

ارتباط بین رینوسینوزیت مزمن و واریاسیون‌های آناتومی استخوانی سینوس‌ها: مسأله‌ای که حل نشده است

علی صفوی نایینی^۱، جهانگیر قربانی^{۱*}، کوثر صادقی حقیقی^۱، افشین نیک روش^۱

(۱) مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

چکیده:

رینوسینوزیت مزمن نوعی بیماری ناهمگون با علل متعدد می‌باشد. فاکتورهای آناتومیک و سیستمیک متفاوتی در پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش دارد. در بیشتر مطالعات، ارتباط بین رینوسینوزیت مزمن و واریاسیون‌های آناتومیک سینونازال به اثبات نرسیده است. با توجه به نتایج متفاوت و بحث برانگیز مطالعات انجام شده در زمینه نقش واریاسیون‌های آناتومیک در پاتوفیزیولوژی رینوسینوزیت مزمن انجام این مطالعه پیشنهاد شده است. در این مطالعه گذشته‌نگر واریاسیون آناتومیک را در ۲ گروه مورد مطالعه و گروه کنترل تحت بررسی قرار می‌گیرد. در این مطالعه ۱۰۱ بیمار با علائم سینونازال که در مقطع کرونال سی‌تی اسکن سینوس‌های پارانازال، افزایش ضخامت مخاطی داشته‌اند را با ۱۰۱ بیمار گروه کنترل که علائم سینونازال نداشته‌اند مورد مقایسه قرار داده‌ایم. بیماران با شکایت رینیت آلرژیک، آسم و پولیپوز از مطالعه خارج شدند. ارتباط معنی‌دار آماری بین افزایش ضخامت مخاطی در سی‌تی اسکن سینوس‌های پارانازال و واریاسیون‌های آناتومیک شامل انحراف تیغه بینی، کونکا بولوزا، توربینه میانی پارادوکسیک و سلول هالر وجود دارد. بین افزایش ضخامت مخاطی در سینوس‌های پارانازال و برخی واریاسیون‌های آناتومیک در بیمارانیکه فاکتورهای مستعد کننده بیماری مخاطی گسترده مثل آلرژی، آسم یا پولیپوز ندارند، ارتباط وجود دارد. **واژگان کلیدی:** رینوسینوزیت مزمن، سلول هالر، توربینه میانی، انحراف تیغه بینی

* نویسنده مسئول:

دکتر جهانگیر قربانی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دارآباد، نیاوران، تهران، ایران، پست الکترونیک: jghorbani@sbm.ac.ir

مقدمه:

در سالهای اخیر دانش ما درباره ی حیطة میکروسکوپی ، اندوسکوپی، بررسی رادیولوژی آناتومی سینوس های پارانازال و پروسه پاتوفیزیولوژی رینوسینوزیت مزمن افزایش یافته است.

OMU یا واحد استئوماتال به عنوان مرکز شروع رینوسینوزیت مزمن شناخته می شود. التهاب و ادم OMU باعث انسداد راه خروج سینوس های ماگزیلاری ، اتموید قدامی و فرونتال می شود. ارتباط واضحی بین درگیری OMU و شدت علائم بیمار وجود دارد . (۱) اما در کشف عوامل مستعد کننده رینوسینوزیت مزمن (CRS) ، نقاط مبهم و بحث برانگیزی وجود دارد به عنوان مثال نقش واریاسیون های آناتومیک در پاتوژنز CRS .

برخی نویسندگان معتقد اند، که بیماری منتشر مخاطی در عدم حضور واریاسیون های آناتومیک واضح به عنوان عامل اصلی CRS است و هیچ تفاوتی در شیوع این واریاسیون های آناتومیک بین بیماران CRS و گروه کنترل وجود ندارد (۲،۳،۴،۵) . اما برخی دیگر از نویسندگان ارتباط بین برخی فاکتورهای آناتومیک و CRS را نشان داده اند (۶). بنابراین علی رغم بسیاری از مقالات منتشر شده در این زمینه به نظر می رسد این مسئله هنوز حل نشده است . پیشنهاد می شود به دلیل عدم مشخص شدن نقش احتمالی و قطعی فاکتورهای آناتومیکی در مقایسه با علل سیستمیک ، بر روی این مسئله کار شود.

مواد و روش ها:

در این مطالعه گذشته نگر ، بیماران با شکایات سینونازال تحت بررسی قرار گرفته اند . بیماران با علائم انسداد بینی ، ترشح بینی خلفی و قدامی و کاهش بویایی بر اساس اطلاعات ثبت شده در پرونده های پزشکی انتخاب شده اند. این بیماران علاوه برعلائم سینونازال بمدت بیش از ۱۲ هفته، درگیری مخاطی در سی تی اسکن سینوسهای پارانازال نیز داشته اند .

معنای درگیری مخاطی شامل : افزایش ضخامت مخاطی و یا کدورت حفره سینوس (به صورت نسبی یا کامل) می باشد .

سی تی اسکن ۱۰۱ بیمار با علائم سینونازال با سی تی اسکن ۱۰۱ بیمار گروه کنترل که به دلیل علائمی به غیر از علائم سینونازال، درخواست شده بود مقایسه شد. کرایتیریا خروج از مطالعه شامل : سن زیر ۱۸ سال ، شرح حال جراحی قبلی سینوس ، رینیت الرژیک ، نقص ایمنی، نقص اولیه مژک ها ، بیماری CF ، عفونت قارچی و یا Fungus ball و یا عفونت قارچی مهاجم (invasive fungal infection) ، واسکولیت ، بیماری گرانولوماتوز، تاریخچه مصرف کوکائین ، نئوپلاسم سینونازال و پولیپوز منتشر در بررسی اندوسکوپی بود.

سی تی اسکن پارانازال در مقطع کرونال و بدون کنتراست وریدی انجام شده است. واریاسیون های آناتومیک که در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل تحت بررسی قرار گرفته است شامل :

انحراف تیغه بینی (NSD) (شکل ۱) ، واریاسیون های توربینه میانی و تحتانی (شکل ۲) ،

UP (uncinate process) و وجود HC (haller cell) می باشد ، اطلاعات بدست آمده با نرم افزار SPSS تحت بررسی قرار گرفته است .

شیوع تفاوت های کیفی در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل با chi square test تحت آنالیز قرار گرفته است . در این مطالعه گذشته نگر هیچ گونه دخالتی در تشخیص و درمان بیماران نداشته ایم ، بنابراین با مسائل اخلاقی در انجام این مطالعه روبرو نبوده ایم .

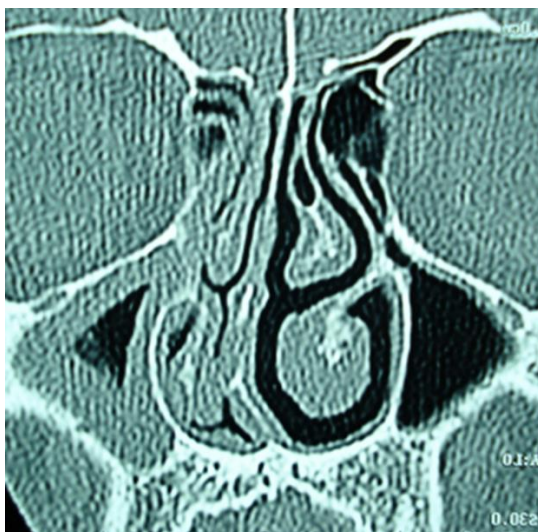
یافته ها:

گروه مورد مطالعه و گروه کنترل شامل ۵۳مرد (۵۳٪) و ۴۸ زن (۴۷٪) می باشد . میانگین سنی گروه مورد مطالعه برابر ۳۵.۶ سال و در گروه کنترل ۳۴.۳ سال می باشد ، که این تفاوت از لحاظ آماری معنادار نمی باشد . (p= 0.539)

انحراف تیغه بینی در ۳۴ بیمار در گروه مورد مطالعه و ۲۱ بیمار در گروه کنترل دیده شد که این تفاوت از لحاظ آماری معنادار می باشد (p=0.014) (شکل ۳) . هودار شدن perpendicular plate در ۲ بیمار در گروه مورد مطالعه (۲٪) و در یک بیمار گروه کنترل (۱٪) دیده شده است .

هایپرتروفی یک طرفه و ۲ طرفه توربینه تحتانی بترتیب در ۴۴ (۴۳.۶٪) و ۸ (۷.۹٪) بیماران گروه مورد مطالعه و





شکل ۱- افزایش ضخامت مخاطی در سینوس ماگزیلاری سمت راست و سینوس اتموئید قدامی سمت راست در بیمار با انحراف تیغه بینی به سمت راست

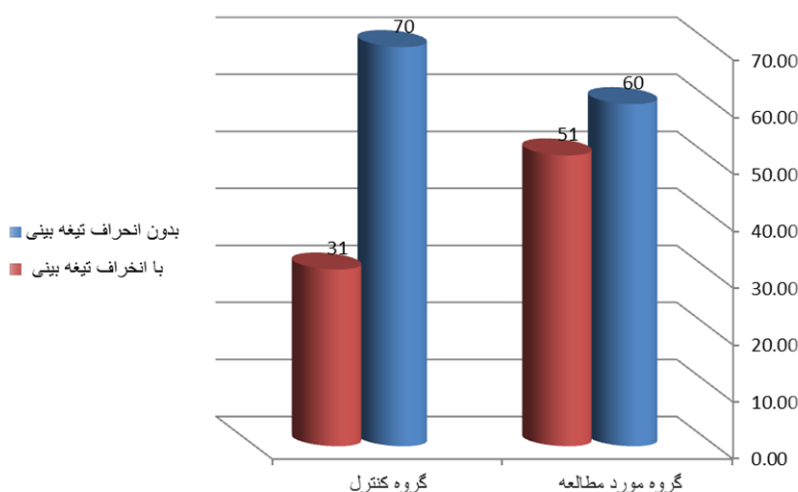


شکل ۲ - کدورت سینوس ماگزیلاری و اتموئید قدامی راست در بیمار با هوادار شدن قسمت basal lamella توربینه میانی (P) در سمت راست و وجود سلول هالر در سمت چپ (H)

هوادر شدن ناحیه basal lamella در ۲۶ (۲۵.۵٪) در گروه مورد مطالعه و ۱۰ (۱۰٪) بیماران گروه کنترل دیده شده است، که این تفاوت از لحاظ آماری قابل ملاحظه می باشد (p=0.033) (شکل ۵). اتصال پارادوکسیک توربینه میانی در ۱۴ (۱۳٪) از بیماران گروه مورد مطالعه و ۸ بیمار از گروه کنترل دیده شد که از لحاظ آماری معنا دار است (p= 0.006) (شکل ۶).

۴۰ (۳۹.۶٪) و ۴ (۴٪) بیماران گروه کنترل دیده شد. که این تفاوت بین ۲ گروه قابل ملاحظه نبوده است (p=0.539). کونکا بولوزا (CB) در ۲ بخش توربینه میانی تحت بررسی قرار گرفته است: head و basal lamella شیوع CB در قسمت سر توربینه میانی شامل ۳۱ (۳۱٪) در گروه مورد مطالعه و ۱۹ (۱۹٪) در گروه کنترل می باشد. که این تفاوت از لحاظ آماری معنادار می باشد (P=0.001).





شکل ۳ - شیوع انحراف تیغه بینی در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل. این یافته در گروه مورد مطالعه بسیار شایع تر است. (P=0.014)

پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش داد. در سینوس های نرمال، سلول های گابلت درون حفره سینوس ترشح کرده، و ترشحات با کمک حرکت پالسی cilia های روی سلول ها در مسیر معین و غیر تصادفی، به سمت اوستیوم حرکت می کنند. (۱۰-۱۱) این ترشحات از راه اوستیوم وارد حفره بینی می شود. اوستیوم باریک ترین بخش فضای سینوس می باشد. هر گونه تداخل در این پروسه، شامل تغییر در ترشحات، تغییر در حرکت موکوسیلیاری و انسداد و باریک شدن اوستیوم باعث به خطر انداختن سلامتی سینوس میشود. (۱۲-۱۳)

به صورت نرمال ۲ نوع فاکتور به عنوان مستعد کننده برای CRS شناخته میشوند:

- ۱- فاکتورهای لوکال یا موضعی مثل مشکلات آناتومیک
- ۲- فاکتورهای systemic که میزان نفوذ پذیری مخاط را تغییر می دهند، مانند آلرژی، PCD، فاکتورهای التهابی و نقص ایمنی

بیشتر مطالعات، نقش واریاسیون های آناتومیک در پاتوفیزیولوژی CRS، را به وضوح تایید نمی کنند. برخی مطالعات نیز نقش آن را رد کرده اند (۲-۳-۴-۵). در مطالعه ما شیوع NSD، CB، اتصال پارادوکسیک توربینه میانی (PMT) و HC در گروه مورد مطالعه بسیار شایع تر از گروه کنترل می باشد. که این تفاوت از لحاظ آماری معنا دار می باشد. به نظر می رسد که فاکتورهای التهابی نظیر ائوزینوفیل و IL5 نقش پررنگ

واریاسیون آناتومیک UP شامل medial bending و lateral bending بترتیب در ۳ (۰.۳٪) بیماران گروه مورد مطالعه و ۱ (۰.۱٪) بیماران گروه کنترل و ۲ (۰.۲٪) بیماران گروه مورد مطالعه و ۲ (۰.۲٪) بیماران گروه کنترل دیده شده است، که از لحاظ آماری تفاوتی بین ۲ گروه وجود نداشته است.

هایپوپلازی و یا آپلازی سینوس ماگزیلاری در ۵ (۰.۵٪) بیماران گروه مورد مطالعه و ۳ (۰.۳٪) بیماران گروه کنترل دیده شده است که از لحاظ آماری تفاوتی وجود نداشته است.

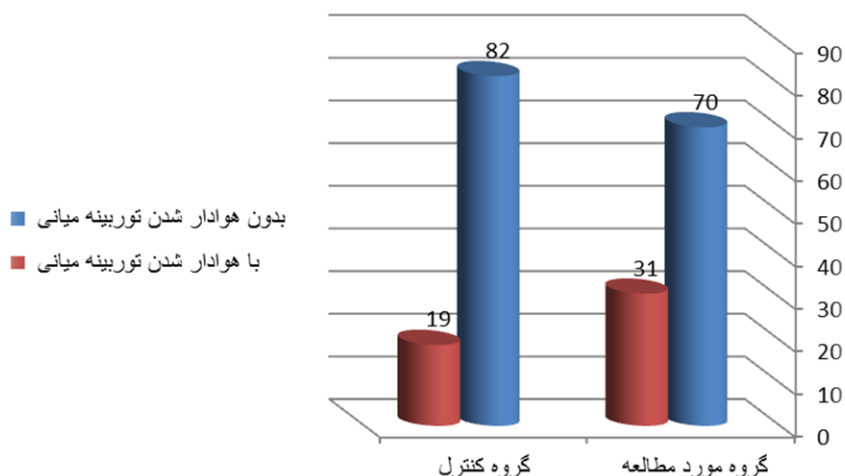
HC در ۲۶ (۰.۲۵۵٪) بیماران گروه مورد مطالعه و ۱۲ (۰.۱۲٪) بیماران گروه کنترل دیده شده است، که تفاوت بین ۲ گروه از لحاظ آماری معنا دار می باشد (p=0.001) (شکل ۷).

کدورت OMU در ۳۹ (۰.۳۸٪)، شیوع درگیری مخاطی سینوس ماگزیلاری ۰.۷۷٪، سینوس اتموئید قدامی ۰.۷۴٪، سینوس فرونتال ۰.۲۷٪، سینوس اسفنوئید ۰.۱۰٪، سینوس اتموئید خلفی ۰.۶۹٪، شیوع دهیسنسی کانال optic ۰.۲۰٪ و شیوع دهیسنسی کانال کاروتید در ۰.۱۹٪ بیماران گروه مورد مطالعه می باشد.

بحث:

CRS شامل مجموعه ای از علائم می باشد که علل متفاوتی با درجه گوناگونی از تاثیر در افراد مختلف، در





شکل ۴ - مقایسه شیوع هوادار شدن سر توربینه میانی در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل. تفاوت زیادی بین دو گروه از نظر میزان هوادار شدن سر توربینه میانی وجود دارد. و این یافته در گروه مورد مطالعه بسیار شایع تر است. ($P=0.001$)

در مطالعه، Scribano et al گفته شده است، هوادار شدن توربینه میانی می تواند در حضور mucosal contact باعث درگیری مخاطی سینوس های پاراناژال شود (۶).

بر اساس مطالعه HUZING، به طور نرمال Mucosal contact در حفره بینی وجود ندارد. اتصال مخاطی میتواند باعث عدم تحرک یا کاهش حرکت ciliary شود، که در نتیجه آن انتقال موکوسیلیاری مختل شده و باعث رشد میکروارگانیسم ها میشود. (۱۷) در مطالعه Liu و همکاران، همانند نتایج مطالعه ما، ارتباط بین CB و درگیری مخاطی سینوس های پاراناژال مشاهده شده است (۱۸).

این آشکار است که هوادار شدن توربینه میانی، یافته پاتولوژیک محسوب نمی شود. اما به طرز بارزی رزکشن توربینه میانی هوادار در حین جراحی اندوسکوپیک سینوس در زمینه CRS، باعث بهبود دسترسی به سینوس ها می شود. (۱۹)

اگرچه CB یافته پاتولوژیک محسوب نمی شود، در صورت هوادار شدن شدید CB، انسداد بینی رخ می دهد. شیوع CB در مطالعه ما مشابه مطالعه Kennedy و حدود ۳۰٪ می باشد. (۲۰)

در این مطالعه، ارتباط معنا دار آماری بین اتصال پارادوکسیک توربینه میانی و درگیری مخاطی مشاهده

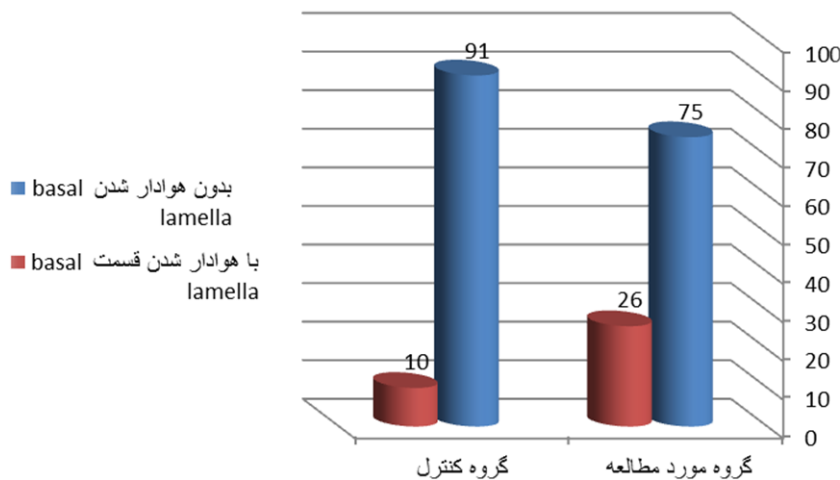
تری نسبت به واریاسیون های آناتومیک در پاتوژنز پولیپ بینی دارند (۱۴). با در نظر گرفتن این موضوع، ما بیماران با پولیپوز منتشر، آلرژی و بیماران با آسم را از مطالعه خارج کرده ایم. این موضوع می تواند توجیه کننده نتایج ما درباره ی ابنورمالیتی آناتومیک و بیماریهای مخاطی سینوس می باشد.

مطالعات زیادی درباره ی ارتباط NSD و CRS انجام شده است (۱۵). برخی نویسندگان معتقداند NSD، خفیف تا متوسط نقشی در درگیری مخاطی ندارد، و تنها انحراف شدید تیغه میانی بینی، می تواند ریسک فاکتور CRS باشد.

NSD از طریق ۳ مکانیسم احتمالی می تواند باعث CRS شود:

- ۱- انسداد مکانیکی
 - ۲- اثرات آیرودینامیک
 - ۳- تغییر تهویه سینونازال و تغییر فشار آنترال (۱۶)
- به نظر می رسد، محل آناتومیک انحراف در ارتباط با OMU، نقش مهمی در ایجاد CRS خواهد داشت. برخی نویسندگان ارتباط هوادار شدن توربینه میانی و CRS را بررسی کرده اند. بیشتر آنها اعتقاد دارند، مشابه سایر واریاسیون های آناتومیک، ارتباطی بین CB و CRS وجود ندارد (۵).





شکل ۵ - شیوع هوادار شدن قسمت basal lamella توربینه میانی در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل. این واریاسیون آناتومیک در گروه مورد مطالعه شایع تر است. این تفاوت از لحاظ آماری معنادار است ($p=0.033$).

۶- تفاوت در تعریف CRS از نظر رادیولوژی
 ۷- در برخی مطالعات، گروه کنترل شامل بیماران علامت دار با مشکل سینونازال می باشد، که یافته های تصویربرداری به نفع سینوزیت ندارند. (۲۴) ولی علت علائم تنفسی این بیماران انحراف سپتوم یا CB می باشد. ورود این بیماران در گروه کنترل موجب میشود در آنالیز آماری تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و گروه بیماران دیده نشود ولی در واقعیت بین گروه مورد مطالعه و جمعیت کلی جامعه، تفاوت قابل ملاحظه ای وجود دارد چرا که گروه کنترل، نماینده ای از افراد کل جامعه نمی باشد. (۴)

واریاسیون آناتومیک، در کاهش تهویه و اختلال فانکشن موکوسیلیاری نقش دارد. (۲) OMU نقش کلیدی در درناژ و تهویه سینوس دارد، ولی افزایش واریاسیون آناتومیک در آن، نمیتواند باعث بیماری التهابی شود. Mucosal contact باعث اختلال موکوسیلیاری و مستعد کردن فرد به رشد باکتری و ویروس می شود. نتیجه نهایی این پروسه، دژنراسیون پولیپوید خواهد بود. (۶)

در سالهای اخیر، موضوع التهاب استخوان سینوس های پارانازال (Osteitis)، به عنوان عامل پاتوفیزیولوژیک در CRS مطرح شده است. ما فکر می کنیم، برخی

شده است، Liu et al نیز ارتباط مشابهی را گزارش کرده است (۱۸). ولی در مطالعه Azila et al، چنین ارتباطی مشاهده نشده است (۵).

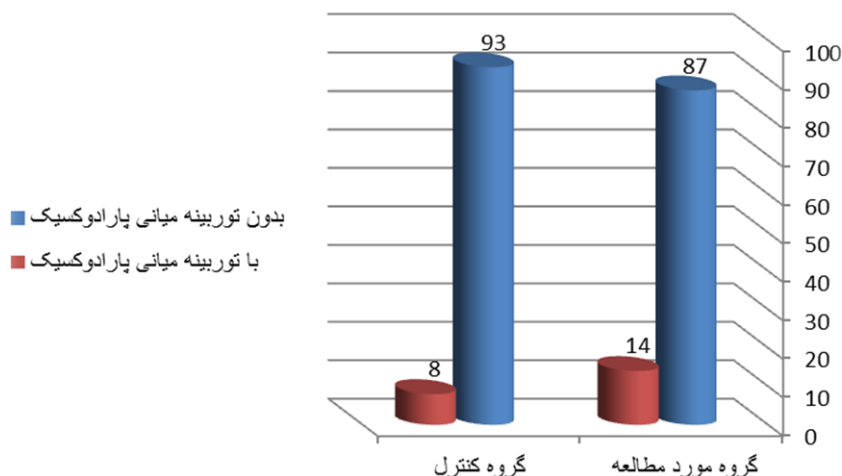
در مطالعه ما، شیوع سلول هالر ۲۵.۵٪ در گروه مورد مطالعه و ۱۲٪ در گروه کنترل می باشد. این شیوع بسیار بیشتر از شیوع گزارش شده در مطالعات گذشته (۴-۱۱٪) می باشد (۲۲).

همانند مطالعه Liu، ما نیز ارتباط بارزی را بین وجود HC و درگیری مخاطی سینوس های پارانازال، مشاهده نموده ایم (۱۸). ولی در مطالعه Azila et al و Kleff et al هیچ ارتباطی بین واریاسیون های آناتومیک و بیماری مخاطی دیده نشده است (۵۲۳). با مقایسه این ۲ مطالعه باهم، اختلاف قابل توجهی بین نتایج آنها وجود دارد.

در بیشتر مطالعات، تفاوت زیادی بین شیوع واریاسیون آناتومیک بجز NSD، در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل وجود نداشته است. (۲) تفاوت در نتایج علل مختلفی دارد:

- ۱- طبیعت ناهمگن CRS
- ۲- تفاوت در طراحی مطالعات
- ۳- تفاوت در تعریف variation
- ۴- خروج یا ورود بیماران پولیپوز درون مطالعه
- ۵- فاکتورهای ژنتیکی و محیطی





شکل ۶ - شیوع توربینه میانی پارادوکسیک در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل. این واریاسیون آناتومیک در گروه مورد مطالعه شایع تر است. این تفاوت از لحاظ آماری معنادار است ($p=0.006$).

پولیپوز مشاهده نگردیده است. و این مساله ما را پیچیده تر می کند. (۲۶)

با این حال، نقش جراحی در هواگیری و پاکسازی موکوسیلیاری در بسیاری از مطالعات تایید شده است. (۲)

از دیدگاه جراحان، بررسی واریاسیون آناتومیک، قبل از جراحی بسیار مهم است. زیرا برای برقراری درناژ کامل و ونتیلیسیون سینوس می تواند کمک کننده باشد. در برخی بیماران، بدون اصلاح واریاسیون های آناتومیک، برقراری درناژ سینوس امکان پذیر نمی باشد. به عنوان مثال جراح برای رسیدن به حداکثر درناژ OMU، باید CB و یا HC را رزکت کند.

به عبارت دیگر تشخیص قبل از عمل این واریاسیون های آناتومیک توسط جراح، برای جلوگیری از عوارض در حین جراحی ضروری است. به عنوان مثال واریاسیون های UP می تواند باعث آسیب اربیتال در حین جراحی اندوسکوپیک سینوس شود.

به عنوان آخرین نکته، اگرچه واریاسیون های آناتومیک نقشی در پاتوژنز CRS ندارد، ولی واریاسیون هایی نظیر CB و یا NSD می توانند باعث علایم انسدادی شود. در برخی موارد انسداد آناتومیکال مانع رسیدن داروهای موضعی به محل مورد نظر می شود.

در نهایت، در صورتی که جراح به این نتیجه برسد که عامل سینوزیت، ابنورمالیتی آناتومیک است، یک جراحی

واریاسیون های آناتومیک، نظیر HC یا CB با افزایش میزان استخوان توتال در حفرات سینونازال، باعث افزایش پروسه Osteitis می شود. (۲۵)

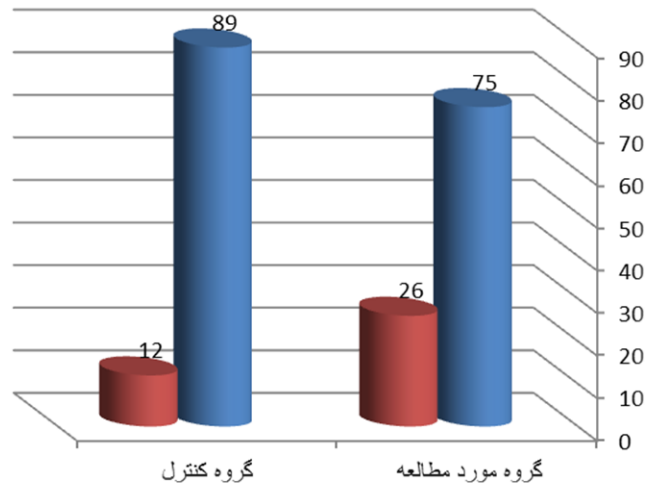
در جراحی اندوسکوپیک سینوس (FESS)، انسداد های آناتومیک سینوس و مخصوصا استخوان های دچار Osteitis خارج می شود. در پاتوژنز CRS درگیری مخاطی ژنرالیزه، نسبت به واریاسیون آناتومیک نقش مهم تری دارد. برخی نویسندگان معتقدند نقش واریاسیون آناتومیک، در پاتوژنز CRS به عنوان فاکتور شروع کننده یا نقش در تدوام CRS مورد شک است. (۲۶)

درگیری داخلی مخاط، پاسخ سلولار به محرک های التهابی، آلرژی و واکنش بین میزبان و پاتوژن در پاتوژنز بیماری مخاطی ادامه دار نقش مهمی دارد. اما در غیاب بیماری شدید مخاطی مثل پولیپوز شدید، واریاسیون های مخاطی می تواند نقش مهمی داشته باشد. (۲۷-۲۸)

با توجه به دیدگاه unified airway، درگیری راه هوایی فوقانی و تحتانی با پروسه پاتوفیزیولوژی مشابه، نشانه ای از نقش التهاب مخاطی در CRS است. (۲۹-۳۰-۳۱-۳۲)

ما در این مطالعه بیماران مبتلا به پولیپ یا آسم را کنار گذاشته ایم. برخلاف نتایج ما، Jones et al تفاوتی در شیوع واریاسیون آناتومیک بین بیماران پولیپوز و غیر





شکل ۷ - شیوع سلول هالر در گروه مورد مطالعه و گروه کنترل. این واریاسیون آناتومیک در گروه مورد مطالعه شایع تر است. این تفاوت از لحاظ آماری معنادار است ($p=0.001$).

محدود برای اصلاح اشکال آناتومیک می تواند مانع جراحی گسترده و عوارض ناشی از آن شود.

نتیجه گیری:

نقش واریاسیون های آناتومیک در پاتوژنز CRS هنوز مشخص نیست. در مطالعه ما بین افزایش ضخامت مخاطی در سینوس های پاراناژال و برخی واریاسیون آناتومیکی در بیماران بدون فاکتور های مستعد کننده بیماری مخاطی گسترده مثل آلرژی، آسم یا پولیپوز ارتباط وجود دارد.

منابع:

- Azila A, Irfan M, Rohaizan Y, Shamim AK. The prevalence of anatomical variations in ostiomeatal unit in patients with chronic rhinosinusitis. *Med J Malaysia*. 2011; 66: 191-4
- Scribano E, Ascenti G, Loria G, Cascio F, Gaeta M. The role of ostiomeatal unit anatomic variations in inflammatory diseases of maxillary sinuses. *Eur J Radiol*. 1997; 24: 172-4
- Jorrisen M, Hermans R, Bertrand B, Eloy P. Anatomical variations and sinusitis. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*. 1997; 51(4): 219-26
- Elahi MM, Frenkiel s. Paraseptal structural changes and chronic sinus diseases in relation to the deviated septum. *J Otolaryngol*. 1997; 26(4): 236-40
- Buljcik-Cupic MM, Savovic SN, Jovicevic JS. Influence of anatomic variations of the structures of the middle nasal meatus on sinonasal diseases. [Article in Serbian] *Med Pregl*. 2008; 61(3-4): 135-41
- Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 9:1-24
- Gudis DA, Cohen NA. Cilia dysfunction. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010; 43: 461-472
- Thomas M, Yawn B, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis and management of rhinosinusitis and nasal polyp 2007- a
- Chandra RK, Pearlman A, Conley DB, Kern RC, Chang D. Significance of osteomeatal complex obstruction. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 39: 171-4
- Jones NS. CT of paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol*. 2002; 27: 11-17
- Saunders NC, Birchall MA, Armstrong SJ, Killingback N, Singh GD. Morphometry of paranasal sinus anatomy in chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124: 656-8
- Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, Abdi R, Majidi H, Madani SA, Andrews PJ. 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

- 27) Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: Connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012; 26(3):187-190
- 28) van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Fokkens WJ. Inflammation in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009; 29:621-629
- 29) DeMarcantonio MA, Han JK. Systemic Therapies in Managing Sinonasal Inflammation. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010; 43:551-563
- 30) Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, Yasuda M, Hisa Y. A Clinical Study of Endoscopic Sinus Surgery for Sinusitis in Patients with Bronchial Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005; 138:97-104
- 31) Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DMA, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, Ceuppens JL, Hellings PW. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: _united airway disease_ beyond the scope of allergy. *Allergy*. 2008; 63:261-267
- 32) Hellings PW, Hens G. Rhinosinusitis and the Lower Airways. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009; 29:733-740
- summary. *Prim Care Resp J*. 2008; 17(2): 79-89
- 13) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European position paper on nasal polyp. *Rhinology*. 2007; 45 Suppl 20: 1-134
- 14) van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Fokkens WJ. Inflammation in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009; 29: 621-629
- 15) Collet S, Bertrand B, Cornus S, Eloy P, Rombaux P. Is septal deviation a risk factor for chronic sinusitis? Review of literature. *Acta Otolaryngol Belg*. 2001; 55:299-304
- 16) Yasan H, Dogru H, Baykal B, Doner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005; 133: 190-193
- 17) Huizing EH. Functional surgery in inflammation of the nose and paranasal sinuses. *Rhinology*. 1988; 5: 5-15
- 18) Liu X, Zhang G, Xu G. Anatomic variations of the ostiomeatal complex and their correlation with chronic sinusitis: CT evaluation. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1999; 34(3): 143-6. Chinese
- 19) Polavaram R, Devaiah AK, Sakai O, Shapshay SM. Anatomic variants and pearls- functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin N Am*. 2004; 37: 221-242
- 20) Kennedy DW, Zinreich SJ. Functional endoscopic approach to inflammatory sinus disease. *Am J Rhinology*. 1998; 2: 89-96
- 21) Aktas D, Kalcioğlu MT, Kutlu R, Ozturan O, Oncel S. The relationship between the concha bullosa, nasal septal deviation and sinusitis. *Rhinology*. 2003; 41: 103-106
- 22) Meloni F, Mini R, Rovasio S, Stomeo F, Teatini GP. Anatomic variations of surgical importance in ethmoid labyrinth and sphenoid sinus. A study of radiological anatomy. *Surg Radiol Anat*. 1992; 14: 65-70
- 23) Kleff DA, Busaba NY. Isolated chronic maxillary sinusitis of non-dental origin does not correlate per se with ipsilateral structure abnormality. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004; 113(6): 474-6
- 24) Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2008; 72: 817-821
- 25) Chiu AG. Osteitis in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am*. 2005; 38: 1237-1242
- 26) Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol*. 1997; 22:47-51

