

Efficacia delle cure termali con acque sulfuree nella sordità rinogena: uno studio osservazionale presso le Terme di Frasassi

Effectiveness of Sulfur-Rich Thermal Treatments for Rhinogenic Deafness: An Observational Study at Terme di Frasassi

Michele Antonelli^{1*}, Andrea Pennacchi², Giuseppe Pasquarella³,
Marcello Moscoloni⁴, Geniale Mariani⁴, Bruno Borioni⁴

¹OMTh (Organizzazione Mondiale del Termalismo), Levico Terme (Italia)

²Unità Operativa Complessa ORL Fabriano, AST 2 Ancona - Marche (Italia)

³Reparto Ospedaliero ORL Jesi, AST 2 Ancona - Marche (Italia)

⁴Terme di Frasassi, Genga (Italia)

*Corrispondenza a (e-mail): michele.antonelli.md@gmail.com

Riassunto: Obiettivo: Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia clinica di un ciclo di cure termali con acque sulfuree presso le Terme di Frasassi, nei pazienti affetti da sordità rinogena.

Metodi: Sono stati arruolati 190 pazienti (127 di età inferiore a 14 anni e 63 di età pari o superiore a 14 anni) con diagnosi di sordità rinogena. Ogni paziente ha completato un ciclo di 12 sedute di aerosol sulfureo e Politzer crenoterapico o insufflazioni tubariche bilaterali. I pazienti sono stati valutati con timpanogrammi e scale di valutazione soggettiva dei sintomi prima e dopo il trattamento.

Risultati: Alla fine del ciclo di cure, l'81,6% dei pazienti ha mostrato un miglioramento della funzionalità tubarica, con una normalizzazione del timpanogramma. Inoltre, i pazienti hanno riportato un significativo miglioramento dei sintomi percepiti (punteggio medio di circa 9/10). Non sono stati osservati effetti collaterali significativi.

Conclusioni: Le cure termali con acque sulfuree rappresentano un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per la sordità rinogena, con benefici significativi sia in termini di funzionalità tubarica, che di qualità della vita.

Parole chiave: Cure termali, sordità rinogena, rinosinusite cronica, acque sulfuree, timpanogramma.

Abstract: Objective: The aim of this study is to evaluate the clinical efficacy of a cycle of sulphur-rich thermal treatments at Terme di Frasassi in patients with rhinogenic deafness.

Methods: A total of 190 patients (127 patients aged under 14 years and 63 patients aged 14 years or older) with a diagnosis of rhinogenic deafness were enrolled. Each patient completed a cycle of 12 sessions of sulfur-rich aerosol therapy and Politzer crenotherapy or bilateral tubal insufflations. Patients were evaluated using tympanograms and subjective symptom rating scales before and after treatment.

Results: At the end of the treatment cycle, 81.6% of patients showed an improvement in tubal function, with tympanogram normalization. In addition, patients reported a significant improvement in perceived symptoms (average score of around 9/10). No significant adverse effects were observed.

Conclusions: Sulphur-rich thermal treatments are an effective and well-tolerated therapeutic option for rhinogenic deafness, with significant benefits in both tubal function and quality of life.

Key Words: Hydrothermal therapy, rhinogenic deafness, chronic rhinosinusitis, sulphurous waters, tympanogram.

Introduzione

La sordità rinogena è una condizione patologica caratterizzata da ipoacusia di tipo trasmissivo, causata da processi infiammatori cronici

delle alte vie respiratorie. Specie nei bambini, la causa principale è l'ipertrofia adenoidea. In queste circostanze, l'infiammazione persistente delle mucose nasali, dei seni paranasali e del rinofaringe, può portare all'ostruzione della tuba di

Eustachio, con conseguente accumulo di muco nell'orecchio medio e riduzione della capacità uditiva [1–3]. I sintomi più comuni includono ovattamento auricolare, perdita dell'udito, autofonia, rinorrea posteriore e sensazione di ostruzione delle vie respiratorie superiori.

Le cure termali a base di acque sulfuree sono un'opzione terapeutica consolidata per le patologie otorinolaringoiatriche [4–6]. Le proprietà antinfiammatorie, mucolitiche, antiallergiche, antisettiche e decongestionanti delle acque sulfuree sono ben documentate [7–9]. Il loro impiego nelle terapie inalatorie favorisce la fluidificazione delle secrezioni nasali e il miglioramento della funzionalità delle vie respiratorie superiori, riducendo l'infiammazione e favorendo la clearance mucociliare [10,11]. Tali cure migliorano altresì il surfactante tubarico e polmonare. Gli aerosol sulfurei, in particolare, agiscono direttamente sulle mucose delle vie aeree, ripristinando il drenaggio dei seni paranasali e riducendo l'infiammazione locale. Le insufflazioni tubariche, invece, sono una tecnica specifica utilizzata per migliorare la funzionalità della tuba di Eustachio [1,2,12,13]. Questa procedura prevede l'insufflazione di aria, combinata con le proprietà delle acque termali, direttamente nelle tube di Eustachio, contribuendo a ristabilire la pervietà tubarica, eliminare ostruzioni e normalizzare la pressione nell'orecchio medio, ridu-

cendo i sintomi della sordità rinogena. Un'altra tecnica terapeutica impiegata nelle cure termali per trattare la sordità rinogena è il Politzer crenoterapico [1,2,12]. Questo trattamento, non invasivo e ben tollerato, prevede l'insufflazione di aria combinata con gas sulfurei attraverso un'oliva nasale, una piccola sonda di gomma che viene posizionata delicatamente nella narice del paziente. Durante la manovra, il paziente viene invitato a ripetere parole o fonemi, come la consonante 'C', che favoriscono l'apertura delle tube di Eustachio: con il sollevamento del velo pendulo, l'aria termale può così entrare nelle tube. Questa tecnica, particolarmente utile nella fascia pediatrica grazie alla sua natura non invasiva, garantisce una maggiore compliance da parte dei bambini, facilitando il trattamento in pazienti con difficoltà a tollerare procedure più invasive. Il Politzer può essere eseguito anche facendo deglutire un sorso di acqua e contemporaneamente immettere aria termale nelle narici, che vengono chiuse.

L'acqua delle Terme di Frasassi è di tipo minerale sulfureo-sodica, ricca di zolfo, con una temperatura di circa 14°C. Viene convogliata direttamente allo stabilimento termale, dove è utilizzata per il trattamento di patologie otorinolaringoiatriche, respiratorie, cutanee e reumatiche. Le caratteristiche chimico-fisiche principali di questa acqua sono riassunte nella Tabella 1.

Tipologia di acqua termale	Solfureo-sodica
Temperatura	14.3°C
pH	7.25
Residuo fisso a 180°C	1673 mg/L
Anidride carbonica libera alla sorgente	26.09 mg/L
Bicarbonati	287.6 mg/L
Cloruri	698.1 mg/L
Solfati	177.0 mg/L
Grado solfidrometrico	24.80 mg/L
Sodio	425.6 mg/L
Potassio	19.23 mg/L
Calcio	131.5 mg/L
Magnesio	32.74 mg/L

Tabella 1. Caratteristiche chimico-fisiche dell'acqua delle Terme di Frasassi alla sorgente (analisi del 19/03/2024)

L'obiettivo principale di questo studio è analizzare l'efficacia clinica di un ciclo di terapie termali a base di acque sulfuree somministrato presso le Terme di Frasassi su pazienti con sordità rinogena.

Materiali e Metodi

Lo studio osservazionale presentato in questo articolo ha coinvolto 190 pazienti con diagnosi di sordità rinogena. I partecipanti, inviati dal proprio medico di base durante la stagione termale del 2024, hanno seguito un ciclo di trattamenti presso le Terme di Frasassi (Genga, AN), utilizzando acque sulfuree somministrate tramite aerosol e Politzer crenoterapico (soggetti pediatrici) oppure aerosol ed insufflazioni tubariche bilaterali (adolescenti e adulti). I pazienti (o i rispettivi tutori/genitori nel caso di minorenni) hanno fornito il consenso informato al trattamento anonimo dei dati raccolti per scopi scientifici, soddisfacendo i seguenti criteri di inclusione: diagnosi clinica di sordità rinogena ed assenza di controindicazioni assolute per le cure termali (come infezioni acute o patologie infiammatorie in corso). Sono stati esclusi dallo studio pazienti sottoposti a trattamenti cronici di tipo antiflogistico, mucolitico o corticosteroido al fine di evitare fattori che interferiscono con la reale efficacia delle cure termali.

Ogni paziente ha eseguito un ciclo di due settimane, con una seduta al giorno e una pausa al settimo giorno per evitare la crisi termale. Il trattamento si è articolato in due fasi principali:

- 12 sedute di aerosol sulfureo (15 minuti ciascuna), somministrato per via inalatoria tramite cannula nasale o maschera, con l'obiettivo di fluidificare il muco e ridurre l'infiammazione delle vie respiratorie superiori.
- 12 Politzer crenoterapici oppure 12 insufflazioni tubariche bilaterali (2 minuti complessivi, 1 per lato). I Politzer sulfurei sono eseguiti in maniera non invasiva tramite olivetta nasale, mentre le insufflazioni vengono effettuate tramite un catetere di Itard: l'obiettivo, a prescindere dalla metodica, è quello di migliorare la ventilazione dell'orecchio medio e ripristinare la pervietà della tuba di Eustachio.

I pazienti sono stati valutati clinicamente e strumentalmente, sia prima che dopo il ciclo di trattamenti. All'inizio del ciclo, durante la visita di accettazione, sono stati registrati i timpanogrammi di entrambe le orecchie, classificati in curve di tipo A (normale), B (indicativa di disfunzione tubarica, effusione o timpanosclerosi) e C (indicativa di pressione negativa nell'orecchio medio). Al termine del ciclo di cure, sono stati raccolti nuovi dati timpanometrici per valutare l'efficacia del trattamento. Inoltre, i pazienti (o i loro tutori/genitori nel caso di minorenni) hanno fornito una valutazione soggettiva del miglioramento dei sintomi di sordità rinogena su una scala da 1 a 10, dove 1 rappresenta l'assenza di miglioramento e 10 un miglioramento completo (VAS o "Visual Analog Scale"). Sono state infine registrate le comorbilità, come l'ipertrofia adenoidea e la storia di otiti ricorrenti, per valutare l'influenza di altre patologie sull'efficacia del trattamento termale.

L'analisi statistica dello studio è stata condotta utilizzando test appropriati per confrontare i dati pre- e post-trattamento. Il test di McNemar è stato impiegato per valutare la significatività delle variazioni nei timpanogrammi (da alterati a normali) in relazione al trattamento, essendo adatto per l'analisi di variabili dicotomiche in studi pre e post. Per confrontare il miglioramento sintomatico percepito tra i diversi gruppi, è stato utilizzato lo *Student's t-test*, al fine di determinare eventuali differenze significative tra le medie dei punteggi VAS nei sottogruppi di genere. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Lo studio ha coinvolto 190 pazienti con diagnosi di sordità rinogena, di cui 127 pediatrici (gruppo 1: 72 maschi e 55 femmine), ovvero di età inferiore a 14 anni, e 63 adolescenti o adulti (gruppo 2), tutti sottoposti a un ciclo di cure termali comprendenti insufflazioni tubariche o Politzer in base alla fascia d'età (vedi la Tabella 2 per ulteriori dettagli). Nessun paziente ha dovuto interrompere le cure prima del termine e non sono stati registrati effetti indesiderati gravi durante il periodo di trattamento.

Nella fascia pediatrica, all'inizio del ciclo, solo il 24.4% dei bambini presentava un timpa-

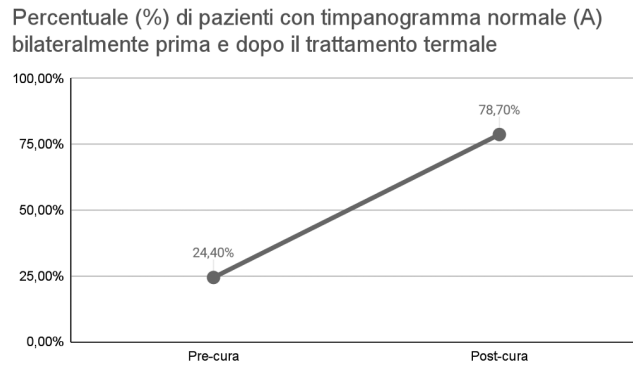


Figura 1. Efficacia del trattamento nei pazienti di età inferiore a 14 anni (gruppo 1)

nogramma normale bilaterale (tipo A). Dopo il trattamento, questa percentuale è aumentata in modo significativo, raggiungendo il 78.7% ($p < 0.001$). Tale miglioramento è stato confermato dal test di *McNemar*, il quale ha rilevato una differenza significativa nel passaggio da un timpanogramma alterato (tipo B/C) a uno normale, dimostrando l'efficacia dell'intervento (Figura 1). Per quanto riguarda il miglioramento sintomatico misurato tramite VAS, il beneficio percepito dai pazienti del gruppo 1 è stato mediamente di 9.1 ± 1.1 , con una variazione significativa in base al genere. Le femmine hanno riportato un beneficio medio di 9.4 ± 0.9 , mentre i maschi di 9.0 ± 1.2 , con una differenza statisticamente significativa a vantaggio delle prime ($p = 0.01$). Anche i pazienti con ipertrofia adenoidea (40.2% del campione pediatrico) hanno mostrato un miglioramento significativo (9.0 ± 1.2), non differente rispetto ai pazienti senza questa condizione clinica (9.2 ± 1.0 ; $p = 0.14$).

Nei 63 pazienti del gruppo 2 (età pari o superiore a 14 anni), il 33.3% presentava un timpanogramma normale all'inizio del trattamento, ma al termine del ciclo di cure questa percentuale è salita all'87.3% ($p < 0.01$). Anche in questo caso, il test di *McNemar* ha confermato l'efficacia del trattamento con una differenza statisticamente significativa nel passaggio da un timpanogramma alterato a uno normale (Figura 2). Il miglioramento sintomatico percepito dagli adulti è stato in media di 9.0 ± 0.9 , senza differenze significative tra i sessi (femmine: 9.0 ± 0.8 ; maschi: 9.0 ± 0.9 ; $p = 0.35$).

Sebbene la percentuale di miglioramento del timpanogramma sia stata leggermente superiore negli adulti rispetto ai pazienti pediatrici, questa differenza non è risultata statisticamente significativa ($\chi^2 = 2.054$, $p = 0.15$), indicando che il trattamento è stato altrettanto efficace in entrambe le fasce di età. Anche dopo l'applicazione della correzione di Yates, la differenza tra i gruppi è rimasta non significativa ($p = 0.22$).

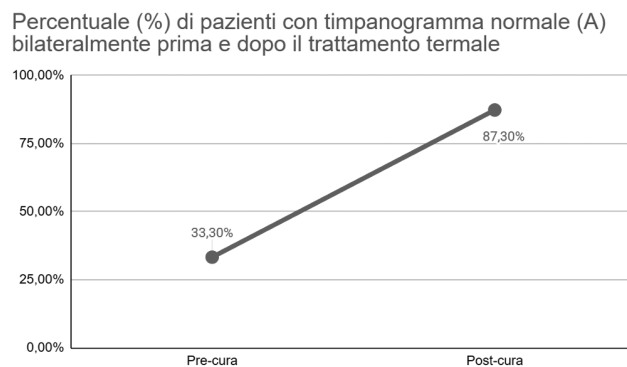


Figura 2. Efficacia del trattamento nei pazienti di età pari o superiore a 14 anni (gruppo 2)

		Fascia pediatrica (gruppo 1) Soggetti età < 14 anni	Fascia adolescenziale o adulta (gruppo 2) Soggetti età > o = 14 anni
Totale (n)		127	63
		190	
Maschi (n, %)		72 (56.7%)	29 (46.0%)
		101 (53.2%)	
Femmine (n, %)		55 (43.3%)	34 (54.0%)
		89 (46.8%)	
Età (Media ± Deviazione Standard)		6.6±2.4 anni	52.6±17.7 anni
Ipertrofia adenoidea (n, %)		51 (40.2%)	/
Storia di otiti ricorrenti (n, %)		38 (29.9%)	21 (33.3%)
Tg A bilaterale	Pre-cura (n, %)	31/127 (24.4%)	21/63 (33.3%)
		52/190 (27.4%)	
	Post-cura (n, %)	100/127 (78.7%)	55/63 (87.3%)
		155/190 (81.6%)	
	Differenza pre-post (McNemar test)	p<0.01	p<0.01
		p<0.01	
Miglioramento soggettivo (VAS I-10; Media ± Deviazione Standard)		9.1±1.1	9.0±0.9
		(Student's t-test: t=0.63; p=0.53)	
		M: 9.0±1.2; F: 9.4±0.9 (Student's t-test: t=2.25; p=0.01*)	M: 9.0±0.9; F: 9.0±0.8 (Student's t-test: t=-0.40; p=0.35)

Legenda: F=Femmina M=Maschio Tg=Timpanogramma

Tabella 2. Caratteristiche ed esiti dei pazienti con sordità rinogena trattati con un ciclo di cure termali

Discussione

In sintesi, i risultati dello studio evidenziano un miglioramento significativo sia nei parametri fisiologici (con normalizzazione del timpanogramma) sia nella percezione soggettiva del beneficio tra i pazienti con sordità rinogena sottoposti a un ciclo di cure termali. Questi dati supportano l'uso delle cure termali come intervento valido per la sordità rinogena in diverse fasce di età, con un beneficio clinico favorevole. La terapia termale ha un impatto positivo sulla qualità della vita complessiva dei pazienti. La

riduzione dei sintomi, come la sensazione di pressione e ovattamento auricolare, permette inoltre ai pazienti con forme croniche di disfunzione tubarica, di guadagnare una migliore qualità di vita.

Le differenze di efficacia del trattamento termale con acque sulfuree per la sordità rinogena in base al genere e all'età suggeriscono ipotesi sui meccanismi sottostanti. Per quanto riguarda il genere, il maggior beneficio percepito dalle pazienti femmine in età pediatrica potrebbe essere attribuibile a una maggiore sensibilità o capacità di risposta alle terapie decongestionanti, come

quelle a base di acque sulfuree, o a una differente percezione soggettiva del miglioramento. Un'altra possibile spiegazione potrebbe risiedere nelle differenze biologiche tra maschi e femmine nel sistema immunitario e infiammatorio [14], con le femmine generalmente più inclini a rispondere meglio a trattamenti antinfiammatori [15,16]. L'assenza di differenze significative tra bambini e adulti in termini di risultati oggettivi (timpanogrammi normalizzati) suggerisce che le cure termali a base di acque sulfuree siano ugualmente efficaci per tutte le fasce di età, ma che la percezione del beneficio possa variare per ragioni non ancora del tutto chiarite, legate a fattori biologici e psicologici. Studi futuri potrebbero esplorare queste ipotesi con maggiore dettaglio, indagando specificamente il ruolo delle variabili immunologiche e psicosociali.

Un altro elemento interessante emerso dallo studio è il fatto che, anche nei pazienti affetti da ipertrofia adenoidea, il miglioramento clinico post-trattamento è paragonabile a quello osservato nei pazienti senza questa condizione patologica. Questo risultato suggerisce che le cure termali con acque sulfuree siano efficaci anche in presenza di fattori che generalmente complicano il trattamento della sordità rinogena, come l'ipertrofia adenoidea. Una possibile spiegazione risiede nella capacità delle acque sulfuree di ridurre l'infiammazione e favorire la clearance mucociliare, beneficiando anche i pazienti con ostruzioni meccaniche come l'ipertrofia delle adenoidi, dove il ristagno di muco e l'infiammazione cronica sono più pronunciati. Inoltre, l'azione combinata di aerosol e insufflazioni tubariche potrebbe contribuire a migliorare la pervietà tubarica anche in questi pazienti.

Tuttavia, è importante notare che una piccola percentuale di pazienti non ha mostrato un miglioramento significativo dopo il ciclo di cure (vedi Tabella 2). Diverse ipotesi potrebbero spiegare questa mancanza di risposta. In primo luogo, potrebbe esserci una componente strutturale irreversibile, come una disfunzione cronica della tuba di Eustachio dovuta a cicatrici o a fenomeni sclerotici, che limita l'efficacia delle terapie decongestionanti e antinfiammatorie. Un'altra possibilità è che alcuni pazienti abbiano presentato una patologia otorinolaringoiatrica sottostante più comples-

sa, come la presenza di polipi nasali o infezioni non completamente risolte, che richiederebbero un trattamento aggiuntivo, farmacologico o chirurgico, per ottenere un miglioramento clinico [17,18]. Infine, fattori come una scarsa compliance al trattamento o la progressione di malattie sistemiche non otorinolaringoiatriche potrebbero aver influito negativamente sulla risposta terapeutica. Studi futuri potrebbero focalizzarsi su questi sottogruppi per meglio comprendere i limiti della terapia termale e individuare strategie più mirate per migliorare i risultati anche nei pazienti meno responsivi.

Le proprietà terapeutiche delle acque sulfuree sono ampiamente riconosciute nella letteratura scientifica [8,19], e i risultati di questo studio confermano il loro effetto positivo nel trattamento delle patologie otorinolaringoiatriche. Grazie al contenuto di idrogeno solforato, queste acque possiedono spiccate proprietà antinfiammatorie e mucolitiche [20]. Tale composto agisce riducendo l'infiammazione delle mucose respiratorie e migliorando la clearance mucociliare, nonché promuovendo la rimozione delle secrezioni in eccesso e ripristinando la pervietà delle tube di Eustachio [1,8,11]. Questo effetto è potenziato dalla combinazione di aerosol sulfureo e insufflazioni o Politzer crenoterapico, che si è rivelata particolarmente efficace nel ridurre l'accumulo di muco nell'orecchio medio, favorendo la normalizzazione della pressione e della funzionalità tubarica.

Tra i principali limiti di questo studio vi è l'assenza di un gruppo di controllo, che impedisce di confrontare l'efficacia delle cure termali con altre terapie in uso. Un ulteriore limite è rappresentato dal follow-up a breve termine, che non consente di valutare la durata a lungo termine dei benefici osservati. Studi futuri con un gruppo di controllo e un follow-up prolungato potrebbero superare queste limitazioni.

Conclusioni

In conclusione, questo studio evidenzia che le cure termali con acque sulfuree rappresentano un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per la gestione della sordità rinogena in tutte le fasce d'età. Il trattamento ha dimostrato di migliorare

significativamente la funzionalità tubarica e di apportare un sostanziale beneficio alla qualità della vita dei pazienti, riducendo l'infiammazione e alleviando i sintomi correlati. I risultati suggeriscono che tali trattamenti dovrebbero essere integrati nel percorso terapeutico complessivo per queste patologie. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi con campioni più ampi e un follow-up prolungato per validare la persistenza dei benefici e confrontare l'efficacia di questa terapia rispetto ad altre opzioni disponibili.

Bibliografia

1. Costantino M., Lampa E., Nappi G., Effectiveness of sulphur spa therapy with politzer in the treatment of rhinogenic deafness. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26:7-13. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383751>
2. Costantino M. [The rhinogenic deafness and SPA therapy: clinical-experimental study]. *Clin Ter.* 2008;159:311-315. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18998032>
3. Hong S-N., Lee W.H., Lee S.H., Rhee C-S., Lee C.H., Kim J-W. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with chronic otitis media in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:1463-1470.
4. Antonelli M., Donelli D., Veronesi L., Vitale M., Pasquarella C. Clinical efficacy of medical hydrology: an umbrella review. *Int J Biometeorol.* 2021;65:1597-1614.
5. Keller S., König V., Mösges R., Thermal water applications in the treatment of upper respiratory tract diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy.* 2014;2014:943824.
6. Salami A., Dellepiane M., Crippa B., Mora F., Guastini L., Jankowska B., et al. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:1717-1722.
7. Benedetti S., Benvenuti F., Nappi G., Fortunati N.A., Marino L., Aureli T., et al. Antioxidative effects of sulfurous mineral water: protection against lipid and protein oxidation. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:106-112.
8. Viegas J., Esteves A.F., Cardoso E.M., Arosa F.A., Vitale M., Taborda-Barata L. Biological Effects of Thermal Water-Associated Hydrogen Sulfide on Human Airways and Associated Immune Cells: Implications for Respiratory Diseases. *Front Public Health.* 2019;7:128.
9. Giampaoli S., Valeriani F., Gianfranceschi G., Vitali M., Delfini M., Festa M.R., et al. Hydrogen sulfide in thermal spring waters and its action on bacteria of human origin. *Microchem J.* 2013;108:210-214.
10. Salami A., Dellepiane M., Strinati F., Guastini L., Mora R., Sulphurous thermal water inhalations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2010;48:71-76.
11. Carubbi C., Masselli E., Calabrò E., Bonati E., Galeone C., Andreoli R., et al. Sulphurous thermal water inhalation impacts respiratory metabolic parameters in heavy smokers. *Int J Biometeorol.* 2019;63:1209-1216.
12. Mirandola P., Gobbi G., Malinverno C., Carubbi C., Ferné F.M., Artico M., et al. Impact of sulphurous water politzer inhalation on audiometric parameters in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013;6:7-11.
13. Fermo S., Frosolini A., Parrino D., Chiappetta A., Marioni G., de Filippis C. Eustachian tube insufflation with thermal water: Effectiveness in the treatment of pediatric otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol.* 2022;43:103504.
14. Klein S.L., Flanagan K.L., Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:626-638.
15. Martinez-Muniz G.A., Wood S.K., Sex Differences in the Inflammatory Consequences of Stress: Implications for Pharmacotherapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2020;375:161-174.
16. Laganà B., Zullo A., Scribano M.L., Chimenti M.S., Migliore A, Picchianti Diamanti A, et al., Sex Differences in Response to TNF-Inhibiting Drugs in Patients with Spondyloarthropathies or Inflammatory Bowel Diseases. *Front Pharmacol.* 2019;10:47.
17. Salvinelli F., Casale M., Trivelli M., Greco F., Nasal and hearing impairment: are they linked? *Med Hypotheses.* 2002;58:141-143.
18. Asghari M., Effect of polypectomy on middle ear function in nasal polyposis patients. *Zahedan J Res Med Sci.* 2023;25.
19. Munteanu C., Munteanu D., Onose G., Hydrogen sulfide (H₂S) - therapeutic relevance in rehabilitation and balneotherapy Systematic literature review and meta-analysis based on the PRISMA paradigm. *Balneo.* 2021;12:176-195. Available: <https://bioclima.ro/Journal/index.php/BRJ/article/view/30>
20. Wallace J.L., Blackler R.W., Chan M.V., Da Silva G.J., Elsheikh W., Flannigan K.L., et al. Anti-inflammatory and cytoprotective actions of hydrogen sulfide: translation to therapeutics. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22:398-410.