



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Александар Перић

ПРОЦЕНА ЕФЕКТА ПРЕОПЕРАТИВНЕ ПРИМЕНЕ
КЛАРИТРОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ НОСНО-СИНУСНЕ
ПОЛИПОЗЕ

Докторска дисертација

Крагујевац, 2013. Година



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Александар Перић

**ПРОЦЕНА ЕФЕКТА ПРЕОПЕРАТИВНЕ ПРИМЕНЕ
КЛАРИТРОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ НОСНО-СИНУСНЕ
ПОЛИПОЗЕ**

Докторска дисертација

Ментор: *Проф. др* Данило Војводић

Крагујевац, 2013. година

Захваљујем се свом ментору, проф. др сц мед. Данилу Војводићу на подршци, труду и разумевању током дизајнирања студије и израде доктората.

Драгим колегиницама, колегама, као и особљу Клинике за оториноларингологију и Института за медицинска истраживања Војномедицинске академије се захваљујем на професионалној помоћи током одабира пацијената, сакупљања и анализирања узорака.

Доц. др сц мед. Ненаду Балетићу се захваљујем на помоћи у статистичкој обради података.

Велику захвалност дугујем асист. мр сц мед. Бисерки Вукомановић-Ђурђевић на помоћи у патохистолошкој и морфометријској анализи узорака ткива.

Мојој супризи, породици, родитељима и пријатељима велико хвала на љубави и подршци.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. ДЕФИНИЦИЈА	1
1.2. ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ	1
1.3. ФАКТОРИ УДРУЖЕНИ СА НОСНОМ ПОЛИПОЗОМ.....	2
<i>Поремећаји функције цилија</i>	2
<i>Алергија</i>	3
<i>Астма</i>	3
<i>Имунодефицијенције</i>	4
<i>Генетски фактори</i>	4
<i>Анатомске варијације структура у носној шупљини</i>	5
<i>Бактеријски биофилм</i>	6
1.4. ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧНОГ РИНОСИНУЗИТИСА И НОСНЕ ПОЛИПОЗЕ	6
1.5 ПАТОЛОШКЕ И ПАТОХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ НОСНЕ ПОЛИПОЗЕ.....	8
1.6 ИНФЛАМАТОРНИ МЕХАНИЗМИ У НОСНОЈ ПОЛИПОЗИ.....	13
1.7 ДИЈАГНОЗА НОСНЕ ПОЛИПОЗЕ	15
1.8 ЛЕЧЕЊЕ НОСНО-СИНУСНЕ ПОЛИПОЗЕ	17
1.8.1 Лечење кортикостероидима	17
1.8.2 Лечење антимикуробним лековима.....	19
<i>Макролидни антибиотици</i>	19
<i>Анти-стафилококни антибиотици</i>	24
<i>Антимикотици</i>	24
1.8.3 Примена осталих лекова.....	26
1.8.4 Хируршко лечење носно-синусне полипозе	26
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	33
<i>Циљеви истраживања</i>	33
<i>Хипотезе истраживања</i>	33
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	35
3.1 ДИЗАЈН СТУДИЈЕ	35
3.2 ИСПИТАНИЦИ	35
3.3 ТЕСТИРАЊЕ НА АЛЕРГИЈЕ	36
3.4 ЛЕЧЕЊЕ КЛАРИТРОМИЦИНОМ.....	36
3.5 ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ	37

3.6 КОНТРОЛЕ НАКОН ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА	38
3.7 ПРОЦЕНЕ ЕФЕКТА ЛЕЧЕЊА	38
<i>Носни симптом скор</i>	38
<i>Ендоскопски скор</i>	39
<i>Узорковање носног секрета и обрада узорака</i>	40
<i>Мерење концентрација цитокина</i>	41
<i>Број еозинофила у узорцима ткива носних полипа</i>	44
<i>Праћење нежељених дејстава кларитромицина</i>	44
<i>Интраоперативне и постоперативне компликације хируршког лечења</i>	44
3.8 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	45
3.9 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	45
4. РЕЗУЛТАТИ.....	46
4.1 ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА	46
4.2 СИМПТОМИ	48
4.3 ЕНДОСКОПСКИ НАЛАЗ.....	52
4.4 КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ЦИТОКИНА И ХЕМОКИНА У НОСНОМ СЕКРЕТУ	59
4.5 БРОЈ ЕОЗИНОФИЛА У УЗОРЦИМА ТКИВА НОСНИХ ПОЛИПА	64
4.6 НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ АНТИБИОТСКЕ ТЕРАПИЈЕ И КОМПЛИКАЦИЈЕ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА	66
5. ДИСКУСИЈА.....	67
6. ЗАКЉУЧЦИ	76
7. ЛИТЕРАТУРА.....	77

1. УВОД

Историјат носно-синусне полипозе је веома дуг и протеже се до периода настанка првих цивилизација. Најранији подаци о овој болести нађени су у старим египатским записима из периода од приближно 2000 година пре нове ере. Стари Египћани су носну полипозу описивали као болест у којој „гроздови висе у носу“ (1). Касније се помиње у записима из времена Хипократа, који је описао два начина хируршког лечења носне полипозе. Мекше полипе је одстрањивао провлачењем комада сунђера кроз нос, према епифаринксу и даље кроз ждрело и усну шупљину (2). Жилавије полипе је одстрањивао металном омчом (2). Као што се може закључити, основе хируршког лечења носне полипозе нису се промениле до данас, мада су принципи њиховог механичког одстрањивања далеко прецизнији, а инструменти софистициранији.

1.1. Дефиниција

Хронични риносинуситис са носним полипима (носна полипоза) се дефинише као запаљење слузокоже носа и параназалних синуса, карактерисано са два или више симптома, међу којима су осећај запушености носа и секреција из носа \pm осећај бола или притиска у пределу лица, \pm смањење или губитак осећаја мириса и/или ендоскопски налаз полипа у носу и/или слузаво-гнојавог секрета у средњем носном ходнику и/или отока слузокоже примарно у средњем носном ходнику, и/или промене на налазу компјутеризоване томографије (СТ), које показују оток слузокоже остиомеаталног комплекса и/или засенчења шупљина параназалних синуса, у периоду дужем од 12 недеља (3).

1.2. Епидемиолошке карактеристике

Асимптоматски носни полипи могу бити присутни или перзистирати у носној шупљини и као такви остати недијагностиковани, све док се случајно не открију на клиничком

прегледу. Са друге стране, полипи који постану симптоматски, могу остати недијагностиковани, било зато што их лекар не уочи на прегледу или због тога што пацијент због својих проблема не потражи помоћ лекара. Заиста, једна трећина болесника са носном полипозом се не јави лекару због својих носно-синусних симптома (4). У једној епидемиолошкој студији спроведеној у Шведској, Јохансон и сар. (*Johansson et al.*) (5) су објавили преваленцу носних полипа од 2,7% у укупној популацији. У тој студији, носни полипи су били дијагностиковани ендоскопским прегледима, а били су заступљенији у особа мушког пола, у старијих особа (5% код особа старих 60 и више година), као и код астматичара (5). У једној мултицентричној студији спроведеној у Кореји, преваленца носне полипозе у целој популацији је била 0,5% (6). Клосек и сар. (*Klossek et al.*) (7) су објавили податке о преваленци носне полипозе у Француској од 2,1%. Резултати једне студије, спроведене на кадаверима је показала преваленцу носне полипозе од 2% (8). Међутим, резултати једне велике студије урађене у САД, показују преваленцу носне полипозе од чак 4,2%, док она у популацији астматичара достиже чак 6,7% (9).

1.3. Фактори удружени са носном полипозом

Поремећаји функције цилија

Како је показано у пацијената са Картагенеровим синдромом (*Kartagener's syndrome*) и примарном цилијарном дискинезијом, хронични риносинуситис, као и носна полипоза су честе појаве и ти пацијенти имају дугу историју инфекција горњих дисајних путева. Код пацијената са цистичном фиброзом, велика количина вискозног секрета знатно отежава мукоцилијарни транспорт, што проузрокује нагомилавање устајалог секрета, хроничну бактеријску инфекцију и хронични риносинуситис (10). Носна полипоза је присутна код 40% пацијената са цистичном фиброзом, а у хистолошком смислу преовлађују неенозинофилни полипи у односу на еозинофилне (10).

Алергија

Постоји претпоставка да еозинофилно хронично запаљење, које се јавља у склопу алергијског ринитиса, представља предиспонирајући фактор за настанак хроничног риносинуситиса и носне полипозе (11). Наиме, оток носне слузокоже у пределу ушћа параназалних синуса, а који се често појављује у алергијском ринитису, може отежавати вентилацију синуса и успоравати дренажу секрета, који, у ретенцији, може представљати погодно тле за насељавање бактерија (12). Према подацима из литературе, између 0,5% и 4,5% особа са алергијском ринитисом има носне полипе (13-15). Керн (*Kern*) је нашао носне полипе код 25,6% пацијената са алергијским ринитисом, у поређењу са 3,9% у популацији оних без алергијског ринитиса (16). Са друге стране, преваленца алергије у оболелих од носне полипозе варира од 10% (17), преко 54% (18), па све до 64% (19). Позитивни интрадермални тест на нутритивне алергене је нађен у 70% (20), односно у 81% (21) оболелих од носне полипозе, у поређењу са 34% односно 11% испитаника из контролне групе.

Астма

Носна полипоза је често удружена са бронхијалном астмом, мада та веза није довољно јасна. Студије радиографских промена на слузокожи параназалних синуса су показале високу преваленцу радиографских промена у астматичара (22, 23). Практично сви пацијенти са астмом код које је неопходна терапија кортикостероидима су имали на СТ снимцима задебљање слузокоже параназалних синуса у поређењу са 88% пацијената оболелих од лакше до средње тешке астме (24). У једној великој мултицентричној студији, која је обухватила чак 52000 одраслих особа, старости између 18 и 75 година, у 19 градова из 12 земаља, доказана је снажна повезаност астме са хроничним риносинуситисом. Повезаност са астмом је била јача у групи пацијената оболелих истовремено од хроничног риносинуситиса и алергијског ринитиса (25). Астма је нађена у 26% оболелих од носне полипозе (26). Са друге стране, 7% астматичних пацијената је имало полипе у носу (27). Да би се у особа оболелих од хроничног риносинуситиса развили носни полипи, потребно је између 9 и 13 година. Са друге стране, потребне су у просеку само две године да би се

развили полипи код астме проузроковане преосетљивошћу на аспирин (28). У око 10% пацијената, носна полипоза се развија симултано са бронхијалном астмом, док се у осталих 90% прво развије носна полипоза, а након тога астма (29). Жене са носном полипозом имају 1,6 пута већу вероватноћу да развију бронхијалну астму, као и 2,7 пута већу вероватноћу да имају алергијски ринитис (30). Астматични пацијенти са носном полипозом имају израженије носне симптоме. Алобид и сар. (*Alobid et al.*) (31) су показали да пацијенти са носном полипозом имају ослабљено чуло мириса, да астма, нарочито перзистентна астма, даље утиче на слабљење чула мириса, као и да ослабљено чуло мириса може бити узето као клинички показатељ тежине како бронхијалне астме, тако и носне полипозе. Код пацијената са преосетљивошћу на аспирин, у 36-96% су присутни полипи у носу, а код 96% свакако постоје радиографски знаци захваћености параназалних шупљина (32).

Имунодефицијенције

Урођене имунодефицијенције се јављају са својим симптомима у најранијем периоду живота. Ниске концентрације имуноглобулина-Г (IgG), IgA, као и IgM, нађене су код 18%, 17%, као и 5% пацијената оболелих од хроничног риносинуситиса који слабо реагује на терапију (33). У једној студији пресека, којом је проучавана средња учесталост болести ува, носа и грла код пацијената са HIV инфекцијом, Портер и сар. (*Porter et al.*) (34) су забележили да је риносинуситис присутан у више од половине оболелих, сврставајући хронични риносинуситис међу болести са највећом преваленцом међу HIV-позитивним болесницима.

Генетски фактори

Мада су случајеви хроничног риносинуситиса забележени код већег броја чланова исте породице, никакве генетске абнормалности нису забележене када је у питању болест која није компликована појавом полипа у носу. Међутим, улога генетских фактора у хроничном риносинуситису је потврђена код оболелих од цистичне фиброзе и примарне

цилијарне дискинезије (35). Цистична фиброза је једна од најчешћих аутозомно-рецесивних болести у индо-европској популацији, проузрокована мутацијом CFTR гена на хромозому број 7 (36). Манифестације цистичне фиброзе на горњим дисајним путевима укључују хронични риносинуситис, носну полипозу, као и мукоцеле, који се могу наћи у 25 до 40% пацијената са цистичном фиброзом, старијих од 5 година (37). Јорисен и сар. (*Jorissen et al.*) (38) су забележили да постојање хомозигота за ген F508 представља фактор ризика за болести параназалних синуса у цистичној фибрози, док је Ванг (*Wang*) објавио да мутација у гену за цистичну фиброзу може бити удружена са развојем хроничног риносинуситиса у општој популацији (39). Интересантно је запажање да се носна полипоза може наћи код више чланова једне породице, што може побудити сумњу или на постојање наследног фактора или на присуство фактора животне средине. Алексиу и сар. (*Alexiou et al.*) (40) су проучавали 100 пацијената са носном полипозом, као и 102 здраве особе и показали да 13,3% пацијената са полипима, као и нити један из контролне групе, имају податке о носним полипима у породици. У студији коју су спровели Ругина и сар. (*Rugina et al.*) (29), више од половине болесника са носном полипозом (52%) је имало позитивну породичну анамнезу везану за носне полипе.

Анатомске варијације структура у носној шупљини

Поједине анатомске варијације, као што су пнеуматизована средња носна шкољка (*concha bullosa*), деформације носне преграде, као и измењен положај сабљастог наставка (*processus uncinatus*), разматране су као потенцијални фактор ризика за настанак хроничног риносинуситиса (41). Болџер и сар. (*Bolger et al.*) (42), као и Нуреј и сар. (*Nouraei et al.*) (43), нису нашли корелацију између хроничног риносинуситиса и коштаних анатомских варијација у носној шупљини. Холбрук и сар. (*Holbrook et al.*) (44) такође нису нашли повезаност између засенчења параназалних синуса, анатомских варијација и интензитета симптома у хроничном риносинуситису. Један од недовољно разјашњених детаља јесте ефекат деформисаног носног септума. Бројне студије нису показале корелацију између девијације септума и преваленце хроничног риносинуситиса (45, 46). Мада не постоји широко прихваћен метод за објективну процену степена деформисаности

носне преграде, поједине студије су показале да девијација септума, изражена више од 3 мм у односу на средњу линију лица може бити удружена са хроничним риносинуситисом (47, 48). Међутим, резултати других истраживања негирају ову чињеницу (49, 50, 51).

Бактеријски биофилм

Многе патогене бактерије колонизују површину носних полипа, формирајући биофилм. Биофилм се састоји од скупина бактерија, уроњених у једну аморфну масу, састављену од екстрацелуларног гликокаликса, који продукују бактерије, а који је испресецан бројним каналима, кроз које циркулише вода (52, 53). Мада то није примарни етиолошки фактор у настанку ове болести, свакако може допринети интензивирању запаљенске реакције. Случајеви носне полипозе са присуством биофилма су удружени са тежом формом болести, као и са лошијим постоперативним одговором (52, 53). Бахерт и сар. (*Bachert et al.*) (54) су испитивали 70 пацијената и показали да је запаљење слузокоже у носној полипозе покренуто ентеротоксинима које ствара стафилококус ауреус (*Staphylococcus aureus*), а обележено продукцијом *Th2* цитокина, израженим еозинофилним запаљењем и стварањем имуноглобулина Е (IgE). Више речи о бактеријском биофилму биће у поглављу Лечење антимикробним лековима.

1.4. Етиологија и патогенеза хроничног риносинуситиса и носне полипозе

Први покушај да се објасни етиологија хроничног риносинуситиса и носне полипозе је тзв. „фунгална хипотеза“, у којој се ове болести посматрају као интензиван имунски и запаљенски одговор слузокоже носа и параназалних синуса на антигене гљивица из рода *Alternaria* (55, 56). Улога гљивица у настанку ових хроничних запаљенских болести је предмет контроверзи. Учесталост присуства гљивица у носном секрету, као и на површини слузокоже носа креће се у распону од 26,7–93% (57). Ипак, већина аутора сматра да се овде примарно ради о гљивичној колонизацији слузокоже, а не о фактору који покреће запаљенску реакцију у ткиву. Мада је ова теорија у основи одбачена од стране већине истраживача, чињеница је да гљивице могу бити изазивачи неких облика хроничног риносинуситиса. Алергијски (еозинофилни) фунгални риносинуситис (AFR) је

неинвазивно, IgE-антителима посредовано хронично запаљење, које чини око 5–10% свих форми хроничног риносинуситиса (58).

Дефекти у метаболизму еикосаноида, често удружени са интолеранцијом аспирина, такође су приказани као могући узрок носне полипозе (59, 60). Појачана продукција проинфламаторних леукотриена и смањена продукција антиинфламаторних простагландина је представљена као покретач патолошког процеса не само у болесника са интолеранцијом аспирина, већ и код осталих пацијената са носном полипозом. Мада неки подаци поткрепљују ову хипотезу, почетни ентузијазам у њеном прихватању је оповргла чињеница о изостанку било каквих ефеката инхибитора метаболизма леукотриена у лечењу носне полипозе.

„Хипотеза стафилококних суперантигена“ се заснива на гледишту да ентеротоксини које продукују културе *Staphylococcus aureus*-а могу да покрену снажан имунски одговор, активирајући за веома кратко време неколико типова имунокомпетентних ћелија (61, 62). Кључ је у „скретању“ ка Th2 имунском одговору, снажној активацији Т и В лимфоцита, еозинофила и мастоцита, што води ка оштећењу и ремоделовању ткива носне слузокоже. Међутим, остаје нејасно зашто је ефекат суперантигена присутан у само половини од укупног броја пацијената са носним полипима. Тако је сада актуелно гледиште да су стафилококни ентеротоксини више модификатори патолошког процеса, него стварни етиолошки фактори (63). Ови егзотоксини су способни да индукују снажно еозинофилно запаљење, као и синтезу муктиклоналних IgE, што доводи до нагомилавања високих концентрација ових антитела у ткиву полипа. Мин и сар. (*Min et al.*) (64) су показали да стафилококни ентеротоксини имају снажан цитостатички ефекат у слузокожи параназалних синуса. Осим тога, висока продукција ових токсина у крајњем исходу проузрокује изражен субепителијални едем, руптуру епитела и инфламаторну, доминантно еозинофилну инфилтрацију ткива полипа.

„Хипотеза нарушене имунске баријере“ се заснива на претпоставци да садејство поремећаја механичке баријере (респираторног епитела) и/или поремећаја урођеног имунитета, у коме учествује и респираторни епител слузокоже носа/параназалних синуса, покреће запаљенску реакцију, чији су крајњи исходи хронични риносинуситис и носна

полипоза (65). Ови поремећаји воде повећаној колонизацији бактеријских микроорганизама, са ослобађањем штетних микробних агенаса, даљем оштећењу имунолошке баријере и покретању компензаторних имунских одговора (66). Агенси (антигени), које ослобађају бактерије су способни да активирају продукцију медијатора имунског одговора и запаљења у ћелијама респираторног епитела, што води даљој активацији Т и В лимфоцита и њиховој пролиферацији. Умножени лимфоцити у субепителијалном слоју респираторне слузокоже стварају „псеудофоликуларне формације“, које представљају места даље продукције проинфламаторних цитокина и хемокина, као и специфичних имуноглобулина. Продуковани IgE посредују у процесу дегранулације накупљених еозинофила и базофила и ослобађању цитотоксичних и вазоактивних медијатора, који доводе до даљег оштећења и ремоделовања носне слузокоже (66). Најновије откриће присуства интрацелуларних јединки *Staphylococcus aureus*-а у епителним ћелијама у ткиву носних полипа, али не и у епителним ћелијама слузокоже у хроничном риносинуситису без носне полипозе и у епителу здраве слузокоже, потврђују степен поремећаја локалне имунске баријере код оболелих од носне полипозе (67, 68).

1.5 Патолошке и патохистолошке карактеристике носне полипозе

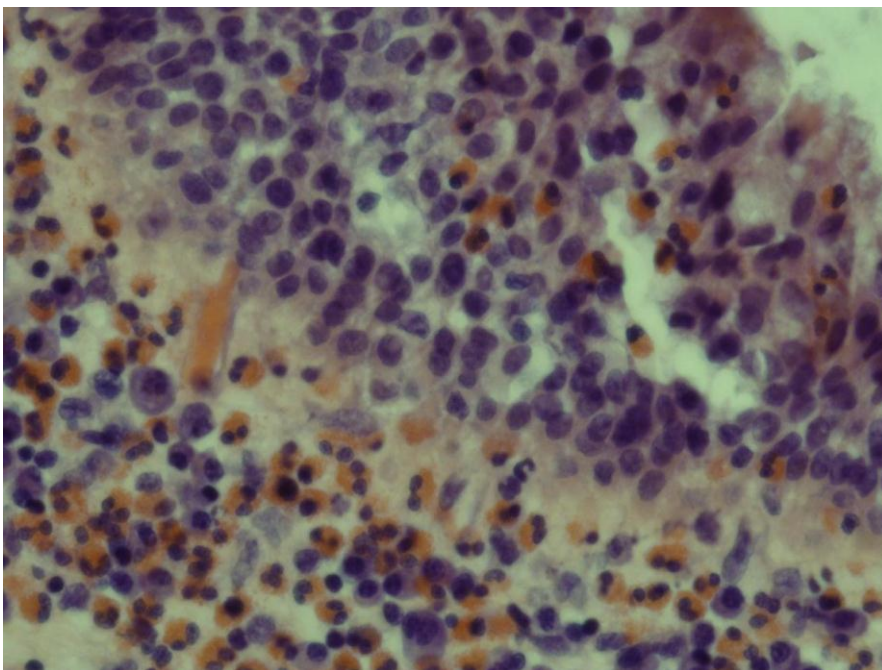
Термин „полип“ се односи на макроскопску појаву петљкастог израштаја, које полази са површине слузокоже, а проминира ка лумену неког шупљег органа. Хистопатологија полипоидних израстлина, које се јављају у носу и параназалним синусима је веома различита, од инфламаторних носних полипа до бенигних и малигних епителијалних, мезенхимних и хематолимфоидних неоплазми. Међутим, у контексту хроничног риносинуситиса, термин „полип“ се односи на бенигни, негрануломски, инфламрани израштај, обложен респираторном слузокожом, а смештен у шупљини носа, односно параназалних синуса. Постоји неколико хистопатолошких карактеристика, које раздвајају полип у оквиру хроничног риносинуситиса од других полипоидних лезија у носу, односно у параназалним синусима.

Приближно 20% пацијената са хроничним риносинуситисом имају носне полипе (69). Болести које су често удружене са носном полипозом су бронхијална астма, астма удружена са преосетљивошћи на аспирин (*Samter's triad*), еозинофилни фунгални риносинуситис, цистична фиброза, Картаџенеров синдром (*Kartagener's syndrome*), Јангов синдром (*Young's syndrome*), Чарг-Штраусова болест (*Churg-Strauss disease*) (70). Макроскопски, већина носних инфламаторних полипа имају едематозан, сјајан, гладак и прозиран изглед, у поређењу са околном носном слузокожом. Уколико дуго постоје у носу, могу попримити чвршћу и жилавију конзистенцију, што указује на интензивну фиброзу у ткиву полипа. Полипи су углавном покретни и обично припојени танком петелком за околну слузокожу. Најчешће расту из средњег носног ходника и предњег етмоидалног лабиринта, нешто ређе из сфеноетмоидалног рецесуса и углавном су обострани (70). Међутим, ни једностранни носни полипи нису реткост. Полипи јако варирају у својој величини, а у случајевима тешке носно-синусне полипозе могу у потпуности испуњавати носну шупљину. У случајевима веома узрапредовале болести, може доћи до размицања носних, као и костију које граде зидове параназалних синуса, а што се испољава као изразита проширеност носне пирамиде. Носни полипи који се јављају у склопу хроничног риносинуситиса, макроскопски не показују знаке улцерација слузокоже, а појава улцерације на површини може упутити на друга патолошка стања. Уколико су полипоидне израстине јако лобулиране, могу побудити сумњу на носно-синусне папиломе, који су сасвим другачије етиологије. У сваком случају, сви полипи одстрањени из носне шупљине, а посебно они једностранни, захтевају детаљну патохистолошку анализу.

Битне хистолошке карактеристике носних полипа и слузокоже у хроничном риносинуситису, које их разликују од здраве носне слузокоже су: (1) структурне промене које захватају епител и ламину проприју, подслузокожу, а понекад и коштану ткиво на које належе слузокожа; (2) природа и интензитет запаљенског ћелијског инфилтрата. Носни полипи су прекривени псеудослојевитим трепљастим (респираторним) епителом, који належе на задебљалу базалну мембрану и субепително растресито везивно ткиво са различитим структуралним променама и бројним инфламаторним ћелијама. У складу са наведеним хистолошким особеностима, носни полипи могу бити класификовани као (1) едематозни, еозинофилни или полипи „алергијског типа“, (2) хронични инфламаторни полипи и (3) серо-мукозни, жлездани полипи. У литератури често срећемо термине

„еозинофилни“ и „нееозинофилни“ полипи. Међутим, ова класификација се не сматра адекватном. Прво зато што она није специфична за било каква удружена патолошка стања, а друго зато што се данас сви обострани, етмоидални полипи (носно-синусна полипоза у ужем смислу), у зависности од интензитета хроничног запаљења, сматрају еозинофилним.

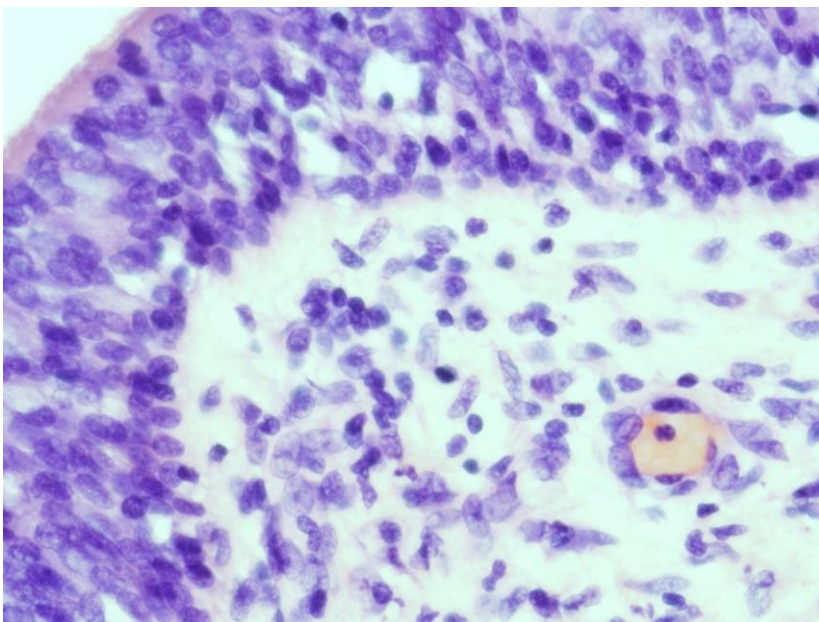
Едематозни еозинофилни или полипи „алергијског типа“ су најчешћи. Прекривени су респираторним епителом, који може бити хиперпластичан, на појединим местима са сквамозном метаплазијом, као и са пролиферацијом „гоблет“ ћелија. Базална мембрана је јако задебљала, док је веома изражен субепителијални едем растреситог везивног ткива. Цисте са ретенционим мукозним секретом су релативно честа појава. Запаљенски инфилтрат у едематозном субепителијалном ткиву је доминантна хистолошка карактеристика ових полипа и састоји се углавном од еозинофила, а у мањој мери од лимфоцита и плазмоцита (Слика 1). И поред великог присуства еозинофилних гранулоцита, ови полипи нису обавезно удружени са алергијама (70).



Слика 1. Едематозни еозинофилни полип (полип „алергијског типа“) (хематоксилин-еозин бојење, увеличање x 400)

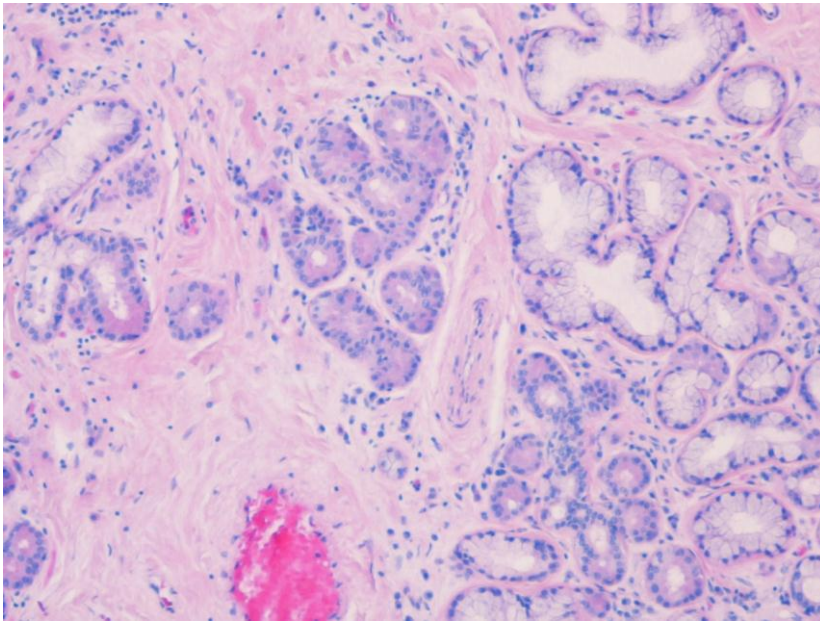
Хронични инфламаторни полипи, такође познати и као фиброинфламаторни полипи, знатно су мање заступљени и чине свега 10% носних полипа удружених са хроничним

риносинуситисом (71). Ови полипи могу бити примарно едематозни, али због дуготрајног запаљења и изложености трауми може доћи до пролиферације миофибробласта у строми полипа. Због тога је субмукозна фиброза са доминантном лимфоцитном инфилтрацијом доминантна хистолошка карактеристика ових полипа (Слика 2). Они су жилаве конзистенције, а епител је на појединим деловима претрпео сквамозну метаплазију.



Слика 2. Хронични инфламаторни полип (фиброинфламаторни полип) (хематоксилин-еозин бојење, увељичање x 400)

Носни полипи са хиперплазијом серо-мукозних жлезда су ретки. Данас се, због контроверзи по питању њихове везе са правим епителијалним неоплазмама, сматрају посебним ентитетом и означавају као респираторни епителијални аденоматоидни хамартом (*respiratory epithelial adenomatoid hamartoma*) (Слика 3) (72, 73).



Слика 3. Носни полип са хиперплазијом серо-мукозних жлезда (хематоксилин-еозин бојење, увељичање x 200)

Антрохоанални полипи представљају најзаступљенији тип такозваних хоаналних полипа. Осим шупљине максиларног синуса, друга места са којих расту могу бити сфеноидални и етмоидални синус, ређе носни септум и доња носна шкољка (74). Антрохоанални полипи представљају 4-6% свих носно-синусних полипа, мада у дечјој популацији чине чак до 33%. Састоје се од антралне и хоаналне компоненте. Типично расту из слузокоже задњег зида максиларног синуса и обично имају танак „врат“ који пролази кроз ушће максиларног синуса (74). Обично су једностранни, мада у ретким случајевима могу бити и обострани (75). Микроскопски су прекривени респираторним епителом, који належе на танку базалну мембрану. У строми доминира растресито везивно ткиво, са циновским стромалним ћелијама, док запаљенски инфилтрат није значајније заступљен. Због наведених карактеристика се сматрају посебним ентитетом у оквиру полипоидних израштаја слузокоже носа/параназалних синуса.

1.6 Инфламаторни механизми у носној полипозии

Хистопатолошке карактеристике у носној полипозии обухватају сквамозну метаплазију делова респираторног епитела са хиперплазијом базалних ћелија и хиперплазијом гоблет ћелија. Ламина проприја инфламаторних носних полипа се карактерише са четири појаве: едем, екстензивна еозинофилија („хипереозинофилија“), екстензивна лимфоцитоза, као и присуство дегенерисаних, цистично измењених жлезда, испуњених мукусом. Претходне имунохистохемијске студије су показале да су медијатори запаљенске реакције, фактор некрозе тумора-алфа (*tumor necrosis factor-alpha* – TNF- α), интерлеукин-1-бета (*interleukin-1-beta* – IL-1 β), RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), као и еотаксин (*eotaxin*) присутни у већини носних полипа, прецизније у њиховим епителним ћелијама, ендотелним ћелијама капиларних крвних судова, фибробластима, макрофагима, лимфоцитима, и, посебно значајно, у еозинофилима строме полипа (76). Претпоставља се да појачана локална генска експресија за TNF- α , у садејству са присутним стафилококним ентеротоксинима као додатним тригером, представљају предуслов за развој овог хроничног запаљенског обољења (76). За покретање процеса накупљања еозинофила у ткиву носних полипа посебно је значајан однос који се успоставља између TNF- α и VCAM-1. TNF- α примарно продукују макрофаги и Т-лимфоцити (77, 78). На почетку познат по свом цитотоксичном и антитуморском дејству, овај проинфламаторни цитокин игра значајне улоге у мноштву имунолошких процеса укључујући акутно и хронично запаљење, развој секундарних лимфоидних органа, као и контролу и уклањање интрацелуларних патогена (79). Бројна испитивања су показала да TNF- α регулише повећану продукцију VCAM-1 у фибробластима који леже у строми носних полипа (80-83). Улога VCAM-1 је пре свега у регулисању процеса трансендотелијалне миграције еозинофила, што је неопходно за њихово иницијално накупљање у ткиву полипа (82, 83). Са друге стране, еозинофили који се акумулирају у ткиву носних полипа сада могу сами да продукују TNF- α , чиме се регрутују и привлаче нови еозинофили (84). Такође, TNF- α може повећати секрецију хемокина у фибробластима, пре свега RANTES и еотаксина, који привлаче све већи број еозинофила у ламину проприју полипа. Тако се хронични запаљенски процес у полипима одржава и појачава у свом интензитету (85, 86).

Шта чини животни циклус еозинофила? Прва фаза у њиновом животном циклусу је *привлачење* еозинофила. Продукти Т-лимфоцита, као што су IL-5, IL-3 и GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), имају значајну улогу у почетној фази хемотаксе еозинофила, мада су, сами по себи они слаби стимулатори ћелијске миграције. Неколико чланова такозване CC субфамилије хемокина имају много већу улогу у хемотакси еозинофила и ту убрајамо CCL3 (*macrophage inflammatory protein-1alpha*, MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (*monocyte chemoattractant protein-3*, MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL11, CCL13 (MCP-4), CCL22 и CCL24 (*eotaxin-2*) (87, 88). Након циркулације кроз периферне крвне судове, еозинофили мигрирају ка периферним ткивима, преко процеса трансендотелијалне миграције. Ова фаза у њиховом животном циклусу је посредована бројним адхезивним молекулама, који постоје на површини ендотелних ћелија строме полипа, међу којима је најзначајнији VCAM-1. Зато се ова фаза у њиховом циклусу зове фаза *адхезије*. Осим што стимулишу раст и сазревање еозинофила, IL-3, IL-5 и GM-CSF такође стимулишу повећање њихове активности. Сви наведени цитокини продужавају живот еозинофила, одлагањем програмиране ћелијске смрти (89, 90). Даље, IL-3, IL-5 и GM-CSF повећавају токсичност еозинофила, повећавају продукцију супероксида, интензивирају њихову способност за фагоцитозу и дегранулацију (89, 90). Ова фаза се зове фаза *активације* еозинофила. На њу се директно надовезује и четврта фаза у њиховом животном циклусу, а то је фаза *дегранулације и ослобађања* њихових секреторних продуката. Свакако најзначајније појаве у запаљењима која су посредована еозинофилима су накупљање и ослобађање такозваних катјонских гранула и других биолошких производа из цитоплазме еозинофила. Те протеинске грануле су токсичне за многе патогене, нарочито за хелминте, мада такође могу оштетити и десквамовати епителне ћелије дисајних путева домаћина, проузроковати локални едем ткива и изазвати хиперреактивност горњих/доњих дисајних путева у астми или алергијском ринитису. Садржај гранула укључује лизозомалне хидролазе, којих има и у другим гранулоцитима, као и протеине који су специфични за еозинофиле, као што су MBP (*major basic protein*), еозинофилни катјонски протеин (*eosinophil cationic protein*, ECP), као и неуротоксин продукован у еозинофилима (*eosinophil derived neurotoxin*, EDN), другачије назван РНАза 3 (*RNAse 3*). MBP има ефекат у привлачењу молекула воде у епителне и друге ћелије, као и

у међућелијски простор носних полипа, доводећи до едема, што је једна од главних хистолошких карактеристика ових лезија (91). МВР значајно повећава инфлукс јона натријума у цитоплазме епителних ћелија. За јонима натријума, акумулирају се и јони хлора, а за њима и молекули воде. Тако се објашњава едем у епителним ћелијама. Један део јона натријума и хлора, са молекулима воде напушта епителне ћелије и акумулира се у међућелијском простору. Овим, као и акумулацијом запаљеног ексудата се објашњава настанак едема у строми полипа (91). Грануле у еозинофилима такође садрже еозинофилну пероксидазу (*eosinophil peroxidase*, ЕРО), које катализују продукцију хипохлорне и хипобромне киселине, које су високо токсичне за бројне патогене, мада у случајевима алергијског ринитиса, хроничног риносинуситиса и носне полипозе, могу проузроковати локална оштећења ткива. Слично мастоцитима и базофилима, активирани еозинофили производе и ослобађају продукте метаболизма липида, као што су леукотриени и простагландини. На крају, активирани еозинофили су богат извор проинфламаторних цитокина и хемокина, чиме додатно доприносе одржавању хроничног запаљеног процеса (92).

1.7 Дијагноза носне полипозе

Дијагноза носно-синусне полипозе почиње узимањем анамнестичких података од пацијента. Најчешћи симптом је отежано дисање на нос (носна опструкција). С тим у вези, хипоксија, хиперкапнија, хркање, епизоде прекида дисања у сну (*sleep apnea*), као и повећан ризик од артеријске хипертензије, могу се развити у пацијената са носном полипозом. Носни полипи могу опструирати горње делове носне шупљине и тако онемогућити приступ мирисној слузокожи у олфактивној јами (*olfactory cleft*) и тако проузроковати ослабљено чуло мириса (*hyposmia*) или потпуни губитак чула мириса (*anosmia*). Једна од главних карактеристика носне полипозе је изразито повећана секреција из серо-мукозних жлезда, што доводи до изражене носне секреције (*rhinorrhea*), као и постназалне секреције. С обзиром на честу удруженост носне полипозе са различитим видовима хиперреактивности носне слузокоже, чести симптоми су и свраб у носу и кијање. Такође, пацијенти са носним полипима могу имати симптоме опструкције параназалних

синуса, као што су бол и притисак у пределу лица, чела или иза корена носа. Свакако је неопходно извршити комплетан оториноларинголошки преглед, али са посебним освртом на носну шупљину (93, 94). Предња и задња риноскопија нису довољне процедуре да би се носна полипоза разликовала од хроничног риносинуситиса без носних полипа (95). Носни полипи су ретки у деце и њихово присуство захтева дијагностику у правцу цистичне фиброзе. Присуство једностраног носног полипа треба лекара да наведе на сумњу у правцу инвертног папилома или малигног тумора у одраслих, односно на дермоидне цисте, глиоме или енцефалокеле у деце (93, 94). Преглед усне шупљине може показати присуство великог полипа иза и испод слободне ивице меког непца у случајевима хоаналних полипа.

Ендоскопија носа омогућава одличну визуализацију носних полипа, нарочито малих полипа, смештених и средњем носном ходнику. Она такође може омогућити уочавање малих полипа на местима контаката суседних слузокожних површина у зони средњег носног ходника, нарочито код разних анатомских варијација. Узимање бриса носне слузокоже због микробиолошке/цитолошке анализе, узорковање носног секрета у циљу биохемијских или имунолошких анализа, као и узимање узорака ткива за патохистолошку дијагностику, такође могу бити урађени под контролом ендоскопа (93, 94). Компјутеризована томографија (СТ) носне шупљине и параназалних синуса, урађена у короналним и аксијалним пресецима, даје увид у степен проширености обољења слузокоже. Овај вид дијагностике је неопходан у случајевима једностраних полипа, изостанка ефеката медикаментног лечења, у случајевима настанка компликација болести, као и у склопу припреме за хируршку интервенцију (93, 94). У том погледу је суверена дијагностичка процедура. СТ је метода избора када треба проценити интегритет коштаних структура и у том погледу је далеко боља од магнетне резонанце. Са друге стране, магнетна резонанца је неопходна уколико је ерозија базе лобање уочена у непосредној близини области засенчења шупљине одговарајућег параназалног синуса. Тада је могуће установити да ли је ерозија базе лобање последица болести синуса или присуства менингокеле или енцефалокеле. Магнетна резонанца нам може помоћи да разликујемо тумор од згуснутог секрета или хроничног запаљенског обољења.

Друге дијагностичке процедуре укључују: тестирања на алергије, тестове плућне функције, тестове интолеранције аспирина, мерење концентрације азот-моноксида у издахнутом ваздуху, испитивање функције чула мириса (олфактометрија), патохистолошку анализу биоптираног ткива, миколошке анализе код сумње на гљивичну етиологију болести, бактериолошке анализе, анализе узорака носног секрета и бриса носне слузокоже, као и генетска испитивања код сумње на цистичну фиброзу и друге генетске поремећаје (93, 94).

1.8 Лечење носно-синусне полипозе

1.8.1 Лечење кортикостероидима

Кортикостероиди имају широк распон антиинфламаторних ефеката. Механизам дејства кортикостероидних лекова се заснива на мултифакторијалном ефекту на различитим новоима запаљенске реакције, а инициран је везивањем за специфични цитоплазматски глюкокортикоидни рецептор (96). На ћелијском нивоу, утиче на смањење броја антиген презентујућих ћелија, на смањење броја и степена активације Т лимфоцита, еозинофила и мастоцита (96). Кортикостероиди имају снажан утицај на кинетику Т лимфоцита, редукујући не само укупан број ових ћелија, већ и њихову активност и продукцију цитокина и хемокина. Продужена терапија овим лековима смањује инфлукс и укупан број еозинофила у ткиву носних полипа супресијом продукције хемокина RANTES, кога већим делом продукују фибробласти, а без кога је знатно ослабљен процес хемотаксе еозинофила (96). У једној двоструко слепој, плацебо контролисаној студији, Хамилос и сар. (*Hamilos et al.*) (97) су проучавали ефекат четворонедељне терапије интраназалним кортикостероидом флутиказон-пропионатом на параметре запаљенске реакције у носној полипозе. Примена овог лека је значајно редуковала број еозинофила способних за продукцију МВР (*major basic protein*), као и CD4⁺ Т лимфоцита, док је уочена смањена продукција IL-4 и IL-13, као и експресија Р-селектина. Са друге стране није уочена редукција у продукцији VCAM-1, TNF- α и IL-1 β у ткиву носних полипа. Апоптоза је веома значајан процес, којим се смањује број инфламаторних ћелија и „умирује“ процес запаљења. У једној двоструко-слепој, плацебо контролисаној студији, Сандерс и сар. (*Saunders et al.*) (98) су проучавали ефекте лечења интраназалним флутиказон-пропионатом на параметре апоптозе и целијске

пролиферације у носној полипозу *in vivo*. Такође су проучавали ефекте дексаметазона у повећаним дозама на исте параметре *in vitro*. Кортикостероиди индукују апоптозу у запаљенским ћелијама носних полипа само *in vitro*, али не *in vivo*. Разлике у резултатима би можда могле бити објашњене разликама у дозама кортикостероида, у експерименталном приступу, у дистрибуцији лекова, као и у метаболизму *in vivo*.

Интраназални (топикални) кортикостероиди данас се сматрају лековима избора у терапији носне полипозе. Уколико је хируршко лечење неопходно, продужена постоперативна примена интраназалних кортикостероидних спрејева продужава време до појаве рецидива полипа. Поједини пацијенти са носним полипима не реагују на ову врсту лечења. Прво, то могу бити оболели од цистичне фиброзе или примарне цилијарне дискинезије, а друго, они чији су полипи у носу толиких димензија да то онемогућава интраназалну дистрибуцију лека примењеног у облику спреја (99). У новије време, примена интраназалних кортикостероида у облику капи, може бити алтернатива до сада коришћеним начинима лечења (100). Укапавање лека при забаченој глави пацијента може обезбедити продор активне супстанце директно до средњег носног ходника, чиме се постиже максимални ефекат. Системска биорасположивост флутиказон-пропионат носних капи је, према резултатима једне студије, мања у односу на примену спреја (0,06% према 0,5%) (101). Међутим, једна друга студија је показала да је шестонедељна терапија препорученим дозама бетаметазон носним капима у 11 пацијената са носном полипозом, проузроковала системске ефекте глукокортикоида као и супресију активности на осовини хипоталамус-хипофиза-кора надбубрежне жлезде (102).

Краткотрајно лечење системском (оралном) применом кортикостероида представља алтернативу у случајевима јако узрапредовале носно-синусне полипозе. За разлику од интраназалне примене кортикостероида, њихова системска примена омогућава да ефектом лека буде захваћена комплетна слузокожа носа/параназалних синуса, укључујући и олфактивну јаму и средњи носни ходник (103). Такође, краткотрајна системска примена кортикостероида може послужити да се „отвори пут“ примени интраназалних кортикостероида, уз побољшање интраназалне дистрибуције лека. Продужена системска терапија са узимањем мањих оралних доза кортикостероида, допуњена топикалном

применом лека, може бити лечење избора код носних полипа удружених са интолеранцијом аспирина или са алергијским фунгалним риносинуситисом (103). Осим тога, резултати студије коју су спровели Шривер и сар. (*Schriever et al.*) (104) показује да системска примена метил-преднизолона у трајању од 14 дана даје веома добре резултате код пацијената са губитком чула мириса, удруженим са носном полипозом. Пре примене ендоскопске синусне хирургије, орални кортикостероиди се могу давати током 3 до 4 дана да би дошло до смањења величине носних полипа. Орална терапија је, такође, корисна код астматичара, у циљу смањења хиперреактивности доњих дисајних путева, која може бити појачана након хируршког лечења носне полипозе. Међутим, када говоримо о системском кортикостероидном лечењу, треба бити јако опрезан код пацијената са дијабетес мелитусом, прихијатријским болестима, херпес кератитисом, узнапредовалом остеопорозом, туберкулозом, глаукомом и артеријском хипертензијом.

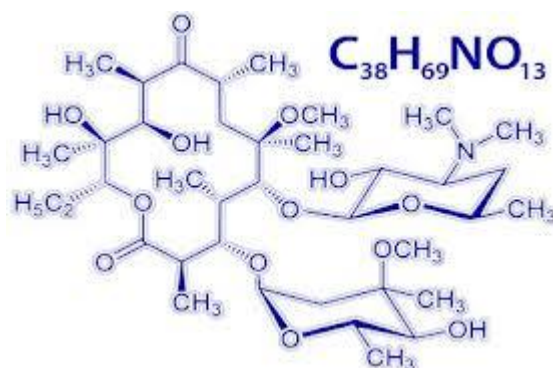
Ипак, данас је интраназална примена кортикостероидних спрејева терапијски избор првог реда код оболелих од носне полипозе. Нова генерација интраназалних кортикостероида, као што су флутиказон-фууроат и мометазон-фууроат, има одличне фармакокинетске карактеристике, са јако малим процентом системске биорасположивости (< 1%), у поређењу са претходним генерацијама топикалних кортикостероида, као и са оралним кортикостероидима (105, 106).

1.8.2 Лечење антимикробним лековима

Макролидни антибиотици

Термин „макролиди“ се односи на велику групу различитих антимикробних лекова, чија је заједничка карактеристика присуство великих макролактамских прстенова. Могу се хемијски поделити на макролидне антибиотике који садрже 14-сточлане, 15-сточлане и 16-сточлане макролактамске прстенове. Еритромицин А, прототип макролидних антибиотика, је током четрдесетих година 20. века изолован из узорака тла (земље) са Филипина, мада је први пут нашао примену 1952. године, и то као алтернатива антимикробним лековима са

бета-лактамским прстеновима у лечењу инфекција проузрокованих Грам-позитивним кокама. Широм примену у клиничкој пракси, рокситромицин, кларитромицин и азитромицин су нашли тек током деведесетих година 20. века. Антимикробно дејство им се заснива на инхибицији РНК-зависне синтезе протеина услед реверзибилног везивања за 50S субјединицу рибозома у бактеријским микроорганизмима (107).



Слика 4. Хемијска формула кларитромицина

Макролиди су примарно бактериостатици, који делују на Грам-позитивне коке, укључујући и анаеробе, мада не делују на ентерококе, док им је дејство на Грам-негативне бактерије јако ограничено (107). У вишим концентрацијама показују бактерицидни ефекат. Међутим, неки микроорганизми су резистентни на дејство ових лекова. Упркос томе, макролиди могу да модификују и смање степен њихове вируленције. На пример, еритромицин инхибира ослобађање еластазе, протеаза, хемолизина, лектина, фосфолипазе С, као и еотаксина А, продукованих од стране *Pseudomonas aeruginosa* (107). Макролидни антибиотици су ефикасни у лечењу инфекција проузрокованих интрацелуларним патогенима, као што су *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium pneumoniae*, као и *Chlamydia pneumoniae* (107).

Интересовање за имуномодулацијско дејство макролида је почело током шездесетих година прошлог века, када је уочено да 14-сточлани антибиотик тролеандомицин има синергистичко дејство са кортикостероидима који су примењивани у лечењу астме (108).

Прошло је више од двадесет година од када су имуномодулацијски ефекти макролида прихваћени као стандард у лечењу дифузног панбронхиолитиса у Јапану (109). Еритромицин и кларитромицин су широко коришћени у Јапану, пре свега у лечењу синуситиса и хроничне опструктивне болести плућа (110). Нешто касније, азитромицин је прихваћен као снажан имуномодулацијски лек у терапији цистичне фиброзе и бронхиектазија (107). Макролиди се данас користе у лечењу хроничног риносинуситиса, са или без болести доњих респираторних путева, првенствено због њихове способности да модулирају хроничну запаљенску реакцију (111, 112). У једној скоријој, двоструко слепој, рандомизованој, плацебо-контролисаној студији примене рокситромицина или плацеба током три месеца код укупно 64 болесника оболела од хроничног риносинуситиса, уочено је у групи болесника који су добијали антибиотик статистички значајно побољшање у симптомима, ендоскопском налазу и мукоцилијарном транспорту, док је у концентрација IL-8 у носном секрету била значајно нижа у односу на стање пре терапије. Такође је уочена повезаност између доброг терапијског одговора и ниске концентрације серумског IgE (113). У студији коју су спровели Јамада и сар. (*Yamada et al.*) (114), еритромицин или кларитромицин су давани пацијентима са носном полипозом. Три месеца након лечења, концентрација IL-8 у носном секрету је била статистички значајно нижа. Даље, уочена је значајна корелација између снижених вредности IL-8 у носном секрету и смањења величине носних полипа.

Имуномодулацијски ефекти макролидних антибиотика обухватају њихову способност да супримирају продукцију и лучење проинфламаторних цитокина и хемокина, супримирају продукцију азот-мооксида (NO), смање продукцију мукозног секрета, стимулишу апоптозу ћелија које учествују у запаљенској реакцији, инхибирају секрецију јона хлора и молекула воде кроз слузокожу горњих дисајних путева, као и да ометају процес трансформације бактерија од планктонске морфологије до морфологије биофилма. Веома је важно разликовати појам имуномодулације од појма имуносупресије. Имуносупресија која се постиже давањем кортикостероида или циклоспорина је добро позната и клинички коришћена, на пример, у циљу превенције одбацивања алографта. Међутим, бројне студије су показале да је одговор хронично упаљеног ткива током примене макролида много више имуномодулацијски него имуносупресивни (115).

Грам-негативне бактерије, као што је *Pseudomonas* формирају биофилм кроз неколико фаза. Инфекција бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* је иницирана адхезијом за површину ћелије домаћина, у нашем случају ћелије респираторног епитела, уз помоћ различитих молекула, познатих под заједничким називом адхезини, међу којима су и тзв. лектини. Бактерија тада излучи малу количину токсина или ензима који оштећују површину ћелијске мембране ћелије домаћина. Након што се бактерија причврсти за површину ћелије респираторног епитела, она испушта своје цитоплазматске продужетке, кроз које испушта различите сензорне протеине, којима смањује одбрамбени систем ћелије, а затим почиње са продукцијом егзополисахарид-алгината, активирањем ензимског система дифосфо-де-маноза дехидрогеназе (*diphospho-D-manose dehydrogenase* – GMD) (107). Еритромицин снижава адхеренцију бактерије *Pseudomonas aeruginosa* за тип IV колаген у саставу базалне мембране (116). Иста бактерија, изложена дејству еритромицина, смањује адхеренцију за претходно киселином оштећени епител трахеје миша (117). Макролиди могу успорити формирање бактеријског биофилма инхибицијом ензима GMD (118). Експресија флагелина, протеина који је главна компонента бактеријских флагеларних филамената у *Pseudomonas aeruginosa* је редукована применом макролида (119). Еритромицин, примењен у субинхибиторним концентрацијама супримира продукцију лектина, лучење протеаза и стрес протеина од стране бактерија, чиме се смањује вируленција *Pseudomonas aeruginosa* и повећава осетљивост бактерија (120). Бактерије, које су смештене у унутрашњости биофилма, су метаболички успорене и релативно заштићене од дејства антибиотика. Антимикробни лекови, у концентрацијама у којима су ефикасни у сузбијању бактеријске инфекције у стандардним условима, у условима биофилма су слабо ефикасни, а већина Грам-негативних бактерија је резистентна на макролиде. Међутим, показано је да кларитромицин смањује број живих бактерија у биофилму у птичјем моделу инфекције плућа, проузроковане бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* (121).

Секретија мукуса и мукоцилијарни транспорт су прва линија одбране у дисајним путевима. Хронично запаљење дисајних путева може иницирати хиперплазију гоблет ћелија и субмукозних серо-мукозних жлезда, и тако утицати на повећање секреције мукуса. Терапија макролидним антибиотцима доводи до смањења секреције мукуса, како

у горњим, тако и у доњим дисајним путевима, и то инхибицијом MUC5AC mRNA експресије и продукције протеина (122).

Током хроничног запаљења горњих дисајних путева, ниске дозе макролида могу смањити продукцију проинфламаторних цитокина и хемокина. Ови лекови могу да инхибирају бактеријским ендотоксином стимулисану продукцију IL-8 у ћелијама носног епитела (123). Макролиди могу да инхибирају продукцију IL-8 и GM-CSF у културама ћелија респираторног епитела (124). Рокситромицин инхибира продукцију IL-4 и IL-5 у Т лимфоцитима (125). Макролиди супримирају продукцију IL-1 β и TNF- α у моноцитима (126), IL-1 β , IL-6, TNF- α и GM-CSF у мастоцитима (127), као и IL-8 и MIP-1 α у макрофагима и неутрофилима (128).

Еритромицин инхибира накупљање полиморфонуклеара у слузокожи средњег ува пацова смањењем продукције L-селектина и смањењем експресије Mac-1 (129). Рокситромицин снижава експресију E-селектина и ICAM-1 (130), док кларитромицин супримира експресију VCAM-1 у синовијалним фибробластима (131).

Урођена азот-моноксид-синтаза (*constitutive NO synthase* – cNOS) је ензим који продукује азот-моноксид, гас који је веома важан за регулисање тонуса глатких мишићних влакана у крвним судовима и дисајним путевима, као и за преношење нервних сигнала (132). Међутим, инфламаторне ћелије могу продуковати изоформну варијанту азот-моноксида, кроз систем стечене азот-моноксид-синтазе (*inducible NO synthase* – iNOS) и тај гас може довести до повећања степена запаљења и до оштећења епитела (133). Уочено је да је *in vitro* продукција азот-моноксида, посредована iNOS ензимским системом, супримирана применом макролида (134).

Врло је важно напоменути да дуготрајна примена макролидних антибиотика може показати и неке негативне ефекте. Један од главних проблема дуготрајне, нискодозиране примене лека је могућност настанка бактеријске резистенције. Међутим, једна од скоријих студија, спроведених од стране велике групе аутора, предвођених Виделером и сар. (*Videler et al.*) (135), показује да степен бактеријске резистенције није велики. У овој студији је коришћен азитромицин током 12 недеља и, пре почетка давања лека, изоловане су 3 културе са резистентним сојевима од укупно 50 култура. Након завршетка лечења,

резистенција је уочена у 4 од укупно 43 културе. Чести ефекти продужене примене макролида су мучнина, пролив, болови у стомаку, док у жена могу изазвати гљивичне инфекције вагиналне слузокоже. Други нежељени ефекти су едем лица, генитални херпес, свраб коже, као и уртикарија. У тешке нежељене ефекте убрајамо поремећаје функције јетре и, ређе, бубрега.

Анти-стафилококни антибиотици

У лечењу носне полипозе анти-стафилококним антибиотицима се издвајају две, релативно нове, плацебо контролисане студије. У првој студији, коју су спровели ван Зеле и сар. (*van Zele et al.*) (136), испитан је ефекат примене доксициклина у дози од 100 mg, изузев првог дана, када је дато 200 mg, током три недеље. Примена доксициклина је имала статистички значајан, мада мали ефекат на величину полипа у односу на плацебо. Овај антибиотик је показао значајан ефекат на постназалну секрецију, мада други симптоми нису били значајно побољшани. Анализа узорака носног секрета је показала да доксициклин редукује концентрације металоматрикс протеина-9 (*metallomatrix protein-9*, MMP-9), мијелопероксидазе (*myeloperoxidase*, MPO), као и еозинофилног катјонског протеина (ЕСР) у носном секрету.

Друга плацебо контролисана студија је спроведена од стране Шалека и сар. (*Schalek et al.*) (137). Укључено је 23-оје пацијената са носном полипозом, којима је брисом носа изолована култура *Staphylococcus aureus* и који су подељени у три групе, од којих је у свакој примењен други анти-стафилококни антибиотик (ципрофлоксацин, амоксицилин-клавуланат и котримоксазол), у трајању од три недеље. Није забележен статистички значајан ефекат у погледу побољшања носних симптома и ендоскопског налаза, након три и након шест месеци од завршетка терапије.

Антимикотици

Еозинофилни фунгални риносинуситис је неинвазивно, хронично еозинофилно запаљење слузокоже параназалних синуса, често удружено са појавом носних полипа. Гљивични

елементи у овом облику хроничног запаљења могу бити детектовани хистолошким прегледом, микробиолошким изоловањем култура гљивица, као и молекуларним методама. У основи патогенезе овог обољења је алергијско запаљење, у коме се јавља IgE посредована преосетљивост носне слузокоже на присуство депозита фунгалних антигена (138). Независно од фунгалног риносинуситиса, који је данас прихваћен као засебан ентитет, а на основу детекције гљивица, као и присуства алергијског мукуса у готово свих пацијената са хроничним риносинуситисом, Поникау и сар. (*Ponikau et al.*) (139) су поставили хипотезу да је хронични риносинуситис проузрокован појачаним и дисрегулисаним имунским одговором на гљивичне елементе присутне на површини слузокоже. У складу са тим, сузбијање гљивичних елемената би довело до побољшања симптома ове болести. Ова хипотеза се данас, углавном, сматра превазиђеном, јер је уочено да се гљивице налазе као сапрофити на површини слузокоже практично свих, било да се ради о здравим или оболелим, што указује да се овде пре ради о гљивичној колонизацији него о инфекцији.

У неколико студија са антифунгалним лечењем хроничног риносинуситиса са носним полипима, амфотерицин Б је примењиван локално, било као носни спреј или у види носне лаваже. С обзиром на чињеницу да нити једна од студија није показала повољне ефекте у смислу побољшања симптома или смањења величине носних полипа, ова врста терапије данас није препоручљива у лечењу ове болести. Насупрот томе, дуготрајна топикална примена овог лека је доводила до локалне иритације слузокоже и осећаја непријатног мириса (140, 141).

Нешто другачији су били резултати примене системске антифунгалне терапије у лечењу еозинофилног фунгалног риносинуситиса. Ренс и Минек (*Rains and Mineck*) (142) су спровели студију у коју је укључено 139 пацијената са фунгалним риносинуситисом и показали повољне ефекте системске примене високих доза итраконазола у лечењу болесника са рецидивима болести. Чан и сар. (*Chan et al.*) (143) су лечили 32 пацијента са фунгалним синуситисом, који нису адекватно реаговали на хируршко лечење, и то комбинованом применом топикалног амфотерицина Б и оралног кортизола током три месеца. Дванаесторо пацијената је имало значајно побољшање, 15-оро је било без

побољшања, а 5-оро са погоршањем болести. Рупа и сар. (*Rupa et al.*) (144) су лечили 12-оро пацијената са фунгалним риносинуситисом, претходно хируршки лечених, и то комбинованом применом оралног итраконазола и интраназалним кортикостероидним спрејем, током 12 недеља. Током давања лекова је дошло до побољшања у свих пацијената, али је убрзо након престанка терапије дошло до релапса болести у већине испитаника. Дуготрајно лечење итраконазолом је повезано са бројним нежељеним ефектима, као што су мучнина и нагон за повраћање. Међутим, главни проблем се огледа у хепатотоксичности лека, а нешто ређе и у могућности настанка токсичног оштећења миокарда, као и интеракцијама итраконазола са разним другим лековима. У складу са наведеним, примена антифунгалних лекова данас није препоручљива у лечењу носне полипозе.

1.8.3 Примена осталих лекова

На основу изостанка повољних ефеката на симптоме, ендоскопски налаз и на налазе СТ који би указали на повлачења болести, а с обзиром на бројне нежељене ефекте, данас у терапији носно-синусне полипозе није препоручљива употреба анти-IgE-антитела (омализумаб), анти-IL-5-антитела (меполизумаб, реслизумаб), антихистаминика, фуросемида, имunosупресивних лекова (метотрексат), антагониста леукотријена, као и капсаицина (145).

1.8.4 Хируршко лечење носно-синусне полипозе

Раније поменута Хипократова метода лечења носне полипозе, није се много мењала кроз векове. Велики напредак у лечењу се десио у доба ренесансе, када је Фалопијус (*Fallopisus*) изумео омчу за уклањање полипа. Тај инструмент се, уз мање модификације, користи и данас у хирургији носа и ждрела, под називом „шлинга“. Даљи напредак у хируршком лечењу носне полипозе дао је сер Персивал Пот (*Sir Percival Pott*), који је чак навео смернице за разликовање бенигну полипа од малигну тумора и предложио увођење биопсије, која би требало да послужи у дијагностици. Носне полипе је приказао као болест склону рецидивима и истакао само делимичне успехе у хируршком лечењу (146). Међутим, прави напредак у хирургији параназалних шупљина се догодио током

последњих неколико деценија, појавом функционалне ендоскопске синусне хирургије (*functional endoscopic sinus surgery*, FESS). Највећи допринос успону ове врсте хирургије дали су Месерклингер (*Messerklinger*), Виганд (*Wigand*), Штамбергер (*Stammberger*) и Кенеди (*Kennedy*) (147, 148).

Одличан предуслов за сваку успешну хирургију је добро познавање анатомије. С обзиром на скученост оперативног поља и на близину осетљивих и виталних структура, као што су мозак, каротидне артерије, орбите и оптички нерви, овај предуслов је у хирургији параназалних синуса још важнији. Хируршка анатомија носних шупљина и параназалних синуса има своје специфичности. Кров носне шупљине чини крибриформна ламина, која одваја носне шупљине од предње лобањске јаме, а дно чини непчана плоча, која је дели од усне дупље. Латерални зид носне дупље је грађен од доње, средње и горње носне шкољке и од три носна ходника, који се налазе испод и латерално од носних шкољки. Централна анатомско-физиолошка јединица латералног зида носне шупљине је остиомеатални комплекс (*ostiomeatal complex*, ОМС). Под њим се подразумева целокупни простор који се налази унутар средњег носног ходника. Напред га ограничавају сабљасте наставка (*processus uncinatus*) и инфундибулум, док се унутар њега налазе етмоидна була (*bulla ethmoidalis*), околне етмоидне ћелије и полумесечасте отвор (*hiatus semilunaris*). Медијално га ограничава средња носна шкољка, латерално зид орбите, а доле доња носна шкољка. Остиомеатални комплекс је од изузетног значаја за целу носно-синусну регију, јер се преко њега одвијају процеси вентилације и дренаже предњег етмоидног лабиринта, као и максиларног и фронталног синуса. Средњи носни ходник је медијално ограничен средњом носном шкољком, која напред има вертикалан припој за базу лобање, док се позади хоризонтално припаја за максилу и ламину папирацеу. Спој та два припоја чини базална коштана плочица (*basal lamella*, раније *ground lamella*), која дели ћелије предњег етмоида од задњег (149). Сабљасте наставка (*processus uncinatus*) је коштани продужетак, који полази из области агера нази (*agger nasi*), а са медијалне и доње стране ограничава полумесечасте отвор (*hiatus semilunaris*). Тај коштани продужетак је базична анатомска јединица у Месерклингеровој техници функционалне ендоскопске синусне хирургије. Постоје велике веријације у облику и положају сабљастог наставка, што је од изузетног значаја за хирурге. Булозна средња носна шкољка (*concha bullosa*) је пнеуматизована

средња носна шкољка, која сужава средњи носни ходник и тако може нарушавати вентилацију и дренажу у остиомеаталном комплексу. Претпоставља се да таква анатомска варијација може имати велики утицај у настанку патолошких промена у средњем носном ходнику, као и у параназалним синусима који се преко њега дренирају. Сама слузокожа која облаже унутрашњост булосне средње носне шкољке такође може претрпети патолошке промене, па су описани случајеви слузаво-гнојавог секрета и полипа у њеној шупљини (150, 151). Етмоидна була (*bulla ethmoidalis*) је ћелија предњег етмоида, која својом предњом површином гради задњи зид полумесечастог отвора, док задњи руб сабљастог наставка чини његов предњи део. Проласком кроз тај процеп се улази у инфундибулум, простор облика левка кроз који се дренира и вентилира максиларни синус преко свог природног ушћа, док се пут нагоре наставља у фронтални рецесус (*recessus frontalis*), преко кога се дренира фронтални синус. Позади, етмоидна була може бити наслоњена на базалну плочицу средње носне шкољке, или од ње одвојена, те се између њих налази уски простор, који се зове латерални синус (*sinus lateralis*). Була може бити припојена и за базу лобање, када гради задњи зид фронталног рецесуса. Уколико се упали слузокожа која изнутра облаже булу, може се појавити слузаво-гнојава секреција. Уколико запаљење пређе у хронични стадијум, може доћи до формирања полипа у њеној унутрашњости. У око 8-10% случајева, етмоидна була може бити апластична, а на месту ње тада се налази коштаном задебљање. Фронтални рецесус је назив који се данас користи уместо назива назофронтални дуктус. Заиста, тај простор и није облика цеви, него је у облику левка. Налази се у предњем и горњем делу средњег носног ходника (152). Задњи етмоид је већи простор од предњег етмоида и има више ћелија од њега. Отвара се у горњем носном ходнику. Битан хируршко-анатомски детаљ је сфеноетмоидални рецесус (*recessus sphenoidalis*), који се налази медијално од горње носне шкољке, а управо је у том пределу ушће сфеноидалног синуса. Задња ћелија етмоида је понекад смештена дубље и латералније од сфеноида и тај простор се зове Онодијева ћелија (*Onodi cell*). Важно је познавати ову анатомску варијацију, јер кроз њу пролази оптички нерв, који може бити дехисцентан, што се може наћи у око 6% индоевропске популације, па је могуће његово оштећење током хируршког захвата. Етмоидне ћелије могу пнеуматизовати дно орбите, односно кров максиларног синуса. Такав пнеуматски простор се зове Халерова ћелија

(Haller cell). У око 70% случајева, ова ћелија потиче од предњег, а у око 30% случајева од задњег етмоида. Сфеноидни синус је шупљина смештена иза етмоида и углавном се отвара у сфеноетмоидни рецесус. За хирурге је значајна због анатомских односа тог синуса и оптичког нерва и унутрашње каротидне артерије, који се налазе уз латерални зид синуса. Међутим, дешава се да је кост зида сфеноидног синуса према тим структурама веома танка или не постоји, па говоримо о дехисценцији канала оптичког живца или унутрашње каротидне артерије, што је забележено у више од 25% случајева (153-156).

Функционална ендоскопска синусна хирургија (FESS) представља најприхватљивију и данас најраширенију технику хируршког лечења носно-синусне полипозе. Ендоскопски приступ обезбеђује добру прегледност и видљивост дубоких структура, уз минималну инвазивност. Ова врста хирургије се зове функционалном, јер уз најмање могуће одстрањење ткива омогућава очување функције носа и параназалних синуса, одржавање процеса нормалне дренаже и вентилације синуса. Предуслов за добру визуализацију и оријентацију у оперативном пољу је деконгестија и анемизације слузокоже носа/параназалних синуса. То се постиже преоперативном применом антибиотика, како би се ублажили локални знаци хроничног запаљеног процеса. С обзиром да се ендоскопске операције носа и параназалних синуса углавном врше у условима опште ендотрахеалне анестезије, за хирурге је веома важно одржавати успаваног пацијента у стању контролисаних хипотензије, што се постиже избором најпогодније комбинације општих анестетика. Међутим, пре започињања хируршке интервенције, неопходно је постићи и локалну анемизацију слузокоже, најбоље комадићима газе натопљеним 1%-тним раствором кокаина и адреналина у разблажењу 1:100000. Од ендоскопске хируршке технике користе се ендоскопи са различитим угловима посматрања: 0°, 30°, 45° и 70°. Принципи и поступци у ендоскопској хирургији параназалних синуса су углавном стандардизовани. Операција почиње отварањем остиомааталног комплекса. Уколико се ради о проширеној носној полипози, прво се одстрањују велике полипозне масе из заједничког носног ходника. Такође, уколико изражена деформација носне преграде или велика булозно измењена средња носна шкољка ометају приступ ОМС-у, прво се хируршки решавају ове анатомске аномалије. Отварање ОМС-а почиње тзв. унцинектомијом (одстрањењем сабљастог наставка). Након унцинектомије, постаје

видљива унутрашњост ОМС-а, као и највећа предња етмоидна ћелија – етмоидна була. Уколико је носна полипоза ограничена само на ОМС, понекад се само отварањем, пражњењем и уклањањем зидова етмоидне буле, завршава операција. Међутим, најчешће је потребно наставити операцију проласком у задње етмоидалне ћелије кроз базалну плочицу средње носне шкољке. Углавном је потребно проширити природно ушће максиларног синуса и савијеним хваталкама одстранити полипозне масе и патолошки измењену слузокожу из шупљине синуса. Када је захваћен фронтални синус, потребно је очистити фронтални рецесус. У носно-синусној полипози је сфеноидни синус ретко захваћен патолошким процесом, па је често довољно урадити сфеноидотомију, односно отварање и проширење природног ушћа сфеноидног синуса. Стандардни инструментаријум за ендоскопску хирургију носа и параназалних синуса обухвата српасте ножић за унцинектомију, разне врсте хваталица за уклањање полипозних маса и патолошки измењене слузокоже, као и снажних хваталица за проширење коштаног отвора и одстрањивање коштаног делова. Део класичног инструментаријума за ендоскопску хирургију синуса је приказан на слици 5.



Слика 5. Део класичног инструментаријума за функционалну ендоскопску хирургију параназалних синуса

Ефекти хируршког лечења носне полипозе тешко се могу проценити према критеријума медицине засноване на доказима (*Evidence based medicine*). Основни разлог је тај што пацијенте који су кандидати за хируршко лечење није могуће рандомизовати и контролисати плацебом. С обзиром да сама операција има плацебо ефекат, у контролну групу би требало уврстити оне са „плацебо операцијом“, тј. оне код којих није ништа урађено, што са етичког становишта није прихватљиво. Велики број студија је омогућио системску анализу објављених резултата, па се дошло до закључка да постоји повољан ефекат хируршког лечења, након 3, 12 и 36 месеци постоперативно, без обзира на ширину хируршке интервенције, као и да је повољнији ефекат у пацијената који су лечени од носне

полипозе него у оних који су оперисани због хроничног риносинуситиса без носних полипа. Студија која је укључила укупно 118 пацијената са носном полипозом, показала је позитиван ефекат операције, док су се компликације појавиле у мање од 1% случајева, а потреба за реоперацијом у наредне три године само у 10% случајева (157). Друго истраживање је спроведено као проспективна рандомизована студија поређења ефеката медикаментног и хируршког лечења хроничног риносинуситиса. Резултати ове студије су показали практично исте ефекте након обе врсте лечења, мада је налаз акустичке ринометрије био бољи у групи након хируршког лечења. Недостатак овог истраживања је чињеница да су укључени сви пацијенти са хроничним синуситисом, а не само они са носном полипозом (158).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви истраживања

1. Испитати да ли и на који начин удруженост алергијског ринитиса са носном полипозом утиче на клиничке ефекте дуготрајне, нискодозиране терапије кларитромицином.
2. Испитати да ли и на који начин алергија утиче на имуномодулацијске ефекте примене кларитромицина у лечењу носне полипозе.
3. Проценити ефекте преоперативне примене кларитромицина у лечењу носно-синусне полипозе.
4. Испитати да ли преоперативно лечење кларитромицином успорава раст носних полипа након хируршке терапије.

Хипотезе истраживања

1. Дуготрајна, нискодозирана терапија кларитромицином побољшава симптоме носне полипозе и код неалергичних и код алергичних пацијената са носном полипозом.
2. Примена кларитромицина смањује величину носних полипа и у алергичних и у неалергичних пацијената са носном полипозом.
3. Примена кларитромицина показује боље клиничке ефекте у групи неалергичних пацијената са носном полипозом.
4. Терапија кларитромицином значајно редукује концентрације хемокина IL-8 у носном секрету у обе групе испитаника, мада је та разлика статистички значајнија у групи неалергичних болесника.
5. Лечење кларитромицином снижава концентрације проинфламаторних *Th1* цитокина TNF- α и IL-1 β у носном секрету у обе групе испитаника, мада је разлика статистички значајнија у групи неалергичних испитаника.

6. Дуготрајна, нискодозирана терапија кларитромицином не утиче на концентрације *Th2* проинфламаторних цитокина (IL-4, IL-5 и IL-6).
7. Лечење кларитромицином има слабије ефекте у пацијената са израженијом еозинофилном инфилтрацијом ткива полипа.
8. Хируршко лечење носне полипозе има боље ефекте него лечење искључивом пероралном применом кларитромицина.
9. Преоперативна примена кларитромицина значајно успорава поновни раст носних полипа након хируршког лечења.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1 Дизајн студије

Истраживање је дизајнирано као проспективна, кохортна, клиничка опсервациона студија.

3.2 Испитаници

У студију је било укључено укупно осамдесеторо болесника са носном полипозом, 42-оје неалергичних и 38-оро алергичних. Истраживање је спроведено у периоду 01. мај 2010.-01. мај 2013. године, у Институту за медицинска истраживања и Клиници за оториноларингологију Војномедицинске академије, према одредбама Декларација из Хелсинкија, а на основу одобрења Етичког одбора Војномедицинске академије од 28.04.2010.год.

Основни критеријум за укључење у студију је био дијагноза носно-синусне полипозе, а критеријум за разврставање по групама су били присуство/одсуство преосетљивости на стандардне инхалационе алергене, као и начин лечења. Наиме, у прву групу су били укључени болесници са носном полипозом који су примарно лечени кларитромицином, а накнадно оперисани, док су у другој групи били само болесници који су били на хируршком лечењу. Дијагноза носне полипозе, која представља компликовану форму хроничног риносинуситиса, била је постављена на основу анамнезе, клиничке слике, основног физикалног прегледа (предње и задње риноскопије), ендоскопије носа и компјутеризоване томографије (СТ) параназалних синуса урађене у короналним и аксијалним пресецима, а у складу са важећим Водичем који је објавило Европско ринолошко удружење (*European Rhinologic Society*) (3). Носна полипоза је дефинисана као запаљење слузокоже носа и параназалних синуса, карактерисано са два или више симптома, међу којима су осећај запушености носа и секреција из носа \pm осећај бола или притиска у пределу лица, \pm смањење или губитак осећаја мириса или ендоскопски налаз полипа у носу и/или слузаво-гнојавог секрета у средњем носном ходнику и/или отока

слузокоже примарно у средњем носном ходнику, и/или промене на СТ-у које показују оток слузокоже остиомеаталног комплекса и/или засенчења шупљина параназалних синуса у периоду дужем од 12 недеља (3).

Критеријуми за искључивање из студије су били: опструкција доњих дисајних путева, бронхијална астма, преосетљивост на нестероидне антиинфламаторне аналгетике, антрохоанални полипи, цистична фиброза, примарна цилијарна дискинезија, системске болести везивног ткива, акутне респираторне инфекције, лечење системским и интраназалним кортикостероидима, антибиотицима и антихистаминицима у периоду унутар три недеље пре започињања клиничке студије.

3.3 Тестирање на алергије

Било је спроведено код свих испитаника и то на 18 стандардних инхалационих алергена: *Alternaria alternata*, *Artemisia vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*, бубашваба, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum*, *Cupressus arizonica*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, епител мачке, епител пса, *Olea europaea*, *Parietaria judaica*, *Penicillium notatum*, *Plantago lanceolata*, *Platanus acerifolia*, полен корова, *Salsola kali*). Резултат теста је био сматран позитивним уколико је најмање једна од индурација на површини коже била минимално за 3 mm већег пречника у односу на негативну контролу.

3.4 Лечење кларитромицином

У групи болесника који су били лечени кларитромицином, сваки од испитаника је добијао по једну дневну дозу кларитромицина од 500 mg током осам недеља. Никаква друга медикаментна терапија није била коришћена током студије. Критеријуми за искључивање из дуготрајне, нискодозиране терапије кларитромицином су били: трудноћа, дојење, преосетљивост на макролидне антибиотике, млађи од 18 година, поремећаји функције јетре и дигестивног система.

3.5 Хируршко лечење

Било је примењено код свих пацијената код којих је, након лечења кларитромицином било установљено присуство полипа у носу. У другој групи испитаника, ово је био једини начин лечења. Примењена је метода функционалне ендоскопске синусне хирургије (*Functional endoscopic sinus surgery* – FESS), а у оквиру ње хируршка техника ендоскопска етмоидектомија. Све пацијенте је оперисао исти хирург и код свих је био бити примењен исти хируршки поступак. Увођење болесника у општу ендотрахеалну анестезију и постизање контролисане хипотензије вршено је применом две комбинације анестетика, у зависности од тренутне доступности истих у установи. У обе комбинације кренуло се са применом ремифентанила у дози од 3 ng/ml. У првој комбинацији, након постизања наведене концентрације ремифентанила у крвној плазми, био је примењен севофлуран (2,0 mg/kg), док је у другој комбинацији примењиван пропофол (иницијална жељена концентрација у плазми 4,0 µg/ml). Током индукције су пацијенти били вентилирани 100%-тним кисеоником. Након губитка пупиларног рефлекса и могућности вербалне комуникације, сви пацијенти су добијали рокуронијум у дози од 0,7 mg/kg, у циљу изазивања мишићне релаксације. Деконгестија слузокоже носне шупљине била је постигнута комадићима вате, натопљеним 1%-тним раствором кокаина са адреналином у разблажењу 1:100 000. Средња носна шкољка је била медијализована-померена ка носном септуму. Након уклањања већих полипозних маса из заједничког носног ходника, структуре средњег носног ходника су прегледане применом ригидних ендоскопа, са угловима посматрања од 0° и 30°. Прво су бити уклањани полипи из средњег носног ходника. Након вертикалног засецања сабљастог наставка (*processus uncinatus*), исти је био одстрањиван применом Блекслијевог (*Blakesley-type*) форцепса. Након овако урађене инфундибулотомиије, одстрањиван је патолошки садржај из инфундибулума, који се углавном састојао од малих полипа и хипертрофичне слузокоже. Применом истог инструмента била је отворана и одстрањивана етмоидна була (*bulla ethmoidalis*) – хируршки поступак булектомија. На тај начин су били одстрањивани полипи из предњег етмоида, као и патолошки садржај из фронталног рецесуса (*recessus frontalis*). Након отварања базалне плочице (*lamina basalis*), омогућен је приступ задњем етмоиду, одакле је такође био одстрањиван патолошки садржај. Ушће максиларног синуса је прегледано

употребом ригидног ендоскопа под углом од 30° и 45°. Уколико су постојала сужења максиларног ушћа, иста су била хируршки одстрањена, као и патолошки садржај из синуса. Исти је поступак био примењиван и на другој страни носне шупљине. Након тога је у сваки од средњих носних ходника био постављен по један мали тампон, направљен од малог прста рукавице, напуњен комадом сунђера (*Mikulitz* – еви тампони). У циљу превенције бактеријских инфекција, пацијенти су током 7 дана након операције добијали амоксицилин-клавуланат у дози од 1000 mg, два пута на дан. Алергични на пеницилин су добијали током 7 дана рокситромицин у дози од 150 mg, два пута дневно или кларитромицин од 500 mg, два пута на дан, током седам дана. Тампони су бити уклањани из носа након 5 дана. У постоперативном периоду, у циљу бржег опоравка слузокоже, сви пацијенти су користили физиолошки раствор, који је укапаван у нос 4–5 пута на дан, у трајању од месец дана.

3.6 Контроле након хируршког лечења

Сви оперисани испитаници су били амбулантно контролисани на свака 2-3 месеца. Направљена су два пресека у праћењу болесника, након 6 и након 12 месеци, када су им били урађени ендоскопски прегледи носа. На основу ендоскопских налаза, процењивано је да ли полипи уопште постоје, а уколико су присутни, у ком се стадијуму налазе (за процену величине полипа објашњење се налази у даљем тексту).

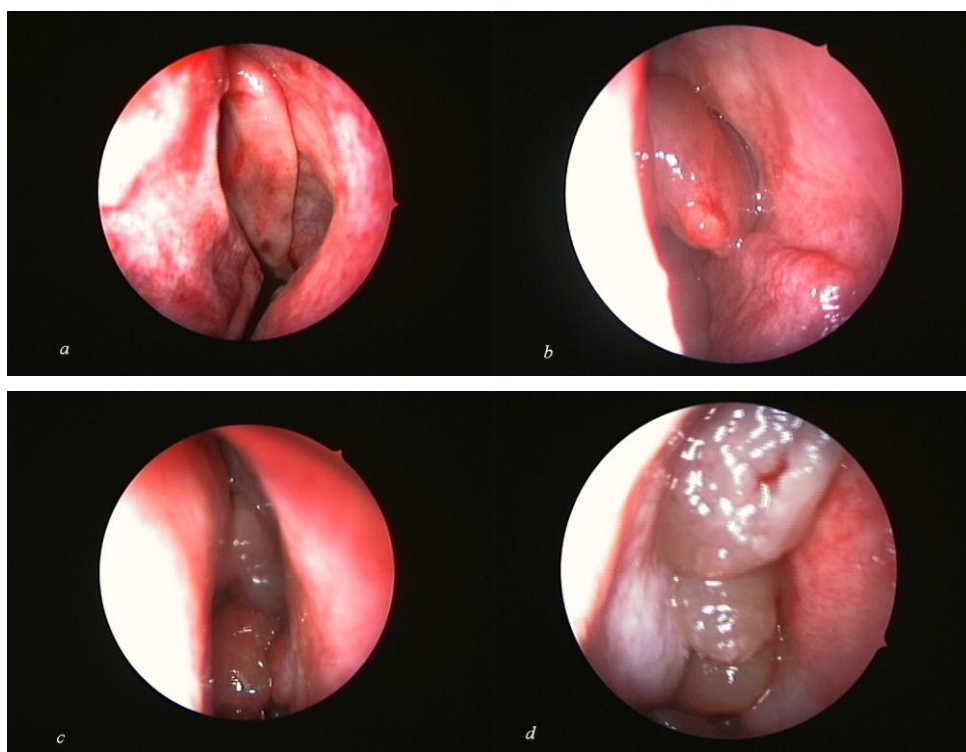
3.7 Процене ефеката лечења

Носни симптом скор

Од сваког од испитаника било је тражено да процени тежину својих симптома удружених са носном полипозом (носна опструкција, ослабљено чуло мириса, секреција из носа, свраб у носу, кијање) на дан укључења у студију и унутар седам дана након лечења кларитромицином, односно након хируршког лечења и да их класификује, методом по *Tsicopoulos*-у и сар. (159). Класификовање је вршено на следећи начин: 0 за одсуство симптома, 1 за лакше симптоме, 2 за средње тешке симптоме и 3 за тешке симптоме. Максимални носни симптом скор био је 15.

Ендоскопски скор

Ендоскопски преглед носа је рађен у седећем положају, уз употребу ригидног ендоскопа 0° и 30° (*Storz, Tuttlingen, Germany*) и то од стране истог лекара ринолога. Деконгестивне капи и анестетици нису били употребљавани. Ендоскопски налаз пре и унутар седам дана након лечења кларитромицином, односно након хируршког лечења, био је класификован методом по *Lildholdt*-у и сар. (160), односно методом по *Malm*-у и сар (161). Проширеност носне полипозе је класификована у односу на анатомске детаље у носној шупљини на четири степена: 0 = без полипозе, 1 = лакша полипоза (мали полипи који врхом не допиру до горње ивице доње носне шкољке), 2 = средње тешка полипоза (полипи средње величине који допиру до растојања између горње и доње ивице доње носне шкољке), 3 = тешка полипоза (велики полипи који врхом допиру испод нивоа доње ивице доње носне шкољке) (Слика 1). Максимални ендоскопски скор је био 6, посматрано обострано. Резултати лечења били су подељени на две категорије: *побољшање* и *без побољшања*. Под *побољшањем* је подразумевано смањење величине носних полипа за више од једног степена након лечења кларитромицином, односно након хируршке терапије, посматрано обострано.



Слика 6. Ендоскопски приказ леве носне шупљине. Величина носних полипа је класификована у 4 степена, у односу на анатомске детаље: а) 0 – стање без носних полипа, б) 1 – носна полипоза лакшег степена (мали носни полипи не досежу до горње границе доње носне шкољке), ц) 2 – носна полипоза средње тешког степена (полипи досежу до нивоа између горње и доње границе доње носне шкољке), д) 3 – носна полипоза тешког степена (полипи прелазе доњу границу доње носне шкољке).

Узорковање носног секрета и обрада узорака

Узорци носног секрета су узимани од сваког испитаника који су били на антибиотском лечењу пре и унутар седам дана након завршетка лечења кларитромицином, применом апсорпционе технике (93, 94, 162). Дрвени штапићи са ватом на врху су урађани у носни секрет у непосредној близини средњег носног ходника током 60 секунди, колико је потребно да се комадић вате у потпуности натопи секретом (Слика 2).



Слика 7. Апсорпциона техника узорковања носног секрета.

Затим је сваки комадић вате са секретом урођен појединачно у *Eppendorf* епрувету, у којој је био присутан по 1 ml „трансфер медијума“ (фосфатно пуферисани физиолошки раствор са 50 микрограма/милилитру ($\mu\text{g/ml}$) гентамицина, 340 $\mu\text{g/ml}$ пеницилина G и 500 $\mu\text{g/ml}$ фунгизона), током 30 минута, колико је потребно за дифузију цитокина/хемокина у „трансфер медијум“. Затим су узорци бити центрифуговани на 1000 јединица Земљине теже (g) током 10 минута, како би дошло до одвајања супернатанта од ћелијског талога. Након тога су супернатанти бити замрзнути на -70°C и чувани до детекције медијатора. Након што се узорци носног секрета одмрзну, врши се припрема за мерење концентрација цитокина/хемокина на следећи начин (163, 164):

1. Узорци носног секрета (одмрзнути супернатанти) су мешани са комерцијалним *flow*-цитометријским китом. Кит се састоји од смеше перлица од полистирола, које су обложене моноклонским антителом које специфично реагује са одговарајућим медијатором који се мери. Уколико је, као у нашој студији, кит предвиђен за мерење концентрације 11 различитих медијатора, то је значило да је представљао смесу 11 субпопулација перлица, од којих је свака субпопулација била специфична за одговарајући цитокин/хемокин. Нова смеша антиген-антитело је инкубирана један сат на собној температури (18–25°C).
2. Смеси су додавана секундарна антитела, обележена биотином, која су специфично везивана за сваки од молекула одговарајућег медијатора, који је већ реаговао са примарним антителом на перлицама. Ова инкубација је трајала 2 сата на температури од 18° до 25°C.
3. Описаној смеси је додаван раствор стрептавидин-фикоеритина, који се састојао од моноклонских антитела обележених флуорохромом, а која се специфично везују за биотин-коњуговано антитело. Инкубација је трајала 1 сат на температури од 18° до 25°C.
4. Смеса је центрифована два пута по 5 минута на 200 g. Након тога је била припремљена за проточну цитометрију.

Мерење концентрација цитокина

Концентрације *Th1* цитокина IL-2, IL-12 и IFN- γ , *Th2* цитокина IL-4, IL-5 и IL-6, проинфламаторних цитокина TNF- α , TNF- β , IL-1 β , антиинфламаторног цитокина IL-10, и хемокина IL-8 биле су мерене у сваком од узорака носног секрета методом проточне цитофлуориметрије (*flow-cytometry*), заснованом на примени перлица од полистирола (*bead-based multiple analyte detection*), обложених моноклонским антителима, уз коришћење комерцијалног *flow* цитометријског кита (*Flow Cytomix, Bender MedSystems, USA*) на апарату проточном цитофлуориметру (*Beckman Coulter XL-MCL, USA*), који је био повезан са *BMS Flow Cytomix Pro 2.2 Software*-ом. Проточна цитометрија је квантитативна метода која нам омогућава да на веома прецизан начин одредимо концентрације медијатора имунског одговора у носном секрету. Она се најједноставније може дефинисати као одређивање карактеристика ћелија у протоку. Један од основних принципа ове методе је сортирање ћелија. То је одвајање ћелија у протоку на основу њихових

имунских својстава. То је, заправо, флуоресценцом вођено ћелијско сортирање. Проточном цитометријом је могуће одредити концентрације различитих протеинских молекула који су или испољени на површини ћелијске мембране или се налазе у цитоплазми ћелија (163). Међутим, у нашем истраживању су мерене концентрације већ излучених молекула медијатора у носном секрету. Зато смо у те сврхе користили посебну методу у оквиру проточне цитометрије – мерење концентрација већег броја медијатора уз помоћ полистиролских перлица (164). Концентрације цитокина/хемокина мерене су у посебном апарату – проточном цитометру. То је апарат који детектује флуоресценцу сваке од полистиролских перлица за коју је везан одговарајући медијатор. Својим *software*-ом он је прорачунавао укупан број перлица које су флуоресцирале на исти начин и тако одређивао интензитет сигнала (средњег логаритма интензитета флуоресценце) који је конвертован у вредност концентрације одговарајућег цитокина, изражену у пикограмима/милилитру (pg/ml). Проточни цитометар је тзв. мултипараметарски анализатор, јер се његовом употребом могу мерити концентрације чак до 20 медијатора у истом узорку (164). То се може објаснити чињеницом да се у једном *flow*-цитометријском киту комбинују полистиролске перлице различитих димензија, а означене флуорохромним обележивачима (бојама) различитих интензитета отпуштања фотона. То се одражава на интензитет крајњег сигнала, који се конвертује у концентрацију одговарајућег медијатора. Након што се смеша разлије у тзв. вибрирајућу проточну комору, обележене перлице улазе у ток. На једном месту се комора сужава у канал, ширине дијаметра једне обележене перлице. У једној тачки свака од усмерених перлица наилази на ласерски сноп, чија је таласна дужина 690 нанометара. Када ласер погоди специфичну боју којом је обележен молекул стрептавидин-фикоеритина, он побуди електроне, који прелазе на више орбите. Након изласка из снопа, електрони се враћају у претходне орбите и тада емитују фотонски сноп, који региструје фотодетектор апарата (163, 164). Интензитет фотонског сигнала је директно пропорционалан концентрацији мереног медијатора у смеси (163, 164). За сваки од цитокина/хемокина *software* одређује одговарајућу стандардну криву, којој су на апсциси вредности концентрације цитокина, а на ординати вредности интензитета детектованог сигнала. Концентрација медијатора измереног у узорку се бележе у односу на стандардну криву (164). Праг детекције за сваки од испитиваних медијатора зависи од типа апарата

проточног цитометра, као и од *flow* цитометријског кита који се користи за мерење (164). Једна од основних карактеристика проточне цитометрије је репродуцибилност методе. То значи да се у било којој другој лабораторији, применом исте технике узорковања носног секрета, коришћењем истог апарата и употребом истих реагенаса за обраду узорака, могу добити исти или бар приближно исти резултати. Разликујемо *intra-assay* и *inter-assay* репродуцибилност методе. *Intra-assay* репродуцибилност или репродуцибилност унутар једног испитивања се прати кроз три независна експеримента. На основу њих се одређује средњи *intra-assay* коефицијент варијације за сваки од испитиваних медијатора. *Inter-assay* или *assay-to-assay* репродуцибилност је репродуцибилност између различитих испитивања, а унутар једне лабораторије. Она се, такође, прати кроз три независна експеримента, након чега се одређује средњи *inter-assay* коефицијент варијације за сваки од медијатора (164). Вредности прага детекције за медијаторе који су мерени у нашој студији, максималне вредности концентрација које се могу измерити и вредности *intra-assay* коефицијената варијације за сваки од медијатора, приказани су у Табели 1.

Табела 1.

Вредности прага детекције за сваки од цитокина/хемокина, максималне мерљиве вредности и коефицијент варијације.

Медијатор	Праг детекције	Максимална вредност	Коефицијент варијације
TNF- α	22 pg/ml	17.000 pg/ml	8%
TNF- β	32 pg/ml	17.000 pg/ml	8%
IL-1 β	17 pg/ml	11.000 pg/ml	5%
IL-2	28 pg/ml	11.000 pg/ml	6%
IL-4	20 pg/ml	11.000 pg/ml	7%
IL-5	30 pg/ml	12.000 pg/ml	3%
IL-6	21 pg/ml	11.000 pg/ml	2%
IL-8	13 pg/ml	10.500 pg/ml	2%
IL-10	20 pg/ml	11.000 pg/ml	2%
IL-12	15 pg/ml	2.300 pg/ml	5%
IFN- γ	8 pg/ml	11.000 pg/ml	2%

Број еозинофила у узорцима ткива носних полипа

Узорци ткива носних полипа су узимани од свих испитаника код којих су, након лечења кларитромицином, полипи били нађени ендоскопским прегледом. Такође, узорци ткива носних полипа били су узимани и свим пацијентима који су били искључиво хируршки лечени. Узорци полипа су били фиксирани у 10%-тном формалину, урођени у парафин, сечени микротомом на комадиће дебљине 5 микрометара и бојени хематоксилин-еозин техником. Патохистолошка анализа је рађена на дигиталном оптичком микроскопу (*Nikon Coolscope*), повезаном са компјутеризованим системом за анализе слика пресека ткива, уз коришћење *Image J software*-а. Еозинофили су били бројани при увећању од 400 x. Поља посматрања су била оријентисана целом дужином уз епителијалну базалну мембрану. Да би се одредио средњи број еозинофила, било је прегледано 10 случајно изабраних поља на сваком од пресека ткива. Еозинофили су били бројани на сваком од пресека, одвојено у епителу и ламини проприји, након чега је био одређиван њихов средњи број.

Праћење нежељених дејстава кларитромицина

Била су праћена и бележена сва нежељена дејства примењеног лека, укључујућу мучнину, дијареју, метални укус у устима, осипе по кожи, притисак испод десног ребарног лука и др. Непосредно пре примене кларитромицина, на крају првог и на крају другог месеца, свим пацијентима су рађене анализе крви, са посебним освртом на крвну слику и индикаторе функције јетре (*AST, ALT, ALP, LDH*). Сваки испитаник код кога су уочени јако изражени симптоми или поремећаји у лабораторијским налазима био је искључен из студије.

Интраоперативне и постоперативне компликације хируршког лечења

Током сваке хируршке интервенције био је процењен интензитет крварења и то у односу на налаз у носној шупљини (величина полипа, присуство анатомских варијација носног септума и латералног зида носне шупљине, слузаво-гнојави секрет као знак бактеријске

инфекције, оток и црвенило слузокоже носа као знак запаљења) као и у односу на примењену комбинацију два главна анестетика (севофлуран/ремифентанил или пропофол/ремифентанил) односно на степен постизања контролисане хипотензије. Такође, бележено је присуство компликација у постоперативном периоду, и то: крварење, слузавогнојава секреција из носа, настанак прираслица између оштећених површина слузокоже као и риноликвореја.

3.8 Снага студије и величина узорка

Снага студије је требала да буде минимално 80%, а вероватноћа грешке првог типа (α) износила је 0,05. Значајност разлике између вредности процената болесника који ће након 12 месеци од завршене терапије, на основу објективног клиничког налаза (ендоскопског налаза) испољити појаву полипа у носу, утврђена је применом χ^2 теста. Било је процењено да ће у групи пацијената који су били само хируршки лечени, 12 месеци након лечења, полипи ендоскопски бити верификовани у око 60% испитаника. Полазећи од претпоставке да је очекивана разлика учесталости појаве полипа у носу између испитаника који су прво добијали кларитромицин, а затим бити оперисани и оних који су били само хируршки лечени требала да буде најмање 35%, произашло је да је потребан број испитаника требао да буде укупно 79. Дакле, у свакој испитиваној групи било је неопходно учешће 40 болесника. За процену броја испитаника у групама користили смо програм *G*Power* 3.1.2.

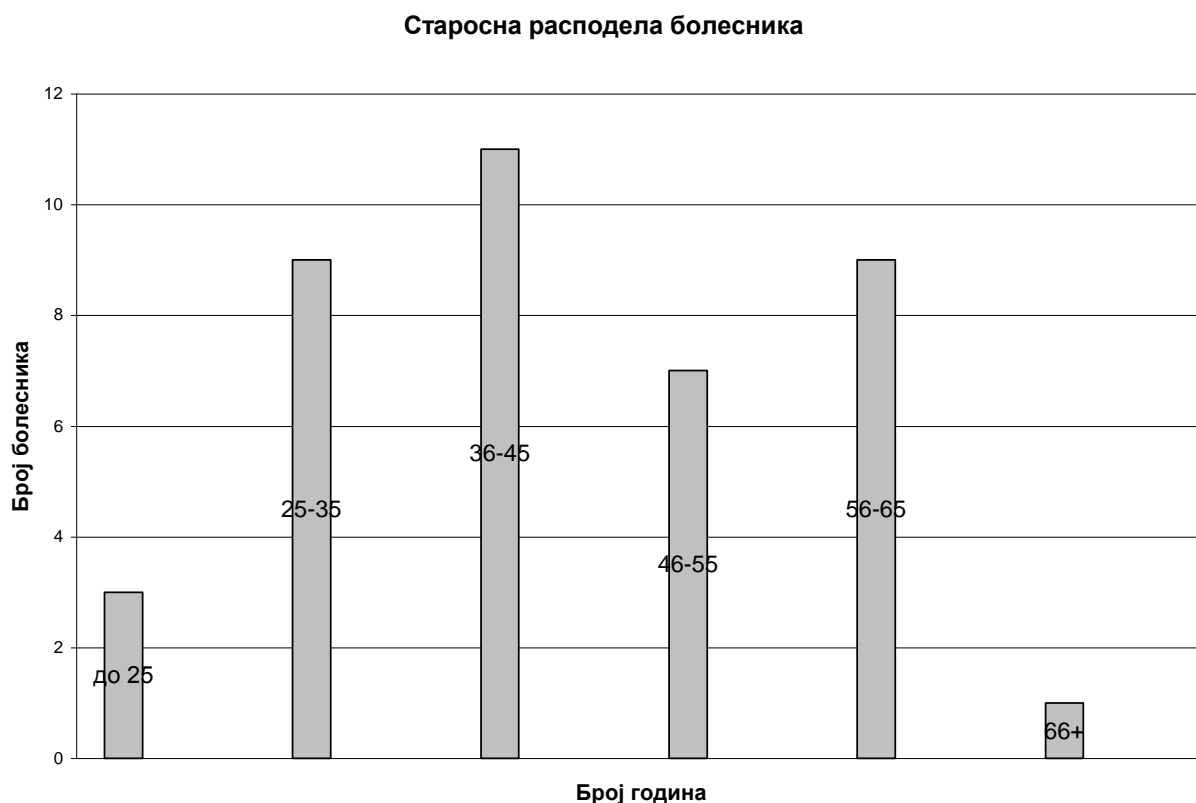
3.9 Статистичка обрада података

Парна поређења унутар група вршена су се коришћењем *t*-теста два узорка и *Wilcoxon*-овог теста. Поређења међу различитим групама вршена су применом непараметарског *Mann-Whitney U* теста, као и χ^2 теста. Разлике су сматране статистички значајним уколико је *p* био вредности мање или једнаке 0,05. За процену статистичке повезаности међу различитим параметрима коришћен је *Pearson*-ов тест корелације. Резултати су били представљени као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Сви статистички прорачуни били су урађени коришћењем *SPSS software*-а (*Statistical Package for the Social Sciences, version 11.0, SPSS Inc., Chicago, USA*).

4. РЕЗУЛТАТИ

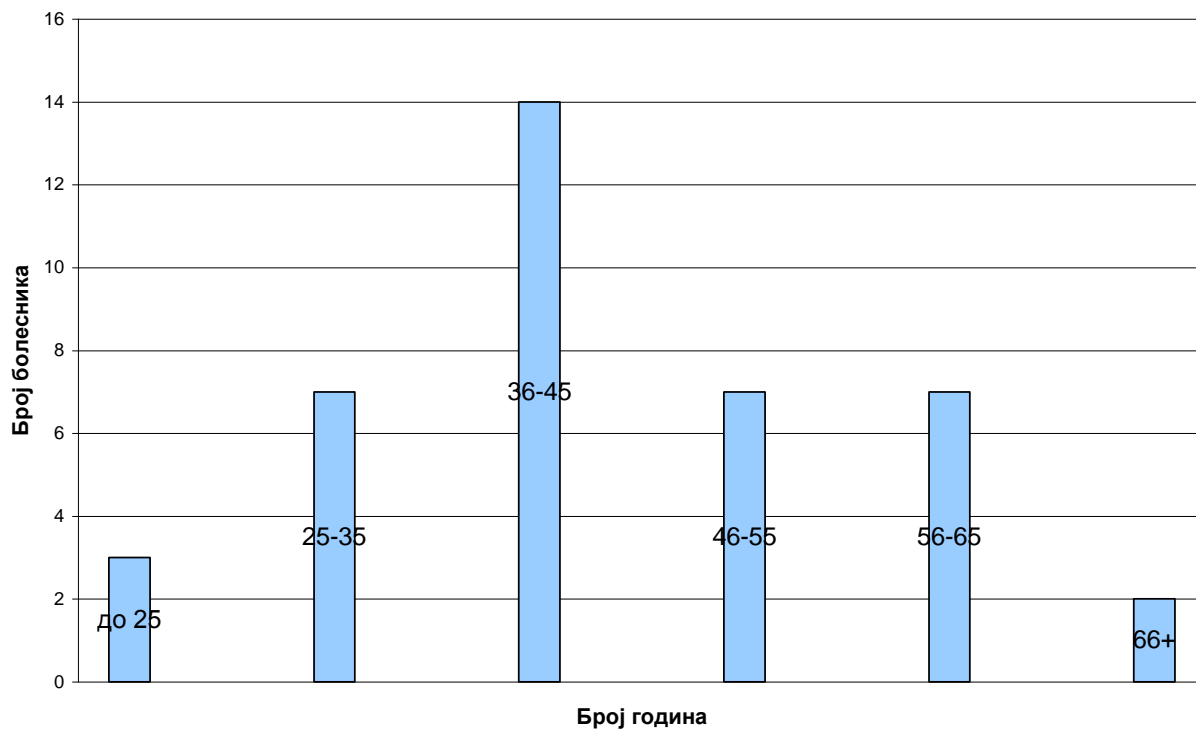
4.1 Основне карактеристике испитаника

У студију је укупно било укључено укупно 80-оро болесника са носном полипозом (42-оје неалергичних и 38-оро алергичних), подељених у две испитиване групе. Прву групу је чинило 40-оро болесника, који су преоперативно били лечени кларитромицином, док је другу групу чинило такође 40-оро болесника, који су били лечени искључиво применом функционалне ендоскопске синусне хирургије. На наредне две слике су приказане старосне расподеле болесника I групе (Слика 8) и II групе (Слика 9).



Слика 8. Старосна расподела болесника који су примарно били лечени кларитромицином.

Старосна расподела болесника



Слика 9. Старосна расподела болесника који су били искључиво хируршки лечени.

Најмлађи болесник у првој групи је имао 19 година, а најстарији 72 године. У другој групи је најмлађи болесник имао 21, а најстарији 74 године. Остале карактеристике болесника (просечна старост, полна дистрибуција, број алергичних и неалергичних болесника, почетни носни симптом скор и почетни ендоскопски скор), приказани су у Табели 2.

Табела 2.

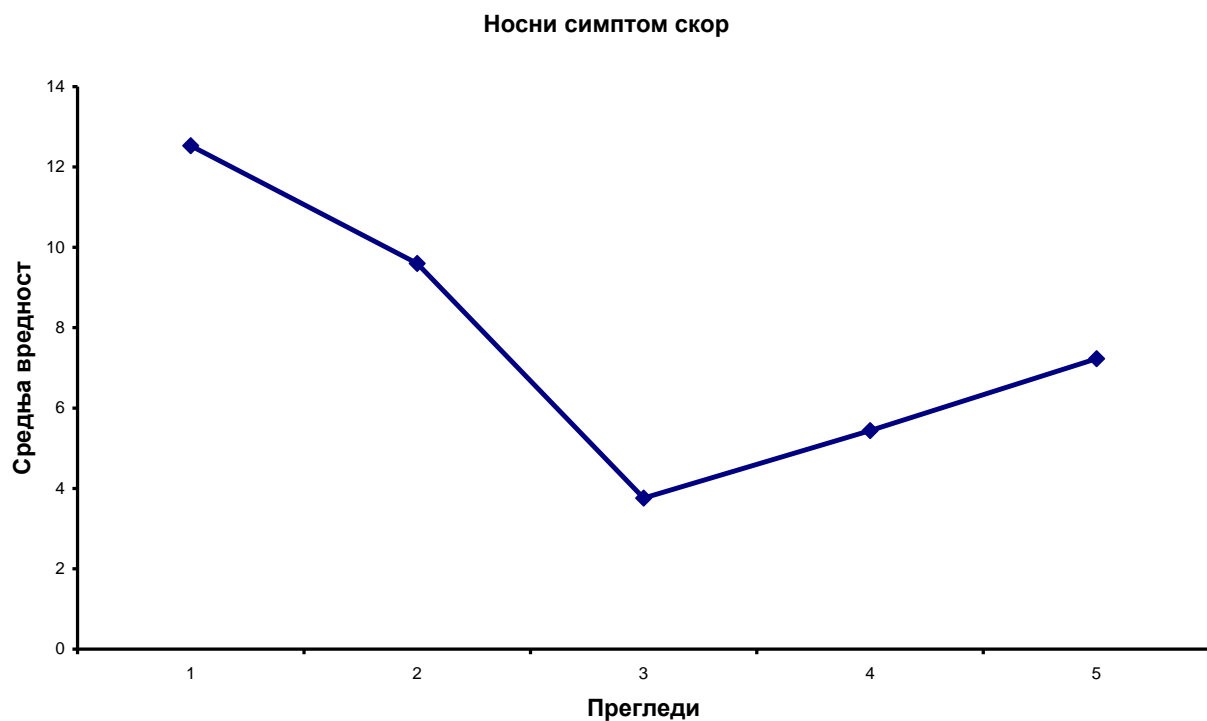
Карактеристике пацијената.

	Група 1	Група 2
Болесници	40	40
Просечна старост/године*	44,28±13,05	43,30±12,16
Мушкарци/жене	26/14	25/15
Неалергични/алергични	22/18	20/20
Носни симптом скор*	12,53±2,34	12,18±1,99
Ендоскопски скор*	5,08±0,97	4,78±0,86

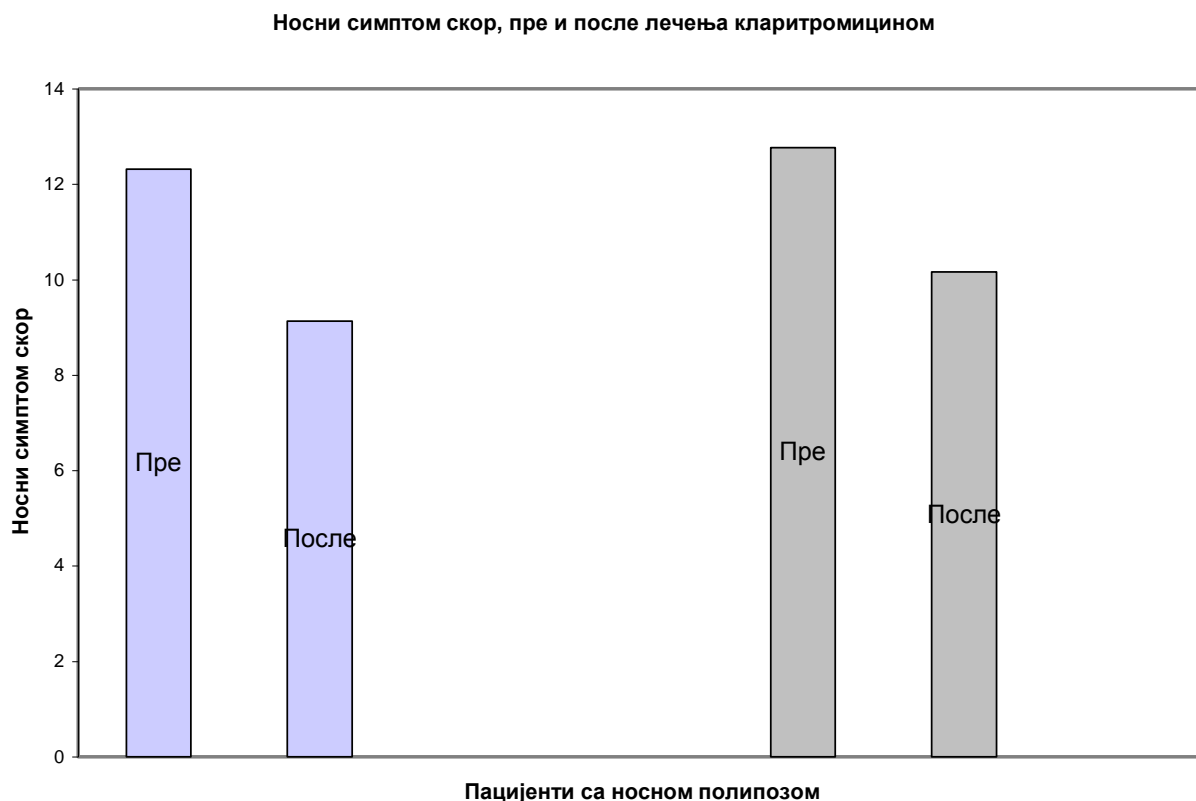
*средња вредност ±стандардна девијација

4.2 Симптоми

У групи пацијената преоперативно лечених кларитромицином, средња вредност носног симптом скорa је побољшана од 12,53±2,34 пре лечења до 9,60±4,24 након антибиотске терапије ($p<0,0001$). Нашли смо побољшање носног симптом скорa код укупно 25 (15 неалергичних и 10 алергичних) од 40 болесника. Процентуално изражено, побољшање симптома је било регистровано код 62,5% болесника. Након ендоскопског хируршког лечења, носни симптом скор је снижен на 3,76±1,30. Међутим, у постоперативном периоду, уочена је тенденција пораста носног симптом скорa од 5,44±2,57 након 6 месеци до 7,23±3,90 након 12 месеци (Слика 10). Када су болесници лечени кларитромицином класификовани на неалергичне и алергичне, добијени су слични резултати. Код неалергичних пацијената, носни симптом скор је побољшан од 12,32±2,34 пре лечења на 9,13±4,09 након лечења антибиотиком ($p<0,0001$). Код алергичних пацијената, средњи носни симптом скор је смањен након лечења кларитромицином са 12,77±2,76 на 10,16±3,46 ($p<0,0001$) (Слика 11).

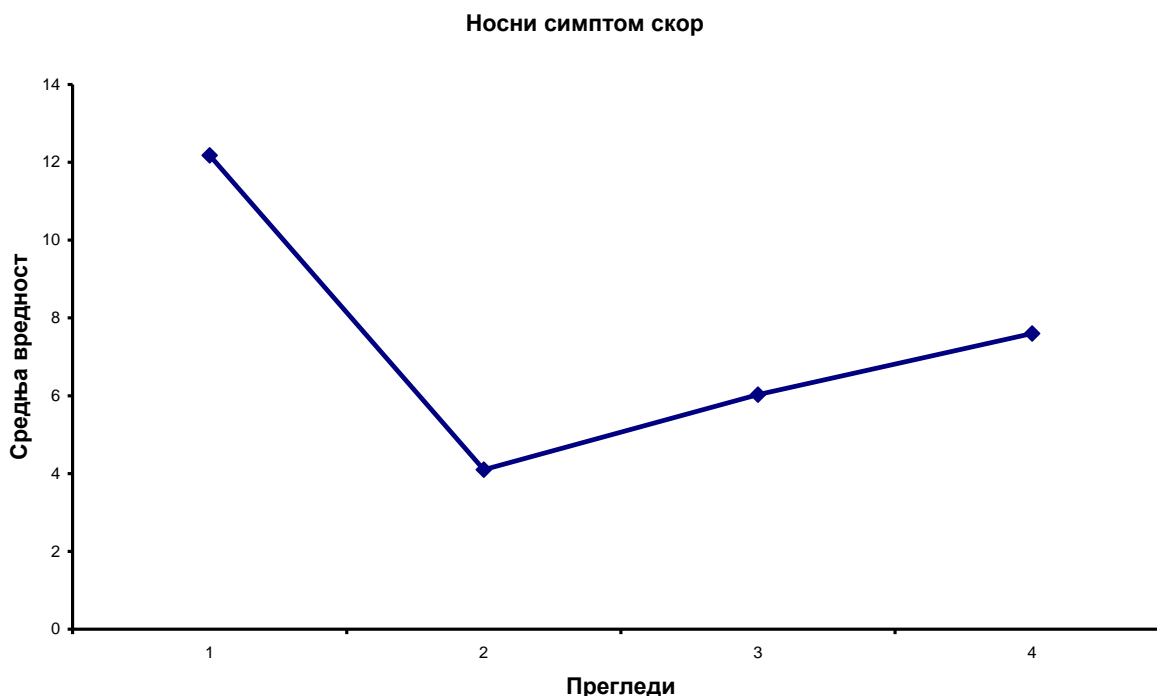


Слика 10. Средње вредности носног симптом скорa у групи болесника преоперативно лечених кларитромицином: пре антибиотске терапије (1), након антибиотске терапије (2), након хирушког лечења (3), 6 месеци након хирушког лечења (4), 12 месеци након хирушког лечења (5).



Слика 11. Носни симптом скор код неалергичних пацијената (плаво) и алергичних пацијената (сиво) са носном полипозом, пре и после примене кларитромицина.

У групи пацијената који су искључиво хируршки лечени, носни симптом скор је снижен са $12,18 \pm 1,99$ пре на $4,10 \pm 1,00$ након ендоскопског хируршког лечења ($p < 0,0001$). У периоду након хируршког лечења, носни симптом скор је растао од $6,03 \pm 2,18$ након 6 месеци до $7,60 \pm 4,02$ након 12 месеци (Слика 12).



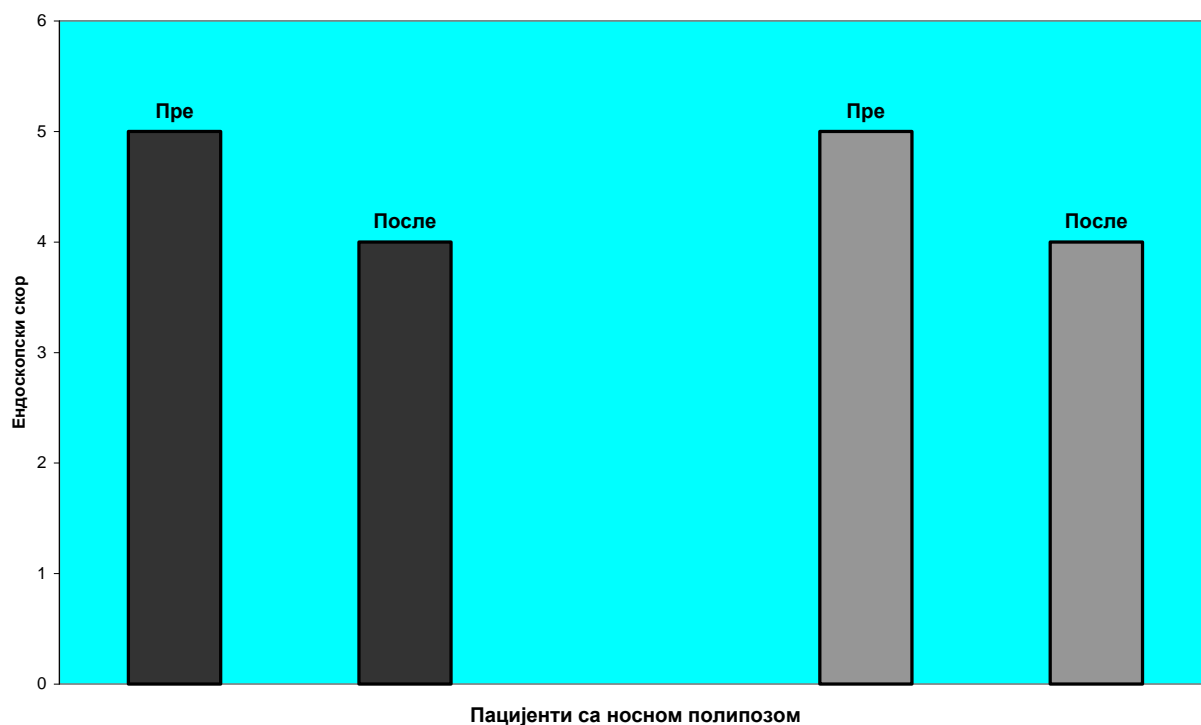
Слика 12. Средње вредности носног симптом скорa у групи искључиво хируршки лечених болесника: пре хируршког лечења (1), након хируршког лечења (2), 6 месеци након хируршког лечења (3), 12 месеци након хируршког лечења (4).

Није нађена статистички значајна разлика у носном симптом скору између неалергичних и алергичних пацијената у погледу одговора на оралну терапију кларитромицином ($p=0,352$), као и на хируршку терапију ($p=0,396$). Такође, у постоперативном периоду није нађена значајна разлика у погледу пораста вредности носног симптом скорa између неалергичних и алергичних пацијената, како у групи болесника преоперативно лечених кларитромицином ($p=0,778$), тако ни у групи искључиво хируршки лечених болесника ($p=0,063$).

Међутим, када смо упоредили разлике између носног симптом скорa у тачки пресека 12 месеци и у тачки пресека 6 месеци након хируршког лечења ($NSS_{t12}-NSS_{t6}$), нисмо нашли статистички значајну разлику између „кларитромицин-хирургија“ групе ($NSS_{t12}-NSS_{t6}=2,93\pm 2,63$) и „хирургија“ групе ($NSS_{t12}-NSS_{t6}=1,58\pm 3,66$) ($p=0,069$).

4.3 Ендоскопски налаз

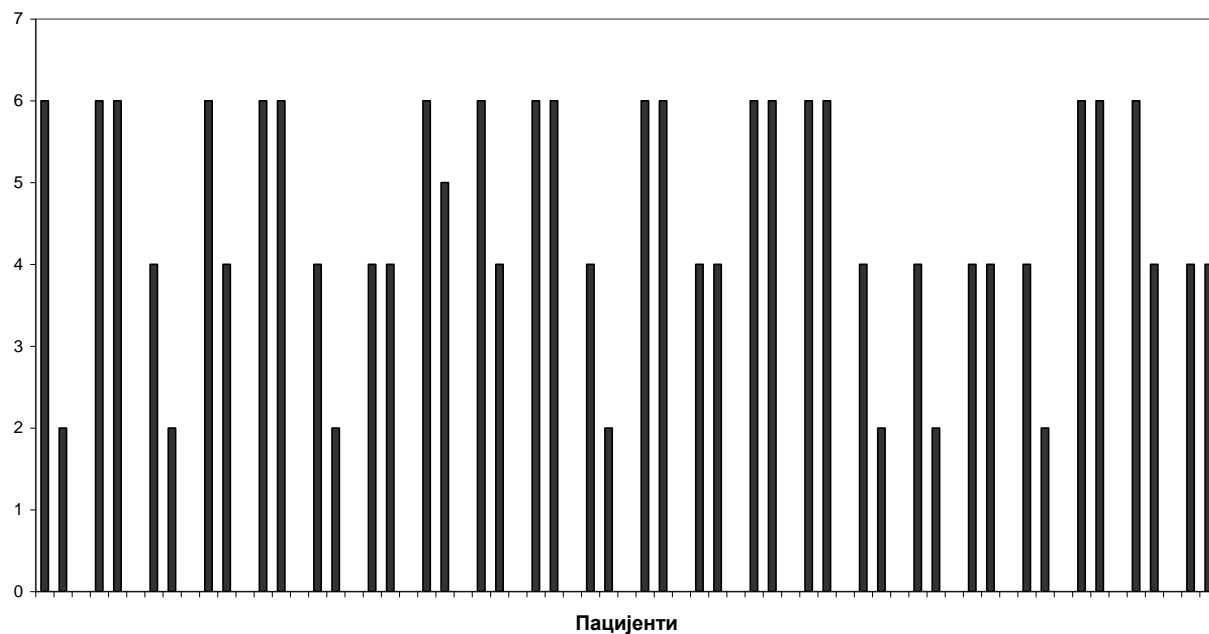
У групи пацијената преоперативно лечених кларитромицином, након антибиотске терапије, носни полипи различитих величина су ендоскопским прегледом нађени у свих 40-оро болесника. Међутим, смањење величине носних полипа је уочено код 19-оро пацијената (10-оро неалергичних и 9-оро алергичних), што је у процентима износило 47,5%. Средња вредност ендоскопског скорa је била смањена са $5,08 \pm 0,97$ пре на $4,03 \pm 1,70$ након антибиотске терапије ($p < 0,0001$). Када су пацијенти класификовани у односу на удруженост носне полипозе са алергијским ринитисом, код неалергичних пацијената је уочено смањење ендоскопског скорa са $5,09 \pm 1,02$ на $4,12 \pm 1,78$ ($p < 0,0001$). Алергични пацијенти су такође показали значајну редукацију величине носних полипа након лечења, са $5,05 \pm 1,01$ на $4,00 \pm 1,00$ ($p < 0,0001$) (Слика 13).



Слика 13. Средња вредност ендоскопског скорa код неалергичних (црно) и алергичних (сиво) болесника са носном полипозом, пре и након лечења кларитромицином.

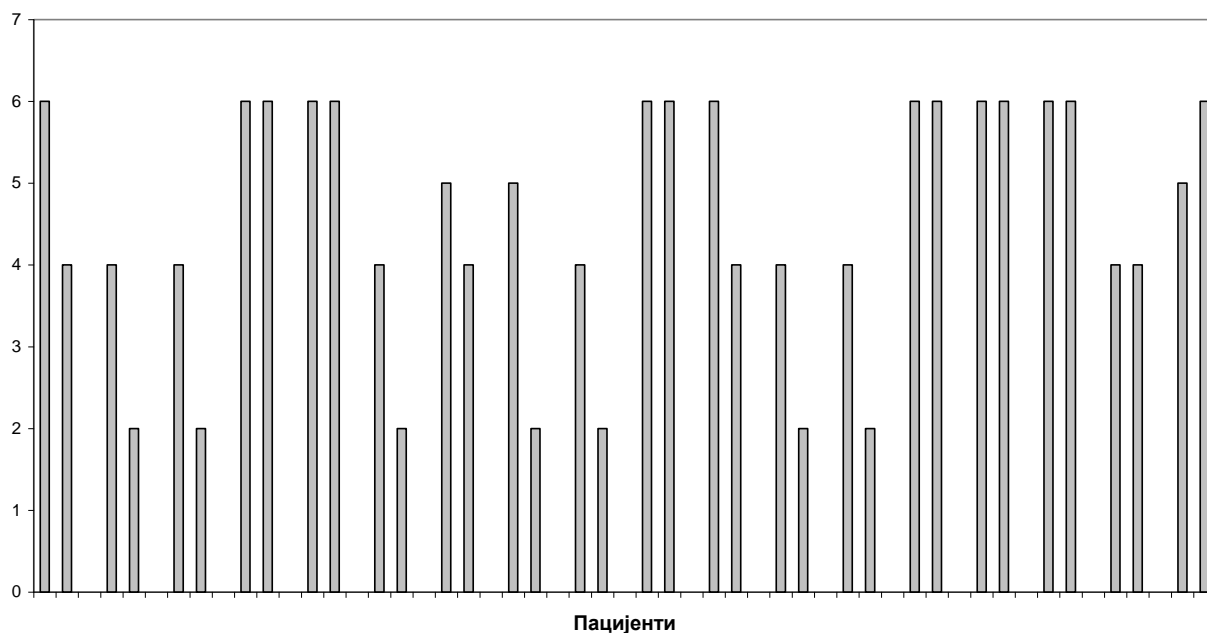
Величина носних полипа је значајно смањена у 45,45% неалергичних (10 од 22) и у 50% алергичних пацијената (9 од 18) (Слике 14 и 15).

Поређење ендоскопског скорa у неалергичних пацијената са носном полипозом, пре и после лечења кларитромицином



Слика 14. Поређење ендоскопског скорa у неалергичних пацијената са носном полипозом, пре и након лечења кларитромицином. Сваки пар стубова представља појединачног болесника.

Поређење ендоскопског скорa у алергичних пацијената са носном полипозом, пре и после лечења кларитромицином



Слика 15. Поређење ендоскопског скорa у алергичних пацијената са носном полипозом, пре и након лечења кларитромицином. Сваки пар стубова представља појединачног болесника.

Код једног неалергичног пацијента, величина полипа је смањена са степена 3 на степен 1; код три пацијента величина полипа је смањена са степена 3 на степен 2; код шест пацијената је дошло до редукције величине полипа из степена 2 у степен 1. Код алергичних пацијената, у једном случају, величина полипа је смањена од степена 3 до степена 1; код два пацијента је дошло до редукције величине полипа из степена 3 у степен 2, а код шест болесника је величина полипа редукована из степена 2 у степен 1 (Табела 3).

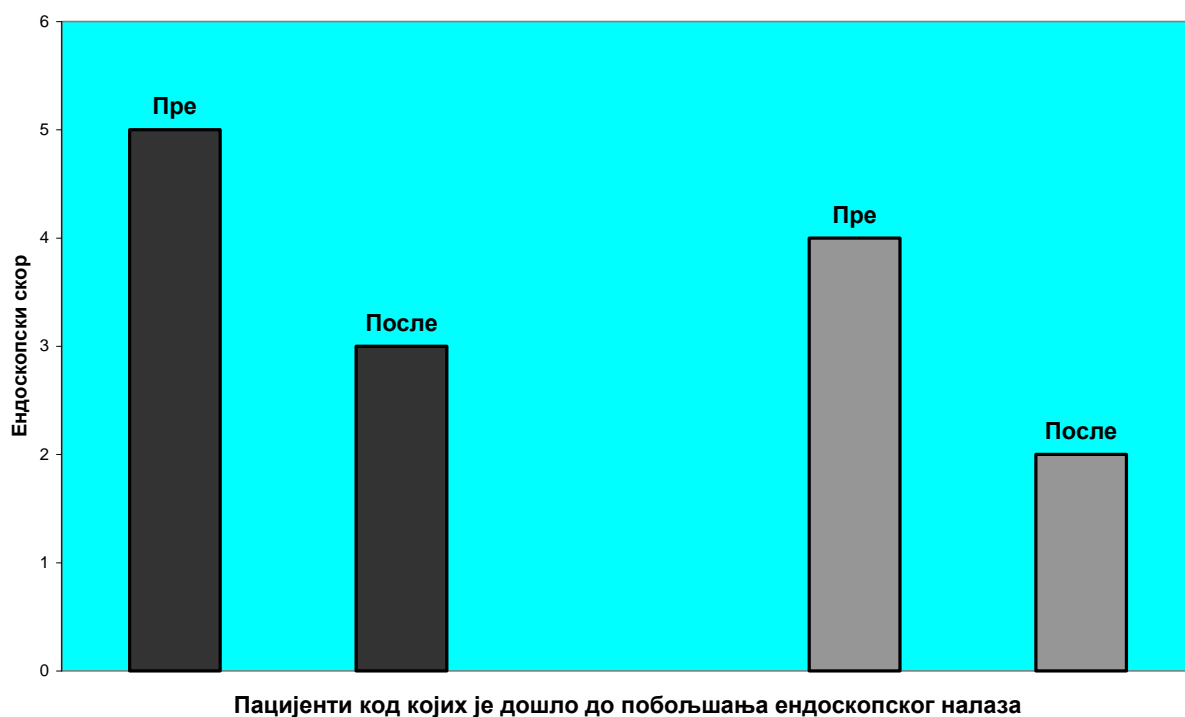
Табела 3.

Смањење величине носних полипа након лечења кларитромицином, у неалергичних и алергичних пацијената са носном полипозом.

Неалергични			Алергични		
Случај	<i>Пре</i>	<i>После</i>	Случај	<i>Пре</i>	<i>После</i>
1	6	2	1	6	4
2	6	6	2	4	2
3	4	2	3	4	2
4	6	4	4	6	6
5	6	6	5	6	6
6	4	2	6	4	2
7	4	4	7	5	4
8	6	5	8	5	2
9	6	4	9	4	2
10	6	6	10	6	6
11	4	2	11	6	4
12	6	6	12	4	2
13	4	4	13	4	2
14	6	6	14	6	6
15	6	6	15	6	6
16	4	2	16	6	6
17	4	2	17	4	4
18	4	4	18	5	6
19	4	2			
20	6	6			
21	6	4			
22	4	4			

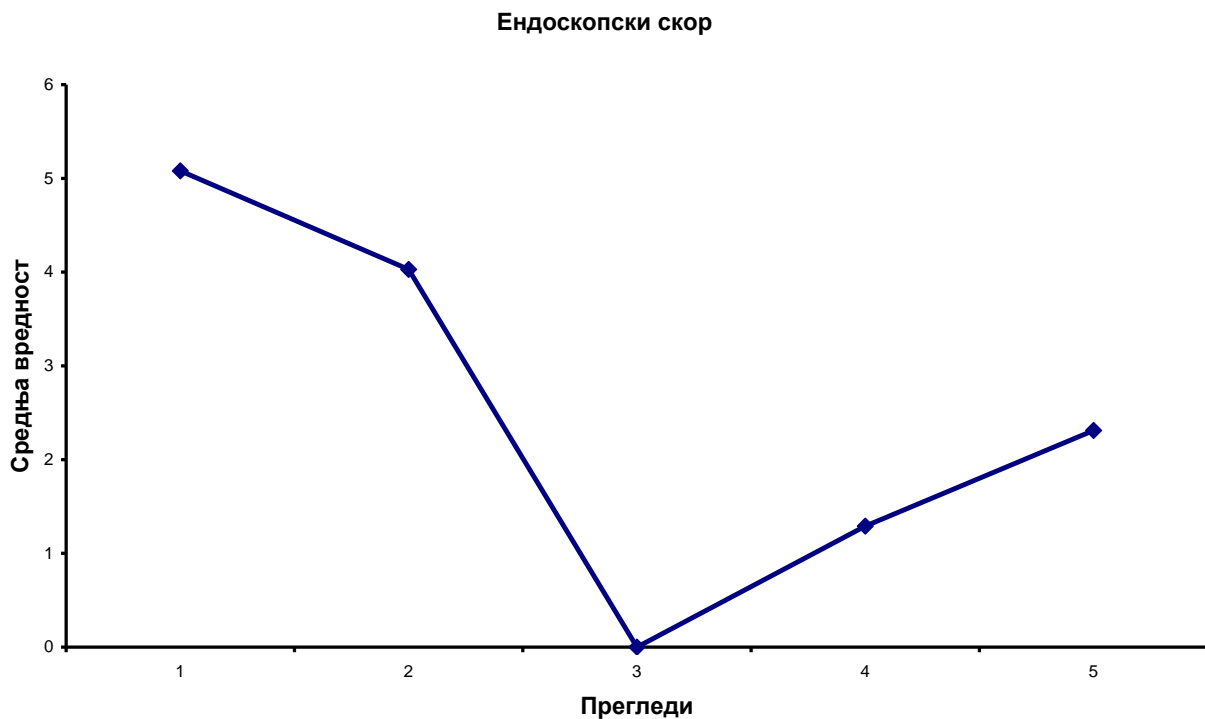
Уочено је да је лечење кларитромицином ефикасније у смањивању величине мањих полипа у односу на веће.

Када је из укупног броја болесника који су били третирани кларитромицином издвојена група оних код којих је након терапије дошло до побољшања у ендоскопском налазу, уочена је статистички значајно већа редукција величине носних полипа. У групи неалергичних пацијената са побољшањем, величина носних полипа је смањена са $4,80 \pm 1,01$ на $2,60 \pm 0,67$ ($p < 0,000$). У групи алергичних пацијената са побољшањем, ендоскопски скор је смањен са $4,10 \pm 0,82$ на $2,20 \pm 0,54$ ($p < 0,000$) (Слика 16).



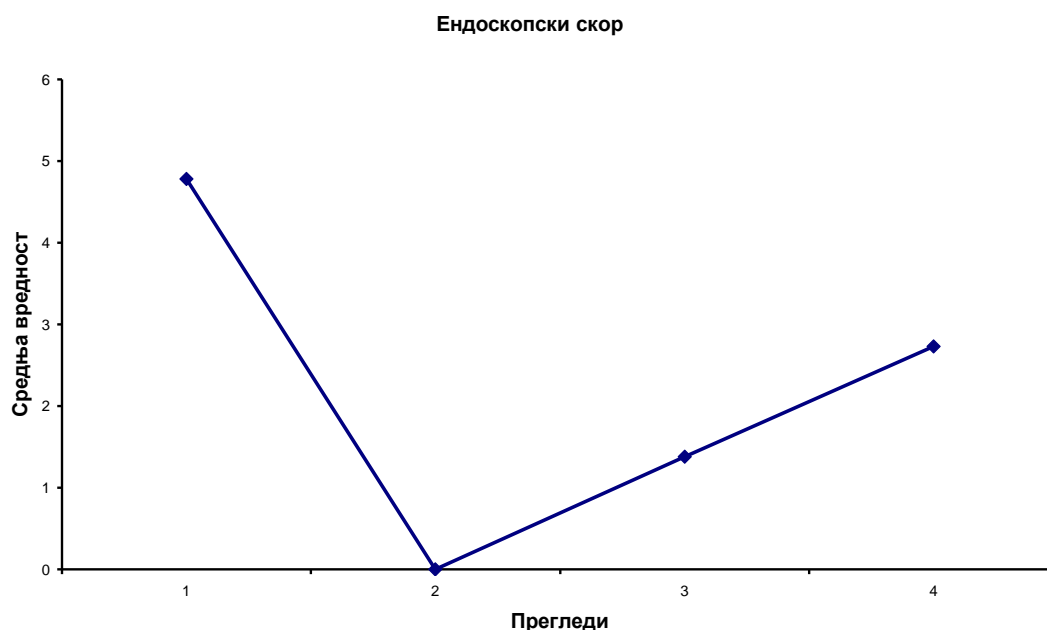
Слика 16. Ендоскопски скор код неалергичних (црно) и алергичних (сиво) пацијената са носном полипозом у групи са побољшањем, пре и после лечења кларитромицином.

Након хируршког лечења, ендоскопски скор је сведен на 0. У постоперативном периоду, ендоскопски скор је био у континуираном порасту: 6 месеци након хируршког лечења нађени су носни полипи код 11 или 27,5% пацијената (5 неалергичних и 6 алергичних); 12 месеци након операције, носни полипи су ендоскопски верификовани код 14 или 35% пацијената (7 неалергичних и 7 алергичних). У том периоду ендоскопски скор је порасато са $1,29 \pm 1,76$ (након 6 месеци) на $2,31 \pm 2,53$ (након 12 месеци) (Слика 17).



Слика 17. Средње вредности ендоскопског скорa код пацијената преоперативно лечених кларитромицином: пре терапије кларитромицином (1), након лечења кларитромицином (2), након хируршког лечења (3), 6 месеци након хируршког лечења (4), 12 месеци након хируршког лечења (5).

У групи искључиво хируршки лечених болесника, ендоскопски скор је хируршком интервенцијом редукован са $4,78 \pm 0,86$ на 0. Међутим, у периоду после хируршког лечења, ендоскопски скор је растао, од $1,38 \pm 1,44$ (након 6 месеци) до $2,73 \pm 2,33$ (након 12 месеци) (Слика 18).



Слика 18. Средње вредности ендоскопског скорa у групи искључиво хируршки лечених болесника: пре хируршког лечења (1), након хируршког лечења (2), 6 месеци након хируршког лечења (3), 12 месеци након хируршког лечења (4).

Шест месеци након ендоскопског хируршког лечења, носни полипи су нађени код 20 или у 50% од укупног броја искључиво хируршки лечених пацијената (10 неалергичних и 10 алергичних), док, 12 месеци након операција, носни полипи су ендоскопски нађени код 25-оро или 62,5% пацијената (12 неалергичних и 13 алергичних). Поредићи неалергичне и алергичне пацијенте, није нађена статистички значајна разлика у постоперативном расту носних полипа, како у групи преоперативно лечених кларитромицином ($p=0,510$), тако ни у групи искључиво хируршки лечених болесника ($p=0,841$). Када су упоређене разлике између ендоскопског скорa у тачки пресека 12 месеци и у тачки пресека 6 месеци након хируршког лечења ($ES_{t12}-ES_{t6}$), уочена је статистички мања разлика у групи лечених кларитромицином ($ES_{t12}-ES_{t6}=1,05\pm 1,15$), у односу на групу искључиво хируршки лечених ($ES_{t12}-ES_{t6}=1,35\pm 1,19$) ($p=0,006$). Дакле, резултати сугеришу да преоперативна употреба кларитромицина одлаже или успорава поновни раст полипа након ендоскопског хируршког лечења.

4.4 Концентрације цитокина и хемокина у носном секрету

Код 40-оро пацијената који су преоперативно били лечени кларитромицином, након дуготрајне, нискодозирание терапије овим антибиотиком, измерене су у узорцима носног секрета статистички значајно ниже концентрације IL-8 ($p < 0,0001$), IL-6 ($p = 0,010$), IL-1 β ($p = 0,016$) и TNF- α ($p < 0,001$) (Табела 4).

Међутим, када су пацијенти разврстани у групу неалергичних ($n = 22$) и групу алергичних ($n = 18$), добијени су нешто другачији резултати. У групи неалергичних пацијената са носном полипозом, након лечења кларитромицином, нађене су статистички значајно ниже концентрације IL-8 ($p < 0,0001$) и TNF- α ($p < 0,0001$) (Табела 5). У групи алергичних пацијената, након лечења овим антибиотиком, биле су значајно ниже концентрације IL-8 ($p < 0,0001$), IL-6 ($p < 0,0001$), IL-1 β ($p < 0,0001$) и IL-12 ($p = 0,013$) (Табела 6).

Када су неалергични пацијенти са носном полипозом подељени на оне код којих је након терапије кларитромицином дошло до побољшања у ендоскопском скору и оне код којих није дошло до побољшања, добијени су веома интересантни резултати. Код пацијената код којих је дошло до побољшања ендоскопског скорa, концентрације IL-8 и TNF- α су након лечења биле статистички значајније ниже ($p < 0,000$; $p < 0,000$). Међутим, у групи без побољшања, нису нађене статистички значајне разлике у концентрацијама TNF- α ($p = 0,067$), док су концентрације IL-8 биле статистички мање значајне ($p = 0,041$) (Табела 7).

Код пацијената код којих је носна полипоза била удружена са алергијским ринитисом, у групи са побољшањем ендоскопског скорa, биле су статистички значајније ниже концентрације IL-8 ($p < 0,000$) и IL-12 ($p = 0,007$). У групи пацијената без побољшања ендоскопског скорa нису нађене статистички значајно ниже концентрације IL-8 ($p = 0,103$) и IL-12 ($p = 0,097$) након лечења кларитромицином. Поређењем концентрација IL-6 и IL-1 β , нису нађене разлике у погледу одговора на макролодну терапију између групе са побољшањем и групе без побољшања ендоскопског скорa ($p < 0,0001$ за оба медијатора запаљенске реакције) (Табела 8).

Табела 4.

Концентрације цитокина у носном секрету пацијената са носном полипозом, пре и после лечења кларитромицином.

Медијатор	Пре терапије	После терапије	<i>p</i>
TNF- α	133,63 \pm 107,97	75,31 \pm 81,87	<0,001
TNF- β	84,56 \pm 111,94	81,33 \pm 88,39	0,619
IL-1 β	86,22 \pm 82,01	61,26 \pm 56,60	0,016
IL-2	136,82 \pm 123,36	133,30 \pm 123,16	0,771
IL-4	546,57 \pm 499,21	551,53 \pm 464,83	0,875
IL-5	776,12 \pm 690,33	810,32 \pm 661,24	0,415
IL-6	191,17 \pm 166,37	133,86 \pm 124,63	0,010
IL-8	263,30 \pm 287,04	93,28 \pm 69,14	<0,0001
IL-10	53,22 \pm 60,39	57,71 \pm 68,21	0,328
IL-12	18,28 \pm 15,03	16,15 \pm 16,93	0,393
IFN- γ	28,57 \pm 26,93	26,06 \pm 30,06	0,401

Све концентрације цитокина су представљене као средња вредност \pm стандардна девијација, а изражене у пикограмима у милилитру (pg/ml).

Табела 5.

Концентрације цитокина у носном секрету неалергичних пацијената, пре и после лечења кларитромицином.

Медијатор	Пре терапије	После терапије	<i>p</i>
TNF- α	153,05 \pm 123,30	44,22 \pm 47,74	<0,0001
TNF- β	89,38 \pm 132,25	84,88 \pm 102,55	0,614
IL-1 β	50,39 \pm 48,46	42,55 \pm 43,93	0,733
IL-2	148,76 \pm 142,87	132,65 \pm 115,05	0,200
IL-4	227,82 \pm 295,70	248,74 \pm 287,44	0,200
IL-5	437,21 \pm 412,67	424,49 \pm 341,94	0,935
IL-6	116,63 \pm 123,21	113,76 \pm 131,19	0,987
IL-8	293,59 \pm 375,35	75,30 \pm 80,28	<0,0001
IL-10	16,62 \pm 15,87	23,22 \pm 15,09	0,064
IL-12	15,28 \pm 14,07	19,03 \pm 18,34	0,287
IFN- γ	19,81 \pm 18,56	22,56 \pm 24,06	0,223

Све концентрације цитокина су представљене као средња вредност \pm стандардна девијација, а изражене у пикограмима у милилитру (pg/ml).

Табела 6.

Концентрације цитокина у носном секрету алергичних пацијената, пре и после лечења кларитромицином.

Медијатор	Пре терапије	После терапије	<i>p</i>
TNF- α	109,88 \pm 82,94	113,31 \pm 98,91	0,965
TNF- β	78,66 \pm 84,09	76,99 \pm 70,00	0,687
IL-1 β	130,00 \pm 94,01	34,32 \pm 18,23	<0,0001
IL-2	122,22 \pm 96,36	134,11 \pm 135,82	0,913
IL-4	936,16 \pm 414,13	962,60 \pm 360,52	0,811
IL-5	1190,33 \pm 743,37	1281,88 \pm 656,14	0,091
IL-6	282,27 \pm 169,62	75,31 \pm 36,79	<0,0001
IL-8	226,28 \pm 111,07	55,06 \pm 17,41	<0,0001
IL-10	97,94 \pm 64,85	99,85 \pm 83,49	0,948
IL-12	21,94 \pm 15,73	12,61 \pm 14,79	0,013
IFN- γ	39,28 \pm 31,91	30,32 \pm 36,36	0,067

Све концентрације цитокина су представљене као средња вредност \pm стандардна девијација, а изражене у пикограмима у милилитру (pg/ml).

Табела 7.

Повезаност између концентрације цитокина у носном секрету и промена у величини носних полипа код неалергичних пацијената. Приказане су концентрације цитокина у носном секрету пре и после лечења кларитромицином у групи са побољшањем и у групи без побољшања ендоскопског скорa.

Медијатор	<i>Побољшање</i>			<i>Без побољшања</i>		
	Пре	После	<i>p</i>	Пре	После	<i>p</i>
IL-8	385,68±227,36	48,13±29,86	<0,000	118,75±96,1 5	61,36±56,38	0,041
TNF- α	224,38±174,68	42,86±47,81	<0,000	92,13±86,17	78,86±81,62	0,067

Све концентрације цитокина су представљене као средња вредност±стандардна девијација, а изражене у пикограмима у милилитру (pg/ml).

Табела 8.

Повезаност између концентрације цитокина у носном секрету и промена у величини носних полипа код алергичних пацијената. Приказане су концентрације цитокина у носном секрету пре и после лечења кларитромицином у групи са побољшањем и у групи без побољшања ендоскопског скорa.

Медијатор	<i>Побољшање</i>			<i>Без побољшања</i>		
	Пре	После	<i>p</i>	Пре	После	<i>p</i>
IL-8	27 276,24±265,34	58,93±62,38	<0,000	128,34±103,38	87,56±77,15	0,103
IL-6	323,85±185,92	74,83±47,81	<0,0001	247,83±195,12	87,93±56,31	<0,0001
IL-1 β	143,28±128,37	47,36±28,25	<0,0001	121,15±87,63	32,26±19,87	<0,0001
IL-12	31,87±25,58	11,73±12,06	0,009	26,71±19,22	21,96±23,13	0,097

Све концентрације цитокина су представљене као средња вредност±стандардна девијација, а изражене у пикограмима у милилитру (pg/ml).

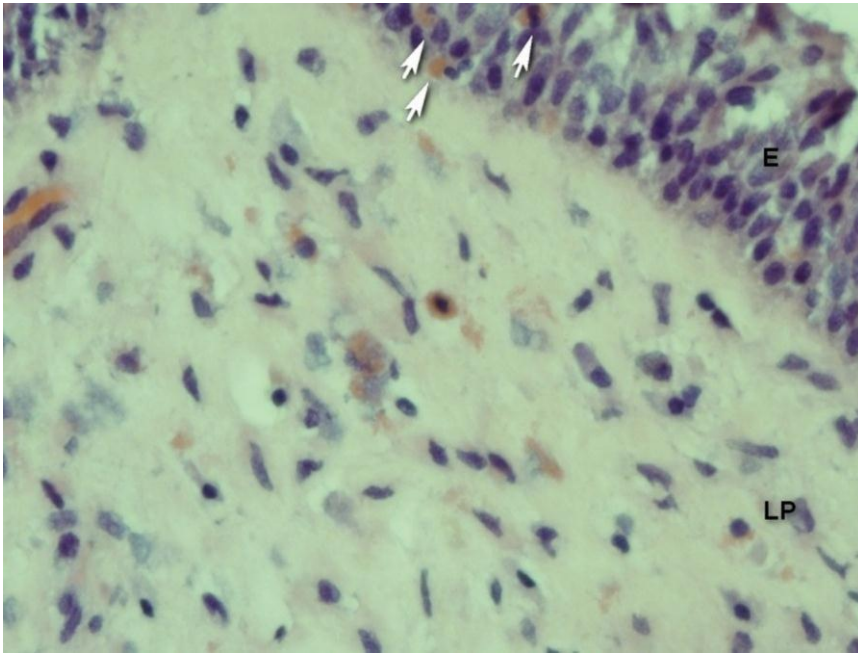
4.5 Број еозинофила у узорцима ткива носних полипа

Патохистолошки преглед је показао значајно већи број еозинофила у пољима великог увеличања у ткиву носних полипа алергичних пацијената, хируршки одстрањених након лечења кларитромицином, у односу на полипе одстрањене неалергичним пацијентима ($54,83 \pm 44,62$ насупрот $16,44 \pm 15,83$, $p=0,007$). У ткиву полипа алергичних пацијената, ламина проприја (субепител) и епителијални слој су били инфилтрисани бројним еозинофилима. У ткиву полипа неалергичних пацијената, еозинофилна инфилтрација је била знатно мање изражена. Међутим, поредећи епителијалну еозинофилну инфилтрацију у полипима неалергичних пацијената, статистички значајно већи број еозинофила је нађен у епителу полипа пацијената код којих након лечења кларитромицином није било побољшања у ендоскопском скору у односу на полипе оних, где је дошло до побољшања ($p=0,018$). У ламини проприји полипа неалергичних пацијената, измерен је такође већи број еозинофила у групи без побољшања у односу на групу са побољшањем ($p=0,023$) (Табела 9, Слика 19 а, б). У ткиву полипа алергичних пацијената, број еозинофила је био већи у епителу пацијената без побољшања у ендоскопском скору ($p=0,031$), што је однос који је био сличан односу броја еозинофила у ламини проприји ($p=0,027$) (Табела 9).

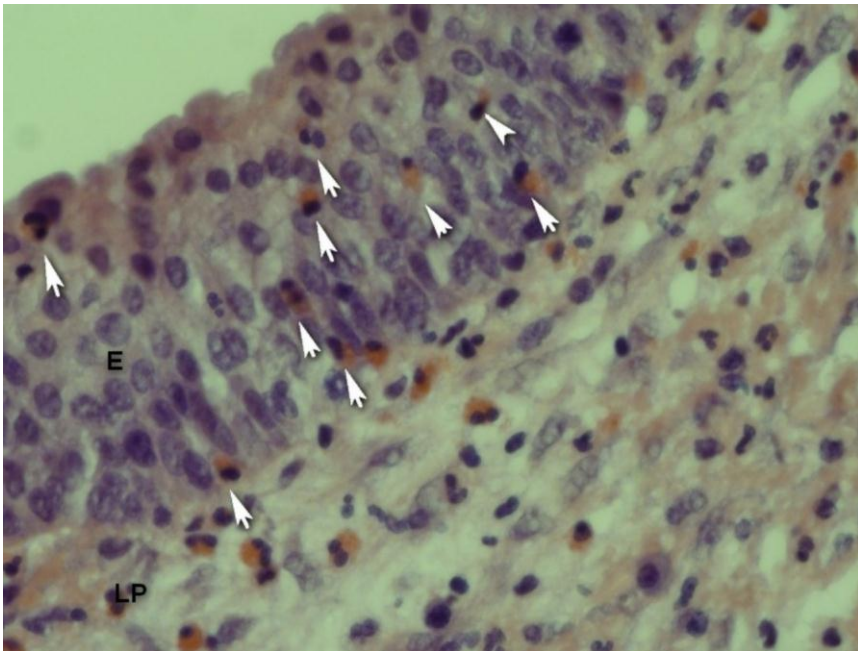
Табела 9.

Број еозинофила у епителу и ламини проприји у полипима неалергичних и алергичних пацијената, након лечења кларитромицином.

Слој	Полипи неалергичних пацијената			Полипи алергичних пацијената		
	<i>Побољшање</i>	<i>Без побољшања</i>	<i>p</i>	<i>Побољшање</i>	<i>Без побољшања</i>	<i>p</i>
Епител	3,6±5,7	8,5±10,8	0,018	5,8±7,3	9,1±7,4	0,031
Субепител	12,8±10,2	21,4±13,7	0,023	42,6±37,2	71,4±66,8	0,027



a



б

Слика 19. (а) У полипима неалергичних пацијената из групе са побољшањем ендоскопског скорa, еозинофилна инфилтрација епитела (врхови стрелица) и лaмине проприје је била оскудна. (б) У полипима неалергичних пацијената из групе без побољшања ендоскопског скорa, лaмина проприја и епител су били инфилтрисани бројним

еозинофилима (врхови стрелица) (Хематоксилин-еозин техника, увељичање x 400) (Е-епител, LP-ламина проприја).

4.6 Нежељени ефекти антибиотске терапије и компликације хируршког лечења

У групи пацијената преоперативно лечених кларитромицином, четворо пацијената се жалило на осећај мучнине и метални укус након узимања лека. Тај осећај, међутим, није био јако изражен, тако да се наставило са лечењем. До краја осмонедељног курса узимања лека, пацијенти више нису пријављивали осећај мучнине. Ни код једног пацијента из ове групе нису уочене интраоперативне нити постоперативне компликације. У групи пацијената који су искључиво хируршки лечени, код двоје болесника се јавило крварење из носа: код првог пацијента петог, а код другог шестог дана након операције. Код оба пацијента је урађена предња тампонада носа, а интравенски је примењена антибиотска терапија током 4 дана. Код троје болесника се након операције појавила слузаво-гнојава секреција из носа, па су пацијенти добијали оралну антибиотску терапију, одређену на основу бактериолошке анализе узорка носног секрета и антибиограма. Код двоје болесника су се између средње носне шкољке и носног септума развиле прираслице, које су уочене на контролним прегледима, три месеца након хируршког лечења. Код пацијената који су преоперативно лечени кларитромицином нису уочене компликације након хируршког лечења.

5. ДИСКУСИЈА

Дуготрајна, нискодозирана примена еритромицина, рокситромицина, кларитромицина и азитромицина, како показују резултати скорије реализованих студија, може бити веома ефикасна у лечењу запаљења горњих дисајних путева. Једна од првих студија је испитала ефекте осмонеделне примене рокситромицина у дневној дози од 150 mg у лечењу 20-оро пацијената са хроничним риносинуситисом, удруженим са носном полипозом. Уочено је смањење величине носних полипа у 52% пацијената, при чему су они са мањим полипима у носу реаговали боље на дату терапију (165). Јамада и сар. (*Yamada et al.*) (114) су показали да је кларитромицин, примењиван у дози од 400 mg дневно током 8–12 недеља, смањивао величину носних полипа у 40% од 20 болесника са носно-синусном полипозом. Уочена је позитивна корелација између смањења величине носних полипа и смањења концентрације IL-8 у носном секрету (114). Рокситромицин од 150 mg на дан, даван током 12 недеља групи од 30 пацијената са хроничним риносинуситисом са и без носних полипа, значајно је побољшао све симптоме, осим осећаја непријатних мириса, што је, иначе честа појава код хроничних запаљења горњих дисајних путева (166). У једној другој студији (167), рокситромицин даван групи од 12 болесника са хроничним синуситисом са и без полипа у носу током 4 до 11 месеци, довео је до значајног побољшања у аерацији свих параназалних синуса на СТ-у, док су број неутрофила и концентрација IL-8 у носном секрету били значајно редуковани. Ефекат кларитромицина на хронични риносинуситис са носним полипима, такође је био проучаван у групи од 45 одраслих болесника, који су добијали 400 mg дневно овог лека током 8-12 недеља (168). Уочено је клиничко побољшање у 71% пацијената, а ефикасност лека је директно зависила од дужине трајања терапије (168). У истраживању које је обухватило 16-оро оболелих од хроничног синуситиса, пацијенти су добијали 150 mg рокситромицина дневно током 2-3 месеца. Резултати су показали да пацијенти са нормалним серумским вредностима IgE показују боље клиничко побољшање, у односу на оне са високим вредностима IgE у серуму (42% наспрот 5%). Уочена је обрнута корелација између клиничког побољшања и броја еозинофила у периферној крви, брису носне слузокоже и у патохистолошким препаратима

слузокоже параназалних синуса (169). Смањење броја неутрофила у носној слузокожи и узорцима носног секрета је позитивно корелисано са побољшањем СТ скорa (169). Друго истраживање, које је укључило 33-оје болесника са хроничним риносинуситисом, а које су спровели Виделер и сар. (*Videler et al.*) (170), показало је да су носно-синусни симптоми били побољшани код 76%, док је ендоскопски налаз у носу био побољшан код 85% болесника, након лечења кларитромицином. До сада највећа студија, коју су реализовали Маџима и сар. (*Majima et al.*) (171), укључила је чак 425 пацијената са хроничним риносинуситисом. Пацијенти су били подељени у две групе: прву групу са 212 болесника, који су добијали само кларитромицин у дневној дози од 200 mg и другу групу са 213 болесника, у којој су пацијенти, осим кларитромицина у истој дневној дози од 200 mg добијали и S-карбоксиметилцистеин у дневној дози од 1 500 mg, сви током 12 недеља. Након лечења кларитромицином, ниво ефикасности је био бољи у групи са комбинованом терапијом (64,2%), у односу на групу са монотерапијом (45,6%). Дужа субдозирана примена макролида је такође била примењивана. У једној од студија, 17-оро пацијената са перзистентним хроничним риносинуситисом након хируршког лечења, примене системских кортикостероида, као и продужене, немакролидне антибиотске терапије, укључено је у истраживање, током кога су добијали еритромицин од 250 mg, два пута на дан, или кларитромицин од 250 mg, такође два пута дневно (172). Након три месеца, 77% пацијената је показало повољне ефекте лечења и ти су пацијенти наставили са узимањем истих лекова током још наредних 9 месеци. Дванаестомесечна терапија је показала значајно побољшање у носном симптом скору, у смањењу секреције из носа, смањењу интензитета главобоља, као и у побољшању ендоскопског скорa у преко 90% пацијената (172). С обзиром на дуготрајну примену ових лекова, поставило се питање бактеријске резистенције на макролиде. Међутим, резултати истраживања које су, након 12-месечне примене макролидног антибиотика објавили Сервин и сар. (*Cervin et al.*) (172), говоре да је ризик од резистенције мали. У малом броју пацијената, након терапије овим антибиотицима, бактеријске културе су биле позитивне, мада то није корелирало са интензитетом носних симптома. То је објашњено чињеницом да макролиди имају и бактериостатски ефекат и да могу смањити вируленцију бактерија без њихове ерадикације. Слични су и резултати студије оралне примене азитромицина у лечењу хроничног

риносинуситиса са и без носних полипа, коју су спровели Виделер и сар. (*Videler et al.*), бар када је у питању потенцијална бактеријска резистенција (135). Међутим, остали резултати овог истраживања не иду у прилог примени овог макролидног антибиотика. У овој плацебо-контролисаној студији, 60-оро пацијената са хроничним риносинуситисом је добијало азитромицин у дози од 500 mg дневно током три дана, након чега су добијали по 500 mg овог антибиотика, једном недељно током укупно 11 недеља. Практично никаква значајна разлика у ефектима није уочена у поређењу са плацебом (135). Могући узроци овако поражавајућих резултата би могли бити тежина болести, као и удруженост хроничног риносинуситиса са и без полипа са бронхијалном астмом и интолеранцијом аспирина код око 50% пацијената укључених у студију, а што значајно отежава лечење. Други могући узроци су могли бити субдозираност примењеног антибиотика, као и другачији фармаколошки ефекти азитромицина, као антибиотика са 15-сточланим макролактамским прстеном, што га сврстава у посебну субфамилију макролида, названих азалиди, у односу на макролиде са 14-сточланим макролактамским прстеном, као што су еритромицин, рокситромицин и кларитромицин.

Изузимајући управо наведену студију, резултати истраживања спроведеног у склопу докторске дисертације, углавном се поклапају са претходно наведеним. Након осмонедељне терапије кларитромицином, побољшање носног симптома скора је регистровано код 62,5% пацијената са носном полипозом. До ендоскопски верификованог смањења носних полипа дошло је код 47,5% болесника. Када смо их поделили у складу са атопијским статусом, до побољшања ендоскопског скора је дошло код 45,5% неалергичних и код 50% алергичних пацијената са носном полипозом. Међутим, резултати већине претходно наведених студија показују негативну корелацију између квалитета терапијског одговора и концентрације IgE у серуму, као и броја еозинофила у носном секрету и слузокожи параназалних синуса. Како је висока концентрација ових имуноглобулина у крви, серуму или носном секрету карактеристика алергијских обољења, лако је закључити да се резултати наше и претходних студија не поклапају. Ипак, са тумачењем резултата треба бити веома опрезан. Квалитет резултата у великој мери зависи од критеријума за укључивање у и искључивање из студију, односно од хомогености испитиваних група. Читајући већину студија, тешко је доћи до јасних података о

укључености пацијената код којих је носна полипоза удружена са бронхијалном астмом или преосетљивошћу на нестероидне антиинфламаторне аналгетике. Познато је да болесници са овим формама болести показују слабију реакцију како на хируршко лечење, тако и на примену кортикостероидне и антимикуробне терапије, у односу на оне без астме и интолеранције аспирина. Такви пацијенти нису били укључени у наше истраживање, па објашњење за разлике у резултатима можда треба потражити у овој чињеници. Са друге стране, резултати појединих студија, када је у питању однос присуства атопије и терапијског одговора, поклапају се са нашим резултатима. Ичимура и сар. (*Ichimura et al.*) (165) су уочили да ефикасност терапије макролидима није повезана са алергијским манифестацијама. Харуна и сар. (*Haruna et al.*) (173) су спровели истраживање, које је обухватило 68 пацијената са хроничним риносинуситисом, са или без носних полипа. Резултати нису показали било какву корелацију између присуства алергије и ефикасности терапије макролидима.

Са друге стране, Бонфис и Малинво (*Bonfils and Malinvaud*) (174) су показали да присуство алергије не модификује симптоме и ендоскопски налаз носне полипозе након хируршког лечења. Резултати наше студије такође показују да не постоји повезаност између атопије и терапијског одговора након хируршког лечења носне полипозе, како у групи искључиво хируршки лечених, тако ни у групи пацијената који су преоперативно били на терапији кларитромицином. Такође, поредећи терапијски одговор пацијената након терапије кларитромицином а пре хируршког лечења, није уочена статистички значајна разлика између неалергичних и алергичних пацијената, како у редукцији ендоскопског скорa, тако ни у смањивању носног симптомa скорa. Што је још интересантније, наши резултати су показали да смо у „тачки пресека“ од 6 месеци након хируршког лечења, у групи пацијената који су преоперативно лечени кларитромицином, ендоскопским прегледом верификовали присуство рецидива носних полипа у 22,5% мање пацијената у односу на групу болесника којима су полипи били искључиво хируршки одстрањивани. У „тачки пресека“ од 12 месеци након оперативног лечења, у групи преоперативно лечених макролидним антибиотиком нашли смо за 27,5% мањи број пацијената са носним полипима у односу на „хируршку групу“. Ови подаци нам сугеришу да је период пре појаве релапса носних полипа значајно дужи у групи болесника који су пре хируршког

лечења били третирани кларитромицином. Ово се може објаснити чињеницом да дуготрајна, нискодозирана терапија кларитромицином може успорити поновни раст носних полипа током дужег периода након хируршког лечења. Међутим, механизми смањивања носних полипа или успоравања њиховог раста након примене макролидних антибиотика нису сасвим познати. До сада је познато да макролиди не испољавају свој антиинфламаторни ефекат делујући искључиво бактериостатски или бактерицидно, већ да се тај ефекат пре свега заснива на њиховом имуномодулацијском деловању. Нонака и сар. (*Nonaka et al.*) (175) су показали да терапија рокситромицином директно супримира пролиферацију фибробласта, као главних потпорних ћелија у растреситом везивном ткиву ламине проприје носних полипа. Даље, тај ефекат макролида је перзистентан, тако да они могу превенирати прогресију носно-синусне полипозе инхибирајући процес фиброзе у субепителијалном слоју. Парк и сар. (*Park et al.*) (176) су показали да макролидни антибиотици могу инхибирати процес диференцијације младих фибробласта у ткиву носних полипа, што ће онемогућити или успорити продукцију колагених везивних влакана. Макролиди то постижу, према резултатима студије, својим антиоксидативним дејством. Матсуне и сар. (*Matsune et al.*) (177) су резултатима свог истраживања указали на способност кларитромицина и рокситромицина да супримирају продукцију васкуларног ендотелијалног фактора раста (*vascular endothelial growth factor, VEGF*) у култури фибробласта изолованих из ткива носних полипа.

Што је најважније, резултати бројних студија показују да дуготрајна, нискодозирана примена макролидних антибиотика редукује продукцију медијатора запаљенске реакције и имунског одговора у слузокожи носа, односно параназалних синуса. Према резултатима наше студије, након осмонедељног лечења кларитромицином, у узорцима носног секрета су измерене статистички значајно ниже концентрације IL-8, TNF- α , IL-1 β и IL-6. Међутим, када смо пацијенте разврстали на основу атопијског статуса, примена кларитромицина је у групи неалергичних пацијената смањила концентрације само IL-8 и TNF- α . У групи алергичних пацијената са носном полипозом, након примене лека су у узорцима носног секрета измерене значајно ниже концентрације IL-8, IL-1 β , IL-6 и IL-12. Ови резултати нас наводе на закључак да примена кларитромицина има различите имуномодулацијске а сличне клиничке ефекте у алергичних и неалергичних пацијената са носно-синусном

полипозом. Другим речима, до веома сличног клиничког ефекта се стиже редуковањем концентрација различитих медијатора запаљења, у зависности од тога да ли се ради о атопичним или неатопичним пацијентима. С обзиром да смо на основу тога да ли је након лечења кларитромицином дошло до смањења величине носних полипа све пацијенте поделили на оне са побољшањем и оне без побољшања, дошли смо до веома занимљивих резултата. Иако не постоји директна статистичка корелација између редуковања величине носних полипа и смањивања концентрација цитокина/хемокина у носном секрету, у групи неалергичних пацијената дошло је до статистички значајнијег смањивања концентрација IL-8 и TNF- α у групи са побољшањем ендоскопског скорa. У групи алергичних пацијената, у групи са побољшањем ендоскопског скорa, дошло је до статистички значајније редукације концентрација IL-8 и IL-12. Ови резултати нам сугеришу да, током примене кларитромицина, постоји повезаност између смањивања концентрација појединих медијатора запаљења и смањивања величине носних полипа. IL-8 је снажан хемотактички и активирајући фактор, пре свега за неутрофиле, али у мањој мери и за еозинофиле (178). Дуго се зна да се примарно продукује у моноцитима, макрофагима и епителним ћелијама слузокоже дисајних путева. Такође, активирани неутрофили, који мигрирају ка носном секрету, продукују велике количине овог хемокина. Ово индукује даљу акумулацију неутрофила и даљу продукцију овог медијатора, чиме се запаљење продужава и појачава у свом интензитету (178). Међутим, новија сазнања указују на чињеницу да су у хроничном риносинуситису и носној полипозу главни извори овог хемокина фибробласти у ламини проприји. Резултати које су објавили Нонака и сар. (*Nonaka et al.*) (179), показују да рокситромицин не може да редукује продукцију IL-8 директно блокирајући његову синтезу у култури фибробласта, већ индиректно, супримирајући пролиферацију ових везивних ћелија. Чињеница да је редукација концентрације овог хемокина у носном секрету везана за редукацију величине носних полипа наглашава значај IL-8 у погледу његове хемотактичке активности за неутрофиле и еозинофиле у патогенези и одржавању хроничног запаљеног процеса, како у неатопичној, тако и атопичној форми носно-синусне полипозе.

TNF- α је проинфламаторни цитокин кога примарно продукују моноцити, макрофаги, Т-лимфоцити и НК ћелије (*natural killer cells*) (77, 78). Међу бројним цитокинима, он

регулише активност фибробласта и продукцију колагених влакана, модулирајући активност колагеназа (77, 78). Како објаснити повезаност између смањивања концентрације TNF- α у носном секрету и смањивања величине носних полипа? Инфилтрација ткива еозинофилима је регулисана бројним хемокинима и адхезионим молекулима, као што су RANTES, еотаксин и VCAM-1 (80). Да би дошло до накупљању у хронично упаљеном ткиву, еозинофили напуштају крвоток и затим пролазе кроз капиларни ендотелијум у четири корака, званих котрљање, припајање (адхезија) за унутрашњу површину ендотелних ћелија, трансендотелијална миграција и хемотакса (80). Адхезиони молекули, као што је VCAM-1, имају важну улогу током процеса адхезије еозинофила за површину ендотелних ћелија (80). Истраживање, које су у *in vitro* условима спровели Охори и сар. (*Ohori et al.*) (81) је показало да TNF- α стимулише продукцију протеина VCAM-1, као и експресију његове гласничке РНК у фибробластима изолованим из носних полипа. Присуство протеина VCAM-1 је, дакле, неопходно за инфилтрацију ткива носних полипа еозинофилима. Са друге стране, активирани еозинофили су један од главних извора нових количина TNF- α , које даље условљавају продукцију нових количина VCAM-1, да би дошло до накупљања нових еозинофила у ламини проприји полипа. Саџи и сар. (*Saji et al.*) (82) су показали да фибробласти у ткиву носних полипа продукују велике количине еозинофилног хемокина RANTES, управо под утицајем TNF- α , али и IL-1 β . Даље, резултати које су објавили Јошифуку и сар. (*Yoshifuku et al.*) (83) су показали да је продукција еотаксина у култури фибробласта изолованих из носних полипа, директно под утицајем TNF- α , али и IL-4. С обзиром да је еотаксин познат као селективни хемотаксин за еозинофиле, овим се потврђује круцијална улога TNF- α у процесу еозинофилне инфилтрације носних полипа. Ино и сар. (*Ino et al.*) (180) су показали да дуготрајна, нискодозирана примена еритромицина инхибира продукцију TNF- α у културама хуманих моноцита у *in vitro* условима. На основу наведеног се може закључити да терапија макролидним антибиотцима, па тако и кларитромицином, деловањем на фибробласте и моноците може да супримира продукцију TNF- α и прогресију носно-синусне полипозе.

Резултати наше студије су, осим IL-8, показали снижене концентрације IL-6, IL-1 β и IL-12 у узорцима носног секрета у алергичних пацијената са носним полипима, након терапије кларитромицином. IL-6 је веома важан *Th2* проинфламаторни цитокин, укључен у процес

стимулације продукције IgE, као и у процес диференцијације и сазревања мастоцита (181). Такође, он стимулише пролиферацију фибробласта и синтезу колагена (181). Имунохистохемијска истраживања су показала да су главни извори овог цитокина макрофаги, Т-лимфоцити, мастоцити, а нарочито фибробласти и еозинофили (181). Резултати студије коју су реализовали Перић и сар. (182) су показали позитивну корелацију између концентрације IL-6 у носном секрету и броја еозинофила у узорцима ткива носних полипа, како код неастматичних, тако и код астматичних пацијената. Овим се истиче значај овог цитокина као потенцијалног маркера интензитета еозинофилне инфилтрације у носно-синусној полипозии. Ксу и сар. (*Xu et al.*) (183) су нашли значајно вишу концентрацију IL-6 у ткиву оних носних полипа, који су били удружени са вишим концентрацијама стафилококног ентеротоксина-В. То практично значи да је продукција овог цитокина интензивнија у ткиву полипа са вишим степеном еозинофилног запаљења. Овај податак је сасвим у складу са резултатима које су објавили Косуги и сар. (*Kosugi et al.*) (184, 185), а који нам говоре да је генска експресија за продукцију IL-6 више изражена у ткиву носних полипа пацијената са бронхијалном астмом и алергијским ринитисом. Резултати нашег истраживања су у складу са онима које су објавили Сузаки и сар. (*Suzaki et al.*) (186), а који говоре да примена рокситромицина у *in vitro* условима супримира продукцију IL-6 у култури фибробласта из носних полипа, инхибицијом експресије гласничке РНК за синтезу овог цитокина.

IL-1 β је снажан проинфламаторни цитокин, кога секретују епителне ћелије, моноцити, макрофаги и фибробласти (187). Он повећава ниво експресије за Е-селектин и молекул међућелијске адхезије-1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) у епителним ћелијама капилара и тако стимулише процес трансендотелијалне миграције неутрофилних гранулоцита (187). Неутрофили, накупљени у ткиву полипа, продукују нове количине IL-1 β које стимулишу даљу, повећану експресију Е-селектина и ICAM-1, резултујући још интензивнијом неутрофилном инфилтрацијом (187). Мијанохара и сар. (*Miyanochara et al.*) (188) су потврдили да кларитромицин супримира генску експресију за IL-1 β у епителним ћелијама носне слузокоже у *in vitro* условима. IL-12 је познат као веома важан фактор раста за Т-лимфоците. Он делује као стимулатор пролиферације Т-лимфоцита, а регулише и продукцију имуноглобулина у В лимфоцитима, као и процес раста и сазревања

цитотоксичних Т-лимфоцита и NK ћелија (189). Превасходно га продукују моноцити, макрофаги, В-лимфоцити, као и друге антиген-презентујуће ћелије (190). Он показује бројне и веома сложене имунорегулаторне ефекте на различите популације имунокомпетентних ћелија, у различитим запаљенским реакцијама (191). Међутим, улога овог цитокина у патогенези носно-синусне полипозе, веома је слабо истражена. Према нашим резултатима, дуготрајна, нискодозирана терапија кларитромицином снижава концентрацију овог медијатора у носном секрету само у групи алергичних пацијената са носном полипозом. Са друге стране, као и за IL-8, примена овог макролидног антибиотика доводи до значајније редукције концентрације овог цитокина у групи пацијената са побољшањем ендоскопског скорa, што сугерише могућу повезаност између смањивања концентрације овог медијатора и смањивања величине носних полипа.

Према резултатима нашег истраживања, број еозинофила у ткиву одстрањених полипа алергичних пацијената је био статистички значајно виши у односу на ткиво полипа неалергичних пацијената, што се поклапа са резултатима које су објавили Ченг и сар. (*Cheng et al.*) (192). Са друге стране, и у групи неалергичних и у групи алергичних пацијената са носном полипозом, број еозинофила у епителу и ламини проприји је био већи код оних пацијената код којих је, након лечења кларитромицином, изостао ефекат смањења величине носних полипа. Резултати које су објавили Саитох и сар. (*Saitoh et al.*) (193) показују значајну корелацију у еозинофилној инфилтрацију између епитела и ламине проприје. Извесно је да еозинофили, продирући кроз базалну мембрану из ламине проприје и инфилтришући респираторни епител, настављају да луче цитотоксичне медијаторе, којима проузрокују оштећење епитела (193). Даље, корелација између интензитета еозинофилне инфилтрације епитела и степена оштећења епитела је виша у односу на корелацију између интензитета еозинофилне инфилтрације ламине проприје и степена оштећења епитела, што сугерише да присуство еозинофила у епителу може бити модел агресивније форме носне полипозе (193). Резултати наше студије указују на постојање обрнуте повезаности између клиничке ефикасности лечења кларитромицином и броја еозинофила у епителу носних полипа, сугеришући да су агресивније форме болести релативно резистентне на терапију овим антибиотиком. Из приказаног произилази потреба за биопсијом и патохистолошком анализом узорака ткива носних полипа, пре одлуке о започињању дуготрајне, нискодозиране терапије макролидним антибиотиком.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Дуготрајна, нискодозирана примена кларитромицином има повољне клиничке ефекте у лечењу носно-синусне полипозе. Повољно утиче, како на побољшање носних симптома, тако и на ендоскопски налаз, смањујући величину носних полипа.
2. Алергија нема утицај на клиничку ефикасност терапије кларитромицином. Она такође нема утицај на ефикасност хируршког лечења носне полипозе, као и на ток болести у периоду након хируршког лечења.
3. Лечење кларитромицином доводи до снижавања концентрација медијатора запаљенске реакције у носном секрету, како код неалергичних, тако и код алергичних пацијената са носно-синусном полипозом. Код неалергичних пацијената су снижене концентрације IL-8 и TNF- α , док су код алергичних пацијената снижене концентрације IL-8, IL-6, IL-1 β и IL-12. Дакле, терапија кларитромицином има различите имуномодулацијске, а сличне клиничке ефекте код неалергичних и алергичних болесника са носном полипозом. Редукција концентрације IL-8 у носном секрету је повезана са смањивањем величине носних полипа и код неалергичних и код алергичних пацијената са носном полипозом.
4. И код неалергичних и код алергичних пацијената са носном полипозом, интензивнија еозинофилна инфилтрација епитела је повезана са лошијим клиничким одговором на терапију кларитромицином.
5. Мада су клинички ефекти хируршког лечења носно-синусне полипозе бољи у односу на ефекте лечења кларитромицином, преоперативна дуготрајна, нискодозирана примена кларитромицина успорава поновни раст полипа након оперативног лечења и одлаже појаву рецидива болести.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Pellant A. Otorhinolaryngeal diseases in old age and in famous persons. *Acta Medica (Hradec Králové)* 1996;39:81-5.
2. Emani J, Baroody FM. History of nasal polyposis. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal polyposis: pathogenesis, medical and surgical treatment*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 1-7.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007; 45(Suppl 20):1-136.
4. El Hasnaoui A, Jankowski R, Serrano E, Pribil C, Neukirch F, Klossek JM. Evaluation of a diagnostic questionnaire for nasal polyposis: an observational cross-sectional study. *Rhinology* 2004;42:1-7.
5. 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;112:625-9.
6. 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;253:435-9.
7. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005;60:233-7.
8. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101:305-12.
9. Settignano GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
10. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:19-22.
11. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:14-6.

12. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol* 1998;112:1019-30.
13. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:687-91.
14. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29:631-4.
15. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyanda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy* 1983;50:126-32.
16. Kern R. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1993;4:483.
17. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci* 1957;234:269-80.
18. English G. Nasal polyposis. EG, editor. Philadelphia: Harper and Row; 1985.
19. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med* 1984;77:120-4.
20. Collins MM, Luoghran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:680-3.
21. Pang JT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:298-301.
22. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:250-7.
23. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patients. *Arch Intern Med* 1987;147:2194-6.
24. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, et al. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. *J Laryngol Otol* 2005;119:543-9.

25. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keli T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
26. Downing E. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:102.
27. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. Settippane G LV, Bernstein JM, Tos M, editors. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
28. Szczeklik A, Nizakowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network of Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
29. 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;40:75-9.
30. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27:314-7.
31. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 2011;49:519-24.
32. Settippane GA. Epidemiology of nasal polyps. Settippane G LV, Bernstein JM, Tos M, editors. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
33. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001;111:233-5.
34. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol* 1999;13:203-8.
35. 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 (New York, NY)* 1989;245:1066-73.

36. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Disease Child* 1982;136:1067-70.
37. 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;34:194-7.
38. 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.
39. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Toglas A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000;284:1814-9.
40. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40:58-63.
41. Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:778-84.
42. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991;101:56-64.
43. Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, Abdi R, Majidi H, Madani SA, et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38:32-7.
44. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *Am J Rhinol* 2005;19:382-7.
45. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22:47-51.

46. Yasan H, Dogru H, Baykal D, Douner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:190-3.
47. Calhoun KH, Waggenpack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:480-3.
48. Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. *Rhinology* 2000;38:108-13.
49. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11:355-60.
50. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27:11-7.
51. 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.
52. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Qian, Zhang Qi, Han Ye-hua, et al. Clinical and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese Med J* 2012;125:1104-9.
53. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:255-60.
54. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:962-8.
55. 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;74:877-84.
56. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:2-8.

57. Tosun F, Hidir Y, Saracli MA, Caliskaner Z, Sengul A. Intranasal fungi and chronic rhinosinusitis: what is the relationship? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:425-9.
58. Hamilos DL, Lund VJ. Etiology of chronic rhinosinusitis: the role of fungus. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004;193:27-31.
59. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:728-32.
60. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereida J, Perez-Gonzales M, Pujols L, Alobid I, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:66-72.
61. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SC, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14.
62. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:34-8.
63. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy* 2011;66:579-87.
64. Min YG, Oh SJ, Won TB, Kim YM, Shim WS, Rhee CS, et al. Effects of staphylococcal enterotoxin on ciliary activity and histology of the sinus mucosa. *Acta Otolaryngol* 2006;126:941-7.
65. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol* 2008;22:549-59.
66. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:37-42.
67. Corriveau MN, Zhang N, Holtappels G, van Roy N, Bachert C. Detection of *Staphylococcus aureus* in nasal tissue with peptide nucleic acid-fluorescence *in situ* hybridization. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:461-5.

68. Sachse F, Becker K, von Eiff C, Metze D, Rudack C. *Staphylococcus aureus* invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells *in vitro*. *Allergy* 2010;65:1430-7.
69. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(7 pt 2 Suppl 110):1-22.
70. Davidson A, Hellquist HB. The so-called 'allergic' nasal polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993;55:30-5.
71. Lai V, Wong YC. Inflammatory myofibroblastic tumor of the nasal cavity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:135-7.
72. Weinreb I, Gnepp DR. Seromucinous hamartomas: a clinicopathological study of a sinonasal glandular lesion lacking myoepithelial cells. *Histopathology* 2009;54:205-13.
73. Wenig BM, Heffner DK. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathological study of 31 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:639-45.
74. Aydin O, Keskin G. Choanal polyps: an evaluation of 53 cases. *Am J Rhinol* 2007;21:164-8.
75. Yilmaz YF, Titiz A. Bilateral antrochoanal polyps in an adult: a case report. *B-ENT* 2007;3:97-9.
76. Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:262-7.
77. Komorowska A, Komorowski J, Banasik M, Lewkowicz P, Tchorzewski H. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:927-41.
78. Lieu EZ, Lock JG, Hammond LA, LaGruta NL, Stow JL, Gleeson PA. A trans-golgi network golgin is required for the regulated secretion of TNF-alpha and activated macrophages *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:3351-6.
79. Tracey D, Klaresko GL, Sasso EH, Salfeld GG, Gak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.

80. WarfelJM, D'Agnillo F. Anthrax lethal toxin enhances TNF-induced endothelial VCAM-1 expression via an IFN regulatory factor-1-dependent mechanism. *J Immunol* 2008;180:7516-24.
81. Ohori J, Ushikai M, Sun D, Nishimoto K, Sagara Y, Fukuiwa T, et al. TNF- α upregulates VCAM-1 and NF- κ β in fibroblasts from nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:177-83.
82. Saji F, Nonaka M, Pawankar R. Expression of RANTES by IL-1 β and TNF- α stimulated nasal polyp fibroblasts. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:247-52.
83. Yoshifuku K, Matsune S, Ohori J, Sagara Y, Fukuiwa T, Kurono Y. IL-4 and TNF- α increases the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology* 2007;45:235-41.
84. Lui LY, Bates ME, Jagjour NN, Busse WW, Bertics PJ, Kelly EA. Generation of Th1 and Th2 chemokines by human eosinophils: evidence for a critical role of TNF- α . *J Immunol* 2007;179:4840-8.
85. Sawa Y, Sugimoto Y, Ueki T, Ishikawa H, Sato A, Nagato T, et al. Effects of TNF-alpha on leukocyte adhesion molecule expression in cultured human lymphatic endothelium. *J Histochem Cytochem* 2007;55:721-33.
86. Wang M, Shi P, Chen B, Zhang H, Gian J, Chen X, et al. The role of superantigens in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70:97-103.
87. Gonzalo JA, Lloyd CM, Wen D. The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med* 1998;188:157-67.
88. Nickel R, Beck LA, Stellato C. Chemokines and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:723-42.
89. Her E, Frazer J, Austen KF. Eosinophil hematopoietins antagonize the programmed cell death of eosinophils. Cytokine and glucocorticoid effects on eosinophils maintained by endothelial cell-conditioned medium. *J Clin Invest* 1991;88:1982-7.

90. Stern M, Meagher L, Savill J. Apoptosis in human eosinophils. Programmed cell death in eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and is modulated by IL-5. *J Immunol* 1992;148:3543-9.
91. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:993-6.
92. Kita H, Weiler DA, Abu-Ghazaleh RI. Release of granule proteins from eosinophils cultured with IL-5. *J Immunol* 1992;149:629-35.
93. Scadding G, Hellings PW, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2011;1:2.
94. Hellings PW, Scadding G, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, van Wijk RG, et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2012;50:339-52.
95. Bachert C, Robillard T. Management of nasal polyposis. *B-ENT* 2005;1(Suppl 1):77-86.
96. Badia L, Lund VJ. Topical corticosteroids in nasal polyposis. *Drugs* 2001;61:573-8.
97. Hamilos DL, Thawley SE, Kramper MA. Effect of intranasal fluticasone on cellular infiltration, endothelial adhesion molecule expression, and proinflammatory cytokine mRNA in nasal polyp disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:79-87.
98. Saunders MW, Wheatley AH, George SJ. Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? *In vivo* and *in vitro* studies. *Laryngoscope* 1999;109:785-90.
99. Assanasen P, Naclerio RM. Medical and surgical management of nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;9:27-36.
100. Denyer S. Pharmaceutical properties of fluticasone propionate nasal drops: a new formulation. *Allergy* 1999;54(Suppl 53):17-20.
101. Daley-Yates PT, McAllister T. Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops (FP-drops) and aqueous nasal spray formulations (FPANS). *Allergy* 1998;53(Suppl 43):158.

102. Gazis AG, Homer JJ, Henson DB. The effect of six weeks topical nasal betamethasone drops on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 1999;24:495-8.
103. Lildholdt T, Mygind N. Effect of corticosteroids on nasal polyps: evidence controlled trials. In: *Nasal polyposis: An Inflammatory Disease and Its Treatment*. Edited by Mygind N, Lildholdt T. Copenhagen: Munksgaard;1997:160-9.
104. Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology* 2012;50:284-9.
105. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008;63:1292-300.
106. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:1-12.
107. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 2008;117:393-405.
108. Spector S, Katz F, Rarr R. Troleandomycin: Effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:367-79.
109. Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1987;25:632-42.
110. Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E, Konno K. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1688-90.
111. Hatipoglu U, Rubinstein I. Treatment of chronic rhinosinusitis with low-dose, long-term macrolide antibiotics: an evolving paradigm. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:491-4.
112. Cervin A, Wallwork B. Macrolide therapy of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:259-67.

113. 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;116:189-93.
114. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000;14:143-8.
115. Shinkai M, Lopez-Boado YS, Rubin BK. Clarithromycin has an immunomodulatory effect on ERK-mediated inflammation induced by *Pseudomonas aeruginosa* flagelin. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1096-101.
116. Tsang KW, Ng P, Ho PL, Chan S, Tipoe G, Leung R, et al. Effect of erythromycin on *Pseudomonas aeruginosa* adherence to collagen and morphology *in vitro*. *Eur Respir J* 2003;21:401-6.
117. Yamasaki T. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to mouse tracheal epithelium – the effect of antimicrobial agents. *Kansenshogaku Zasshi* 1990;64:575-83.
118. Mitsuya Y, Kawai S, Kobayashi H. Influence of macrolides on guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase activity in *Pseudomonas* biofilm. *J Infect Chemother* 2000;6:45-50.
119. Kawamura-Sato K, Iinuma Y, Hasegawa T, Yamashita T, Ohta M. Postantibiotic suppression effect of macrolides on the expression of flagelin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *J Infect Chemother* 2001;7:51-4.
120. Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Kobayashi T, Miyazaki S, Yamaguchi K. Potential of macrolide antibiotics to inhibit protein synthesis of *Pseudomonas aeruginosa*: suppression of virulence factors and stress response. *J Infect Chemother* 2000;6:1-7.
121. Yanagihara K, Tomono K, Imamura Y, Kaneko Y, Kuroki M, Sawai T, et al. Effect of clarithromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:867-70.

122. Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, Gabazza EC, Majima Y. *In vivo* and *in vitro* effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:581-7.
123. 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;107:1661-6.
124. Desaki M, Okazaki H, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Takizawa H. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of erythromycin human bronchial epithelial cells: possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor-kappa β activation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1581-5.
125. Asano K, Kamakazu K, Hisamitsu T, Suzuki H. Modulation of Th2 type cytokine production from human peripheral blood leukocytes by a macrolide antibiotic, roxithromycin, *in vitro*. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1913-21.
126. Suzuki H, Asano K, Ohki S, Kanai K, Mizutani T, Hisamitsu T. Suppressive activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on pro-inflammatory cytokine production *in vitro* and *in vivo*. *Mediat Inflamm* 1999;8:199-204.
127. Shimane T, Asano K, Suzuki M, Hisamitsu T, Suzuki H. Influence of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on mast cell growth and activation *in vitro*. *Mediat Inflamm* 2001;10:323-32.
128. Schultz MJ, Speelman P, Hack CE, Buurman WA, van Deventer SJ, van Der Poll T. Intravenous infusion of erythromycin inhibits CXC chemokine production, but augments neutrophil degranulation in whole blood stimulated with *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:235-40.
129. Lin HC, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Erythromycin inhibits beta2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir Med* 2000;94:654-60.
130. Akamatsu H, Yamawaki M, Horio T. Effects of roxithromycin on adhesion molecules expressed on endothelial cells of the dermal microvasculature. *J Int Med Res* 2001;29:523-7.

131. Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, Tsuboi M, Kawabe Y, Aoyagi T, et al. Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by fibroblast-like cells. *Clin Exp Immunol* 1996;104:501-8.
132. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-51.
133. Maziak W, Loukines S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998-1002.
134. Terao H, Asano K, Kanai K, Kyo Y, Watanabe S, Hisamitsu T, et al. Suppressive activity of macrolide antibiotics on nitric oxide production by lipopolysaccharide stimulation in mice. *Mediat Inflamm* 2003; 12:195-202.
135. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66:1457-1468.
136. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1069-76.
137. Schalek P, Petras P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1909-13.
138. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:419-33.
139. Ponikau J, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon D, Adolphson CR, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: Implications from chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:362-9.
140. Stankiewicz JA, Musgrave BK, Scianna JM. Nasal amphotericin irrigation in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:44-6.

141. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:43-9.
142. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal rhinosinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 2003;17:1-8.
143. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:870-4.
144. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:233-8.
145. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* 2012 Suppl. 23:1-298.
146. Brain DJ. Historical background. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editors. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications, Providence, 1997; pp. 7-15.
147. Stammberger H. *Functional Endoscopic Sinus Surgery; the Messerklinger Technique*. Philadelphia: BC Decker, 1991.
148. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present and future. *Allergy* 1999;54:7-11.
149. Ballenger JJ, Snow JB. *Otorhinolaryngology. Head and Neck Surgery*. 15th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. pp. 3-18.
150. Mladina R. *Temelji funkcijske endoskopske sinusne kirurgije*. Zagreb: Školska knjiga; 1994. pp. 3-17.
151. Krmpotić-Nemanić J, Nemanić D, Jugo S. *Bolesti paranazalnih sinusa*. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada (JUMENA); 1979. pp. 9-46.
152. Levine HL, May M. *Rhinology and Sinusology. Endoscopic sinus surgery*. Stuttgart-New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 1993. pp. 1-29.

153. Donald PJ, Gluckman JL, Rice DH. The sinuses. New York: Raven Press, 1994.
154. Rice DH, Schaefer SD. Endoscopic paranasal sinus surgery. 2nd edition. New York: Raven Press; 1993. pp.3-50.
155. Stammberger H. FESS „Uncapping the egg“ – The Endoscopic Approach to Frontal Recess and Sinuses. Storz Publications Tuttlingen 2004.
156. Kennedy DW. Technical innovations and the evolution of endoscopic sinus surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2006;196:3-12.
157. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. Laryngoscope 2004;114:811-3.
158. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: A prospective randomized controlled trial. Rhinology 2010;48:305-11.
159. Tsiopoulos A, Shimbara A, de Nadai P, Aldewachi O, Lamblin C, Lassalle P, et al. Involvement of IL-9 in the bronchial phenotype of patients with nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2004;113:462-9.
160. 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;123:595-600.
161. Malm L. Assessment and staging of nasal polyposis. Acta Otolaryngol 1997;117:465-7.
162. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. J Immunol Methods 2010;356:6-17.
163. Appendix III: Laboratory techniques commonly used in immunology. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2004.p.515-30.
164. Scavuzzo MC, Rocchi V, Fattori B, Ambrogi F, Carpi A, Ruffoli R, *et al.* Cytokine secretion in nasal mucus of normal subjects and patients with allergic rhinitis. Biomed Pharmacother 2003;57:366-71.

165. 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.
166. Kimura N, Nishioka K, Nishizaki K, Ogawa T, Naitou Y, Masuda Y. Clinical effect of low-dose, long-term roxithromycin chemotherapy in patients with chronic sinusitis. *Acta Med Okayama* 1997;51:33-7.
167. 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;182:115-24.
168. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 525:73-8.
169. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, Gotoh S, Oshima T, Furukawa M, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62:121-7.
170. Videler WJM, van Hee K, Reinartz SM, Georgalas C, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Long-term low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. *Rhinology* 2012;50:45-55.
171. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzaki H, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx* 2012;39:38-47.
172. 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 mucoliliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:481-9.
173. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term low-dose macrolide administration for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2009;47:66-71.
174. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol* 2008;128:186-92.

175. Nonaka M, Pawankar R, Tomiyama S, Yagi S. A macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol* 1999;13:267-72.
176. Park HH, Park IH, Cho JS, Lee YM, Lee HM. The effect of macrolides on myofibroblast differentiation and collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:348-53.
177. Matsune S, Sun D, Ohori J, Nishimoto K, Fukuiwa T, Ushikai, Kurono Y. Inhibition of vascular endothelial growth factor by macrolides in cultured fibroblasts from nasal polyps. *Laryngoscope* 2005;115:1953-6.
178. Elmorsy S, El-Naggat MM, Abdel aal SM, Abou-elela MA. Sinus aspirates in chronic rhinosinusitis: fungal colonization of paranasal sinuses, evaluation of ICAM-1 and IL-8 and studying of immunological effect of long-term macrolide therapy. *Rhinology* 2010;48:312-7.
179. 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.
180. Iino Y, Toriyama M, Kudo K, Natori Y, Yuo A. Erythromycin inhibition of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor alpha production by human monocytes *in vitro*. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992;101(Suppl 157):16-20.
181. Liu CM, Hong CY, Shun CT, Hsiao TY, Wang CC, Wang JS, et al. Inducible cyclooxygenase and interleukin-6 gene expression in nasal polyp fibroblasts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:945-51.
182. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Đurđević B, Miljanović O. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and eosinophil counts in nasal polyp tissue in asthmatic and nonasthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:133-9.
183. Xu G, Xia JH, Zhou H, Yu, CZ, Zhang Y, Zuo KJ, et al. Interleukin-6 is essential for Staphylococcal exotoxin B – induced T regulatory cell insufficiency in nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2009;39:829-37.
184. Kosugi EM, de Camargo-Kosugi CM, Welckx LL, Guerreiro-da-Silva ID, Gregorio LC. Interleukin-6 – 174 G/C promoter gene polymorphism and nasal polyposis. *Rhinology* 2009;47:400-4.

185. Kosugi EM, de Camargo-Kosugi CM, Hirai ER, Mendes-Neto JA, Gregorio LC, Guerreiro-da-Silva ID, et al. Interleukin-6 – 174 G/C promoter gene polymorphism in nasal polyposis and asthma. *Rhinology* 2013;51:70-6.
186. Suzuki H, Asano K, Yu M, Hisamitsu T. Influence of roxithromycin on inflammatory cytokine production from nasal polyp fibroblasts *in vitro*. *Acta Otolaryngol* 2003;123:637-42.
187. Tokushige E, Itoh K, Ushikai M, Katahira S, Fukuda K. Localization of IL-1 beta mRNA and cell adhesion molecules in the maxillary sinus mucosa of patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1994;104:1245-50.
188. 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;110:126-31.
189. Král B, Krejsek J, Paráková Z, Kopecký O, Vokurková D, Derner V, et al. Some serum activity markers of airways inflammation in difficult-to-control asthma patients. *Acta Medica (Hradec Králové)* 1997; 40: 61-70.
190. Davidsson A, Danielsen A, Viale G, Olofsson J, Dell Orto P, Pellegrini C, et al. Positive identification *in situ* of mRNA expression of IL-6, and IL-12, and the chemotactic cytokine RANTES in patients with chronic sinusitis and polypoid disease. *Acta Otolaryngol* 1996;116:604-10.
191. Shikano H, Kato Z, Kaneko H, Watanabe M, Inoue R, Kasahara K, et al. IFN- γ production in response to IL-18 or IL-12 stimulation by peripheral blood mononuclear cells of atopic patients. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1263-70.
192. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G. T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:297-301.
193. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, et al. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2009;47:275-9.

ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме	Александар Перић
Датум и место рођења	21. мај 1971., Шабац, Србија
Садашње запослење	Ринолошко одељење Клинике за оториноларингологију ВМА, Специјалиста оториноларингологије, асистент на предмету, Оториноларингологија са максилнофацијалном хирургијом, Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране Републике Србије
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Наслов	Процена ефеката преоперативне примене кларитромицина у лечењу носно-синусне полипозе
Број страница	94
Број слика	8 слика, 11 графикона, 9 табела
Број библиографских података	193
Установа и место где је рад израђен	Клиника за оториноларингологију ВМА Институт за медицинска истраживања ВМА
Научна област (УДК)	Медицина (оториноларингологија)
Ментор	Проф. др сц мед. Данило Војводић
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме	29.10.2012.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације	251/15 од 14.05.2013.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата	Проф. др сц мед. Љубица Живић, председник
	Проф. др сц мед. Данило Војводић, члан
	Доц. др сц мед. Ненад Балетић, члан
Комисија за оцену докторске дисертације	Проф. др сц мед. Љубица Живић, председник
	Проф. др сц мед. Драган Миловановић, члан
	Доц. др сц мед. Ненад Балетић, члан
Комисија за одбрану докторске дисертације	Проф. др сц мед. Љубица Живић, председник
	Проф. др сц мед. Драган Миловановић, члан
	Доц. др сц мед. Ненад Балетић, члан
Датум одбране дисертације	

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА**

Редни број – РБ:

Идентификациони број – ИБР:

Тип документације - ТД: Монографска публикација

Тип записа - ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР: Докторска дисертација

Аутор - АУ: Асист. др Александар Перић

Ментор - МН: Проф. др сц мед. Данило Војводић

Наслов рада - НР: Процена ефеката преоперативне примене кларитромицина у лечењу носно-синусне полипозе

Језик публикације - ЈП: Српски (ћирилица)

Језик извода - ЈИ: Српски/Енглески

Земља публиковања - ЗП: Србија

Уже географско подручје

- УГП: Шумадија

Година - ГО: 2013.

Издавач - ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса - МС: Крагујевац, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац

Физички опис рада - ФО: 94/8/11/9/193

Научна област - НО: Медицина

Научна дисциплина - ДИ: Оториноларингологија

Предметна одредница/кључне речи – ПО: Носна полипоза, алергијски ринитис, кларитромиин, носни секрет, цитокини, хируршко лечење

УДК

Чува се - ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија

Важна напомена - ВН:

Извод – ИД:

Увод. Концентрације медијатора запаљенске реакције у носном секрету одражавају статус запаљења слузокоже носа, као и развој запаљенске болести у параназалним синусима. Резултати претходних истраживања сугеришу да примена макролидних антибиотика може бити ефикасна у лечењу хроничног риносинуситиса и носно-синусне полипозе. Основни циљ истраживања био је да се упореде ефекти преоперативне примене макролидног антибиотика кларитромицина и накнадног хируршког лечења са ефектима искључиве примене хируршког лечења у болесника са носно-синусном полипозом. Осим тога, било је потребно проценити имуномодулацијске и клиничке

ефекте дуготрајне, нискодозирани терапије кларитромицином у алергичних и неалергичних пацијената са носном полипозом. **Метод.** У студију је било укључено укупно осамдесеторо (80) болесника са носно-синусном полипозом. Укупно четрдесет болесника, 22-оје неалергичних и 18-оро алергичних је добијало кларитромицин у једној дневној дози од 500 милиграма (500 mg) током осам недеља. Одређиване су концентрације *Th1* цитокина IL-2, IL-12 и IFN- γ , *Th2* цитокина IL-4, IL-5 и IL-6, проинфламаторних цитокина TNF- α , TNF- β , IL-1 β , антиинфламаторног цитокина IL-10 и једног хемокина (IL-8) у узорцима носног секрета, пре и након лечења. Сваки од пацијената је био клинички класификован пре и након лечења, у складу са носним симптом скором и ендоскопским скором. Након антибиотског лечења, сваком од испитаника код кога су ендоскопски прегледом верификовани носни полипи, исти су били хируршки одстрањени. У узорцима ткива носних полипа бојених хематоксилин-еозин техником, бројани су еозинофили, посебно у епителу и ламини проприји. У другу групу је било укључено укупно 40-оро болесника са носном полипозом (20-оро неалергичних и 20-оро алергичних), који су били искључиво хируршки лечени и који су такође били клинички класификовани пре и након лечења. И у овој групи болесника су одстрањени полипи били патохистолошки анализирали. Након завршене терапије, свих 80-оро болесника је бити контролисано риноскопским и ендоскопским прегледом, а пресеци у праћењу су били прављени након 6 и након 12 месеци. **Резултати.** Дуготрајна, нискодозирани примена кларитромицина показала је приближно исте клиничке ефекте у неалергичних и алергичних болесника са носним полипима. Концентрације хемокина IL-8 била је након терапије кларитромицином снижена у узорцима носног секрета и у неалергичних и у алергичних болесника. Концентрације проинфламаторног *Th1* цитокина TNF- α била је значајно снижена у неалергичних, док су концентрације цитокина IL-1 β , IL-6 и IL-12 биле значајно мање у алергичних болесника. Уочена је повезаност између снижења концентрација IL-8 у носном секрету и смањивања величине носних полипа у обе групе испитаника. Примена кларитромицина је имала слабије ефекте у пацијената са већим бројем еозинофила у узорцима ткива носних полипа, конкретно у оних са гушћом еозинофилном инфилтрацијом епителног слоја носне слузокоже. На крају, у групи преоперативно лечених кларитромицином, 12 месеци након

хирушког лечења, било је за 27,5% мање испитаника којима је ендоскопским прегледом верификовано поновно присуство полипа у носу, у односу на испитанике који су били лечени само хируршки. **Закључак.** Дуготрајна, нискодозирана примена кларитромицина има сличне клиничке ефекте у неалергичних и алергичних пацијената са носном полипозом, захваљујући свом имуномодулацијском и антиинфламаторном дејству. Са друге стране, примена овог лека показује различите имуномодулацијске ефекте код неалергичних и алергичних пацијената. Мерење концентрација медијатора запаљенске реакције у носном секрету може бити користан извор информација за процену ефеката антибиотског лечења носне полипозе. Резултати сугеришу да преоперативна примена кларитромицина одлаже поновни раст носних полипа.

Датум прихватања теме од стране ННВ – ДП: 14.05.2013.

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

Проф. др сц мед. Љубица Живић, председник

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Проф. др сц мед. Драган Миловановић, члан

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Доц. др сц мед. Ненад Балетић, члан

Медицински факултет Војномедицинске академије у Београду

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, FACULTY OF MEDICAL SCIENCES
KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT: Monographic publication

Type of record - TR: Printed text material

Contents code -CC: PhD Thesis

Author - AU: Assist. Dr Aleksandar Perić

Menthor – MN: Prof. dr sc med. Danilo Vojvodić

Title - TI: Effects of preoperative clarithromycin administration in treatment of sinonasal polyposis

Language of text - LT: Serbian

Language of abstract - LA: Serbian/English

Country of publication

- CP: Serbia

Locality of publication

- LP: Sumadia Municipality

Publication year - PY: 2013.

Publisher - PU: Authors reprint

Publication place - PP: Kragujevac, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac

Physical description – PD: 94/8/11/9/193

Scientific field - SF: Medicine

Scientific discipline - SD: Otorhinolaryngology

Subject/key words - SKW: nasal polyposis, allergic rhinitis, clatithromycin, nasal secretions, cytokines, surgical treatment

UDC

Holding data - HD: Faculty of Medical Sciences Library
University of Kragujevac, Serbia

Note - N:

Abstract - AB:

Introduction. The concentrations of inflammatory mediators in nasal secretions could reflect the inflammatory status of the nasal mucosa and evolution of sinus disease. The results of previous investigations suggest that macrolide antibiotics could be effective in the treatment of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. The mean goal of this study was to compare the effects of preoperative

clarithromycin administration and surgical treatment with sole surgical treatment in patients with nasal polyposis. Therefore, we assessed the immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose clarithromycin treatment in allergic and non-allergic patients with nasal polyps. **Method.** Eighty (n = 80) patients with nasal polyposis were included in this investigation. Twenty-two non-allergic and 18 allergic patients were administered clarithromycin 500 mg/day single oral dose for eight weeks. We measured the levels of Th1 cytokines IL-2, IL-12 and IFN- γ , Th2 cytokines IL-4, IL-5 and IL-6, proinflammatory cytokines TNF- α , TNF- β and IL-1 β , an antiinflammatory cytokine IL-10, and a chemokine IL-8 in the nasal secretions, before and after antibiotic administration. We also scored each of the patients, before and after treatment, according to nasal symptom score and endoscopic score. After macrolide treatment, endoscopic sinus surgery was performed in all patients in whom we endoscopically found nasal polyps of different sizes. The eosinophils were counted in hematoxylin-eosin stained sections of nasal polyp samples, in the epithelium and the lamina propria separately. The second investigated group consisted of 40 patients with nasal polyposis, 20 non-atopic and 20 atopic, treated only surgically, and also scored clinically before and after surgery. All removed nasal polyps were also analysed pathohistologically. The nasal symptom scores and endoscopic scores after macrolide treatment/surgical treatment, and 6 and 12 months postoperatively were evaluated. **Results.** Long-term low-dose clarithromycin treatment showed similar clinical effects in non-allergic and allergic patients with nasal polyposis. After antibiotic administration, we found significantly lower levels of chemokine IL-8 in the nasal secretions in both non-atopic and atopic patients. Therefore, in non-atopic nasal polyp patients we found reduced levels of TNF- α , whereas in atopic ones, we found lower concentration of IL-1 β , IL-6 and IL-12. The decreases in IL-8 levels in nasal secretions were associated with reduction of polyp size both in atopics and non-atopics. Nasal polyps with more intense epithelial eosinophil infiltration respond worse to long-term low-dose clarithromycin therapy. Finally, at the time point of 12 months after surgical treatment, in the group of preoperatively treated, the number of nasal polyp patients was 27.5% less than in the group of only surgically treated patients. **Conclusion.** Long-term low-dose clarithromycin administration have similar clinical effects in non-allergic and allergic patients with nasal polyposis, due to immunomodulatory and antiinflammatory action. On the other hand, clarithromycin use shows different immunomodulatory effects in non-atopic and atopic effects. Evaluation of the inflammatory mediator levels in nasal secretions can be valuable path for assessment the effects of

antibiotic treatment in patients with nasal polyposis. These results suggest that preoperative clarithromycin administration postpones nasal polyp relapse after endoscopic sinus surgery.

**Accepted by the Scientific
Board on - ASB:
Defended on - DE:
Thesis defended board
– DB:**

14.05.2013.

Prof. dr sc med. Ljubica Živić, president
Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Prof. dr sc med. Dragan Milovanović, member
Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Doc. dr sc med. Nenad Baletić, member
Medical Faculty, Military Medical Academy, Belgrade

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а АЛЕКСАНДАР ПЕРИЋ
број уписа 129/2011

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
ПРОЦЕНА ЕФЕКТА ПРЕОПЕРАТИВНЕ ПРИМЕНЕ КЛАСТРОМИЦИНА
У ЛЕЧЕЊУ НОСНО-СИНУСНЕ ПОЛИПОЗЕ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Крагујевцу, 08.10.2013.

Потпис аутора

Aleksandar Perić

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора АЛЕКСАНДАР ПЕРИЋ
Број уписа 127/2011
Студијски програм КЛИНИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ХИРУРГИЈА
Наслов рада ПРОЦЕНА ЕФЕКТА ПРЕТЕРАТИВНЕ ПРИМЕНЕ КЛАРИФИЦИЦИНА У
Ментор "ПЕЧЕЊУ НОСНЕ-СИНУСНЕ ПУЛПИТОЗЕ"
ПРОФ. ДР ДАНИЛО ВОЈВОДИЋ
Потписани АЛЕКСАНДАР ПЕРИЋ

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 08. 10. 2013.

Александар Перич

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:
ПРОЈЕКТА ЕФЕКТА ПРЕОПЕРАТИВНЕ ПРИМЕНЕ КЛАРИТРОМИЦИНА
У ЛЕЧЕЊУ НОСНО-СИНУСНЕ ПАТОЛОГИЈЕ"
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 08. 10. 2013.

Melisa Radovic

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Др Александар Перић је рођен 21.05.1971. у Шапцу, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет у Београду је завршио у децембру 1996. године са просечном оценом 9,53. Од јануара 2002. био је на специјализацији из оториноларингологије у Војномедицинској академији. Специјалистички испит је положио у децембру 2005. са одличном оценом. Од децембра 2005. ради на Одељењу ринологије Клинике за оториноларингологију Војномедицинске академије.

Ужа област интересовања му је ринологија, а у оквиру ње ринохирургија, патофизиологија и имунологија носа. Од 2010. године учествује у реализацији научно-истраживачког пројекта Института за медицинска истраживања ВМА под називом „Процена имуномодулаторних ефеката терапије макролидним антибиотиком у болесника са носном полипозом“ (ВМА/11-14/Б.6). Аутор је већег броја научних и стручних радова објављених у међународним и домаћим часописима ранга М 22, М 23 и М 24. Учествовао је на већем броју конгреса и симпозијума у земљи и иностранству, на којима је, као предавач по позиву или у редовном програму, излагао своје радове. Био је на усавршавањима из области функционалне ендоскопске хирургије параназалних синуса, као и реконструктивне и естетске хирургије носа у Марибору, Грацу и Београду. Члан је Европског ринолошког друштва и ОРЛ секције Српског лекарског друштва. Од 2008. је рецензент у неколико међународних часописа. Говори енглески језик, а служи се француским.

Од октобра 2011. године је студент на Докторским академским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на изборном подручју Клиничка и експериментална хирургија. У јулу 2012. је положио усмени докторски испит са оценом 10 (десет). На Медицинском факултету Војномедицинске академије ради као асистент на предмету Оториноларингологија са максилофацијалном хирургијом. Ожењен је и отац је двоје деце.

БИБЛИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

РАДОВИ ОБЈАВЉЕНИ У ЧАСОПИСИМА

1. *Baletić N, Malićević H, Petrović Ž, Marinković-Erić J, Perić A.* Advantages and limitations of the autofluorescent diagnostics of the laryngeal cancer and precancerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (6): 925-31. M 22 - 5 бодова
2. *Perić A, Matković-Jožin S, Vukomanović-Đurđević B.* Fibroepithelial polyp arising from the inferior nasal turbinate. *J Postgrad Med* 2009; 55(4): 288-9. M22 – 5 бодова
3. *Perić A, Vojvodić D, Matković-Jožin S.* Effect of long-term low-dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the 'regulated on activation, normal T cell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 2012; 126(5): 495-502. M23 – 3 бода
4. *Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B.* Influence of allergy on clinical, immunological and histological characteristics of nasal polyposis. *B-ENT* 2012; 8(1): 25-32. ISSN 0001-6497 M23 – 3 бода
5. *Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B, Baletić N.* Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2011; 62(2): 341-8. M23 – 3 бода
6. *Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Đurđević B, Miljanović O.* Correlation between cytokine levels in nasal fluid and eosinophil counts in nasal polyp tissue in asthmatic and non-asthmatic patients. *Allergol Immunopathol* 2011; 39(3): 133-9. M23 – 3 бода
7. *Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B.* Nasal polyps with more intense epithelial eosinophil infiltration respond worse to long-term low-dose treatment by clarithromycin. *Adv Clin Exp Med* 2011; 20(3): 325-34. ISSN 1899-5276 M23 – 3 бода
8. *Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Perić AV, Miljanović O.* Immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose macrolide treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Med Biochem* 2011; 30(1): 45-50. M23 – 3 бода
9. *Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Đurđević B, Perić AV, Miljanović O.* Proinflammatory cytokine levels in nasal fluid as indicators of severity of nasal polyposis. *Acta Clin Croat* 2010; 49(4): 395-403. M23 – 3 бода
10. *Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Perić A, Miljanović O.* Influence of allergy on the immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose macrolide treatment of nasal polyposis. *Biomedical Papers - Olomouc* 2010; 154(4): 327-34. ISSN 1213-8118 M23 – 3 бода
11. *Perić A, Baletić N, Sotirović J.* A case of an uncommon anatomic variation of the middle turbinate associated with headache. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010; 30(3): 156-9. M23 – 3 бода

12. *Milojević M, Avramović S, Kostić B, Sotirović J, Perić A.* Endoscopic dacryocystorhinostomy. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(6): 463-7. M23 – 3 бода
13. *Perić A, Perić A.* Polyp inside the concha bullosa: unusual manifestation of chronic rhinosinusitis. *Mil Med* 2008; 173(9): 930-3. M23 – 3 бода
14. *Perić A, Baletić N, Cerović S, Vukomanović-Đurđević B.* Middle turbinate angiofibroma in an elderly woman. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(7): 583-6. M23 – 3 бода
15. *Perić A, Milojević M, Ljubičić A, Sotirović J.* Endoscopic middle meatal antrostomy in treatment of maxillary sinus mucocoeles. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(3): 207-11. M23 – 3 бода
16. *Perić A, Gaćeša D.* Etiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(9): 699-702. M23 – 3 бода
17. *Perić A, Sotirović J, Baletić N, Kozomara R, Bijelić D, Rašić D.* Concha bullosa and the nasal middle meatus obstructive syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(3): 255-8. M23 – 3 бода
18. *Perić A, Vojvodić D, Milojević M, Mladenović N, Vujović A, Živančević-Simonović S.* Sampling of nasal secretions for flow-cytometric analysis in inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *Medicinski casopis* 2013;47(1):30-5. M52 – 1,5 бодова
19. *Perić A.* Etiology and pathogenesis of paranasal sinus mucocoeles. *Medicina Fluminensis* 2013; 49(1): 50-6. M52 – 1,5 бодова
20. *Perić A, Erdoglija M, Mladenović N, Vukomanović-Đurđević B.* Frontal recess mucocoele associated with osteoma: case report. *Acta Fac Med Naiss* 2012; 29(4): 199-203. M52 – 1,5 бодова
21. *Perić A, Vojvodić D, Zolotarevski L, Perić A.* Nasal polyposis and fungal *Schizophyllum commune* infection: a case report. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2011; 54(2): 83-6. M52 -1,5 бодова
22. *Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Miljanović O.* Cytokine levels in nasal secretions in asthmatic nad nonasthmatic patients with nasal polyposis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2010; 20(3): 111-7. M52 – 1,5 бодова
23. *Rašić D, Perić A, Vukomanović-Đurđević B.* A case of an unilateral tonsillar hypertrophy caused by actinomycosis. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2010; 53(1): 31-3. M52 – 1,5 бодова
24. *Perić A, Matković-Jožin S, Baletić N.* Large doubly septated concha bullosa: an unusual anatomic variation. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2009; 52(3): 129-31. M52 – 1,5 бодова
25. *Perić A, Baletić N, Vukomanović-Đurđević B, Kozomara R, Jović M.* Mucocoele of the maxillary sinus. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(5): 361-4. M52 – 1,5 бодова

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА МЕЂУНАРОДНИМ КОНГРЕСИМА И СИМПОЗИЈУМИМА

1. *Vukomanović-Đurđević B, Kozomara R, Perić A, Baletić N, Jović M.* Basaloid type of the squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(Suppl 1): S112.
2. *Perić A, Baletić N, Vukomanović-Đurđević B, Gaćeša D, Kozomara R.* Mucocele of the maxillary sinus. *Eur Arch Otolaryngol* 2007; 264(Suppl 1): S331.
3. *Perić A, Sotirović J, Jaćimović V, Kozomara R, Milojević M, Baletić N.* Concha bullosa and contact point headache syndrome. Abstract book of the 22nd Congress of the European Rhinologic Society and 27th International symposium of Infection & Allergy of the Nose, Crete 2008; pp. 55.
4. *Ljubičić A, Perić A, Milojević M, Pavićević Lj.* Aesthetic rhinoplasty with or without septoplasty-a retrospective study. Abstract book of the 22nd Congress of the European Rhinologic Society and 27th International symposium of Infection & Allergy of the Nose, Crete 2008; pp. 77.
5. *Perić A, Ljubičić A, Vukomanović-Đurđević B, Gaćeša D, Raičević J, Pavićević Lj.* Nasal polyposis associated with bilateral concha bullosa: a case report. Abstract book of the 22nd Congress of the European Rhinologic Society and 27th International symposium of Infection & Allergy of the Nose, Crete 2008; pp. 99.
6. *Perić A, Matković-Jožin S, Vukomanović-Đurđević B.* Intranasal fibroepithelial polyp: A rare entity. Abstract book of the 23rd Congress of the European Rhinologic Society and 29th International symposium of Infection & Allergy of the Nose, Geneva 2010; pp. 97-8.
7. *Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B, Perić AV.* Impact of allergy on the cytokine levels in nasal fluid and on the tissue eosinophilia in patients with nasal polyposis. Abstract book of the 23rd Congress of the European Rhinologic Society and 29th International symposium of Infection & Allergy of the Nose, Geneva 2010; pp. 137-8.
8. *Noack P, Vukomanović-Đurđević B, Zolotarevski L, Perić A, Jović N, Kozomara R.* Primary sinonasal melanoma-case report. Abstract book of the 25th Congress of the International College for Maxillofacial Surgery, Belgrade 2010; pp.127.
9. *Baletić N, Malićević H, Petrović Ž, Pavićević Lj, Perić A, Ljubičić A.* Autofluorescent diagnostics of laryngeal lesions-advantages and limitations. Abstract book of the 1st Congress of CE-ORL-HNS, Barcelona 2011; pp.64.
10. *Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B, Rašić D, Sotirović J, Ljubičić A.* Nasal polyposis in asthmatic and nonasthmatic patients-correlation between cytokine levels in nasal fluid and eosinophil counts in nasal polyp tissue. Abstract book of the 1st Congress of CE-ORL-HNS, Barcelona 2011; pp.69.
11. *Perić A, Baletić N, Cerović S, Vukomanović-Đurđević B.* Angiofibroma arising from the middle turbinate: an immunohistochemical study. Abstract book of the 1st Congress of CE-ORL-HNS, Barcelona 2011; pp.70.
12. *Perić A, Vojvodić D.* Effects of long-term low-dose treatment by clarithromycin on Th2 cytokines, CCL5 and ECP in nasal secretions of patients with nasal polyposis. Proceedings from the 2nd Croatian Rhinologic Congress with International Participation, Zagreb, Croatia, February 23-25, 2012; pp.62-3.
13. *Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Radulović V.* Chemoattractant levels in nasal secretions as indicators of clinical severity in chronic polypous rhinosinusitis. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(Suppl 2): 19.

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА ДОМАЋИМ КОНГРЕСИМА И СИМПОЗИЈУМИМА

1. **Перић А**, **Мајковић-Јожин С**, **Вукомановић-Ђурђевић Б**, **Бијелић Д**. Фиброепителијални полип са ендоназалном локализацијом: приказ случаја и кратак преглед литературе. Књига апстраката са 49. ОРЛ недеље Српског лекарског друштва, Београд 2009.
2. **Перић А**, **Војводић Д**, **Балејић Н**, **Бијелић Д**, **Милојевић М**, **Љубичић А**. Имуномодулацијски и клинички ефекти дуготрајне нискодозиране примене кларитромицина у лечењу хроничног риносинуситиса са носном полипозом. Књига апстраката са 18. Конгреса оториноларинголога Србије са међународним учешћем и 50. ОРЛ недеље Српског лекарског друштва, Београд, 2010; пп. 123.
3. **Милојевић М**, **Аврамовић С**, **Косић Б**, **Бијелић Д**, **Сојировић Ј**, **Перић А**. Ендоскопска дакриоцисториностомија. Књига апстраката са 18. Конгреса оториноларинголога Србије са међународним учешћем и 50. ОРЛ недеље Српског лекарског друштва, Београд, 2010; пп. 125.
4. **Сојировић Ј**, **Милојевић М**, **Балејић Н**, **Љубичић А**, **Перић А**, **Бијелић Д**. Грануломатозна обољења носа и параназалних синуса. Књига апстраката са 18. Конгреса оториноларинголога Србије са међународним учешћем и 50. ОРЛ недеље Српског лекарског друштва, Београд, 2010; пп. 132.
5. **Војводић Д**, **Миљановић О**, **Мајић З**, **Ликић Д**, **Сјанојевић И**, **Перић А**. Карактеристике локалног имунског одговора и полиморфизма гена за цитокине у деце са акутним отитисом медиа. Књига апстраката са 6. Научног састанка Друштва имунолога Србије, Београд, 2011; пп.21.
6. **Перић А**, **Војводић Д**. Узорковање носног секрета за имунолошке анализе у болестима носа и параназалних синуса. Симпозијум „Дијагностичке процедуре у болестима носа и параназалних синуса“, Нови Сад, октобар 2011.год.
7. **Перић А**, **Војводић Д**, **Радуловић В**, **Вукомановић-Ђурђевић Б**, **Милојевић М**, **Љубичић Д**. Могу ли концентрације цитокина у носном секрету бити индикатори тежине носне полипозе. Књига апстраката 51.ОРЛ недеље Српског лекарског друштва, Београд, 2011; пп.51.
8. **Перић А**. Олфактивне дисфункције – класификација и етиологија. Округли сто „Олфактивне дисфункције – новине у дијагностици и лечењу“. Књига апстраката 53. ОРЛ недеље Српског лекарског друштва, Београд, 2013; пп. 48.