περιλαμβάνοντας σφηνοειθμοειδεκτομή και ευρεία διάνοιξη του ρινομετωπιαίου κολπώματος (frontal recess). Η έκταση της νόσου ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν ήταν τα scores των συμπτωμάτων, τα scores της ρινοσκόπησης και ο χρόνος μεταφοράς της σακχαρίνης (825). Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στους 3,6 και 12 μήνες μετεγχειρητικής παρακολούθησης (Ib).

Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν ελάχιστα επεμβατική χειρουργική των κόλπων (MIST) βασισμένοι στην ιδέα ότι οι νοσούντες προθάλαμοι (prechambers) των κόλπων και όχι τα στενωμένα στόμιά τους, είναι η αιτία της χρόνιας φλεγμονής των κόλπων (826). Βασικά, τα στόμια των κόλπων αποκαλύπτονται με τη MIST, αλλά δεν διευρύνονται. Σε μία προοπτική, μη-ελεγχόμενη μελέτη οι Catalano και Roffman παρακολούθησαν 85 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα για μέσο χρόνο 24 μήνες. Οι μεταβολές του score του CSS χρησίμευσε ως παράμετρος αποτελέσματος και αναδείχθηκε σημαντική βελτίωση, παρόμοια με τις μελέτες που αφορούσαν FESS (IV).

Κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν τη μερική εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης για τη βελτίωση της χειρουργικής προσέγγισης (827), ενώ άλλοι προφυλάσσουν όσο γίνεται περισσότερο τη μέση ρινική κόγχη ως οδηγό σημείο για πιθανή μελλοντική επανεπέμβαση (817). Οι Giachi και συν. συμπεριέλαβαν σε μία αναδρομική αξιολόγηση 100 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε FESS και στους οποίους η μέση ρινική κόγχη είχε διατηρηθεί στη μία πλευρά, ενώ είχε μερικώς αφαιρεθεί από την άλλη πλευρά (828). Δεν βρέθηκαν διαφορές στις παραμέτρους που μελετήθηκαν μεταξύ των δύο πλευρών (Ib).

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη 1106 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με και χωρίς πολύποδες, υποβλήθηκαν σε παρόμοια λειτουργική ενδορρινική επέμβαση με (509 ασθενείς) και χωρίς (597 ασθενείς) μερική εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης (829). Η μερική εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης σχετίστηκε με λιγότερες συνέχειες ($p<0.05$) και λιγότερες επανεπεμβάσεις ($p<0.05$). Δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές που να οφείλονταν στη μερική εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης (Ib).

Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, πραγματοποιήθηκε αφαίρεση του ηθμοειδούς αγκίστρου σε 295 ασθενείς με χρόνια ιγμορίτιδα. Σε 140 ασθενείς δημιουργήθηκε ένα μεγάλο στόμιο (διάμετρος $>16\text{mm}$) μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, ενώ σε 140 ασθενείς δημιουργήθηκαν μικρά “παράθυρα” στο μέσο ρινικό πόρο (διάμετρος $<6\text{mm}$). Σε 170 ασθενείς δεν ήταν διαθέσιμη προεγχειρητική CT. Μετεγχειρητική παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε σε 133 (45%) ασθενείς 12 έως 38 μήνες μετά την επέμβαση. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν η υποκειμενική κρίση των ασθενών για τα συμπτώματά τους (απουσία, βελτίωση, χωρίς μεταβολή, επιδείνωση) και τα ενδοσκοπικά ευρήματα. Η υποχώρηση των συμπτωμάτων, τα ενδοσκοπικά ευρήματα και το μέγεθος του στομίου του ιγμορείου, δεν φάνηκε να εξαρτώνται από το μέγεθος του “παραθύρου” που δημιουργείται κατά την επέμβαση (830).

7-4-3-3-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν λιγότερο ή περισσότερο εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες.

7-4-3-3-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Σε 60 ασθενείς με χρόνια ιγμορίτιδα και ρινικούς πολύποδες αμφοτερόπλευρα, μελετήθηκε το ποσοστό βατότητας μετά από τη δημιουργία ενδοσκοπικά μεγάλης μέσης ρινοαντροστομίας από τη μία πλευρά, ενώ από την άλλη πλευρά πραγματοποιήθηκε μόνο εκτομή του ηθμοειδούς αγκίστρου. Η επιλογή της κάθε πλευράς ήταν τυχαία. Τα ποσοστά βατότητας ήταν σημαντικά υψηλότερα για την πλευρά με την ευρεία ρινοαντροστομία στους τρεις μήνες μετά την επέμβαση σε σχέση με την πλευρά όπου δεν είχε μεταβληθεί το μέγεθος του στομίου. Η διαφορά αυτή όμως δεν ήταν σημαντική 12 μήνες μετά την επέμβαση (IV).

Οι Jankowski και συν. μελέτησαν αναδρομικά μία σειρά 37 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και εκτεταμένη ρινική πολυποδίαση που υποβλήθηκαν σε FESS σε σύγκριση με 36 ασθενείς που είχαν παρόμοια έκταση της νόσου και είχαν υποβληθεί σε ριζική σφηνοηθμοειδεκτομή και εκτομή της μέσης ρινικής κόγχης (832). Η αξιολόγηση έγινε 5 χρόνια μετά την επέμβαση βάσει ερωτηματολογίου που αφορούσε τα ρινικά συμπτώματα, τον αριθμό των ασθενών που χρειάστηκαν εκ νέου επέμβαση και τα scores της ενδοσκόπησης σε μία τακτική επίσκεψη. Η ανταπόκριση στο ερωτηματολόγιο ήταν κάτω του 80% και διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Η ομάδα με τη ριζική επέμβαση παρουσίασε καλύτερα scores συμπτωμάτων, λιγότερες υποτροπές και καλύτερα ενδοσκοπικά scores κατά την επίσκεψη παρακολούθησης (IV).

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο, οι εκτεταμένες επεμβάσεις δεν φαίνεται να έχουν καλύτερα αποτελέσματα από τις περιορισμένες τεχνικές. Αν και δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη, συνήθως η έκταση της επέμβασης αντιστοιχεί στην έκταση της νόσου. Σε προηγούμενα μη χειρουργημένους ασθενείς συστήνεται συντηρητική επέμβαση.

7-4-3-4 Επανεπέμβαση (revision surgery)

Περίπου το 10% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη χειρουργική των κόλπων και τη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί και τελικά χρειάζονται δεύτερη χειρουργική

επέμβαση (833). Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε επανεπέμβαση συχνά ευρήματα αποτελούν η πλάγια μετατόπιση της μέσης ρινικής κόγχης, ο σχηματισμός συνεχειών και ουλών στο μέσο ρινικό πόρο, η μη πλήρης εκτομή του ηθμοειδούς αγκίστρου και η παραμονή ανέπαφων ηθμοειδών κυψελών (834-836). Προδιαθεσικοί παράγοντες για επανεπέμβαση αποτελούν οι πολλαπλές προηγούμενες επεμβάσεις, η εκτεταμένη πολυποδίαση, το βρογχικό άσθμα, η δυσανεξία στην ασπιρίνη και η κυστική ίνωση (793, 801, 837-840). Σημαντική είναι και η συμμετοχή στη φλεγμονή του υποκείμενου οστού (159). Οι Cohen και Kennedy έχουν πρόσφατα αναφέρει σημαντικές πληροφορίες για τις τεχνικές που απαιτούνται στις επανεπεμβάσεις (841). Μπορεί να απαιτείται μια πιο εκτεταμένη ενδοσκοπική επέμβαση ή ακόμη και εξωτερική προσπέλαση (573, 832, 842). Τα ποσοστά επιτυχίας της επανεπέμβασης της ενδοσκοπικής χειρουργικής αναφέρονται μεταξύ 50 και 70% (514, 838) (IV). Τα ποσοστά των επιπλοκών είναι υψηλότερα από ότι στις πρωταρχικές ενδοσκοπικές επεμβάσεις και είναι περίπου 1%, αλλά μπορεί να φτάσουν μέχρι και 7% (833, 840).

7-4-3-4-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Σε μία σειρά ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες, το 15% των επεμβάσεων ήταν επανεπεμβάσεις (805). Αυτοί οι ασθενείς παρουσίαζαν υψηλότερα scores στη CT πριν την αρχική επέμβαση, καθώς επίσης και πριν την επανάληψη της επέμβασης, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε πρώτη επέμβαση (IV). Οι McMains και Kountakis ανέφεραν σειρά 125 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση ενδορρινικής χειρουργικής κόλπων με χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον 2 χρόνια (839). Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν το SNOT-20 και τα scores της ενδοσκόπησης. Από αυτούς τους ασθενείς οι 66 έπασχαν από χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες. Αυτοί οι ασθενείς είχαν σημαντική βελτίωση των εξεταζόμενων παραμέτρων, συγκρίσιμη με εκείνη ασθενών που υποβάλλονταν σε πρώτη επέμβαση και αναφέρονται σε άλλες εργασίες (IV).

7-4-3-4-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Οι McMains και Kountakis δημοσίευσαν επίσης τα αποτελέσματα επανεπέμβασης σε 59 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες (839). Σύμφωνα και με τα αποτελέσματα του Εθνικού Συγκριτικού Ελέγχου (824) και τη συγκριτική μελέτη των Deal και συν. (793), οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες είχαν χαμηλότερα scores στο SNOT προεγχειρητικά (λιγότερο σοβαρά συμπτώματα), περισσότερες προηγούμενες επεμβάσεις και υψηλότερο score στη CT προεγχειρητικά από ότι οι ασθενείς χωρίς πολύποδες. Παρόλα αυτά η βελτίωση των παραμέτρων που αξιολογήθηκαν μετά την επανεπέμβαση ήταν σημαντική και συγκρίσιμη με τη βελτίωση των ασθενών χωρίς πολύποδες.

Συμπέρασμα: Η ενδορρινική επανεπέμβαση στους παραρρινίους κόλπους ενδείκνυται μόνο όταν η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι ικανοποιητικά δραστική. Αξιόλογη βελτίωση των συμπτωμάτων γενικά παρατηρείται τόσο στους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες, όσο και σε εκείνους χωρίς πολύποδες, αν και η βελτίωση είναι μικρότερη από ότι στην αρχική επέμβαση. Τα ποσοστά επιπλοκών και υποτροπής είναι γενικά υψηλότερα από ότι στην αρχική επέμβαση. Κάποιοι ασθενείς συνεχίζουν να υποφέρουν από συμπτώματα χρόνιας ρινοκολπίτιδας μετά από αρκετές εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Οι CT αναδεικνύουν σε αυτές τις περιπτώσεις ένα εκτεταμένα χειρουργημένο σύστημα παραρρινίων με μεταβολές του βλεννογόνου που υπέρκεινται σε υπέρπυκνα οστικά όρια. Σαν γενικός κανόνας, δεν υπάρχει ένδειξη για επανεπέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς.

7-4-3-5 Εργαλεία

Τα τελευταία χρόνια ένας μεγάλος αριθμός εργαλείων έχει δημιουργηθεί για τη χειρουργική των κόλπων. Οι κόπτουσες λαβίδες επιτρέπουν τον έλεγχο της εκτομής βλεννογόνου και βοηθούν στην αποφυγή σκισίματος του. Τα “powered” εργαλεία βοηθούν την ελεγχόμενη εκτομή, ειδικά σε περίπτωση μεγάλων ρινικών πολυπόδων. Η συνεχόμενη αναρρόφηση/καταιονισμός του microdebrider βελτιώνει την ορατότητα στο χειρουργικό πεδίο. Επιπλέον, τα lasers έχουν χρησιμοποιηθεί για εκτομές βλεννογόνου και εξαίρεση οστικών δομών. Σε σχέση με τον αριθμό των εργαλείων που έχουν δημιουργηθεί, υπάρχει ένας μικρός αριθμός συγκριτικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί και σε αυτές δεν διαφοροποιούνται οι ασθενείς ανάλογα με την παρουσία ή όχι πολυπόδων.

7-4-3-6 Κόπτοντα εργαλεία

Σε μία προοπτική, διπλή, τυφλή μελέτη, 100 συνεχόμενοι ασθενείς παρακολουθήθηκαν μετά από ενδοσκοπική χειρουργική παραρρινίων (843). Κόπτουσες λαβίδες χρησιμοποιήθηκαν τυχαία στη μία πλευρά, ενώ στην άλλη πλευρά χρησιμοποιήθηκαν μη-κόπτοντα εργαλεία. Ένα χρόνο μετεγχειρητικά, αξιολογήθηκαν για τις δύο πλευρές τα συμπτώματα (κεφαλαλγία, αίσθημα πίεσης στο ιγμόρειο, ρινική απόφραξη και εκκρίσεις), καθώς και τα ενδοσκοπικά ευρήματα (έκκριση, πύον, κρούστες, αίμα, οίδημα, πολύποδες και συνέχειες). Και οι δύο τύποι εργαλείων εμφάνισαν ικανοποιητικές συνθήκες επούλωσης. Δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στα συμπτώματα και το score της ενδοσκόπησης μεταξύ των δύο ειδών εργαλείων (Ib).

7-4-3-7 Powered εργαλεία

Τα microdebriders αρχικά δημιουργήθηκαν για την αρθροσκοπική χειρουργική. Κόβοντας και αφαιρώντας μόνο ιστό, ο οποίος αναρροφάται από το άνοιγμα της λαβής, ενώ το αίμα και τα ιστικά debris απομακρύνονται με καταιονισμό/αναρρόφηση, προσφέρουν εξαιρετικό έλεγχο και ακρίβεια εκτομής των μαλακών ιστών (844).

Σε μία αναδρομική μελέτη, μία ομάδα 250 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση με microdebrider συγκρίθηκε με μία ομάδα 225 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική με συμβατικά εργαλεία (845). Ο χωρισμός των ασθενών στις δύο ομάδες δεν ήταν τυχαίος και η πλειοψηφία των ασθενών που υποβλήθηκαν στην ενδοσκοπική χειρουργική με συμβατικά εργαλεία χειρουργήθηκαν νωρίτερα στη μελέτη. Η χρήση του microdebrider ανέδειξε ταχύτερη επούλωση και λιγότερο σχηματισμό κρουστών, καθώς και λιγότερη αιμορραγία, λιγότερες συνέχειες, πλάγια μετατόπιση της μέσης ρινικής κόγχης και εκ νέου αποκλεισμού των στομιών των κόλπων (IV).

Σε μία προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη, 24 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χειρουργήθηκαν με τη χρήση microdebrider στη μία πλευρά και με συμβατικά εργαλεία στην άλλη πλευρά (846). Οι συγγραφείς δεν στάθηκε δυνατό να αναδείξουν κάποιο πλεονέκτημα της χρήσης microdebrider έναντι των συμβατικών εργαλείων (Ib).

Οι Hackman και Ferguson ανασκόπησαν τις θετικές και αρνητικές ιστικές επιδράσεις ως συνέπεια της χρήσης powered εργαλείων (844). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι τα microdebriders θα συνεχίσουν να προωθούν την ενδοσκοπική χειρουργική, παρέχοντας καθαρότερο χειρουργικό πεδίο και προκαλώντας λιγότερο ιστικό τραύμα σε έμπειρα χέρια. Παρόλα αυτά, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε επίσης τη σοβαρότητα των επιπλοκών, όταν π.χ. περιεχόμενα του κόγχου ή του κρανίου αναρροφώνται γρήγορα από τα powered εργαλεία.

7-4-3-8 Laser

Σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα της χρήσης holmium-YAG κατά τη διάρκεια ESS σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (847). Η μία

πλευρά χειρουργήθηκε με συμβατικά εργαλεία και η άλλη με τη χρήση laser προς χάριν της τυχαιοποίησης. Η χρήση του holmium-YAG οδήγησε σε σημαντικά λιγότερη απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της επέμβασης και λιγότερες κρούστες από ότι η συμβατική ESS, αλλά τα μακρόχρονα υποκειμενικά αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μεθόδων (Ib).

Σε ένα παρόμοιο πειραματικό μοντέλο, η εφαρμογή KTP lasers κατά τη διάρκεια ESS μελετήθηκε σε 24 ασθενείς (848). Η μία πλευρά χειρουργήθηκε με συμβατικά εργαλεία και η άλλη με τη χρήση laser. Καταγράφηκαν τα συμπτώματα των ασθενών με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου προεγχειρητικά καθώς και μετεγχειρητικά στις εβδομάδες 1, 4, 12 και 24. Από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της επούλωσης, το οίδημα ήταν προεξάρχον στην πλευρά του laser, ενώ στην πλευρά των συμβατικών εργαλείων σημαντική ήταν η δημιουργία κρουστών. Συνολικά η FESS υποβοηθούμενη με KTP laser ήταν το ίδιο δραστική όσο και η συμβατική FESS. Τα μειονεκτήματα της χρήσης του KTP laser είναι κυρίως το κόστος και η μεγαλύτερη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (Ib).

Συμπέρασμα: Η υποβοηθούμενη με laser ενδορρινική χειρουργική, τα powered εργαλεία ή οι κόπτουσες λαβίδες προσφέρουν κάποια πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών τεχνικών, όμως σχετίζονται με κάποιους ειδικούς κινδύνους. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει ένδειξη ότι βελτιώνουν τα αποτελέσματα της χειρουργικής των κόλπων.

7-5 Η επίδραση της ηλικίας και των συνοδών νοσημάτων στα αποτελέσματα της χειρουργικής των κόλπων

7-5-1 Χειρουργική των κόλπων στην τρίτη ηλικία

Προηγούμενη έρευνα κατατάσσει τη ρινοκολπίτιδα ως την έκτη πιο συχνή χρόνια πάθηση στους ηλικιωμένους ασθενείς, με συχνότητα μεγαλύτερη από του καταρράκτη, του σακχαρώδη διαβήτη και γενικά των προβλημάτων όρασης (849). Σε μία μελέτη αξιολογήθηκαν με τη χρήση του SNOT-20, 56 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα ηλικίας από 61 έως 80 ετών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε FESS (849). Τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με αναφορές από νεότερους πληθυσμούς ασθενών και δεν καταγράφηκε κάποια σοβαρή επιπλοκή (IV). Σε μία αναδρομική μελέτη ελεγχόμενη μελέτη συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της FESS σε 46 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα ηλικίας >65 ετών με τα αποτελέσματα της FESS σε 522 ασθενείς ηλικίας 18-64 ετών (850). Στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών οι επιπλοκές ήταν σημαντικά περισσότερες από ότι στην ομάδα των νεότερων ασθενών. Ειδικά, οι επιπλοκές από τους κόγχους παρατηρήθηκαν συχνότερα στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (III). Οι Jiang και Su συνέκριναν αναδρομικά τα ποσοστά επιπλοκών σε 171 ηλικιωμένους ασθενείς (>65 ετών) με χρόνια ρινοκολπίτιδα με 837 ενήλικες ασθενείς και 104 ασθενείς <16 ετών. Βρήκαν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνιζαν ένα δυσανάλογα μεγάλο ποσοστό εγχειρητικών επιπλοκών. Τα αποτελέσματα της επέμβασης ήταν παρόμοια και στις τρεις ηλικιακές ομάδες (851).

Συμπέρασμα: Η χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι συχνή πάθηση μεταξύ των ηλικιωμένων. Τα αναφερόμενα αποτελέσματα της χειρουργικής των κόλπων δε διαφέρουν από εκείνα των νεότερων ασθενών. Παρόλα αυτά, σε δύο μελέτες βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά χειρουργικών επιπλοκών. Επιπλέον, η γενική αναισθησία ενέχει μεγαλύτερους κινδύνους για τους ηλικιωμένους ασθενείς και η δυνατότητα ανάρρωσης από μία σοβαρή χειρουργική επιπλοκή όπως π.χ. διαφυγή ENY μπορεί να είναι επηρεασμένη.

7-5-1-1 Άσθμα

Το βρογχικό άσθμα συχνά σχετίζεται με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες και μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της χειρουργικής των παραρρινίων. Ο Kennedy έχει αναφέρει μια τάση σοβαρότερης νόσου των παραρρινίων σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και συνοδό άσθμα (χωρίς δυσανεξία στην ασπιρίνη) (514). Κλινικά, οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα, ρινικούς πολύποδες και άσθμα έχουν υψηλότερα scores στη CT, πιο σοβαρή ρινική απόφραξη και υποσμία και πιο σοβαρού βαθμού άσθμα, ενώ οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες και άσθμα εμφανίζουν πιο σοβαρή κεφαλαλγία και οπισθορρινική έκκριση (852). Οι μελέτες της επίδρασης του άσθματος στα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (853).

Το συνυπάρχον άσθμα είχε συσχετιστεί με χειρότερα μετεγχειρητικά ενδοσκοπικά ευρήματα σε δύο αναδρομικές μελέτες (801, 802), αλλά δεν είχε ανεξάρτητη επίδραση σε κανένα άλλο αποτέλεσμα που αξιολογήθηκε (IV).

Τα scores των συμπτωμάτων βελτιώθηκαν σημαντικά μετεγχειρητικά τόσο σε ασθματικούς ασθενείς (n=21), όσο και σε μη-ασθματικούς ασθενείς (n=77), αλλά οι ασθματικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χειρότερα μετεγχειρητικά ενδοσκοπικά αποτελέσματα. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τις άλλες παραμέτρους (854) (IV).

Σε 3 άλλες μελέτες για διάφορους δείκτες επιτυχίας της χειρουργικής επέμβασης, το άσθμα δεν είχε ανεξάρτητη επίδραση στα αποτελέσματα (514, 802, 855).

7-5-1-1-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Το άσθμα συχνά συνυπάρχει σε ασθενείς με ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες. Σε μία αναδρομική αξιολόγηση, 13 από 73 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα έπασχαν επιπλέον από άσθμα. Παρόλα αυτά το συνυπάρχον άσθμα σε αυτή τη μελέτη δε φάνηκε να επιδρά στα αποτελέσματα της επέμβασης στους κόλπους (805). Οι Dunlop και συν. παρακολούθησαν μετεγχειρητικά την πορεία 50 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και βρογχικό άσθμα (852). Από αυτούς τους ασθενείς οι 16 δεν είχαν ρινικούς πολύποδες και η ρινοκολπίτιδα τους βελτιώθηκε σημαντικά μετά τη χειρουργική των κόλπων (IV).

7-5-1-1-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Σε μία προοπτική μελέτη, 79 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων για χρόνια ρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες (853). Σε μία υπο-ομάδα 22 ασθενών με συνοδό άσθμα, παρουσιάστηκαν περισσότερες υποτροπές και μικρότερη βελτίωση στο score των συμπτωμάτων (IV). Στη μελέτη των Dunlop και συν. που αναφέρθηκε παραπάνω (852), οι 34 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα, πολύποδες και συνοδό άσθμα, παρουσίασαν βελτίωση των συμπτωμάτων τους από τους κόλπους ένα χρόνο μετά την επέμβαση (IV).

Συμπέρασμα: Μέχρι τώρα, δεν υπάρχει ένδειξη ότι οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα ωφελούνται λιγότερο από τη χειρουργική των κόλπων, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς άσθμα.

7-5-2 Επίδραση της χειρουργικής των κόλπων στο βρογχικό άσθμα

Η συχνότητα της αναφοράς ρινοκολπίτιδας από ασθματικούς ασθενείς έχει αξιολογηθεί πρόσφατα με τη χρήση δεδομένων από 2 μεγάλες μελέτες άσθματος (856). Η αναφορά της ρινοκολπίτιδας από τους ίδιους τους ασθενείς σχετίστηκε με βρογχικό άσθμα στο 70% από τους 2500 συμμετέχοντες στη μελέτη. Οι ασθενείς με άσθμα και συνοδό ρινοκολπίτιδα είχαν περισσότερες εξάρσεις άσθματος, σοβαρότερα συμπτώματα άσθματος, σοβαρότερου βαθμού

βήχα και χειρότερη ποιότητα ύπνου. Οι Lund (857) και Scadding (858) διερεύνησαν το ρόλο της επέμβασης στους κόλπους και της φαρμακευτικής αγωγής της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στη μεταβολή της πορείας του βρογχικού άσθματος. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η επέμβαση στους κόλπους και η φαρμακευτική αγωγή για χρόνια ρινοκολπίτιδα παρουσιάζει ευεργετικό αποτέλεσμα στην πορεία του βρογχικού άσθματος. Σχετικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν αργότερα υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Παρόλα αυτά για μία ακόμη φορά οι συγγραφείς δεν διαχώρισαν τους ασθενείς με πολύποδες, από εκείνους χωρίς πολύποδες.

Σε μία ανάλυση των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της λειτουργικής ενδοσκοπικής χειρουργικής των κόλπων, 72 (από 120) ασθενείς απάντησε σε ένα ερωτηματολόγιο. Αξιολογήθηκε μία υπο-ομάδα 30 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα (859). Σε μέσο χρόνο 6,5 έτη μετά την επέμβαση, από την πλειονότητα των ασθενών αναφέρθηκαν βελτίωση των συμπτωμάτων του άσθματος, λιγότερες κρίσεις άσθματος, λιγότερη χρήση εισπνεόμενων και από του στόματος στεροειδών (IV).

Οι Park και συν. αξιολόγησαν αναδρομικά με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου, τα δεδομένα από μία υπο-ομάδα 79 ασθενών με άσθμα (από 134 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση στους κόλπους) (860). Βελτίωση του άσθματος διαπιστώθηκε στο 80% των ασθενών (IV).

Σε μία ελεγχόμενη μελέτη, 15 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων και 6 ασθενείς οι οποίοι αρνήθηκαν επέμβαση αντιμετωπίστηκαν μόνο με ρινικά στεροειδή (861). Οι συγγραφείς συνέκριναν τη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) και τη χρήση στεροειδών 6 μήνες προ- και μετεγχειρητικά. Στους χειρουργημένους ασθενείς η μέση τιμή της PEF βελτιώθηκε 98 ± 45 l/min ($p < 0.005$), ενώ δε βρέθηκε διαφορά στους ασθενείς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή. Η χρήση από του στόματος στεροειδών μειώθηκε σε 7 χειρουργημένους ασθενείς, παρέμεινε αμετάβλητη σε 2 και αυξήθηκε σε 2 ασθενείς, ενώ δεν ήταν απαραίτητη πριν και μετά το χειρουργείο σε 4 ασθενείς (IV).

Σε μία αναδρομική ανάλυση συμπεριλήφθησαν τα ιατρικά ιστορικά 13 ασθενών με χρόνια βρογχικό άσθμα που υποβλήθηκαν σε FESS και έλαβαν εντατική αγωγή για το άσθμα πριν και μετά την επέμβαση (μέσος χρόνος: 19,3 μήνες πριν και 33,1 μήνες μετά). Τα αποτελέσματα συμπεριλάμβαναν τα προ- και μετεγχειρητικά μέσα scores των συμπτωμάτων του άσθματος, scores της χρήσης αγωγής, αποτελέσματα πνευμονικών λειτουργικών δοκιμασιών, επισκέψεις στα τμήματα των επειγόντων περιστατικών και νοσηλείες λόγω άσθματος (862). Μετά τη FESS δεν υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά στα μέσα scores των συμπτωμάτων του άσθματος, στα scores χρήσης φαρμακευτικής αγωγής για το άσθμα, στα αποτελέσματα των πνευμονικών λειτουργικών δοκιμασιών, στις επισκέψεις στα τμήματα των επειγόντων περιστατικών και στις εισαγωγές στο νοσοκομείο (IV).

Σε μία μελέτη σειράς ασθενών, συμπεριλήφθησαν 50 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και συνυπάρχον άσθμα (852). Δώδεκα μήνες μετά την ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων, 40% παρατήρησε βελτίωση του άσθματος, 545 ανέφερε ότι δεν υπήρξε καμία διαφορά και 6% ανέφερε ότι το άσθμα τους χειροτέρευσε. Το 20% των ασθενών μείωσε τα εισπνεόμενα στεροειδή, ενώ το 64% συνέχισε μετεγχειρητικά να λαμβάνει την ίδια δόση που λάμβανε προεγχειρητικά. Παρόλα αυτά, η κατανάλωση από του στόματος στεροειδών μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.001$) και οι εισαγωγές στο νοσοκομείο ήταν λιγότερο συχνές στο χρόνο μετά την επέμβαση από ότι στο χρόνο πριν την επέμβαση ($p < 0.025$) (IV).

Οι Dhong και συν. παρακολούθησαν την κλινική πορεία 19 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ESS για τη ρινοκολπίτιδα (863). Παρατήρησαν μια σημαντική βελτίωση στα ημερήσια και νυκτερινά συμπτώματα του

άσθματος, καθώς και στα scores της αγωγής του άσθματος. Οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες δεν μεταβλήθηκαν (IV).

Οι Ragab και συν. ανέφεραν μία προοπτική αξιολόγηση μίας υπο-ομάδας 43 ασθματικών ασθενών (864), οι οποίοι συμμετείχαν σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισης της επίδρασης της χειρουργικής των κόλπων και της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με και χωρίς πολύποδες (865). Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν τα συμπτώματα του άσθματος, ο έλεγχος, ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο 1 sec (FEV1), η μέγιστη ροή, το εκπνεόμενο οξείδιο του αζώτου, η φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε και οι νοσηλείες στους 6 και 12 μήνες από την έναρξη της μελέτης. Η φαρμακευτική αγωγή ήταν ανώτερη της χειρουργικής επέμβασης στους ασθενείς με πολύποδες όσον αφορά τη μείωση του εκπνεόμενου οξειδίου του αζώτου και την αύξηση του FEV1. Δύο ασθενείς παρατήρησαν χειροτέρευση του άσθματος μετεγχειρητικά. Η θεραπεία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας, φαρμακευτική ή χειρουργική, ωφελεί το συνοδό άσθμα. Όταν συνυπάρχουν πολύποδες η βελτίωση είναι μεγαλύτερη με τη φαρμακευτική αγωγή (Ib).

Αν και το άσθμα συνοδεύει τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με και χωρίς πολύποδες, αρκετές μελέτες εστιάζουν την επίδραση της χειρουργικής επέμβασης των κόλπων στον κατώτερο αεραγωγό σε ασθενείς με πολύποδες. Εβδομήντα εννέα ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων λόγω χρόνιας ρινοκολπίτιδας, στα πλαίσια μίας προοπτικής ανάλυσης αποτελεσμάτων (853). Είκοσι οκτώ ασθενείς με συμπτώματα άσθματος εκτιμήθηκαν πριν και μετά την επέμβαση, με τη χρήση της μέγιστης ροής (peak flow) και των scores της φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση των συμπτωμάτων άσθματος, της μέγιστης ροής και των scores της αγωγής (IV).

Οι Palmer και συν. ανασκόπησαν αναδρομικά τα στοιχεία μίας υπο-ομάδας 15 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα εξαρτώμενο από στεροειδή, από μία ομάδα 75 συνεχόμενων ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων (866). Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν ο αριθμός των ημερών και η συνολική δόση από του στόματος prednisone και αντιβιοτικών, ένα χρόνο πριν και ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Δεκατέσσερις ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη παρουσίασαν μείωση των αναγκών τους σε prednisone βάσει του συνολικού αριθμού αγωγής (προεγχειρητικά 84 vs. μετεγχειρητικά 63 ημέρες ($p < 0.0001$)). Μετεγχειρητικά, οι ασθενείς χρειάζονταν κατά μέσο όρο 1300 mg λιγότερη prednisone ($p < 0.033$). Τα αντιβιοτικά επίσης μειώθηκαν ($p < 0.045$) με μέση χρήση εννέα εβδομάδων προεγχειρητικά vs. επτά εβδομάδων μετεγχειρητικά (IV).

Σε μία προοπτική μελέτη οι Lamblin και συν., συμπεριέλαβαν 46 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα, πολύποδες και συνυπάρχον βρογχικό άσθμα ($n=16$) ή μη συμπτωματική βρογχική υπεραντιδραστικότητα ($n=30$). Οι παράμετροι αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης (T0), ένα έτος μετά (T1) και 4 χρόνια μετά (T2) και περιελάμβαναν τα scores των συμπτωμάτων, διάφορες τιμές της σπιρομέτρησης και το βρογχικό ερεθισμό/ πρόκληση με carbachol (867). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά ρινικά στεροειδή επί 6 εβδομάδες (beclomethasone 600μg/d). Δεκαοκτώ ασθενείς θεραπεύτηκαν επιτυχώς με τα ρινικά στεροειδή και συνέχισαν με φαρμακευτική αγωγή κατά της χρόνιας ρινοκολπίτιδας, χωρίς να υποβληθούν σε επέμβαση. Σε 28 ασθενείς που δεν βελτιώθηκαν με τα ρινικά στεροειδή, πραγματοποιήθηκε ενδορρινική σφηνοηθμοειδεκτομή σε συνδυασμό με τη συνεχιζόμενη αγωγή με ρινικά στεροειδή. Κατά την έναρξη της μελέτης (T0), τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στα στεροειδή και εκείνων που δεν ανταποκρίθηκαν-συμπεριλαμβανομένης της συχνότητας της τριάδας του Samter- δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές. Παρά τη συνδυασμένη χειρουργική και φαρμακευτική αγωγή, οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα ρινικά στεροειδή παρουσίασαν σημαντική μείωση στις τιμές της

σπιρομέτρησης στο T1 ($p < 0.05$) και T2 ($p < 0.0005$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στα ρινικά στεροειδή. Κατά τη διάρκεια της 4χρονης παρακολούθησης, η βρογχική υπεραντιδραστικότητα δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Δεν σημειώθηκαν αλλαγές στα πνευμονικά συμπτώματα και/ή τη σοβαρότητα του άσθματος.

Συμπέρασμα: Δεν έχει γίνει ακόμη ξεκάθαρη η επίδραση της χειρουργικής επέμβασης για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα στο συνυπάρχον άσθμα. Σε εργασίες που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, έχουν αναφερθεί θετικές επιδράσεις της χειρουργικής θεραπείας της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στο συνοδό άσθμα, αλλά το επίπεδο απόδειξης είναι χαμηλό.

7-5-2-1 Δυσανεξία ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA)

Η δυσανεξία στα παράγωγα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος όπως η ασπιρίνη ή τα NSAIDS συχνά αναφέρεται ως η τριάδα του Samter και χαρακτηρίζεται από βρογχικό άσθμα, ευαισθησία στην ασπιρίνη και χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες. Η πλειονότητα των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και δυσανεξία στην ασπιρίνη παρουσιάζουν διάχυτη και εκτεταμένη ρινοκολπίτιδα (514). Σε μία παλιά εργασία αναφέρονται φτωχά αποτελέσματα σε 11 ασθενείς με δυσανεξία ASA, σε σύνολο 120 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση παραρρινίων (514). Παρόλα αυτά όταν γίνεται διαχωρισμός όσον αφορά την έκταση της νόσου, η δυσανεξία ASA δεν επηρέασε δυσμενώς το αποτέλεσμα. Σε πιο πρόσφατες εργασίες η δυσανεξία ASA βρέθηκε σταθερά να επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα της χειρουργικής των κόλπων.

Σε μία μελέτη σειράς ασθενών, παρακολούθηθηκαν μετεγχειρητικά 80 ασθενείς με δυσανεξία ASA και με εκτεταμένους πολύποδες (στους περισσότερους) (868). Σε περισσότερο από το 80% τα συμπτώματα από τους κόλπους και η σοβαρότητα του άσθματος βελτιώθηκαν. Πριν το χειρουργείο περισσότεροι από 30% ήταν εξαρτώμενοι από στεροειδή λόγω του άσθματος, ενώ μετεγχειρητικά το ποσοστό αυτό μειώθηκε σε 10%. Παρόλα αυτά μία σημαντική επίπτωση επανεπέμβασης παρατηρήθηκε σε αυτήν την ομάδα ασθενών (IV).

Ένας υψηλότερος αριθμός επαναλαμβανόμενων επεμβάσεων παρατηρήθηκε επίσης σε μία αναδρομική μελέτη (869) στην οποία συμμετείχαν 18 ασθενείς με και 22 ασθενείς χωρίς δυσανεξία ASA (IV).

Σε μία αναδρομική ανασκόπηση αξιολογήθηκαν 17 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ESS με ρινικούς πολύποδες και άσθμα εξαρτώμενο από στεροειδή με ή χωρίς ευαισθησία στην ασπιρίνη και με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης 1 χρόνο μετεγχειρητικά (870). Εννέα ασθενείς παρουσίαζαν δυσανεξία ASA και 8 όχι. Και στους 17 ασθενείς βελτιώθηκαν σημαντικά τα προεγχειρητικά scores κατά Lund-Mackay ($p < 0.001$), η FEV1 ($p < 0.05$) και η χρήση συστηματικών στεροειδών ($p < 0.05$). Σε αντίθεση με τους ανθεκτικούς ASA ασθενείς, οι 9 ασθενείς με δυσανεξία ASA δεν είχαν σημαντική βελτίωση στη μετεγχειρητική FEV1 και στα συμπτώματα από τους κόλπους (IV).

Σε μία πολυπαραγοντική ανάλυση ποικίλων δεικτών, παρακολούθηθηκαν 119 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα για 1,4 \pm 0,35 χρόνια μετά την επέμβαση στους κόλπους. Η δυσανεξία ASA ήταν η μόνη συνοδός κατάσταση η οποία επιδείνωνε σημαντικά τα αποτελέσματα (519).

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και δυσανεξία ASA έχουν την τάση να πάσχουν από πιο εκτεταμένη νόσο των κόλπων. Ωφελούνται από τη χειρουργική των κόλπων, αλλά σε μικρότερο βαθμό από ότι οι ασθενείς χωρίς δυσανεξία ASA. Επιπλέον, εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών και υποβάλλονται συχνότερα σε επανεπεμβάσεις.

7-5-2-2 Αλλεργία και ατοπία

Στις περισσότερες σειρές η διάγνωση της αλλεργίας βασιζόταν μόνο στην παρουσία μιας θετικής δερματικής δοκιμασίας prick και/ή στον καθορισμό των ειδικών IgE. Αυτά υποδεικνύουν ατοπία, αλλά μπορεί να μην είναι επαρκή ώστε να διαγνώσουν αλλεργική ρινίτιδα (AR) και κυρίως την εμμένουσα AR (871). Οι Walker και συν. συνδύασαν σε μία cohort μελέτη 19,186 άτομα χωρίς ωτορινολαρυγγολογική νόσο οι οποίοι εγγράφηκαν το 1988 στο US Navy Aviation Medical Data Retrieval System, με 678 άτομα τα οποία έπασχαν από AR ως τη μόνη ωτορινολαρυγγολογική νόσο (872). Κατά την περίοδο από το 1990 έως 1995 βρέθηκαν ιατρικοί φάκελοι 465 ασθενών με AR και 12,628 από την ομάδα ελέγχου. Η συχνότητα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στην ομάδα με AR ήταν 5/465 σε σύγκριση με 30/12,628 στην ομάδα ελέγχου (αναλογία κινδύνου 4.5, 95% CI 1.7 έως 11.6). Η αναφερόμενη συχνότητα της ατοπίας στους ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα ποικίλει μεταξύ 50% και 80%, η οποία είναι υψηλότερη από ότι στο γενικό πληθυσμό. Η χρόνια ρινοκολπίτιδα στους ατοπικούς ασθενείς φαίνεται να είναι πιο σοβαρή (60, 873-878). Η ατοπία σχετίζεται με την ίδια συχνότητα με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με και χωρίς πολύποδες (879). Σε ασθενείς με θετικές prick δοκιμασίες στα ακάρεα της οικιακής σκόνης, τα παθολογικά ευρήματα στη CT ήταν σημαντικά συχνότερα, από ότι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου με αρνητικές prick δοκιμασίες (880).

Σε διάφορες μελέτες όπου δε διαφοροποιείται η χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες, η ατοπία φαίνεται να σχετίζεται με τα αποτελέσματα της χειρουργικής των παραρρινίων. Σε μία αναδρομική μελέτη φάνηκε να σχετίζεται με μικρότερη βελτίωση των συμπτωμάτων (801), ενώ σε κάποια άλλη δεν είχε επίδραση στα προ- και μετεγχειρητικά ευρήματα της CT και της ενδοσκόπησης ή στα scores της ποιότητας ζωής (803).

Παρόλα αυτά η αντιαλλεργική θεραπεία φαίνεται να αντισταθμίζει τα πιθανά μειονεκτήματα της χειρουργικής των κόλπων σε αλλεργικούς ασθενείς. Οι Nishioka και συν. συνέκριναν τη μετεγχειρητική βατότητα της μέσης ρινοαντροστομίας, το σχηματισμό συνεχειών στο μέσο ρινικό πόρο και την υποτροπή πολύποδων σε 211 μη-αλλεργικούς ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και 72 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα οι οποίοι θεωρήθηκαν αλλεργικοί βάσει του ιστορικού, των δερματικών δοκιμασιών prick και των ειδικών IgE (879). Από τους 72 αλλεργικούς ασθενείς, οι 66 έλαβαν ειδική ανοσοθεραπεία πριν ή μετά τη χειρουργική επέμβαση. Οι αλλεργικοί ασθενείς παρουσίασαν μια σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπιάζουσας κολπίτιδας, η οποία μπορούσε να μειωθεί με την ανοσοθεραπεία. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι αλλεργικοί ασθενείς όταν αντιμετωπιστούν με χειρουργική θεραπεία και συμπληρωματική ανοσοθεραπεία έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα με τους μη-αλλεργικούς, ενώ η χειρουργική επέμβαση ως μόνη θεραπεία στους αλλεργικούς έχει χειρότερα αποτελέσματα (IV).

Παρομοίως, η ανοσοθεραπεία και η φαρμακευτική αλλεργική θεραπεία πριν το χειρουργείο βελτίωσε την επιτυχία της επέμβασης σε παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης από 64% στο 84% ($p=0.022$) (881), φτάνοντας έτσι στα ποσοστά επιτυχίας που παρουσιάζουν παιδιά χωρίς αλλεργία (IV).

Αυτό το εύρημα αναφέρθηκε νωρίτερα και από τους Schlenter και Mann, οι οποίοι αντιμετώπισαν χειρουργικά 31 αλλεργικούς και 34 μη αλλεργικούς ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (882). Από τους 31 αλλεργικούς ασθενείς, οι 15 έλαβαν ειδική ανοσοθεραπεία. Το χειρουργικό αποτέλεσμα ήταν συγκρίσιμο για τους μη αλλεργικούς και τους αλλεργικούς ασθενείς που έλαβαν συμπληρωματική ανοσοθεραπεία, ενώ ήταν πολύ χειρότερο για τους αλλεργικούς ασθενείς χωρίς ανοσοθεραπεία, παρά την αντιαλλεργική φαρμακευτική αγωγή (IV).

7-5-2-2-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Σε μία προοπτική μελέτη, υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική ηθμοειδεκτομή μετά από φαρμακευτική αγωγή 24 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες, αλλεργικοί σε ετήσια αλλεργιογόνα και 82 μη αλλεργικοί ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες (883). Τα scores των συμπτωμάτων δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων πριν και 6 έως 18 μήνες μετά το χειρουργείο.

Επίσης, σε μία σειρά 77 ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες, η συνοδός αλλεργία δεν είχε καμία επίδραση στο χειρουργικό αποτέλεσμα (805).

Σε μία διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη, 26 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες, με θετικές δερματικές prick δοκιμασίες στα ακάρεα της οικιακής σκόνης και επίμονα συμπτώματα μετά τη χειρουργική επέμβαση, έλαβαν 256 µg budesonide ημερησίως ή placebo μέσω ενός καθετήρα απευθείας στο ένα ιγμόρειο για 3 εβδομάδες πριν την κλινική αξιολόγηση και μια δεύτερη βιοψία (619). Οι συγγραφείς βρήκαν μετά τη θεραπεία, βελτίωση των συμπτωμάτων σε 11 από τους 13 ασθενείς που έλαβαν budesonide, μείωση στα CD3+ κύτταρα ($p=0.02$) και στα ηωσινόφιλα ($p=0.002$) και μείωση στη συγκέντρωση των κυττάρων που εκφράζουν IL-4 ($p=0.0001$) και mRNA της IL-5 ($p=0.006$).

7-5-2-2-2 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Σε ασθενείς με εκτεταμένη πολυποδίαση (807), η διάγνωση αλλεργίας προδιέθετε σε χειρότερο αποτέλεσμα και αυξημένη συχνότητα υποτροπής (IV).

Συμπέρασμα: Η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να προδιαθέτει και να επιδεινώνει τη χρόνια ρινοκολπίτιδα. Σε αρκετές μελέτες, οι θετικές δερματικές δοκιμασίες και /ή οι ειδικές IgE σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα συσχετίστηκαν με φτωχό χειρουργικό αποτέλεσμα, ειδικά σε χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες. Αυτό το κακό αποτέλεσμα μπορεί να αντισταθμιστεί με την αντιαλλεργική αγωγή. Μετά την επιβεβαίωση της αλλεργικής νόσου είτε με το ιστορικό είτε με τις κατάλληλες κλινικές δοκιμασίες, η ειδική ανοσοθεραπεία βελτιώνει τα χειρουργικά αποτελέσματα σε ατοπικούς ή αλλεργικούς ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα.

7-5-2-3 Κυστική ίνωση

Αυτή η αυτοσωματική, υπολειπόμενη γενετική νόσος χαρακτηρίζεται από επιθηλιακή εκκριτική δυσλειτουργία και συχνά σχετίζεται με χρόνια ρινοκολπίτιδα. Σε ασθενείς με κυστική ίνωση (CF) μπορεί να εμφανιστεί χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες (884). Η χρόνια ρινοκολπίτιδα στην κυστική ίνωση διαφέρει ανοσολογικά από τη χρόνια ρινοκολπίτιδα σε ασθενείς χωρίς CF (425, 884). Συχνό εύρημα είναι ο επίμονος εοικισμός με *Pseudomonas aeruginosa*, καθώς επίσης και διαταραχές πήξης λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης K (885). Οι αναφορές που συσχετίζουν την CF με τη χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι κυρίως σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, γεγονός που οφείλεται εν μέρει και στο μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.

Λόγω των υποκείμενων παθολογικών καταστάσεων, όπως οι διαταραχές πήξης και η προχωρημένη πνευμονική νόσος, η περιεγχειρητική νοσηρότητα υπολογίζεται ότι είναι υψηλότερη σε αυτήν την ομάδα ασθενών (886). Σε 41 ασθενείς με CF, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 52 επεμβάσεις στα παραρρίνια, από τον ίδιο χειρουργό σε διάστημα 34 μηνών, εμφανίστηκαν επιπλοκές σε ποσοστό 11.5%, συμπεριλαμβανομένων δύο περιπτώσεων επίσταξης, μίας περίπτωσης περιοφθαλμικής εκχύμωσης και μίας περίπτωσης πνευμονικής αιμορραγίας. Στις όψιμες επιπλοκές αναφέρθηκε μία περίπτωση επίσταξης και μία περίπτωση σχηματισμού ουλής (IV). Άλλοι συγγραφείς δεν αναφέρουν αυξημένο περιεγχειρητικό κίνδυνο (887) (IV).

Οι παραρρίνιοι κόλποι μπορεί να λειτουργούν ως δεξαμενή από όπου βακτήρια μπορούν να επεκταθούν προς το κατώτερο αναπνευστικό. Μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, η λοίμωξη

με *Pseudomonas aeruginosa* προερχόμενη από τους κόλπους, μπορεί να καταλήξει στο συχνά θανατηφόρο σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας. Σε 37 ασθενείς με CF πραγματοποιήθηκε μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων, χειρουργική επέμβαση στους κόλπους καθώς και επαναλαμβανόμενες αναρροφήσεις κόλπων και βρογχοκυψελιδικές εκπλύσεις για μικροβιολογικές εξετάσεις. Η επέμβαση των κόλπων ήταν επιτυχής στο 54% (τρεις ή λιγότερες θετικές αναρροφήσεις για *Pseudomonas aeruginosa*) και μερικά επιτυχής (4 ή 5 θετικές αναρροφήσεις) στο 27% των ασθενών (888). Παρατηρήθηκε μία σημαντική συσχέτιση της ανάπτυξης βακτηρίων στις αναρροφήσεις των κόλπων και τις βρογχοκυψελιδικές εκπλύσεις ($p=0.0001$). Η επιτυχής αντιμετώπιση της ρινοκολπίτιδας οδήγησε σε χαμηλότερη επίπτωση τραχειοβρογχίτιδας και πνευμονίας ($p=0.009$) και σε μία τάση χαμηλότερης συχνότητας ($p=0.23$) του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδος (IV).

Μία ομάδα 32 ασθενών που υποβλήθηκαν σε λειτουργική ενδοσκοπική χειρουργική και ακόλουθες μηνιαίες πλύσεις των κόλπων με αντιμικροβιακά, συγκρίθηκε με μία ομάδα ελέγχου που υποβλήθηκε σε συμβατική χειρουργική των κόλπων χωρίς πλύσεις ($n=19$). Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με CF και χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες. Για τις επαναλαμβανόμενες πλύσεις χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβιος καθετήρας 19G, στερεωμένος στο ιγμόρειο άντρο. Οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν συμβατικά υποβλήθηκαν σε πολυεκτομή, ηθμοειδεκτομή, αντροστομία ή επέμβαση Caldwell Luc (889). Η ομάδα που υποβλήθηκε σε λειτουργική χειρουργική των κόλπων και πλύσεις είχε λιγότερες επεμβάσεις ανά ασθενή και μία μείωση στις επαναλαμβανόμενες επεμβάσεις στον πρώτο χρόνο (10% vs. 47%) και το δεύτερο χρόνο παρακολούθησης (22% vs. 72%) (IV).

7-5-2-3-1 Χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Αρκετές αναφορές περιγράφουν σαφώς στην CF χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες. Σε μία cohort μελέτη 650 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων για χρόνια ρινοκολπίτιδα, οι 28 έπασχαν από CF (800). Η συνολική υποκειμενική βελτίωση ήταν 91%, ενώ 54% από τους ασθενείς με CF είχαν σημαντικό όφελος κατά την παρακολούθηση 6 μηνών (IV).

Σε μία αναδρομική μελέτη, 8 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και πολύποδες από σύνολο 16 ενηλίκων με CF υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση των κόλπων (890). Ο μέσος αριθμός των προηγούμενων επεμβάσεων στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά ήταν 2.7. Οι συγγραφείς αναφέρουν βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία και αντοχή άσκησης 3 μήνες μετά το χειρουργείο, παρόλα αυτά οι πολύποδες υποτροπίασαν μέσα σε 18 μήνες (IV).

Οι Rowe-Jones και Mackay πραγματοποίησαν ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων σε 46 ασθενείς με CF οι οποίοι έπασχαν από χρόνια, πολυποειδή ρινοκολπίτιδα (891). Η μέση ηλικία των ασθενών κατά την πρώτη επέμβαση ήταν 23 ± 7.5 έτη. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση ήταν από 1 μήνα μέχρι 6 έτη (μέσος χρόνος 28.2 μήνες). Συνολικά, το 50% των ασθενών βρέθηκε να πάσχει από υποτροπή νόσου της ίδιας σοβαρότητας με προεγχειρητικά ή έπρεπε να υποβληθεί σε δεύτερη ενδοσκοπική επέμβαση (IV).

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με CF συχνά πάσχουν από σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα με ειδικά εκτεταμένη πολυποδίαση ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή. Λόγω της τάσης για υποτροπή, συχνά χρειάζονται επαναλαμβανόμενες επεμβάσεις ώστε να επιτευχθεί συμπτωματική ανακούφιση. Σε ασθενείς με CF οι παραρρίνιοι κόλποι μπορεί να λειτουργούν ως πηγή λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού από *Pseudomonas aeruginosa*. Συνεπώς, οι τοπικές πλύσεις με αντιβιοτικά βοηθούν την αποφυγή των υποτροπών της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και των πνευμονικών λοιμώξεων.

7-5-2-4 Η χειρουργική των κόλπων στον ανοσοκατασταλαμένο ασθενή

Οι καταστάσεις ανοσοκαταστολής συχνά συσχετίζονται με χρόνια ρινοκολπίτιδα όπως π.χ. η λοίμωξη με HIV, η μεταμόσχευση μυελού των οστών και οι χυμικές ανοσοανεπάρκειες.

7-5-2-4-1 HIV

Η ρινοκολπίτιδα είναι ένα συχνό πρόβλημα με όλο και αυξανόμενη συχνότητα στους ασθενείς με λοίμωξη HIV. Στη δημιουργία ρινοκολπίτιδας μπορεί να συμβάλλουν η προοδευτική καταστολή της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας, η καθυστερημένη βλεννοκροσσωτή κάθαρση, η υπερπλασία του ρινοφαρυγγικού λεμφικού ιστού, καθώς και η τάση αύξησης των επιπέδων IgE. Ειδικότερα σε τιμές CD4 κάτω από 50 κύτταρα ανά mm³, η *Pseudomonas aeruginosa* είναι κοινός παθογόνος μικροοργανισμός (892). Ο κυτταρομεγαλοϊός μπορεί σε HIV ασθενείς να προκαλέσει κολπίτιδα και επίσης έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διηθητική μυκητιασική ρινοκολπίτιδα. Συνεπώς, οι CT, οι πλύσεις των κόλπων, οι κυτταρολογικές εξετάσεις και οι καλλιέργειες είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε ασθενείς με ανθεκτική ρινοκολπίτιδα και χαμηλά επίπεδα CD4 (893). Η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της ρινοκολπίτιδας στους HIV ασθενείς είναι η φαρμακευτική αγωγή και σε ανθεκτικές περιπτώσεις ειδικά εναντίον του υπεύθυνου μικροοργανισμού. Η χειρουργική αντιμετώπιση διαφυλάσσεται για τους ασθενείς στους οποίους αποτυγχάνει η εστιασμένη στο παθογόνο μικρόβιο φαρμακευτική αγωγή.

Οι Sabini και συν. ανασκόπησαν αναδρομικά τα αποτελέσματα από την εμπειρία τους στην ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων σε 16 ασθενείς πάσχοντες από AIDS (117). Με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 16 μήνες, οι 14 ασθενείς ανέφεραν βελτίωση της προεγχειρητικής κατάστασής τους (IV).

Σε μία αναδρομική μελέτη αξιολογήθηκαν 106 HIV+ ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση των παραρρινίων από το 1987 μέχρι το 1998 (894). Ανάμεσα στο 1987 και 1991, 36 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ελάχιστα επεμβατική χειρουργική των κόλπων στοχεύοντας μόνο στον πάσχοντα κόλπο, παρουσιάζοντας κλινική βελτίωση στο 20%. Από το 1992 οι συγγραφείς αντιμετώπιζαν τους HIV ασθενείς τους με περισσότερο εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων της σφηνοημοειδεκτομής, της μέσης ρινοαντροστομίας και της παροχέτευσης του μετωπιαίου κόλπου, παρουσιάζοντας κλινική βελτίωση στο 75%, ανεξάρτητα από τις τιμές των CD4 (IV).

Σε δύο σειρές ασθενών οι Murphy και συν. παρατήρησαν το κλινικό αποτέλεσμα σε 30 HIV ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή (895). Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν οι οσφρητικές δοκιμασίες και η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Τα συμπτώματα και τα scores της ποιότητας ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά μετά την ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων, ενώ οι ουδοί όσφρησης δεν βελτιώθηκαν σημαντικά (IV).

Οι ασθενείς με AIDS μπορεί να εμφανίσουν οξεία διηθητική μυκητιασική κολπίτιδα. Η έγκαιρη διάγνωση σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να είναι ευεργετική (896, 897).

7-5-2-4-2 Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η μεταμόσχευση του μυελού των οστών (BMT) αποτελεί μία συχνή αιτία επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας. Επηρεάζονται τόσο η κυτταρική, όσο και η χυμική ανοσία. Ειδικά οι αλλογενείς BMT απαιτούν έντονη ανοσοκαταστολή, ώστε να επιτραπεί η αρχική ενσωμάτωση του μοσχεύματος και να αποτραπεί η μετέπειτα απόρριψη του. Η αλλογενής BMT σχετίζεται με οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα σε ποσοστό έως 40% (898). Η μικροβιολογία των κόλπων εξετάστηκε σε 18 ασθενείς με BMT και οι οποίοι ανέπτυξαν ρινοκολπίτιδα. Βρέθηκαν 41 παθογόνοι μικροοργανισμοί είτε μετά από παρακέντηση των κόλπων είτε με λήψη υλικού για καλλιέργεια από το μέσο ρινικό πόρο (899). Οι

μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα ήταν gram (-) βακτήρια συμπεριλαμβανομένων της *Pseudomonas aeruginosa* και της *Serratia marcescens*. Gram (+) βακτήρια απομονώθηκαν σε ποσοστό 27%, ενώ διάφορα είδη μυκήτων βρέθηκαν στο 16% των δειγμάτων. Από τα 41 δείγματα, μόνο σε 5 υπήρχε συμφωνία των μικροβιολογικών εξετάσεων, μετά από καλλιέργεια υλικού από παρακέντηση των κόλπων και υλικού από ρινικό επίχρισμα.

Οι Kennedy και συν. ανέφεραν 29 ασθενείς με BMT και επιβεβαιωμένες διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις των κόλπων και των παραρρινίων περιοχών (1.7% από 1692 BMT). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή όπως αμφοτερικίνη, ριφαμπικίνη και colony-stimulating factors, επιπρόσθετα της χειρουργικής αντιμετώπισης (900). Οι χειρουργικές επεμβάσεις ποίκιλαν από ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους μέχρι εκτεταμένες εκτομές συμπεριλαμβανομένης της μέσης γναθεκτομής. Το ποσοστό θνησιμότητας της αρχικής μυκητιασικής φλεγμονής ήταν 62%. Τον κίνδυνο της αρχικής μυκητιασικής λοίμωξης ξεπέρασαν 37%, που πέθαναν από άλλη αιτία. Η πρόγνωση ήταν φτωχή όταν συνυπήρχε κρανιακή και οφθαλμική επέκταση και/ή οστική διάβρωση. Οι εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις δεν φάνηκε να έχουν καλύτερα αποτελέσματα από ότι η λειτουργική ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων (IV).

Χειρουργική επέμβαση των κόλπων πραγματοποιήθηκε σε 28 από 311 ασθενείς με BMT, οι οποίοι αξιολογήθηκαν αναδρομικά (901). Δεν βρέθηκε μυκητιασική ρινοκολπίτιδα. Οι περιορισμένες χειρουργικές προσπελάσεις με εντατική μετεγχειρητική φροντίδα φάνηκαν να είναι επαρκείς, ενώ οι πιο εκτεταμένες επεμβάσεις εμφάνισαν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (IV).

7-5-2-4-3 Μη επίκτητες ανοσοανεπάρκειες

Οι ασθενείς με χυμικές ανοσοανεπάρκειες, συμπεριλαμβανομένων των κοινών τύπων ανοσοανεπάρκειας, της αταξίας τελαγγειεκτασίας ή της X-linked αγαμμασφαιριναιμίας, εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν χρόνια ρινοκολπίτιδα (902, 905). Σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα ανθεκτική στη φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση, οι μη επίκτητες ανοσολογικές ανεπάρκειες μπορεί να επηρεάσουν τη χυμική, την κυτταρική και συχνά και τις δύο ανοσολογικές οδούς. Οι Chee και συν. επέλεξαν 79 ασθενείς από 316 με και χωρίς ρινικούς πολύποδες οι οποίοι έπασχαν από σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή (114). Πενήντα επτά ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μία ή περισσότερες προηγούμενες επεμβάσεις στους κόλπους. Περίπου το 30% από τους 79 ασθενείς εμφάνιζε μειωμένη λειτουργικότητα των T-κυττάρων και το 20% είχε κάποια μορφή ανεπάρκειας ανοσοσφαιρινών. Σε ποσοστό 10% διαγνώστηκε ένας κοινός τύπος ανοσοανεπάρκειας. Σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με μακροχρόνια ρινοκολπίτιδα αναγνωρίστηκαν χυμικές ανεπάρκειες, ειδικά της υπο-ομάδας IgG3 (903, 907). Παρόλα αυτά, σε μη επιλεγμένους ασθενείς με μυκητιασική λοίμωξη (fungal ball) και χρόνια ρινοκολπίτιδα με και χωρίς πολύποδες, οι χυμικές ανεπάρκειες δε βρέθηκε να είναι συχνότερες από ότι στο γενικό πληθυσμό (908). Πρόσφατα, η απάντηση σε εμβόλια πρωτεϊνικά και πολυσακχαριτών κάψας έχει βρεθεί να είναι ανώτερη στην αξιολόγηση της λειτουργίας της χυμικής ανοσίας σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα (909-912).

Μία δημοσίευση αναφέρει τα αποτελέσματα της επέμβασης στους κόλπους σε 11 ασθενείς με χυμικές ανεπάρκειες (913), και η υποχώρηση των συμπτωμάτων τους παρατηρήθηκε σε 5 από τους 9 αξιολογήσιμους ασθενείς υπό συνακόλουθη αγωγή με ανοσοσφαιρίνη IV (IV).

Συμπέρασμα: Σε HIV(+) ασθενείς, τρεις σειρές ασθενών προτείνουν ότι η χειρουργική επέμβαση έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη φαρμακευτική

αγωγή. Σε ασθενείς με BMT και σε ασθενείς με μη επίκτητες ανοσοανεπάρκειες, τα δεδομένα για το ρόλο της χειρουργικής των παραρρινίων δεν είναι επαρκή.

7-6 Επιπλοκές χειρουργικής θεραπείας

7-6-1 Εισαγωγή

Μετά την εισαγωγή της ενδοσκοπικής χειρουργικής των παραρρινίων κόλπων επεκτάθηκαν οι ενδείξεις των επεμβάσεων της περιοχής, αυξήθηκε ο αριθμός των χειρουργών των παραρρινίων, άρα και ο αριθμός των επεμβάσεων, οδηγώντας σε αύξηση του απόλυτου αριθμού των ιατρογενών επιπλοκών. Ως αποτέλεσμα για μια χρονική περίοδο στις ΗΠΑ οι επεμβάσεις των παραρρινίων ήταν η συχνότερη αιτία ιατρονομικών διεκδικήσεων (914).

7-6-2 Επιπλοκές των επεμβάσεων στους κόλπους

Οι παράγοντες που ευθύνονται για τις επιπλοκές είναι κυρίως η ποικιλία της ανατομίας στην περιοχή, η γειτνίαση με τον εγκέφαλο και τον οφθαλμικό κόγχο και τέλος η ικανότητα του χειρουργού να προσανατολίζεται κυρίως σε επανεπεμβάσεις.

Οι τυπικές επιπλοκές παρουσιάζονται στον πίνακα 7-15.

Πίνακας 7-15. Επιπλοκές μετά από επεμβάσεις στους παραρρινίους κόλπους

Εντόπιση	Ελάσσονες επιπλοκές	Μείζονες επιπλοκές
Οφθαλμικές	Εμφύσημα Εκχύμωση βλεφάρου	Αιμάτωμα Μείωση της οπτικής οξύτητας/ Τύφλωση Διπλωπία Ενοφθαλμία Βλάβη του ρινοδακρυϊκού πόρου
Ενδοκρανιακές	Διαφυγή ENY- μη επιπλεγμένη	Διαφυγή ENY Πνευμοεγκέφαλος Εγκεφαλοκήλη Εγκεφαλικό απόστημα Μηνιγγίτιδα Ενδοκρανιακή (υπαραχνοειδής) αιμορραγία Άμεσο τραύμα εγκεφάλου
Αιμορραγία	Μικρής ποσότητας αιμορραγία Επισχεθείσα με πωματισμό Δεν απαιτεί μετάγγιση	Τραυματισμός της πρόσθιας ηθμοειδούς αρτηρίας Τραυματισμός της σφηνοϋπερώιας αρτηρίας Τραυματισμός της έσω καρωτίδας Αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση
Άλλες	Συνέχειες -συμφύσεις Ελαφρά επιβάρυνση προϋπάρχοντος άσθματος Υποσμία Τοπική φλεγμονή (οστεΐτιδα) Λοίμωξη με ανθεκτικό στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκο μετά από ESS Ατροφική ρινίτιδα Myospherulosis Προσωρινός ερεθισμός του υποκόγχιου νεύρου Υπεραισθησία χείλους ή οδόντων	Toxic-shock syndrome Ανοσμία Σοβαρή επιβάρυνση προϋπάρχοντος άσθματος ή βρογχόσπασμος Θάνατος

7-6-3 Επιδημιολογία των επιπλοκών χρησιμοποιώντας μη ενδοσκοπικές τεχνικές

Ο πίνακας 7-16 παρουσιάζει τον αριθμό των επιπλοκών σε διάφορες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν μη ενδοσκοπικές τεχνικές.

Πίνακας 7-16. Επιδημιολογία των επιπλοκών μετά από μη ενδοσκοπικές επεμβάσεις στους παραρρίνιους κόλπους

Συγγραφέας/ έτος	N	Οφθαλμικές	Ενδοκρανιακές	Αιμορραγία	Άλλες	Ελάσσονες
Freedman and Kern, 1979 (915)	565	4	2	2	1	16
Taylor et al, 1982 (916)	284	1	3	-	-	8
Stevens and Blair, 1988 (917)	87	3	-	3	-	8
Eichel, 1982 (918)	123	1	2	1	-	όχι αριθμοί
Sogg, 1989 (919)	146	-	-	-	-	4
Friedman and Katsantonis, 1990 (920)	1163	-	4	3	-	25
Lawson, 1991 (921)	600	2	3	-	2	5
Sogg and Eichel, 1991 (922)	3000	-	5	2	-	288

7-6-4 Επιδημιολογία των επιπλοκών μετά από ενδοσκοπικές επεμβάσεις στους παραρρίνιους κόλπους

Ο πίνακας 7-17 παρουσιάζει τις επιπλοκές σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν ενδοσκοπικές τεχνικές και περιλάμβαναν τουλάχιστον 100 ασθενείς. Μετα-ανάλυση αυτών των δεδομένων δείχνει ότι οι μείζονες επιπλοκές συμβαίνουν σε ποσοστό περίπου 0.5% και οι ελάσσονες σε ποσοστό 4% των περιπτώσεων. Σε μία πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη 3128 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική χειρουργική κόλπων μείζονες επιπλοκές εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0.4% των ασθενών. Το ποσοστό των επιπλοκών σχετίστηκε με την έκταση της νόσου όσον αφορά τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την κατάσταση υγείας, την έκταση των ρινικών πολυπόδων, τα επίπεδα διαύγασης των κόλπων στις CT και την παρουσία συνοδών νοσημάτων, αλλά δεν σχετίστηκε με τα χαρακτηριστικά της επέμβασης (521).

Πίνακας 7-17. Επιδημιολογία των επιπλοκών μετά από ενδοσκοπικές επεμβάσεις στους παραρρίνιους κόλπους (923)

Συγγραφέας/ έτος	N	Οφθαλμικές	Ενδοκρανιακές *	Αιμορραγία	Άλλες	Ελάσσονες
Schaefer et al., 1989 (924)	100	-	-	-	-	14
Toffel et al., 1989 (925)	170	-	-	1	-	6
Rice, 1989 (926)	100	-	-	-	-	10
Stamberger & Posawetz, 1990 (927)	500	-	-	1	-	22
Salman, 1991 (928)	118	-	-	-	-	28
Wigand and Hoseman, 1991 (929)	500	-	10	-	-	όχι αριθμοί
Lazar et al., 1992 (930)	210	-	-	-	3	16
Vleming et al., 1992 (931)	593	2	2	2	1	38
Weber and Draf, 1992 (932)	589	20	15	1	-	όχι αριθμοί
Kennedy, 1992 (514)	120	-	-	-	-	1
May et al., 1993 (1105)	1165	-	4	3	-	94
Smith and Brindley, 1993 (933)	200	1	-	-	-	16
Dessi et al., 1994 (934)	386	3	2	-	-	όχι αριθμοί
Cumberworth et al., 994 (935)	551	1	2	-	-	όχι αριθμοί
Lund and Mackay, 1994 (800)	650	1	1	-	-	όχι αριθμοί
Ramadan and Allen, 1995 (936)	337	1	3	-	-	34
Danielson and Olafson, 1996 (937)	230	-	-	-	10	6
Castillo et al., 1996 (938)	553	2	2	8	-	36
Weber et al., 1997 (939)	325	4	3	30	-	όχι αριθμοί

Rudert et al., 1997 (940)	1172	3	10	10	-	όχι αριθμοί
Dursum et al., 1998 (941)	415	12	1	12	-	56
Keerl et al., 1999 (942)	1500	2	5	9	-	όχι αριθμοί
Marks, 1999 (943)	393	1	3	5	-	22
Hopkins et al., 2006 (Laryngoscope 2006)	3128	7	2	2	-	207
Σύνολο	14005	60 (0.40%)	65 (0.50%)	84 (0.60%)	14 (0.01%)	506 (3.60%)

*περιλαμβάνονται οι διαφυγές ENY

7-6-5 Σύγκριση των διάφορων τεχνικών

Η σύγκριση των ενδοσκοπικών και μη ενδοσκοπικών τεχνικών δείχνει παρόμοιες συχνότητες επιπλοκών. Οι διαφορές στα ποσοστά των ελασσόνων επιπλοκών, όπως για παράδειγμα των συμφύσεων που εμφανίζονται συχνότερα μετά από ενδοσκοπικές επεμβάσεις, ίσως να είναι το αποτέλεσμα της πιο λεπτομερούς μετεγχειρητικής εξέτασης με ενδοσκόπια σε σχέση με την απλή πρόσθια ρινοσκόπηση. Από την άλλη πλευρά οι εκχυμώσεις δεν θεωρούνταν επιπλοκές στην περίοδο πριν την ενδοσκοπική χειρουργική.

Σε μία μελέτη των Kennedy και συν. (944) μία έρευνα σχετικά με τις επιπλοκές των επεμβάσεων στους κόλπους ταχυδρομήθηκε σε 6969 ωτορινολαρυγγολόγους. Παρελήφθησαν 3933 (56.44%) απαντήσεις και 3043 από αυτούς τους ιατρούς (77.37%) δήλωσαν ότι πραγματοποιούσαν ενδοσκοπική ηθμοειδεκτομή. Συμπληρωμένα ερωτηματολόγια ήταν διαθέσιμα για ανασκόπηση από το 42% των αμερικανών fellows (2942 ιατροί). Η έρευνα έδειξε ότι υπήρξε μεγάλη αύξηση της συχνότητας της ενδοσκοπικής ηθμοειδεκτομής και της συχνότητας εκπαίδευσης στην επέμβαση αυτή από το 1985. Στην ίδια περίοδο η συχνότητα των εξωτερικών ηθμοειδεκτομών, των διαντρικών και εκείνων με τη βοήθεια μικροσκοπίου παρουσίασαν μείωση. Στο 86% των περιπτώσεων εκτελούνταν σε βάση ρουτίνας προεγχειρητική αξονική τομογραφία.

Η μελέτη δεν παρουσίασε ξεκάθαρη και σταθερή στατιστική σχέση ανάμεσα στη συχνότητα των επιπλοκών, του είδους της επέμβασης και του επιπέδου εκπαίδευσης. Επιπλέον, οι ιατροί που παρείχαν δεδομένα από ανασκόπηση των φακέλων των ασθενών τους, έτειναν να αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών από εκείνους που παρείχαν τις απαντήσεις κατά προσέγγιση από υπολογισμούς, λόγω έλλειψης αρχείων. Η πλειοψηφία των ιατρών συζητούσε με τους ασθενείς τις πιθανές επιπλοκές και τους υπέβαλλαν σε CT πριν την επέμβαση. Η μελέτη έδειξε ότι οι ιατροί που είχαν υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών ήταν πιθανότερο να είχαν συζητήσει τις επιπλοκές με τους ασθενείς τους πριν την επέμβαση (76% είχαν συζητήσει για διαφυγή ENY, 63% για το ενδεχόμενο μηνιγγίτιδας, 54% για μόνιμη διπλωπία, 66% για ενδοκογχικό αιμάτωμα, 8% για απώλεια όρασης, 46% για ενδοκρανιακές βλάβες, 40% για θάνατο σχετιζόμενο με την επέμβαση).

Η συχνότητα των επιπλοκών σε αυτή τη μελέτη ήταν σημαντικά μικρότερη για τους χειρουργούς με εμπειρία από 11 έως 20 έτη.

Ο Kane στην Αυστραλία έκανε μία παρόμοια μελέτη (945), αναφέροντας 0.03% το ποσοστό της συχνότητας των μειζόνων επιπλοκών (12 μείζονες επιπλοκές από τους οφθαλμούς και 22 ενδοκρανιακές σε 10000 FESS)

Τα ποσοστά των επιπλοκών που αναφέρθηκαν από το 1985 έως το 1990 φαίνονται στον πίνακα 7-18.

Πίνακας 7-18. Σύγκριση των επιπλοκών των ενδοσκοπικών και μη ενδοσκοπικών τεχνικών

Τεχνική	Μείζονες επιπλοκές	Θάνατοι
Ενδοσκοπική ηθμοειδεκτομή	0.41%	3
Ενδορρινική ηθμοειδεκτομή με μετωπιαίο κάτοπτρο	0.36%	23
Εξωτερική ηθμοειδεκτομή	0.52%	9
Διαντρική ηθμοειδεκτομή	0.18%	3

7-6-6 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών στις επεμβάσεις παραρρινίων κόλπων

Ο κίνδυνος των επιπλοκών στις επεμβάσεις παραρρινίων κόλπων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες:

- έκταση της παθολογίας (δηλαδή απαιτώντας διάνοιξη της ηθμοειδούς χώνης ή επέμβαση σε όλους τους κόλπους-ransinus)
- πρώτη επέμβαση ή επανεπέμβαση (απώλεια των οδηγών σημείων, ελλείμματα παπυρώδους πετάλου)
- παθολογία στη δεξιά ή αριστερή πλευρά (η δεξιά πλευρά προσβάλλεται συχνότερα)
- επέμβαση υπό τοπική ή γενική αναισθησία (επικοινωνία με τον ασθενή!)
- ποσότητα αιμορραγίας διεγχειρητικά
- εμπειρία του χειρουργού (καμπύλες εκπαίδευσης).

Συστήνεται ένα δομημένο πρόγραμμα εκπαίδευσης για όσους ξεκινούν την ενδοσκοπική των παραρρινίων κόλπων, συμπεριλαμβανομένων επεμβάσεων σε πτωματικά παρασκευάσματα, εκπαίδευσης στην πράξη (hands-on training) και επίβλεψης στις πρώτες επεμβάσεις.

Πίνακας 7-19. Παράγοντες πρόβλεψης της έκβασης της χειρουργικής των παραρρινίων

	Παράμετροι αποτελεσμάτων	RP	FP	An	A	S	PO	E	AI	As	NP	AI	PS
Chambers, 1997 (855)	Ερωτηματολόγιο, ενδοσκόπηση	182	12	u ¹	-	-		-	όχι	όχι	όχι		-
Gliklich (486)	SF-36, CSS, ενδοσκόπηση	108	6	m ²	όχι	όχι		όχι ³	-	όχι	όχι		-
Kennedy (514)	verbal rating, ενδοσκόπηση	120		u ⁴	-	-		ναι	όχι	όχι	-	όχι	όχι
Kim (946)	score ενδοσκόπησης	98	12	m	όχι	όχι	-	όχι	όχι	ναι	-	-	όχι
Marks (801)	score βελτίωσης	93	12	u	όχι	ναι ⁵	-	όχι	όχι	όχι	-	-	όχι
Marks (801)	score ενδοσκόπησης	93	12	m	όχι	όχι	-	ναι	όχι	όχι	-	-	όχι
Marks (801)	ανάγκη επανεπέμβασης	93	12	m	ναι	όχι	-	όχι	όχι	όχι	-	-	ναι
Smith (803)	score ενδοσκόπησης	119	12	m	-	όχι	ναι ⁶	0.09	όχι	όχι	όχι	ναι ⁷	όχι
Smith (803)	RSDI	119	12	m	-	όχι	ναι ⁸	όχι	όχι	όχι	όχι	ναι ⁹	όχι
Smith (803)	CSS	119	12	m	-		ναι ¹⁰	0.09	όχι	όχι	όχι	0.09	όχι
Wang (802)	CSS	230	6	m	-	-	ναι	ναι	-	-	-	-	ναι
Wang (802)	score ενδοσκόπησης	230	6	m			-	ναι	-	-	-	-	-

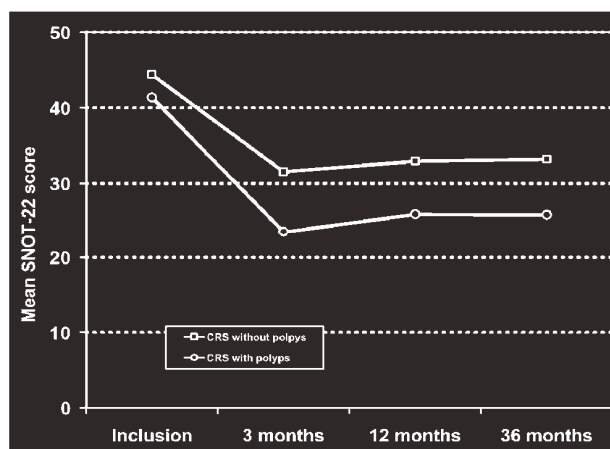
RP: συμμετέχοντες, FP: ελάχιστος χρόνος παρακολούθησης, An: ανάλυση, A: ηλικία, S: φύλο, PO: προεγχειρητικό score, E: έκταση, AI: αλλεργία, As: άσθμα, NP: πολύποδες, AI: δυσανεξία ασπιρίνης, PS: προηγούμενη επέμβαση, CSS: Chronic Sinusitis Survey, RSDI: Rhinosinusitis Disability Index

1: μονομεταβλητή, 2: πολυμεταβλητή, 3: υψηλό προεγχειρητικό CSS score σχετίστηκε με χειρότερο αποτέλεσμα, 4: οργανωμένη για τη σοβαρότητα της νόσου, 5: λιγότερο συμπτωματική βελτίωση στις γυναίκες (p=0.008), 6: χειρότερα scores σχετιζόμενα με μεγαλύτερη βελτίωση, 7: σχετιζόμενη με λιγότερη βελτίωση, 8: χειρότερα scores σχετιζόμενα με μεγαλύτερη βελτίωση, 9: σχετιζόμενη με λιγότερη βελτίωση, 10: χειρότερα scores σχετιζόμενα με μεγαλύτερη βελτίωση

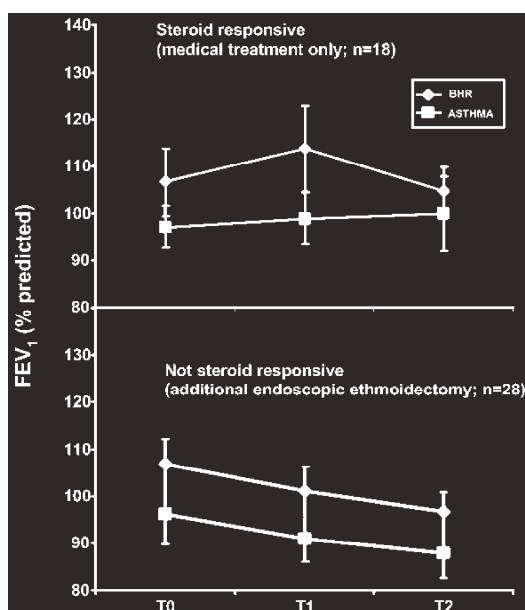
7-6-7 Συμπέρασμα

Οι επεμβάσεις στους παραρρινίους κόλπους έχουν περιγραφεί με λεπτομέρεια και είναι εδραιωμένες στην ΩΡΛ ειδικότητα. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να θεραπευτεί η υποκείμενη παθολογία. Παρόλα αυτά ο κίνδυνος των ελασσόνων και μειζόνων επιπλοκών υπάρχει και πρέπει να σταθμιστεί με το όφελος του αποτελέσματος από την επέμβαση ή τη συντηρητική θεραπεία. Η καμπύλη εκπαίδευσης των λιγότερο έμπειρων χειρουργών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όπως και η ιδιαιτερότητα του κάθε ασθενή.

Η αξονική τομογραφία πριν την επέμβαση είναι στις μέρες μας καθιερωμένη στην προεγχειρητική εκτίμηση του ασθενή και ιδιαίτερα σημαντική στις περιπτώσεις επανεπεμβάσεων.



Εικόνα 7-2. Scores του SNOT-22 στον εθνικό συγκριτικό έλεγχο (National Comparative Audit) για ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με και χωρίς ρινικούς πολύποδες (521).



Εικόνα 7-3. Ποσοστό του FEV1 επί της εκτιμώμενης τιμής (άξονας ψ) σε ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα, πολύποδες και συνυπάρχον άσθμα (n=16) και συνυπάρχουσα μη συμπτωματική βρογχική υπεραντιδραστικότητα (BHR n=30) μετά τη θεραπεία για χρόνια ρινοκολπίτιδα. Σε 18 ασθενείς η χρόνια ρινοκολπίτιδα ελέγχθηκε επιτυχώς μόνο με τη φαρμακευτική αγωγή (ανταπόκριση στα στεροειδή), ενώ 28 ασθενείς χρειάστηκαν και χειρουργική επέμβαση (χωρίς ανταπόκριση στα στεροειδή).

8. Επιπλοκές ρινοκολπίτιδας και ρινικών πολυπόδων

Πίνακας 8-1. Επιδημιολογικά δεδομένα επιπλοκών ρινοκολπίτιδας

Συγγραφέας	Χώρα	Ηλικία	Παθολογία	N Ασθενών	Συνολικό % επιπλοκών	Οφθαλμικές	Ενδοκρανιακές	Οστικές	Μαλακών μορίων
Mortimore, 1999 (954)	N. Αφρική	ενήλικες	οξεία πανκολπίτιδα	87	72,4 % (63/87)				
Ogynleye, 2001(955)	Νιγηρία	ενήλικες	οξεία/χρόνια πανκολπίτιδα	90	37%(33/90)	41%	5%	32%	18%
Eufinger, 2001(956)	Γερμανία	ενήλικες/παιδιά	οξεία πανκολπίτιδα	36	75%(27/36)	58%(20+1/36)	11%(3+1/36)		8.4%(3/36)
Kurpanov, 2001 (957)	Ρωσία	ενήλικες	ρινοκολπίτιδα			0,80%	0,01%		
Gallagher, 1998 (958)	ΗΠΑ	ενήλικες	ρινοκολπίτιδα	176			8,5%(15/176)		
Clayman, 1991 (959)	ΗΠΑ	ενήλικες	οξεία/χρόνια ρινοκολπίτιδα	649			3.7%(24/649)		
Lerner, 1995 (960)	ΗΠΑ	παιδιά	ρινοκολπίτιδα	443			3%(14/443)		

8-1 Εισαγωγή

Στην προ-αντιβιοτική εποχή, οι επιπλοκές της ρινοκολπίτιδας αντιπροσώπευαν εξαιρετικά συχνά και επικίνδυνα κλινικά συμβάματα. Σήμερα, χάρη στις αξιόπιστες διαγνωστικές μεθόδους (CT, MRI) και στην πληθώρα των διαθέσιμων αντιβιοτικών, η συχνότητα των επιπλοκών των ρινοκολπίτιδων και η θνησιμότητά τους έχουν μειωθεί δραματικά. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως όπου η νόσος δεν θεραπεύεται ή θεραπεύεται ατελώς μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και σήμερα επιπλοκές (947). Σε ασθενείς με οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα και ενδοκρανιακή επέκταση της φλεγμονής, η θνητότητα και θνησιμότητα παραμένουν σε υψηλά ποσοστά μεταξύ 5-10%, παρά τη χρήση αντιβιοτικής αγωγής (948).

Οι επιπλοκές της ρινοκολπίτιδας κλασικά διακρίνονται σε οφθαλμικές, οστικές και ενδοκρανιακές (948), αν και μπορούν να εμφανιστούν και κάποιες πιο ασυνήθεις επιπλοκές (πίνακας 8.1) (949-953).

Μία εξαιρετικά χρήσιμη εξέταση, αν και όχι ειδική, είναι η μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία όταν είναι αυξημένα σε περίπτωση οξείας ρινοκολπίτιδας μη ανταποκρινόμενης στη θεραπεία, είναι ένδειξη επιπλοκής.

8-2 Επιδημιολογία των επιπλοκών

Τα επιδημιολογικά δεδομένα των επιπλοκών των ρινοκολπίτιδων ποικίλουν ευρέως και δεν υπάρχει συμφωνία για την ακριβή συχνότητα των διάφορων τύπων των επιπλοκών. Επιπλέον δεν είναι βιβλιογραφικά καθορισμένη η συσχέτιση μεταξύ της οξείας ή χρόνιας ρινοκολπίτιδας και των διάφορων επιπλοκών. Αυτό πιθανά σχετίζεται με το διαφορετικό αριθμό και τις διαφορετικές μεθόδους που επιλέγονται οι ασθενείς στις διάφορες μελέτες και στο γεγονός ότι δεν λαμβάνονται υπόψη τοπικά δημογραφικά δεδομένα. Για το λόγο αυτό, όπως δείχνει και ο πίνακας 8-1, είναι δύσκολη η προσπάθεια να γίνει σύγκριση μεταξύ διαφορετικών επιδημιολογικών δεδομένων. Για παράδειγμα, ενώ το ποσοστό των επιπλοκών είναι παρόμοιο σε δύο μελέτες που συγκρίνουν δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών με παγκολπίτιδα (72,4% και 75% αντίστοιχα) (954,956), το ποσοστό σε μία τρίτη εργασία (955) είναι μικρότερο (37%). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στην τελευταία εργασία μελετήθηκαν και οξείες και χρόνιες ρινοκολπίτιδες, ενώ οι δύο πρώτες εργασίες μελετούσαν μόνο οξείες φλεγμονές.

Σε ένα άλλο μικτό δείγμα (οξέων και χρόνιων ρινοκολπίτιδων), ο Clayman ανέδειξε την συχνότητα των ενδοκρανιακών επιπλοκών σε ασθενείς με επιπλεγμένη ρινοκολπίτιδα περίπου στα 3,7%, αλλά δεν δόθηκαν στοιχεία που να αφορούσαν την παγκόσμια συχνότητα των επιπλοκών (959).

8-3 Οφθαλμικές επιπλοκές

8-3-1 Συστηματικές

Ο οφθαλμός συχνά προσβάλλεται σε επιπλεγμένη ρινοκολπίτιδα (956,1111) ειδικά σε περίπτωση ηθμοειδίτιδας, ενώ σπάνια είναι η προσβολή του σε περιπτώσεις φλεγμονής του σφηνοειδούς κόλπου (961). Η εξάπλωση της φλεγμονής συμβαίνει με σχετική ευκολία είτε μέσω του λεπτού και συχνά με ελλείμματα παπυρώδους πετάλου (961) είτε μέσω φλεβών (962).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Chandler οι επιπλοκές στον οφθαλμό μπορούν να εξελιχθούν στα ακόλουθα στάδια (963):

περιοφθαλμική κυτταρίτιδα (προδιαφραγματικό οίδημα)

κυτταρίτιδα κόγχου

υποπεριοστικό απόστημα

απόστημα κόγχου ή φλέγμονας και

θρόμβωση σφραγγώδους κόλπου (947,964).

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι οφθαλμικές επιπλοκές και ειδικά στα παιδιά μπορεί να συμβούν χωρίς πόνο (965,1106). Η συμμετοχή του οφθαλμού εκδηλώνεται με οίδημα, εξόφθαλμο και επηρεασμό της κινητικότητας (962). Η περιοφθαλμική και οφθαλμική κυτταρίτιδα μπορεί να συμβεί από άμεση ή αγγειακή επέκταση από τη φλεγμονή του υπεύθυνου κόλπου. Καθώς η επέκταση της φλεγμονής ακολουθεί μια συγκεκριμένη πορεία, συνήθως οι αρχικές εκδηλώσεις είναι τα οίδημα και το ερύθημα της έσω περιοχής των βλεφάρων. Επέκταση της φλεγμονής από το ιγμόρειο ή τον μετωπιαίο κόλπο προκαλούν οίδημα του κάτω ή άνω βλεφάρου αντίστοιχα (964).

8-3-2 Περιοφθαλμική κυτταρίτιδα

Η περιοφθαλμική κυτταρίτιδα (φλεγμονή του βλεφάρου και του επιπεφυκότα) (953) περιλαμβάνει τους ιστούς μπροστά από το κογχικό διάφραγμα και φαίνεται στις αξονικές τομογραφίες σαν οίδημα μαλακών μορίων. Είναι η πιο συχνή επιπλοκή ρινοκολπίτιδας στα παιδιά (967) και εκδηλώνεται με πόνο, οίδημα βλεφάρων και υψηλό πυρετό (968). Η περιοφθαλμική κυτταρίτιδα συνήθως ανταποκρίνεται στην από του στόματος αντιβιοτική αγωγή κατάλληλη για τα κοινά παθογόνα των κόλπων, αλλά αν δεν θεραπευτεί επιθετικά μπορεί να επεκταθεί πέρα από το κογχικό διάφραγμα (967).

8-3-3 Κυτταρίτιδα κόγχου

Καθώς η φλεγμονώδης διαδικασία επεκτείνεται πίσω από το κογχικό διάφραγμα, εμφανίζεται πρόπτωση του βολβού με περιορισμό της κινητικότητας, σημεία που υποδηλώνουν κυτταρίτιδα του κόγχου. Επιπλέον σημεία είναι το οίδημα του επιπεφυκότα, ευαισθησία και άλγος και μειωμένη κινητικότητα των εξω-οφθαλμικών μυών (953,969).

Αυτή η επιπλοκή χρειάζεται επιθετική θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών.

Κάθε παιδί με ρινοκολπίτιδα και πρόπτωση, οφθαλμοπληγία ή μειωμένη οπτική οξύτητα πρέπει να υποβάλλεται σε αξονική τομογραφία των κόλπων με επικέντρωση στους κόγχους για τη διάγνωση ενός κογχικού ή περιοφθαλμικού (υποπεριοστικού) αποστήματος. Και οι δύο καταστάσεις προκαλούν πρόπτωση και περιορισμό της κινητικότητας του οφθαλμού. Η παρουσία αποστήματος στην CT ή προοδευτική επιδείνωση των σημείων από τον οφθαλμό μετά από την έναρξη κατάλληλης ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής, είναι ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση. Απαιτούνται τακτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις της οπτικής οξύτητας, ενώ η ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή μπορεί να μετατραπεί σε αγωγή από το στόμα όταν τα συμπτώματα και σημεία από τον οφθαλμό υποχωρήσουν και ο ασθενής είναι άπυρετος επί 48 ώρες (967).

8-3-4 Υποπεριοστικό απόστημα και απόστημα του κόγχου

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του υποπεριοστικού αποστήματος είναι οίδημα, ερύθημα και πρόπτωση του βλεφάρου με περιορισμό της κινητικότητας του οφθαλμού και ως αποτέλεσμα παράλυσης των εξω-οφθαλμικών μυών ο βολβός καθλώνεται (οφθαλμοπληγία) ενώ μειώνεται και η οπτική οξύτητα.

Ένα απόστημα κόγχου συνήθως είναι το αποτέλεσμα καθυστερημένης διάγνωσης ή ανοσοκαταστολής του ασθενή (968) και εμφανίζεται σε παιδιατρικές μελέτες με συχνότητα 9% και 8.3% (351,970). Η αξονική τομογραφία των κόλπων με επικέντρωση στους κόγχους επιτρέπει τη διάγνωση ενός κογχικού ή περιοφθαλμικού (υποπεριοστικού) αποστήματος. Η παρουσία αποστήματος στην CT ή η απουσία κλινικής βελτίωσης επί 24-48 ώρες μετά από την έναρξη κατάλληλης ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής είναι ενδείξεις για χειρουργική παροχέτευση. Οφθαλμίατρος πρέπει να ελέγχει την οπτική οξύτητα από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Η ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή πρέπει να καλύπτει αερόβια και αναερόβια μικρόβια και μπορεί να μετατραπεί σε αγωγή από το στόμα όταν τα συμπτώματα και σημεία από τον οφθαλμό υποχωρήσουν και ο ασθενής είναι άπυρετος επί 48 ώρες (967).

Τύφλωση μπορεί να συμβεί λόγω απόφραξης της κεντρικής αμφιβληστροειδικής αρτηρίας, οπτικής νευρίτιδας, έλκους του κερατοειδή ή πανοφθαλμίτιδας. Σε τέτοιες περιπτώσεις η αξονική τομογραφία συνήθως αποκαλύπτει οίδημα του έσω ορθού μυός, πλάγια μετατόπιση του περιosteού του οφθαλμικού κόγχου και παρεκτόπιση του βολβού προς τα κάτω και έξω. Όταν στην CT διακρίνεται ασαφοποίηση των εξω-οφθαλμικών μυών και του οπτικού νεύρου από συρρέουσα μάζα, η κυτταρίτιδα του κόγχου έχει εξελιχθεί σε απόστημα μέσα στο οποίο μπορεί να υπάρχει αέρας λόγω των αναερόβιων μικροβίων. Όχι σπάνια, η φλεγμονή μπορεί να επεκταθεί, τόσο ενδοκρανιακά, όσο και στον οφθαλμικό βολβό (971).

8-4 Ενδοκρανιακές επιπλοκές

Περιλαμβάνουν το επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο απόστημα, το εγκεφαλικό απόστημα, τη μηνιγγίτιδα (συχότερα) και τη θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου (967,972,973).

Η κλινική εικόνα αυτών των επιπλοκών δεν είναι ειδική, χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, μετωπιαία ή οπισθοβολβική ημικρανία, μηνιγγιτιδικά σημεία και διαφόρου βαθμού μεταβολή του πνευματικού επιπέδου (958), ενώ τα ενδοκρανιακά αποστήματα εκδηλώνονται με σημεία αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, ερεθισμού των μηνίγγων, εντοπισμένων νευρολογικών διαταραχών (966). Αν και ένα ενδοκρανιακό απόστημα είναι σχετικά ασυμπτωματικό, μπορεί να παρουσιαστεί με νευρολογική διαταραχή, μεταβολή συνείδησης, αστάθεια βάρδιας, και έντονη, επιδεινούμενη κεφαλαλγία.

Οι ενδοκρανιακές επιπλοκές σχετίζονται συχνότερα με ηθμοειδίτιδα ή μετωπιαία κολπίτιδα. Οι φλεγμονές μπορούν να επεκταθούν από τους παραρρινίους κόλπους σε ενδοκρανιακές δομές μέσω δύο διαφορετικών οδών: τα παθογόνα ξεκινώντας κυρίως από τον μετωπιαίο κόλπο ή τα ηθμοειδή περνούν μέσω των διπλοϊδικών φλεβών, εναλλακτικά δε, μπορούν να φτάσουν ενδοκρανιακά προκαλώντας οστική διάβρωση των τοιχωμάτων των κόλπων (958).

Όλες οι ενδοκρανιακές επιπλοκές ξεκινούν ως εγκεφαλίτιδα, αλλά καθώς εξελίσσεται η νέκρωση και η τήξη του εγκεφαλικού ιστού σχηματίζεται κάψα δημιουργώντας το εγκεφαλικό απόστημα. Μελέτες δείχνουν υψηλά ποσοστά αναερόβιων μικροβίων ή μικτών πληθυσμών σε ασθενείς με επιπλοκές από το ΚΝΣ.

Η αξονική τομογραφία είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και επιτρέπει με μεγάλη ακρίβεια τον έλεγχο των οστικών διαβρώσεων, ενώ η μαγνητική τομογραφία είναι πολύ χρήσιμη όταν στην επιπλοκή συμμετέχουν δομές μαλακών μορίων όπως για παράδειγμα στη θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου (958). Επιπλέον, αν υπάρχει υποψία μηνιγγίτιδας είναι χρήσιμη η οσφυονωτιαία παρακέντηση (958), η οποία όμως γίνεται αφού έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο αποστήματος.

Συνήθως για τη θεραπεία απαιτούνται υψηλές δόσεις αντιβιοτικών ενδοφλεβίως και για μεγάλο χρονικό διάστημα, κρανιοτομή και παροχέτευση επί αποστημάτων (351). Τα συνήθη παθογόνα που εμπλέκονται στις ενδοκρανιακές επιπλοκές είναι *Streptococcus*, *Staphylococcus* sp. και αναερόβια (973).

Πίνακας 8-2. Ενδοκρανιακές επιπλοκές ρινοκολπίτιδας

<i>Συγγραφέας</i>	<i>Αριθμός ασθενών με επιπλοκή</i>	<i>Είδος Επιπλοκών</i>	<i>Θνητότητα/ Νοσηρότητα</i>
Gallagher, 1998 (958)	176	Μηνιγγίτιδα 18% Εγκεφαλικό απόστημα 14% Επισκληρίδιο απόστημα 23%	Θνητότητα 7% Νοσηρότητα 13%
Albu, 2001 (974)	16	6 μηνιγγίτιδα 6 απόστημα μετωπιαίου λοβού 5 επισκληρίδιο απόστημα 4 υποσκληρίδιο απόστημα 2 θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	
Dunham, 1994 (967)		Υποσκληρίδιο εμπύημα 18%	Θνητότητα 40% Οι επιζήσαντες συχνά εμφάνισαν νευρολογικές διαταραχές
Eufinger, 2001 (956)		Μαζί η μηνιγγίτιδα, το εμπύημα και το εγκεφαλικό απόστημα αποτελούν το 12%	
Oxford LE, 2005 (1106)	18 (μέση ηλικία 12)	7 επισκληρίδιο απόστημα 6 υποσκληρίδιο απόστημα 2 εγκεφαλικό απόστημα 2 μηνιγγίτιδα 1 θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	
Germiller, 2006 (1107)	25 (μέση ηλικία 13)	13 επισκληρίδιο απόστημα 9 υποσκληρίδιο απόστημα 6 μηνιγγίτιδα 2 εγκεφαλίτιδα 2 εγκεφαλικό απόστημα 2 θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	Θνησιμότητα 4%
Quraishi, 2006 (1108)	12 (μέση ηλικία 14)	2 απόστημα μετωπιαίου λοβού 8 επισκληρίδιο απόστημα 1 υποσκληρίδιο απόστημα 2 θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	Θνησιμότητα 8% Νοσηρότητα 16%

Hakim, 2006 (1109)	8 (μέση ηλικία 12)	1 εγκεφαλικό απόστημα 1 εγκεφαλικό έμφρακτο 3 οστεομυελίτιδα μετωπιαίου οστού 4 επισκληρίδιο απόστημα 4 υποσκληρίδιο απόστημα	Χωρίς θνησιμότητα
-----------------------	-----------------------	---	-------------------

8-5 Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου

Όταν προσβάλλονται από τη φλεγμονή οι φλέβες γύρω από τα παραρρίνια, περαιτέρω επέκταση της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοφλεβίτιδα του σηραγγώδους κόλπου προκαλώντας σήψη και προσβολή πολλαπλών κρανιακών νεύρων (967). Η δραματική, ευτυχώς σπάνια, αυτή επιπλοκή έχει υπολογιστεί σε ποσοστό 9% των ενδοκρανιακών επιπλοκών (958, 974) και συνήθως προέρχεται από φλεγμονή των ηθμοειδών ή του σφηνοειδή κόλπου.

Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν πτώση βλεφάρων άμφω, εξόφθαλμο, νευραλγία του οφθαλμικού νεύρου, οπισθοβολβική κεφαλαλγία, πλήρης οφθαλμοπληγία, οίδημα οπτικής θηλής και σημεία ερεθισμού μηνίγγων με πυρετό και εξάντληση (964).

Ο ακρογωνιαίος λίθος της διάγνωσης είναι η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας με επικέντρωση στους κόγχους (975), η οποία δείχνει χαμηλή ενίσχυση σε σχέση με το φυσιολογικό (976). Στους ενήλικες ασθενείς παραμένει ένα ποσοστό 30% θνησιμότητας και 60% νοσηρότητας. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς παιδικής ηλικίας όπου τα ποσοστά θνησιμότητας για τις ενδοκρανιακές επιπλοκές κυμαίνονται από 10-20% (977). Η χρήση αντιπηκτικών σε αυτούς τους ασθενείς παραμένει αμφιλεγόμενη (964), αλλά πιθανά έχει ένδειξη όταν η απεικόνιση δεν δείχνει ενδοκρανιακές αιμορραγικές διαταραχές (978).

8-6 Οστικές επιπλοκές

Η φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων μπορεί να επεκταθεί στα οστά προκαλώντας οστεομυελίτιδα και τελικά προσβολή ενδοκρανιακών δομών. Αν και η μετωπιαία κολπίτιδα προκαλεί συχνότερα επέκταση ενδοκρανιακά, η φλεγμονή οποιουδήποτε κόλπου μπορεί να προκαλέσει οστικές επιπλοκές (964). Οι συχνότερες οστικές επιπλοκές είναι η οστεομυελίτιδα της άνω γνάθου (τυπικά σε νεογνά) ή του μετωπιαίου οστού (976).

Η οστεΐτιδα του μετωπιαίου κόλπου προκαλεί αγγειακή νέκρωση οδηγώντας σε οστεομυελίτιδα του πρόσθιου και οπίσθιου τοιχώματος του κόλπου. Στο πρόσθιο τοίχωμα εκδηλώνεται με ζυμάδες οίδημα των υπερκείμενων μαλακών μορίων δημιουργώντας μια μάζα γνωστή ως όγκος του Pott, ενώ στο οπίσθιο τοίχωμα η επέκταση της φλεγμονής συμβαίνει απευθείας μέσω θρομβοφλεβίτιδας των χωρίς βαλβίδες διπλοϊκών φλεβών προκαλώντας μηνιγγίτιδα, επισκληρίδιο απόστημα ή εγκεφαλικό απόστημα (964).

Ο Gallagher (958) ανασκόπησε τους φακέλους 125 ασθενών με επιπλεγμένη ρινοκολπίτιδα και βρήκε ότι οστεομυελίτιδα εμφανίστηκε στο 9% των περιπτώσεων. Από τα αποτελέσματα του Ogunleye (955) φαίνεται ότι το 32% των ασθενών εμφάνισαν προσβολή των τοιχωμάτων των κόλπων. Ο Lang το 2001 κατέγραψε 10 περιπτώσεις υποσκληριδίου εμπύηματος σε ενήλικες και παιδιά ως επιπλοκή μετωπιαίας κολπίτιδας. Από αυτούς τους ασθενείς 4 εμφάνισαν όγκο του Pott και ένας παρουσίασε περιοφθαλμικό απόστημα (948).

Τα σημεία και τα συμπτώματα ενδοκρανιακής επέκτασης περιλαμβάνουν οίδημα μαλακών μορίων (κυρίως του άνω βλεφάρου), υψηλό πυρετό, έντονη κεφαλαλγία, ερεθισμό μηνίγγων, ναυτία και έμετο, διπλωπία, φωτοφοβία, οίδημα οπτικής θηλής, κόμα και εστιακά νευρολογικά σημεία. Τα συμπτώματα από τους οφθαλμούς μπορούν να εμφανιστούν

ετερόπλευρα. Η CT με έγχυση σκιαγραφικού επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Η οσφρονωτιαία παρακέντηση μπορεί να φανεί χρήσιμη αν και αντενδείκνυται σε περιπτώσεις αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης.

Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό ευρέως φάσματος αντιβιοτικών ενδοφλεβίως και χειρουργικό καθαρισμό των οστικών δομών που έχουν προσβληθεί και παροχέτευση σε περίπτωση αποστήματος (964).

8-7 Ασυνήθεις επιπλοκές ρινοκολπίτιδας

Πίνακας 8-3. Ασυνήθεις επιπλοκές ρινοκολπίτιδας

<i>Επιπλοκή</i>	<i>Συγγραφέας, έτος</i>
Απόστημα δακρυϊκού αδένα	Mirza 2001 (949), Patel 2003 (950)
Διάτρηση ρινικού διαφράγματος	Sibbery 1997 (979)
Απώλεια όρασης οπτικών πεδίων	Gouws 2003 (952)
Βλεννογονοκήλη ή βλεννογονοστυοκήλη	Low 1997 (972)
Παρεκτόπιση του βολβού	Low 1997 (972)
Σηψαιμία	Rimal 2006 (1110)

9. Ειδικές καταστάσεις: Ρινοκολπίτιδα στα παιδιά

9-1 Εισαγωγή

Η ρινοκολπίτιδα είναι ένα συχνό πρόβλημα της παιδικής ηλικίας που συχνά παραβλέπεται. Πρόκειται για μία πολυπαραγοντική νόσο στην οποία η σημασία των διαφόρων προδιαθεσικών παραγόντων αλλάζει με την ηλικία και είναι από πολλές απόψεις διαφορετική από την μορφή της νόσου στους ενήλικες (Πίνακας 9-1). Η αντιμετώπιση της ρινοκολπίτιδας στα παιδιά είναι ένα αμφιλεγόμενο και γρήγορα εξελισσόμενο θέμα.

Πίνακας 9-1. Διαφορές χρόνιας ρινοκολπίτιδας ανάμεσα στα παιδιά και τους ενήλικες

	Μικρά παιδιά	Ενήλικες
Ξενιστές μικροοργανισμοί		
Staphylococci Coag (-)	30%	35%
Staphylococcus aureus	20%	85
Haemophilus influenza	40%	0%
Moraxella catarrhalis	24%	0%
Streptococcus pneumonia	50%	26%
Corynebacterium Sp	52%	23%
Streptococcus viridians	30%	4%
Ανοσολογικοί μηχανισμοί	Ανώριμοι: ελλιπής απάντηση στα πολυσακχαρικά αντιγόνα (IgG2, IgA)	Ωριμοί
Ιστορικό	Αυτοπεριοριζόμενο με το χρόνο (βελτίωση μετά την ηλικία 6-8 ετών)	Χωρίς ιστορικό αυτόματης βελτίωσης μετά από κάποια ηλικία
Ιστολογία	Κυρίως ουδετεροφιλική νόσος, μικρότερη πάχυνση της βασικής μεμβράνης και σε μικρότερο βαθμό η υπερπλασία των βλεννοδών αδένων, περισσότερα σιτευτικά κύτταρα (Sobol, 2003)	Κυρίως ηωσινόφιλα
Ενδοσκόπηση	Οι πολύποδες είναι σπάνιοι, με εξαίρεση την κυστική ίνωση	Πολύποδες συχνά παρόντες
CT	Στα μικρά παιδιά πιο διάχυτη κολπίτιδα, αφορά όλους τους κόλπους	Ο σφηνοειδής και οι οπίσθιες ηθμοειδείς κυψέλες προσβάλλονται λιγότερο συχνά

9-2 Ανατομία

Στο νεογέννητο το ιγμόρειο άντρο εκτείνεται σε βάθος 7mm, έχει εύρος 3mm και ύψος 7mm (980). Στο νεογέννητο βρίσκονται σε κάθε πλευρά δύο έως τρεις ηθμοειδείς κυψέλες και στην ηλικία των τεσσάρων ο ηθμοειδής λαβύρινθος έχει αναπτυχθεί. Ο σφηνοειδής κόλπος είναι επίσης παρών στο νεογέννητο με εύρος 4 mm και ύψος 2 mm. Στη γέννηση οι μετωπιαίοι κόλποι δεν είναι σχηματισμένοι και προοδευτικά αναπτύσσονται από τις πρόσθιες ηθμοειδείς κυψέλες μέσα στο κρανίο. Όταν το άνω όριο μιας αεροφόρας κυψέλης φτάσει στο ίδιο ύψος με την οροφή του οφθαλμικού κόγχου, μπορεί να οριστεί ως μετωπιαίος κόλπος και αυτό γίνεται περίπου στην ηλικία των πέντε ετών. Όταν ένα παιδί φτάσει την ηλικία των 7-8 ετών, το έδαφος του ιγμορείου βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με το έδαφος της ρινικής κοιλότητας.

9-3 Επιδημιολογία και παθοφυσιολογία

Από την είσοδο της CT στη διαγνωστική φαρέτρα έγινε ξεκάθαρο ότι «η μύτη που τρέχει» σε ένα παιδί δεν οφείλεται μόνο σε εντοπισμένη ρινίτιδα ή υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι προσβεβλημένοι και οι παραρρίνιοι κόλποι. Ο Van der Veken (220) σε μία μελέτη με CT, έδειξε ότι το 64% των παιδιών με ιστορικό χρόνιας πυώδους ρινόρροιας και ρινικής απόφραξης παρουσιάζει προσβολή των κόλπων. Σε μία μελέτη με MRI σε μη ΩΠΛ παιδιατρικό πληθυσμό (981) παρατηρήθηκε ότι η συνολική επίπτωση των σημείων της κολπίτιδας στα παιδιά ήταν 45%. Αυτό το ποσοστό αυξάνεται σε παρουσία ιστορικού ρινικής απόφραξης στο 50%, στο 80% όταν κατά την ρινοσκόπηση παρουσιάζεται αμφοτερόπλευρα οίδημα του βλεννογόνου, στο 81% μετά από πρόσφατη φλεγμονή του ανωτέρου αναπνευστικού (URTI) και στο 100% στην περίπτωση ύπαρξης πυωδών εκκρίσεων. Επιπλέον, οι Kristo και συν. (982) βρήκαν παρόμοιο το ποσοστό (50%) των ανωμαλιών στη MRI σε 24 παιδιά σχολικής ηλικίας. Παρόλα αυτά μετά από παρακολούθηση 6-7 μηνών τα παθολογικά ευρήματα της MRI υποχώρησαν ή βελτιώθηκαν χωρίς καμία παρέμβαση.

Οι επιδημιολογικές μελέτες για ρινοκολπίτιδα σε παιδιά είναι περιορισμένες, αλλά καταλήγουν στις ακόλουθες πληροφορίες για την παθοφυσιολογία και τους σχετικούς κλινικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της νόσου στον παιδικό πληθυσμό:

1. Εμφανίζεται μείωση της επίπτωσης της ρινοκολπίτιδας μετά την ηλικία 6- 8 ετών και φαίνεται ότι σχετίζεται με το ανώριμο ανοσολογικό σύστημα στα μικρότερα παιδιά (222,223).
2. Σε εύκρατα κλίματα παρουσιάζεται μια αύξηση στην εμφάνιση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στα παιδιά κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου και του χειμώνα και έτσι η εποχή φαίνεται να αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα (222).
3. Μικρότερα παιδιά που παρακολουθούν βρεφονηπιακούς σταθμούς εμφανίζουν δραματική αύξηση στην επίπτωση της χρόνιας ή υποτροπιάζουσας ρινοκολπίτιδας συγκρινόμενα με τα παιδιά που παραμένουν σπίτι. Βλ. επίσης παράγραφο 1-1.

Αν και οι ιοί δεν απομονώνονται συχνά από τις αναρροφήσεις των κόλπων (983), οι περισσότεροι συγγραφείς (984, 985) συμφωνούν ότι οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν το πρωταρχικό αίτιο της εμφάνισης της ρινοκολπίτιδας. Αν και τα παθολογικά ευρήματα στη CT είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μέχρι και αρκετές εβδομάδες μετά την έναρξη μιας URTI, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι μόνο 5 έως 10% των URTI στην πρώιμη παιδική ηλικία επιπλέκεται από οξεία ρινοκολπίτιδα (986). Το χρονικό διάστημα της εμφάνισης συμπτωμάτων από μια ιογενή σε μια βακτηριακή ρινοκολπίτιδα είναι το ίδιο όπως στους ενήλικες.

Τα συχνότερα μικρόβια από τα ιγμόρεια άντρα ασθενών με οξεία ρινοκολπίτιδα είναι *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* και *Moraxella catarrhalis* που είναι και το συχνότερο στα παιδιά.

Παρακεντήσεις ιγμορείων γίνονται πια σπάνια στα παιδιά, αλλά είναι ενδιαφέρον από παλαιότερες μελέτες ότι υπήρχε συσχέτιση των μικροβίων στα ιγμόρεια με εκείνα που απομονώνονταν από το μέσο ρινικό πόρο (83%), ενώ η συσχέτιση ήταν φτωχή μεταξύ των μικροβίων των ιγμορείων και του ρινοφάρυγγα (45%) (987).

9-4 Συμπτώματα και σημεία

Πίνακας 9-2. Συμπτώματα ρινοκολπίτιδας στα παιδιά (223,988,989)

Ρινόρροια (71- 80%)	Όλοι οι τύποι
Βήχας (50- 80%)	Όλοι οι τύποι
Πυρετός (50- 60%)	Οξεία
Άλγος (29- 33%)	Οξεία
Ρινική απόφραξη (70- 100%)	Χρόνια
Στοματική αναπνοή (70- 100%)	Χρόνια
Ωτικά συμπτώματα (υποτροπιάζουσα πυώδης μέση ωτίτιδα ή οξεία μέση ωτίτιδα 40- 68%)	Χρόνια

Ο Wald υπογραμμίζει ότι 3 κοινά κλινικά χαρακτηριστικά πρέπει να αφυπνίζουν τον κλινικό για την πιθανότητα της ρινοκολπίτιδας (990):

1. Σημεία και συμπτώματα ενός κρυολογήματος που επιμένουν για περισσότερες από 10 ημέρες (κάθε ρινική έκκριση, βήχας που επιδεινώνεται με την κατάκλιση).
2. Ένα κρυολόγημα που φαίνεται πιο σοβαρό από ότι συνήθως (υψηλός πυρετός, παχύρρευστες πυώδεις εκκρίσεις, οίδημα και άλγος περιοφθαλμικά).
3. Ένα κρυολόγημα το οποίο μετά από μερική ύφεση επιδεινώνεται (με ή χωρίς πυρετό).

Η παρουσία ουδετεροφίλων σε ποσοστό ίσο ή μεγαλύτερο του 5% σε ρινικό δείγμα με ψήκτρα (brushing) είναι ένδειξη ιγμορίτιδας με ευαισθησία 91% και προβλέψιμη αξία 84%, αλλά μόνο σε μη-αλλεργικούς ασθενείς (991).

9-5 Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση της μύτης ενός παιδιού είναι συχνά δύσκολη υπόθεση και συνήθως είναι ανεκτή μόνο μερική ρινοσκόπηση. Η εξέταση μπορεί να γίνει ανασηκώνοντας την κορυφή της μύτης προς τα πάνω (τα μικρά παιδιά έχουν συνήθως πλατιές μύτες και στρογγυλούς ρώθωνες και έτσι επιτρέπεται η επισκόπηση των κάτω ρινικών κογχών). Μία άλλη μέθοδος είναι η χρήση ενός ωτοσκοπίου (992, 993). Συνήθως ο ρινικός και φαρυγγικός βλεννογόνος παρουσιάζεται ερυθματώδης με κιτρινωπή έως πρασινόχρωμη πυώδη ρινόρροια ποικίλης ρευστότητας. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε οπισθορρινική έκκριση στο 60% και πυώδης έκκριση στο μέσο ρινικό πόρο σε ποσοστό 50% (989) και σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε οίδημα των ρινικών κογχών σε ποσοστό 29% (988). Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί λεμφοειδής υπερπλασία των παρίσθμιων αμυγδαλών, των αδενοειδών και του φαρυγγικού τοιχώματος. Οι τραχηλικοί λεμφαδένες μπορεί να είναι ήπια διογκωμένοι και ελαφρά ευαίσθητοι (992, 994).

Η πρόσθια ρινοσκόπηση μπορεί να παραμένει το πρώτο διαγνωστικό βήμα αλλά είναι ανεπαρκής από μόνη της.

Η ενδοσκόπηση με άκαμπτο ενδοσκόπιο των 2.7mm στα μικρότερα παιδιά (και αν είναι δυνατή η χρήση άκαμπτου ενδοσκοπίου των 4mm στα μεγαλύτερα παιδιά) είναι πιο χρήσιμη από ότι η ενδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο, όχι μόνο για τη διάγνωση αλλά και για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων, όπως παρουσία πολυπόδων, ξένων σωμάτων, όγκων, σκολίωσης διαφράγματος. Στα μικρά παιδιά είναι απαραίτητη η γενική αναισθησία για να πραγματοποιηθεί μία πλήρης ενδοσκόπηση της ρινικής κοιλότητας. Επιπλέον επιτρέπει τη λήψη δείγματος εκκρίσεων απευθείας από το μέσο ρινικό πόρο.

9-6 Εργαστηριακές εξετάσεις

9-6-1 Μικροβιολογικές εξετάσεις

Η καλλιέργεια των εκκρίσεων δεν είναι συνήθως απαραίτητη σε παιδιά με μη επιπλεγμένη οξεία ή χρόνια ρινοκολπίτιδα.

Ενδείξεις για καλλιέργεια αποτελούν (995):

1. Σοβαρή νόσος ή τοξικός ασθενής.
2. Οξεία νόσος σε παιδί που δε βελτιώνεται με φαρμακευτική αγωγή μέσα σε 48-72 ώρες.
3. Ανοσοκατασταλμένος ασθενής.
4. Η παρουσία οφθαλμικών ενδοκρανιακών επιπλοκών (εξαιρείται η κυτταρίτιδα του κόγχου).

Η ποσοτικοποίηση της μικροβιακής ανάπτυξης μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση της επιμόλυνσης από την αληθή φλεγμονή και η εξέταση θεωρείται θετική όταν το μικρόβιο που απομονώνεται βρίσκεται σε ποσότητα τουλάχιστον 10000 αποικίες/ml (990).

9-6-2 Απεικόνιση

Η απεικόνιση δεν είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης ρινοκολπίτιδας στα παιδιά. Το αυξημένο πάχος των μαλακών ιστών αλλά και του οστού της καμάρας της υπερώας των παιδιών ηλικίας κάτω των 10 ετών, μειώνουν τη χρησιμότητα της διαφανοσκόπησης και του υπερηχογραφήματος σε παιδιά μικρότερης ηλικίας (505).

Οι απλές ακτινογραφίες κόλπων δεν είναι ευαίσθητες, δίνουν μικρή βοήθεια στη διάγνωση και καθώς δεν σχετίζονται παρά ελάχιστα με τα ευρήματα από τις CT, δεν αποτελούν οδηγό βοήθημα σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης. Οι λιγότες λοιπόν πληροφορίες που λαμβάνονται από τις απλές ακτινογραφίες δεν δικαιολογούν την έκθεση των παιδιών σε ακτινοβολία (220).

Η CT παραμένει η απεικονιστική μέθοδος επιλογής λόγω της ικανότητας να αναλύει τις οστικές δομές και τα μαλακά μόρια. Οι ενδείξεις για CT σε ένα παιδί είναι οι ίδιες με εκείνες που αναφέρθηκαν παραπάνω για τη διενέργεια καλλιέργειας των ρινικών εκκρίσεων. Μία επιπλέον ένδειξη για την CT είναι η πιθανότητα χειρουργικής επέμβασης σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής. Πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός της υψηλής συχνότητας των ασυμπτωματικών παιδιών με παθολογικά ευρήματα στην CT (996), στα παιδιά όμως αυτά δεν χρειάζεται να δίδεται αγωγή (997).

Μελέτες έχουν δείξει ότι το μέγεθος των ιγμορείων δεν επηρεάζεται από εκτεταμένη ή χρόνια νόσο όπως συμβαίνει στο κροταφικό οστό και έτσι η παρουσία υποπλαστικού κόλπου δεν αποτελεί από μόνη της ένδειξη χειρουργικής επέμβασης (998).

9-6-3 Επιπρόσθετες εξετάσεις

Στην περίπτωση εμμένουσας ή δυσίατης ρινοκολπίτιδας πρέπει να ελεγχθούν υποκείμενα νοσήματα ιδιαίτερα πριν τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης.

9-6-3-1 Αλλεργία

Ο ρόλος της αλλεργίας στη χρόνια ρινοκολπίτιδα δεν είναι ξεκάθαρος. Πολλοί συγγραφείς αποδίδουν ένα σημαντικό ρόλο στην παρουσία αλλεργίας (101, 988, 993), ενώ άλλοι δεν αναφέρουν αυξημένη επίπτωση της ρινοκολπίτιδας σε αλλεργικά παιδιά (61, 220, 999).

Οι Iwens και συν. (61) σε μία μελέτη με CT βρήκε σημεία φλεγμονής του βλεννογόνου στο 61% των ατοπικών παιδιών. Ο Radaman (875) ανέδειξε ότι οι αλλεργικοί ασθενείς παρουσιάζουν περισσότερα παθολογικά ευρήματα στη CT από ότι οι μη αλλεργικοί ασθενείς. Τα αλλεργικά παιδιά παρουσιάζουν συχνότερα προβλήματα με το ανώτερο αναπνευστικό τους και περισσότερες απουσίες από το σχολείο τους από τους μη αλλεργικούς συμμαθητές τους (1000). Έτσι πρέπει να εκτελούνται αλλεργικές δοκιμασίες (RAST, δερματικά τεστ) στα παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα σε συνδυασμό με ένα ιστορικό αλλεργίας (άσθμα, έκζεμα) και /ή τα ανάλογα ευρήματα της κλινική εξέτασης (αλλεργικός χαιρετισμός, υδαρής ρινόρροια, ρινική απόφραξη, πταρμός, διογκωμένες κόγχες).

9-6-3-2 Ανοσολογική ανεπάρκεια

Όλα τα μικρά παιδιά έχουν μια φυσιολογική πρωτοπαθή ανοσολογική ανεπάρκεια (993, 1001). Η άμυνα απέναντι στα πολυσακχαριτικά αντιγόνα των βακτηρίων μέσω των υποτάξεων 2 και 4 της IgG φτάνει στα επίπεδα των ενηλίκων στην ηλικία των 10 ετών (1002). Η ανεπάρκεια των υποτάξεων της IgG μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη ή χρόνια ρινοκολπίτιδα (1003-1005). Σύμφωνα με τον Polmar (1004) η υποτροπιάζουσα ή χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι η πιο συχνή κλινική εμφάνιση των κοινών τύπων ανοσοανεπάρκειας. Αν και δεν εμφανίζουν αυξημένο αριθμό ή πιο σοβαρού βαθμού αναπνευστικές λοιμώξεις οι ασθενείς με ελαττωμένα IgA αντισώματα, αποτελούν δύσκολα αντιμετωπίσιμες περιπτώσεις ειδικά όταν συνυπάρχει και μία ανεπάρκεια υποτάξεως της IgG. Θεραπεία υποκατάστασης δεν μπορεί να εφαρμοστεί (1005). Οι ασθενείς με πρωτοπαθή ή επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (π.χ. θεραπεία κακοηθειών, μεταμόσχευση οργάνων, μετάδοση AIDS από τη μητέρα ή μέσω μετάγγισης σε αιμορροφιλικούς, ανεπάρκεια προκαλούμενη από φάρμακα) έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν δυσίατη ρινοκολπίτιδα με ανθεκτικά ή ασυνήθη μικρόβια και μύκητες. Επιπλέον, τα αρχικά σημεία και συμπτώματα μπορεί να μην είναι ειδικά π.χ. λεπτόρρευστη ρινόρροια, ήπια ρινική απόφραξη και χρόνιας βήχας (993).

9-6-3-3 Κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση προκαλείται από μετάλλαξη του γονιδίου FES1 που κωδικοποιεί τον διαμεμβρανικό ρυθμιστή αγωγιμότητας (CFTR). Αυτό το γονίδιο περιέχει 21 εξόνια περιλαμβάνοντας περίπου 252 kb DNA στο χρωμόσωμα 7q31.2. Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι η απώλεια της φαινυλαλανίνης στη θέση 508 (F508) και αποτελεί σχεδόν το 70% των μεταλλάξεων στον Ευρωπαϊκό-Καυκάσιο πληθυσμό (1006).

Η ρινοκολπίτιδα είναι ένα συχνό πρόβλημα στα παιδιά με κυστική ίνωση. Αν και η επίπτωση της ρινικής νόσου έχει παλαιότερα υπολογιστεί σε ποσοστά μεταξύ 6 και 20% (1007), οι Yung και συν. (1008) αναφέρουν ποσοστά πάνω του 50% και οι Brihaye και συν. (1009) αναφέρουν ότι πραγματοποιώντας άκαμπτη ενδοσκόπηση σε 84 παιδιά με κυστική ίνωση, βρέθηκαν φλεγμονώδεις πολύποδες στο 45% (μέση ηλικία 15 έτη) και μετατόπιση προς τη μέση γραμμή του πλάγιου ρινικού τοιχώματος στο 12% (μέση ηλικία 5 έτη). Σε ασθενείς με κυστική ίνωση και χρόνια ρινοκολπίτιδα, η CT ανέδειξε στο 100% (1009) θολερότητα του πρόσθιου συμπλέγματος (πρόσθιες ηθμοειδείς, ιγμόρεια, μετωπιαίοι- εφόσον ήταν ανεπτυγμένοι) και στο 57% θολερότητα του οπίσθιου συμπλέγματος (οπίσθιες ηθμοειδείς, σφηνοειδής). Σε όλα τα παιδιά με μετατόπιση προς τη μέση γραμμή του πλάγιου ρινικού τοιχώματος, μάζα μαλακού ιστού βρισκόταν στο ιγμόρειο άντρο (μεγάλη ποσότητα εκκρίσεων περιβαλλόμενες από πολυποειδώς εκφυλισμένο βλεννογόνο, αντιπροσωπεύοντας

βλεννοπυώδη ρινοκολπίτιδα). Στο 80% αυτών των ασθενών η μετατόπιση του πλάγιου τοιχώματος ήταν τόσο εκσεσημασμένη που έρχονταν σε επαφή με το ρινικό διάφραγμα, προκαλώντας πλήρη ρινική απόφραξη. Στη μελέτη των Brihaye και συν. (1009) δεν βρέθηκε μαζική πολυποδίαση σε ηλικία κάτω των 5 ετών. Βλεννοπυώδες έκκριμα στο ιγμόρειο άντρο βρίσκεται σε μικρότερη ηλικία (3 μηνών έως 8 ετών) και το ιγμόρειο φαίνεται ότι είναι ο πρώτος κόλπος που προσβάλλεται από τη νόσο. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ετεροζυγώτες της κυστικής ίνωσης υπεραντιπροσωπεύονται στον παιδιατρικό πληθυσμό με χρόνια ρινοκολπίτιδα (1010).

9-6-3-4 Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών

Η πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών (PCD) (1011) είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος που προσβάλλει τη λειτουργία των κροσσών με συχνότητα 1:15000 στο γενικό πληθυσμό. Πρέπει πάντα να τίθεται στη διαφορική διάγνωση σε κάθε νεογνό με αναπνευστικά ή ΩΡΛ διαταραχές άγνωστης αιτιολογίας. Τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς με PCD έχουν συμπτώματα στη νεογνική ηλικία και ειδικότερα θα πρέπει να αποκλείεται η νόσος σε κάθε τελειόμηνο βρέφος που παρουσιάζει σημεία ρινίτιδας, ενώ δεν έχει παράγοντες κινδύνου συγγενούς λοίμωξης. Το ίδιο ισχύει για ένα νεογνό ή μεγαλύτερο παιδί που πάσχει από μη τυπικό άσθμα μη ανταποκρινόμενο στην αγωγή, χρόνια παραγωγικό βήχα, πολύ σοβαρή γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, βρογχιεκτασία, ρινοκολπίτιδα (σπάνια με πολυποδίαση), χρόνια και σοβαρού βαθμού εκκριτική μέση ωτίτιδα, ειδικά με συνεχόμενη ωτόρροια μετά την τοποθέτηση σωληνίσκων αερισμού. Σχεδόν τα μισά παιδιά με PCD παρουσιάζουν σύνδρομο Kartagener, δηλαδή ρινοκολπίτιδα, αναστροφή σπλάχνων και βρογχιεκτασίες.

Υπάρχουν δύο τρόποι για ανίχνευση της PCD, η δοκιμασία σακχαρίνης και το ρινικό νιτρικό οξείδιο. Η δοκιμασία σακχαρίνης είναι μια φτηνή και εύκολη διαδικασία για τον έλεγχο των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων, αλλά είναι σχετικά αναξιόπιστη. Οι μετρήσεις του νιτρικού οξειδίου της ρινός nNO μπορεί να γίνουν σε παιδιά άνω των 5 ετών. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα επιθήλια ασθενών με PCD παρουσιάζουν μία κοινή ανεπάρκεια, την έλλειψη συνθετάσης νιτρικού οξειδίου. Στη PCD οι τιμές nNO είναι συνήθως κάτω των 100ppb, ενώ τιμές άνω των 250ppb αποκλείουν τη διάγνωση PCD με μια ευαισθησία της τάξης του 95% (1012). Μια και πολύ χαμηλές τιμές nNO μπορεί να μετρηθούν σε περίπτωση σοβαρής ρινικής απόφραξης, η διαδικασία πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από αποσυμφόρηση ή μετά από ένα σύντομο διάστημα χορήγησης κορτικοστεροειδών τόσο από του στόματος όσο και τοπικά.

Αν το παιδί είναι πολύ μικρό για τις διαγνωστικές δοκιμασίες, αν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας σακχαρίνης είναι αμφίβολα, αν τα αποτελέσματα είναι θετικά (χρόνος μεταφοράς σακχαρίνης πάνω από 60 min, nNO λιγότερο από 250ppb) ή αν υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία πρέπει να εξετάζεται η συχνότητα κίνησης των κροσσών μετά από βιοψία ρινικού βλεννογόνου.

Αν η άμεση επισκόπηση της συχνότητας κίνησης των κροσσών είναι μη φυσιολογική (μικρότερη από 11-16 Hz) είναι απαραίτητη η δομική μελέτη των κροσσών. Οι πιο συχνές ανωμαλίες των κροσσών στην PCD είναι ελλείψεις στους βραχίονες δυνεΐνης (απουσία ή ελάττωση του αριθμού των έσω, έξω ή και των δύο βραχιόνων δυνεΐνης), σωληνώδης ανεπάρκεια (μετατόπιση ή επιπλέον μικροσωληνάρια), ελλείψεις ή απουσία των ακτινωτών ακτίνων, λανθασμένος προσανατολισμός κροσσών (αν η μέση τυπική απόκλιση της γωνίας είναι μεγαλύτερη από 20°), ανώμαλο βασικό σύστημα, απλασία κροσσών, ανώμαλα μεγάλο μήκος κροσσών (1013). Πολλές από αυτές τις ανωμαλίες κατά την TEM (transmission electron microscopy) μπορεί να είναι παροδικές ή να εμφανιστούν δευτεροπαθώς λόγω φλεγμονής. Η δευτεροπαθής δυσκινησία των κροσσών, δηλαδή η επίκτητη μορφή

(λοιμώξεις, φλεγμονώδης ή τοξική) σχετίζεται περισσότερο με άλλες ανωμαλίες όπως ανωμαλίες των μικροσωληναρίων και σύστασης κροσσών. Παρόλα αυτά, υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ανωμαλιών των υπερδομών μεταξύ της πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς μορφής (534). Για το λόγο αυτό η μελέτη των κροσσών μετά από καλλιέργεια μονόστιβου εναιωρήματος αποκλείει τον επίκτητο τύπο (1014).

9-6-3-5 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Έχει παρατηρηθεί και έχει υποστηριχτεί αιτιολογική συσχέτιση στην παράλληλη παρουσία φλεγμονής του ανώτερου αναπνευστικού ως εμμένουσας ρινοκολπίτιδας ή ωτίτιδας και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (GER). Ο Barbero βρήκε σε μία ομάδα ασθενών με νόσο του ανώτερου αναπνευστικού και GER ότι τα μέτρα κατά της παλινδρόμησης επιτρέπουν μια γενικότερη βελτίωση του ασθενή και ότι η GER μπορεί να συγκαταλέγεται στα αίτια που οδηγούν σε ανθεκτική χρόνια νόσο του ανώτερου αναπνευστικού (1015). Ο ωτορινολαρυγγολόγος πρέπει να υποψιάζεται GER σε παιδιά με συμπτώματα χρόνιας ρινικής έκκρισης και απόφραξης συνδυασμένα με χρόνια βήχα, βράγχος και συριγμώδη αναπνοή. Η ενδοσκοπική εμφάνιση του λάρυγγα και της τραχείας είναι πολύ σημαντική σε συνδυασμό με την εξέταση του οισοφάγου στον καθορισμό της πιθανής συσχέτισης της GER με ωτορινολαρυγγολογικές διαταραχές. Η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται με 24ωρη μέτρηση και καταγραφή του pH του οισοφάγου: σε 30 παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα βρέθηκε ότι το 63% παρουσίαζε οισοφαγική παλινδρόμηση και το 32% έπασχε από ρινοφαρυγγική παλινδρόμηση (772).

9-7 Αντιμετώπιση

9-7-1 Αντιμετώπιση οξείας ρινοκολπίτιδας στα παιδιά

Όπως και στους ενήλικες η οξεία ρινοκολπίτιδα στα παιδιά χρειάζεται μόνο συμπτωματική θεραπεία.

9-7-1-1 Αντιβιοτικά για την οξεία ρινοκολπίτιδα στα παιδιά

Μία μετα-ανάλυση (Cohrane) (1016) αντιβιοτικών για επίμονη ρινική έκκριση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αντιβιοτικά χορηγούμενα για 10 μέρες μείωσαν την πιθανότητα χρονιότητας των συμπτωμάτων. Τα πλεονεκτήματα ήταν μέτρια και για 8 παιδιά που έλαβαν θεραπεία, ένα επιπλέον θα μπορούσε να θεραπευτεί (NNT 8.95%, CI 5 έως 29). Δεν καταγράφηκαν μακροχρόνια πλεονεκτήματα. Αυτή η μετα-ανάλυση είναι ένας συνδυασμός μελετών ρινοκολπίτιδας σε παιδιά με συμπτώματα από 10 ημέρες (1017) έως και πάνω από τρεις μήνες (1018). Δύο πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) συνέκριναν αντιβιοτικά με placebo ή άλλη θεραπεία και δεν μετέβαλαν τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης (1019, 1020). Σύμφωνα με τα μέλη της ομάδας συναίνεσης (consensus meeting) στις Βρυξέλλες το 1996: Αντιμετώπιση της ρινοκολπίτιδας στα παιδιά (1021): Τα αντιβιοτικά πρέπει να διαφυλάσσονται για μεγάλης βαρύτητας νόσο π.χ.:

1. Μία σοβαρή νόσος ή τοξική κατάσταση σε ένα παιδί με υποψία ή αποδεδειγμένη πυώδη επιποική. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση ενός κατάλληλα δραστικού αντιβιοτικού. Το αντιβιοτικό που θα επιλεγεί πρέπει να είναι δραστικό έναντι του Strept. Pneumonia ανθεκτικού στην πενικιλίνη, H. Influenza παράγων β-λακταμάση και στη Moraxella catarrhalis.
2. Σοβαρή οξεία ρινοκολπίτιδα: σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς στους οποίους είναι επαρκής η από του στόματος αγωγή πρέπει να επιλεγεί ένα αντιβιοτικό το οποίο να είναι δραστικό έναντι των β-λακταμικών ενζύμων (αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό ή κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς π.χ. κεφουροξίμη αξετίλ).

3. Μη σοβαρού βαθμού οξεία ρινοκολπίτιδα. Μόνο σε παιδί με έντονα συμπτώματα στο οποίο τα αντιβιοτικά δίνονται σε εξατομικευμένη βάση (παρουσία άσθματος, χρόνιας βρογχίτιδας, οξείας μέσης ωτίτιδας κλπ.).

Στα παιδιά στα οποία προτιμάται η αντιβιοτική αγωγή, η αμοξυκιλλίνη είναι κατάλληλη επιλογή σε δόση 45mg/Kg/day (σε διπλάσια δόση αν το παιδί είναι κάτω των 2 ετών ή αν υπάρχει κίνδυνος αντοχής). Αν η κατάσταση του ασθενή δε βελτιωθεί μέσα σε 72 ώρες, πρέπει να γίνει αλλαγή της αγωγής έναντι του ανθεκτικού μικροβίου που υπερέχει στην κοινότητα.

Ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη μπορούν εναλλακτικά να πάρουν αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη σαν 1^{ης} γραμμής θεραπεία.

9-7-1-2 Τοπικά κορτικοστεροειδή στην οξεία ρινοκολπίτιδα

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή μπορεί να αποτελούν μια χρήσιμη επικουρική θεραπεία στα αντιβιοτικά για τη ρινοκολπίτιδα των παιδιών. Είναι δραστικά στη γρήγορη ελάττωση του βήχα και της ρινικής έκκρισης στην πορεία της οξείας ρινοκολπίτιδας (610, 1022). Υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που δείχνουν ότι τα κορτικοστεροειδή είναι δραστικά και ασφαλή σε παιδιά με ρινίτιδα (1023-1027).

9-7-1-3 Τοπικά και από του στόματος αποσυμφορητικά

Οι περισσότεροι συγγραφείς προτιμούν τους τοπικούς α2 αγωνιστές (ξυλο- και οξυ-μεταζολίνη) σε κατάλληλες συγκεντρώσεις. Η προσεκτική δοσολογία είναι πολύ σημαντική όταν η θεραπεία αφορά νεογνά και μικρά παιδιά για τον κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων.

Μία διπλή τυφλή RCT από το Michel (1028) (III, no power) συνέκρινε τη δράση του ισότονου EMS διαλύματος (λουτροθεραπευτικό νερό) και διαλύματος ξυλομεταζολίνης 0.05% για τη θεραπεία οξείας ρινοκολπίτιδας, με συμμετοχή του μέσου ωτός, για διάρκεια 14 ημερών σε 66 παιδιά ηλικίας 2-6 ετών και δεν βρέθηκε καμία διαφορά στις δύο ομάδες όσον αφορά τη φλεγμονή του βλεννογόνου, τη ρινική βατότητα, τη λειτουργία του μέσου ωτός και τη γενική κατάσταση της υγείας (1028). Μία RCT μελέτη του McCormick (707) δεν ανέδειξε επιπλέον επίδραση της προσθήκης αποσυμφορητικού- αντισταμινικού (ρινική χορήγηση οξυμεταζολίνης και σιρόπι brompheniramine phenylpropanolamine) στη θεραπεία με αμοξυκιλλίνη (επίπεδο III, no power).

9-7-1-4 Ρινοπλύσεις

Οι ρινικές σταγόνες φυσιολογικού ορού και τα sprays είναι δημοφιλή στους παιδίατρος (993,994,1005). Όσο το διάλυμα είναι ισοτονικό και στη θερμοκρασία του σώματος μπορεί να βοηθήσει μειώνοντας τις ρινικές εκκρίσεις και το οίδημα του βλεννογόνου.

9-7-2 Αντιμετώπιση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στα παιδιά

Η χρόνια ρινοκολπίτιδα στα μικρά παιδιά δε χρειάζεται θεραπεία, καθώς η αυτόματη βελτίωση είναι η συνήθης πορεία της νόσου (1029). Οι Van Buchem και συν. παρακολούθησαν 169 παιδιά με ρινική έκκριση για 6 μήνες, χορηγώντας τους μόνο αποσυμφορητικά και σταγόνες φυσιολογικού ορού. Δεν υπήρξε κανένα παιδί το οποίο να εμφάνισε σοβαρή κλινική νόσο με γενικευμένα συμπτώματα όπως έντονο άλγος, πίεση στους κόλπους, τοπική διόγκωση ή εμπύημα, δείχνοντας ότι οι επιπλοκές της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στα παιδιά δεν είναι συχνές (223).

9-7-2-1 Θεραπεία χρόνιας ρινοκολπίτιδας στα παιδιά

Τα δεδομένα για ειδική θεραπεία χρόνιας ρινοκολπίτιδας στα παιδιά είναι πολύ περιορισμένα. Είναι διαθέσιμο τελευταία ένα ερωτηματολόγιο SN-5 για την ποιότητα της ζωής ειδικό για τα παιδιά (584).

9-7-2-2 Αντιβιοτικά

Όπως περιγράφηκε στην παράγραφο 9-7-1-1, μία μετα-ανάλυση (1016) των αντιβιοτικών για επίμονη ρινική έκκριση, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αντιβιοτικά χορηγούμενα για 10 ημέρες μείωναν την πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνια. Τα πλεονεκτήματα ήταν μέτρια και για 8 παιδιά που έλαβαν θεραπεία, ένα επιπλέον θα μπορούσε να θεραπευτεί (NNT 8.95%, CI 5 έως 29). Δε διαπιστώθηκαν μακροχρόνια πλεονεκτήματα. Η μόνη εργασία που πραγματικά αφορούσε χρόνια ρινοκολπίτιδα (1018) ήταν αρνητική.

9-7-2-3 Τοπικά κορτικοστεροειδή

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να περιγράφουν την επίδραση των τοπικών κορτικοστεροειδών στη χρόνια ρινοκολπίτιδα των παιδιών. Υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που δείχνουν ότι τα τοπικά κορτικοστεροειδή είναι δραστικά και ασφαλή στα παιδιά με ρινίτιδα (1023-1027) και μπορεί να υποτεθεί ότι το ίδιο ισχύει και για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα (επίπεδο IV).

9-7-2-4 Ρινοπλύσεις

Σε μία διπλή τυφλή RCT μελετήθηκαν 20 παιδιά ηλικίας 3 έως 14 ετών με ιστορικό βρογχικού άσθματος επιπλεγμένου με χρόνια ρινοκολπίτιδα. Οι ασθενείς έλαβαν τυχαία για περίοδο 2 εβδομάδων είτε 2ml ορού είτε 2ml bromexine (2mg/ml) tid με τη χρήση οικιακού νεφελοποιητή. Και οι δύο τύποι εκνεφελωμάτων βρέθηκαν ισοδύναμα δραστικοί στη βελτίωση των συμπτωμάτων (επίπεδο III, no power) (717). Μία δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 30 παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα, ηλικίας 3 έως 16 ετών, συνέκρινε την επίδραση των ρινοπλύσεων με υπέρτονο διάλυμα (3,5%) και των ρινοπλύσεων με φυσιολογικό ορό (0,9%) για διάστημα 4 εβδομάδων. Και οι δύο θεραπείες ήταν δραστικές με μικρή υπεροχή του υπέρτονου διαλύματος (751). Δεν αναφέρθηκαν δεδομένα για ανεπιθύμητες αντιδράσεις (επίπεδο III).

9-7-2-5 Θεραπεία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης

Σε παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα και GER επιβεβαιωμένη από 24ωρη pHμετρία, οι Phipps και συν. (772) βρήκαν ότι με τη θεραπεία της GER τα περισσότερα παιδιά παρουσίασαν βελτίωση της νόσου των κόλπων. Οι Bothwell και συν. (1030) συμπέραναν ότι στο 89% των παιδιών της μελέτης τους (25 από τα 28 παιδιά) η χειρουργική επέμβαση στους κόλπους θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί με τη θεραπεία της GER. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η GER πρέπει να αξιολογείται και να θεραπεύεται σε παιδιά με χρόνια νόσο των κόλπων πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση των παραρρινίων (επίπεδο III).

9-7-2-6 Επίδραση στο άσθμα

Σε μία μελέτη 18 παιδιών με ρινοκολπίτιδα και άσθμα, η θεραπεία της ρινοκολπίτιδας με τοπικά κορτικοστεροειδή, αντιβιοτικά και στεροειδή από του στόματος για 2 ημέρες βελτίωσε το άσθμα και οδήγησε σε αύξηση του κλάσματος ιντερφερόνης- γ /IL-4 στις ρινικές εκπλύσεις (1031). Ο Tsao αναφέρει ότι οι ρινοπλύσεις βελτιώνουν την βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε ασθματικά παιδιά (1032) (επίπεδο III).

9-7-2-7 Χειρουργική θεραπεία ρινοκολπίτιδας

Στη χρόνια ρινοκολπίτιδα η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να ακολουθεί εκτεταμένο έλεγχο των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, καθώς επίσης και μια μακρόχρονη φαρμακευτική αγωγή.

Οι ακόλουθες επεμβάσεις δεν είναι αποτελεσματικές και για το λόγο αυτό δε συστήνονται: πλύσεις του ιγμορείου (992,1033), κάτω ρινοαντροστομία (992,1034) με εξαίρεση ίσως των περιπτώσεων PCD. Η επέμβαση κατά Caldwell-Luc αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου τραυματισμού των σπερμάτων των μόνιμων οδόντων (993, 1005).

Οι περισσότερες αντιρρήσεις φαίνεται ότι επικεντρώνονται στις ενδείξεις της λειτουργικής ενδοσκοπικής χειρουργικής των κόλπων στα παιδιά (FESS ή παιδιατρική =PESS). Ο όρος λειτουργική στο ακρωνύμιο FESS σημαίνει την αποκατάσταση της λειτουργίας του ostiomeatal συμπλέγματος, δηλαδή αερισμός και παροχέτευση των κόλπων. Οι ενδείξεις της FESS στα παιδιά έχουν οριστεί ως εξής (consensus 1998):

A) Απόλυτες ενδείξεις:

- Πλήρης ρινική απόφραξη σε περίπτωση κυστικής ίνωσης λόγω μαζικής πολυποδίασης ή λόγω μετατόπισης του πλάγιου ρινικού τοιχώματος προς τη μέση γραμμή
- Απόστημα κόγχου
- Ενδοκρανιακές επιπλοκές
- Αντροχοανικός πολύποδας
- Βλεννογονοκήλες ή βλεννογονοπυοκήλες
- Μυκητιασική ρινοκολπίτιδα

B) Πιθανές ενδείξεις:

- Σε χρόνια ρινοκολπίτιδα με συχνές εξάρσεις που επιμένουν παρά την κατάλληλη συντηρητική αγωγή και αφού αποκλειστεί κάθε άλλη συστηματική νόσος, η FESS είναι μία εναλλακτική θεραπεία στη συνεχόμενη φαρμακευτική αγωγή. Η ιδεώδης αντιμετώπιση περιλαμβάνει 2-6 εβδομάδες κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής (IV ή από του στόματος) σε συνδυασμό με θεραπεία των συνοδών νοσημάτων.

Η χειρουργική επέμβαση για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα με συχνές εξάρσεις περιορίζεται κυρίως σε μερική ηθμοειδεκτομή που είναι τις περισσότερες φορές αποτελεσματική. Εκτελείται δηλαδή αφαίρεση του ηθμοειδούς ακκίστρου με ή χωρίς μέση ρινοαντροστομία και διάνοιξη της ηθμοειδούς οστεοκύστης. Σε άλλες περιπτώσεις όπως στην κυστική ίνωση με μαζική πολυποδίαση μπορεί να απαιτείται εκτεταμένη σφρηνοηθμοειδεκτομή.

Τις περισσότερες φορές τα αποτελέσματα των επεμβάσεων, κρίνονται βάσει της υποκειμενικής βελτίωσης και όχι βάσει των ευρημάτων από την ενδοσκόπηση ή την CT.

Μία μετα-ανάλυση από τους Hebert και συν. (1035) ανέδειξε σε 8 δημοσιευμένα άρθρα (832 ασθενείς) θετικά αποτελέσματα σε ποσοστό από 88 έως 92%. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 3,7 έτη. Συμπέραναν ότι η FESS είναι μια ασφαλής και δραστηκή επέμβαση για τη θεραπεία της χρόνιας ρινοκολπίτιδας που είναι ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί και σε άλλες εργασίες (1036-1038). Οι Lieu και Piccirillo (1039) ανέλυσαν αναδρομικά τα αποτελέσματα της ESS σε 133 παιδιά που δεν ανταποκρίνονταν στη φαρμακευτική αγωγή χρησιμοποιώντας μία κατάταξη 4 σταδίων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επέμβαση ήταν ιδιαίτερα δραστηκή στους ασθενείς των ενδιάμεσων σταδίων.

Ο Chan ανέφερε 14 παιδιά με ανθεκτική ρινοκολπίτιδα μετά από ESS και τόνισε ότι 10 από αυτά, που όταν χειρουργήθηκαν ήταν κάτω των 4,8 ετών, χρειάζονταν σε ένα δυσανάλογα υψηλότερο ποσοστό επιπλέον χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τα υπόλοιπα. Η πιο δύσκολη επιπλοκή ήταν ο σχηματισμός ουλής στην περιοχή του ostiomeatal συμπλέγματος (1040). Προτείνεται πολύ προσεκτική χρήση της ESS στα πολύ μικρά παιδιά, καθώς είναι απίθανο να είναι επιτυχής σε παιδί κάτω των τριών ετών (1041), ενώ ενδιαφέρον είναι ότι τα αποτελέσματα της είναι χειρότερα όταν το παιδί εκτίθεται σε καπνό τσιγάρου (1042). Η διάρκεια της νόσου πριν την επέμβαση δε φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα (1043). Η

ενδοφλέβια χορήγηση δεξαμεθαζόνης περιεγχειρητικά μειώνει το οίδημα και το σχηματισμό ουλών και ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη σε παιδιά με άσθμα, με χαμηλό grade στην CT, σε όσα δεν εκτίθονταν σε καπνό τσιγάρου και σε όσα ήταν άνω των 6 ετών (1044).

Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν από τους Jiang και συν. (1036) και τους Fakhri και συν. (1037) αναδεικνύοντας μετεγχειρητική βελτίωση στο 845 των ασθενών που υποβλήθηκαν σε FESS (n=121). Οι Bothwell και συν. (1038) δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα της ανάπτυξης του προσώπου, σε μία αναδρομική cohort μελέτη 46 παιδιών που υποβλήθηκαν σε ESS και 21 παιδιών που δεν χειρουργήθηκαν, χρησιμοποιώντας ανθρωπομορφική ανάλυση 12 σταθερών μετρήσεων του προσώπου με χρόνο παρακολούθησης 13,2 έτη.

Ο Duplechain (1045) ανέφερε πρώτος τα αποτελέσματα της ESS σε παιδιά με κυστική ίνωση, ακολουθούμενος από πολλούς άλλους (891,1008,1046,1047). Σε αυτήν την ομάδα ασθενών απαιτείται συνδυασμένη φροντίδα από παιδίατρους, πνευμονολόγους, αναισθησιολόγους, χειρουργούς και φυσιοθεραπευτές. Σε μία πρόσφατη μελέτη το ποσοστό των επιπλοκών αναφέρεται γύρω στο 11% (886). Τα αποτελέσματα είναι λιγότερο καλά από ότι στα παιδιά που δεν πάσχουν από κυστική ίνωση και περίπου το 50% αναφέρει βελτίωση στα 2 έτη. Παρόλα αυτά, η επέμβαση στους κόλπους μετά τη μεταμόσχευση πνευμόνων σχετίζεται με χαμηλότερη επίπτωση τραχειοβρογχίτιδας και πνευμονίας (888).

Η επίδραση της αδενοτομής στην αντιμετώπιση της ρινοκολπίτιδας των παιδιών παραμένει αμφιλεγόμενη. Είναι δύσκολο κάποιες φορές να διαφοροδιαγνωστούν τα συμπτώματα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας από εκείνα της υπερτροφίας των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Ο Hibert (1048) αναφέρει ότι η ρινική απόφραξη, το ροχαλητό και οι διαταραχές λόγου συμβαίνουν συχνότερα σε παιδιά με υπερτροφία των αδενοειδών, ενώ η ρινόρροια, ο βήχας, η κεφαλαλγία, η στοματική αναπνοή και ανωμαλίες στην πρόσθια ρινοσκόπηση εμφανίζονται τόσο σε παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα, όσο και σε παιδιά με υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων.

Σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε αδενοτομή λόγω υπερτροφίας αδενοειδών σε συνδυασμό με οξεία μέση ωτίτιδα και χρόνια ρινοκολπίτιδα, βρέθηκαν σε ποσοστό 56% ανθεκτικά μικρόβια σε καλλιέργειες ιστού αδενοειδών εκβλαστήσεων σε σύγκριση με το 22% εκείνων που χειρουργήθηκαν λόγω απλής υπερτροφίας (1049). Οι Wang και συν. δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος των αδενοειδών και της παρουσίας πυωδών εκκρίσεων στο μέσο ρινικό πόρο σε 420 παιδιά ηλικίας 1 έως 7 ετών τα οποία εξετάστηκαν με ενδοσκόπηση. Αντίθετα υπήρχε μεγάλου βαθμού συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος των αδενοειδών και της στοματικής αναπνοής ($p<0.001$) και του ροχαλητού ($p<0.001$) (1050).

Η αδενοτομή συμπεριλαμβανόταν στο πρωτόκολλο αντιμετώπισης της ρινοκολπίτιδας των παιδιών των Don και συν. (1051). Πρόσφατα, οι Ungkanont και συν. απέδειξαν ότι η αδενοτομή είναι δραστική στην αντιμετώπιση της παιδιατρικής ρινοκολπίτιδας. Προτείνουν τη διενέργεια αδενοτομής πριν την ESS, ειδικά σε μικρά παιδιά με αποφρακτικά συμπτώματα (1052).

Ο Radaman σε μία προοπτική μη τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε την αδενοτομή και την ESS στη θεραπεία ρινοκολπίτιδας σε 66 παιδιά. Από τα 31 παιδιά που υποβλήθηκαν σε ESS, το 77% παρουσίασε βελτίωση, συγκρινόμενο με το 47% που βελτιώθηκε από τα 30 παιδιά που υποβλήθηκαν σε αδενοτομή (OR 3.9, $p=0.01$) (1053). Πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η ESS είναι σημαντικά καλύτερη όταν είχαν σταθμιστεί η ηλικία, το φύλο, η αλλεργία, το άσθμα, η ημερήσια φροντίδα και το στάδιο της νόσου στη CT (OR 5.2, $p=0.03$). Το άσθμα ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης της επιτυχίας (OR 4.3, $p=0.03$).

10. Χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες σε σχέση με τους κατώτερους αεραγωγούς

10-1 Εισαγωγή

Λόγω της στρατηγικής θέσης της στην είσοδο των αεροφόρων οδών, η μύτη παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του αεραγωγού. Με τη θέρμανση, την εφύγρανση και το φιλτράρισμα του εισερχόμενου αέρα, η μύτη είναι ιδιαίτερα σημαντική για την προστασία και ομοιόσταση των κατώτερων αεραγωγών (1054). Η μύτη και οι βρόγχοι συνδέονται ανατομικά, καλύπτονται από ψευδοπολύστιβο αναπνευστικό επιθήλιο και είναι εφοδιασμένα με μια φαρέτρα από συγγενείς και επίκτητους ανοσολογικούς μηχανισμούς. Δεν είναι δύσκολο να φανταστεί κανείς, ότι καταστάσεις που προκαλούν ρινική απόφραξη μπορεί να αποτελέσουν το αίτιο για παθολογία του κατώτερου αναπνευστικού σε ευαίσθητα άτομα. Σε χρόνια νόσο των κόλπων με ρινικούς πολύποδες (1055) μπορεί να παρατηρηθεί πλήρης ρινική απόφραξη, προκαλώντας παράκαμψη των λειτουργιών της μύτης, οι οποίοι μπορεί να σχετίζονται με αποφυγή και προφύλαξη από νοσήματα του κατώτερου αναπνευστικού. Είναι παρόλα αυτά προφανές ότι η ρινο-βρογχική αλληλεπίδραση δεν περιορίζεται σε βρογχικές επιπτώσεις λόγω κακής προετοιμασίας του αέρα στο επίπεδο της μύτης. Η μύτη και οι βρόγχοι φαίνεται ότι επικοινωνούν μέσω μηχανισμών, όπως διάφορα νευρικά αντανεκλαστικά αλλά και μέσω συστηματικών οδών. Ο βρογχόσπασμος που ακολουθεί την έκθεση της μύτης σε κρύο αέρα υποδηλώνει ότι νευρικά αντανεκλαστικά συνδέουν τη μύτη με τους πνεύμονες (1056). Πρόσφατα, έχει προταθεί η συστηματική φύση της αλληλεπίδρασης μεταξύ ρινός και βρόγχων. Πράγματι, πολλά φλεγμονώδη νοσήματα των ανωτέρων αεραγωγών παρουσιάζουν ένα συστηματικό ανοσολογικό συστατικό, τόσο στο περιφερικό αίμα, όσο και στο μυελό των οστών (1057). Επιπλέον, γενετικοί παράγοντες μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο στην εκδήλωση νόσου από τη μύτη και/ή τους βρόγχους (1058). Παρά το γεγονός ότι πραγματικές εισροφήσεις ρινικού περιεχομένου συμβαίνουν σε άτομα με νευρολογικά νοσήματα, δεν είναι ξεκάθαρο αν οι μικροεισροφήσεις των ρινικών εκκρίσεων παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση ή τη βαρύτητα της βρογχικής νόσου (1059).

10-2 Άσθμα και χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

Το βρογχικό άσθμα θεωρείται συνοδό νόσημα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Σε κάποια κέντρα αναφέρεται ότι περίπου 50% των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα έχουν κλινικό άσθμα (1060, 1061). Είναι αξιοπερίεργο ότι οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα που δεν αναφέρουν ότι πάσχουν από άσθμα, παρουσιάζουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα κατά τη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη (1061). Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι 60% των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα έχουν συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού όπως συμπεραίνεται από το ιστορικό, την πνευμονική λειτουργία και τις δοκιμασίες πρόκλησης με ισταμίνη (865). Από την άλλη πλευρά, συμπτώματα από τη μύτη και τα παραρρίνια συχνά αναφέρονται σε ασθματικούς ασθενείς σε ποσοστό που μπορεί να φτάνει και το 80% σε κάποιες μελέτες. Σε ποσοστό μέχρι και 84% των ασθενών με σοβαρό άσθμα υπάρχει εικόνα πάχυνσης του βλεννογόνου στην απεικόνιση των παραρρινίων κόλπων (1062). Παρόλα αυτά, αυτά τα απεικονιστικά και επιδημιολογικά δεδομένα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή γιατί μπορεί να εκφράζουν αποτελέσματα με έντονη μεροληψία.

Η χρόνια ρινοκολπίτιδα θεωρείται πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, σύμφωνα με τη οποία παράγοντες ανατομικοί, παράγοντες τοπικής άμυνας και ανοσολογικοί παράγοντες δρουν σε συνέργεια με μικροβιακούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, οδηγώντας τη νόσο σε χρονιότητα. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και του

άσθματος αλληλεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό. Στο βλεννογόνο ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και εκείνων με άσθμα ανευρίσκονται ετερογενής ηωσινοφιλική φλεγμονή και χαρακτηριστικά επαναδόμησης του αεραγωγού, όπως επιθηλιακή απόπτωση και πάχυνση της βασικής μεμβράνης (1061). Η παρουσία κυτταροκινών σε ιστούς κόλπων ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα μοιάζει με εκείνη στους βρογχικούς ιστούς ασθενών με άσθμα (30), εξηγώντας την παρουσία ηωσινοφίλων και στις δύο καταστάσεις. Για το λόγο αυτό, πρωτεΐνες που απελευθερώνονται κατά την αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων μπορεί να προκαλούν βλάβη σε γύρω δομές και να προκαλούν συμπτώματα ανάλογα με τη θέση που βρίσκονται στον αεραγωγό. Τέλος, εκπλύσεις από ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα δείχνουν ότι τα ηωσινόφιλα είναι ο κυρίαρχος κυτταρικός τύπος στις ρινικές και βρογχοκυψελιδικές εκπλύσεις στην ομάδα των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα (266). Παρά τις παθοφυσιολογικές ομοιότητες, η ρινοκολπίτιδα έχει συνδεθεί αιτιολογικά με το άσθμα και το αντίστροφο. Όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις αλλεργικής φλεγμονής του αεραγωγού, η ρινοκολπίτιδα και το άσθμα είναι δυνατόν να αλληλεπιδρούν και να επιδεινώνουν το ένα το άλλο μέσω συστηματικής οδού που περιλαμβάνει την IL-5 και το μυελό των οστών. Τόσο στη χρόνια ρινοκολπίτιδα, όσο και στο αλλεργικό άσθμα, παρόμοιοι προ-φλεγμονώδεις δείκτες ανευρίσκονται στο περιφερικό αίμα. Πρόσφατα σε πειραματικό μοντέλο ποντικού, η ρινική εφαρμογή εντεροτοξίνης B του *Staphylococcus aureus* έδειξε να επιδεινώνει την αλλεργικά προκαλούμενη βρογχική ηωσινοφιλία (422). Εδώ, η επαφή του βλεννογόνου με την εντεροτοξίνη B αύξησε τη συστηματική απελευθέρωση των τυπικών T helper-2 κυτταροκινών IL-4, IL-5 και IL-13, οδηγώντας σε επιδείνωση του πειραματικού άσθματος. Παρόλα αυτά, η αλληλεπίδραση ανάμεσα στη ρινοκολπίτιδα και το άσθμα δεν είναι πάντα κλινικά παρούσα και όπως ανέφεραν οι Ragab και συν. (266) δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της ρινοκολπίτιδας και του άσθματος. Από την άλλη πλευρά, ασθενείς με άσθμα παρουσιάζουν περισσότερες ανωμαλίες στην αξονική τομογραφία από ότι μη ασθματικοί ασθενείς (1063) και οι ανωμαλίες στην αξονική τομογραφία σε βαριά ασθματικούς συσχετιζόταν με την ηωσινοφιλία στα πτύελα και την πνευμονική λειτουργία (1062).

Η ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων (ESS) για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα στοχεύει στην άρση των ρινοκολπικών συμπτωμάτων, αλλά επιπλέον βελτιώνει τα βρογχικά συμπτώματα και ελαττώνει τη θεραπεία που απαιτείται για το βρογχικό άσθμα (861, 863, 1064, 1065). Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 6,5 έτη, το 90% των ασθματικών ασθενών ανέφερε ότι το άσθμα που παρουσίαζαν ήταν σε καλύτερη κατάσταση από ότι πριν την ESS, με μείωση των ασθματικών κρίσεων και ελάττωση των θεραπευτικών σχημάτων που ελάμβαναν για το άσθμα (1060). Επιπλέον, σε παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα και άσθμα, η χειρουργική των κόλπων βελτιώνει την κλινική πορεία του άσθματος, γεγονός που αντανακλάται στη μείωση του αριθμού των νοσοκομειακών εισαγωγών, καθώς και του αριθμού των απουσιών από το σχολείο (1066). Από κάποιους συγγραφείς αναφέρεται ότι η ESS βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια ρινοκολπίτιδα (853, 861), ενώ άλλοι δε συμφωνούν (863, 1064, 1066). Επιπλέον, δεν εμφανίζουν όλες οι μελέτες καλά αποτελέσματα στο άσθμα μετά από ESS (862). Ο λόγος της ασυμφωνίας των αποτελεσμάτων μεταξύ των εργασιών σχετίζεται με την ετερογένεια και το μικρό αριθμό των ασθενών που περιλαμβάνονται στις μελέτες, καθώς και στις διαφορετικές παραμέτρους που μελετώνται. Ενδιαφέρον είναι ότι η παρουσία νόσου του κατώτερου αναπνευστικού μπορεί να επιβαρύνει το αποτέλεσμα της ESS. Τα αποτελέσματα μετά από ESS ήταν σημαντικά χειρότερα στην ομάδα των ασθενών με άσθμα από εκείνους χωρίς άσθμα (853, 1065). Φτωχά αποτελέσματα μετά από ESS παρουσιάστηκαν και σε ασθενείς με άσθμα και δυσανεξία ασπιρίνης (869, 1067, 1068). Από την άλλη πλευρά, άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι το άσθμα δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη για τα αποτελέσματα μετά την πρώτη ESS (855, 1069) ή την επανάληψη της επέμβασης (1063). Σε μία σειρά 120 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ESS, ο Kennedy

(514) αναφέρει ότι το άσθμα δεν επηρέασε το αποτέλεσμα της επέμβασης όταν συνέκρινε ασθενείς με την ίδια βαρύτητας χρόνια ρινοκολπίτιδα, με εξαίρεση τους ασθενείς με την πιο σοβαρή μορφή νόσο στους οποίους το άσθμα πράγματι επιδείνωσε τα αποτελέσματα.

Μέχρι πρόσφατα δεν έχουν σχεδιαστεί σωστά κλινικές μελέτες που να παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα της φαρμακευτικής αγωγής της χρόνιας ρινοκολπίτιδας στο βρογχικό άσθμα. Οι Ragab και συν. (864) δημοσίευσαν την πρώτη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη συγκρίνοντας τη χειρουργική με τη φαρμακευτική θεραπεία σε 43 ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα με/χωρίς ρινικούς πολύποδες και άσθμα. Η φαρμακευτική αγωγή περιλάμβανε 12 εβδομάδες με ερυθρομυκίνη, αλκαλικές ρινοπλύσεις και ενδορρινικά στεροειδή, ακολουθούμενη από ενδορρινικά στεροειδή ανάλογα με την κλινική πορεία του κάθε ασθενή. Η ομάδα των ασθενών με τη χειρουργική θεραπεία υποβλήθηκε σε ESS ακολουθούμενη από 2 εβδομάδες με ερυθρομυκίνη, αλκαλικές ρινοπλύσεις και ενδορρινικά στεροειδή, 3 μήνες με αλκαλικές ρινοπλύσεις και ενδορρινικά στεροειδή και στη συνέχεια ενδορρινικά στεροειδή ανάλογα με την κλινική πορεία του κάθε ασθενή. Τόσο η φαρμακευτική, όσο και η χειρουργική θεραπεία για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα, σχετίστηκαν με την υποκειμενική και αντικειμενική βελτίωση της κατάστασης του άσθματος. Το ενδιαφέρον αποτέλεσμα ήταν ότι η βελτίωση των συμπτωμάτων του ανωτέρου αναπνευστικού συνδυάζονταν με τον έλεγχο και τη βελτίωση των συμπτωμάτων του άσθματος.

10-3 Άσθμα και χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες

Επτά τοις εκατό των ασθματικών ασθενών έχουν ρινικούς πολύποδες (174), ενώ σε μη-ατοπικό άσθμα καθώς και σε όψιμο άσθμα οι πολύποδες διαγιγνώσκονται σε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό (10-15%). Το άσθμα που συνδυάζεται με δυσανεξία ασπιρίνης αποτελεί ένα ξεχωριστό κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την τριάδα υπερευαισθησία στην ασπιρίνη, άσθμα και ρινικούς πολύποδες. Υπολογίζεται η επίπτωσή του στο 1% στο γενικό πληθυσμό και 10% μεταξύ των ασθματικών (556).

Σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες βρέθηκε αυξημένος ρινικός αποικισμός από *Staphylococcus aureus* και αυξημένη ειδική IgE ενάντια στις εντεροτοξίνες του *Staphylococcus aureus* (415). Τα ποσοστά του αποικισμού και της παρουσίας ειδικής IgE στους ιστούς των ρινικών πολυπόδων ήταν πολύ υψηλότερα σε ασθενείς με πολύποδες και συνοδό άσθμα ή υπερευαισθησία ασπιρίνης. Με την υπεραντιγονική δράση τους, οι εντεροτοξίνες μπορεί να ενεργοποιούν φλεγμονώδη κύτταρα με ένα μη ειδικό αντιγονικό τρόπο. Πραγματικά, η ρινική εφαρμογή εντεροτοξίνης B του *Staphylococcus aureus* είναι ικανή να επιδεινώσει πειραματικό αλλεργικό άσθμα (422). Εκτός από τις βακτηριακές εντεροτοξίνες, οι Ponikau και συν. ανέφεραν τον πιθανό ρόλο των μυκήτων και κυρίως της *Aspergillus* στη δημιουργία της χρόνιας νόσου των κόλπων με ρινικούς πολύποδες (1070). Με την ικανότητα να προωθεί την αποκοκκίωση των ηωσινόφιλων (1071), η *Aspergillus* μπορεί να συνεισφέρει στο φάσμα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας με/ χωρίς πολύποδες και άσθμα.

Δεν έχουν γίνει μέχρι τώρα καλά σχεδιασμένες μελέτες για την επίδραση της φαρμακευτικής θεραπείας των ρινικών πολυπόδων στο άσθμα. Για το λόγο αυτό, χρειάζονται καλά σχεδιασμένες μελέτες σχετικά με ρινικά στεροειδή, αντιβιοτικά από το στόμα, ανοσοθεραπεία ή θεραπεία με αντιλευκοτριένια σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες και άσθμα. Μετά από ESS για ρινικούς πολύποδες σε ασθενείς με συνοδό άσθμα, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και μείωση της χρήσης των συστηματικών στεροειδών, ενώ δεν συνέβαινε αυτό στους ασθενείς με δυσανεξία ασπιρίνης (1068). Σε μία μικρή σειρά ασθενών με ρινικούς πολύποδες, η ενδοσκοπική χειρουργική των κόλπων δεν

βελτίωσε την κατάσταση του άσθματος (589). Παρόλα αυτά, η ρινική αναπνοή και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε στους περισσότερους ασθενείς.

10-4 Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος (COPD) και ρινοκολπίτιδα

Μέχρι και το 88% ασθενών με COPD μπορεί να παρουσιάζει ρινικά συμπτώματα με συχνότερο εκείνο της ρινόρροιας (1072). Τα ρινικά συμπτώματα σε ασθενείς με COPD ανταποκρίνονται καλά, με μια συνολική βελτίωση της ποιότητας της ζωής (1072). Μέχρι τώρα δεν είναι διαθέσιμες περαιτέρω πληροφορίες για τις ρινοβρογχικές αλληλεπιδράσεις στους ασθενείς με COPD.

11. Κοινωνικο-οικονομικό κόστος της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολυπόδων

11-1 Άμεσο κόστος

Η χρόνια ρινοκολπίτιδα μπορεί να αποτελεί εξουθενωτική νόσο για τους ασθενείς και να επιβάλλει ένα μεγάλο οικονομικό κόστος στην κοινωνία με την έννοια του άμεσου κόστους αλλά και της μειωμένης παραγωγικότητας. Για να αξιολογηθεί καλύτερα η επίδραση της ρινοκολπίτιδας όσον αφορά το κοινωνικο-οικονομικό κόστος, μελετήθηκε όλη η σύγχρονη αγγλόφωνη βιβλιογραφία. Τα δεδομένα εκτός των ΗΠΑ είναι πολύ περιορισμένα. Σε μία δημοσίευση το 1999, οι Ray και συν. (3) υπολόγισαν ότι το ολικό άμεσο (φαρμακευτικό και χειρουργικό) κόστος της ρινοκολπίτιδας φτάνει στα 5.78 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ. Αυτός ο αριθμός παρέκλινε από τις κυβερνητικές έρευνες όπως την εθνική έρευνα φροντίδας υγείας και τα δεδομένα των φαρμακευτικών δαπανών. Το κόστος από την επίσκεψη σε ιατρό που κατέληξε στην αρχική διάγνωση κολπίτιδας ήταν 3.39 δισεκατομμύρια, ποσό το οποίο δεν αντανάκλα το συνολικό κόστος των ακτινολογικών εξετάσεων, των φαρμάκων και των απωλειών παραγωγικότητας.

Με τη γνώση ότι και άλλα νοσήματα των αεραγωγών σχετίζονται στενά με τη ρινοκολπίτιδα, οι Ray και συν. (3) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Delphi αξιολόγησαν πόσο συχνά η ρινοκολπίτιδα αποτελούσε μια δευτεροπαθή διάγνωση, συνεισφέροντας στην πρωτοπαθή διάγνωση των ιατρών. Μια ομάδα ειδικών εξέτασε τη συνύπαρξη της ρινοκολπίτιδας με νοσήματα όπως άσθμα, μέση ωτίτιδα, και αλλεργική ρινίτιδα και υπολόγισαν ότι 10-15% του κόστους θεραπείας αυτών των νοσημάτων αποδίδονταν στη ρινοκολπίτιδα, αυξάνοντας το οικονομικό κόστος της ρινοκολπίτιδας στο συχνά αναφερόμενο άθροισμα των 5.78 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Η εργασία του Ray βασίστηκε σε δεδομένα από το εθνικό κέντρο στατιστικών υγείας και δεν έκανε καμία προσπάθεια να διαχωρίσει την οξεία ρινοκολπίτιδα από τη χρόνια μορφή της νόσου. Οι Stankiewicz και Chow αξιολογώντας την ανάλυση κόστους της χρόνιας ρινοκολπίτιδας, συμπέραναν ότι τη δεδομένη χρονική στιγμή το υποκειμενικό διαγνωστικό υπόδειγμα είναι, αν και λιγότερο ακριβές, πιο συμφέρον όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κόστους (1073). Οι Franzese και Stringer πραγματοποίησαν μια οικονομική ανάλυση, συγκρίνοντας την κανονική CT με CT σε στεφανιαίες τομές (1074). Στη μελέτη αυτή η περιορισμένη CT σε στεφανιαίες τομές βρέθηκε λιγότερο συμφέρουσα όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κόστους, κοστίζοντας \$217,13 περισσότερο για κάθε ορθή διάγνωση.

Το 2002, οι Murphy και συν. (1075) συνέκριναν για το έτος 1994 το κόστος της φροντίδας υγείας των μελών ενός ασφαλιστικού οργανισμού τα οποία είχαν τη διάγνωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας, με το κόστος εκείνων χωρίς τη διάγνωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Ήταν σε θέση να καθορίσουν το άμεσο ιατρικό κόστος της νόσου βασιζόμενοι κυρίως στις επιστροφές χρημάτων από τον ασφαλιστικό οργανισμό (αποζημιώσεις), παρά στις χρεώσεις που προσκομίζονταν από τους ασφαλισμένους. Σύμφωνα με τη μελέτη του Murphy, οι ασθενείς με τη διάγνωση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας πραγματοποίησαν 43% περισσότερες επισκέψεις ως εξωτερικοί ασθενείς και 25% περισσότερες επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων περιστατικών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ($p=0,001$). Οι ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα έλαβαν 43% περισσότερες συνταγές φαρμάκων και είχαν λιγότερες νοσηλείες από τον γενικό ενήλικα πληθυσμό (HMO). Συνολικά το κόστος της θεραπείας ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα ήταν \$2,609 ανά έτος, 6% περισσότερο από ότι του μέσου ενήλικα στο γενικό πληθυσμό (HMO). Λόγω του ότι οι ασθενείς έλαβαν τις υπηρεσίες υγείας σε ένα ολοκληρωμένο σύστημα, αυτό το ποσό περιλαμβάνει τα έξοδα της απεικόνισης, της

νοσηλείας και της φαρμακευτικής αγωγής. Η φροντίδα της χρόνιας ρινοκολπίτιδας κοστίζει ειδικά \$206 ανά ασθενή, ανά έτος, αντιπροσωπεύοντας ένα υπολογιζόμενο άμεσο κόστος σε εθνικό επίπεδο της τάξης των \$4.3 δισεκατομμυρίων ετησίως, βασιζόμενο στα στατιστικά του 1994 των 20.9 εκατομμυρίων ατόμων που αναζήτησαν ιατρική περίθαλψη λόγω χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Χρησιμοποιώντας την πιο πρόσφατη μέτρηση του πληθυσμού που προσβάλλεται στα 32 εκατομμύρια (80), το ολικό κόστος θα μπορούσε να προσεγγίσει τα 6.39 δισεκατομμύρια ετησίως.

Οι Gliklich και Metson (1076) υπολογίζοντας τα έξοδα της φαρμακευτικής αγωγής της χρόνιας ρινοκολπίτιδας αναφέρουν μία ετήσια δαπάνη της τάξης των \$1220. Αυτό το ποσό αποτελεί το άθροισμα του κόστους των OTC φαρμάκων (\$198), των ρινικών sprays (\$250) και των αντιβιοτικών (\$772). Σε μία φαρμακο-οικονομική ανασκόπηση για τη χρήση αντιβιοτικών στην οξεία ρινοκολπίτιδα, οι Wasserfallen και συν. πρότειναν ότι από τις διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, η συμπτωματική αγωγή (οι ασθενείς ελάμβαναν αντιβιοτικά μόνο αν δε βελτιώνονταν μετά από 7 ημέρες) ήταν η πιο συμφέρουσα προσέγγιση σε σύγκριση με τη θεραπεία ασθενών βασιζόμενη σε ειδικά κλινικά κριτήρια, την εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία ή τη θεραπεία που βασιζόταν σε απεικονιστικά δεδομένα (1077).

Μόνο μία μελέτη βρέθηκε στην Ευρώπη η οποία να ασχολείται με το κόστος της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια ρινοκολπίτιδα, οι οποίοι επισκέφθηκαν ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο στις Κάτω Χώρες (1078). Το άμεσο κόστος της χρόνιας ρινοκολπίτιδας σε αυτούς τους ασθενείς ήταν \$1861 ανά έτος. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να ξεχωρίζουν το κόστος θεραπείας των ρινικών πολυπόδων από εκείνο της χρόνιας ρινοκολπίτιδας.

Συμπερασματικά μπορούμε να υποθέσουμε από τα περιορισμένα δεδομένα που έχουμε στη διάθεσή μας, ότι το μέσο άμεσο κόστος της χρόνιας ρινοκολπίτιδας ανά ασθενή, ανά έτος είναι μεταξύ \$200 και \$2000, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου.

11-2 Έμμεσο κόστος

Οι μελέτες που αφορούν το άμεσο κόστος της θεραπείας της χρόνιας ρινοκολπίτιδας αναδεικνύουν το κοινωνικο-οικονομικό φορτίο της νόσου. Παρόλα αυτά η συνολική δαπάνη για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι πολύ μεγαλύτερη. Στο κοινωνικο-οικονομικό κόστος συμβάλλει σημαντικά το έμμεσο κόστος, όπως οι μέρες αποχής από την εργασία και η μειωμένη παραγωγικότητα, καθότι το 85% των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα βρίσκεται σε παραγωγική ηλικία (μεταξύ 18 και 65 ετών) (80).

Οι Goetzel και συν. (2) προσπάθησαν να υπολογίσουν τις έμμεσες δαπάνες της ρινοκολπίτιδας. Η μελέτη τους το 2003 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ρινοκολπίτιδα ήταν μία από τις 10 πιο δαπανηρές νόσους στους εργαζόμενους των ΗΠΑ. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μία μεγάλη πολυ-εργοδοτική βάση δεδομένων με σκοπό να βρεθούν με ακρίβεια οι ασφαλιστικές αιτήσεις αποζημιώσεων μέσω των ασφαλιστικών ταμείων, οι ημέρες απουσίας από την εργασία και οι δηλώσεις ανικανότητας για εργασία.

Η ολική δαπάνη ανά εργαζόμενο, ανά έτος για ρινοκολπίτιδα (οξεία και χρόνια) βρέθηκε να είναι σε ένα μεγάλο δείγμα (375000) ασθενών \$60.17, από τα οποία 46% οφείλονταν στην απουσία από την εργασία και στη μειωμένη παραγωγικότητα. Αυτό το ποσό προσεγγίζει τις δαπάνες των εργοδοτών, χωρίς να υπολογίζονται οι υπόλοιπες δαπάνες, άρα καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το συνολικό κόστος της νόσου είναι δραματικά υποεκτιμώμενο.

Το 2003 ο Bhattacharyya (722) χρησιμοποίησε στη μελέτη του ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι ασθενείς για τον υπολογισμό της άμεσης και έμμεσης δαπάνης της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Οι ασθενείς συμπλήρωναν την αξιολόγηση των συμπτωμάτων τους, σημείωναν τη θεραπευτική αγωγή που ακολουθούσαν, καθώς και τις χαμένες ημέρες εργασίας που οφείλονταν στη χρόνια ρινοκολπίτιδα. Σύμφωνα με τον Bhattacharyya, η δαπάνη της θεραπείας της χρόνιας ρινοκολπίτιδας ανά ασθενή ήταν συνολικά \$1,539 ανά έτος. Το 40% αυτών των δαπανών αποδίδονταν σε έμμεσο κόστος λόγω απουσίας από την εργασία. Ο μέσος αριθμός των ημερών απουσίας στο δείγμα των 322 ασθενών ήταν 4.8 ημέρες (95% CI, 3.4-6.1). Η μελέτη του Bhattacharyya προσπαθεί να αναλύσει και τις άμεσες και τις έμμεσες δαπάνες της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και τα τελικά ποσά που φαίνεται ότι δαπανώνται είναι πολύ μεγάλα. Υπολογίζοντας ένα κόστος της τάξης των \$1500 ανά ασθενή, ανά έτος και εκτιμώντας ότι η χρόνια ρινοκολπίτιδα προσβάλλει 32 εκατομμύρια αμερικανούς, το συνολικό κόστος της νόσου θα έφτανε τα \$47 δισεκατομμύρια αν η βαρύτητα της νόσου ήταν παρόμοια με εκείνη που είχαν οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη.

Πρέπει να τονιστεί ότι σε αυτή την τελευταία μελέτη ο πληθυσμός των ασθενών που αξιολογήθηκε βρέθηκε από τις επισκέψεις σε ωτορινολαρυγγολόγους. Αυτός λοιπόν ο πληθυσμός έχει ήδη αποτύχει να θεραπευτεί από την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και πιθανά από άλλους ωτορινολαρυγγολόγους. Έτσι, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις από έναν ειδικό είναι πιθανά πιο επιθετικές και με μεγαλύτερο κόστος.

Το κόστος από την απουσία από την εργασία είναι πολύ μεγάλο και παρόλα αυτά ένα μέρος μόνο του παγόβουνου. Η γενική κατάσταση υγείας των ασθενών με χρόνια ρινοκολπίτιδα είναι χειρότερη σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό στις ΗΠΑ (588). Αυτή η επηρεασμένη ποιότητα ζωής όχι μόνο προκαλεί απουσίες από την εργασία, αλλά επιπλέον οδηγεί σε μειωμένη παραγωγικότητα. Οι Ray και συν. υπολόγισαν από την εθνική έρευνα υγείας το 1994, ότι 12.5 εκατομμύρια ημέρες εργασίας είχαν χαθεί λόγω ρινοκολπίτιδας, ενώ 58.7 εκατομμύρια ημέρες ήταν εκείνες με μειωμένη παραγωγικότητα (3). Το οικονομικό κόστος της μειωμένης παραγωγικότητας δεν μπορεί να υπολογιστεί, αλλά σίγουρα αυξάνει κατά πολύ το οικονομικό φορτίο της νόσου.

12. Μετρήσεις αποτελεσμάτων στην έρευνα

Ο σχεδιασμός των μελετών έχουν εστιαστεί σε μεγάλο βαθμό στη συντηρητική θεραπεία. Το FDA συστήνει 3 βασικές αρχές για το σχεδιασμό των ερευνών (1079):

1. Ο σκοπός της εργασίας πρέπει να οριστεί με σαφήνεια σε συνδυασμό με μία περίληψη των μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση των αποτελεσμάτων.
2. Ο σχεδιασμός πρέπει να επιτρέπει την ποσοτική αξιολόγηση της δραστηριότητας του φαρμάκου (δηλαδή της θεραπευτικής ικανότητας) με σύγκριση με μία ομάδα ελέγχου.
3. Το πρωτόκολλο της μελέτης πρέπει με ακρίβεια να καθορίζει το σχεδιασμό και τη διάρκεια της μελέτης, το μέγεθος των δειγμάτων καθώς και το αν η θεραπείες θα χορηγούνται παράλληλα ή σε συνέχεια.

Πίνακας 12-1. Κριτήρια για μελέτες που γίνονται στην πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη

Κριτήρια	Πρωτοβάθμια περίθαλψη	Δευτεροβάθμια περίθαλψη
Προφίλ συμπτωμάτων και βαρύτητα με χρήση VAS	+	+
Ενδοσκόπηση (βαθμολογία π.χ. 0-3)	-	+
Απεικόνιση Απλές ακτινογραφίες CT (βαθμολογία π.χ. κατά Lund-Mackay 0-24)	+ -	- +
Χρήση αγωγής	+	+
Συνοδά νοσήματα (π.χ. άσθμα, αλλεργία, ευαισθησία στην ασπιρίνη)	+	+
Ιστορικό καπνίσματος	+	+
Επιπλέον δοκιμασίες (π.χ. καλλιέργεια, όσφρηση, μεσολαβητές, κυτταρολογία, λειτουργία κροσσών, αιματολογικές εξετάσεις, εξετάσεις αεραγωγού)	+/-	+/-

Ένα απλό πρωτεύον αποτέλεσμα είναι προτιμότερο για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας λάθους τύπου I (δηλαδή λανθασμένο αποτέλεσμα ότι το φάρμακο είναι δραστικό).

Οι μελέτες μπορεί να πραγματοποιηθούν σε οξεία και χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς πολύποδες και μπορεί να θεωρηθεί απλή, βραχύχρονη ή μακρόχρονη. Οι μελέτες μπορεί να γίνουν στην πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια περίθαλψη και τα κριτήρια για τη διάγνωση, τα κριτήρια εισόδου ή αποκλεισμού από τη μελέτη, καθώς και η μέτρηση των αποτελεσμάτων εξαρτώνται από το σχεδιασμό.

Πίνακας 12.2 Δεδομένα που πρέπει να περιέχονται σε όλες τις μελέτες:

Τίτλος
Λογική εξήγηση της μελέτης
Σκοποί
Σχεδιασμός
Πληθυσμός μελέτης: κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού
Αποτελέσματα: Πρωτοπαθή και δευτεροπαθή Υποκειμενικά και αντικειμενικά
Αξιολόγηση ασφάλειας
Στατιστική ανάλυση/ ανάλυση ισχύος
Βιοηθική έγκριση
Εξαιρούμενη ανάλυση

13. Τεκμηριωμένα σχήματα διάγνωσης και θεραπείας

13-1 Εισαγωγή

Τα ακόλουθα σχήματα διάγνωσης και θεραπείας είναι το αποτέλεσμα κριτικής αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων. Το Ib(-) σε αυτούς τους πίνακες σημαίνει μια καλά σχεδιασμένη Ib μελέτη με αρνητικό αποτέλεσμα. Επίσης φαίνεται κατά πόσο προτείνεται η διαθέσιμη θεραπεία (βαθμός εισήγησης). Κάτω από τη «συσχέτιση» αναφέρεται αν η ομάδα των συγγραφέων θεωρεί ότι η θεραπεία συσχετίζεται με την αναφερόμενη νόσο.

Πίνακας 13-1. Τεκμηριωμένη θεραπεία και προτάσεις για ενήλικες με οξεία ρινοκολπίτιδας

Θεραπεία	Επίπεδο	Βαθμός εισήγησης	Συσχέτιση
αντιβιοτικά από του στόματος	Ia	A	ναι: μετά 5 μέρες, ή σε σοβαρές περιπτώσεις
τοπικά στεροειδή	Ib	A	ναι
προσθήκη τοπικών στεροειδών στα αντιβιοτικά	Ib	A	ναι
από του στόματος στεροειδή	Ib	A	ναι, ελαττώνει το άλγος σε σοβαρές περιπτώσεις
προσθήκη από του στόματος αντισταμινικών σε αλλεργικούς ασθενείς	Ib	B	Ναι, μόνο σε αλλεργικούς ασθενείς
ρινοπλύσεις με ορό	Ib(-)#	D	όχι
αποσυμφόρηση	Ib(-)#	D	ναι σαν συμπτωματική ανακούφιση
βλεννολυτικά	χωρίς τεκμηρίωση	όχι	όχι
φυτοθεραπεία	Ib	D	όχι

#: Ib(-) μελέτη με αρνητικό αποτέλεσμα

Πίνακας 13-2. Τεκμηριωμένη θεραπεία και προτάσεις για παιδιά με οξεία ρινοκολπίτιδας

Θεραπεία	Επίπεδο	Βαθμός εισήγησης	Συσχέτιση
αντιβιοτικά από του στόματος	Ia	A	ναι: μετά 5 μέρες, ή σε σοβαρές περιπτώσεις
τοπικά στεροειδή	IV	D	ναι
προσθήκη τοπικών στεροειδών στα αντιβιοτικά	Ib	A	ναι
Τοπικά αποσυμφορητικά	III(-)	C	όχι
ρινοπλύσεις με ορό	IV	A	ναι

Πίνακας 13-3. Τεκμηριωμένη θεραπεία και προτάσεις για ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες*

Θεραπεία	Επίπεδο	Βαθμός εισήγησης	Συσχέτιση
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μικρής διάρκειας < 2 εβδομάδες	Ib(-)	C	όχι
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μακράς διάρκειας > 12 εβδομάδες	Ib(-)	A	ναι
αντιβιοτικά – τοπικά	III	D	όχι
στεροειδή – τοπικά	Ib(-)	A	ναι
στεροειδή – από του στόματος	χωρίς δεδομένα	D	όχι
ρινοπλύσεις με ορό	Ib(-)	A	ναι
αποσυμφορητικά από του στόματος / τοπικά	Ib(-)	D	όχι
βλεννολυτικά	III	C	όχι
αντιμυκητιασικά - συστηματικά	Ib(-)#	D	όχι
αντιμυκητιασικά – τοπικά	Ib (-)#	D	όχι
προσθήκη από του στόματος αντισταμινικών σε αλλεργικούς ασθενείς	χωρίς δεδομένα	D	όχι
αναστολείς αντλίας πρωτονίων	χωρίς δεδομένα	D	όχι
βακτηριακά κυτταρολυτικά	Ib(-)	A	όχι
ανοσοθεραπεία	Ib(-)#	D	όχι
φυτοθεραπεία	Ib(-)#	D	όχι
αντι-λευκοτριένια	III	C	όχι

*Κάποιες από αυτές τις εργασίες περιλάμβαναν ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα και με ρινικούς πολύποδες

*Οι οξείες προσβολές επί χρόνιας ρινοκολπίτιδας πρέπει να θεραπεύονται σαν οξεία ρινοκολπίτιδα

#: Ib(-) μελέτη με αρνητικό αποτέλεσμα

Πίνακας 13-4. Τεκμηριωμένη θεραπεία και προτάσεις για μετεγχειρητική φροντίδα σε ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες*

Θεραπεία	Επίπεδο	Βαθμός εισήγησης	Συσχέτιση
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μικρής διάρκειας < 2 εβδομάδες	χωρίς δεδομένα	D	ναι, άμεσα μετεγχειρητικά, αν βρέθηκε πύον στο χειρουργείο
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μακράς διάρκειας > 12 εβδομάδες	χωρίς δεδομένα	D	ναι
τοπικά αντιβιοτικά	χωρίς δεδομένα	D	όχι
στεροειδή – τοπικά	Ib (μία (+) και μία (-))	B	ναι
στεροειδή – από του στόματος	χωρίς δεδομένα	D	ναι: για θεραπεία μικρής διάρκειας όχι: μακροχρόνια αγωγή
ρινοπλύσεις	χωρίς δεδομένα	D	ναι

*Κάποιες από αυτές τις εργασίες περιλάμβαναν ασθενείς και με ρινικούς πολύποδες εκτός της χρόνιας ρινοκολπίτιδας

Πίνακας 13-5. Τεκμηριωμένη θεραπεία και προτάσεις για ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες*

Θεραπεία	Επίπεδο	Βαθμός εισήγησης	Συσχέτιση
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μικρής διάρκειας < 2 εβδομάδες	χωρίς δεδομένα	D	όχι
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μακράς διάρκειας > 12 εβδομάδες	χωρίς δεδομένα	D	ναι, για όψιμη υποτροπή
αντιβιοτικά – τοπικά	χωρίς δεδομένα	D	όχι
στεροειδή – τοπικά	I b	A	ναι
στεροειδή – από του στόματος	I b	A	ναι
ρινοπλύσεις	I b χωρίς δεδομένα σε μεμονωμένη χορήγηση	A	ναι, για συμπτωματική ανακούφιση
αποσυμφορητικά από του στόματος / τοπικά	χωρίς δεδομένα σε μεμονωμένη χορήγηση	D	όχι
βλεννολυτικά	χωρίς δεδομένα	D	όχι
αντιμυκητιασικά - συστηματικά	I b#	D	όχι
αντιμυκητιασικά – τοπικά	I b #	A	όχι
από του στόματος αντιισταμινικά σε αλλεργικούς ασθενείς	Ib (1) #	A	όχι, σε αλλεργία
καψικίνη	II	B	όχι
αναστολείς αντλίας πρωτονίων	II	C	όχι
ανοσοθεραπεία	χωρίς δεδομένα	D	όχι
φυτοθεραπεία	χωρίς δεδομένα	D	όχι
αντι-λευκοτριένια	III	C	όχι

*Κάποιες από αυτές τις εργασίες περιλάμβαναν ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

#: Ib(-) μελέτη με αρνητικό αποτέλεσμα

Πίνακας 13-6. Τεκμηριωμένη θεραπεία και προτάσεις για μετεγχειρητική φροντίδα σε ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες*

Θεραπεία	Επίπεδο	Βαθμός εισήγησης	Συσχέτιση
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μικρής διάρκειας < 2 εβδομάδες	χωρίς δεδομένα	D	άμεσα μετεγχειρητικά, αν βρέθηκε πύον στο χειρουργείο
αντιβιοτική θεραπεία από του στόματος μακράς διάρκειας > 12 εβδομάδες	Ib	A	ναι
στεροειδή – τοπικά μετά από πολυεκτομή	Ib	A	ναι
στεροειδή – τοπικά μετά από FESS	Ib (μία μελέτη (+) και μία (-))	B	ναι
στεροειδή – από του στόματος	χωρίς δεδομένα	D	ναι
ρινοπλύσεις	χωρίς δεδομένα	D	ναι

*Κάποιες από αυτές τις εργασίες περιλάμβαναν ασθενείς με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

Πίνακας 13-7. Τεκμηριωμένη θεραπεία και προτάσεις σε παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα

Θεραπεία	Επίπεδο	Βαθμός εισήγησης	Συσχέτιση
αντιβιοτική θεραπεία	Ia	A	Ναι, μικρό αποτέλεσμα
Τοπικά στεροειδή	IV	D	ναι
ρινοπλύσεις	III	C	ναι
Θεραπεία για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	III	C	ναι

13-2 Εισαγωγή

Από την εποχή που προετοιμάστηκε το πρώτο κείμενο της EPOS έχουν δημοσιευτεί πολλές εργασίες που τεκμηριώνουν την παθοφυσιολογία, τη διάγνωση και τη θεραπεία (εικόνα 1-1). Παρόλα αυτά, συγκεντρώνοντας τους πίνακες των διαφόρων μορφών θεραπείας, ίσως να μην αναδεικνύεται κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα, παρά τις καλά σχεδιασμένες Ib μελέτες. Επιπλέον, μπορεί τα αποτελέσματα των μελετών να είναι αμφιλεγόμενα ή οι μελέτες με θετικά αποτελέσματα να είναι αριθμητικά λίγες ή να έχουν μικρό αριθμό δείγματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ομάδα EPOS αποφάσισε να μην προτείνεται η αντίστοιχη θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, για κάποιες θεραπείες δεν έχουν γίνει μελέτες αν και χρησιμοποιούνται ευρέως και σε αυτές τις περιπτώσεις στις θεραπευτικές προτάσεις έχει υιοθετηθεί η πρακτική θεραπευτική προσέγγιση.

13-3 Τεκμηριωμένο σχήμα αντιμετώπισης για ενήλικες με οξεία ρινοκολπίτιδα

13-3-1 Τεκμηριωμένο σχήμα αντιμετώπισης για ενήλικες με οξεία ρινοκολπίτιδα στη πρωτοβάθμια περίθαλψη

Διάγνωση

Βασίζεται στα συμπτώματα, δε χρειάζεται απεικόνιση

Δεν συστήνεται: απλή ακτινογραφία

Συμπτώματα

Αιφνίδια έναρξη δύο ή περισσότερων συμπτωμάτων, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορρινική έκκριση):

+/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης

+/- υποσμία/ ανοσμία

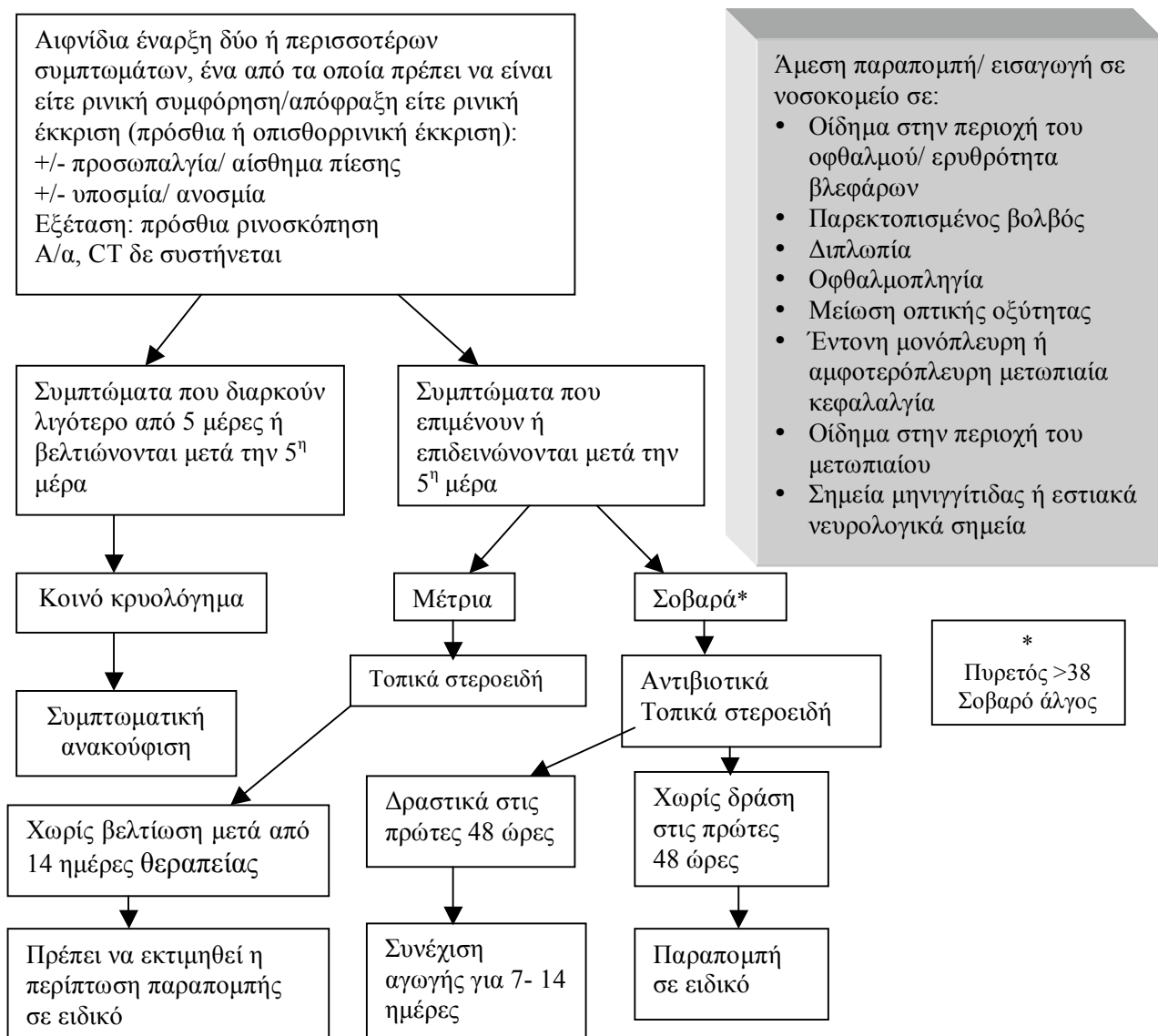
Θεραπεία

Τεκμηριωμένη θεραπεία και συστάσεις για οξεία ρινοκολπίτιδα βλέπε Πίνακα 13-1.

Η αρχική θεραπεία εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου:

Βλέπε εικόνα 13-1.

- Ήπια φλεγμονή: συμπτωματική ανακούφιση (αποσυμφορητικά, ρινοπλύσεις, αναλγητικά)
- Μέτρια φλεγμονή: επιπλέον τοπικά στεροειδή
- Σοβαρή φλεγμονή: επιπλέον αντιβιοτικά και τοπικά στεροειδή



Εικόνα 13-1. Θεραπευτικό σχήμα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης για ενήλικες με οξεία ρινοκολπίτιδα

13-3-2 Τεκμηριωμένο σχήμα αντιμετώπισης για ειδικούς ΩΡΛ σε περιπτώσεις ενηλίκων με οξεία ρινοκολπίτιδα

Διάγνωση

Συμπτώματα

Αιφνίδια έναρξη δύο ή περισσότερων συμπτωμάτων, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη, είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορρινική έκκριση):
+/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης
+/- υποσμία/ ανοσμία

Σημεία

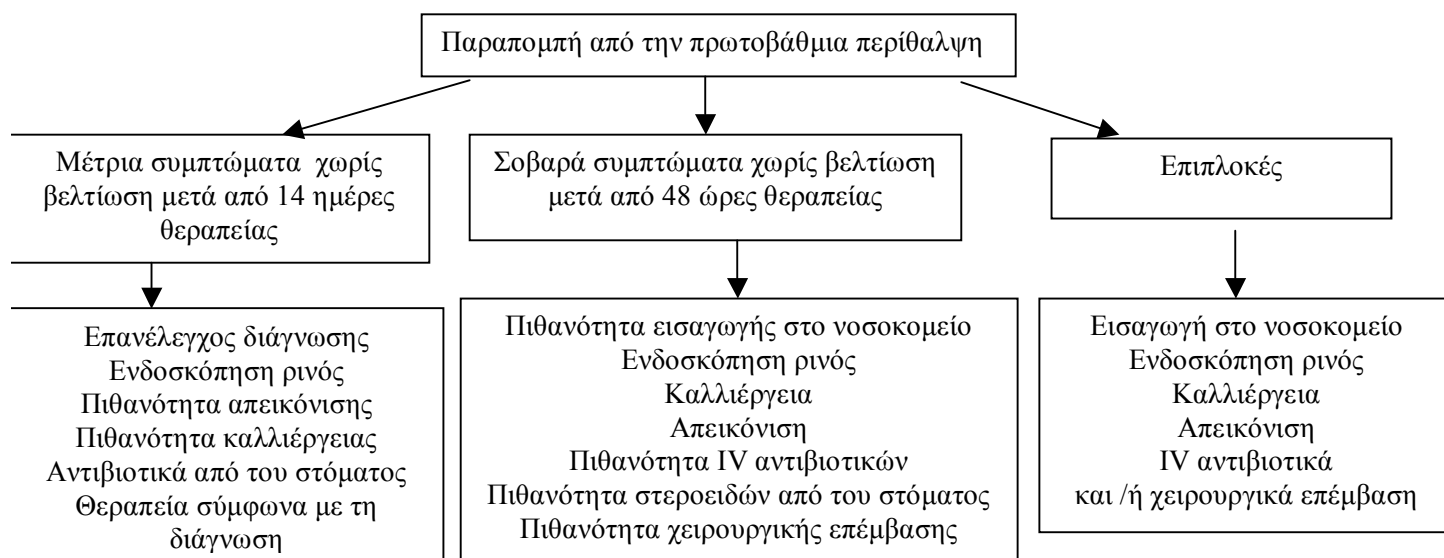
- εξέταση ρινός (οίδημα, ερυθρότητα, πύον)
- εξέταση στοματοφάρυγγα-οπισθορρινική έκκριση
- αποκλεισμός οδοντικής φλεγμονής

ΩΡΛ εξέταση συμπεριλαμβανομένης της ενδοσκόπησης ρινός

Δεν συνιστάται: απλή ακτινογραφία παραρρινίων.

Η CT επίσης **δεν** συνιστάται **εκτός** και αν συνυπάρχουν προβλήματα όπως:

- πολύ σοβαρή νόσος
- ανοσοκατασταλαμένος ασθενής
- σημεία επιπλοκών



Εικόνα 13-2. Θεραπευτικό σχήμα για ειδικούς ΩΡΛ σε περιπτώσεις ενηλίκων με οξεία ρινοκολπίτιδα

13-4 Τεκμηριωμένο σχήμα αντιμετώπισης για ενήλικους με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς ρινικούς πολύποδες

13-4-1 Τεκμηριωμένο σχήμα αντιμετώπισης για ενήλικους με χρόνια ρινοκολπίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες για την πρωτοβάθμια περίθαλψη και για μη ειδικούς ΩΡΛ

Διάγνωση

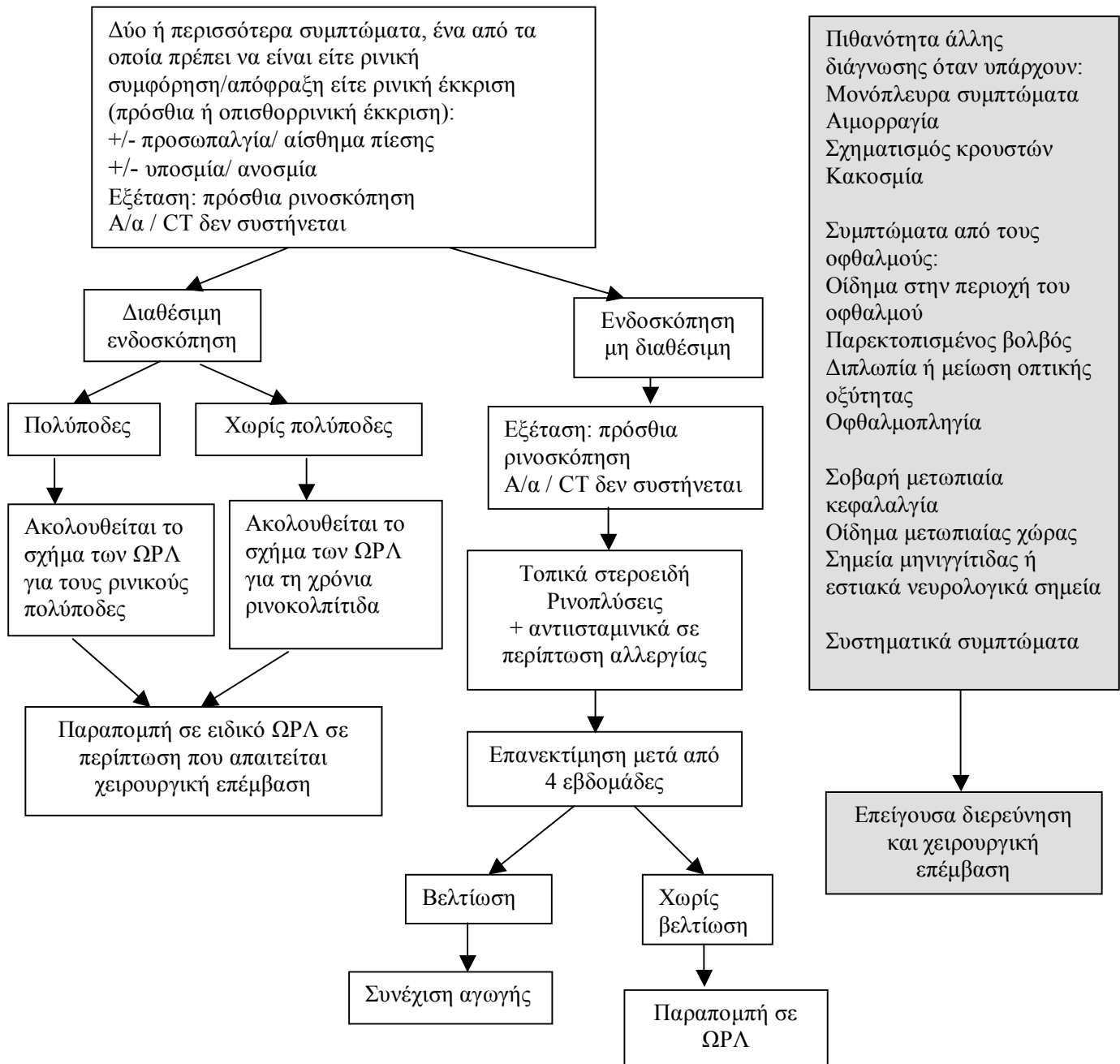
Συμπτώματα παρόντα για περισσότερο από 12 εβδομάδες
 δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορινική έκκριση):
 +/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης
 +/- υποσμμία/ ανοσμία

Επιπλέον διαγνωστικές πληροφορίες

- Πρέπει να προστεθούν ερωτήσεις για αλλεργία και αν τίθεται υποψία να εκτελούνται αλλεργικές δοκιμασίες

Δεν συνιστάται: απλή ακτινογραφία ή CT παραρρινίων.

Οξείες παροξύνσεις της χρόνιας ρινοκολπίτιδας πρέπει να θεραπεύονται ως οξείες ρινοκολπίτιδες (1080).



Εικόνα 13-3. Σχήμα αντιμετώπισης χρόνιας ρινοκολπίτιδας με ή χωρίς πολύποδες για την πρωτοβάθμια περίθαλψη και μη ΩΡΛ ιατρούς

13-4-2 Σχήμα για ΩΡΛ σε ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

Διάγνωση

Συμπτώματα που επιμένουν για περισσότερο από 12 εβδομάδες

Δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορινική έκκριση):

+/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης

+/- υποσμία/ ανοσμία

Σημεία

ΩΡΛ εξέταση, ενδοσκόπηση

Έλεγχος της διάγνωσης και θεραπείας του ιατρού της πρωτοβάθμιας περίθαλψης

Ερωτηματολόγιο για αλλεργία και αν είναι θετικό, πρέπει να γίνουν οι αλλεργικές δοκιμασίες αν δεν έχουν ήδη γίνει.

Θεραπεία

Σύμφωνα με τη σοβαρότητα της νόσου χρησιμοποιώντας VAS

Δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορινική έκκριση):
 +/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης
 +/- διαταραχές όσφρησης
 ΩΡΛ εξέταση + ενδοσκόπηση
 Πιθανότητα CT
 Έλεγχος αλλεργίας
 Έλεγχος και θεραπεία πιθανών συνοδών νοσημάτων π.χ. άσθμα

Πιθανότητα άλλης διάγνωσης όταν υπάρχουν:

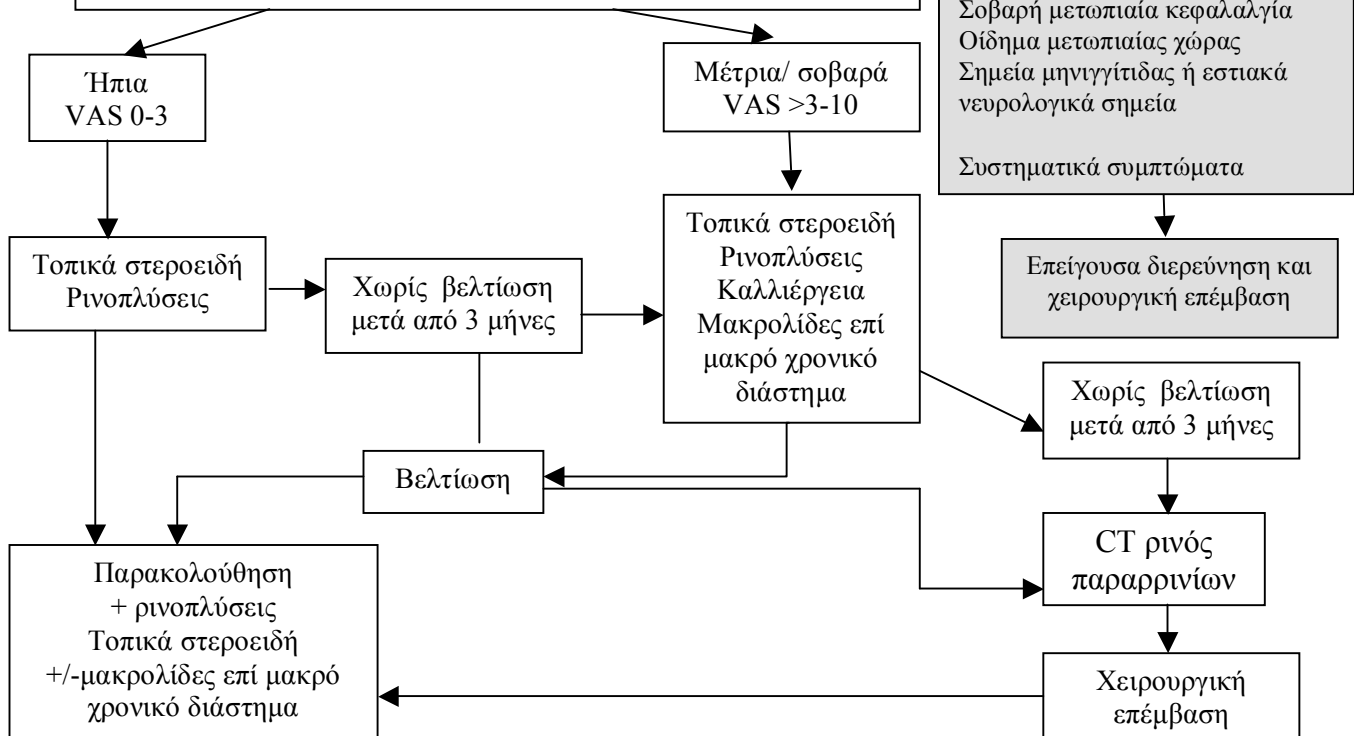
Μονόπλευρα συμπτώματα
 Αιμορραγία
 Σχηματισμός κρουστών
 Κακοσμία

Συμπτώματα από τους οφθαλμούς:

Οίδημα στην περιοχή του οφθαλμού
 Παρεκτοπισμένος βολβός
 Διπλωπία ή μείωση οπτικής οξύτητας
 Οφθαλμοπληγία

Σοβαρή μετωπιαία κεφαλαλγία
 Οίδημα μετωπιαίας χώρας
 Σημεία μηνιγγίτιδας ή εστιακά νευρολογικά σημεία

Συστηματικά συμπτώματα



Εικόνα 13-4. Θεραπευτικό σχήμα για ειδικούς ΩΡΛ σε περιπτώσεις ενηλίκων με χρόνια ρινοκολπίτιδα χωρίς πολύποδες

13-4-3 Σχήμα για ΩΡΛ σε ενήλικες με χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολύποδες

Διάγνωση

Συμπτώματα που επιμένουν για περισσότερο από 12 εβδομάδες

Δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορινική έκκριση):

+/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης

+/- υποσμία/ ανοσμία

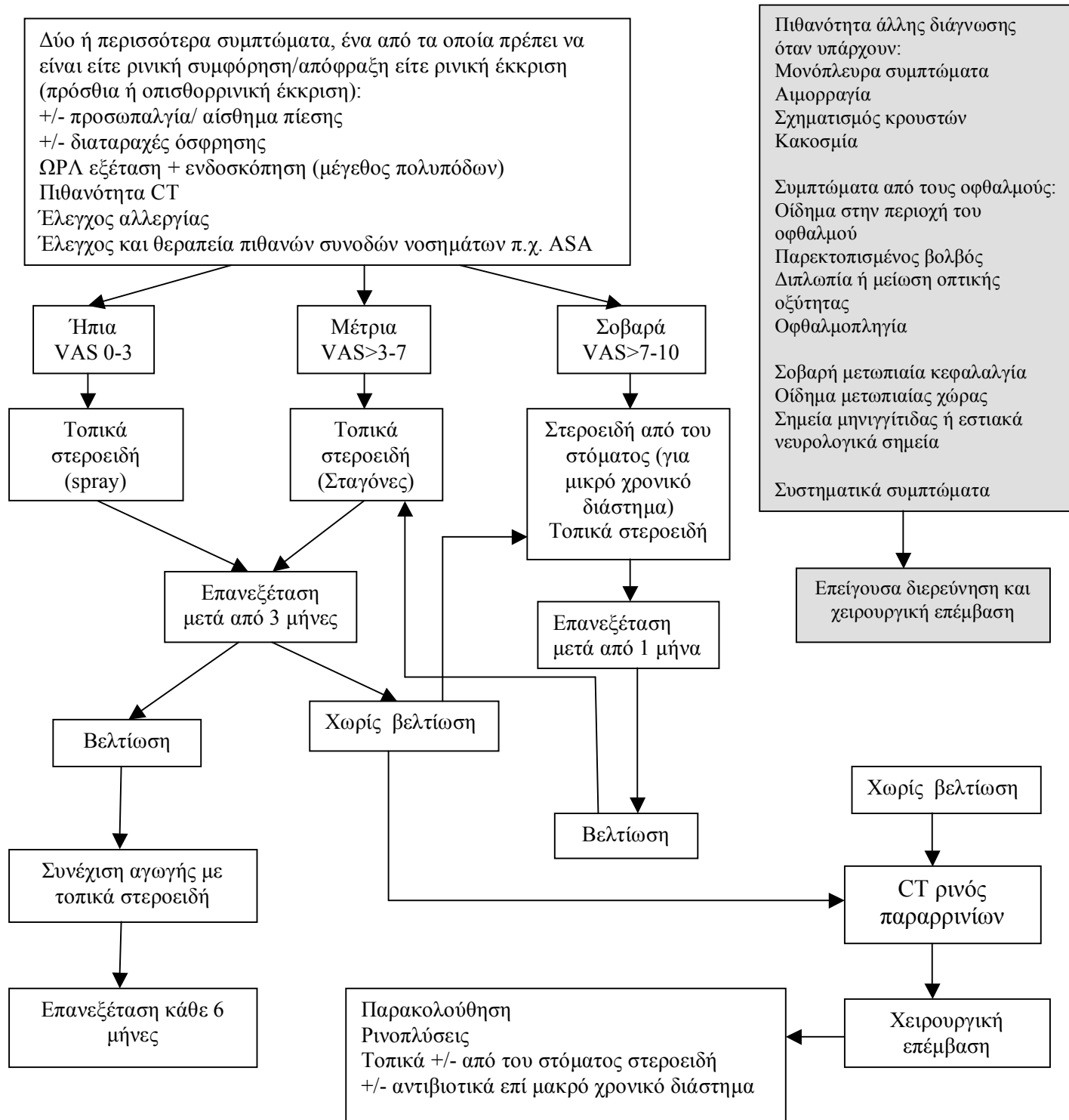
Σημεία

ΩΡΛ εξέταση, ενδοσκόπηση

Έλεγχος της διάγνωσης και θεραπείας του ιατρού της πρωτοβάθμιας περίθαλψης
Ερωτηματολόγιο για αλλεργία και αν είναι θετικό, πρέπει να γίνουν οι αλλεργικές δοκιμασίες αν δεν έχουν ήδη γίνει.

Σοβαρότητα των συμπτωμάτων

(Ακολουθώντας τη κλίμακα VAS) ήπια/ μέτρια/ σοβαρά.



Εικόνα 13-5. Θεραπευτικό σχήμα για ειδικούς ΩΡΛ σε περιπτώσεις ενηλίκων με χρόνια ρινοκολπίτιδα με πολυπόδες

13-5 Τεκμηριωμένα σχήματα θεραπείας σε παιδιά

Το ακόλουθο σχήμα βοηθά στη θεραπεία της ρινοκολπίτιδας στα παιδιά. Οι συστάσεις βασίζονται στις διαθέσιμες ενδείξεις, αλλά η αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται στις ιδιαιτερότητες του κάθε περιστατικού.

13-5-1 Τεκμηριωμένο σχήμα αντιμετώπισης για παιδιά με οξεία ρινοκολπίτιδα

Διάγνωση

Συμπτώματα

Αιφνίδια έναρξη δύο ή περισσότερων συμπτωμάτων, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορρινική έκκριση):

+/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης

+/- υποσμία/ ανοσμία

Σημεία

- εξέταση ρινός (οίδημα, ερυθρότητα, πύον)
- εξέταση στοματοφάρυγγα-οπισθορρινική έκκριση
- αποκλεισμός οδοντικής φλεγμονής

ΩΡΛ εξέταση συμπεριλαμβανομένης της ενδοσκόπησης ρινός

Δεν συνιστάται: απλή ακτινογραφία παραρρινίων.

Η CT επίσης δεν συνιστάται εκτός και αν συνυπάρχουν προβλήματα όπως:

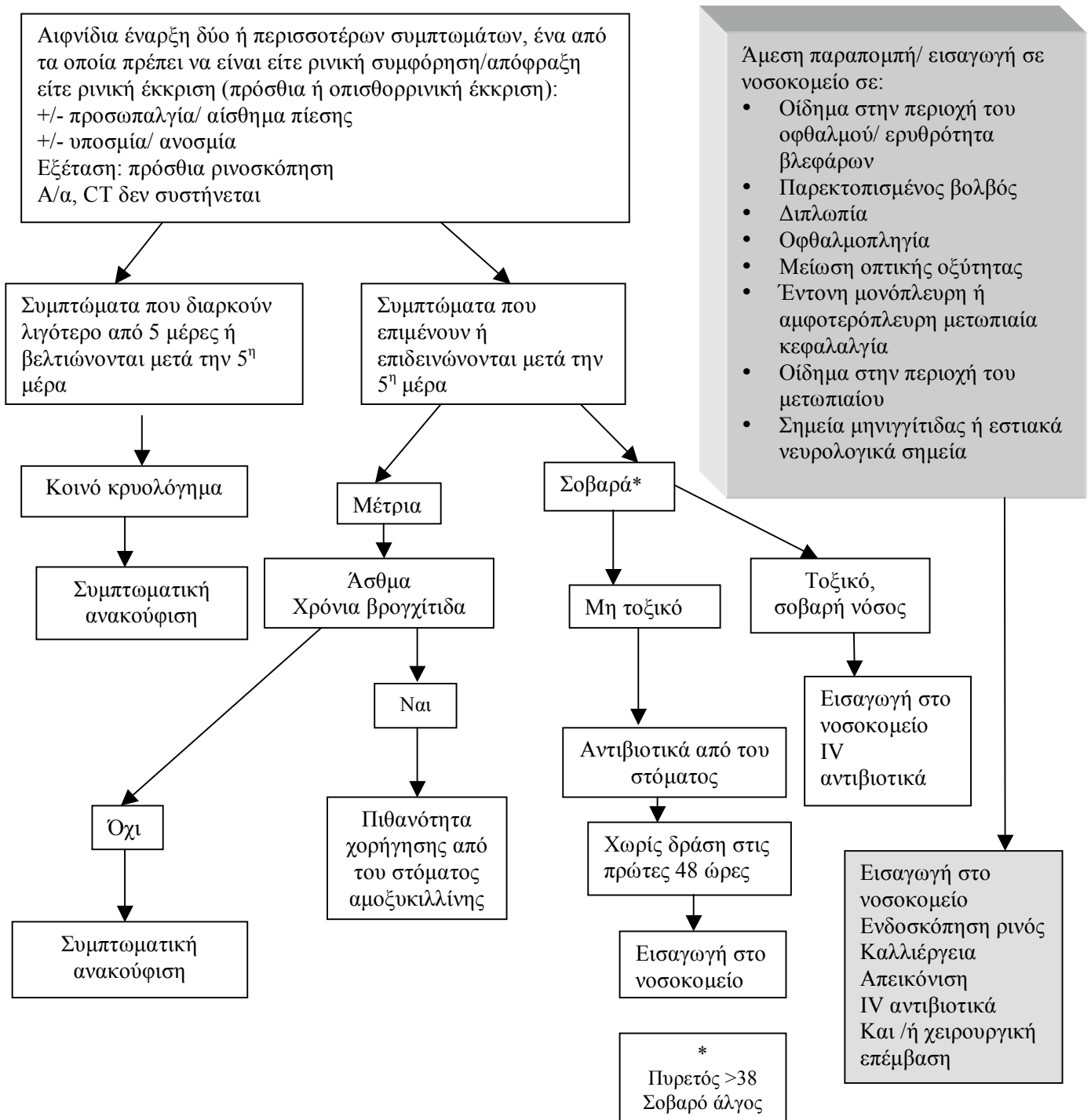
- πολύ σοβαρή νόσος
- ανοσοκατασταλμένος ασθενής
- σημεία επιπλοκών

Θεραπεία

Τεκμηριωμένη θεραπεία και συστάσεις για οξεία ρινοκολπίτιδα βλέπε Πίνακα 13-2.

Η αρχική θεραπεία εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου:

Βλέπε εικόνα 13-6.



Εικόνα 13-6. Θεραπευτικό σχήμα για παιδιά με οξεία ρινοκολτίτιδα

13-5-2 Τεκμηριωμένο σχήμα αντιμετώπισης για παιδιά με χρόνια ρινοκολπίτιδα

Διάγνωση

Συμπτώματα που επιμένουν για περισσότερο από 12 εβδομάδες

Δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική συμφόρηση/απόφραξη είτε ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορινική έκκριση):

+/- προσωπαλγία/ αίσθημα πίεσης

+/- υποσμία/ ανοσμία

Επιπλέον διαγνωστικές πληροφορίες

- Πρέπει να προστεθούν ερωτήσεις για αλλεργία και αν τίθεται υποψία να εκτελούνται αλλεργικές δοκιμασίες
- Πρέπει να ελεγχθούν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες: ανοσολογική ανεπάρκεια (συγγενής, επίκτητη, ΓΟΠ)

Σημεία

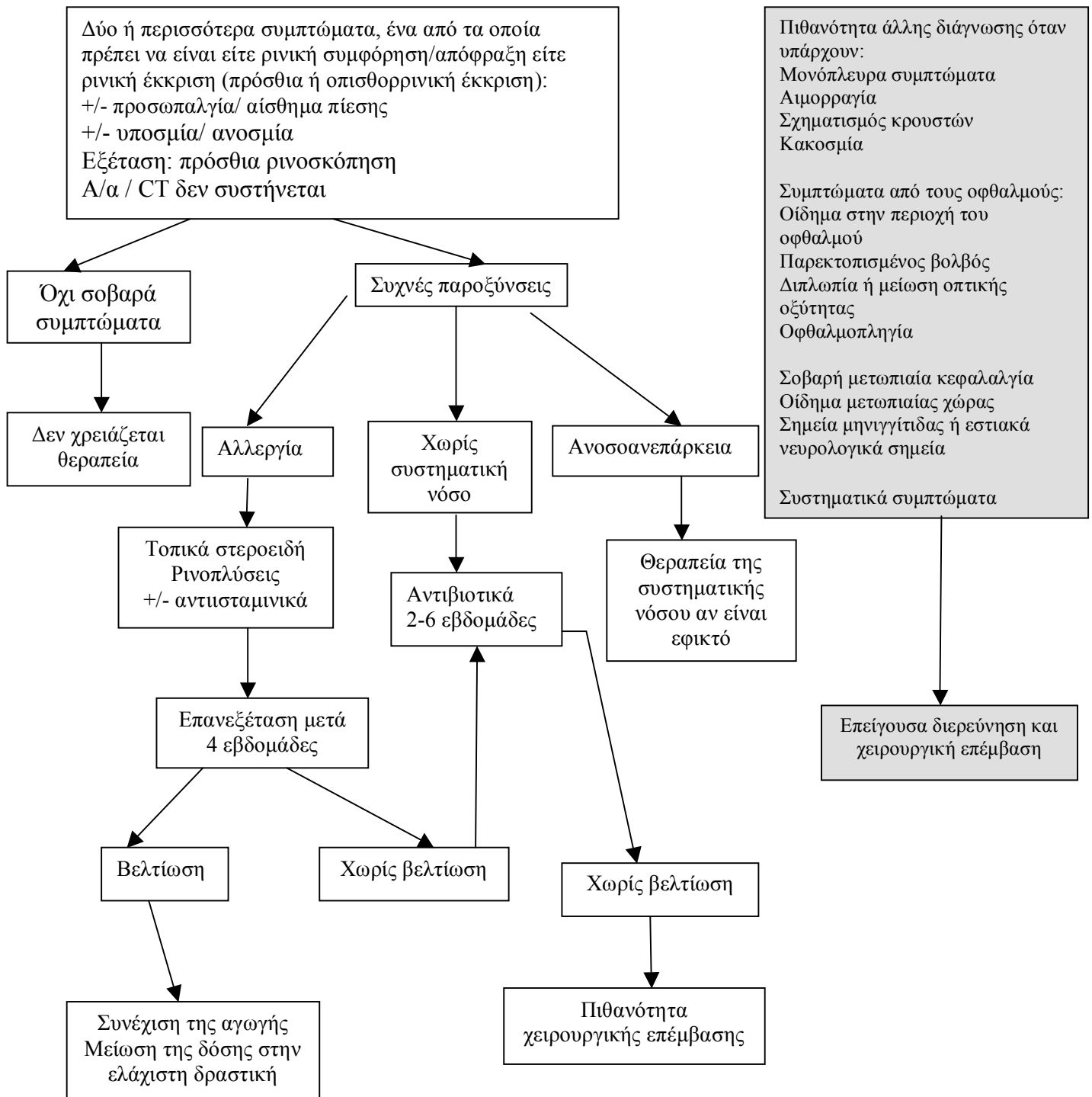
- Εξέταση ρινός (οίδημα, ερυθρότητα, πύον)
- Εξέταση στοματοφάρυγγα, οπισθορινική έκκριση
- Αποκλεισμός οδοντικής φλεγμονής
- ΩΡΛ εξέταση συμπεριλαμβανομένης ενδοσκόπησης

Δεν συνιστάται: απλή ακτινογραφία

Η CT επίσης **δεν** συνιστάται **εκτός** και αν συνυπάρχουν προβλήματα όπως:

- πολύ σοβαρή νόσος
- ανοσοκατασταλμένος ασθενής
- σημεία επιπλοκών

Η θεραπεία βασίζεται στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων



Εικόνα 13-7. Θεραπευτικό σχήμα χρόνιας ρινοκολπίτιδας σε παιδιά

14. Ερευνητικές ανάγκες και προτεραιότητες

Η κατανόηση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας έχει σημαντικά βελτιωθεί και αυτό οδηγεί ουσιαστικά στον καθορισμό πεδίων που απαιτούν επιπλέον έρευνα και κλινικές μελέτες για την τεκμηρίωση των παρατηρήσεων και των υποθέσεων.

14-1 Επιδημιολογία: Αναγνώριση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας ρινοκολπίτιδας και ρινικών πολυπόδων

Η γνώση των παραγόντων που προδιαθέτουν στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες παραμένει σε εμβρυϊκό στάδιο με πολύ λίγες σχετικές μελέτες μέχρι τώρα. Απαιτούνται επιδημιολογικές μελέτες που να στοχεύουν στην αναγνώριση των προσωπικών παραγόντων κινδύνου και των περιβαλλοντικών τροποποιητών, ώστε να βελτιωθεί η γνώση και κατανόηση της πορείας της νόσου, της επιλογής του κατάλληλου πληθυσμού για τις κλινικές μελέτες και της παρουσίας των πληροφοριών από γενετικές μελέτες.

Αυτή η ανάγκη απαιτεί λεπτομερή μελέτη και μακρό χρόνο παρακολούθησης καλά επιλεγμένων πληθυσμών ασθενών, ώστε να αναγνωριστούν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Μία προοπτική μελέτη πληθυσμού συνδυασμένη όσον αφορά την ηλικία και το φύλο, ατοπικών και μη ατοπικών ασθενών μπορεί να επιτρέψει καλύτερα το χαρακτηρισμό της επίπτωσης όλων των συμπτωμάτων του ανώτερου αναπνευστικού, συμπεριλαμβανομένης της οξείας και χρόνιας ρινοκολπίτιδας σε μία χρονική περίοδο 5 ετών. Ομοίως, μία μακρόχρονη cohort μελέτη ασθενών με ρινική πολυποδίαση μπορεί να επιτρέψει τη μελέτη της φυσικής πορείας της νόσου.

Η αναγνώριση των περιβαλλοντικών μετατροπών μπορεί να απαιτήσει μία προοπτική αξιολόγηση μιας πολύ μεγάλης cohort μελέτης ασθενών για την καταγραφή της ανάπτυξης της νόσου. Αν και πιθανά μη πρακτικό μόνο για τη χρόνια ρινοκολπίτιδα, η τάση δημιουργίας βάσεων δεδομένων ιατρικών και γενετικών πληροφοριών σε μεγάλους πληθυσμούς, όπως η UKBioBank μπορεί τελικά να προσφέρει πληθυσμούς ασθενών για αυτήν την έρευνα.

14-2 Πέρα από τη φλεγμονή: Νέοι ρόλοι βακτηρίων

Είναι ευρέως γνωστό ότι τα βακτήρια μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στη χρόνια φλεγμονή στις περιπτώσεις χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Μεταξύ άλλων, ειδικά για το *Staphylococcus aureus* έχει βρεθεί μια πιθανή τάση για επίμονη παραμονή μέσω των βακτηριακών βιοφίλμς. Υπό το φως αυτής της απόδειξης, ο ρόλος της χρόνιας ρινοκολπίτιδας πρέπει να ερευνηθεί τουλάχιστον σε τρία πεδία:

1. πρέπει να ερευνηθούν καλύτερα οι παράγοντες του ξενιστή που ευνοούν τον επίμονο εποικισμό των βακτηρίων.
2. πρέπει να μελετηθεί η σχετική σημασία των βιοφίλμς και των ενδοκυττάρων *Staphylococcus aureus* στην ανάπτυξη και επιμονή της χρόνιας ρινοκολπίτιδας.
3. πρέπει να εκτιμηθεί ο ρόλος του *Staphylococcus aureus* στη δημιουργία και την επιμονή της χρόνιας ρινοκολπίτιδας μέσω των σταφυλοκοκκικών εντεροτοξινών που διεγείρουν τα T-κύτταρα άμεσα μέσω ενός υπεραντιγονικού μηχανισμού.

14-3 Απάντηση ξενιστή

Πρέπει να αναγνωριστούν οι μηχανισμοί που οδηγούν στη δημιουργία χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Γεγονότα που συμβαίνουν στο επίπεδο του επιθηλίου περιλαμβανομένης της μη-ειδικής άμυνας, όπως η συγγενής ανοσία, χρειάζονται λεπτομερή έρευνα και αποτελούν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους.

14-4 Γενετική

Τελικά, η παθογένεση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας μπορεί να ερευνηθεί καλύτερα με τεχνικές από το πεδίο της γενετικής. Μελέτες πληθυσμού μπορεί να επιτρέψουν την αναγνώριση πολυμορφισμού στα γονίδια ατόμων που πάσχουν από χρόνια ρινοκολπίτιδα. Μελέτη σε γονίδια εθελοντών, σε γνωστές μέχρι τώρα οδούς, μπορεί να επιτρέψει την αναγνώριση ειδικών γενετικών πολυμορφισμών, ενώ ο έλεγχος ολόκληρου του γονιδιώματος μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση νέων γονιδίων που μέχρι τώρα δεν υπάρχει υποψία ότι εμπλέκονται.

Μελέτες έκφρασης των γονιδίων σε δείγματα βιοψιών μπορεί να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση διαφορετικής γονιδιακής ενεργοποίησης σε διαφορετικά στάδια της νόσου και μετά από διαφορετική θεραπευτική αγωγή. Έτσι, υπάρχει η ελπίδα να αναπτυχθούν εξετάσεις που θα επιτρέπουν καλύτερη διαφορική διάγνωση των σταδίων της νόσου και ανάλογη θεραπεία, με την υπόσχεση της αναγνώρισης νέων στόχων φαρμάκων που δεν έχουμε προς το παρόν εκμεταλλευτεί.

Αυτές οι μελέτες θα απαιτούν την εκπαίδευση των διαφόρων ερευνητών στις νέες τεχνικές και τη δημιουργία πολυπληθών και διαφορετικών ειδικοτήτων ομάδων για τη συλλογή και εκμετάλλευση των πληροφοριών από τα μεγάλα δείγματα πληθυσμών που χρειάζονται. Πρωτοβουλίες από πολυεθνικές εταιρείες πρέπει να ξεκινήσουν για τη συλλογή των πολυάριθμων δειγμάτων που απαιτούνται για το στόχο αυτό.

14-5 Κλινικές μελέτες

Αν και έχει γίνει πρόσφατα πολύ δουλειά όσον αφορά τη χρόνια ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες, αυτή πρέπει να αξιολογηθεί βάσει των κλινικών εφαρμογών. Τα δεδομένα πρέπει να μεταφραστούν σε θεραπευτικά μέτρα για τη νόσο και οι πειραματικές υποθέσεις πρέπει να επικυρώνονται από κατάλληλες κλινικές μελέτες. Οι ακόλουθες προτάσεις θα μπορούσαν να ρίξουν φως σε κάποια πεδία με ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα:

1. Πεδία που έχουν αναγνωριστεί πρέπει να αντιμετωπιστούν με ειδική θεραπεία. Ειδικότερα, πρέπει να αναπτυχθούν και να αξιολογηθούν με κλινικές εργασίες «μέσα» εναντίον των βιοφίλμς, μείωσης του εποικισμού του *Staphylococcus aureus* καθώς και τροποποίησης της απάντησης στις εντεροτοξίνες του *Staphylococcus aureus*.
2. Οι καινούριες θεραπείες πρέπει να εκτιμηθούν κλινικά ώστε να καθοριστεί ποιες είναι δραστικές. Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για τυχαιοποιημένες μελέτες με placebo για την επίδραση των αντιβιοτικών στην οξεία ρινοκολπίτιδα, τη χρόνια ρινοκολπίτιδα και της εξάρσεις της χρόνιας ρινοκολπίτιδας. Επίσης, η θεραπεία αυτή πρέπει να συγκριθεί με τα ρινικά στεροειδή ως μοναδική θεραπεία αυτών των καταστάσεων.
3. Μία καλά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη της δραστηριότητας των μακρολιδών στη χρόνια ρινοκολπίτιδα και τους ρινικούς πολύποδες μπορεί να επιτρέψει την εκτίμηση των θετικών επιδράσεων που αναφέρονται από κάποιες μελέτες. Ο ρόλος της τοπικής αντιβιοτικής αγωγής στις εξάρσεις της χρόνιας ρινοκολπίτιδας πρέπει να αξιολογηθεί σε καλά επιλεγμένους ασθενείς ώστε να αναγνωριστούν οι ιδανικές συνθήκες χρήσης τους.
4. Παρομοίως, καινούριες θεραπείες που θα ενταχθούν τα επόμενα χρόνια πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά πριν απορριφθούν. Ειδικά πιστεύεται ότι στο μέλλον οι κλινικοί θα είναι σε επαγρύπνηση χωρίς την υποστήριξη προοπτικών και κατάλληλα σχεδιασμένων κλινικών μελετών.
5. Η χειρουργική θεραπεία θα συνεχίσει να παίζει κάποιο ρόλο στην αντιμετώπιση της χρόνιας ρινοκολπίτιδας και των ρινικών πολύποδων. Στο μέλλον, αντί για την ανάδειξη της υπεροχής της μίας ή της άλλης μεθόδου, οι μελέτες θα στοχεύουν σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών ή επιλεγμένες καταστάσεις, ώστε να καθοδηγείται ο κλινικός στην αιτιολογημένη επιλογή της συντηρητικής ή της χειρουργικής θεραπείας.

6. Οι περισσότερες μελέτες ποιότητας ζωής (QoL) και τα ερωτηματολόγια που στοχεύουν στα συμπτώματα έχουν μέχρι τώρα σχεδιαστεί για τον πληθυσμό της Βόρειας Αμερικής και πρέπει να γίνουν ανάλογα για την Ευρώπη.
7. Η συσχέτιση μεταξύ του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και θα προσφέρει επιπλέον γνώσεις για την παθοφυσιολογία της φλεγμονής και τις θεραπευτικές δυνατότητες.

15. Ορισμοί

Οξεία μη-ιογενής ρινοκολπίτιδα: ένα επεισόδιο αιφνίδιας έναρξης με επιδείνωση των συμπτωμάτων επί 5 ημέρες ή με επίμονα συμπτώματα μετά από 10 ημέρες και με διάρκεια λιγότερη από 12 εβδομάδες

Οξεία ιογενής ρινοκολπίτιδα: ένα επεισόδιο αιφνίδιας έναρξης και με διάρκεια συμπτωμάτων λιγότερο από 10 ημέρες

Κοινό κρυολόγημα: Οξεία ιογενής ρινοκολπίτιδα

Χρόνια ρινοκολπίτιδα: μία κατάσταση που διαρκεί >12 εβδομάδες με δύο ή περισσότερα συμπτώματα, ένα από τα οποία πρέπει να είναι είτε ρινική απόφραξη/ συμφόρηση ή ρινική έκκριση (πρόσθια ή οπισθορινική έκκριση):

+/- προσωπαλγία/ πίεση

+/- υποσμία ή ανοσμία

Μπορεί να εμφανιστεί με ή χωρίς πολύποδες

Κακοσμία: το αίσθημα δυσάρεστης οσμής συχνά σήψης ή περιττωμάτων

Πλακόστρωτο: μία ανώμαλη θολωτή επιφάνεια βλεννογόνου κυρίως μετεγχειρητικά μετά από αφαίρεση πολυπόδων

Συμβατική επέμβαση: μια ποικιλία επεμβάσεων που εφαρμόζονται πριν την ανάπτυξη της ενδοσκοπικής χειρουργικής των κόλπων π.χ. πολυπεκτομή, κάτω ρινοαντροστομία, επέμβαση κατά Caldwell-Luc, τεχνική Denker, εξωτερική μετωπο-ηθμοειδεκτομή

Ενδορρινική χειρουργική: κάθε επέμβαση που πραγματοποιείται μέσω της ρινός

Λειτουργική χειρουργική: επέμβαση που στοχεύει στην ανάκτηση της λειτουργικότητας π.χ. ανάκτηση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης, αποκατάσταση όσφρησης

Ιατρογενής: μια κατάσταση που προκαλείται χωρίς να υπάρχει πρόθεση από το γιατρό συνήθως κατά τη διάρκεια θεραπευτικών χειρισμών

Τοπικά κορτικοστεροειδή: τοπική ενδορρινική εφαρμογή στεροειδών

Μέσος πόρος: η περιοχή στο πλάγιο ρινικό τοίχωμα που βρίσκεται προς τα έξω (πλάγια) της μέσης ρινικής κόγχης

Μέση ρινοαντροστομία: ένα άνοιγμα στο ιγμόρειο δια μέσου του πλαγίου τοιχώματος του μέσου ρινικού πόρου

Βλεννοπυώδης έκκριση: ένα μίγμα από παχύρρευστη και δύσχρωμη βλέννα που δεν είναι πραγματικό πύον

Οφθαλμικές επιπλοκές:

Εκχύμωση: μία περιοχή κεκρωσμένη κάτω από το δέρμα που οφείλεται σε αιμορραγία

Ενόφθαλμος: ανώμαλη έλξη προς τα πίσω του οφθαλμικού βολβού

Myospherulosis: κοκκιοματώδης αντίδραση ξένου σώματος στα μαλακά μέρη λόγω έκχυσης παραφίνης ή ελαίου

Κογχικό εμφύσημα: η παρουσία αέρα στα μαλακά μέρη του κόγχου

Προδιαφραγματική κυτταρίτιδα: φλεγμονή του βλεφάρου και του επιπεφυκότα

Ostiomeatal σύμπλεγμα: η περιοχή του μέσου ρινικού πόρου όπου παροχετεύονται το ιγμόρειο, οι πρόσθιες ηθμοειδείς και ο μετωπιαίος κόλπος

Pansinusitis: φλεγμονή όλων των παραρρινίων κόλπων, συνήθως διαπιστωμένη ακτινολογικά

Παθογόνος: κάθε μικροοργανισμός που μπορεί να προκαλέσει νόσο

Φαρμακευτική ρινίτιδα: κατάσταση που σχετίζεται με τη χρήση ενδορρινικών αποσυμφορητικών και στην οποία ο ρινικός βλεννογόνος ατροφεί

Ρινόρροια: κάθε έκκριμα από τη μύτη. Μπορεί να είναι η έκκριση πρόσθια ή οπίσθια (οπισθορρινική)

Ρινοκολπίτιδα: φλεγμονή της ρινός και των παραρρινίων κόλπων

Απλή πολυπεκτομή: χειρουργική αφαίρεση των πολυπόδων από τη ρινική κοιλότητα χωρίς επιπλέον χειρουργική επέμβαση στα παραρρίνια

Θεραπεία:

Βραχύχρονη θεραπεία: συνήθως 2 εβδομάδες ή λιγότερο

Μακρόχρονη θεραπεία: συνήθως 12 εβδομάδες ή περισσότερο

16. Πληροφορίες για τα QOL εργαλεία:

16-1 Γενική κατάσταση υγείας:

- SF-36: www.sf-36.org
- Euro-QOL: www.euroqol.org
- SF-12: derived from the SF-36: www.sf-36.org
- Quality of Well-Being Scale: jharvey@ucsd.edu
- Glasgow Benefit Inventory:
www.ihr.mrc.ac.uk/scottish/products/ghsq.php
- Mc-Gill pain questionnaire: Ronald Melzack: Department of Psychology, McGill University, 1205 Dr. Penfield Avenue, Montreal, Que. H3A 1B1, Canada

16-2 Κατάσταση υγείας σχετιζόμενη με ειδική νόσο:

- RSOM-31: Jay Piccirillo: piccirij@msnotes.wustl.edu
- SNOT-20: derived from the RSOM-31: Jay Piccirillo: piccirij@msnotes.wustl.edu
- SNOT-16: derived from the SNOT-20: Eric Anderson, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Washington School of Medicine, Box 356515, Seattle, WA 98195-6515, USA
- RSDI: Michael Benninger, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Henry Ford Hospital, 2799 W Grand Blvd, Detroit, MI 48202, USA
- RQLQ: www.qoltech.co.uk
- RSUI: D.A. Revicki: revicki@medtap.com
- SN-5: David Kay: davidkay@pol.net
- RhinoQol: Steven Atlas: satlas@partners.org

17. Έρευνα των δημοσιευμένων οσφρητικών δοκιμασιών

<i>Author(s)</i>	<i>Year</i>	<i>Test name</i>	<i>Test-Time</i>	<i>Country</i>	<i>Sample size</i>	<i>Test retest</i>	<i>Subject differences</i>	<i>Method</i>
Cain ⁽¹⁰⁸¹⁻¹⁰⁸³⁾	1983 1988 1989	CCCRC	35 min	USA	>700		Age, gender, diseases, olfactory disorders.	1/ Threshold. N-butanol. 2AFC 4-correct-in-a-row method. Separate nostrils. Odours in squeeze bottles 2/Identification. 10 odours (score on &+1). Forced choice from 20 (or 16) descriptors. Odours in jars. Separate nostrils. Feedback.
Doty et al ⁽¹⁰⁸⁴⁾	1984 (a,b) 1985	UPSIT	15 min	USA	>3000	r=0.981	Age, gender, culture, smoker, disease, olfactory disorder, malingering.	Identification of 40 encapsulated odours. 4AFC. Scratch-and-sniff-technique
Wright ⁽¹⁰⁸⁵⁾ Kurtz et al ⁽¹⁰⁸⁶⁾	1987 2001	Odorant Confusion Matrix (OCM)	15 min	USA	480		Disease.	Identification of 10 odours each presented once (100 stimuli or 121 if a blank is added). Forced choice from list of 10 names. Pattern of odorant identification and misidentification.
Hendriks ⁽¹⁰⁸⁷⁾	1988	GITU		Netherlands	221		Age, gender, olfactory disorders.	Identification of 18 or 36 odours. Forced choice either from 4 alternatives or from a list of 24 for 18 odours to identify. "Everyday life" odours. Odours in jars.
Corwin ⁽¹⁰⁸⁸⁾	1989 1992	YN-OIT		USA			Age, disease	Based on 20 UPSIT odours. Yes or no matching of a descriptor to a proposed odour.
Takagi ⁽¹⁰⁸⁹⁾	1989	T&T Olfactometer		Japan	>1000		Olfactory disorders.	Thresholds of detection and recognition for 5 odorants. Odours on slips of filter papers. Separate nostrils.
Anderson et al	1992	SDOIT		USA	Young children		Age.	Identification of 10 odours. Forced choice using an array of 20 visual stimuli. Odours in jars.
Eloit and Trotier ⁽¹⁰⁹⁰⁾	1994			France	84		Olfactory disorder, disease.	Odours in bottles. 1/Threshold to 5 odorants. 2/Identification of 6 odorants. Odours in bottles.
Doty et al ^(1091, 1092)	1995 1996	-SIT MOD-SIT	5 min	USA Europe Asia	>3000	r=0.71	Age, gender, olfactory disorders.	Identification of 12 encapsulated odours. 4AFC. Scratch and sniff technique.

<i>Author(s)</i>	<i>Year</i>	<i>Test name</i>	<i>Test-Time</i>	<i>Country</i>	<i>Sample size</i>	<i>Test retest</i>	<i>Subject differences</i>	<i>Method</i>
Kobal et al ⁽¹⁰⁹³⁾	1996		5 min	Germany	152	r=0.73	Gender, olfactory disorder, age.	Identification of 7 odours in pens. Forced choice from 4 alternatives.
Robson et al ⁽¹⁰⁹⁴⁾	1996	Combined olfactory test		UK and New Zealand	227		Olfactory disorder.	1/Threshold for n-butanol. Odours in plastic containers. 2/Identification of 9 odours. 4AFCE. Odours in jars.
Hummel et al ⁽¹⁰⁹⁵⁾ Kobal et al ⁽¹⁰⁹⁶⁾	1997 2000	Sniffin ² -Sticks		Germany, Switzerland, Austria, Australia, Italy, USA	>1000	r=0.72	Age, olfactory disorder.	Odours in pens. 1/Threshold for n-butanol. Triple forced choice paradigm. Single staircase method. 2/Discrimination: 16 odorant triplets. Identify the pen with the different smell. Forced choice. 3/Identification: 16 odours. 4AFC
Davidson and Murphy ⁽¹⁰⁹⁷⁾	1997	AST	5 min	USA	100		Olfactory disorder.	Detection of isopropanol. Measure as distance from nose.
Ahlskog et al ⁽¹⁰⁹⁸⁾	1998	CA-UPSIT		Guamanian Chamorro	57		Neurodegenerative disease. Educational level.	Identification of 20 encapsulated odours. 4AFC. Scratch-and-sniff technique.
Nordin ⁽¹⁰⁹⁹⁾	1998	SOIT	15 min	Sweden Finland	>600	r=0.79	Age, gender, olfactory disorder.	Identification of 16 odours in bottles. 4AFC
Kremer et al ⁽¹¹⁰⁰⁾	1998		4 min	Germany Netherlands	>200		Hyposmia.	6 aromas sprayed into open mouth. Odours in nasal sprays.
McCaffrey et al ⁽¹¹⁰¹⁾	2000	PST		USA	40		Discrimination between Alzheimer's dementia and major depression.	Identification of 3 encapsulated odours. 4AFC. Scratch-and-sniff technique.
Kobal et al ⁽¹¹⁰²⁾	2001	"Random" test	10 min	Germany	273	r=0.71	Gender, olfactory disorder.	Labeling of 16 concentrations of two odorants randomly presented.
Hummel et al ⁽¹¹⁰³⁾	2001	"Four-minute odour identification test"	4 min	Germany	1,012	r=0.78	Age, olfactory disorder.	Identification of 12 odours. 4AFC. Odours in pens.
Cardesin et al., ⁽¹¹⁰⁴⁾	2006	Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24)		Spanish	120			24 odours scoring smell detection, identification, and forced choice

18. Βιβλιογραφία

1. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol* 2001; 30(2):93-7.
2. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003; 45(1):5-14.
3. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3 Pt 1):408-14.
4. New guidelines for sinusitis target prescribing practices. *Dis Manag Advis* 2004; 10(3):27-30.
5. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(1 Suppl):1-45.
6. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(3 Pt 2):S1-68.
7. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023):71-2.
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999; 318(7183):593-6.
9. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003; 58(3):176-91.
10. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 Suppl):S147-334.
11. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(1):31-4.
12. Winstead W. Rhinosinusitis. *Prim Care* 2003; 30(1):137-54.
13. Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *Jama* 1997; 278(22):1849-54.
14. Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JA. Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. *N Engl J Med* 1979; 300(2):53-6.
15. Bhattacharyya NI. The role of infection in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2(6):500-6.
16. Zacharek MA, Krouse JH. The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11(3):196-200.
17. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol* 2002; 27(1):11-7.
18. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol* 1997; 22(1):47-51.
19. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):342-9.
20. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:48-56.
21. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl):S520-9.
22. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(3):209-14.
23. Bachert C, Van Cauwenberge PBI. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51(4):209-17.
24. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir DI. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2002; 112(4):738-45.
25. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998; 12(6):383-8.
26. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15(4):443-50.
27. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(4):537-44.

28. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack CI. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(6 Pt 1):837-42.
29. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4):717-22.
30. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17(5):243-9.
31. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59(1):17-21.
32. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971; 29(12):631-4.
33. Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167:22-30.
34. Leggett JE. Acute sinusitis. When—and when not—to prescribe antibiotics. *Postgrad Med* 2004; 115(1):13-9.
35. Lindbaek M. Acute sinusitis: guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs* 2004; 64(8):805-19.
36. Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, Makela M, Holleman DR, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4).
37. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology* 2003; 41(1):37-43.
38. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(8):852-62.
39. Giesbers HrNo-IVTV, Nationale Atlas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, < Gezondheid/Ziekten en aandoeningen/Ziekten van de ademhalingswegen, 27 September 2002. Neusbijholte ontsteking 1995-1999. In: RIVM; 2002.
40. Gijsen R, Poos M. Nationaal Kompas. In: RIVM; 2003.
41. Gwaltney JM, Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23(6):1209-23; quiz 1224-5.
42. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis* 1988; 20(5):511-6.
43. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(Suppl 2):12-42.
44. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(Suppl S1):49-59.
45. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357(9271):1851-3.
46. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983; 128 (Pt 1):355-65.
47. Hinni ML, McCaffrey TV, Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107(4):537-48.
48. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19(4):181-4.
49. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(3 Pt 2):S1-7.
50. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989; 44(2):116-22.
51. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy* 2003; 58(8):767-71.
52. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 515:26-8; discussion 29.
53. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(1):104-9.
54. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116(6 Pt 2):S1-20.
55. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 10 1997; (194):1-89.
56. Blackwell DCJ, Coles R. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey 1997. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2002; 10(205):15.

57. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(3):320-3.
58. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003; 113(7):1199-205.
59. Greisner WA, 3rd, Settignano GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17(5):283-6.
60. Gordts F, Clement, P.A.R., Buisseret, T. Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. *Otorhinolaryngology* 1996; 58:315-319.
61. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope* 1998; 108(12):1816-23.
62. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol* 2000; 25(1):19-22.
63. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol* 1997; 22(2):167-71.
64. Rowe-Jones JM, Trendell-Smith N, Shembekar M, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in patients with host defence deficiencies: cellular infiltration and disease severity. *Rhinology* 1997; 35(3):113-7.
65. Wojtczak HA, Kerby GS, Wagener JS, Copenhaver SC, Gotlin RW, Riches DW, et al. Beclomethasone dipropionate reduced airway inflammation without adrenal suppression in young children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(4):293-302.
66. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(1):14-6.
67. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol* 1998; 112(11):1019-30.
68. Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106:736-740.
69. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
70. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(5 Pt 2):950-6.
71. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92(1 Pt 1):39-48.
72. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61(5):310-4.
73. Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(6 Suppl):S55-9.
74. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics* 1991; 87(3):311-6.
75. Beninger M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. *Am J Rhinol* 1992; 6:37-43.
76. Grove R, Farrow, J. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 11:271-276.
77. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(6):687-91.
78. Friedman WH. Surgery for chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1975; 85(12 pt 1):1999-2011.
79. Hinriksdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 515:30-2.
80. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *Jama* 1994; 271(5):363-7.
81. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology* 1994; 32(2):65-7.
82. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(2):193-6.
83. Moser FG, Panush D, Rubin JS, Honigsberg RM, Sprayregen S, Eisig SB. Incidental paranasal sinus abnormalities on MRI of the brain. *Clin Radiol* 1991; 43(4):252-4.
84. Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol* 1990; 104(6):477-81.
85. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(8):856-9.
86. Patel K, Chavda SV, Violaris N, Pahor AL. Incidental paranasal sinus inflammatory changes in a British population. *J Laryngol Otol* 1996; 110(7):649-51.
87. Zinreich SJ, Kennedy DW, Kumar AJ, Rosenbaum AE, Arrington JA, Johns ME. MR imaging of normal nasal cycle: comparison with sinus pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12(6):1014-9.

88. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(1):9-15.
89. Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy* 1982; 49(2):76-9.
90. Juntunen K, Tarkkanen J, Makinen J. Caldwell-Luc operation in the treatment of childhood bronchial asthma. *Laryngoscope* 1984; 94(2 Pt 1):249-51.
91. Nisioka GJ, Cook, P.R., Davis, W.E., McKinsey, J.P. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110(6):494-500.
92. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66(3):250-7.
93. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med* 1987; 147(12):2194-6.
94. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1):73-80.
95. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001; 111(2):233-5.
96. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol* 1999; 13(3):203-8.
97. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *Laryngoscope* 1999; 109(6):939-44.
98. Sabini P, Josephson GD, Reisacher WR, Pincus R. The role of endoscopic sinus surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Otolaryngol* 1998; 19(6):351-6.
99. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922):1066-73.
100. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922):1073-80.
101. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C, Cassiman JJ. Detection of 98.5% of the mutations in 200 Belgian cystic fibrosis alleles by reverse dot-blot and sequencing of the complete coding region and exon/intron junctions of the CFTR gene. *Genomics* 1993; 18(3):693-7.
102. De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, Munck A, Navarro J, Narcy P. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology* 1996; 34(4):194-7.
103. Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1992; 5(10):1239-42.
104. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1982; 136(12):1067-70.
105. Davidson TM, Stearns G. Extended indications for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994; 73(7):467-8, 473-4.
106. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(5 Pt 1):1412-6.
107. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med* 2003; 2(6):469-75.
108. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol* 2001; 30(1):24-8.
109. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology* 1980; 18(2):83-6.
110. Zinreich SJ, Mattox, D.E., Kennedy, D.W., Chisholm, H.L., Diffley, D.M., Rosenbaum, A.E. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12:788-784.
111. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991; 101(1 Pt 1):56-64.
112. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253(7):435-9.
113. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(3 Pt 2):552-4.
114. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *Am J Rhinol* 1997; 11(5):355-60.
115. Harar RP, Chadha NK, Rogers G. The role of septal deviation in adult chronic rhinosinusitis: a study of 500 patients. *Rhinology* 2004; 42(3):126-30.
116. Calhoun KH, Waggenspack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104(4):480-3.

117. Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. *Rhinology* 2000; 38(3):108-13.
118. Perez P, Sabate J, Carmona A, Catalina-Herrera CJ, Jimenez-Castellanos J. Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. *J Anat* 2000; 197(Pt 2):221-7.
119. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AI. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003; 17(1):9-15.
120. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol* 1996; 25(4):249-56.
121. Brook I. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis in adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98(6):426-8.
122. Schubert MS. Fungal rhinosinusitis: diagnosis and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1(3):268-76.
123. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37(2):301-26.
124. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(9):877-84.
125. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003; 113(2):264-9.
126. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108(4 Pt 1):502-7.
127. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002; 112(11):1951-7.
128. Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 2000; 110(12):2095-9.
129. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucocèles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999; 116(2):85-91.
130. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. *Ear Nose Throat J* 2003; 82(1):61-3.
131. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112(7):625-9.
132. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991; 101(3):305-12.
133. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology* 1995; 33(4):185-8.
134. Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996; 10:211-216.
135. Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM, editor. *Allergic and non-allergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1993.
136. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(2):179-82.
137. Settupane GA, Chafee, F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:17-21.
138. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settupane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, Editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104.
139. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254(Suppl 1):S85-8.
140. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology* 2002; 40(2):75-9.
141. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2002; 27(5):314-7.
142. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984; 98(8):783-93.
143. Moloney 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.
144. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1994; 114(5):556-9.
145. Settupane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settupane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M., Editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 17-24.
146. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 1994; 15(2):85-98.
147. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy* 1983; 50(2):126-32.

148. Kern R, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1993; 4:483.
149. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol* 1976; 1(1):27-30.
150. Blumstein GI, Tuft LI. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci* 1957; 234(3):269-80.
151. English G. Nasal polyposis. In: GM E, editor. *Otolaryngology*. Philadelphia: Harper and Row; 1985. p. 1-30.
152. Pepys J, Duveen GE. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol* 1951; 2:147-160.
153. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med* 1984; 77(2):120-4.
154. Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy* 1994; 72(1):19-24.
155. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge PI. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(4):607-14.
156. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(2):298-301.
157. Downing E, Braman S, Settipane GA. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69(2):102.
158. Settipane GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53(4):200-4.
159. Chafee F, Settipane GA. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:193-199.
160. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64(1):32-7.
161. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60(5):276-84.
162. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64(6 Pt 1):500-6.
163. Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irifune M, Matsunaga T, Nagano T. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl* 1986; 430:21-7.
164. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(1):5-13.
165. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *HNO* 2000; 48(9):650-4.
166. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 1980; 5(3):183-9.
167. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257(3):137-9.
168. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110(3 Pt 1):422-5.
169. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973; 78(1):57-63.
170. Settipane GA. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings* 1981; 2:96-102.
171. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol* 1992; 106(12):1084-5.
172. Kim J, Hanley JA. The role of wood-stoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(6):682-6.
173. van der Veken PJ, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. CT-scan study of the incidence of sinus involvement and nasal anatomic variations in 196 children. *Rhinology* 1990; 28(3):177-84.
174. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 1):e586-9.
175. Maresh MM WA. Paranasal sinuses from birth to late adolescence. Clinical and roentgenographic evidence of infection. *Am J Dis Child* 1940; (60):841-861.
176. Bagatsch K DK, Parthenheimer F, Ritter B. Morbidates analyse der unspezifisch-infektbedingten acute Erkrankungen der Respirationtraktes und der Mittelohrräume des Kindesalters in einem Ballungsgebiet mit modernen Wohnbedingungen. *HNO Praxis* 1980; (5):1-8.

177. Van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. *Clin Otolaryngol* 1992;17(1):49-53.
178. Lind J. über das vorkomen von Nebenhöhlenaffektion bei kinder. *Arch Kinderheilk* 1944; (131):143-155.
179. Bjuggren G, Kraepelien S, Lind J, Tunevall G. Occult sinusitis in children. *Acta Otolaryngol* 1952; 42(4-5):287-310.
180. van Cauwenberge P. Secretore otitis media. Een epidemiologische klinische en experimentele studie; 1988.
181. Myers MG, Fomon SJ, Koontz FP, McGuinness GA, Lachenbruch PA, Hollingshead R. Respiratory and gastrointestinal illnesses in breast- and formula-fed infants. *Am J Dis Child* 1984; 138(7):629-32.
182. Agre F. The relationship of mode of infant feeding and location of care to frequency of infection. *Am J Dis Child* 1985; 139(8):809-11.
183. Cogswell JJ, Mitchell EB, Alexander J. Parental smoking, breast feeding, and respiratory infection in development of allergic diseases. *Arch Dis Child* 1987; 62(4):338-44.
184. Barr MB, Weiss ST, Segal MR, Tager IB, Speizer FE. The relationship of nasal disorders to lower respiratory tract symptoms and illness in a random sample of children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14(2):91-4.
185. Rudack C, Hauser U, Wagenmann M, Bachert C, Ganzer U. [Cytokine pattern in various forms of sinusitis]. *Laryngorhinootologie* 1998; 77(1):34-7.
186. Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23(3):185-90.
187. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107(1-3):106-8.
188. Roseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252 Suppl 1:S61-3.
189. Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1990; 110(5-6):450-8.
190. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106(4):416-21.
191. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology* 2002; 40(4):173-8.
192. Takeuchi K, Yuta A, Sakakura Y. Interleukin-8 gene expression in chronic sinusitis. *Am J Otolaryngol* 1995; 16(2):98-102.
193. Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H, Ikeda K, Nakabayashi S, Shimomura A, et al. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(3):659-70.
194. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 1998; 53(1):2-13.
195. Persson CGA EJ, Andersson M, et al. Epithelium, microcirculation and eosinophils - new aspects of the allergic airway in vivo. *Allergy* 1997; 52:241.
196. Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proud D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3 Pt 1):395-400.
197. Nonoyama T, Harada T, Shinogi J, Yoshimura E, Sakakura Y. Immunohistochemical localization of cytokines and cell adhesion molecules in maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2000; 27(1):51-8.
198. Demoly P, Crampette L, Mondain M, Enander I, Jones I, Bousquet J. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(6):672-5.
199. Watelet JB CC, Perez-Novo C, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. TGF-beta 1 in remodeling of nasal tissue: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2003; in press.
200. Watelet JB BC, Claeys C, van Cauwenberge P. Matrix Metalloproteinase MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIM-1: expression in chronic sinusitis versus nasal polyposis. *Allergy* 2003; in press.
201. Taylor M. Histochemical studies on nasal polypi. *J Laryngol Otol* 1963;77:326-41.
202. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1987; 103(1-2):137-44.
203. Mygind N LT. Nasal Polyposis: an inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard; 1997.
204. Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91(2):616-22.
205. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000; 14(5):279-90.

206. Denburg JA, Otsuka H, Ohnisi M, Ruhno J, Bienenstock J, Dolovich J. Contribution of basophil/mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82(3-4):321-6.
207. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(4):307-17.
208. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(7):607-15.
209. Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, et al. 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.
210. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997; 158(8):3902-8.
211. Ming YG LC, Rhee CS, et al. Inflammatory cytokine expression on nasal polyps developed in allergic and infectious rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 117:302.
212. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(8):665-70.
213. Wagenmann M G-AM, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(Supplement):S210.
214. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van Der Heyden J, Franssen L, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy* 2003; 58(5):371-9.
215. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 1997; 35(4):171-4.
216. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol* 1999; 163(3):1545-51.
217. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000; 110(8):1353-7.
218. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med* 1994; 180(1):371-6.
219. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12(6):624-32.
220. Tingsgaard PK, Bock T, Larsen PL, Tos M. Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(3):362-8.
221. Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998; 188(9):1621-32.
222. Elovic A, Wong DT, Weller PF, Matossian K, Galli SJ. Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(5):864-9.
223. Jordana MNK, Nakano A, et al. Nasal Polyposis: a model of chronic airways inflammation. In: Busse WW HS, editor. *Asthma and Rhinitis*. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2000. p. 223-231.
224. Coste A, Lefaucheur JP, Wang QP, Lesprit E, Poron F, Peynegre R, et al. Expression of the transforming growth factor beta isoforms in inflammatory cells of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(12):1361-6.
225. Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 1994; 179(3):1041-5.
226. Donovan R, Johansson SG, Bennich H, Soothill JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1970; 37(2):154-66.
227. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasincka A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133(3):255-60.
228. Van Zele T GT, Van Eekhout M, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *JACI Submitted* 2004.

229. Gevaert P, Holtappels G, Johansson S.G.O., Cuvelier C, van Cauwenberge P, Bachert C. Organisation of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps. *Allergy Submitted* 2004.
230. Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999; 112(2):171-6.
231. Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 1996; 8(10):1503-10.
232. Roben PW, Salem AN, Silverman GJ. VH3 family antibodies bind domain D of staphylococcal protein A. *J Immunol* 1995; 154(12):6437-45.
233. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 2002; 57(6):480-7.
234. Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5):1131-2.
235. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988; 105(3-4):343-9.
236. Williams JW, Jr., Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992; 117(9):705-10.
237. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167:17-21.
238. Spector SL, Bernstein IL, Li JT, Berger WE, Kaliner MA, Schuller DE, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(6 Pt 2):S107-44.
239. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002; 112(2):310-5.
240. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(11):1175-9.
241. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000; 110(3 Pt 3):24-8.
242. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-83.
243. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993; 2(6):369-95.
244. Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol* 1993; 18(1):19-22.
245. Sipila J, Suonpaa J, Laippala P. Sensation of nasal obstruction compared to rhinomanometric results in patients referred for septoplasty. *Rhinology* 1994; 32(3):141-4.
246. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1997; 22(3):260-2.
247. Hirschberg A, Rezek O. Correlation between objective and subjective assessments of nasal patency. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998; 60(4):206-11.
248. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology* 2003; 41(2):65-8.
249. Jones AS, Willatt DJ, Durham LM. Nasal airflow: resistance and sensation. *J Laryngol Otol* 1989; 103(10):909-11.
250. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol* 1983; 97(8):705-9.
251. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Barreto SM, Szalai JP, Zamel N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol* 1994 ;23(6):454-8.
252. Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. *Am J Rhinol* 1998; 12(5):345-52.
253. Ostberg B, Winther B, Borum P, Mygind N. Common cold and high-dose ipratropium bromide: use of anticholinergic medication as an indicator of reflex-mediated hypersecretion. *Rhinology* 1997; 35(2):58-62.
254. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol* 1983; 8(4):273-6.
255. Amoores JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology* 1983; 21(1):49-54.
256. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J* 1989; 68(4):316, 322-8.

257. Simola M. Allergic and non-allergic rhinitis: a long-term clinical follow-up study. Helsinki: Helsinki University; 2001.
258. Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med* 1992; 7(5):481-5.
259. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(2):223-6.
260. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(1):41-7.
261. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 1988; 18(1):29-37.
262. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal hyper-responsiveness to histamine, methacholine and phenolamine in patients with perennial non-allergic rhinitis and in patients with infectious rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1991; 16(2):133-7.
263. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53(2):190-4.
264. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31(4):183-4.
265. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995; 20(1):26-30.
266. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2000;120(1):72-6.
267. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(6):595-600.
268. Godthelp T, Holm AF, Fokkens WJ, Doornenbal P, Mulder PG, Hoefsmit EC, et al. Dynamics of nasal eosinophils in response to a nonnatural allergen challenge in patients with allergic rhinitis and control subjects: a biopsy and brush study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(3):800-11.
269. Meltzer EO, Orgel H, Jalowaski A. Nasal cytology. In: Nacleio R DS, Mygind N, editor. *Rhinitis: mechanisms of management*. New York: Marcel Dekker; 1999.
270. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996; 110(9):847-9.
271. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997; 107(12 Pt 1):1586-9.
272. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(3):370-3.
273. Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001; 111(8):1333-7.
274. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33(10):1668-75.
275. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1976; 55(11):905-13.
276. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153(6):1259-64.
277. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology* 1994; 32(3):134-6.
278. Landman MD. Ultrasound screening for sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94(2):157-64.
279. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 18(1):9-11.
280. Friedman WH, Katsantonis GP, Sivore M, Kay S. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1990; 100(11):1161-5.
281. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992; 102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
282. Glicklich R, Metson R. A comparison of sinus computed tomography (CT) staging system for outcomes research. *Am J Rhinol* 1994; 8:291-297.
283. Jorgensen RA. Endoscopic and computed tomographic findings in ostiomeatal sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(3):279-87.
284. Gaskins RE. A surgical staging system for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1992;6:5-12.
285. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol* 1996; 21(1):91-5.

286. Browne J, Hopkins J, Hopkins C, Slack R, van der Meulen J, Lund V, et al. The National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Royal College of Surgeons of England 2003.
287. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110(3):301-5.
288. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol* 1981; 91(3-4):297-303.
289. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Acta Otolaryngol* 1984; 97(3-4):319-23.
290. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol* 1982; 35(3):357-9.
291. Rautiainen M, Matsune S, Shima S, Sakamoto K, Hanamura Y, Ohyama M. Ciliary beat of cultured human respiratory cells studied with differential interference microscope and high speed video system. *Acta Otolaryngol* 1992; 112(5):845-51.
292. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol* 1994; 108(9):749-53.
293. Abdel-Hak B, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart Wl. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998; 60(4):202-5.
294. Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Berghe H, Cassiman JJ. Contribution of in vitro culture methods for respiratory epithelial cells to the study of the physiology of the respiratory tract. *Eur Respir J* 1991; 4(2):210-7.
295. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(5):698-701.
296. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114(5):923-30.
297. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990; 28(3):191-6.
298. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(5):513-8.
299. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991; 105(10):832-5.
300. Numminen J, Dastidar P, Heinonen T, Karhuketo T, Rautiainen M. Reliability of acoustic rhinometry. *Respir Med* 2003; 97(4):421-7.
301. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol* 1982; 94(1-2):149-56.
302. Grudemo H, Juto JE. Intranasal histamine challenge in normal subjects and allergic rhinitis before and after intranasal budesonide studied with rhinostereometry and micromanipulator-guided laser Doppler flowmetry. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62(1):33-8.
303. Amoore JE. Odor standards in squeeze bottle-kits for matching quality and intensity. *Wat Sci Tech* 1992; 25:1-9.
304. Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol* 1997;22(4):377-81.
305. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998; 36(1):15-9.
306. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32(3):489-502.
307. Simmen D. Screening test des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie* 1998; 77:1-6.
308. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol* 2003; 28(5):417-9.
309. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffing" sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996; 34(4):222-6.
310. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 2003; 41(3):142-51.
311. Cambau E. [C-reactive protein: general review and role in the study of infections]. *Pathol Biol (Paris)* 1988; 36(10):1232-6.
312. Ahlers AA, Schonheyder HC. [C-reactive protein in patients with infection]. *Ugeskr Laeger* 1990; 153(1):13-6.
313. Hansen JG, Dahler-Eriksen BS. [C-reactive protein and infections in general practice]. *Ugeskr Laeger* 2000; 162(17):2457-60.

314. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(1):79-84.
315. Winstead W, Barnett SN. Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119(5):486-91.
316. Piccirillo JF ED, Haiduk A et al. Psychometric and clinimetric validity of the 3-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am J Rhinol* 1995; 9:297-306.
317. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA, Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121(6):702-7.
318. Fahmy FF, McCombe A, McKiernan DC. Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure. *Rhinology* 2002; 40(4):195-7.
319. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1995; 105(4 Pt 1):387-90.
320. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(1):12-7.
321. Senior BA, Glaze C, Benninger MS. Use of the Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) in rhinologic disease. *Am J Rhinol* 2001; 15(1):15-20.
322. Hoffman SR, Mahoney MC, Chmiel JF, Stinziano GD, Hoffman KN. Symptom relief after endoscopic sinus surgery: an outcomesbased study. *Ear Nose Throat J* 1993; 72(6):413-4, 419-20.
323. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21(1):77-83.
324. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multi-attribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res* 1998; 7(8):693-702.
325. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Quality of life in patients with rhinosinusitis. *J Otolaryngol* 1999; 28(2):108-11.
326. Alsarraf R, Kriet J, Weymuller EA, Jr. level. Quality-of-life outcomes after osteoplastic frontal sinus obliteration. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121(4):435-40.
327. Metson R, Gliklich RE. Clinical outcome of endoscopic surgery for frontal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(10):1090-6.
328. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. *J Laryngol Otol* 2002; 116(3):185-9.
329. Gliklich RE, Hilinski JM. Longitudinal sensitivity of generic and specific health measures in chronic sinusitis. *Qual Life Res* 1995; 4(1):27-32.
330. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(1):17-26.
331. van Aghthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *Am J Rhinol* 2001; 15(4):231-7.
332. Wang PC, Tai CJ, Lin MS, Chu CC, Liang SC. Quality of life in Taiwanese adults with chronic rhinosinusitis. *Qual Life Res* 2003; 12(4):443-8.
333. Aukema AA, Fokkens WJ, Bhattacharyya N, Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. Chronic rhinosinusitis: management for optimal outcomes. *Treat Respir Med* 2004; 3(2):97-105.
334. Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2004; 18(3):131-6.
335. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 1995; 50(3):270-4.
336. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]. *Med Clin (Barc)* 1997; 109(1):6-11.
337. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(12):1432-41.
338. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med* 2000; 94(5):428-31.
339. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J* 1997; 10(7):1489-95.

340. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2001; 95(5):408-14.
341. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1):3-22; quiz 23.
342. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha- and beta-isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283(4):C1324-31.
343. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem* 1996; 271(16):9550-9.
344. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2003; 97(1):90-6.
345. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GR-beta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(1):59-68.
346. Knutsson PU, Bronnegard M, Marcus C, Stierna P. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of fluticasone and budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(2):655-61.
347. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24(1):49-57.
348. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson RI. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(9):1102-5.
349. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 1992; 30(2):103-12.
350. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(4):630-7.
351. Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(3):271-8.
352. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Jr., Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *Jama* 2001; 286(24):3097-105.
353. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(6):598-601.
354. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92(6):812-23.
355. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2001; 39(2):75-9.
356. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, Planet JF, Christodoulopoulos P, Lamkioued B, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope* 2002; 112(5):858-64.
357. Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, Baudoin C, Guerrier Y. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986; 48(4):226-32.
358. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 1986; 2(8503):359-60.
359. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 2004; 42(2):57-62.
360. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sorensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy* 1975; 5(2):159-64.
361. Deuschl H, Drettner B. Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology* 1977; 15(1):17-23.
362. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, Makinien J, Lindqvist N. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982; 122:221-8.

363. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 1998; 12(3):183-9.
364. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 1993; 18(6):524-7.
365. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(3):270-6.
366. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(10):1460-8.
367. Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(1):94-102.
368. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 2000; 38(2):63-5.
369. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology* 1982; 20(3):149-58.
370. Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology* 1980; 18(1):9-18.
371. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology* 1982; 20(3):144-8.
372. Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology* 1985; 23(1):49-58.
373. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol* 1988; 102(2):148-51.
374. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(9):1395-400.
375. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(6 Pt 1):726-31.
376. Cook PR. *J Allergy Clin Immunol* 2002; (1):39-56.
377. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desautly A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicenter study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(6):679-84.
378. Klossek JM, Desmots-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. [Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days]. *Presse Med* 2004; 33(5):303-9.
379. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1988; 105(1-2):140-3.
380. van Camp C, Clement PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994; 32(1):5-9.
381. Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE, Schmidt M, Theissen P. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120(4):517-23.
382. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomized, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 1996; 313(7053):325-9.
383. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomized placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997; 349(9053):683-7.
384. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C. Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol* 1970; 70(1):71-6.
385. Cars O. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Steering an appropriate course: principles to guide antibiotic choice. *Respir Med* 2001; 95(Suppl A):S20-5; discussion S26-7.
386. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273(3):214-9.

387. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 1997; 18(3):169-75.
388. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2002; 16(6):303-12.
389. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 1994; 40(Suppl 1):8-15.
390. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother* 2002; 14(5):508-17.
391. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med* 1993; 2(5):497-503.
392. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 525:73-8.
393. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med* 1997; 182(2):115-24.
394. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33(12):1392-1400.
395. Gandhi A, Brodsky L, Ballow M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc* 1993; 14(1):37-43.
396. Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(4):907-11.
397. Khair OA, Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Vacheron F, Wise R, et al. Lung concentrations of telithromycin after oral dosing Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. Effect of erythromycin on Haemophilus influenzae endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(6):837-40.
398. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on Haemophilus influenzae endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1995; 8(9):1451-7.
399. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 1997; 107(12 Pt 1):1661-6.
400. Miyanochara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope* 2000; 110(1):126-31.
401. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 539:71-5.
402. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(1):83-92.
403. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1995; 109(1):24-6.
404. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(5):481-9.
405. Fombour JP, Barrault S, Koubbi G, Laurier JN, Ebbo D, Lecomte F, et al. Study of the efficacy and safety of ciprofloxacin in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 1994; 40(Suppl 1):24-8.
406. Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV, et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J* 1993; 86(3):329-33.
407. Pakes GE, Graham JA, Rauch AM, Collins JJ. Cefuroxime axetil in the treatment of sinusitis. A review. *Arch Fam Med* 1994; 3(2):165-75.
408. Mosges R, Spaeth J, Berger K, Dubois F. Topical treatment of rhinosinusitis with fusafungine nasal spray. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in 20 patients. *Arzneimittelforschung* 2002; 52(12):877-83.
409. Wahl KJ, Otsuji A. New medical management techniques for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11(1):27-32.
410. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *Laryngoscope* 1999; 109(4):668-70.

411. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125(3):265-9.
412. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2002; 81(9):648-52.
413. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope* 1993; 103(1 Pt 1):6-9.
414. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. [Alphamimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography]. *Digitale Bilddiag* 1990; 10(2):46-50.
415. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J* 2000; 16(3):437-44.
416. Westerveld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymetazoline and xylometazoline. *Eur J Pharmacol* 1995; 291(1):27-31.
417. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002; 112(2):320-5.
418. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 515:57-64.
419. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35(9):457-60.
420. Otten FW. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51(3):173-5.
421. Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D, Bonfils P, Trotoux J. [Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomodensitometric images of nasosinusal polyposis?]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1993; 110(5):277-80.
422. van Bever HP, Bosmans J, Stevens WJ. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy* 1987;42(1):33-6.
423. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. [Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo]. *Minerva Pediatr* 1988; 40(11):649-52.
424. Szymeja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol Pol* 1997; 51(5):480-6.
425. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52(6):650-5.
426. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in post-catarhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. *Rhinology* 1989; 27(4):251-5.
427. Bhattacharyya NI. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003; 17(1):27-32.
428. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 1998; 112(11):1042-6.
429. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(2):419-33.
430. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(2):90-7; quiz 97-101.
431. Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S. Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear Nose Throat J* 2000; 79(4):278-80, 282, 284-5.
432. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 2003; 17(1):1-8.
433. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(6):862-6.
434. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: a pilot study. *Ear Nose Throat J* 2004; 83(10):692, 694-5.
435. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6):1122-8.

436. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):125-31.
437. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 2002; 116(4):261-3.
438. Hartsel SC, Benz SK, Ayenew W, Bolard J. Na⁺, K⁺ and Cl selectivity of the permeability pathways induced through sterol-containing membrane vesicles by amphotericin B and other polyene antibiotics. *Eur Biophys J* 1994; 23(2):125-32.
439. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. [Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteria of human origin)]. *Arzneimittelforschung* 2002; 52(8):622-7.
440. Serrano E, Demanez JP, Morgon A, Chastang C, Van Cauwenberge P. Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of Kp (Ribomunyl) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254(8):372-5.
441. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis-a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(11):530-4.
442. Jyonouchi H, Sun S, Kelly A, Rimell FL. Effects of exogenous interferon gamma on patients with treatment-resistant chronic rhinosinusitis and dysregulated interferon gamma production: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(5):563-9.
443. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(6):359-71.
444. Davidson R, Peloquin L. Anti-inflammatory effects of the macrolides. *J Otolaryngol* 2002; 31(Suppl 1):S38-40.
445. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997; 107(4):500-3.
446. Adam P, Stiffman M, Blake RL, Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998; 7(1):39-43.
447. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephadrine and erythromycin estolate with and without irrigation. *Acta Otolaryngol* 1975; 79(5-6):466-72.
448. Bachmann G, Hommel G, Michel OI. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257(10):537-41.
449. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999; 37(1):29-32.
450. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002; 51(12):1049-55.
451. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):602-5.
452. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? *J Laryngol Otol* 1996; 110(10):926-8.
453. Maes JJ, Clement PA. The usefulness of irrigation of the maxillary sinus in children with maxillary sinusitis on the basis of the Water's X-ray. *Rhinology* 1987; 25(4):259-64.
454. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996; 24(1):13-8.
455. Baudoin T, Kalogjera L, Hat JI. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(2):307-11.
456. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(1):62-6.
457. Sancho R, Lucena C, Macho A, Calzado MA, Blanco-Molina M, Minassi A, et al. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol* 2002; 32(6):1753-63.
458. Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by frusemide. *Thorax* 1997; 52(10):861-5.
459. Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G, Aikman S, Worsdell M, Barnes PJ, et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):2173-5.

460. Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled frusemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Thorax* 1995; 50(6):677-9.
461. Stenton GR, Chow SM, Lau HY. Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by frusemide: a comparison with disodium cromoglycate. *Life Sci* 1998; 62(3):PL49-54.
462. Passali D, Mezzedimi C, Passali GC, Bellussi L. Efficacy of inhalation form of furosemide to prevent postsurgical relapses of rhinosinusual polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62(6):307-10.
463. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(6):656-9.
464. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 3A):81S-89S.
465. Yuengsrigul A, Chin TW, Nussbaum E. Immunosuppressive and cytotoxic effects of furosemide on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(6 Pt 1):559-66.
466. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(7):831-6.
467. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999; 13(3):197-202.
468. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lotvall J. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6):1814-8.
469. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2000; 79(1):18-20, 24-5.
470. Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J* 1999; 78(8):604-6, 608, 613, passim.
471. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(9):1385-91.
472. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(4):751-8.
473. Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(2):159-68.
474. Mardiney M, Borish L. Aspirin desensitization for chronic hyperplastic sinusitis, nasal polyposis, and asthma triad. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(10):1287.
475. Nucera E, Schiavino D, Milani A, Del Ninno M, Misuraca C, Buonomo A, et al. Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies. *Thorax* 2000; 55(Suppl 2):S75-8.
476. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 1995; 20(6):561-3.
477. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MDI. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis: data from a population-based survey. *Chest* 2001; 120(5):1461-7.
478. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis—results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie* 1997; 76(1):23-7.
479. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, et al. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 2002; 9(7):589-97.
480. Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope* 1992; 102(11):1225-8.
481. DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4):843-50.
482. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery—concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94(2):147-56.
483. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope* 1987; 97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
484. Hosemann W, Wigand ME, Fehle R, Sebastian J, Diepgen DL. [Results of endonasal ethmoid bone operations in diffuse hyperplastic chronic paranasal sinusitis]. *HNO* 1988; 36(2):54-9.
485. Hoffmann D, May M. Endoscopic sinus surgery—experience with the initial 100 patients. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1989; 41:847-50.
486. Rice DH. Endoscopic sinus surgery: results at 2-year followup. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101(4):476-9.

487. Schaefer SD, Manning S, Close LG. Endoscopic paranasal sinus surgery: indications and considerations. *Laryngoscope* 1989; 99(1):1-5.
488. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. *Laryngoscope* 1990; 100(1):79-84.
 - a. Matthews BL, Smith LE, Jones R, Miller C, Brookschmidt JK. Endoscopic sinus surgery: outcome in 155 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991; 104(2):244-6.
489. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 247(2):63-76.
490. Wigand ME, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. *J Otolaryngol* 1991; 20(6):385-90.
491. Vleming M, Middelweerd MJ, de Vries N. [Good results of endoscopic paranasal sinus surgery for chronic or recurrent sinusitis and for nasal polyps]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137(29):1453-6.
492. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope* 1993; 103(10):1117-20.
493. Lund VJ, MacKay IS. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med* 1994; 87(2):70-2.
494. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(4):611-9.
495. Weber R, Draf W, Keerl R, Schick B, Saha A. Endonasal microendoscopic pansinus operation in chronic sinusitis. II. Results and complications. *Am J Otolaryngol* 1997; 18(4):247-53.
496. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998; 108(2):151-7.
497. Sobol SE, Wright ED, Frenkiel S. One-year outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *J Otolaryngol* 1998; 27(5):252-7.
498. Jakobsen J, Svendstrup F. Functional endoscopic sinus surgery in chronic sinusitis—a series of 237 consecutively operated patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:158-61.
499. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994; 73(8):574-80.
500. Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology* 1994; 32(4):161-5.
501. Penttila M, Rautiainen M, Pukander J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 529:173-6.
502. Forsgren K, Fukami M, Penttila M, Kumlien J, Stierna P. Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(5):350-7.
503. Unlu HH, Caylan R, Nalca Y, Akyar S. An endoscopic and tomographic evaluation of patients with sinusitis after endoscopic sinus surgery and Caldwell-Luc operation: a comparative study. *J Otolaryngol* 1994; 23(3):197-203.
504. Arnes E, Anke IM, Mair IWl. A comparison between middle and inferior meatal antrostomy in the treatment of chronic maxillary sinus infection. *Rhinology* 1985; 23(1):65-9.
505. Lund VJ. The results of inferior and middle meatal antrostomy under endoscopic control. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1993; 47(1):65-71.
506. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *J Indian Med Assoc* 2002; 100(2):78-9, 82-3.
507. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(9):759-66.
508. Eichel BS. The intranasal ethmoidectomy: a 12-year perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90(5):540-3.
509. Taylor JS, Crocker PV, Keebler JS. Intranasal ethmoidectomy and concurrent procedures. *Laryngoscope* 1982; 92(7 Pt 1):739-43.
510. Stevens HE, Blair NJ. Intranasal sphenoidectomy: 10-year experience and literature review. *J Otolaryngol* 1988; 17(5):254-9.
511. Friedman WH, Katsantonis GP. Intranasal and transantral ethmoidectomy: a 20-year experience. *Laryngoscope* 1990; 100(4):343-8.
512. Sogg A. Long-term results of ethmoid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98(9):699-701.
513. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: an experience with 1,077 procedures. *Laryngoscope* 1991; 101(4 Pt 1):367-71.
514. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003; 7(17):iii, 1-159.

515. Hopkins EA. Royal College of Surgeons Sinonasal Audit. in press 2003.
516. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *Am J Rhinol* 2002; 16(4):187-92.
517. Nayak DR, Balakrishnan R, Murty KD. Endoscopic physiologic approach to allergy-associated chronic rhinosinusitis: a preliminary study. *Ear Nose Throat J* 2001; 80(6):390-2, 395-6, 398 passim.
518. Catalano P, Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. *Am J Rhinol* 2003; 17(1):17-22.
519. Metson R. Holmium:YAG laser endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Laryngoscope* 1996; 106(1 Pt 2 Suppl 77):1-18.
520. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical débrides for surgery of patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2003; 17(4):197-202.
521. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(11 Pt 1):946-52.
522. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 1996; 106(12 Pt 1):1540-4.
523. Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax* 2000; 55(Suppl 2):S87-90.
524. McFadden EA, Kany RJ, Fink JN, Toohill RJ. Surgery for sinusitis and aspirin triad. *Laryngoscope* 1990; 100(10 Pt 1):1043-6.
525. Brown BL, Harner SG, Van Dellen RG. Nasal polypectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch Otolaryngol* 1979; 105(7):413-6.
526. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl* 1989; 8:59-64.
527. English GM. Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope* 1986; 96(4):374-80.
528. Friedman WH, Katsantonis GP, Slavin RG, Kannel P, Linford P. Sphenoethmoidectomy: its role in the asthmatic patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90(2):171-7.
529. Hosemann W, Michelson A, Weindler J, Mang H, Wigand ME. [The effect of endonasal paranasal sinus surgery on lung function of patients with bronchial asthma]. *Laryngorhinootologie* 1990; 69(10):521-6.
530. Ilberg C, May A, Weber A. [Microsurgery of the nasal cavity and paranasal sinuses]. *Laryngorhinootologie* 1990; 69(1):52-7.
531. Jankowski R, Moneret-Vautrin DA, Goetz R, Wayoff M. Incidence of medico-surgical treatment for nasal polyps on the development of associated asthma. *Rhinology* 1992; 30(4):249-58.
532. Korchia D, Thomassin JM, Doris JM, Badier M. [Asthma and polyposis. Efficacy and adverse effect of endonasal ethmoidectomy. Results apropos of 70 patients]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992; 109(7):359-63.
533. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999; 13(4):261-5.
534. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsky EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(3):314-9.
535. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(4):355-9.
536. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yarnold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2001; 15(1):49-53.
537. Wreesmann VB, Fokkens WJ, Knegt PP. Refractory chronic sinusitis: evaluation of symptom improvement after Denker's procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125(5):495-500.
538. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003; 113(10):1703-6.
539. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(1):5-9.
540. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomized trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ* 2002; 324(7351):1448-51.
541. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2):224-8.
542. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2):224-8.
543. Healy GB, Chandler et al.: "The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis." (*Laryngoscope* 1970;80:1414-1428). *Laryngoscope* 1997; 107(4):441-6.

544. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol* 2001; 26(6):452-7.
545. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63(6):379-81.
546. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67(8):917-9.
547. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. *Chang Gung Med J* 2002; 25(11):769-73.
548. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. *Ear Nose Throat J* 2003; 82(1):42-5.
549. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116(1):4-15.
550. Mortimore S, Wormald PJ. Management of acute complicated sinusitis: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121(5):639-42.
551. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 2001; 20(2):98-101.
552. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg* 2001; 29(2):111-7.
553. Kuranov NI. [Orbital and intracranial complications of rhinosinusitis]. *Vestn Otorinolaringol* 2001; (4):46-7.
554. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108(11 Pt 1):1635-42.
555. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope* 1991; 101(3):234-9.
556. Lerner DN, Choi SS, Zalzal GH, Johnson DL. Intracranial complications of sinusitis in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(4 Pt 1):288-93.
557. Rumelt S, Rubin PA. Potential sources for orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36(3):207-21.
558. Eustis HS, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. *Radiol Clin North Am* 1998; 36(6):1165-83, xi.
559. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970; 80(9):1414-28.
560. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp* 1994; 46(2):1-32.
561. Gordts F, Herzeel R. Orbital involvement in sinus pathology: often without ocular pain. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2002; (285):9-14.
562. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992; 326(5):319-23.
563. Dunham ME. New light on sinusitis. *Contemp Pediatr* 1994; 11(10):102-6, 108, 110 passim.
564. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, Sarfati S, Segal S. Superior ophthalmic vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(1):95-7.
565. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(3):174-8.
566. Sobol SE, Christodouloupoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(11):1295-8.
567. Mitchell R, Kelly J, Wagner J. Bilateral orbital complications of pediatric rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(8):971-4.
568. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 2002; 112(1):59-63.
569. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW, Jr., Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Cmaj* 1997; 156(Suppl 6):S1-14.
570. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1997; 107(7):863-7.
571. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55(4):265-72.
572. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression—a case report. *Ear Nose Throat J* 1998; 77(3):207-10, 215.
573. Skouteris CA, Velegrakis G, Christodoulou P, Helidonis E. Infantile osteomyelitis of the maxilla with concomitant subperiosteal orbital abscess: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53(1):67-70.
574. Bromberg Tea. Devastating complications of acute pediatric bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:575-579.
575. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol* 2002; 116(9):667-76.

576. Siberry GK, Costarangos C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 337(4):275-6.
577. Rice DH. Endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26(4):613-8.
578. Freedman HM, Kern EB. Complications of intranasal ethmoidectomy: a review of 1,000 consecutive operations. *Laryngoscope* 1979; 89(3):421-34.
579. Sogg A, Eichel B. Ethmoid surgery complications and their avoidance. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100(9 Pt 1):722-4.
580. Toffel PH, Aroesty DJ, Weinmann RHt. Secure endoscopic sinus surgery as an adjunct to functional nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115(7):822-5.
581. Salman SD. Complications of endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 1991; 12(6):326-8.
582. Lazar RH, Younis RT, Gross CW. Pediatric functional endonasal sinus surgery: review of 210 cases. *Head Neck* 1992; 14(2):92-8.
583. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118(6):617-23.
584. Weber R, Draf W. [Complications of endonasal micro-endoscopic ethmoid bone operation]. *HNO* 1992; 40(5):170-5.
585. Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluation, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108(6):688-96.
586. Dessi P, Castro F, Triglia JM, Zanaret M, Cannoni M. Major complications of sinus surgery: a review of 1192 procedures. *J Laryngol Otol* 1994; 108(3):212-5.
587. Cumberworth VL, Sudderick RM, Mackay IS. Major complications of functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol* 1994; 19(3):248-53.
588. Ramadan HH, Allen GC. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Laryngoscope* 1995; 105(4 Pt 1):376-9.
589. Castillo L, Verschuur HP, Poissonnet G, Vaille G, Santini J. Complications of endoscopically guided sinus surgery. *Rhinology* 1996; 34(4):215-8.
590. Rudert H, Maune S, Mahnke CG. [Complications of endonasal surgery of the paranasal sinuses. Incidence and strategies for prevention]. *Laryngorhinotologie* 1997; 76(4):200-15.
591. Dursun E, Bayiz U, Korkmaz H, Akmansu H, Uygur K. Follow-up results of 415 patients after endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255(10):504-10.
592. Keerl R, Stankiewicz J, Weber R, Hosemann W, Draf W. Surgical experience and complications during endonasal sinus surgery. *Laryngoscope* 1999; 109(4):546-50.
593. Marks SC. Learning curve in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120(2):215-8.
594. Kennedy DW, Shaman P, Han W, Selman H, Deems DA, Lanza DC. Complications of ethmoidectomy: a survey of fellows of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111(5):589-99.
595. Kane K. Australian experience with functional endoscopic sinus surgery and its complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102(8 Pt 1):613-5.
596. Birrel J. Pediatric Otolaryngology. The nose and sinuses. Chapter 9 Embryology and developmental anatomy. Bristol: OHN Wright and Sons Ltd; 1978.
597. Gordts F, Clement PA, Destryker A, Desprechins B, Kaufman L. Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. *Rhinology* 1997; 35(4):154-7.
598. Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in schoolchildren. *Acta Paediatr* 2003; 92(1):34-6.
599. Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med* 1981; 304(13):749-54.
600. Gwaltney JM, Jr., Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330(1):25-30.
601. Anon JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003; 5 Suppl 1:25-33.
602. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(3):244-8.
603. Orobello PW, Jr., Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(9):980-3.
604. Riding KH, Irvine R. Sinusitis in children. *J Otolaryngol* 1987; 16(4):239-43.
605. Clement PA, Bijloos J, Kaufman L, Lauwers L, Maes JJ, Van der Veken P, et al. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1989; 43(5):523-43.
606. Willner A, Lazar RH, Younis RT, Beckford NS. Sinusitis in children: current management. *Ear Nose Throat J* 1994; 73(7):485-91.

607. Lusk RP, Lazar RH, Muntz HR. The diagnosis and treatment of recurrent and chronic sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36(6):1411-21.
608. Manning SC. Pediatric sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26(4):623-38.
609. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7(5):861-4.
610. Lazar RH, Younis RT, Parvey LS. Comparison of plain radiographs, coronal CT, and intraoperative findings in children with chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107(1):29-34.
611. Lesserson JA, Kieserman SP, Finn DG. The radiographic incidence of chronic sinus disease in the pediatric population. *Laryngoscope* 1994; 104(2):159-66.
612. April MM, Zinreich SJ, Baroody FM, Naclerio RMI. Coronal CT scan abnormalities in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1993; 103(9):985-90.
613. Iwens P, Clement PA. [Sinusitis in atopic children]. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1994; 48(4):383-6.
614. Albegger KI. [ENT aspects of rhino-sinusitis in children (author's transl)]. *HNO* 1980; 28(10):321-8.
615. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(3 Pt 2):511-4; discussion 514-5.
616. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35(5):1091-101.
617. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84(3):597-607.
618. Neely JG, Harrison GM, Jerger JF, Greenberg SD, Presberg H. The otolaryngologic aspects of cystic fibrosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76(2):313-24.
619. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(12 Pt 1):1081-6.
620. Brihaye P, Clement PA, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28(2-3):141-7.
621. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981; 2(8244):476.
622. Jorissen M. Differential diagnosis of local defense mechanism diseases in ENT. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54(3):413-5.
623. Jorissen M, Willems T. Success rates of respiratory epithelial cell culture techniques with ciliogenesis for diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54(3):357-65.
624. Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(1):27-38.
625. Poole MD. Pediatric endoscopic sinus surgery: the conservative view. *Ear Nose Throat J* 1994; 73(4):221-7.
626. Furukawa CT, Shapiro GG, Rachelefsky GS. Children with sinusitis. *Pediatrics* 1983; 71(1):133-4.
627. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1988; 15(3):269-78.
628. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55(1):16-33.
629. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(1 Suppl):S59-64.
630. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM, Praca F, van Zanten M, Schade A, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(3):279-84.
631. Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(3):261-6.
632. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf* 2004; 27(12):883-98.
633. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder BI. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121(3):255-62.
634. Hibbert J. The occurrence of adenoidal signs and symptoms in normal children. *Clin Otolaryngol* 1981; 6(2):97-100.
635. Wang D, Clement P, Kaufman L, Derde MP. Fiberoptic evaluation of the nasal and nasopharyngeal anatomy in children with snoring. *J Otolaryngol* 1994; 23(1):57-60.
636. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(9):1093-8.
637. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(4):447-51.

638. Maes JJ, Clement PA. [The value of maxillary sinus irrigation in children with maxillary sinusitis using the Waters film]. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1986; 40(4):570-81.
639. Lund VJ. Inferior meatal antrostomy. Fundamental considerations of design and function. *J Laryngol Otol Suppl* 1988; 15:1-18.
640. Lusk RP, Muntz HR. Endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusitis: a pilot study. *Laryngoscope* 1990; 100(6):654-8.
641. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998; 108(6):796-9.
642. Jiang RS, Hsu CY. Functional endoscopic sinus surgery in children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109(12 Pt 1):1113-6.
643. Fakhri S, Manoukian JJ, Souaid JP. Functional endoscopic sinus surgery in the paediatric population: outcome of a conservative approach to postoperative care. *J Otolaryngol* 2001; 30(1):15-8.
644. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(6):628-34.
645. Crockett DM, McGill TJ, Healy GB, Friedman EM, Salkeld LJ. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96(4):367-72.
646. Duplechain JK, White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(4):422-6.
647. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 28(1):25-32.
648. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61(2):113-9.
649. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127(5):367-76.
650. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118(3 Pt 1):344-9.
651. van Aghthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJ. Cost analysis of regular and flugrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2002; 40(2):69-74.
652. Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope* 2001; 111(2):200-3.
653. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther*. 1999 Sep;83(3):153-79.
654. Licata AA. Systemic effects of fluticasone nasal spray: report of 2 cases. *Endocr Pract*. 2005 May-Jun;11(3):194-6.
655. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr*. 2006;53:101-10.
656. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology*. 1998 Sep;36(3):128-32.
657. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 1;166(5):691-5.
658. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj*. 1996;313(7053):325-9.
659. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet*. 1997;349(9053):683-7.
660. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C. Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol*. 1970;70(1):71-6.
661. hCars O. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Steering an appropriate course: principles to guide antibiotic choice. *Respir Med*. 2001;95(Suppl A):S20-5; discussion S6-7.
662. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *Jama*. 1995;273(3):214-9.
663. Murray JJ, Emparanza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):194-200.
664. Polonovski JM, El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults: Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. [French]. *Presse Medicale*. 2006;35(1 I):33-8.

665. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(1):10-7.
666. Gehanno P, Berche P, Hercot O, D'Arras L, Cabrillac-Rives S, Derobert E, et al. Efficiency of a four-day course of pristinamycin compared to a five-day course of cefuroxime axetil for acute bacterial maxillary sinusitis in adult outpatients. [French]. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2004;34(7):293-302.
667. Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM. Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology: A multicenter, randomized, double-blind study. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(12):2026-33.
668. Riffer E, Spiller J, Palmer R, Shortridge V, Busman TA, Valdes J. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: A randomized, investigator-blinded study. *Current Medical Research & Opinion*. 2005;21(1):61-70.
669. Keating KN, Friedman HS, Perfetto EM. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: A retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. *Current Medical Research & Opinion*. 2006;22(2):327-33.
670. Jareoncharsri P, Bunnag C, Fooanant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifuengfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004 Mar;42(1):23-9.
671. Murray JJ, Emparanza P, Lesinskas E, Tawdrous M, Breenz JD, Marple BF. Editorial commentary: Dilemma in trial design: Do current study designs adequately evaluate effectiveness antibiotic in ABRs? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):200-1.
672. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *Journal of Family Practice*. 2005;54(2):144-51.
673. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Nov;135(5 Suppl):S31-80.
674. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc*. 1997;18(3):169-75.
675. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(6):303-12.
676. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40(Suppl 1):8-15.
677. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother*. 2002;14(5):508-17.
678. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993;2(5):497-503.
679. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;525:73-8.
680. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182(2):115-24.
681. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(12):1392-400.
682. Gandhi A, Brodsky L, Ballou M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc*. 1993;14(1):37-43.
683. Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(4):907-11.
684. Khair OA, Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Vacheron F, Wise R, et al. Lung concentrations of telithromycin after oral dosing Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* 127 Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(6):837-40.
685. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 1995 Sep;8(9):1451-7.

686. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope*. 1997;107(12 Pt 1):1661-6.
687. Miyanohara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope*. 2000;110(1):126-31.
688. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1998;539:71-5.
689. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(1):83-92.
690. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 1995;109(1):24-6.
691. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):189-93.
692. Fombeur JP, Barrault S, Koubbi G, Laurier JN, Ebbo D, Lecomte F, et al. Study of the efficacy and safety of ciprofloxacin in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40(Suppl 1):24-8.
693. Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV, et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J*. 1993;86(3):329-33.
694. Pakes GE, Graham JA, Rauch AM, Collins JJ. Cefuroxime axetil in the treatment of sinusitis. A review. *Arch Fam Med*. 1994;3(2):165-75.
695. Mosges R, Spaeth J, Berger K, Dubois F. Topical treatment of rhinosinusitis with fusafungine nasal spray. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in 20 patients. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(12):877-83.
696. Wahl KJ, Otsuji A. New medical management techniques for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):27-32.
697. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *Laryngoscope*. 1999;109(4):668-70.
698. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(3):265-9.
699. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2002;81(9):648-52.
700. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005 Feb 12-18;365(9459):579-87.
701. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope*. 1993;103(1 Pt 1):6-9.
702. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. [Alphamimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography]. *Digitale Bilddiag*. 1990;10(2):46-50.
703. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J*. 2000;16(3):437-44.
704. Westerveld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylomethazoline. *Eur J Pharmacol*. 1995;291(1):27-31.
705. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope*. 2002;112(2):320-5.
706. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:57-64.
707. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996;35(9):457-60.
708. Pneumatikos I, Konstantonis D, Dragoumanis C, Danielides V, Bouros D. Preventing nosocomial sinusitis in the ICU: Reply to van Zanten et al. [12]. *Intensive Care Medicine*. 2006;32(9):1452-3.
709. Otten FW. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51(3):173-5.
710. Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D, Bonfils P, Trotoux J. [Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomodensitometric images of nasosinus polyposis?]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1993;110(5):277-80.
711. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Otolaryngologica*. 2006;126(3):288-90.

712. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Oct;125(10):1128-32.
713. Glazener F, Blake K, Gradman M. Bradycardia, hypotension, and near-syncope associated with Afrin (oxymetazoline) nasal spray. *N Engl J Med.* 1983 Sep 22;309(12):731.
714. Montalban J, Ibanez L, Rodriguez C, Lopez M, Sumalla J, Codina A. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 Apr;52(4):541-3.
715. Loewen AH, Hudon ME, Hill MD. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray. *Cmaj.* 2004 Sep 14;171(6):593-4.
716. Zavala JA, Pereira ER, Zetola VH, Teive HA, Novak EM, Werneck LC. Hemorrhagic stroke after naphazoline exposition: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Sep;62(3B):889-91.
717. Van Bever HP, Bosmans J, Stevens WJ. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy.* 1987;42(1):33-6.
718. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. [Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo]. *Minerva Pediatr.* 1988;40(11):649-52.
719. Szmeja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol Pol.* 1997;51(5):480-6.
720. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 1997;52(6):650-5.
721. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in post-catarhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. *Rhinology.* 1989;27(4):251-5.
722. Bhattacharyya NI. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17(1):27-32.
723. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 1998;112(11):1042-6.
724. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(2):419-33.
725. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(2):90-7; quiz 7-101. 128 *Supplement 20*
726. Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S. Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear Nose Throat J.* 2000 Apr;79(4):278-80, 82, 84-5.
727. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol.* 2003;17(1):1-8.
728. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(6):862-6.
729. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear, Nose, & Throat Journal.* 2004;83(10):692-5.
730. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;115(1):125-31.
731. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jun;113(6):1122-8.
732. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with highdose oral terbinafine: A double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 2005;115(10 I):1793-9.
733. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2002;116(4):261-3.
734. Corradini C, Del Ninno M, Buonomo A, Nucera E, Paludetti G, Alonzi C, et al. Amphotericin B and lysine acetylsalicylate in the combined treatment of nasal polyposis associated with mycotic infection. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology.* 2006;16(3):188-93.
735. Hartsel SC, Benz SK, Ayenew W, Bolard J. Na⁺, K⁺ and Cl⁻selectivity of the permeability pathways induced through sterolcontaining membrane vesicles by amphotericin B and other polyene antibiotics. *Eur Biophys J.* 1994;23(2):125-32.
736. Yang YL, Li SY, Cheng HH, Lo HJ. The trend of susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species from 1999 to 2002 in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2005;5:99.
737. Barker KS, Crisp S, Wiederhold N, Lewis RE, Bareither B, Eckstein J, et al. Genome-wide expression profiling reveals genes associated with amphotericin B and fluconazole resistance in experimentally

- induced antifungal resistant isolates of *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Aug;54(2):376-85.
738. Rogers TR. Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact? *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Jun;27 Suppl 1:7-11.
739. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. [Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin)]. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(8):622-7.
740. Serrano E, Demanez JP, Morgon A, Chastang C, Van Cauwenberge P. Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of Kp (Ribomunyl) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(8):372-5.
741. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27(11):530-4.
742. Jyonouchi H, Sun S, Kelly A, Rimell FL. Effects of exogenous interferon gamma on patients with treatment-resistant chronic rhinosinusitis and dysregulated interferon gamma production: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(5):563-9.
743. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(6):359-71.
744. Davidson R, Peloquin L. Anti-inflammatory effects of the macrolides. *J Otolaryngol*. 2002;31(Suppl 1):S38-40.
745. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope*. 1997;107(4):500-3.
746. Adam P, Stiffman M, Blake RL, Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7(1):39-43.
747. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephadrine and erythromycinestolate with and without irrigation. *Acta Otolaryngol*. 1975;79(5-6):466-72.
748. Bachmann G, Hommel G, Michel OI. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(10):537-41.
749. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 1999;37(1):29-32.
750. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract*. 2002;51(12):1049-55.
751. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):602-5.
752. Levine HL, Cordray S, Miner LA. Use of Dead Sea salt solution for chronic rhinitis and rhinosinusitis. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2006;17(2):147-50.
753. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):191-6.
754. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? *J Laryngol Otol*. 1996;110(10):926-8.
755. Maes JJ, Clement PA. The usefulness of irrigation of the maxillary sinus in children with maxillary sinusitis on the basis of the Water's X-ray. *Rhinology*. 1987;25(4):259-64.
756. Neher A, Fischer H, Appenroth E, Lass-Flörl C, Mayr A, Gschwendtner A, et al. Tolerability of N-chlorotaurine in chronic rhinosinusitis applied via yamick catheter. *Auris, Nasus, Larynx*. 2005;32(4):359-64.
757. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996;24(1):13-8.
758. Baudoin T, Kalogjera L, Hat JI. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(2):307-11.
759. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(1):62-6.
760. Sancho R, Lucena C, Macho A, Calzado MA, Blanco-Molina M, Minassi A, et al. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol*. 2002;32(6):1753-63.

761. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):754-61.
762. Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin Exp Allergy*. 1991 Sep;21(5):595-600.
763. Riechelmann H, Davris S, Bader D. [Treatment of perennial nonallergic rhinopathy with capsaicin]. *Hno*. 1993 Oct;41(10):475-9.
764. Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by frusemide. *Thorax*. 1997 Oct;52(10):861-5.
765. Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G, Aikman S, Worsdell M, Barnes PJ, et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):2173-5. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* 129
766. Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled frusemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Thorax*. 1995 Jun;50(6):677-9.
767. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(6):656-9.
768. Krofflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(8):767-71.
769. Loehrl TA, Smith TL, Merati A, Torrico-Brusky L, Hoffman RG, Toohill RJ. Pharyngeal pH probe findings in patients with postnasal drainage. *Am J Rhinol*. 2005 Jul-Aug;19(4):340-3.
770. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med*. 2003;115(Suppl 3A):81S-9S.
771. Yuengsrigul A, Chin TW, Nussbaum E. Immunosuppressive and cytotoxic effects of furosemide on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt 1):559-66.
772. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(7):831-6.
773. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1999;13(3):197-202.
774. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004823.
775. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1187-94.
776. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2005;114(12 I):941-5.
777. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1385-91.
778. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(1):18-20, 4-5.
779. Ulualp SO, Serman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(8):604-6, 8, 13, passim.
780. Mostafa BE, Abdel HH, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(3):148.
781. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Oct;98(4):751-8.
782. Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2):159-68.
783. Mardiney M, Borish L. Aspirin desensitization for chronic hyperplastic sinusitis, nasal polyposis, and asthma triad. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(10):1287.
784. Nucera E, Schiavino D, Milani A, Del Ninno M, Misuraca C, Buonomo A, et al. Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies. *Thorax*. 2000;55(Suppl 2):S75-8.
785. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol*. 1995;20(6):561-3.
786. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: A controlled trial. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1385-90.
787. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MDI. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis : data from a population-based survey. *Chest*. 2001;120(5):1461-7.

788. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(1):23-7.
789. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, et al. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine*. 2002;9(7):589-97.
790. Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope*. 1992;102(11):1225-8.
791. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1133-41.
792. Settupane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):231-6.
793. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114(11 D):1932-5.
794. Eichel BS. A proposal for a staging system for hyperplastic rhinosinusitis based on the presence or absence of intranasal polyposis. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(4):262-5, 8.
795. Cook PR, Nishioka GJ, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with normal computed tomography scans. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):505.
796. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *CochraneDatabaseSystRev*. 2006;3:CD004458.
797. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(1):5-9.
798. Wasserman JM, Wynn R, Bash TS, Rosenfeld RM. Levels of evidence in otolaryngology journals. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;134(5):717-23.
799. McLeod RS. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg*. 1999 Dec;23(12):1210-4.
800. Lund VJ, MacKay IS. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med*. 1994;87(2):70-2.
801. Marks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 1997;11(3):187-91.
802. Wang PC, Chu CC, Liang SC, Tai CJ. Outcome predictors for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(2):154-9.
803. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2199.
804. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 1994;73(8):574-80.
805. Giger R, Dulguerov P, Quinodoz D, Leuba D, Landis BN, Lacroix JS, et al. Chronic panrhinosinusitis without nasal polyps: Long-term outcome after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):534-41.
806. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess*. 2003;7(17):iii, 1-159.
807. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):811-3.
808. Witsell DL, Stewart MG, Monsell EM, Hadley JA, Terrell JE, Hannley MT, et al. The Cooperative Outcomes Group for ENT: A multicenter prospective cohort study on the effectiveness of medical and surgical treatment for patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;132(2):171-9. 130 *Supplement 20*
809. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjerne PI. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):224-8.
810. Penttil, MA. Endoscopic findings after functional and radical sinus surgery: A prospective randomized study. *Am J Rhinology*. 1994;8:71.
811. Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology*. 1994;32(4):161-5.
812. Penttila M, Rautiainen M, Pukander J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;529:173-6.
813. DeFreitas J, Lucente FE. The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975-1985. *Laryngoscope*. 1988;98(12):1297-300.
814. Forsgren K, Fukami M, Penttila M, Kumlien J, Stierna P. Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(5):350-7.

815. Unlu HH, Akyar S, Caylan R, Nalca Y. Concha bullosa. *J Otolaryngol*. 1994;23(1):23-7.
816. Messerklinger W. [On the drainage of the human paranasal sinuses under normal and pathological conditions. 1]. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol*. 1966;100(1-2):56-68.
817. Stammberger H. An endoscopic study of tubal function and the diseased ethmoid sinus. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243(4):254-9.
818. Guevara N, Hofman V, Hofman P, Santini J, Castillo L. A comparison between functional and radical sinus surgery in an experimental model of maxillary sinusitis. *Rhinology*. 2006 Dec;44(4):255-8.
819. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery--concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(2):147-56.
820. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope*. 1987;97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
821. Arnes E, Anke IM, Mair IW. A comparison between middle and inferior meatal antrostomy in the treatment of chronic maxillary sinus infection. *Rhinology*. 1985;23(1):65-9.
822. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *J Indian Med Assoc*. 2002;100(2):78-9, 82-3.
823. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(9):759-66.
824. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):390.
825. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *Am J Rhinol*. 2002;16(4):187-92.
826. Catalano PJ, Roffman EJ. Evaluation of middle meatal stenting after minimally invasive sinus techniques (MIST). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128(6):875-81.
827. Toffel PH. Secure endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate modification: a 16-year long-term outcome report and literature review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):13-8.
828. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Jacobs JB. Middle turbinate resection: issues and controversies. *Am J Rhinol*. 2000;14(3):193-7.
829. Havas TE, Lowinger DS. Comparison of functional endonasal sinus surgery with and without partial middle turbinate resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(7):634-40.
830. Albu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic maxillary sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):542-7.
831. Wadwongtham W, Aeumjaturapat S. Large middle meatal antrostomy vs undisturbed maxillary ostium in the endoscopic sinus surgery of nasal polyposis. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(Suppl 2):S373-8.
832. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(3):131-40.
833. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Aug;130(8):975-8.
834. Musy PY, Kountakis SE. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *American Journal of Otolaryngology - Head & Neck Medicine & Surgery*. 2004;25(6):418-22.
835. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999;109(1):27.
836. Richtsmeier WJ. Top 10 reasons for endoscopic maxillary sinus surgery failure. *Laryngoscope*. 2001;111(11 Pt 1):1952-6.
837. Marks SC, Kissner D. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Jun;114(6):840-1.
838. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1994 Apr;104(4):404-8.
839. McMains KC, Kountakis SE. Revision functional endoscopic sinus surgery: Objective and subjective surgical outcomes. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(4):344-7.
840. Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 1997 Jul-Aug;11(4):287-91.
841. Cohen NA, Kennedy DW. Revision Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(3):417-35.
842. Cutler JL, Duncavage JA, Matheny K, Cross JL, Miman MC, Oh CK. Results of Caldwell-Luc after failed endoscopic middle meatus antrostomy in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2148.
843. Vauterin T, Vander Poorten V, Jorissen M. Long term effects of cutting forceps in endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2006 Jun;44(2):123-7.

844. Hackman TG, Ferguson BJ. Powered instrumentation and tissue effects in the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Feb;13(1):22-6.
845. Krouse JH, Christmas DA, Jr. Powered instrumentation in functional endoscopic sinus surgery. II: A comparative study. *Ear Nose Throat J.* 1996;75(1):42.
846. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical debriders for surgery of patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17(4):197-202.
847. Metson R. Holmium:YAG laser endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Laryngoscope.* 1996;106(1 Pt 2 Suppl 77):1-18.
848. Gerlinger I, Lujber L, Jarai T, Pytel J. KTP-532 laser-assisted endoscopic nasal sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 2003;28(2):67-71.
849. Colclasure JC, Gross CW, Kountakis SE. Endoscopic sinus surgery in patients older than sixty. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2004;131(6):946-9.
850. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *Am J Rhinol.* 2004 Mar-Apr;18(2):125-7.
851. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. *Ear Nose Throat J.* 2001;80(4):230-2.
852. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol.* 1999;13(4):261-5.
853. Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, et al. A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patients with bronchial asthma. *International Archives of Allergy & Immunology.* 2005;138(2):97-104. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* 131
854. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Kim MG. Clinical characteristics of chronic rhinosinusitis with asthma. *Auris Nasus Larynx.* 2006;33(4):403.
855. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope.* 1997;107(4):504-10.
856. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma differential: Effects on symptoms and pulmonary function. *Chest.* 2006;130(2):429-35.
857. Lund VJ. The effect of sinonasal surgery on asthma. *Allergy.* 1999;54(Suppl 57):141-5.
858. Scadding G. The effect of medical treatment of sinusitis upon concomitant asthma. *Allergy.* 1999;54(Suppl 57):136-40.
859. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77(1):6-15; quiz -9.
860. Park AH, Lau J, Stankiewicz J, Chow J. The role of functional endoscopic sinus surgery in asthmatic patients. *J Otolaryngol.* 1998;27(5):275.
861. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(4):355-9.
862. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsky EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(3):314-9.
863. Dhong HJ, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(1):99-104.
864. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1):68-74.
865. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2004 Jan-Feb;18(1):15-21.
866. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yarnold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 2001;15(1):49-53.
867. Lamblin C, Bricchet A, Perez T, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):406-13.
868. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *Am J Rhinol.* 1997;11(4):263-70.
869. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SEI. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol.* 2000;29(1):7-12.
870. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, III, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1703.

871. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(6):624.
872. Walker C, Williams H, Phelan J. Allergic rhinitis history as a predictor of other future disqualifying otorhinolaryngological defects. *Aviat Space Environ Med.* 1998;69(10):952-6.
873. Ferguson BJ, Johnson JT. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between allergy and infection? *PostgradMed.* 1999;105(4):55.
874. Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis: at the nexus of sinonasal inflammatory disease. *J Otolaryngol.* 2002;31(Suppl 1):S10-7.
875. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol.* 1999;13(5):345-7.
876. Smart BA. The impact of allergic and nonallergic rhinitis on pediatric sinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports.* 2006;6(3):221-7.
877. Gutman M, Torres A, Keen KJ, Houser SM. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 May;130(5):545-52.
878. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Otolaryngol.* 1999;20(3):143-50.
879. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Immunotherapy in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;110(4):406-12.
880. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, Abruzzese A, Quartieri F, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy.* 1999;54(3):242.
881. Ramadan HH, Hinerman RA. Outcome of endoscopic sinus surgery in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol.* 2006;20(4):438.
882. Schlenker WW, Mann WJ. [Operative therapy in chronic sinusitis results in allergic and nonallergic patients]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1983;62(6):284-8.
883. Bertrand B, Eloy P, Rombeaux PI. Allergy and sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997;51(4):227-37.
884. Bergoin C, Gosset P, Lamblin C, Bolard F, Turck D, Tonnel AB, et al. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis. *J CystFibros.* 2002;1(3):110.
885. Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2004;97 Suppl 44:48.
886. Albritton FD, Kingdom TT. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: an analysis of complications. *Am J Rhinol.* 2000;14(6):379-85.
887. Schulte DL, Kasperbauer JL. Safety of paranasal sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 1998;108(12):1813-5.
888. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation.* 2004 Jan 15;77(1):134-6.
889. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(5):566-72.
890. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107(11 Pt 1):946-52.
891. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 1996;106(12 Pt 1):1540-4.
892. Shah AR, Hairston JA, Tami TA. Sinusitis in HIV: Microbiology and therapy. *Current Allergy & Asthma Reports.* 2005;5(6):495-9.
893. Belafsky P, Kissinger P, Davidowitz SB, Amedee RG. HIV sinusitis: rationale for a treatment algorithm. *J La State Med Soc.* 1999 Jan;151(1):11-8.
894. Friedman M, Landsberg R, Tanyeri H, Schults RA, Kelanic S, Caldarelli DD. Endoscopic sinus surgery in patients infected with HIV. *Laryngoscope.* 2000;110(10 Pt 1):1613.
895. Murphy C, Davidson TM, Jellison W, Austin S, Mathews WC, Ellison DW, et al. Sinonasal disease and olfactory impairment in HIV disease: endoscopic sinus surgery and outcome measures. *Laryngoscope.* 2000;110(10 Pt 1):1707-10.
896. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *OtolaryngolClin North Am.* 2000;33(2):335.
897. Anselmo-Lima WT, Lopes RP, Valera FCP, Demarco RC. Invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. *Rhinology.* 2004;42(3):141-4.
898. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SA, et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(1):55-9.

899. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, et al. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(2):279. 132 *Supplement 20*
900. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(6 Pt 1):610-6.
901. Serman BM. Sinus surgery in bone marrow transplantation patients. *Am J Rhinol.* 1999;13(4):315.
902. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 1997;109(3):468-72.
903. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope.* 2006;116(2):239.
904. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999;92(1):34.
905. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci.* 2001;321(1):42.
906. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, Navas-Romero J, Seymour N, Turner MW. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 1994;32(1):15-9.
907. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(2):242-7.
908. Jiang RS, Hsu CY. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 May;130(5):563-6.
909. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(5):356.
910. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 4):374.
911. Seppanen M, Suvilehto J, Lokki ML, Notkola IL, Jarvinen A, Jarva H, et al. Immunoglobulins and complement factor C4 in adult rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Immunology.* 2006;145(2):219-27.
912. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, Kayhty H, Mattila PS. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(7 Pt 1):675-81.
913. Lusk RP, Polmar SH, Muntz HR. Endoscopic ethmoidectomy and maxillary antrostomy in immunodeficient patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(1):60-3.
914. Rice DH. Endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993 Aug;26(4):613-8.
915. Freedman HM, Kern EB. Complications of intranasal ethmoidectomy: a review of 1,000 consecutive operations. *Laryngoscope.* 1979;89(3):421-34.
916. Taylor JS, Crocker PV, Keebler JS. Intranasal ethmoidectomy and concurrent procedures. *Laryngoscope.* 1982;92(7 Pt 1):739-43.
917. Stevens HE, Blair NJ. Intranasal sphenoidectomy: 10-year experience and literature review. *J Otolaryngol.* 1988;17(5):254-9.
918. Eichel BS. The intranasal ethmoidectomy: a 12-year perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982;90(5):540-3.
919. Sogg A. Long-term results of ethmoid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989 Sep;98(9):699-701.
920. Friedman WH, Katsantonis GP. Intranasal and transantral ethmoidectomy: a 20-year experience. *Laryngoscope.* 1990;100(4):343-8.
921. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: an experience with 1,077 procedures. *Laryngoscope.* 1991 Apr;101(4 Pt 1):367-71.
922. Sogg A, Eichel B. Ethmoid surgery complications and their avoidance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991 Sep;100(9 Pt 1):722-4.
923. Brenkman CJ, Vries de N e. Neusbijholte chirurgie, goedaardige aandoeningen. Den Haag: Kugler; 2002.
924. Schaefer SD, Manning S, Close LG. Endoscopic paranasal sinus surgery: indications and considerations. *Laryngoscope.* 1989 Jan;99(1):1-5.
925. Toffel PH, Aroesty DJ, Weinmann RH. Secure endoscopic sinus surgery as an adjunct to functional nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(7):822-5.
926. Rice DH. Endoscopic sinus surgery: results at 2-year followup. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989 Oct;101(4):476-9.
927. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(2):63-76.
928. Salman SD. Complications of endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 1991 Nov-Dec;12(6):326-8.
929. Wigand ME, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. *J Otolaryngol.* 1991;20(6):385-90.

930. Lazar RH, Younis RT, Gross CW. Pediatric functional endonasal sinus surgery: review of 210 cases. *Head Neck*. 1992;14(2):92-8.
931. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Jun;118(6):617-23.
932. Weber R, Draf W. [Complications of endonasal micro-endoscopic ethmoid bone operation]. *Hno*. 1992;40(5):170-5.
933. Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluation, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Jun;108(6):688-96.
934. Dessi P, Castro F, Triglia JM, Zanaret M, Cannoni M. Major complications of sinus surgery: a review of 1192 procedures. *J Laryngol Otol*. 1994;108(3):212-5.
935. Cumberworth VL, Sudderick RM, Mackay IS. Major complications of functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 1994;19(3):248-53.
936. Ramadan HH, Allen GC. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):376-9.
937. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(4):611-9.
938. Castillo L, Verschuur HP, Poissonnet G, Vaillie G, Santini J. Complications of endoscopically guided sinus surgery. *Rhinology*. 1996 Dec;34(4):215-8.
939. Weber R, Draf W, Keerl R, Schick B, Saha A. Endonasal microendoscopic pansinusoperation in chronic sinusitis. II. Results and complications. *Am J Otolaryngol*. 1997;18(4):247-53.
940. Rudert H, Maune S, Mahnke CG. [Complications of endonasal surgery of the paranasal sinuses. Incidence and strategies for prevention]. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(4):200-15.
941. Dursun E, Bayiz U, Korkmaz H, Akmansu H, Uygur K. Followup results of 415 patients after endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255(10):504-10.
942. Keerl R, Stankiewicz J, Weber R, Hosemann W, Draf W. Surgical experience and complications during endonasal sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999 Apr;109(4):546-50.
943. Marks SC. Learning curve in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Feb;120(2):215-8.
944. Kennedy DW, Shaman P, Han W, Selman H, Deems DA, Lanza DC. Complications of ethmoidectomy: a survey of fellows of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Nov;111(5):589-99.
945. Kane K. Australian experience with functional endoscopic sinus surgery and its complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993 Aug;102(8 Pt 1):613-5.
946. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Min JY. Prognostic factors of pediatric endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(11):1535.
947. Healy GB, Chandler et al.: "The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis." (*Laryngoscope* 1970;80:1414-1428). *Laryngoscope*. 1997;107(4):441-6.
948. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2001;26(6):452-7.
949. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63(6):379-81.
950. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(8):917-9. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* 133
951. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. *Chang Gung Med J*. 2002;25(11):769-73.
952. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. *Ear Nose Throat J*. 2003;82(1):42-5.
953. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116(1):4-15.
954. Mortimore S, Wormald PJ. Management of acute complicated sinusitis: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(5):639-42.
955. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2001;20(2):98-101.
956. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg*. 2001;29(2):111-7.
957. Kuranov NI. [Orbital and intracranial complications of rhinosinusitis]. *Vestn Otorinolaringol*. 2001(4):46-7.
958. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108(11 Pt 1):1635-42.

959. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope*. 1991;101(3):234-9.
960. Lerner DN, Choi SS, Zalzal GH, Johnson DL. Intracranial complications of sinusitis in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(4 Pt 1):288-93.
961. Rumelt S, Rubin PA. Potential sources for orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1996;36(3):207-21.
962. Eustis HS, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(6):1165-83, xi.
963. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1970;80(9):1414-28.
964. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp*. 1994;46(2):1-32.
965. Gordts F, Herzeel R. Orbital involvement in sinus pathology: often without ocular pain. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2002(285):9-14.
966. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1992;326(5):319-23.
967. Dunham ME. New light on sinusitis. *Contemp Pediatr*. 1994;11(10):102-6, 8, 10 passim.
968. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, Sarfati S, Segal S. Superior ophthalmic vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(1):95-7.
969. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(3):174-8.
970. Mitchell R, Kelly J, Wagner J. Bilateral orbital complications of pediatric rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(8):971-4.
971. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope*. 2002;112(1):59-63.
972. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW, Jr., Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Cmaj*. 1997;156(Suppl 6):S1-14.
973. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107(7):863-7.
974. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001;55(4):265-72.
975. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression--a case report. *Ear Nose Throat J*. 1998;77(3):207-10, 15.
976. Skouteris CA, Velegakis G, Christodoulou P, Helidonis E. Infantile osteomyelitis of the maxilla with concomitant subperiosteal orbital abscess: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995;53(1):67-70.
977. Bromberg Tea. Devastating complications of acute pediatric bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:575-9.
978. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol*. 2002 Sep;116(9):667-76.
979. Siberry GK, Costaragos C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;337(4):275-6.
980. Birrel J. Pediatric Otolaryngology. The nose and sinuses. Chapter 9 Embryology and developmental anatomy. . Bristol: ohn Wright and Sons Ltd; 1978.
981. Gordts F, Clement PA, Destryker A, Desprechins B, Kaufman L. Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. *Rhinology*. 1997 Dec;35(4):154-7.
982. Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in schoolchildren. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):34-6.
983. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1981 Mar 26;304(13):749-54.
984. Gwaltney JM, Jr., Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330(1):25-30.
985. Anon JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2003;5 Suppl 1:25-33.
986. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Mar;152(3):244-8.
987. Orobello PW, Jr., Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(9):980-3.
988. Riding KH, Irvine R. Sinusitis in children. *J Otolaryngol*. 1987 Aug;16(4):239-43.
989. Clement PA, Bijloos J, Kaufman L, Lauwers L, Maes JJ, Van der Veken P, et al. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1989;43(5):523-43.
990. Wald ER. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006 Jun;30(3):143-52.

991. Sacco O, Tarantino V, Lantero S, Silvestri M, Spallarossa D, Barretta MA, et al. Nasal brushing: a clinically useful procedure in pediatric patients with rhinosinusitis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;50(1):23-30.
992. Lusk RP, Lazar RH, Muntz HR. The diagnosis and treatment of recurrent and chronic sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36(6):1411-21.
993. Manning SC. Pediatric sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26(4):623-38.
994. Willner A, Lazar RH, Younis RT, Beckford NS. Sinusitis in children: current management. *Ear Nose Throat J.* 1994;73(7):485-91.
995. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999 Oct 5;49 Suppl 1:S95-100.
996. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986 Sep-Oct;7(5):861-4.
997. Lesserson JA, Kieserman SP, Finn DG. The radiographic incidence of chronic sinus disease in the pediatric population. *Laryngoscope.* 1994;104(2):159-66.
998. April MM, Zinreich SJ, Baroody FM, Naclerio RML. Coronal CT scan abnormalities in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 1993;103(9):985-90.
999. Iwens P, Clement PA. [Sinusitis in atopic children]. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1994;48(4):383-6.
1000. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Aug;17(5):389-91.
1001. Albegger KI. [ENT aspects of rhino-sinusitis in children (author's transl)]. *Hno.* 1980;28(10):321-8.
1002. Oxelius VA. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand.* 1979 Jan;68(1):23-7.
1003. Milczuk HA, Dalley RW, Wessbacher FW, Richardson MA. Nasal and paranasal sinus anomalies in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 1993;103(3):247-52. 134 *Supplement 20*
1004. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 2):511-4; discussion 4-5.
1005. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35(5):1091-101.
1006. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am.* 2000 May;84(3):597-607.
1007. Neely JG, Harrison GM, Jerger JF, Greenberg SD, Presberg H. The otolaryngologic aspects of cystic fibrosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76(2):313-24.
1008. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(12 Pt 1):1081-6.
1009. Brihaye P, Clement PA, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28(2-3):141-7.
1010. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics.* 2002 Jan;109(1):E13.
1011. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet.* 1981 Aug 29;2(8244):476.
1012. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax.* 2002 Jul;57(7):586-9.
1013. Jorissen M. Differential diagnosis of local defense mechanism diseases in ENT. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):413-5.
1014. Jorissen M, Willems T. Success rates of respiratory epithelial cell culture techniques with ciliogenesis for diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):357-65.
1015. Barbero GJL. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):27-38.
1016. Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD001094.
1017. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Rifas-Shiman SL, et al. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices
A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis
A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis
Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children
Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children.
Long-term follow-up
Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics

- Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children
 Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children?
 Acute rhinosinusitis : a pharmacoeconomic review of antibacterial use
 Treatment of pediatric sinusitis
 Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children
 Antimicrobial guidelines for the treatment of acute bacterial rhinosinusitis in immunocompetent children
 Technical report: evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview
 Disorders of ciliary motility
 Diagnosis and treatment of uncomplicated acute sinusitis in children
 Medical management of pediatric chronic sinusitis
 Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections
 Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence
 Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children
 Medical management of acute bacterial sinusitis.
 Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis
 Acute and chronic sinusitis in children
 Current concepts in the management of paediatric rhinosinusitis
 Pediatric rhinosinusitis
 Infectious intracranial complications of sinusitis, other than meningitis, in children: 12-year review.
Pediatrics. 2001;108(1):1-7.
1018. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1988;15(3):269-78.
 1019. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: A randomized, controlled trial. *Acta Paediatrica*. 2005;94(9):1208-13.
 1020. Balatsouras DG, Korres S, Rallis E, Eliopoulos P, Ferekidis E. Twice-daily dosing of loracarbef 15 mg/kg versus 30 mg/kg in the treatment of children with acute sinusitis. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31 Suppl:1-5.
 1021. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Jan;124(1):31-4.
 1022. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gurakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(5):256-9.
 1023. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*. 2000 Jan;55(1):16-33.
 1024. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jul;108(1 Suppl):S59-64.
 1025. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM, Praca F, van Zanten M, Schade A, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Sep;89(3):279-84.
 1026. Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Jun;15(3):261-6.
 1027. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf*. 2004;27(12):883-98.
 1028. Michel O, Essers S, Heppt WJ, Johannssen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children: Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005;69(10):1359-65.
 1029. Poole MD. Pediatric endoscopic sinus surgery: the conservative view. *Ear Nose Throat J*. 1994 Apr;73(4):221-7.
 1030. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder BI. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(3):255-62.
 1031. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(1):71-8.
 1032. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest*. 2003;123(3):757-64.

1033. Maes JJ, Clement PA. [The value of maxillary sinus irrigation in children with maxillary sinusitis using the Waters film]. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1986;40(4):570-81.
1034. Lund VJ. Inferior meatal antrostomy. Fundamental considerations of design and function. *J Laryngol Otol Suppl.* 1988;15:1-18.
1035. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1998;108(6):796-9.
1036. Jiang RS, Hsu CY. Functional endoscopic sinus surgery in children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109(12 Pt 1):1113-6.
1037. Fakhri S, Manoukian JJ, Souaid JP. Functional endoscopic sinus surgery in the paediatric population: outcome of a conservative approach to postoperative care. *J Otolaryngol.* 2001;30(1):15-8. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* 135
1038. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126(6):628-34.
1039. Lieu JE, Piccirillo JF, Lusk RP. Prognostic staging system and therapeutic effectiveness for recurrent or chronic sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(3):222-32.
1040. Chan KH, Winslow CP, Abzug MJ. Persistent rhinosinusitis in children after endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(5):577-80.
1041. Ramadan HH. Relation of age to outcome after endoscopic sinus surgery in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(2):175-7.
1042. Ramadan HH, Hinerman RA. Smoke exposure and outcome of endoscopic sinus surgery in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(6):546-8.
1043. Ramadan HH. Timing of endoscopic sinus surgery in children: is there an impact on outcome? *Laryngoscope.* 2001;111(10):1709-11.
1044. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(2):188-92.
1045. Duplechain JK, White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(4):422-6.
1046. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993;28(1):25-32.
1047. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Nov 1;61(2):113-9.
1048. Hibbert J. The occurrence of adenoidal signs and symptoms in normal children. *Clin Otolaryngol.* 1981 Apr;6(2):97-100.
1049. McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(5):625-9.
1050. Wang D, Clement P, Kaufman L, Derde MP. Fiberoptic evaluation of the nasal and nasopharyngeal anatomy in children with snoring. *J Otolaryngol.* 1994 Feb;23(1):57-60.
1051. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(9):1093-8.
1052. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004 Apr;68(4):447-51.
1053. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(11):1208-11.
1054. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology.* 2006 Sep;44(3):179-87.
1055. Carayol N, Crampette L, Mainprice B, Ben-Soussen P, Verrecchia M, Bousquet J, et al. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by mizolastine. *Allergy.* 2002;57(11):1067-70.
1056. Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respir Med.* 2000 Nov;94(11):1119-22.
1057. Denburg JA, Keith PK. Systemic aspects of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004 Feb;24(1):87-102.
1058. Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):243-54; quiz 55-6.
1059. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;14(3):176-82.
1060. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(1):66-8.

1061. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2003;112(5):877-82.
1062. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):621-6.
1063. Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology*. 2003;17(4):215-9.
1064. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):494-500.
1065. Dinis PB, Gomes A. Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery? *Am J Rhinol*. 1997;11(6):421-8.
1066. Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(10):1142-5.
1067. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope*. 1993 Oct;103(10):1117-20.
1068. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1703-6.
1069. Mehanna H, Mills J, Kelly B, McGarry GW. Benefit from endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2002;27(6):464-71.
1070. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Adolphson C, Kita H. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2005;5(6):472-6.
1071. Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol*. 2005 Oct 15;175(8):5439-47.
1072. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2004 Aug;98(8):767-70.
1073. Stankiewicz JA, Chow JM. Cost analysis in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17(3):139-42.
1074. Franzese CB, Stringer SP. Economic analysis of the use of limited coronal computed tomography scans in the management of sinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(5):329-34.
1075. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(5):367-76.
1076. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(3 Pt 1):344-9.
1077. Wasserfallen JB, Livio F, Zanetti G. Acute rhinosinusitis : a pharmacoeconomic review of antibacterial use. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):829-37.
1078. van Aghoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJ. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2002;40(2):69-74.
1079. Katz R. FDA: evidentiary standards for drug development and approval. *NeuroRx*. 2004 Jul;1(3):307-16.
1080. Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment. *Am J Med*. 2001;111(Suppl 9A):4S-12S; discussion 36S-8S.
1081. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J*. 1989;68(4):316, 22-8.
1082. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol*. 1983 Jul-Aug;4(4):252-6. 136 *Supplement 20*
1083. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988 Jan;98(1):83-8.
1084. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489-502.
1085. Wright HN. Characterization of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113(2):163-8.
1086. Kurtz DB, White TL, Sheehe PR, Hornung DE, Kent PF. Odorant confusion matrix: the influence of patient history on patterns of odorant identification and misidentification in hyposmia. *Physiol Behav*. 2001 Mar;72(4):595-602.
1087. Hendriks AP. Olfactory dysfunction. *Rhinology*. 1988 Dec;26(4):229-51.
1088. Corwin J. Olfactory identification in hemodialysis: acute and chronic effects on discrimination and response bias. *Neuropsychologia*. 1989;27(4):513-22.

1089. Takagi SF. A standardized olfactometer in Japan. A review over ten years. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;510:113-8.
1090. Eloït C, Trotier D. A new clinical olfactory test to quantify olfactory deficiencies. *Rhinology.* 1994 Jun;32(2):57-61.
1091. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope.* 1996 Mar;106(3 Pt 1):353-6.
1092. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses.* 1995 Dec;20(6):645-56.
1093. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996;34(4):222-6.
1094. Robson AK, Woollons AC, Ryan J, Horrocks C, Williams S, Dawes PJ. Validation of the combined olfactory test. *Clin Otolaryngol.* 1996 Dec;21(6):512-8.
1095. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses.* 1997 Feb;22(1):39-52.
1096. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, et al. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(4):205-11.
1097. Davidson TM, Murphy C. Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jun;123(6):591-4.
1098. Ahlskog JE, Waring SC, Petersen RC, Esteban-Santillan C, Craig UK, O'Brien PC, et al. Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia. *Neurology.* 1998 Dec;51(6):1672-7.
1099. Nordin S, Bramerson A, Liden E, Bende M. The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Otolaryngol.* 1998 Mar;118(2):226-34.
1100. Kremer B, Klimek L, Mosges R. Clinical validation of a new olfactory test. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1998;255(7):355-8.
1101. McCaffrey RJ, Duff K, Solomon GS. Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000 Winter;12(1):29-33.
1102. Kobal G, Palisch K, Wolf SR, Meyer ED, Huttenbrink KB, Roscher S, et al. A threshold-like measure for the assessment of olfactory sensitivity: the "random" procedure. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001 May;258(4):168-72.
1103. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001 Oct;110(10):976-81.
1104. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):83-9.
1105. May M LH, Schaitkin B, et al. Results of surgery. In: Levine H MM, editor. *Rhinology and sinusology.* New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 1993.
1106. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2005;133(1):32-7.
1107. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Sep;132(9):969-76.
1108. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Sep;70(9):1581-6.
1109. Hakim HE, Malik AC, Aronyk K, Ledi E, Bhargava R. The prevalence of intracranial complications in pediatric frontal sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Aug;70(8):1383-7.
1110. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emerg Med J.* 2006 Jun;23(6):e36.
1111. Hytonen M, Atula T, Pitkaranta A. Complications of acute sinusitis in children. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;543:154-7.
1112. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund V. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;45(2):144-7.