

میزان ایمنوگلوبولین های سرم در کودکان مبتلا به سینوزیت

چکیده

زمینه و هدف: سینوسهای پارانازال یک محل شایع عفونت در کودکان و بزرگسالان می باشد. درمان زودهنگام و موثر ضدباکتریایی برای کوتاه کردن دوران عفونت و بیماری، کاهش آسیب مخاطی و جلوگیری از درگیری اربیت و سیستم عصبی مرکزی مورد نیاز است. مشخص نمودن همراهی پارامترهای ایمنولوژیک در کودکان مبتلا به رینوسینوزیت هدف این مطالعه بود.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی توصیفی، ۴۰ کودک مبتلا به رینوسینوزیت (اثبات شده با تصویر برداری) مراجعه کننده به درمانگاه عفونی اطفال و گوش و حلق و بینی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) مورد بررسی قرار گرفتند. در تمام بیماران میزان ایمنوگلوبولین ها IgE ، IgA ، IgG و IgM به روش ایمنونودیفرانسیال اندازه گیری شد و با مقادیر طبیعی بر حسب سن بیمار مقایسه گردید. اطلاعات جمع آوری شده با نرم افزار آماری SPSS 11.5، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سن بیماران $42 \pm 2/4$ سال و ۲۹ مورد پسر بودند. شایعترین محل درگیری سینوس در این کودکان سینوس ماگزیلر بود. در ۳۸ نفر (۹۵٪) افزایش در میزان IgG سرم مشاهده گردید، همچنین در ۴۵٪ کودکان مبتلا به رینوسینوزیت، سایر اختلالات ایمنی هومورال تشخیص داده شد؛ ۹ مورد افزایش IgE ، ۳ نفر کمبود IgA ، ۲ بیمار کمبود IgG ، ۱ بیمار کمبود توام IgG & IgA و در ۳ بیمار $Hyper IgM syndrome$. ارتباط واضحی بین مقادیر انواع ایمنوگلوبولین ها با افزایش زمان ابتلا به سینوزیت وجود داشت ($P < 0.05$)

نتیجه گیری: مطالعه ما نشان می دهد که افزایش IgE از اختلالات شایع در سینوزیت کودکان می باشد. میزان بروز اختلالات ایمنی در این مطالعه از میزان مورد انتظار بالاتر است. براین اساس ارزیابی ایمنولوژیک کودکان مبتلا به سینوزیت به خصوص در موارد طولانی و مقاوم به درمان توصیه می گردد.

واژه های کلیدی: رینوسینوزیت، ایمنوگلوبولینهای، سرم، کودکان

ثمیله نوربخش

دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی کودکان، مجتمع رسول اکرم (ص)

محمد فرهادی

استاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی، مجتمع رسول اکرم (ص)

آذر دخت طباطبایی

مربی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی کودکان، مجتمع رسول اکرم (ص)

مهناز غفاری

رزیدنت کودکان، مجتمع رسول اکرم (ص)

نویسنده مسئول: ثمیله نوربخش

تلفن: ۰۹۱۲۳۱۴۹۸۲۳

پست الکترونیکی:

samileh_noorbakhsh@yahoo.com

آدرس: ستارخان، نیایش، مجتمع رسول اکرم (ص) طبقه هشتم، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی کودکان

وصول مقاله: ۸۷/۵/۱۳

اصلاح نهایی: ۸۷/۱۲/۱۴

پذیرش مقاله: ۸۷/۱۲/۲۰

مقدمه

کودکان حدود ۶ تا ۸ بار عفونت ویروسی مجاری تنفسی فوقانی در سال می گیرند. تخمین زده می شود که بین ۵ تا ۱۳ درصد این عفونتها ممکن است با عفونت ثانویه باکتریائی عارضه دار شوند.^(۱-۵) سینوزیت یک مشکل شایع می باشد. در ایالات متحده، این عفونت باعث میلیونها مراجعه در سال می شود.^(۱-۲) سینوسهای پارانازال یک محل شایع عفونت در کودکان و بزرگسالان می باشد. این عفونتها یکی از علل شایع بیماری است و به ندرت ممکن است باعث عوارض تهدید کننده زندگی شود.^(۴) شایعترین محل برای سینوزیت ماگزایر و پس از آن اتموئید و فرونتال و اسفنوئید می باشد. سینوزیت باکتریال به ندرت در کودکان کمتر از یکسال رخ می دهد.^(۴) تشخیص سینوزیت حاد باکتریائی در کودکان با علائم تنفسی فوقانی بر پایه معیار بالینی استوار است.^(۶و۵) کشت، در تشخیص علت سینوزیت حاد نقشی ندارد.^(۷-۹) درمان زودهنگام و موثر ضدباکتریایی برای کوتاه کردن دوران عفونت و بیماری، کاهش آسیب مخاطی و جلوگیری از درگیری اریبت و سیستم عصبی مرکزی مورد نیاز است.^(۹) اهمیت عفونت سینوسها در کودکان نسبت به بالغین این است که می تواند عوارض متعدد و خطرناکی مانند آبسه مغزی و سلولیت پره اریبتال و اریبتال و آپسیم مغزی و... ایجاد نماید.^(۱-۴و۹) در کودکان مبتلا به آسم یا زمینة آلرژی، عفونت سینوسها یکی از عوامل مهم فعال شدن آسم آلرژیک می باشد^(۱۰و۲) کمبود انواع ایمونوگلوبولین ها در بیماران با رینوسینوزیت عود کننده مقاوم به درمان در گزارشهای متعدد ذکر گردیده است. (۱۰-۱۹) در سال ۱۹۹۹، ۲۴۵ بیمار با رینوسینوزیت مزمن که به درمان طولانی به آنتی بیوتیک جواب نداده بودند از نظر کمبود آنتی بادیهای هومورال مورد بررسی قرار گرفتند. سطح ایمونوگلوبولین در ۲۲ بیمار پایینتر از حد طبیعی بود. ۵ نفر از آنان اختلال در ۲ یا بیشتر از انواع ایمونوگلوبولین را نشان دادند که با عنوان CVID تشخیص داده شده اند. ۱۷ نفر کمبود زیر گروههای IgG را داشتند^(۱۴)

در آمریکا در ۸۰ بیمار بالغ مبتلا به سینوزیت مزمن همراهی آسم، ای توپی، با اتوزینوفیل بالا و افزایش Ige سرم ارتباط داشت. در گروه بیماران با سینوزیت مزمن وقوع آسم (۵۷٪) و

ای توپی (۴۵٪) بیشتر بود.

اما در ایمونوگلوبولین ها یا زیر گروههای IgG بین افراد مبتلا به آسم و غیر آسم با سینوزیت مزمن تفاوت واضحی وجود نداشت. بیماران ای توپیک با سینوزیت مزمن میزان بالاتری از کمبود زیر گروههای IgG^۳ را نسبت به افراد غیر ای توپیک (P=۰/۰۴) داشته اند. طبیعی شدن ایمونوگلوبولین ها یا زیر گروههای IgG همراه با بهبود کلینیکی در ۲ بیمار مبتلا به سینوزیت اثبات شد^(۱۷). نتیجه گیری شد که سینوزیت مزمن احتمالا ناشی از فعال شدن TH2 بوده است.

نتایج بررسی اخیر ما در مرکز رسول اکرم (ص) که با هدف مقایسه انواع آنتی بیوتیکها در در مان سینوزیت کودکان اجرا شد نشان داد، سینوزیت در کودکان شایع بوده، از معضلات درمانی آنان است. (در دست چاپ) از طرف دیگر طبق نظر انجمن آسم و آلرژی کودکان، آلرژی در کودکان ایرانی شایع است و سالانه تعداد زیادی از این کودکان بستری شده، باعث هزینه زیاد و اتلاف وقت کودک و والدین می شوند.

هدف از مطالعه فعلی، بررسی پارامترهای ایمونولوژیک در کودکان مبتلا به رینوسینوزیت بود. مقادیر ایمونوگلوبولین های سرم کودکان مبتلا به رینوسینوزیت (اثبات شده) را تعیین نموده، با مقادیر طبیعی بر حسب سن بیمار مقایسه کردیم. در نهایت فراوانی و انواع اختلال ایمنی هومورال را در این کودکان مشخص نمودیم.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی - مقطعی کلیه کودکان ۱ تا ۱۴ سال مراجعه کننده به درمانگاه عفونی کودکان ویا گوش و حلق و بینی (۱۳۸۳-۱۳۸۴) که تشخیص رینوسینوزیت داده شده بودند با روش نمونه گیری مستمر (آسان) انتخاب شدند.

بعد از معاینه هر بیمار توسط پزشک معالج در صورتی که تشخیص احتمالی سینوزیت بر اساس معیارهای بالینی مطرح بود^(۷) اسمیر از ترشحات بینی انجام می شد در صورت وجود پلی مورفونوکلر در اسمیر مطالعات تصویر برداری برای وی در خواست می شد. در مواردی که با تصویر برداری تشخیص به اثبات می رسید بیمار مورد نظر انتخاب می شد.

کمتر از ۲ سال جنس همگی بیماران پسر، سن ۲ تا ۵ سال و بالاتر از ۹ سال ارجحیت با دختران بود. در سنین ۶ تا ۹ سال هر دو جنس تقریباً مساوی بودند.

بیشترین محل ابتلا به سینوزیت، سینوس ماگزیرلر و بعد درگیری تمام سینوسها (pansinusitis) بود. درگیری سینوس فرونتال کمترین فراوانی را داشت. گرفتاری سینوسهای اتموئید و اسفنوئید (به تنهایی) دیده نشد و اغلب توام با پان سینوزیت بود. (جدول شماره-۱)

برای تشخیص سینوزیت در ۹۲/۷٪ بیماران از رادیولوژی و در بقیه موارد از سی تی اسکن استفاده شد. طول مدت ابتلا فقط در ۴٪ کودکان بیش از ۱ ماه بود. طول مدت ابتلا و محل سینوزیت بین بیماران در سنین مختلف از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. ($p > 0.05$)

در مقایسه با میزان قابل قبول بر اساس سن هر بیمار (جدول ۲) در ۹۵٪ بیماران (۳۸ نفر) افزایش در تیتراژ IgG دیده شد که نشان دهنده فعال بودن عفونت است. علاوه بر آن اختلال در سایر ایمنوگلوبولین ها به شرح زیر بود؛ شایعترین اختلال افزایش IgE بود که در ۲۲٪ بیماران (۹ نفر از ۴۰ نفر) شامل ۶ پسر و ۳ دختر مشاهده گردید، ۳ مورد کمبود IgA، ۲ مورد کمبود ایزوله IgG، ۱ مورد کمبود توام IgG & IgA و ۳ مورد افزایش IgM داشتند. در مجموع ۴۵٪ بیماران مبتلا به سینوزیت (۱۸ نفر) اختلالاتی بجز افزایش در سطح IgG داشتند.

مقادیر ایمنوگلوبولین ها در بیماران در جدول ۳ نشان داده شده است.

در آنالیز داده ها مشخص گردید که مقادیر تمام انواع ایمنوگلوبولین ها با مدت زمان ابتلا به سینوزیت ارتباط معنی دار داشت ($P < 0.001$) همچنین مقایسه میزان انواع ایمنوگلوبولین بر حسب سن بیماران نشان داد که ایمنوگلوبولین IgG, IgA, IgE, وابسته به سن بیمار بود ($p = 0.002, 0.05, 0.05$)، اما میزان IgM تابع سن نبود. ($P = 0.14$)

معیارهای تشخیص رینوسینوزیت، معاینات بالینی به نفع رینوسینوزیت، به همراه وجود پلی مورفونوکلتر در اسمیر ترشحات بینی و مثبت شدن نتایج مطالعات تصویربرداری (رادیوگرافی وسی تی اسکن گزارش شده توسط متخصص رادیولوژی) بود.

معیارهای کنار گذاشتن بیماران، رد رینوسینوزیت باکتریال به علت عدم وجود پلی مورفونوکلتر در اسمیر ترشحات بینی و / یا نداشتن تغییرات به نفع سینوزیت در تصویر برداری، عدم رضایت به خونگیری و یا از بین رفتن ونا کافی بودن میزان سرم در بیماران بود.

ابتدا پرسشنامه ای برای هر بیمار تهیه شد که حاوی مشخصات بیمار و سایر متغیرها مانند وسیله تشخیص و محل سینوزیت و مدت ابتلا به بیماری بود. در صورت موافقت بیماران و والدین، خون گیری از بیماران انجام و نمونه های خون سانتریفوژ شده به آزمایشگاه تحقیقاتی رسول اکرم (ص) منتقل گردید. نمونه ها در فریزر منهای ۲۰ درجه نگهداری گردید. آزمایشها ایمنولوژیک شامل تعیین مقادیر کمی انواع ایمنوگلوبولین ها با روش ایمنوادیفیوژیون استاندارد با استفاده از کیت های کمی کون آلمان صورت گرفت. مقادیر ایمنوگلوبولین های هر بیمار با مقادیر طبیعی استاندارد بر حسب سن وی مقایسه و ذکر گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار spss-11.5 انجام گرفت. اختلاف بین متغیرها با Chi square ($CI = 95\%$, $Pvalue < 0.05$) محاسبه و نتیجه گیری نهایی انجام گرفت. طرح توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران مورد تایید قرار گرفته بود.

یافته ها

در طی مدت مطالعه ۵۰ بیمار با تشخیص احتمالی رینوسینوزیت مورد بررسی قرار گرفتند. ۶ بیمار با تشخیص احتمالی آلرژی (وجود ائوزینوفیل در اسمیر ترشحات بینی) و یا عدم تشخیص قطعی با تصویر برداری با گزارش رادیولوژیست از مطالعه حذف شدند. ۴ بیمار هم رضایت به انجام آزمایشات ندادند. در نهایت بروی ۴۰ کودک با تشخیص قطعی رینوسینوزیت شامل ۲۸ (۷۰٪) پسر و ۱۲ (۳۰٪) دختر مطالعه ایمنولوژیک انجام شد. سن بیماران بین ۱ تا ۱۱ سال با میانگین ۴/۴۲ سال و انحراف معیار $2/62 \pm$ بود. در سن

جدول شماره ۱ - توزیع فراوانی سینوزیت در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص) بر حسب محل سینوزیت و سن بیماران

محل سینوزیت گروههای سنی	ماگزیر	فرونال	پان سینوزیت	نامشخص	جمع(درصد)
کمتر از ۲ سال	۵	۰	۳	۰	۸(۲۰)
۲ تا ۵ سال	۱۰	۰	۲	۳	۱۵(۳۷/۵)
۶ تا ۹ سال	۹	۳	۲	۱	۱۵(۳۷/۵)
بالاتر از ۹ سال	۲	۰	۰	۰	۲(۵)
جمع	۲۶	۳	۷	۴	۴۰(۱۰۰)

جدول شماره-۲- مقادیر طبیعی ایمونوگلوبولین ها(میلی گرم در دسی لیتر) در کودکان(۷)

سن	IgG	IgM	IgA	IgE
	میلی گرم در دسی لیتر	میلی گرم در دسی لیتر	میلی گرم در دسی لیتر	میلی گرم در دسی لیتر
تا یک سال	۱۷۲_۱۰۶۹	۴۱_۱۷۳	۱۱_۱۰۶	۰_۲۳۰
یک تا ۵ سال	۳۴۵_۱۲۳۶	۴۳_۲۰۷	۱۴_۱۵۹	۰_۱۷۰
۶ تا ۱۰ سال	۶۰۸_۱۵۷۲	۵۲_۲۴۲	۳۳_۲۳۶	۰_۲۳۰

جدول ۳- مقادیر ایمونوگلوبولین ها در بیماران مبتلا به سینوزیت در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص)

نوع ایمونوگلوبولین	IgG	IgM	IgA	IgE
	میلی گرم در دسی لیتر	میلی گرم در دسی لیتر	میلی گرم در دسی لیتر	میلی گرم در دسی لیتر
میان	۱۳۰۵	۱۴۸	۱۰۰	۳۸/۵
حداقل	۴۸	۴۶	۲۰	۲
حداکثر	۳۰۰۰	۷۲۸	۳۹۰	۸۰۵

بحث

سینوسهای پارانازال یک محل شایع عفونت در کودکان مورد بررسی ما بوده است. نتایج از نظر فراوانی و شیوع مشابه مطالعه قبلی سینوزیت در همین مرکز است (در دست چاپ)

نتایج فعلی ما در مقایسه با مطالعات کشور آمریکا و فنلاند و سایر کشور های توسعه یافته یکسان است (۱۱ و ۱۰). سن بیماران ما بین ۱ تا ۱۱ سال، با میانگین ۴/۴۲ سال بود. بالاترین فراوانی کودکان مبتلا به سینوزیت در دو گروه سنی ۲ تا ۵ سال و ۶ تا ۹ سال هر دو با ۳۷/۵٪ بودند. ۲۰٪ سن کمتر از ۲ سال فقط ۵٪ آنان بالاتر از ۹ سال بودند.

شایعترین محل درگیری سینوس در کودکان سینوسهای ماگزیلر بوده است. چون سینوسهای ماگزیلاری و اتموئید در ابتدای تولد وجود دارند و کودکان نسبت به بزرگسالان بیشتر گرفتار می شوند. اما سینوسهای اسفنوئید تا سال پنجم و سینوسهای فرونتال در هفت، هشت سالگی ظاهر می شوند (۳) به همین دلیل شیوع کمتری در این مطالعه دارد.

در ۱۸ کودک مبتلا به سینوزیت، در مقایسه با مقادیر طبیعی (مناسب با سن) ایمونو گلوبولینها غیر طبیعی گزارش شد. فراوانی اختلال ایمونو گلوبولینها (بجز افزایش IgG) در این مطالعه ۴۵٪ بود. نتایج فعلی تا حدودی شبیه به مطالعه قبلی سینوزیت در کودکان همین مرکز است که ۴۳ مورد (۶۸/۳٪) از بیماران هیچ موردی را در سابقه ذکر نکردند و نتایج هر دو مطالعه با منابع خارجی مطابقت دارد. (۱۱-۱۴)

شایعترین اختلالات ایمونو گلوبولینها افزایش IgE به نفع وجود آلرژی در بیماران که در ۲۲/۵٪ بیماران مبتلا به سینوزیت (۹ نفر از ۴۰ نفر) مشاهده شد. میزان IgE کاملا وابسته به سن بیماران بود (p=0.002). این یافته کاملا منطبق با مراجع خارجی است (۱۱-۱۳) التهابات آلرژیک، شایعترین اختلال شناخته شده در کودکان بوده و به عنوان عامل زمینه ای در ۲۰٪ عفونتهای باکتریایی سینوسها نقش دارد. (۶)

IgG با میانگین ۱۳۰۵ میلی گرم در دسی لیتر کاملا وابسته به سن بیماران بود. (p=0.05). اغلب بیماران (۳۸٪) نفر از ۴۰ نفر)

افزایش IgG داشتند که ممکن است ناشی از فعال بودن عفونت در بیماران مبتلا به سینوزیت باشد.

در ۳ بیمار افزایش IgM مشاهده شد که می توان آن را نقص ایمنی مهم Hyper IgM syndrome تلقی کرد. اگرچه میزان IgM در مقایسه با کودکان سالم تفاوتی نداشت و در سنین مختلف هم فرق چندانی نمی کرد.

میانگین مقدار IgA در مقایسه با کودکان سالم متفاوت نبود اما با سن بیماران (p=0.05) رابطه مستقیم داشت که قابل قبول بود.

۶ نفر از ۴۰ کودک مبتلا به سینوزیت کمبود ایمونو گلوبولین داشتند. کمبود ایمونو گلوبولین IgA (۳ مورد) و کمبود IgG در ۳ بیمار (۲ مورد کمبود ایزوله IgG و ۱ مورد هم ا کمبود توام IgA و IgG) است، نتایج مشابه مطالعه سال ۱۹۹۹ است (۱۳). از ۲۴۵ بیمار مبتلا به رینوسینوزیت مزمن ۲۲ بیمار (۹٪) کمبود آنتی بادی را نشان دادند. در ۳ بیمار تشخیص "نقص ایمنی متغیر شایع بود" که مشخصه آن اختلال توام در گروه اصلی آن IgG (common variable immune disease) است. (۱۴)

احتمالا در مواردی که بیماری زمینه ای مانند آلرژی و نقص ایمونو گلوبولینها وجود ندارد، عامل عمده سینوزیت حاد باکتریایی، عفونتهای ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی است که منجر به رینوسینوزیت حاد می شود. وجود آلودگی هوا می تواند این مسأله را تشدید کند.

نکته مهم ارتباط زیاد بین مقادیر انواع ایمونو گلوبولینها با افزایش مدت زمان ابتلا به سینوزیت است (p=0.000) که نشان دهنده ارتباط زمان بیماری با موارد اختلال ایمونو گلوبولینهاست. وجود موارد نقص ایمنی در بزرگسالان مبتلا به سینوزیت بیشتر از کودکان مطالعه فعلی است. (۱۳-۱۷) ۳ بیمار (افزایش IgM) و به عنوان نقص ایمنی مهم Hyper IgM syndrome شناخته شدند. کمبود IgM در مطالعه ما دیده نشد. متاسفانه انواع زیر گروههای IgG در بررسی فعلی انجام نشده است. که از محدودیتهای مطالعه ما محسوب می شود. اهمیت این کمبود با واکنش به واکسیناسیون استفاده شده برای آنتی ژنهای پروتئینی و

نتیجه گیری

مطالعه ما هم مانند سایر کشورها و بررسی قبلی مادر مرکز رسول اکرم (ص)، نشان می دهد که رینوسینوزیت یکی از علل نسبتا شایع مراجعه حتی در کودکان ۱ ساله (وبالاتر) است. نتایج مطالعه ما هم تایید کرد که میزان بروز نقص ایمنی در کودکان مبتلا به رینوسینوزیت، از میزان مورد انتظار بالاتر است. با توجه به رابطه مشخص مقادیر انواع ایمونوگلوبولین با مدت ابتلا به سینوزیت در کودکان که کاملا معنی دار و واضح است، می توان چنین نتیجه گرفت که ارزیابی ایمونولوژیک قسمتی از بررسیهای مورد نیاز در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت به خصوص در موارد طولانی و مقاوم به درمان است.

تشکر و قدردانی

این مقاله با همکاری مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی و مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی کودکان انجام گرفته است.

پلی ساکاریدی تعیین می گردد. (۱۵) از طرف دیگر کمبود زیر گروههای ایمونوگلوبولین ها در موارد خاصی اولین علامت نقص ایمنی است که می تواند به نقص ایمنی شدید تبدیل شود و فرد رامستعد ایجاد بدخیمی نماید (۱۶-۱۷).

بنا به نتایج مطالعه فعلی زمان بیماری با موارد اختلال ایمونوگلوبولین ها در ارتباط است بنابراین توصیه می شود با طولانی شدن علائم تنفسی و یا تکرار عفونت سینوسها در کودکان باید دنبال علل زمینه ای رینوسینوزیت مانند اختلال ایمونوگلوبولین ها و آلرژی و... باشیم. (۱۸-۲۰)

وجود التهاب مزمن همراه با ارجحیت سایتوکائین های سلولهای تی بخصوص در بیماران آسم و رینیت آلرژیک از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۱۹). اخیرا مشخص شده که در بعضی از بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن، ریفلاکس گاستروازوفازیا (۲۰) نقش احتمالی دارد، بنابراین ارزیابی این مشکل و درمان اختصاصی موارد اثبات شده ریفلاکس گاستروازوفازیا را هم باید مد نظر داشت. (۲۰)

Reference

- Braun w. *Sinusitis. In Harrison's principles Of Internal Medicine*. 15th edition. New York, Mc Graw Hill Companies. 2001:188.
- Deweese D. Sauders W.H.A. *Sinusitis. Text book of Otolaryngology*. 11th edition. London. Mosby company. 2002:223-237.
- Germiller JA, Monin DL, Sparano AM. *Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 32(1):969-975.
- American Academy of Pediatrics. *Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis*. Pediatrics. 2001 ;108(3):798-808.
- Anon JB. *Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management*. Paediatr Drugs. 2003;5 Suppl 1:25-33.
- Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. *A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis*. Pediatrics. 2001 ;107(4):619-25.
- Diane E, Pappa SJ, Dwien H. *Sinusitis. Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Philadelphi Saunders. 2007; 1751-2.
- Kakish KS, Mahafza T, Batiha A, Ekteish F, Daoud A. *Clinical sinusitis in children attending primary care centers*. Pediatr Infect Dis J. 2000 ;19(11):1071-4.
- McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. *Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents*. JAMA. 2002 ;287(23):3096-102.
- Mucha SM, Baroody FM. *Sinusitis update*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003 ;3(1):33-8
- Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen PO, Klaukka T, Laippala P, et al. *Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide Mikstra study*. Scand J Prim Health Care. 2004; 22(2):122-7
- Jones NS. *Acute and chronic sinusitis in children*. Curr Opin Pulm Med. 2000 ;6(3):221-511
- Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. *Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management*. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995 ;112(2):242-7
- Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. *Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting*. Laryngoscope. 2001 ;111(2):233-5
- May A, Zielen S, Von Ilberg C, Weber A. *Immunoglobuline deficiency and determination of pneumococcal antibody titers in patients with therapy-refractory recurrent rhinosinusitis*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999; 256(9):445-9

16. Sobol SE, Fukakusa M, Christodoulopoulos P, Manoukian JJ, Schloss MD, Frenkiel S, Hamid Q. *Inflammation and remodeling of the sinus mucosa in children and adults with chronic sinusitis*. Laryngoscope. 2003 ;113(3):410-4.
17. Armenaka M, Grizzanti J, Rosenstreich DL. *Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgG3 levels*. Ann Allergy. 1994 ;72(6):507-14
18. Jiang RS, Hsu CY. *Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma* . Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 ;130(5):563-6.
19. Dennis DP. *Chronic sinusitis: defective T-cells responding to superantigens treated by reduction of fungi in the nose and air* .Arch Environ Health. 2003; 58(7):433-4
20. Loehrl TA, Smith TL .*Chronic sinusitis and gastroesophageal reflux: are they related?* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 12(1):18-20.