

Efikasi Tampon Nasal *Bioabsorbable* dengan Isian Betametason dan Siprofloksasin Pasca-Pembedahan Sinus Endoskopik Fungsional pada Penderita Rinosinusitis Kronis

Zhalif Zhafir Aghna¹, Rani Himayani²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Departemen Mata Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Rinosinusitis kronis (RSK) adalah salah satu kondisi medis kronis yang paling umum di seluruh dunia dan mempengaruhi semua kelompok umur. RSK merupakan penyakit kondisi peradangan kronis pada sinus paranasal dan saluran hidung selama lebih dari 12 minggu. Manajemen lini pertama pada pasien RSK terdiri dari pembilasan hidung dengan larutan NaCl dan semprotan kortikosteroid intranasal topikal. Sedangkan, pembedahan sinus endoskopik fungsional (PSEF) menjadi pilihan intervensi invasif yang diakui, mapan, dan aman untuk membuka kembali ostia sinus pada pasien dengan RSK yang sulit diatasi dengan terapi medikamentosa. Akan tetapi, prosedur PSEF memiliki kecenderungan untuk menimbulkan komplikasi seperti epitaksis pasca operasi, inflamasi, infeksi, obstruksi meatus, formasi sinechia, dan adhesi. Pemberian kortikosteroid dan antibiotik dapat mengurangi probabilitas komplikasi tersebut, namun terdapat efek samping yang ditimbulkan pada sediaan oral dan kurangnya penetrasi obat pada sediaan topikal. Tampon nasal *bioabsorbable* dengan isian betametason dan siprofloksasin dapat meminimalkan kekurangan tersebut dan meningkatkan efikasi pada pasca-pembedahan sinus endoskopik fungsional pada penderita rinosinusitis kronis.

Kata Kunci: Tampon nasal *bioabsorbable*, Betametason, Siprofloksasin, Pembedahan Sinus Endoskopik Fungsional, Rhinosinusitis Kronik

Efficacy of Bioabsorbale Nasal Packing Impregnated with Betamethasone and Ciprofloxacin in Post-Functional Endoscopic Sinus Surgery for Patients with Chronic Rhinosinusitis

Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS) is one of the most common chronic medical conditions worldwide and affects all age groups. CRS is a chronic inflammatory disease of the paranasal sinuses and nasal passages for more than 12 weeks. First-line management in CRS patient consists of nasal flushing with NaCl solution and topical intranasal corticosteroid spray. Meanwhile, functional endoscopic sinus surgery (PSEF) is a recognized, well-established, and safe invasive intervention option for reopening sinus ostia in patients with CRS that are difficult to treat with medical therapy. However, the PSEF procedure has a tendency to cause complications such as postoperative epistaxis, inflammation, infection, meatal obstruction, synechia formation, and adhesions. Administration of corticosteroids and antibiotics can reduce the probability of these complications, but there are side effects caused by oral preparations and lack of drug penetration in topical preparations. Bioabsorbable nasal packing containing betamethasone and ciprofloxacin can minimize these deficiencies and increase efficacy in postoperative functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis.

Keywords: Bioabsorbable nasal packing, Betamethasone, Ciprofloxacin, Functional Endoscopic Sinus Surgery, Chronic Rhinosinusitis

Korespondensi: Zhalif Zhafir Aghna, alamat: Jl. Abdul Muis 8 No. 9A, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, hp: 087713412020, e-mail: zhalifzhafiraghna@gmail.com

Pendahuluan

Rinosinusitis kronis (RSK) adalah salah satu kondisi medis kronis yang paling umum di seluruh dunia dan mempengaruhi semua kelompok umur. Diperkirakan kejadiannya adalah 12,3% di Amerika Serikat, 10,9% di Eropa dan 13% di Amerika Serikat Cina.¹

Angka kejadian RSK belum ada, namun Kementerian Kesehatan RI (2018)

menyebutkan prevalensi infeksi saluran pernapasan atas mencapai 9,3%.² Insiden RSK di RSUP Dr. M. Djamil Padang ditemukan sebanyak 106 kasus pada periode 2011 hingga 2012.³ Sedangkan, di RSUP Sanglah Denpasar penderita RSK yang telah menjalani pembedahan pada periode 2014 hingga 2016 berejumlah 122 pasien.⁴

RSK adalah penyakit kondisi peradangan kronis pada sinus paranasal dan saluran hidung selama lebih dari 12 minggu. Gejala RSK yaitu secret nasal yang purulen, rasa sakit atau tekanan pada area maksilaris, dan obstruksi nasal, serta pasien sering mengalami eksaserbasi virus, alergi, dan bakteri.⁵ Umumnya, RSK terbagi menjadi dua subtipe berdasarkan endoskopi nasal, yaitu RSK dengan polip nasal dan RSK tanpa polip nasal.⁶

Manajemen RSK lini pertama terdiri dari pembilasan hidung dengan larutan NaCl dan semprotan kortikosteroid intranasal topikal. Pada pasien dengan RSK yang sulit diatasi dengan terapi medikamentosa maka pembedahan sinus endoskopik fungsional (PSEF) menjadi pilihan intervensi invasif yang diakui, mapan, dan aman untuk membuka kembali ostia sinus. PSEF mengembalikan jalur drainase fisiologis sinus, memfasilitasi pembersihan mukosiliaris sinonasal, dan memungkinkan penerapan terapi topikal pada mukosa sinonasal dengan tujuan meningkatkan kemungkinan keberhasilan manajemen medis.⁷

Ketika prosedur PSEF telah dilakukan, upaya-upaya dokter cenderung terkonsentrasi pada pencegahan komplikasi RSK seperti epitaksis pasca operasi, inflamasi, infeksi, obstruksi meatus, formasi sinekia, dan adhesi.⁸ Literatur terbaru melaporkan tingkat rekuren polip setelah PSEF setinggi 70% pada 18 bulan pasca-operasi.⁹

Oleh karena itu, Penggunaan tampon nasal diberikan untuk mengurangi frekuensi komplikasi yang tidak diinginkan, tetapi tidak menghilangkannya. intervensi tambahan, farmakologis juga sering digunakan seperti antibiotik, kortikosteroid, antihistamin, dekongestan, dan antiinflamasi.^{10,11}

Rute pemberian intervensi farmakologis yang memungkinkan terbagi menjadi sistemik dan topikal, tetapi mengingat kemungkinan efek sampingnya. Namun, pemberian topikal, biasanya dengan tetes nasal atau semprotan nasal, memberikan penetrasi obat yang buruk ke dalam jaringan sinonasal setelah operasi sinus endoskopi. Masalah ini dapat diatasi dengan menggunakan tampon nasal sebagai pembawa obat topikal.¹²

Isi

Inflamasi persisten pada RSK masih diperdebatkan, tetapi respon tubuh yang abnormal terhadap berbagai pemicu, termasuk sinyal inflamasi mukosa nasal, dibandingkan pemicu itu sendiri telah diyakini bertanggung jawab atas hal tersebut.¹³ Oleh karena itu, kortikosteroid banyak digunakan. untuk mengobati RSK.¹⁴

Penggunaan kortikosteroid, baik topikal maupun oral, sebelum atau sesudah PSEF telah terbukti menghasilkan tingkat keberhasilan yang baik.¹⁵ Kortikosteroid bermanfaat dalam pengurangan ukuran polip dan pencegahan kekambuhan polip setelah operasi sinus endoskopi.¹⁶ Penggunaan jangka panjang kortikosteroid intranasal tidak memiliki efek samping, oleh karena itu kortikosteroid topikal lebih direkomendasikan untuk pengobatan RSK.¹⁷ Kortikosteroid oral juga mempengaruhi glikometabolisme, metabolisme lipid darah, dan fungsi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Penggunaan kortikosteroid oral yang berulang dapat meningkatkan risiko efek samping seperti osteoporosis.¹⁸

Respon antiinflamasi pada kortikosteroid berhubungan dengan menekan atau menstimulasi transkripsi pada yang menghasilkan asam ribonukleat dan sintesis protein, efek ini disebut transrepresi atau transaktivasi.¹⁹ Kortikosteroid mengaktifkan banyak gen anti-inflamasi dan menekan banyak gen proinflamasi yang telah diaktifkan selama inflamasi serta memiliki beberapa efek pascatranskripsi. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid topikal maupun sistemik menghambat ekspresi gen turunan sel epitelial dari banyak sitokin, termasuk IL-1 β , IL-6, TNF- α , faktor pertumbuhan dan reseptor, seperti GM-CSF dan TGF- β . Selain itu, kortikosteroid juga menginhibisi efek dari fosfolipase A2 dan banyak kemokin dari kelompok CXC dan CC.²⁰

Efek penting lain dari kortikosteroid dalam inflamasi adalah menghambat gen yang bertanggung jawab untuk ekspresi siklooksigenase-2 dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi. Sebaliknya, kortikosteroid memulai upregulasi protein lipokortin dan annexin A1 yang menghambat aktivitas siklooksigenase-2, mengurangi migrasi

neutrofil ke tempat inflamasi, serta mengurangi sintesis prostaglandin dan leukotrien.²¹

Efek antiinflamasi kortikosteroid pada saluran respirasi tersalurkan melalui reseptor glukokortikoid (GR). Ada dua isoform GR yaitu GR α dan GR β . GR α dan GR β diturunkan dari penyambungan mRNA primer GR. GR α adalah GR klasik yang memediasi aksi kortikosteroid, sedangkan GR β tidak mampu berikatan dengan steroid. Ketika diekspresikan secara berlebihan, GR β bertindak sebagai inhibitor dominan-negatif transaktivasi GR α . Sejumlah penelitian telah mengungkapkan tingkat ekspresi GR α dan GR β berhubungan pada polip nasal dan mukosa nasal.²²

Selain inflamasi, RSK sering dikaitkan dengan eksaserbasi yang berhubungan dengan infeksi. Mengobati hanya eksaserbasi akut membuat kondisi yang mendasarinya tidak diobati dan kemungkinan berkontribusi pada peningkatan frekuensi eksaserbasi tersebut. Eksaserbasi tersebut dikaitkan dengan edema sinus dan gangguan pembersihan mukosiliar. Dengan obstruksi terkait edema dan lendir yang tertahan, infeksi bakteri dapat lebih mudah terjadi di dalam sinus.²³

Maka dari itu, perawatan saat ini untuk RSK ditujukan tidak hanya untuk mengurangi peradangan, namun juga untuk mengendalikan infeksi dan mengembalikan pembersihan mukosiliar di dalam sinus. Agen mikrobiologi yang lebih umum bertanggung jawab untuk infeksi rinosinusal sensitif terhadap antibiotik lini pertama, tetapi ada beberapa pasien yang terinfeksi bakteri resisten (*Pseudomonas* atau *MRSA*). Untuk mencegah itu, digunakan antibiotik fluoroquinon generasi kedua.²⁴

Siprofloksasin merupakan salah satu antibiotik fluoroquinolon generasi kedua dan bersifat bakterisida. Seperti antibiotik golongan fluoroquinolon lainnya, siprofloksasin menghambat sintesis DNA pada mikroorganisme yang rentan melalui inhibisi aktivitas enzimatik dari dua jenis enzim DNA topoisomerase, yaitu DNA gyrase dan topoisomerase IV. DNA gyrase dan topoisomerase IV memiliki peran yang penting namun berbeda dalam replikasi DNA bakteri.²⁵

DNA gyrase adalah tetrramer yang terdiri dari dua subunit GyrA dan dua subunit GyrB

dan merupakan target kuinolon pertama yang diidentifikasi. DNA gyrase memberikan putaran superheliks negatif pada DNA, suatu aktivitas yang krusial pada inisiasi replikasi DNA. DNA gyrase juga memfasilitasi replikasi DNA dengan menghilangkan lilitan super heliks positif. Di sisi lain, topoisomerase IV, terdiri dari dua subunit ParC dan dua subunit ParE. Topoisomerase IV bertindak pada terminal replikasi DNA dengan memungkinkan separasi kromosom anak yang saling terkait sehingga segregasi sel dapat terjadi. Fluoroquinolon menghambat kedua jenis enzim topoisomerase ini dengan menstabilkan kompleks DNA-DNA gyrase atau kompleks DNA-topoisomerase IV; kompleks yang distabilkan ini menghalangi pergerakan garpu replikasi DNA dan dengan demikian menghambat replikasi DNA yang mengakibatkan kematian sel.²⁶

Ketika terapi medikamentosa gagal, PSEF merupakan komponen penting dari manajemen tatalaksana RSK. Setelah sinus paranasal ditangani dengan PSEF, sinus frontalis adalah sinus yang paling sulit untuk dipertahankan strukturnya pada pasca-operasi mengingat konfigurasi strukturnya yang menyerupai jam pasir di mana ostium merupakan bagian yang ter sempit. Dengan demikian, ostium sinus frontalis rentan terhadap stenosis yang terkait dengan pembentukan jaringan parut dan inflamasi persisten atau rekuren yang sering memerlukan intervensi medis atau pembedahan pasca-operasi tambahan.²⁷

Untuk meminimalkan kemungkinan stenosis neo-ostium sinus frontalis pasca-operasi dan meningkatkan hasil jangka panjang, dokter bedah menempatkan implan berupa kawat pada sinus frontalis setelah operasi dan diangkat pada dua hingga enam minggu kemudian karena efek samping pengerasan kulit yang signifikan dan/atau tekanan simptomatis. Untuk alasan ini, stent sinus frontal jarang digunakan.²⁸

Baru-baru ini, implant sinus pelepas kortikosteroid dan bersifat bioabsorbable yang telah disetujui US Food and Drug Administration (FDA) untuk digunakan di sinus ethmoid, diteliti efikasinya untuk digunakan pasca-operasi di sinus frontalis. Alhasil, ditemukan pengurangan yang signifikan dalam

kebutuhan untuk intervensi pasca operasi sinus frontalis dibandingkan dengan operasi saja dengan perawatan pasca operasi standar.²⁹

Dalam penelitian Wierzchowska et al (2021), implan nasal bioabsorbale yang terbuat dari busa poliuretan sintetis dimodifikasi dengan meresapkan kortikosteroid dan antibiotik kedalamnya. Subkelas kortikosteroid bermacam-macam, namun betametason digunakan karena aktivitas antiinflamasi lokalnya yang kuat (Tabel 1). Sedangkan,

antibiotik yang digunakan adalah siprofloksasin karena kemanjurannya dalam pengobatan spektrum luas bakteri yang mengkolonisasi nasal. Dalam penelitiannya, didapatkan peningkatan yang signifikan dalam penyembuhan pasca-operasi dan kepuasan pasien setelah pemberian kombinasi betametason dan ciprofloxacin yang diresapkan pada tampon nasal *bioabsorbable* (Tabel 2).

Tabel 1. Komparasi Potesi Antiinflamasi dan Mineralokortikoid pada Kortikosteroid.³⁰

Kortikosteroid	Ekuivalensi dosis	Potensi relatif terhadap hidrokortison	
		Antiinflamasi	Mineralokortikoid
Hidrokortison	20	1	1
Kortison asetat	25	0,8	0,8
Prednison	5	4	0,8
Triamnisolon	4	5	<0,5
Metilprednisolon	4	5	0,5
Deksametason	0,75	30	<0,5
Betametason	0,6	30	<0,5
Fludrokortison	-	15	150
Aldosteron	-	0	>400

Tabel 2. Analisis Temuan Endoskopi pada Hari-Hari Pasca-operasi.³¹

Temuan endoskopi	Kelompok	Hari pasca-operasi		
		10	30	90
Lund-Kennedy	Intervensi	0,53 ± 0,716	0,53 ± 0,762	0,32 ± 0,709
	Kontrol	1,10 ± 0,986	0,92 ± 0,882	0,62 ± 0,893
	Nilai p	0,001	0,006	0,002
Edema mukosa	Intervensi	0,20 ± 0,405	0,29 ± 0,460	0,22 ± 0,479
	Kontrol	0,53 ± 0,506	0,53 ± 0,506	0,43 ± 0,689
	Nilai p	0,002	0,016	0,11
Sekresi mukus	Intervensi	0,38 ± 0,540	0,24 ± 0,446	0,11 ± 0,315
	Kontrol	0,63 ± 0,667	0,45 ± 0,602	0,24 ± 0,435
	Nilai p	0,025	0,061	0,025

Ringkasan

Karakteristik kimiawi pada tampon nasal *bioabsorbable* dapat mengurangi intervensi invasive tambahan pasca-operasi. Pemberian isian betametason dan siprofloksasin pada tambon tersebut diyakini meningkatkan keberhasilan jangka panjang pembedahan sinus endoskopik fungsional dengan mengurangi rekurensi polip nasal, edema mukosa dan sekresi mukus, serta

meningkatkan kepuasan pasien pada pasca-pembedahan sinus endoskopik fungsional

Simpulan

Tampon nasal *bioabsorbable* dengan isian betametason dan siprofloksasin memiliki efikasi yang baik pada pasca-pembedahan sinus endoskopik fungsional pada penderita rinosinusitis kronis

Daftar Pustaka

1. Albu S. Chronic rhinosinusitis—an update on epidemiology, pathogenesis and management. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9:1–5.
<https://doi.org/10.3390/jcm9072285>.
2. Kemenkes RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: 2018.
3. Triola S. Pengaruh Cuci Hidung dengan NaCl 0,9% Terhadap Ekspresi Gen IL-1Beta dan TNF-Alpha Mukosa Hidung Penderita Rinosinusitis Kronis di RSUP Dr M Djamil Padang. *Health & Medical Journa* 2019;1:17–27.
4. Kurniasih C, Ratnawati LM. Distribusi penderita rinosinusitis kronis yang menjalani pembedahan di RSUP Sanglah Denpasar Periode Tahun 2014 – 2016. *Medicina (B Aires)* 2019;50. <https://doi.org/10.15562/medicina.v50i1.272>.
5. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2016;6:S22–209.
<https://doi.org/10.1002/alr.21695>.
6. Grayson JW, Cavada M, Harvey RJ. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2019;48. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0350-y>.
7. Luong A, Marple BF. Sinus Surgery Indications and Techniques. vol. 30. 2006.
8. Eloy P, Andrews P, Poirrier AL. Postoperative care in endoscopic sinus surgery: A critical review. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2017;25:35–42.
<https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000032>.
9. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2017;127:550–5.
<https://doi.org/10.1002/lary.26391>.
10. Wijewickrama RC, Catalano PJ, Gupta R, Willen SN, More Y, Jonnalagadda S, et al. Efficacy of targeted middle meatal antibiotics and endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology and Allergy* 2013;27:329–32.
<https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3900>.
11. More Y, Willen S, Catalano P. Management of early nasal polyposis using a steroid-impregnated nasal dressing. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2011;1:401–4.
<https://doi.org/10.1002/alr.20067>.
12. Xu J, Park SJ, Park HS, Han R, Rha KS, Kim YM. Effects of triamcinolone-impregnated nasal dressing on subjective and objective outcomes following endoscopic sinus surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016;273:4351–7.
<https://doi.org/10.1007/s00405-016-4185-0>.
13. Lee SH. Mechanisms of glucocorticoid action in chronic rhinosinusitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2015;7:534–7.
<https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.6.534>.
14. Kariyawasam HH, Scadding GK. Chronic rhinosinusitis: Therapeutic efficacy of anti-inflammatory and antibiotic approaches. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2011;3:226–35.
<https://doi.org/10.4168/aaair.2011.3.4.226>.
15. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2010;143:573–8.
<https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.06.921>.
16. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Rhinology and Allergy* 2013;27:221–33.
<https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3880>.

17. Xu Z, Luo X, Xu L, Deng J, Gao W, Jiang L, et al. Effect of short-course glucocorticoid application on patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organization Journal* 2020;13. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100131>.
18. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011992.pub2>.
19. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;187:798–803. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1853PP>.
20. Grzanka A, Misiołek M, Golusiński W, Jarząb J. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: Implications for treatment of rhinosinusitis and nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2011;268:247–53. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1330-z>.
21. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory Care* 2018;63:655–70. <https://doi.org/10.4187/respcare.06314>.
22. Takeda K, Takeno S, Hirakawa K, Ishino T. Expression and distribution of glucocorticoid receptor isoforms in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:700–7. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2010.03.005>.
23. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1–39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
24. Gameiro dos Santos J, Figueirinhas R, Liberal JP, Almeida JC, Sousa J, Falcão A, et al. On ciprofloxacin concentration in chronic rhinosinusitis. *Acta Otorrinolaringologica Espanola* 2018;69:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2017.06.008>.
25. Zhao X, Xu C, Domagala J, Drlica K. DNA topoisomerase targets of the fluoroquinolones: A strategy for avoiding bacterial resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13991–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.13991>.
26. American Society of Health-System Pharmacists. *Drug Information*. Bethesda, MD: ASHP; 2011.
27. Shen J, Welch K, Kern R. Mometasone furoate sinus implant—a new targeted approach to treating recurrent nasal polyp disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018;11:1163–70. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1549485>.
28. Luong A, Ow RA, Singh A, Weiss RL, Han JK, Gerencer R, et al. Safety and effectiveness of a bioabsorbable steroid-releasing implant for the paranasal sinus ostia: A randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2018;144:28–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1859>.
29. Smith TL, Singh A, Luong A, Ow RA, Shotts SD, Sautter NB, et al. Randomized controlled trial of a bioabsorbable steroid-releasing implant in the frontal sinus opening. *Laryngoscope* 2016;126:2659–64. <https://doi.org/10.1002/lary.26140>.
30. Drebert Z. Glucocorticoid receptor modulation of the colon cancer microenvironment. . 2017.
31. Wierzchowska M, Kalińczak-Górna P, Grześkowiak B, Radajewski K, Burduk J, Burduk P. Bioabsorbable dressing impregnated with betamethasone and

ciprofloxacin after endoscopic sinus surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ear, Nose and Throat Journal 2021.
<https://doi.org/10.1177/01455613211062457>.