



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

The influence of standardized dry ivy leaf extract on the proportion of nasal secretion after post-septoplasty nasal packing removal[☆]



Slobodan Savović^a, Milica Paut Kusturica^{lb,*}, Vladimir Kljajić^a,
Maja Buljčik Čupić^a, Ljiljana Jovančević^a, Vedrana Pavlović^c e Aleksandar Rašković^b

^a University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Sérvia

^b University of Novi Sad, Faculty of Medicine Novi Sad, Department of Pharmacology Toxicology and Clinical Pharmacology, Novi Sad, Sérvia

^c University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Sérvia

Recebido em 21 de dezembro de 2017; aceito em 2 de maio de 2018

Disponível na Internet em 23 de outubro de 2019

KEYWORDS

Dry ivy leaf extract;
Nasal secretion;
Post-septoplasty
nasal packing
removal

Abstract

Introduction: After post-septoplasty nasal packing removal, a certain proportion of nasal secretion occurs, leading to local and sometimes systemic infections.

Objective: The aim was to determine if standardized dry ivy leaf extract application after nasal packing removal influences the reduction of nasal secretion and diminish the occurrence of local infections.

Methods: The study included 70 post-septoplasty patients (divided into two equal groups) whose nasal packing was removed on the third day after the procedure. Group I was treated with standardized dry ivy leaf extract syrup along with regular nasal irrigation for the five days after the nasal packing removal whereas the Group II had only nasal lavage. On the sixth day after nasal packing removal, the quantity of nasal secretion was determined using a visual analog scale and nasal endoscopic examination.

Results: The group treated with standardized dry ivy leaf extract syrup had significantly lesser nasal secretion both by subjective patients' assessment ($p < 0.001$) and by nasal endoscopic examination ($p = 0.003$). The post-surgical follow up examination on the sixth day after nasal packing removal showed no development of local infection in the Group I, while in the Group II a local infection was evident in five patients (14.29%) and antibiotic therapy was required.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.05.005>

[☆] Como citar este artigo: Savović S, Paut Kusturica M, Kljajić V, Buljčik Čupić M, Jovančević L, Pavlović V, et al. The influence of standardized dry ivy leaf extract on the proportion of nasal secretion after post-septoplasty nasal packing removal. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:685–9.

* Autor para correspondência.

E-mails: milicapaut@yahoo.com, milicakusturica@uns.ac.rs (M. Paut Kusturica).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Extrato de folha seca de hera;
Secreção nasal;
Remoção de tampão nasal
pós-septoplastia

Conclusion: The use of the standardized dry ivy leaf extract after nasal packing removal significantly lowers the proportion of nasal secretion.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A influência do extrato de folha de hera seca na secreção nasal após remoção de tampão nasal pós-septoplastia

Resumo

Introdução: Após a remoção do tampão nasal pós-septoplastia, ocorre produção de secreção nasal, predispondo infecções locais e, por vezes, sistêmicas.

Objetivo: Determinar se a aplicação do extrato padronizado de folhas de hera seca após a remoção do tampão nasal influencia a redução da secreção nasal e diminui a ocorrência de infecções locais.

Método: O estudo incluiu 70 pacientes pós-septoplastia (divididos em dois grupos iguais) cujo tampão nasal foi retirado no terceiro dia após o procedimento. O grupo I foi tratado com xarope padronizado de extrato de folha seca de hera juntamente com irrigação nasal regular por cinco dias após a remoção do tamponamento nasal, enquanto ao grupo II foi recomendada apenas lavagem nasal. No sexto dia após a remoção do tampão nasal, a quantidade de secreção nasal foi determinada pela escala EVA (escala visual analógica) e pelo exame endoscópico nasal.

Resultados: O grupo tratado com xarope de extrato seco de folhas de hera apresentou secreção nasal significativamente menor tanto pela avaliação subjetiva dos pacientes ($p < 0,001$) quanto pelo exame endoscópico nasal ($p = 0,003$). O exame de acompanhamento pós-cirúrgico no sexto dia após a remoção do tampão nasal não mostrou desenvolvimento de infecção local nos pacientes do grupo I, enquanto que no grupo II cinco apresentaram sinais de infecção local (14,29%) com necessidade de antibioticoterapia.

Conclusão: O uso do extrato padronizado de folhas secas de hera após a remoção do tampão nasal reduz significativamente a produção de secreção nasal.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A septoplastia é uma das cirurgias mais comuns entre todas as cirurgias otorrinolaringológicas nos Estados Unidos.¹

Para um melhor controle do sangramento pós-cirúrgico, evitar a ocorrência de hematoma do septo nasal, bem como para a manutenção dos resultados pós-cirúrgicos com a estabilização do septo nasal após a septoplastia, o tamponamento nasal anterior é a prática mais frequente. No entanto, ainda não há um consenso sobre a necessidade do tamponamento nasal clássico após a septoplastia, o tipo de material usado e o tempo de uso.² Inúmeros autores não recomendam o tamponamento nasal após a septoplastia, devido a alguns desconfortos durante o tamponamento em si, pelo medo e a dor durante a sua remoção, bem como por algumas possíveis complicações sistêmicas. Além disso, não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes que são submetidos ou não ao tamponamento nasal em relação a sangramento pós-cirúrgico, ocorrência de hematomas do septo nasal e aderências pós-cirúrgicas.³⁻⁵ Bernardo et al. concluíram que o tamponamento nasal anterior de rotina pode não ser benéfico e poderia aumentar a morbidade e as possíveis complicações.⁶

Após a remoção do tampão nasal, os pacientes geralmente se queixam de inúmeros problemas, mais comumente

a presença de secreção nasal. Essa secreção é geralmente a consequência do tamponamento nasal que está em contato direto com a mucosa nasal, leva a uma produção aumentada de secreção e à perda de cílios do epitélio.⁷ O número reduzido e uma função enfraquecida dos cílios são seguidos por uma diminuição da depuração mucociliar que dificulta a eliminação da secreção. Na presença de secreção na cavidade nasal, uma infecção local pode levar ao desenvolvimento de um abscesso do septo nasal, o que pode resultar em complicações como infecção sistêmica e condições que ameaçam a vida, tais como: trombose do seio cavernoso, meningite, abscesso cerebral, entre outras.⁸ Inúmeros estudos demonstraram que as infecções são raras após uma cirurgia eletiva do nariz em pacientes saudáveis.⁹ Por exemplo, Caniello et al. concluíram que a septoplastia é o procedimento que não requer o uso profilático de antibióticos devido a um risco pós-cirúrgico muito baixo de infecção.¹⁰ Por outro lado, Rechtweg et al. observaram que 66% dos otorrinolaringologistas avaliados usavam rotineiramente antibióticos após uma septoplastia para prevenir uma infecção pós-cirúrgica ou evitar uma síndrome de choque tóxico.¹¹ Deve-se ressaltar que o uso de antibióticos pode levar à resistência antibiótica indesejada, reações tóxicas e grandes custos. Além disso, a incidência de reações alérgicas é de cerca de 0,7% a 10% dos casos e a morte pode ocorrer em

um de 25 mil pacientes.¹² O extrato de folhas de hera seca padronizado é um secretolítico seguro que tem sido usado há muito tempo para diminuir a viscosidade da secreção e a eliminação de secreções das vias respiratórias.¹³ Além disso, o extrato de folhas de hera seca é bem conhecido por seu efeito anti-inflamatório.¹⁴

O objetivo deste estudo foi investigar se o uso de secretolíticos após a remoção do tamponamento pós-septoplastia influencia a proporção de secreção nasal, bem como se tem impacto na ocorrência de infecção local do nariz e dos seios paranasais no período pós-operatório em que o uso de antibióticos foi indicado.

Método

O estudo foi feito na clínica otorrinolaringológica do centro clínico de Vojvodina e aprovado pelo comitê de ética da faculdade de medicina de Novi Sad (11.05-2006). Foi um estudo aberto, prospectivo e randomizado. A pesquisa foi feita de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Os pacientes foram informados sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após terem compreendido o procedimento. Todos os pacientes estavam livres para descontinuar a participação no estudo a qualquer momento.

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se na exigência de demonstrar diferenças na avaliação subjetiva e endoscópica da quantidade de secreção nasal entre duas opções de tratamento, com o teste de Mann-Whitney. Os tamanhos de amostra suficientes para fornecer uma potência de pelo menos 0,8, a um nível de significância de 0,05, para demonstrar uma diferença média no escore de avaliação subjetiva de 2 e escore endoscópico de 1, foram de 38 e 42 sujeitos, respectivamente. O cálculo do tamanho da amostra foi feito com o pacote R "WMWssp".¹⁵ Os pacientes envolvidos na pesquisa (47 homens e 23 mulheres) variaram entre 18 e 56 anos. Todos os pacientes incluídos no estudo tinham sido submetidos a septoplastia, pela deformidade do septo nasal, e foram diagnosticados com base na história, rinoscopia anterior, endoscopia nasal, rinomanometria e rinometria acústica. Os pacientes com rinite alérgica, rinosinusite crônica, polipose nasal, sabidamente portadores de doenças imunossupressoras, bem como aqueles que haviam sido previamente submetidos a qualquer tipo de cirurgia do nariz ou paranasal, não foram incluídos no estudo. Além disso, os pacientes que tiveram que passar por turbinoplastia inferior também não foram incluídos no estudo.

As cirurgias foram feitas sob anestesia geral com intubação orotraqueal e tamponamento nasal anterior. A cartilagem septal foi fixada na bolsa columelar por suturas de vicryl (3-0) em todos os pacientes, enquanto a incisão hemitransfixante foi fechada por suturas de seda (2-0). As suturas foram removidas no sétimo dia após a septoplastia. O tamponamento nasal foi feito com curativo de gaze vaselinada. *Splints* nasais não foram usadas. O tamponamento nasal foi removido no terceiro dia pós-cirúrgico em todos os pacientes. Não foram administrados antibióticos a nenhum deles, antes, durante ou após a cirurgia. Para o propósito do estudo, foi usado xarope de extrato de folha de hera seca [Xarope Prospan® (com 7 mg de extrato de folha de hera seca/mL)]. O extrato foi administrado por via oral.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos iguais de 35 pacientes. O primeiro grupo (Grupo I) consistiu de 35 pacientes (23 homens e 12 mulheres) que usaram lavagem com solução salina nasal (cinco vezes ao dia 10 mL em cada narina) e tomaram xarope de extrato de folha seca padronizado por cinco dias após a remoção do tamponamento nasal. Foram tratados com 105 mg de extrato de folhas de hera seca (15 mL de xaropes por dia) divididos em três doses de 5 mL (uma colher de chá, isto é, 35 mg de extrato de folha de hera seca). O outro grupo (Grupo II) consistiu em 24 homens e 11 mulheres. Eles foram submetidos apenas a lavagem nasal por cinco dias, com início após a remoção do tamponamento nasal. No sexto dia, os pacientes classificaram a quantidade de secreção nasal após a remoção do tamponamento nasal numa escala de 0 a 10, 0 livre de secreção e 10 totalmente obstruído por secreção. Além disso, no sexto dia após a remoção do tamponamento nasal, foi feito exame endoscópico nasal para determinar a quantidade de secreção.

A quantidade de secreções foi avaliada numa escala de 0 a 4, na qual 0 indicava ausência de secreção, 1 quantidade pequena, 2 moderada, 3 moderada a grande, 4 maciça.¹⁰

A análise estatística foi feita com o SPSS Statistics 21 da IBM. Os resultados foram apresentados como média aritmética, mediana e medidas de variabilidade (desvio-padrão e intervalo). O teste *t* de Student e o teste não paramétrico de Mann-Whitney foram usados para testar as diferenças nas características numéricas entre duas amostras independentes. O teste do qui-quadrado foi usado para testar as diferenças entre os dados qualitativos. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para avaliar a relação entre duas variáveis. Todos os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Resultados

O grupo I (pacientes que receberam xarope de extrato de folhas de hera secas padronizado após a retirada do tamponamento nasal e lavagem nasal) consistiu em 23 homens e 12 mulheres com média de 32,80 anos, enquanto o grupo II (apenas lavagem nasal) consistiu em 24 homens e 11 mulheres com média de 30,06 anos. Não houve diferenças estatisticamente significantes em relação ao sexo ($p = 0,799$) e idade ($p = 0,960$) entre os dois grupos examinados.

Valores significantemente maiores na avaliação subjetiva da secreção nasal foram registrados no sexto dia pós-operatório do grupo II (medicado apenas com lavagem nasal) em comparação ao grupo I (medicado com xarope de extrato de folha de hera seca) ($Z = 4,188$, $p < 0,001$) (tabela 1). Além disso, no grupo II, valores estatisticamente

Tabela 1 Avaliação subjetiva da quantidade de secreção nasal

Grupo	$\bar{x}$	Mediana	DP	Min	Max
I	1,34	1,00	1,23	0	5
II	3,29	3,00	2,07	0	8
Total	2,31	2,00	1,95	0	8

Grupo I, grupo do extrato padronizado de folha de hera seca e lavagem nasal; Grupo II, grupo de lavagem nasal apenas.

Tabela 2 Achado endoscópico da quantidade de secreção nasal

Grupo	$\bar{x}$	Mediana	DP	Min	Max
I	0,69	1,00	0,76	0	2
II	1,46	1,00	1,12	0	4
Total	1,07	1,00	1,03	0	4

Grupo I, grupo do extrato padronizado de folha de hera seca e lavagem nasal; Grupo II, grupo de lavagem nasal apenas.

significantes de secreção maiores foram encontrados na endoscopia do sexto dia após a remoção do tamponamento nasal ($Z = 3,014$, $p = 0,003$) em relação aos pacientes que foram medicados com extrato padronizado de folhas de hera seca e lavagem nasal – grupo I (tabela 2).

Foi encontrada correlação positiva entre a avaliação subjetiva e a observação de secreção nasal à endoscopia nasal em ambos os grupos de pacientes: grupo I ($\rho = 0,956$, $p < 0,001$), grupo II- ($\rho = 0,731$, $p < 0,001$).

O exame de acompanhamento pós-cirúrgico no sexto dia após a remoção do tamponamento nasal não observou desenvolvimento de infecção local no grupo I e não houve necessidade de antibioticoterapia, enquanto no grupo II infecção local se manifestou em cinco pacientes (14,29%) com necessidade de antibioticoterapia. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 5,385$; $p = 0,020$). Não houve desenvolvimento de infecção sistêmica.

Discussão

Como qualquer outro procedimento cirúrgico, a septoplastia pode ser seguida de complicações, como infecção local que pode ocorrer na região cirúrgica ou, muito raramente, infecções sistêmicas como meningite, trombose do seio cavernoso, abscesso cerebral, que podem ser fatais.¹⁶ Com base nos dados da literatura, Georgiou et al. concluíram que as infecções ocorrem muito raramente após cirurgias eletivas em rinologia.⁹ Durante ou após a septoplastia, a maioria dos autores não encontrou diferença significativa na frequência de infecção entre os pacientes tratados com antibióticos e aqueles não tratados com antibióticos.^{10,17,18} Ricci e Ascanio e Caniello et al. não revelaram diferença estatisticamente significativa na quantidade de secreção purulenta, que é considerada um sinal de infecção local, entre pacientes que receberam antibióticos pós-cirúrgicos e os que não receberam.^{10,19} Quantidade moderada a grande ou maciça de secreção (estágios 3 e 4) não foi observada nos dois grupos. No entanto, no estudo feito por Lilja et al. percebeu-se que a infecção era mais frequente nos pacientes que não eram tratados com antibióticos. No grupo de pacientes cirúrgicos, três abscessos septais nasais foram detectados e nenhum deles tinha usado antibióticos.¹⁸ No entanto, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa, o que pode ser explicado por um pequeno número de pacientes examinados. Gioacchini et al. concluíram que não havia necessidade de uso rotineiro de antibióticos após a septoplastia, exceto em alguns casos, como os com histórico de intervenções cirúrgicas cardíacas, condições imunossupressoras e afins.²⁰ Em nosso estudo, os antibióticos não foram administrados após a septoplastia.

A grande maioria dos rinologistas usa tamponamento nasal clássico após a septoplastia, principalmente para prevenir a ocorrência de sangramento pós-operatório, sinéquia e hematoma do septo nasal.^{20,21}

Em nosso estudo, todos os pacientes foram submetidos a tamponamento nasal clássico, o qual foi removido no terceiro dia pós-cirúrgico. Os pacientes frequentemente se queixaram de secreção à remoção do tamponamento nasal. Essa secreção é usualmente consequência da presença prévia do tampão nasal, que se encontrava em contato à mucosa nasal, causa danos, perda de cílios e aumento da produção de secreções.^{7,22} Ohashi et al. observaram que a recuperação da mucosa nasal ocorre em cinco dias, a menos que a membrana basal seja lesionada junto com as células basais.²³ Caso contrário, o aparelho ciliar inicia a regeneração três semanas após a lesão e a recuperação total pode ser esperada em seis semanas. Kula et al. não observaram que o tamponamento nasal causa lesão do aparelho ciliar da mucosa nasal.²¹ No entanto, o exame foi feito seis semanas após a cirurgia do nariz, quando a mucosa nasal já estava totalmente recuperada. A diminuição do número de cílios e consequente enfraquecimento funcional resultam em diminuição da capacidade de drenagem mucociliar, dificultam a eliminação da quantidade aumentada de secreções. Quando essa secreção é drenada da cavidade nasal, como mencionado anteriormente, infecções locais, abscessos do septo nasal e algumas condições que ameaçam a vida podem se desenvolver.

No presente estudo, os pacientes que receberam o xarope padronizado de extrato de folhas de hera secas, juntamente com a lavagem nasal, relataram quantidade de secreção nasal, significativamente menor, em comparação com aqueles que haviam sido submetidos apenas a lavagem nasal. Além disso, o exame endoscópico nasal no sexto dia após a remoção do tamponamento nasal mostrou uma quantidade significativamente menor de secreção nasal nos pacientes que receberam xarope padronizado de extrato de folhas de hera secas e lavagem nasal. Além disso, encontramos correlação estatisticamente positiva entre a avaliação subjetiva da secreção nasal pelos próprios pacientes e os achados endoscópicos nasais em ambos os grupos de pacientes. No grupo submetido apenas à lavagem nasal, cinco pacientes tiveram que receber antibioticoterapia no sexto dia após a retirada do tamponamento nasal. No grupo que recebeu extrato padronizado de folhas de hera seca, a antibioticoterapia não foi necessária. Essa diferença foi estatisticamente significativa. A condição para a introdução da antibioticoterapia foi a ocorrência de secreção purulenta no nariz, juntamente com temperatura corporal elevada (acima de 38 °C) e sensação de dor ou pressão facial, especialmente em um lado da face.²⁴ Resultados semelhantes foram obtidos por Federspil et al., que trataram sinusite aguda não purulenta com Myrtol secretolítico e xilometazolina vasoconstritora por aproximadamente seis dias em um grupo, enquanto o outro grupo recebeu placebo juntamente com vasoconstritor.²⁵ No grupo do Myrtol, 7,3% dos pacientes necessitaram de antibioticoterapia, enquanto no grupo placebo, para 12,6% dos pacientes, a antibioticoterapia foi necessária. Tarantino et al. verificaram vantagem da administração de secretolíticos em comparação com o placebo na eliminação da secreção nasal em pacientes com rinosinusite, enquanto Szmeja et al. observaram que a

administração de secretolíticos juntamente com a terapia padrão encurtam a duração da recuperação em pacientes com rinossinusite.^{26,27} Por outro lado, Van Bever et al. não verificaram vantagem na administração de secretolíticos em relação à administração de solução salina na diminuição da secreção nasal em pacientes jovens com rinossinusite.²⁸

Considerando que o procedimento cirúrgico causa maior ou menor dano da eliminação mucociliar e, consequentemente, maior ou menor produção de secreção nasal, nossa opinião é que a administração de hera seria útil devido aos seus efeitos secretolíticos e anti-inflamatórios, mesmo em pacientes que não receberam tamponamento nasal após septoplastia. Em nosso estudo, nenhum dos pacientes que receberam xarope padronizado de extrato de folha de hera seca relatou quaisquer efeitos colaterais gastrintestinais ou outros. Esses resultados são compatíveis com os estudos de outros autores e confirmam uma boa tolerância e nenhum problema digestivo com secretolíticos fitoterápicos.^{13,25}

Conclusão

A administração do extrato padronizada de folhas de hera secas após a remoção do tampão nasal pós-septoplastia, juntamente com lavagem nasal padrão, diminuiu significativamente a proporção de secreção nasal e, portanto, a possibilidade de ocorrência de infecção local e a necessidade de antibioticoterapia. Contudo, apesar dos resultados do nosso estudo, estudos maiores precisam ser feitos para confirmar nossos achados.

Financiamento

Este trabalho teve apoio do Ministério da Ciência e Tecnologia, República da Sérvia, Projeto n° 41012.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Siegel NS, Gliklich RE, Taghizadeh F, Chang Y. Outcomes of septoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:228–32.
2. Weber R, Hochapfel F, Draf W. Packing and stents in endonasal surgery. *Rhinology.* 2000;38:49–62.
3. Lemmens W, Lemkens P. Septal suturing following nasal septoplasty, a valid alternative for nasal packing? *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2001;55:215–21.
4. Awan MS, Iqbal M. Nasal packing after septoplasty: a randomized comparison of packing versus no packing in 88 patients. *Ear Nose Throat J.* 2008;87:624–7.
5. Nunez DA, Martin FW. An evaluation of post-operative packing in nasal septal surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16:549–50.
6. Bernardo MT, Alves S, Lima NB, Diamantino H, Condé A. Septoplasty with or without postoperative nasal packing? Prospective study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:471–4.
7. Shaw CL, Dymock RB, Cowin A, Wormald PJ. Effect of packing on nasal mucosa of sheep. *J Laryngol Otol.* 2000;114:506–9.
8. Koc S, Uysal IO, Uysal EB, Yenisehirli G, Daygu F. The comparison of bacteriemia and amount of bleeding during septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269:1139–42.
9. Georgiou I, Farber N, Mendes D, Winkler E. The role of antibiotics in rhinoplasty and septoplasty: a literature review. *Rhinology.* 2008;46:267–70.
10. Caniello M, Passerotti GH, Goto EY, Voegels RL, Butugan O. Antibiotics in septoplasty: is it necessary? *Rev Bras Otorhinolaryngol.* 2005;71:734–8.
11. Rechtweg JS, Paolini RV, Belmont MJ, Wax MK. Post-operative antibiotic use of septoplasty: a survey of practice habits of the membership of the American Rhinology Society. *Am J Rhinol.* 2001;15:315–20.
12. Slavin AS, Rees TD, Guy CL, Goldwyn RM. An investigation of bacteriemia during rhinoplasty. *Plastic Reconstr Surg.* 1983;71:196–8.
13. Wolf A, Gosens R, Meurs H, Haberlein H. Pre-treatment with α -hederin increases β -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine.* 2011;18:214–8.
14. Schulte-Michels J, Wolf A, Aatz S, Engelhard K, Sieben A, Martinez-Osuna M, et al. α -Hederin inhibits G protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of β 2-adrenergic receptors. *Phytomedicine.* 2016;23:52–7.
15. Bathke AC, Brunner E, Happ M, Konietzschke F. WMWssp: Wilcoxon–Mann–Whitney sample size planning. R package version 0.3.2.2018. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=WMWssp>.
16. Makitie A, Aaltonen LM, Hytonen M, Malmberg H. Postoperative infection following nasal septoplasty. *Acta Otolaryngol.* 2000;543:165–6.
17. Weimert TA, Yoder MG. Antibiotics and nasal surgery. *Laryngoscope.* 1980;90:667–72.
18. Lilja M, Makitie A, Anttila VJ, Kuusela P, Pietola M, Hytonen M. Cefuroxime as a prophylactic preoperative antibiotic in septoplasty. A double blind randomized placebo controlled study. *Rhinology.* 2011;49:58–63.
19. Ricci G, Ascanio L. Antibiotics in septoplasty: evidence or habit? *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:194–6.
20. Gioacchini FM, Alicandri-Ciuffelli M, Kaleci S, Magliulo G, Re M. The role of antibiotic therapy and nasal packing in septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:879–86.
21. Kula M, Yuce I, Unlu Y, Tutus A, Cagh S, Ketenci I. Effect of nasal packing and haemostatic septal suture on mucociliary activity after septoplasty: an assessment by rhinoscintigraphy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:541–6.
22. Hess MM, Lamprecht J, Horlitz S. Experimental study of airflow in the main nasal cavity of the human using a nose model. *Laryngol Rhinol Otol.* 1992;71:468–71.
23. Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Furuya H. Regeneration of nasal mucosa following mechanical injury. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1991;486:193–201.
24. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert Z, Alobid I, Barrody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology.* 2012;23:1–298.
25. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Efficacy of mirtil standardized in the therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2000;79:1–5.
26. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo. *Minerva Pediatr.* 1988;40:649–52.
27. Szmaja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II. *Otolaryngol Pol.* 1997;51:480–6.
28. Van Bever HP, Bosmans J, Stevens WJ. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy.* 1987;42:33–6.