

Hubungan Rinitis Alergi Dengan Rinosinusitis Kronik Zhafran Ramadhan Lumbantobing¹, Mukhlis Imanto²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Rinosinusitis kronik adalah suatu penyakit inflamasi dan infeksi dari sinus paranasal dengan karakteristik 5 gejala mayor yang telah terjadi setidaknya selama 12 minggu: kongesti nasal, terasa sakit atau tertekan pada wajah, obstruksi nasal, adanya sekret di hidung bagian anterior dan posterior, serta menghilangnya daya penciuman. Rinitis alergi menjadi faktor predisposisi dari rinosinusitis kronik yang paling sering terjadi karena berhubungan dengan terjadinya obstruksi ostium sinus akibat edema mukosa. Sebanyak 50% - 84% penderita rinosinusitis kronik memiliki riwayat atopi terhadap debu, jamur dan alergi terhadap bulu hewan dan terjadi peningkatan serum antibodi IgE spesifik dan eosinofil perifer yang berhubungan dengan timbulnya gejala rinosinusitis kronik. Pada pasien rinosinusitis kronik dengan rinitis alergi terjadi reaksi hipersensitivitas dan ditemukan peningkatan jumlah mediator inflamasi seperti histamin, sitokin proinflamasi seperti interleukin, TNF- α (*tumor necrosis factor*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) lebih banyak pada mukosa nasal dibandingkan dengan pasien rinosinusitis kronik tanpa rinitis alergi. Seluruh mediator inflamasi tersebut kemudian menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan hipersekresi dari kelenjar mukus. Proses inflamasi yang disebabkan oleh rinitis alergi menyebabkan sumbatan pada kompleks ostiomeatal, gangguan *mucociliary clearance*, dan gangguan fungsi silia sehingga terjadi obstruksi sinus paranasal yang berlanjut menjadi rinosinusitis kronik. Sangat penting bagi pasien dengan rinitis alergi untuk ditatalaksana dengan tepat baik secara farmakologi dan non farmakologi agar dapat membantu mencegah terjadinya rinosinusitis kronik.

Kata kunci: Mediator inflamasi, rinosinusitis kronik, rinitis alergi.

Relationship of Allergic Rhinitis with Chronic Rhinosinusitis

Abstract

Chronic rhinosinusitis is an inflammatory and infectious disease of the paranasal sinuses with the characteristics of 5 major symptoms that have occurred for at least 12 weeks: nasal congestion, pain or pressure on the face, nasal obstruction, the presence of secretions in the nose anterior and posterior, and loss of smell. Allergic rhinitis is the most common predisposing factor for chronic rhinosinusitis because it is associated with obstruction of sinus ostium due to mucosal edema. As many as 50% - 84% of patients with chronic rhinosinusitis have a history of atopy to dust, fungi and allergies to animal hair and an increase in serum specific IgE antibodies and peripheral eosinophils associated with the onset of symptoms of chronic rhinosinusitis. In chronic rhinosinusitis patients with allergic rhinitis, hypersensitivity reaction occur and an increase in the number of inflammatory mediators such as histamine, proinflammatory cytokines such as interleukins, TNF- α (*tumor necrosis factor*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) is more in the nasal mucosa compared with chronic rhinosinusitis patients without allergic rhinitis. All these inflammatory mediators will then lead to increased vascular permeability and hypersecretion of the mucus glands. The inflammatory process caused by allergic rhinitis will cause blockage of the ostiomeatal complex, impaired mucociliary clearance, and impaired ciliary function resulting in paranasal sinus obstruction which will lead to chronic rhinosinusitis. It is very important for patients with allergic rhinitis to be managed properly both pharmacologically and non-pharmacologically in order to help prevent the occurrence of chronic rhinosinusitis.

Keywords: Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, inflammatory mediator

Korespondensi: Zhafran Ramadhan Lumbantobing, alamat Perum BKP Blok I No 49 Kemiling Bandar Lampung, HP 081263964636, e-mail: zhafran1601@gmail.com

Pendahuluan

Rinosinusitis kronik adalah suatu penyakit inflamasi dan infeksi dari sinus paranasal dengan karakteristik 5 gejala mayor yang telah terjadi setidaknya selama 12 minggu: kongesti nasal, terasa sakit atau tertekan pada wajah, obstruksi nasal, adanya sekret di hidung bagian anterior dan posterior, serta menghilangnya daya penciuman.

Secara objektif rinosinusitis kronik dapat disertai dengan polip nasi, produksi mukus yang tidak berwarna, dan nanah atau inflamasi di meatus media.¹

Rinosinusitis kronik memiliki angka kejadian yang cukup tinggi pada masyarakat dengan prevalensi sekitar 10 - 15%.² Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh *The National Health Interview Survey* di

Amerika Serikat pada tahun 2012 dari 243.921 responden dewasa didapatkan sebanyak 12,1% didiagnosis sinusitis, 7% terjadi pada orang Asia dan 13,8% terjadi pada orang kulit putih. Penelitian di Kanada dengan jumlah responden 73.364 dilaporkan sebanyak 4,5% terdiagnosis rinosinusitis kronik.² Selain itu berdasarkan penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 rinosinusitis kronik adalah penyakit yang menyerang 11% orang dewasa di Eropa dan sekitar 12% orang dewasa di Amerika Serikat.³

Menurut data dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2003 menyatakan bahwa penyakit hidung dan sinus berada pada urutan ke 25 dari 50 pola penyakit utama atau sekitar 102.817 penderita rawat jalan di rumah sakit. Data dari Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo menunjukkan angka kejadian rinosinusitis yang tinggi, yaitu 300 penderita (69%) dari 435 penderita rawat jalan poli rinologi yang datang selama periode Januari–Agustus 2005. Data di bagian Rinologi-Alergi THT-KL Rumah Sakit Hasan Sadikin pada tahun 2011 tercatat 46% kasus rinosinusitis.⁴ Di poliklinik THT-KL RSUD Dr. Moewardi Surakarta tercatat sepanjang tahun 2014 angka kejadian rinosinusitis kronik sebanyak 204 kasus (13,01%) dari 1567 pasien rawat jalan.

Ada banyak faktor etiologi dan predisposisi yang dapat menyebabkan terjadinya rinosinusitis kronik antara lain adalah ISPA akibat virus, berbagai macam jenis rinitis terutama rinitis alergi, polip hidung, kelainan struktur anatomi seperti deviasi septum atau hipertrofi konka dan sumbatan pada ostio-meatal kompleks (KOM).⁵ Hanya 25% etiologi rinosinusitis kronik yang disebabkan oleh infeksi dan 75% disebabkan oleh reaksi alergi dan ketidakseimbangan hormonal pada sistem saraf otonom yang menyebabkan perubahan pada mukosa sinus paranasal.⁶

Berdasarkan survey yang dilakukan oleh World Health Organization (WHO), pada tahun 2011 diperkirakan sekitar 400 juta orang di dunia menderita rinitis alergi (Puwankar, 2011). Di Amerika Serikat rinitis alergi terjadi

pada 60 juta populasi dan 1,4 milyar dari populasi global⁷, dengan persentasi sekitar 10 – 30% pada orang dewasa dan 40% pada anak-anak dan prevalensi tersebut cenderung mengalami peningkatan.⁸ Pada tahun 2015 prevelensi rinitis alergi di India berada di angka 20% - 30% dan pada tahun 2010 terjadi sekitar 3,39% di Korea.⁹ Sedangkan di Indonesia sendiri prevalensi rinitis alergi bervariasi antara 1,5% - 12% dan mengalami peningkatan setiap tahunnya.¹⁰ Sementara itu, data menunjukkan bahwa pada tahun 2015 sebanyak 64% dari pasien rinitis alergi yang mengunjungi departemen otolaringologi – kepala dan bedah leher di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.¹¹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap 4.044 orang anak dengan rinosinusitis kronik terdapat sekitar 2.086 orang anak (51,5%) mempunyai riwayat penyakit rinitis alergi dengan usia rata-rata antara 0,7 - 18,9 tahun.¹² Selain itu sebanyak 50% - 84% penderita rinosinusitis kronik juga memiliki adanya riwayat atopi terhadap debu, jamur dan alergi terhadap bulu hewan yang meningkatkan gejala-gejala rinosinusitis kronik.¹³ Penelitian *cross setional* yang juga dilakukan oleh *National Health and Nutrition Examination Survey* di Amerika Serikat menunjukkan prevalensi sebanyak 43,7% penderita rinosinusitis kronik mempunyai riwayat atopi dengan peningkatan serum antibodi IgE spesifik dan eosinofil perifer yang berhubungan dengan timbulnya gejala rinosinusitis kronik.¹⁴ Berdasarkan latar belakang diatas, penulis ingin mengetahui hubungan antara rinitis alergi dengan kejadian rinosinusitis kronik.

Isi

Rinosinusitis adalah suatu keadaan inflamasi yang terjadi pada hidung dan sinus paranasal²², sedangkan rinosinusitis kronik adalah rinosinusitis yang telah berlangsung selama lebih dari 12 minggu dengan sudah atau tanpa ditatalaksana.²³ Tidak seperti rinosinusitis akut, rinosinusitis kronik didefinisikan sebagai suatu kondisi heterogen dengan banyak karakteristik akibat inflamasi yang menetap pada mukosa sinonasal.²⁴ Berdasarkan konsensus tahun 2004

rinosinusitis dibagi menjadi 3 kriteria, yaitu rinosinusitis akut yang berlangsung dalam waktu 4 minggu, rinosinusitis subakut yang berlangsung antara 4 sampai dengan 12 minggu serta rinosinusitis kronik yang berlangsung dalam waktu lebih dari 12 minggu.⁵

Rinosinusitis kronik dapat ditegakkan bila ditemukan 2 atau lebih gejala mayor, atau 1 gejala mayor ditambah 2 atau lebih gejala minor.²³ Untuk gejala mayor dari rinosinusitis kronik antara lain: Sakit pada wajah/tertekan, hidung terasa penuh, hidung tersumbat, ingus *purulent/post-nasal/berwarna*, gangguan penciuman, dan ditemukannya sekret *purulen* di rongga hidung pada saat pemeriksaan fisik, sedangkan gejala minor antara lain: Sakit kepala, demam, halitosis, kelelahan, sakit gigi, batuk, dan telinga terasa penuh/tertekan.²⁵

Penelitian yang dilakukan terhadap 48 pasien rinosinusitis kronik, terdapat sebanyak 57,4% pasien mengalami rinitis alergi dengan nilai signifikansi $p < 0,0001$ yang menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara rinitis alergi dengan terjadinya rinosinusitis kronik.¹⁶ Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan terhadap 100 anak dengan sinusitis kronik, didapatkan sebanyak 53% anak mengalami rinitis alergi yang dinilai dengan menggunakan kuisioner ISAAC, selain itu para responden menunjukkan hasil positif terhadap *skin prick test*, profokasi alergen inhalan dan peningkatan Ig E dengan nilai signifikansi $p = 0,028$ yang menunjukkan adanya hubungan antara proses alergi dengan terjadinya rinosinusitis kronik.¹⁷

Berdasarkan studi *restrospective* yang pernah dilakukan terhadap 4044 anak dengan rinosinusitis kronik dengan usia rata-rata 8,9 tahun terdapat sebanyak 1086 orang anak (26,9%) mempunyai riwayat rinitis alergi, 10 orang anak (0,2%) mengalami *primary ciliary dyskinesia*, 165 orang anak (4,1%) mengalami kistik fibrosis serta 496 orang anak (12,3%) mengalami gangguan imunologi idiopatik. Dari penelitian ini didapatkan hasil nilai OR rinitis alergi terhadap rinosinusitis kronik adalah sebesar 6,24 dengan nilai p value ($p < 0,001$).¹²

Hidung dan sinus paranasal mempunyai struktur anatomi dan fungsional yang saling berhubungan. Fungsi sinus dapat bekerja

dengan normal apabila ostium sinus dan aliran *mucoillary clearance* juga bekerja secara normal untuk mengalirkan mukus dari ostium sinus ke cavitas nasal.³⁰ Alergi membuat mukosa nasal mengalami edema dan membuat ostium sinus menjadi tersumbat. Inflamasi yang terjadi pada mukosa sinus meningkatkan produksi dari mukus yang mengganggu proses *mucoillary clearance*.³¹ Inflamasi kronik yang terjadi pada rinosinusitis kronik bukan hanya memblokir dari kompleks ostiomeatal tetapi juga menghalangi drainase sinus dan menyebabkan hipersekresi dari kelenjar mukus.³² Sinus adalah sebuah rongga udara di dalam tulang wajah dan tengkorak yang ketika terjadi sumbatan menyebabkan perubahan tingkat keasaman dan oksigenasi yang menyebabkan peningkatan pertumbuhan bakteri dan infeksi. Oleh karena itu kombinasi dari sumbatan pada ostium sinus dan aliran *mucoillary clearance* yang lambat menjadi tempat yang baik untuk perkembangbiakan bakteri yang menyebabkan sinusitis.³¹

Beberapa faktor yang sangat berperan penting sebagai predisposisi untuk terjadinya rinosinusitis kronik adalah: (1)kelainan anatomi, termasuk hipertrofi adenoid, deviasi septum, benda asing, *immotile cilia*, polip dan tumor; (2)trauma, termasuk barotrauma dan trauma gigi; (3)penyakit, termasuk rinitis alergi, bronkiektasis, kistik fibrosis, imunodefisiensi, dan infeksi saluran pernapasan; (4)penggunaan obat-obatan seperti dekongestan; (5) paparan iritan termasuk asap rokok, klorin dan polusi udara. Namun faktor yang sangat berperan penting sejauh ini adalah infeksi saluran pernapasan dan rinitis alergi. Kedua kondisi ini menyebabkan pembengkakan dari mukosa hidung yang berakibat pada terganggunya aliran mukosa dan fungsi silia pada sinus paranasal.¹⁵

Adanya riwayat atopi dapat menjadi faktor predisposisi dari perkembangan rinosinusitis kronik.²⁶ Rinitis alergi menjadi salah satu faktor predisposisi dari rinosinusitis kronik karena berhubungan dengan terjadinya obstruksi ostium-ostium sinus akibat edema mukosa.²⁷ Prevalensi dari alergi yang dimediasi oleh IgE akibat alergen yang berasal

dari lingkungan adalah sekitar 60% dari populasi. Pasien rinosinusitis kronis lebih peka terhadap jenis alergi perienal (alergi yang terjadi sepanjang tahun) daripada seasonal (alergi yang terjadi pada musim-musim tertentu). Alergen yang menginduksi terjadinya alergi perienal antara lain: debu tungau rumah, spora dari jamur yang berasal dari dalam ataupun luar rumah, bulu binatang, dan kecoak. Sedangkan alergen yang menginduksi terjadinya alergi seasonal antara lain: serbuk sari bunga, kayu dan rumput. Jenis-jenis alergen tersebut lebih sering berhubungan dengan terjadinya rinosinusitis kronik daripada alergen yang berasal dari serbuk polen. Spora dari jamur seringkali berkembang di dalam mukus dari sinus yang meningkatkan stimulasi dari proses alergi.²⁸

Rinosinusitis kronik adalah suatu penyakit kompleks yang disebabkan oleh inflamasi mukosa yang kronik pada sinus paranasal. Rinitis alergi adalah salah satu penyakit yang berkontribusi terhadap perkembangan dari rinosinusitis kronik dengan karena proses inflamasi pada mukosa cavitas nasi.¹² Proses inflamasi yang terjadi pada rinosinusitis kronik adalah hal yang sangat kompleks. Aktivitas dari sitokin dan kemokin sangat berperan terhadap perkembangan dari gejala rinosinusitis baik akut maupun kronik namun lebih signifikan jumlahnya pada rinosinusitis kronik. Sitokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IL-3, IL-6, *neutrophil-chemoattractant* IL-8 berperan sangat dominan pada terjadinya rinosinusitis kronik yang disertai dengan adanya riwayat alergi.¹⁸

Pada pasien dengan rinitis alergi, terjadi reaksi hipersensitivitas tipe 1. Alergen terikat dengan IgE dan menempel pada membrane sel mast yang menyebabkan degranulasi dan pelepasan mediator inflamasi.¹⁸ Pada pasien rinosinusitis kronik dengan rinitis alergi ditemukan peningkatan jumlah mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8), TNF- α , *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, *intracellular adhesion molecule 1*, dan *eosinophil cationic protein* pada mukosa nasal dibandingkan dengan pasien rinosinusitis kronik tanpa rinitis alergi. Degranulasi akibat

protein toksik yang dihasilkan oleh *eosinophil cationic protein* dapat menyebabkan inflamasi kronik pada mukosa nasal walaupun tidak ada peran dari mikroorganisme.¹⁹ Seluruh mediator tersebut sangat berperan terhadap terjadinya eksaserbasi rinosinusitis akut maupun subakut menjadi rinosinusitis kronik.²⁰

Histamin adalah salah satu mediator inflamasi yang paling penting dalam terjadinya alergi di hidung. Histamin bekerja secara langsung pada reseptor histamin selular, dan secara tidak langsung melalui refleksi yang berperan pada bersin dan hipersekresi. Melalui sistem saraf otonom, histamine menimbulkan gejala bersin dan gatal, serta vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler yang menimbulkan gejala beringus encer (*watery rhinorrhoe*) dan edema lokal. Alergi yang terjadi di jalan nafas dan sinus menghasilkan edema dan inflamasi di membran mukosa yang menyebabkan blokade di muara sinus dan membuat daerah yang ideal untuk tempat perkembangan mikroorganisme seperti jamur, bakteri, dan virus.²⁹

Seluruh mediator inflamasi tersebut kemudian menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan hipersekresi dari kelenjar mukus. Inflamasi yang berlanjut pada mukosa nasal khususnya pada kompleks osteomeatal dapat menyebabkan edema pada sinus dan cavitas nasal yang berlanjut menyebabkan obstruksi sinus paranasal. Ketika ostium sinus mengalami obstruksi terjadi peningkatan tekanan negatif pada rongga sinus, suplai oksigen ke dalam sinus menurun, terjadi stagnansi dari sekresi mukus yang membuat sinus semakin kental dan asam yang selanjutnya merusak epitel dari mukosa hidung. Gangguan dari *mucociliary clearance* akibat proses ini juga menyebabkan terganggunya fungsi silia. Keadaan ini adalah tempat yang sangat ideal bagi bakteri untuk berproliferasi yang menjadi inflamasi kronik penyebab terjadinya rinosinusitis kronik.²¹

Ringkasan

Rinosinusitis kronik adalah suatu penyakit kompleks yang disebabkan oleh inflamasi mukosa yang kronik pada sinus paranasal.

Rinitis alergi adalah salah satu penyakit yang berkontribusi terhadap perkembangan dari rinosinusitis kronik dengan karena proses inflamasi pada mukosa cavitas nasi. Pada pasien dengan rinitis alergi, terjadi reaksi hipersensitivitas tipe 1. Alergenterikat dengan IgE dan menempel pada membran sel mast menyebabkan degranulasi dan pelepasan mediator inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskular dan hipersekresi dari kelenjar mukus. Keadaan ini akhirnya menyebabkan sumbatan pada kompleks ostiomeatal, gangguan *mucociliary clearance* sehingga terjadi obstruksi sinus paranasal yang berlanjut menjadi rinosinusitis kronik.

Tatalaksana yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya rinosinusitis kronik pada pasien rinitis alergi meliputi tatalaksana farmakologi dan non farmakologi. Tatalaksana farmakologi antara lain: (1)Antihistamin seperti *chlorpheniramine* dan *loratadine*; (2)Kortikosteroid intranasal seperti *beclomethasone*, *budesonide*, dan *fluticasone*; (3)Dekongestan seperti *Oxymetazoline* dan Pseudoephedrine. Sedangkan tatalaksana non farmakologi adalah edukasi kepada pasien untuk meningkatkan kepuasan dan derajat kualitas hidup yakni dengan menghindari secara total faktor- faktor yang dapat menyebabkan alergi seperti inhalasi serbuk sari tanaman, kontak dengan hewan atau bulu dari hewan tersebut ataupun bahan bahan lainnya yang dapat memicu alergi.³³

Simpulan

Rinitis alergi merupakan faktor predisposisi yang sangat sering menyebabkan terjadinya rinosinusitis kronik. Sangat penting bagi pasien dengan rinitis alergi untuk ditatalaksana dengan tepat baik secara farmakologi dan non farmakologi agar dapat membantu mencegah terjadinya rinosinusitis kronik.

Daftar Pustaka

- Habib AR, Buxton JA, Singer J, Wilcox PG, Javer AR, Quon BS. Association between chronic rhinosinusitis and health-related quality of life in adults with cystic fibrosis; 2015: 1163–9.
- Deconde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of disease; 2016: 134–9.
- Zhang Y, Gevaert E, Lou H, Wang X. Current perspectives chronic rhinosinusitis in Asia Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017; 140(5): 1230–9.
- Candra, et al. Penurunan IL-8 sekret mukosa hidung pada rhinosinusitis tanpa polip non alergi oleh antibiotik makrolid meningkatkan fungsi penghidu. Bandung: Fakultas Keokteran Universitas Padjajaran; 2013.
- Mangunkusumo E, Soetjipto D. Dalam Soepardi EA, Iskandar N, Basruddin J, Restuti R.. Buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok kepala dan leher edisi ketujuh. Jakarta: Balai Penerbit FK UI. 2016; 106-11; 127-30.
- Suprihati S. Faktor alergi pada sinusitis kronik. Lab/UPF THT/FK UNDIP. RS Kariadi Semarang; 2006: 27–31.
- Settipane RA, Schwindi C. Allergic rhinitis: Department of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University. 2016; 7(3): 52–5.
- Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis allergic and non-allergic. 2011; 3(3): 148–56.
- Min Y. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. 2010; 2(2):5–76.
- Nurcahyo H, Eko V. Rinitis alergi sebagai salah satu faktor resiko rinosinusitis maksilaris kronik [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 2009.
- Fauzi, Sudiro M, Lestari BW. Prevalence of allergic rhinitis based on world health organization (ARIA - WHO) questionnaire among batch 2010 students of the faculty of medicine universitas padjajaran. Althea Medical Journal. 2015; 2(4):620-25.
- Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2014; 78(2): 343–7.
- Lee S, Kundari S, Ferguson BJ. Practical clinical management strategies for the

- allergic patient with chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2012; 20(3): 179–87.
14. Rosati MG, Peter AT. Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. 2016; 30(1): 44–7.
 15. Furukawa M, Clifton T. The role of allergy in sinusitis in children. *Northwest Asthma and Allergy Center*. 2010; 9(3): 515–17
 16. Bakhshae M, Jabari F, Ghassemi MM, Hourzad S, Deutscher R, & Nahid, K. The prevalence of allergic rhinitis in patients with chronic rhinosinusitis. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. 2014; 26(77): 245–9.
 17. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007; 18(18): 19–21.
 18. Steinke JW, Borish L. The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2013; 24(1): 45–57.
 19. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2012; 26(3): 187–90.
 20. Gelincik A, et al. Allergic vs nonallergic rhinitis: which is more predisposing to chronic rhinosinusitis? *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008; 101(1): 18–22.
 21. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, Van DC, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? applying epidemiological guidelines for causation allergy: *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 69(7): 828–33.
 22. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2009: 103-15.
 23. Lanza DC, Kennedy DW. Otolaryngology head and neck surgery adult rhinosinusitis defined; 2010: 1–7.
 24. Lee S, Lane A. Chronic rhinosinusitis as a multifactorial inflammatory disorder; 2011: 159–68.
 25. Marple BF, Ferguson BJ. Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults. 2009; 121(6): 121–39.
 26. Daines SM, Orlandi RR. Chronic rhinosinusitis. Division of otolaryngology–head & neck surgery. University of Utah School of Medicine; 2012: 1–10.
 27. Wood AJ, Douglas RG. Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis. New Zealand: Department of Surgery, The University of Auckland; 2010: 359-64.
 28. Hamilos DL. Chronic sinusitis: current reviews of allergy and clinical immunology; 2009: 1-15.
 29. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, Cotichchia J. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006; 70(9): 1613–17.
 30. Tan RA, Corren J. The relationship of rhinitis and asthma, sinusitis, food allergy, and eczema. *Immunology and Allergy Clinics of NA*. 2011; 31(3): 481–91.
 31. Raymond G, Slavin M. Sinusitis in adults and relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: St Louis University School of Medicine and Cardinal Glennon Children Hospital*; 2008: 950–6.
 32. Sheldon L, Spector M. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 2007: 773–80.
 33. Keswani A. Complications of rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of NA*; 2016: 359–66.