



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Романа П. Суша

**Ефекат терапије континуираним
позитивним притиском ваздуха на
депресивне поремећаје и квалитет
живота код пацијената са опструктивном
sleep apneom**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu

Romana P. Suša

**Efekat terapije kontinuiranim pozitivnim
pritiskom vazduha na depresivne
poremećaje i kvalitet života kod pacijenata
sa opstruktivnom sleep apneom**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
Faculty of Medical Sciences

Romana P. Suša

**The effect of continuous positive air
pressure therapy on depressive disorders
and quality of life in patients with
obstructive sleep apnea**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Романа Суша
Датум и место рођења: 02.11.1986, Коњиц, БиХ
Садашње запослење: Лекар на специјализацији из Интерне медицине, Универзитетски Клинички центар Крагујевац, Клиника за пулмологију
Докторска дисертација
Наслов: Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep апнеом
Број страница: 101
Број слика: 5 слика, 33 графика и 20 табела
Број библиографских података: 183
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски клинички центар Крагујевац, Клиника за пулмологију
Научна област (УДК): медицина
Ментор: проф. др Иван Чекеревац, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина
Датум пријаве теме: 08.07.2018. године
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-182/15, 12.03.2019. године

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Romana Suša
Datum i mesto rođenja: 02.11.1986, Konjic, BiH
Sadašnje zaposlenje: Lekar na specijalizaciji iz Interne medicine, Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za pulmologiju
Doktorska disertacija
Naslov: Efekat kontinuirnim pozitivnim pritiskom vazduha na depresivne poremećaje i kvalitet života kod pacijenata sa opstruktivnom sleep apneom
Broj stranica: 101
Broj slika: 5 slika, 33 grafika i 20 tabela
Broj bibliografskih podataka: 183
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za pulmologiju
Naučna oblast (UDK): medicina
Mentor: prof dr Ivan Čekerevac, redovni profesor fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu za užu naučnu oblast Interna medicina
Datum prijave teme: 08.07.2018. godine
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-182/15, 12.03.2019. godine

Doctoral dissertation identification page

Author
Name and surname: Romana Suša
Date and place of birth: 02.11.1986, Konjic, BiH
Current employment: Internal medicine resident, University Clinical Center Kragujevac, Pulmonology Clinic
Doctoral Dissertation
Title: The effect of continuous positive air pressure therapy on depressive disorders and quality of life in patients with obstructive sleep apnea
No. of pages: 101
No. of images: 5 images, 33 graphs and 20 tables
No. of bibliographic data: 183
Institution and place of work: University Clinical Center Kragujevac, Pulmonology Clinic
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: prof. Dr Ivan Čekerevac, full professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrow scientific field of the Internal Medicine
Topic Application Date: 08.07.2018. godine
Decision number and date of acceptance of doctoral dissertation: IV-03-182/15, 12.03.2019. godine
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Prof. dr Marina Petrović full professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrow scientific field of Internal Medicine, president 2. Prof. dr Vladimir Janjić full professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrower scientific field of Psychiatry, member 3. Doc. dr Vladimir Vukčević assistant professor of the Medical Faculty of the University of Belgrade for the narrow field of Internal Medicine, member

ЗАХВАЛНИЦА

Посебну захвалност дугујем ментору, проф. др Ивану Чекеревцу на стручној помоћи, пруженом знању, саветима и подршци током израде ове докторске дисертације. Захваљујем се на указаном поверењу.

Захваљујем се члановима комисије, свим колегама и пријатељима који су на било који начин допринели изради ове докторске дисертације.

На крају захвалност дугујем својим родитељима, Љиљи и Предрагу Суша за све што су учинили за мене.

Докторску дисертацију посвећујем свим људима доброг срца, будућим генерацијама и мојој ћерки Анђели.

САЖЕТАК

Увод: Опструктивна *sleep apnea* (OSA) је стање проузроковано понављаним епизодама колапса горњих дисајних путева и опструкцијом праћеном хркањем са или без десатурације кисеоника, хиперкапнијом и фрагментацијом сна. До данас су испитани соматски коморбидитети OSA, док се на психијатријске поремећаје у овој групацији пацијената мање обраћала пажња. Циљ овога истраживања био је да се утврди преваленца анксиозних и депресивних поремећаја код пацијената са OSA у нашој популацији, као и ефекат примене апарата са континуираним позитивним притиском ваздуха (CPAP) на симптоме депресије и анксиозности и квалитет живота код пацијената који имају дијагностиковану OSA.

Материјал и методе: Истраживање је дизајнирано као опсервациона проспективна студија, по типу студија случај-контрола и обухватило је 104 пацијента. У студију су укључени пацијенти са средње-тешким и тешким обликом OSA ($AHI \geq 15$). Истраживану популацију чиниле су две групе пацијената: терапијска (CPAP) и контролна. Дужина праћења пацијената била је годину дана.

Резултати: У укупном узорку испитиваних пацијената просечна вредност AHI већа је код мушкараца, пушача и гојазних. Према скали BDI сваки трећи пацијент имао је благи поремећај расположења. Према HADSD депресивни поремећај имало је 16,3% пацијената, а 12,5% анксиозни поремећај (HADSА). Добра комплијанса у коришћењу CPAP апарата (нађена код 2/3 пацијената) доводи до значајно већег пада просечних вредности AHI , као и скорова који су коришћени за процену анксиозно-депресивних поремећаја и квалитета живота (BDI, VAS, HADSD и HADSА).

Закључак: Примена CPAP-а, посебно у групи комплијантних пацијената (са OSA), доводи до значајног смањења симптома депресивних и анксиозних поремећаја и побољшања квалитета живота код пацијената са средње тешком и тешком OSA.

Кључне речи:

опструктивна *sleep* апнеа, депресивни поремећаји, анксиозност, квалитет живота, континуирани позитивни притисак у дисајним путевима

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a condition caused by repeated episodes of upper airway collapse and obstruction accompanied by snoring with or without oxygen desaturation, hypercapnia, and sleep fragmentation. To date, somatic comorbidities of OSA have been examined, while less attention has been paid to psychiatric disorders in this group of patients. The aim of this study was to determine the prevalence of anxiety and depressive disorders in patients with OSA in our population, as well as the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on symptoms of depression and anxiety and quality of life in patients diagnosed with OSA.

Material and methods: The research was designed as an observational, prospective, case-control study and included 104 patients. Patients with moderate and severe OSA ($AHI \geq 15$) were included in the study. The studied population consisted of two groups of patients: therapeutic (CPAP) and control. The length of patient follow-up was one year.

Results: In the total sample of examined patients, the average value of AHI was higher in men, smokers and obese people. According to the BDI scale, every third patient had a mild mood disorder. According to HADSD, 16.3% of patients had a depressive disorder, and 12.5% had an anxiety disorder (HADSA). Good compliance in the use of the CPAP device (found in 2/3 of patients) leads to a significantly greater decrease in average AHI values, as well as scores used to assess anxiety-depressive disorders and quality of life (BDI, VAS, HADSD and HADSA).

Conclusion: The use of CPAP, especially in the group of compliant patients (with OSA), leads to a significant reduction in the symptoms of depressive and anxiety disorders and an improvement in the quality of life in patients with moderate and severe OSA.

Key words:

obstructive sleep apnea, depressive disorders, anxiety, quality of life, continuous positive airway pressure

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	2
1.1. Сан и поремећаји дисања у току спавања.....	2
1.1.1. Спавање.....	2
1.1.2. Поремећаји дисања у току спавања	4
1.2. OSA – Бавено класификација.....	6
1.3. Учесталост OSA.....	7
1.4. Патофизиологија и клиничка слика OSA.....	8
1.4.1. OSA – Клиничка слика.....	11
1.4.2. Фенотипови OSA.....	12
1.4.3. Ендотипови OSA	13
1.5. Коморбидитети OSA	13
1.5.1. Хипертензија и OSA.....	14
1.5.2. Гојазност и OSA	14
1.5.3. Аритмије и OSA.....	15
1.5.4. Дијабетес мелитус и OSA.....	15
1.5.5. Дислипидемија и OSA.....	16
1.5.6. Когнитивни дефицит и OSA.....	17
1.5.7. OSA и депресивни поремећаји.....	17
1.5.8. Анксиозност и OSA.....	18
1.6. Проблеми са дисањем у току спавања код пацијената са неком од психијатријских болести.....	19
1.7. Постављање дијагнозе OSA	20
1.7.1. Физикални преглед пацијената	20
1.7.2. Полисомнографија.....	21
1.7.3. Полиграфија.....	21
1.7.4. Кућни уређаји	21
1.8. Подела OSA према АHI	21
1.9. Терапија OSA.....	22
1.9.1. Општи савети пацијентима са OSA	23
1.9.2. Орални уређаји	23
1.9.3. Третман CPAP-ом.....	23
1.9.4. Фармакотерапија у третману OSA.....	24
1.9.5. Ефекти CPAP-а – преглед литературе.....	24

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	27
2.1. Главни циљ истраживања	27
2.2. Посебни циљеви истраживања	27
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	29
3.1. Врста студије	29
3.2. Популација која се истражује	29
3.3. Узорковање.....	29
3.4. Постављање дијагнозе OSA	30
3.5. Варијабле које се мере у студији	31
3.6. Упитници за процену поспаности	31
3.6.1. Епвортова скала поспаности (<i>Epworth sleepiness scale-ESS</i>)	31
3.6.2. STOP-BANG упитник (STOP-BANG).....	32
3.7. Упитници за процену депресивних и анксиозних поремећаја.....	32
3.7.1. Бекова скала депресивности (<i>Beck's scale of depression- BDI</i>)	32
3.7.2. Болничка скала анксиозности и депресије (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>)	33
3.8. Упитник за процену квалитета живота.....	33
3.8.1. EuroQol- 5 Dimension (EQ-5D)	33
3.9. Лабораторијске анализе и антропометријски подаци	33
3.10. Статистичка обрада података.....	34
4. РЕЗУЛТАТИ	36
4.1. Опште одлике пацијената –цео узорак	36
4.1.1. АHI.....	41
4.1.2. Анксиозно-депресивни поремећаји	42
4.1.3. HADSD.....	44
4.1.4. Квалитет живота пацијената на почетку истраживања	46
4.2. Поређење на почетку истраживања- терапијска и контролна група	47
4.2.1. Опште одлике	47
4.2.2. АHI.....	50
4.2.3. Анксиозно-депресивни поремећаји	52
4.2.4. Квалитет живота пацијената на почетку истраживања	54
4.3. Поређење параметара на почетку и на крају истраживања	55

4.4. Поређење пацијената према комплијанси	58
5. ДИСКУСИЈА	71
6. ЗАКЉУЧАК	84
7. ЛИТЕРАТУРА	86
8. ПРИЛОГ	103
8.1. Епвортова скала поспаности (ESS).....	103
8.2. Бекова скала депресивности (BDI)	104
8.3. Скраћенице	107

УВОД

1. УВОД

1.1. Сан и поремећаји дисања у току спавања

1.1.1. Спавање

Спавање се дефинише као реверзибилно бихејвиорално стање перцептивне искључености из околине и стање релативне неосетљивости на збивања у околини, које има специфичне карактеристике као што су физичко мировање, стереотипни положај и специфично место спавања. Спавање је активно стање несвесности које производи тело где је мозак у релативном стању мировања и реагује првенствено на унутрашње стимулусе (1). Постоји неколико теорија о томе зашто спавамо а претпоставља се да је објашњење у комбинацији следећих теорија (1).

- Теорија неактивности заснована је на еволуцији и сматра да створења која су у току ноћи неактивна имају мању вероватноћу да умру од повреда у мраку.
- Теорија очувања енергије тврди да је главни задатак сна да смањи потребу за енергијом током дана и ноћи када је најмање ефикасно ловити храну.
- Ресторативна теорија каже да је сан неопходан човеку да обнови тело које се исцрпи у току будног стања.
- Теорија пластичности мозга која се заснива на чињеници да је мозгу сан неопходан за даљи раст и развој.

Спавање током ноћи је процес који се састоји од неколико циклуса а сваки од циклуса састоји се од четири фазе. У току просечне ноћи особа пролази кроз 4 до 6 циклуса од којих сваки у просеку траје око 90 минута. Приближно 75% сна проводимо у NREM (*non-rapid eye movement*-NREM) стадијумима, доминантно у N2 фази (2). NREM фаза има три подфазе (1,2).

Прва подфаза (N1) представља полусвесно стање и траје од један до седам минута. У овој подфази тело почиње да се опушта, телесне и мождане активности почињу да се успоравају, са периодима кратких покрета. Током ове подфазе спавања лако је пробудити особу (1,2).

Друга подфаза (N2) представља лагани сан или прву фазу правог сна која се карактерише падом телесне температуре, опуштеним мишићима, успореним радом срца и успореним дисањем. Ова подфаза траје десет до двадесет и пет минута а у сваком наредном циклусу N2 подфаза може трајати дуже (1,2).

Трећа подфаза (*delta sleep, deep sleep*; N3) представља дубок сан из кога је тешко пробудити особу. Научници сматрају да је управо ова подфаза одговорна за опоравак и раст, такође да је у вези са обнављањем имуног система. У дубоком сну се највише времена проводи током прве половине ноћи, тада N3 подфаза траје 20 до 40 минута. Како спавање одмиче, ове подфазе постају све краће а више времена се троши на REM фазу (1,2).

REM фаза (*rapid eye movement*-REM) спавања или фаза брзог покретања очију траје десет до шездесет минута и она је одговорна за најживље снове као и когнитивне функције као што су меморија, учење и креативност (1,2).



Слика 1: Циклуси спавања –NREM (N1,N2,N3) и REM фаза
(Преузето са сајта sleepfoundation.org)

Механизам кроз који сан заправо настаје и кроз који се одржава представља равнотежу хомеостатских процеса и циркадијалног ритма. Неуротрансмитери који подстичу спавање јесу гама-аминобутерна киселина (*gamma aminobutyric acid-GABA*) и аденозин, а неуротрансмитери који синергистички одржавају будно стање су ацетилхолин, допамин, норепинефрин, серотонин, хистамин (1). Циркадијални ритам контролише ноћно ослобађање адреностероидног хормона, пролактина, мелатонина и норепинефрина (2).

Није лако дефинисати шта се подразумева под нормалним спавањем. Научници сматрају да су најзначајнији елементи здравог сна његово трајање, ефикасност, временски распоред сна, дневна будност и квалитет сна (3).

Одређене физиолошке промене у току спавања су нормалан процес старења. Отприлике 50% старијих особа има проблема са спавањем. Важно је да се препознају разлике између нормалних, са старашћу повезаних промена од оних промена које захтевају даљу претрагу и дијагностику. Старији од 65 година се буде отприлике један и по сат раније и спавају сат краће у односу на одрасле у доби од 20 до 30 година. Промене у архитектури спавања односе се на податак да старије одрасле особе више времена проводе у фазама N1 и N2, а мање у фазама дубоког, ресторативног сна (N3, REM фаза) (2,4).

1.1.2. Поремећаји дисања у току спавања

Публикација која је покренула једну нову епоху, седамдесетих година прошлог века, "*The Sleep Apnea Syndromes*" написана од стране групе аутора, *Guilleminault et al.*, открила је постојање новог ентитета са озбиљним клиничким и социоекономским последицама (5).

Још 1978. године *Christian Guilleminault* и његове колеге на Универзитету Станфорд дошли су до закључка да апнеа у сну није повезана искључиво са гојазношћу већ да и у одсуству гојазности постоји широк спектар дневних и ноћних клиничких налаза. Још приликом ових њихових истраживања апнее су дефинисане као престанак протока ваздуха у носу и у устима у трајању од најмање 10 секунди (5).

Треће издање Међународне класификације поремећаја спавања-(Америчка академија за медицину спавања, 2014) препознаје четири поремећаја дисања у сну: опструктивну *sleep apneu (Obstructive sleep apnea -OSA)*, синдром централне апнее (*Central sleep apnea-CSA*), поремећаје хиповентилације повезане са спавањем (алвеоларна хиповентилација) и поремећаје хипоксемије у вези са спавањем (6).

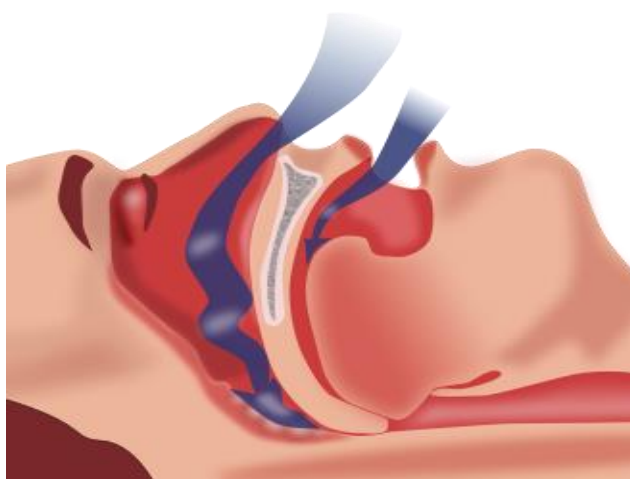
Синдром опструктивне *sleep apnee* у сну (OSAS) представља потпуну или делимичну опструкцију дисајних путева која може изазвати значајан физиолошки поремећај са различитим клиничким утицајима. Апнеа-хипопнеа индекс (*apnea-hypopnea index-AHI*) представља дијагностички параметар који се користи за потврду присуства и одређивање тежине OSA (7). По први пут у стручној литератури уводи се термин апнеа индекс (AI) 1978. године од стране аутора *Guilleminault, van den Hoed, & Mitler*. Овај термин означавао је број апнеа по сату сна (7). 1 999. године радна група Америчке академије за медицину спавања објавила је нове смернице које се често називају „чикашки критеријуми“. Тако је консензусом одлучено да $AHI \geq 15$ по сату представља „умерену болест“ (7). Овим критеријумима је јасније дефинисана и хипопнеа (7).

Опструктивна *sleep апнеа (Obstructive sleep apnea-OSA)* је стање проузроковано понављаним епизодама колапса горњих дисајних путева и опструкцијом праћеном хркањем са или без десатурације кисеоника, хиперкапнијом и фрагментацијом сна (8,9). Редукција у протоку ваздуха може бити парцијална (хипопнеа) или комплетна (апнеа). Апнеа представља комплетни престанак дисања или његову редукцију на 10% од нормалног нивоа у трајању од најмање 10 секунди. Хипопнеа је стање када су дисајни путеви делимично колабирани тј. настаје у ситуацијама када је проток кроз дисајне путеве снижен на 30% у трајању од најмање 10 секунди са најмање 3% дестурације кисеоником или променама у електроенцефалограму (*Electroencephalography- EEG*).

Овакав поремећај дисања у току спавања узрокује непрекидан и нересторативан сан који за последицу има кардиоваскуларне поремећаје, менталне болести, поремећен квалитет живота и саобраћајне незгоде јер доводи до редукције времена коју пацијенти проводе у N3 и REM фази спавања (5-8.). Пацијенти са OSA могу имати класичне симптоме болести као што су хркање, неосвежавајући сан, гушење, лош квалитет сна, смањено неурокогнитивно функционисање и саобраћајне удесе као последицу тзв. „микро спавања“ током вожње (6,8). Фактори ризика за настанак OSA могу бити анатомски, неанатомски, додатни фактори и удружени медицински поремећаји.

Полисомнографија (*polysomnography-PSG*) у хоспиталним условима остаје златни стандард за постављање дијагнозе до данас. Полисомнографија обухвата седам или

више канала укључујући електроенцефалограм и електроокулограм за одређивање стадијума спавања, електромиограм, електрокардиограм и респираторне канале (10). У свету се све више употребљавају кућни уређаји (полиграфија) за које се показало да су сензитивни и специфични за умерену и тешку OSA али не и код пацијената који имају доста коморбидитета или сложене облике поремећаја дисања у току спавања (*sleep disorders breathing-SDB*) (4,7,10). Студије су доказале да постоје разлике и између полиграфије и полисомнографије и да ће чак око 30% пацијената имати нижи АНI што за последицу има недовољну дијагнозу OSA као и погрешну класификацију болести када се користи полиграфија (11).



Слика 2: Опструктивна слееп апнеа – OSA –шематски приказ
колапса у горњим дисајним путевима
(Преузето са сајта wikipedia.org)

Централна *sleep* апнеа (*Central sleep apnea-CSA*) је много ређи поремећај дисања у току спавања од OSA, погађа мање од 1% одраслих особа млађих од 40 година. Чешће се јавља код мушкараца старијих од 65 година и у овој популацији преваленца износи 2,7%. Пропусти приликом дисања у току спавања код CSA јављају се због недостатка напора да се дише. Ова болест настаје у случају да мозак не шаље правилно сигнале респираторним мишићима или се респираторни мишићи не активирају као одговор на сигнале мозга. CSA карактерише пролазно смањење или престанак рада генератора респираторног ритма који се налази унутар понтомедуларног региона мозга. Њу карактерише цикличан образац током спавања, периоди апнее или хипопнее који се смењују са хиперпнеом (12). Пацијенти са различитим болестима могу да развију централну нестабилност дисања у току спавања односно CSA, те тако разликујемо примарну CSA, CSA са *Cheyne-Stokes* дисањем (*Cheyne Stokes breathing-CSB*), CSA због медицинског поремећаја без CSB, на великој надморској висини, због лека или супстанце и терапијски изазвана CSA (комплексна) (12).

Поремећаји хиповентилације повезани са спавањем (*sleep related hypoventilation disorders*) подразумевају повишен ниво угљен-диоксида (*carbon diokside-CO₂*) који је последица недостатка ваздуха у плућима. Повишен ниво CO₂ може настати због поремећеног генерисања респираторних импулса-урођено (централна урођена

алвеоларна хиповентилација); хиповентилације услед гојазности; неуролошких болести; торако-скелетне и мишићне болести могу спречавати извршење импулса (13).

Било који поремећај хиповентилације да је у питању, за последицу има смањење минутне вентилације која се прво манифестује у току ноћи (сан значајно смањује минутну вентилацију и код здравих особа). Пад минутне вентилације доводи до значајног повећања дневних вредности CO_2 . У третману ових пацијената саветује се лечење основне болести, а у крајњем је неопходна и симптоматска терапија неинвазивном вентилацијом (*noninvasive ventilation-NIV*) која ће елиминисати вишак CO_2 (13).

Хиповентилациони синдром гојазних (*Obesity hypoventilation syndrome-OHS*) који се такође назива и Пиквиков синдром (*Pickwick syndrome*), дефинише се као алвеоларна хиповентилација код гојазне особе ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) током будног стања која се не може објаснити другим стањима која доводе до хиперкапније, као што је хронична опструктивна болест плућа (13,14). У настанак OHS укључено је више патолошких процеса: смањен респираторни погон, структурно и функционално оштећење дисања и промене дисања у сну, удружено постојање OSA (око 90%). Услед отказивања компензаторних вентилационих механизма настаје хронична хиперкапнија у стабилном стању. Преваленца јављања OHS је у порасту с обзиром да је преваленца гојазности у свим старосним групама у глобалној епидемији (13-15). Први пут 1836. године Чарлс Дикенс описао је хиповентилациони синдром гојазних (14). Типичан пацијент са OHS је гојазан ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), има повишен ниво CO_2 у будном стању (референтне вредности 35-45 mmHg/6 kPa), компензаторно развија повишен ниво бикарбоната ($\text{HCO}_3^- > 27 \text{ mEq/L}$), дијагностичким методама искључени други могући узроци хиповентилације (болести плућног паренхима и дисајних путева, поремећаји зида грудног коша, употреба лекова, неуролошки поремећаји, централна алвеоларна хиповентилација) и у већини случајева има OSA (13-15). Преваленца OHS код пацијената који имају OSA креће се између 20-30% (14).

1.2. OSA – Бавено класификација

Данас OSA представља клинички спектар који у великом броју случајева излази ван оквира базичне клиничке слике ових пацијената. Боља фенотипска класификација пацијената са OSA, укључујући и коморбидитете, помоћи ће у пружању боље индивидуалне дијагностике и терапије (16).

Мали је број студија на ову тему а једна од најзначајнијих јесте студија којом су обухваћени OSA пацијенти из Европске базе за слип апнеу (14 499 пацијената). Анализиране су разлике у поспаности и вредностима крвног притиска између група након 24 и 36 месечног третмана. Доказано је да додавање АПН индекса није побољшало Бавено класификацију (16).

Бавено класификација представља нови приступ процени тежине OSA и вишекомпонентни систем који узима у обзир значајне коморбидитете: атријалну фибрилацију, артеријску хипертензију, срчану инсуфицијенцију, мождани удар, дијабетес мелитус и OSA симптоме изражене преко Епвортове скале поспаности (*Epworth sleepiness scale-ESS*) (17). Служи за карактеризацију OSA и усмеравање терапијских одлука (16). Према Бавено класификацији дефинисане су 4 групе пацијената: група А са мање симптома и коморбидитета; група В са тешким

симптомима и мањим бројем коморбидитета, група С са мањим симптомима и тешким коморбидитетима, група D са тешким симптомима и коморбидитетима (16).

Традиционално, тежина OSA изражава се помоћу АHI индекса који се дефинише као број апнеа и хипопнеа у току једног часа спавања (18-20). Познато је да особе које немају дијагностичке критеријуме за постављање дијагнозе OSA, такође доживљавају делимичне или чак потпуне опструкције горњих дисајних путева и да као последицу могу имати мале или никакве здравствене последице. Дакле студије које су раније спроведене на великим узорцима показују да је вредност АHI ретко код ког испитаника 0, чак и код оних појединаца који немају OSA (18). АHI не корелира адекватно са тежином симптома јер пацијенти са високим АHI могу имати слабо изражене симптоме и обрнуто, што се може објаснити разликом у индивидуалној осетљивости на системске ефекте OSA (18,19). Неколико студија показује да не постоји значајна корелација АHI и поспаности, као и да АHI није значајан предиктор исхода као што су коморбидитети и морталитет (20). АHI изједначава епизоде апнее и хипопнее сматрајући их једнаким догађајима, не узима у обзир њихово трајање, положај тела током снимања, нити ниво десатурације (18,19,21). Сада се све већа пажња у дефинисању тежине болести поклања алтернативним параметрима као што су засићеност хемоглобина кисеоником (*oxygen saturation-Sat O2*), проценат времена са засићеношћу кисеоником испод 90% и индекс десатурације кисеоником (*oxygen desaturation index -ODI*) (19). АHI не корелира са инфламаторним профилем пацијената, што потврђује студија *Fernandez et al*, у којој су доказали да она група пацијента која је доживела ниже вредности засићености хемоглобина кисеоником, имала је веће шансе да у резултатима има повишен број леукоцита (*leukocytes-Le*) и неутрофила (*neutrophils-Ne*), већи однос Ne и Le као и повећану концентрацију Ц-реактивног протеина (*C-reactive protein -CRP*) (22).

1.3. Учесталост OSA

У републици Србији се неколико здравствених центара бави медицином спавања а међу њима је и Универзитетски клинички центар Крагујевац. У клиници за пулмологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац на годишњем нивоу обави се у просеку око 10 000 прегледа. Од укупног броја пацијената који се прегледају у пулмолошкој амбуланти, код њих око 250 се уради полисомнографско испитивање. Дакле, 2,5% свих прегледаних пацијената бива упућено из примарног или секундарног нивоа здравствене заштите због изражених симптома OSA. У Србији до данас нису спроведене епидемиолошке студије које би процениле учесталост OSA у општој популацији. Индиректним проценама, сматра се да најмање 350 000 људи у Србији има неки облик OSA (23).

Најраније епидемиолошке студије процењивале су распрострањеност OSAS 3-7% код одраслих особа мушког пола и 2-5% код особа женског пола (24). Данас је OSA један од водећих здравствених проблема широм света а њена преваленца на светском нивоу, од укупно 7,3 милијарде људи, процењује се на око милијарду људи старости од 30-69 година (25). Дакле, иако је већ висока, очекује се да ће преваленца OSA расти у наредним годинама због глобалног старења друштва и глобалне епидемије гојазности (25,26,27). Јасно је утврђено претходним студијама да су године старости, мушки пол и гојазност независни фактори ризика за OSA (8,9,27).

Аутори који су имали за циљ да процене глобалну преваленцу OSA, претраживали су *PubMed* и *Embase* а поуздане податке су нашли за 16 земаља у резултатима 17

спроведених студија. На основу тих података проценили су да у старосној доби испитаника од 30-69 година 936 милиона људи има благу до умерену OSA и 425 милиона има умерену до тешку OSA (26,27). Највећи број оболелих људи на светском нивоу налази се у Кини, затим у САД, Бразилу, Индији и Русији (26,27). Доказано је да је OSA учесталија код људи са црном бојом коже и код Америчких индијанаца у поређењу са пацијентима са азијским, индијским, латиноамеричким и европским пореклом (24) и да у неким земљама досеже преваленцију око чак 50% (27).

Што се тиче Европског поднебља, према подацима студије која је недавно спроведена и повезана са здравственом компанијом *ResMed*, од укупно 50 земаља у Европи обухваћени су били подаци из 39 земаља. На основу резултата ове студије процењује се да отприлике 175 милиона Европљана (44%) има OSA, даље процењује се да око 90 милиона (22,7%) пацијената у Европи има умерени до тежак облик ове болести (27).

Студија која је спроведена у Француској на 20 151 учеснику дала је резултате где је ризик за OSA у општој популацији процењен на око 20,9%. Од симптома најзаступљенији су били тешко хркање (37,2%) и поспаност (14,6%). Резултати *Balaguy P et al.* говоре у прилог да су следећи параметри били повезани са третираном OSA или са позитивним Берлинским упитником: мушки пол, старост, претходни кардиоваскуларни догађаји, пушење, низак ниво образовања, ниска физичка активност и симптоми депресије. Ова студија указује на велики проценат пацијената у општој популацији који су недијагностиковани јер је само 3,5% њих било и лечено (28). Најновији подаци за Италију објављени од стране њиховог Министарства здравља кажу да умерену и тешку OSA има 27% а благу и умерену 54% популације, ретроспективно (29).

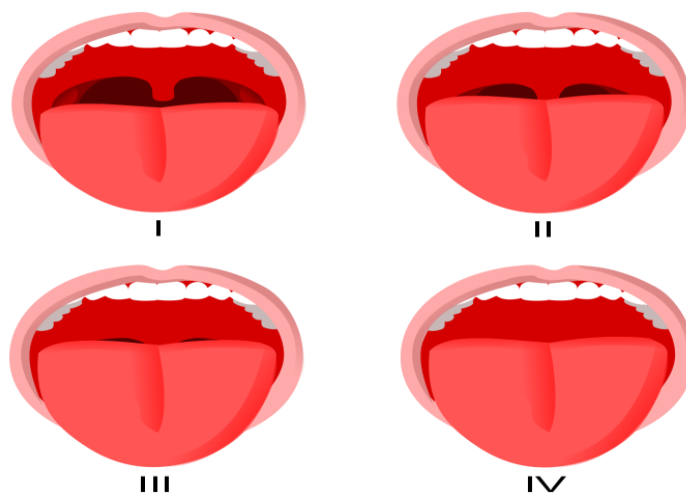
У Аустралији је спроведено истраживање које је организовано тако што су сви одрасли пацијенти који су били у бирачком списку, рођени између 1946. и 1964. године позвани да учествују у здравственој анкети. Од укупно 5 037 испитаника њих 3 686 успешно је завршило и двоканалне студије спавања током ноћи (оксиметрија, проток ваздуха). Преваленца било које OSA и средње тешке OSA била је код особа мушког пола 57,7% и 20,2% а код жена 41,7% и 10,0% (30).

1.4. Патофизиологија и клиничка слика OSA

Патофизиологија OSA је комплексна и зависи од већег броја фактора који могу бити анатомског и не анатомског порекла (31,32). И даље постоје многобројни мање познати и слабо схваћени аспекти болести који се разликују код оболелих појединаца. Основа OSA заснива се на звучним феноменима -хркању и интермитетној хипоксији, сменом са епизодама мини узбуђења и прекида дисања у сну. Ово за последицу има испрекидан сан, поремећену архитектуру спавања (смањена количина спавања спорог таласа и сна са брзим покретима очију), што доводи до ексцесивне дневне поспаности (31). На основу свега што нам је до данас познато о патогенези ове болести, предложен је модел *PALM* патогенезе. Овај модел обухвата фарингеални критични притисак затварања (*Pcrit*, P), снижени праг буђења (*arousal threshold*, A), појачан „loop gain“ (L), који представља респираторну нестабилност и смањену мишићну активност дилататора горњих дисајних путева (*muscles responsiveness*, M) (32).

Анатомски фактори који могу допринети сужењу горњих дисајних путева могу бити кошчата краниофацијална морфологија, акумулација меког ткива у врату (услед

гојазности или аденотонзиларне хипертрофије) и променљиви фактори као што је течност која гравитира ка врату у лежећем положају (*rostral fluid shift*) (31-34). Сви ови фактори могу преципитирати OSA код подложних особа смањењем величине орофарингеалног лумена. Максилофацијални дефекти као што су микрогнатија (премала доња вилица), ретрогнатија (увучена доња вилица), несређеност зуба доводе до постериорног позиционирања језика што директно доводи до опструкције горњих дисајних путева. Високо закривљено непце или дуго меко непце за последицу имају сужен простор горњих дисајних путева. Суужење горњих дисајних путева клинички можемо проценити Малампати скором (*Mallampati score*) (32).



Слика 3: **Mallampati score** 1-видљиви су меко непце, увула и тонзиле; 2-меко непце и увула; 3-видљиво је меко непце и основа увуле; 4-видљиво је само тврдо непце.

(Преузето са сајта wikipedia.org)

Коштане абнормалности као што су *Pfeiffer* синдром (краниофацијална синостоза), *Pierre Robin* синдром (неразвијена доња вилица и брада, померен језик уназад и опструкција горњих дисајних путева) и *Crouzon* синдроми и *Apert* синдроми могу бити узроци настанка OSA (34). И варијабилна опструкција носа односно ринитис може допринети патофизиологији OSA и треба је споменути. Лежећи положај тела, код стања као што су срчана и бубрежна инсуфицијенција које доводе до задржавања течности у организму и отока ногу, због прерасподеле течности ка врату током ноћи, сужавају лумен и смањују ефикасност контракција мишића дилататора горњих дисајних путева (*rostral fluid shift*) (34).

Једна од основних абнормалност у настанку OSA јесте неспособност мишића дилататора горњих дисајних путева да превазиђу негативне силе које се развијају у орофаринксу у току инспиријума (31-35). Под нормалним условима, у току сваког удисаја мишићи дилататори који су задужени да одрже проходност горњих дисајних путева се контрахују. На овај начин мишићи се супростављају негативном притиску који се ствара у горњим дисајним путевима за време инспиријума. Дакле сви фактори који или повећавају негативни притисак или смањују ефикасност контракције мишића дилататора предиспонирају настанак OSA (31-35).

Још 1996. године аутори су испитивали ефекат сна, након периода стабилне будности на активност мишића гениоглосуса (*genioglossus*-GG) и тензор палатини (*tensor palatine*-TP). Дакле, сви пацијенти испитиване групе, 10 пацијената са OSA је показало већу гениоглосалну и тензор палатини електтомионеурографску активност (EMG) него контролна група пацијената у току будног стања. По започињању спавања, пацијенти са OSA су показали значајно већа смањења TP EMG него контролна група пацијената док су 3 пацијента са OSA показала супротно, повећања GG EMG на почетку спавања (35). Доказано је да функција дилататорног мишића фаринкса има велики значај јер се показало да пацијенти са OSA имају појачану активност ових мишића у будном стању у поређењу са контролном групом пацијената. Како пацијенти утону у сан, долази до губитка заштитних рефлекса, што доводи до пада активности мишића дилатора фаринкса, те долази до колапса фаринкса у групи пацијената са OSA те последичног буђења (33,35).

Директне последице опструкције горњих дисајних путева су интермитентна хипоксемија (*intermittent hypoxia*- IH) и хиперкапнија, рекурентно повећан „loop gain“ и повећање респираторног напора, што води до активације симпатикуса, оксидативног стреса и системске инфламације (31-35).

Интермитентну хипоксемију карактеришу циклуси хипоксемије са реоксигенацијом (десатурација у трајању 15-60 секунди праћена реоксигенацијом). Ови краткотрајни прекиди са високофреквентном хипоксемијом јављају се 8-9 сати током спавања и трају недељама, месецима и дуже. Интермитентна хипоксемија и фрагментација сна код OSA могу да покрену одговоре на молекуларном и ћелијском нивоу, који доводе до системске екситације, системске инфламације и других абнормалних одговора који ће довести до развоја многих коморбидитета OSA (32,35). Фактор који је одговоран за хомеостазу метаболизма кисеоника јесте фактор 1 изазван хипоксијом (*hypoxia-inducible factor 1*; HIF-1). Студијама је доказано да и у случају интермитентне хипоксије као и код хроничне, постоји повећана активност HIF-1 α али су механизми на нивоу молекула који покрећу понашање ћелија у случају интермитентне хипоксемије мање схваћени. Резултати студија на моделима ћелијске културе, кажу да IH може изазвати активацију транскрипционих фактора више од континуиране хипоксије за дато трајање и интензитет. У случају IH, регистроване су нижи нивои протеина HIF 1- α него у оним ћелијама које су третиране хроничном хипоксемијом (36). У раду *Gabryleska et al.* аутори су доказали разлике у концентрацији између OSA и контролне групе пацијената, доказали су да је повећана концентрација протеина HIF-1 α у групи OSA пацијената (36). На овај начин IH, односно циклуси деоксигенације и реоксигенације, иницирају оксидативни стрес повећаном производњом реактивних врста кисеоника (*reactive oxygen species*-ROS) и ангиогенезом, повећаном активацијом симпатикуса, системском васкуларном упалом са ендотелном дисфункцијом. Оксидативни стрес представља неравнотежу између производње слободних радикала кисеоника и антиоксидативног капацитета организма (37). Прекиди дисања доводе до понављаних догађаја исхемије и реперфузије што утиче на велики број ћелија и у крајњем доводи до повећане продукције ROS. У периодима реперфузије тај вишак ROS доводи до промене биолошке функције ћелија оштећујући протеине, липиде, угљене хидрате и DNK (*deoxyribonucleic acid*- DNK) (37).

Код различитих стимулуса какав је и процес хипоксије и реоксигенације код OSA молекули адхезије и цитокини се повећавају у крви, леукоцитима и ендотелним ћелијама. Претходним истраживањима јасно је доказано да су нивои CRP-а, фактора туморске некрозе алфа (*Tumor necrosis factor*-TNF- α), интерлеукина 6 (*interleukins*-6; IL-

6) повећани код пацијената са OSA и да они корелирају са степеном тежине болести (38,39).

1.4.1. OSA – Клиничка слика

Типичан пацијент који има OSA има прекомерну телесну масу или је гојазан, поспан је у пасивним ситуацијама или у току вожње а врло често има и неки од следећих коморбидитета: артеријску хипертензију, дијабетес тип II и/или дислипидемију (8,9,33,34).

Најчешћи дневни симптоми OSA пацијената су ексцесивна дневна поспаност и умор, податак да се човек не осећа свеже и након препоручених седам до девет сати спавања, јутарња главобоља (8-10). Због изражене дневне поспаности OSA је повезана са повећаним ризиком од несрећа на послу као и у саобраћају, честим изостанцима са посла и смањеним квалитетом живота (9,34,40). Врло важни дневни симптоми ових пацијената јесу и раздражљивост, депресивно расположење и когнитивна дисфункција поготову проблеми са памћењем и концентрацијом. Ови симптоми објашњавају се утицајем OSA на структуру централног нервног система, смањењем запремине хипокампуса и утицајем на промену беле масе. На неурохемијском нивоу доводе до промене нивоа серотонина што доприноси депресији. Клинички исход OSA дакле, може бити и оштећење психичког здравља. Нарушен сан који је један од основних симптома болести проузрокује лоше психосоцијално функционисање оболелих пацијената. Пацијенти који имају OSA не могу да учествују активно у социјалним дешавањима а не ретко се осећају и изолованим и напуштеним од стране друштва (34,40,41).

У покушају да разумемо медицину спавања важно је да разликујемо физиолошку од патолошке дневне поспаности. Физиолошка дневна поспаност прати нормални циклус будност-спавање. Максимална потреба за сном, код физиолошке поспаности, јавља се непосредно пред почетак сна, а тзв. секундарни скок поспаности јавља се у раним послеподневним сатима. Са друге стране, прекомерна дневна поспаност (патолошка поспаност) је значајно већег интензитета у односу на физиолошку поспаност и карактерише је тешкоћа у одржавању будности или се дефинише као повећана склоност ка заспивању када је сан неприкладан или опасан (42). Изражена, патолошка поспаност може да буде присутна код широког спектра болести и стања као што су: метаболичка ацидоза, анемија, цироза јетре, дијабетес, хипотиреоза, Паркинсонова болест, мултипла склероза (43,44). Овде је од значаја споменути и чињеницу да умор и прекомерна дневна поспаност иако у великом броју случајева коегзистирају, представљају заправо различите феномене. Умор је осећај општег недостатка енергије и летаргије али пацијенти су способни да се одрже будима док је прекомерна дневна поспаност повећана склоност за сном, спавањем чак и у ситуацијама које нису предвиђене за то нпр. док седе (42). Хронична прекомерна поспаност је озбиљно и исцрпљујуће стање које за последицу има смањену продуктивност, смањено психолошко и социјално благостање, негативан утицај на међуљудске и брачне односе и смањен квалитет живота као и чешће саобраћајне незгоде (40-42).

Нека од истраживања која су спроведена у Србији на узорку професионалних возача, указују да трећина возача испитаника имају патолошку поспаност (прекомерну дневну поспаност) а самим тим и повећан ризик за OSA и последичну појаву саобраћајних незгода (23).

Најчешћи симптом OSA у току спавања јесте хркање. Део орофаринкса колабира и то доводи до појаве звучних феномена, десатурације кисеоника или оба што резултира у фрагментацији сна. Пацијенти који имају OSA често имају проблем и са уснивањем. Квалитет сна код ових пацијената је лош. Партнери пацијената са SDB дају податке да понекада у току сна пацијенти престану да дишу као и да се након тога нагло пробуде. Од других симптома и знакова болести често се јављају ноћно знојење и ноћно мокрење (8,9,10).

Од раније добро познати фактори ризика за настанак OSA су пол, године, обим врата и присуство других коморбидитета, гојазности и повишеног крвног притиска на првом месту (8,9,28,30,31). Познато је да постоје разлике међу половима и у испољавању симптома код OSA пацијената те је једном од спроведених студија доказано да су жене имале већи осећај умора, чешће главобоље, поремећаје памћења, несаницу, прекомерну дневну поспаност и већи ризик за развој депресије и анксиозности (43,44). Са друге стране, студија *Thurnheer et al.* показала је да код здравих испитаника није било разлика између жена и мушкараца и није било разлике према старосним групама у промени отпора који је мерен у дисајним путевима у периодима будности и стабилног сна (45).

1.4.2. Фенотипови OSA

И у групи пацијената са OSA, као и нпр. код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа и бронхијалном астмом, иде се у правцу персонализоване медицине тако да се нпр. старији пацијенти са OSA и жене са OSA издвајају као посебни фенотипови с обзиром на разлике у патофизиологији и клиничкој презентацији (46). Циљ груписања пацијената у овакве подгрупе јесте да се оформе подкатегорије OSA са минималним разликама између две особе унутар исте подгрупе и са јасним разликама између особа које припадају различитим фенотиповима (31,46).

Спроведеним истраживањима дошло се до закључка да у клиничкој пракси можемо срести неки од следећих фенотипова OSA пацијената:

1. поспани пацијенти са кардиоваскуларним ризиком
2. пацијенти које одликује поремећен сан и несаница
3. асимптоматски пацијенти

Прва група пацијената, поспани пацијенти са кардиоваскуларним ризиком, најчешће долазе по препоруци кардиолога. То су пацијенти који се у већини случајева лече од високог крвног притиска, коронарне артеријске болести или атријалне фибрилације. У овој групи пацијената треба обратити пажњу на симптоматологију и циљано питати за сваки од симптома OSA. Асимптоматски пацијенти у ординације долазе обично зато што су њихови партнери приметили да они хрчу, за неке од њих да имају и прекиде дисања у току сна и због тога што њихова родбина жели да се увери да су они добро. Овакви пацијенти су под малим ризиком за развој нежељених исхода и сматра се да неће имати велике користи од употребе CPAP апарата на крајње, клиничке исходе (46).

Према студији *Ye L et al.*, у претежно мушкој кохорти пацијената на Исланду (n=822) идентификована су напред наведени кластери са следећом заступљеношћу: са израженом поспаношћу (42%); поремећеним сном (33%) и минимално симптоматски (25%) (47). Исту клиничку поделу срећемо и код научника из Кореје са том разликом што је у њиховом истраживању најзаступљенија била група пацијената са минималним бројем симптома (55,7%) (48). Ово је једна од клинички најкориснијих подела.

Према предлогу аутора *Zinchuk and Yaggi* сви пацијенти са OSA на основу година живота, симптома болести, придружених болести, одговора на терапију могу да се класификују у четири подтипа:

1. подтип А-њего чине млађи, гојазни мушкарци са тешком OSA и класичним симптомима који добро реагују на CPAP третман;
2. подтип Б-који укључује старије, гојазне мушкарце са тешком OSA честим коморбидитетима и минималним симптомима, који мање ефикасно реагују на CPAP;
3. подтип Ц-чине средовечне жене благо гојазне, које пате од несанице и имају умерену до тешку OSA, са мешовитим одговорима на CPAP терапију и
4. подтип Д-обухвата млађе, негојазне мушкарце, са тешком OSA и примарним симптомима горњих дисајних путева, најнижим ступома хипоксемије као и ограниченим успехом CPAP третмана (49).

Познавање фактора ризика за OSA је с тога од великог значаја како би се дијагностичка пажња усмерила баш на оне пацијенте са највећим ризиком. OSA је и данас често препозната и велики је број асимптоматских пацијената нарочито у групи са кардио-метаболичким поремећајем (повишен крвни притисак, болест коронарних артерија, дијабетес мелитус типа два). Посебну пажњу треба обратити на жене јер често имају тз. лакши облик болести који иде са атипичним симптомима. Правилно сагледавање симптома, анатомије сваког пацијента као и коморбидитета није од значаја само при скринингу пацијената са OSA, већ је од значаја у погледу дијагностичког тестирања и избора најадекватнијег модалитета лечења.

1.4.3. Ендотипови OSA

Термин ендотип се у клиничкој пракси користи и може послужити да се идентификује која врста третмана ће деловати код ког пацијента. Дакле, термином ендотип означавамо анатомске и неанатомске особине у вези са настанком, патогенезом OSA. Претрагом доступне литературе а на основу до сада спроведених студија, нпр. код пацијената који имају благи колапс у горњим дисајним путевима, благо анатомско оштећење, терапија применом оралних апарата или оперативним захватом горњих дисајних путева биће од највеће користи (33,46,50).

1.5. Коморбидитети OSA

Добро је познато и многобројним студијама доказано да се патогенеза коморбидитета код OSA заснива на системској екситацији, системској инфламацији и оксидативном стресу (51). Пажљива процена коморбидитета требало би да постане стандардна клиничка пракса у свакодневном раду са овим пацијентима.

Као најчешћи коморбидитети OSA у литератури се наводе кардиоваскуларни, метаболички, ренални, плућни и неуропсихијатријски (52).

Ранијим истраживањима доказано је да се дистрибуција коморбидитета разликује међу половима те су тако код мушкараца са OSA доказано учесталији дијабетес и исхемијска болест срца, док су код жена учесталији хипертензија и депресија, у поређењу са пацијентима који немају OSA. Преваленца коморбидитета расте са годинама (52). Такође, доказано је да оптерећење коморбидитетима прогресивно расте са тежином OSA (53). У студији која је спроведена на великом броју пацијената у Норвешкој

аутори су доказали да преваленца срчаног удара, ангине пекторис, хипертензије, дијабетеса и гојазности значајно расте са порастом тежине OSA (53).

1.5.1. Хипертензија и OSA

Веза између OSA и HTA је први пут описана пре око четири деценије (54). Један од најчешћих и највише испитиваних коморбидитета OSA јесте повишен крвни притисак (*arterial hypertension*-HTA) (55,56). Приближно око 50% пацијената који имају OSA пати од артеријске хипертензије док око 30% свих пацијената са HTA имају OSA (56). Актуелни резултати кажу да отприлике око 70% до 75% пацијената са резистентном HTA, повишеним крвним притиском који не може да се регулише ни уз редовну примену оптималне дозе три антихипертензивна лека, има недијагностиковану OSA (56).

Патофизиолошки механизми који могу бити укључени у настанак HTA код пацијената са OSA могу бити хипоксемија, ноћно померање течности (*rostral fluid shift*), повећање тонуса симпатикуса, оштећен квалитет сна и ренин-ангиотензин-алдостерон систем (57). Физиолошким процесима у организму уређено је да у току здравог сна долази до нормалног пада крвног притиска за 10% због ресетовања контролних тачака барорецепторског рефлекса. Повећан ниво катехоламина у крви, узрокован појачаном активношћу симпатичког нервног система код OSA одржава се и у току дана и може да изазове развој HTA (57). Код пацијената са OSA честе епизоде опструкције горњих дисајних путева доводе до хипоксије која последично доводи до повећане активације ренина. Ренин се производи у бубрезима и доводи до настанка ангиотензина II који је вазоконстриктор и на тај начин повећава крвни притисак (57).

У току ноћи се течност из доњих екстремитета прерасподељује на предео врата што доводи до додатне опструкције, пораста крвног притиска и епизода хипопнеје или хипоксије код пацијената са HTA и OSA док повећани нивои алдостерона са друге стране, доводе до повећаног задржавања течности што опет за последицу има повећану опструкцију горњих дисајних путева. Такође, у току постапнеичке хипервентиације долази до значајног повећања крвног притиска. Завршетак апнее карактерише достизање пика крвног притиска који траје неколико секунди, а потом се вредност крвног притиска враћа до или испод нормалних вредности. Колика ће бити вредност крвног притиска у току пика зависи од активности симпатичког нервног система што је опет у директној вези са хипоксемијом. Разуме се да што је већи број прекида дисања у току спавања то је већи број осцилација крвног притиска (57,58).

1.5.2. Гојазност и OSA

Гојазност је један од водећих фактора ризика који повећава склоност ка развоју OSA и/или погоршава већ дијагностификовану болест у популацији одраслих пацијената. Већи индекс телесне масе (*body mass index*-BMI) је удружен са тежим обликом OSA без обзира на пол (59,60). Подаци кажу да се међу пацијентима који су гојазни код њих 30% дијагностикује OSA а да код морбидно гојазних особа OSA има чак 50-98% (59-61).

Епидемиолошке студије су показале да је учесталост јављања OSA међу појединцима старости 30-49 година са нормалним BMI <25 1,4-7% али да се драстично повећава код гојазних пацијената са BMI 30-39.9 kg/m² на 13,5% за жене и 44,6% за мушкарце (62). Процењује се да је заступљеност OSA код гојазних пацијената око 40% док су *Gami et al.* објавили резултате где је око 70% пацијената са OSA било гојазно (63).

Wang et al. су спровели студију на 67 пацијената који су имали OSA како би испитали ефекат губитка телесне масе на анатомију горњих дисајних путева. Студија ових аутора је доказала да гојазност и OSA јако корелирају, утврдили су да губитак телесне масе доводи до смањења запремине меког ткива горњих дисајних путева и да је снажно повезан са смањењем АНП (64).

1.5.3. Аритмије и OSA

Најчешћа аритмија која се јавља у групи пацијената са OSA јесте атријална фибрилација (*atrial fibrillation* -AF) и доказано је да су статистички најзначајни фактори ризика пацијената са OSA да развију и AF, гојазност и хипертензија (65). Студије кажу да је учесталост AF 4 до 5 пута већа код пацијената са SDB (65). Атријална фибрилација у општој популацији има преваленцу јављања од око 3% код старијих од 20 година, са већом преваленцом код старијих особа, пацијената са повишеним крвним притиском, срчаном слабошћу, коронарном артеријском болешћу, гојазношћу, дијабетесом и пацијената са хроничном болешћу бубрега (66,67). Преваленција OSA код пацијената који имају AF креће се у широком распону, од 21 до 74% (68). Једна од студија чији резултати показују да је чак 85% пацијената са AF након амбулантно спроведене *sleep* студије имало OSA јесте студија *Abutuamar AM et al.* (69). *Zayed et al.* са друге стране анализирали су учесталост AF код пацијената са OSA на узорку од 374 пацијента. Резултати ове студије показали су да је AF регистрована код 15,5% пацијената који имају OSA (70).

Потенцијални патофизиолошки механизми који повезују OSA и повећавају склоност ка срчаној аритмогенези могу бити: 1) прекомерне негативне промене интраторакалног притиска које се јављају током „узалудних“ напора грудног коша да се дише против оклудираних дисајних путева; 2) „узбуђења“ и повећана активност симпатикуса на крају опструктивних догађаја; 3) интермитетна асфиксија коју карактеришу хипоксија и хиперкапнија (68). Основни анатомски супстрат у основи атријалне фибрилације јесте атријална дистензија и ремоделовање. Атријално ремоделовање настаје као последица хипоксије која даље доводи до оксидативног стреса, инфламације што за последицу има фиброзу, успоравање проводљивости, апоптозу и некрозу кардиомиоцита (68,71).

Најчешћи патофизиолошки путеви који су до сада испитивани, а који повезују OSA и аритмије су интермитетна хипоксија и прекомерна активност симпатикуса. У току сваке епизоде опструкције горњих дисајних путева, тонус симпатикуса је повећан а прекомерна активност симпатикуса се одржава и за време периода будности код пацијената. Повећан тонус симпатикуса може изазвати абнормалне атријалне активности (71).

1.5.4. Дијабетес мелитус и OSA

Однос између ендокринолошких болести и OSA је двосмеран и преваленца јављања OSA је у поређењу са општом популацијом чешћа код ендокринолошких болести као што су гојазност, хипотиреоза, акромегалија, Кушингов синдром и код дијабетеса тип I и типа II (72,73). Преваленца дијабетеса тип II (*diabetes mellitus-DM*) код пацијената са OSA је висока и креће се од 15-30% (74). OSA је веома распрострањена, углавном недијагностикована, међу пацијентима са DM тип II и процењује се да 24-86% пацијената са DM тип II има OSA што је знатно више него у групи пацијената који немају дијабетес (75). DM тип II би могао допринети настанку OSA развојем инсулинске резистенције као и повећањем телесне масе код ових пацијената. Због ових података и овакве учесталости појаве OSA у групи пацијената са DM тип II

Међународна федерација за дијабетес наводи да сви пацијенти са DM треба да буду прегледани на OSA (76).

Једна од студија која се бавила везом између DM тип II и OSA јесте студија аутора *Subramanian A. et al.* која је студија ретроспективног типа. Кохорта је изведена из Мреже за побољшање здравља базе података примарне здравствене заштите у Великој Британији. Резултати ове студије показали су да пацијенти који болују од DM тип II имају скоро 50% већи ризик за развој OSA у поређењу са онима који немају DM тип II. Такође, у студији су се као предиктивни фактори издвојили мушки пол, гојазност, кардиоваскуларне болести, дијабетесно стопало, употреба инсулина и депресија (77).

1.5.5. Дислипидемија и OSA

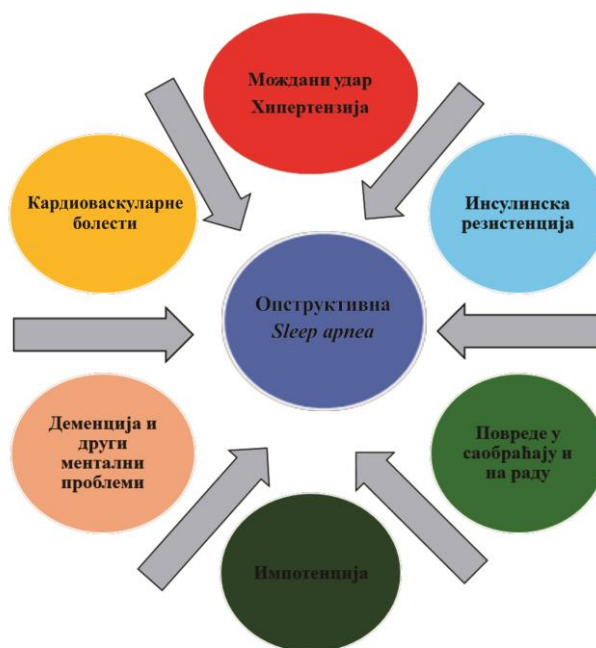
Дислипидемија, повећање вредности тоталног холестерола (*Cholesterol total-tHOL*) или триглицерида (*triglycerides-TAG*) са или без снижења вредности липопротеина високе густине (*high-density lipoprotein-HDL*), се такође у литератури описује као један од учесталијих коморбидитета OSA. Сматра се да је последица интермитентне хипоксемије због механичке опструкције горњих дисајних путева јер долази до поремећаја равнотеже са једне стране складиштења липида а са друге стране њихове мобилизације у јетри и масном ткиву (78). Даље, дислипидемија доприноси развоју и прогресији атеросклерозе (78). OSA је независно повезана са повећаним вредностима холестерола, липопротеина ниске густине и триглицерида. *Chou et al.* забележили су високу преваленцу хиперхолестеролемије и хипертриглицеридемије (61,1% и 55,3%) у овој групи пацијента (79). Липидни профил је у директној вези са степеном тежине OSA и доказано је да је генетски повећан ниво триглицерида независан фактор у настанку апнее у сну (80). *Bajpai et al.*, спровели су студију проспективног типа у којој је учествовало 102 пацијента од којих је дислипидемију имало 69,8% пацијената. Није било значајне разлике између гојазних и негојазних пацијената (81).

Досадашња истраживања потврђују да OSA има негативан ефекат на метаболички профил појединаца, посебно код оних са умереним и тешким обликом болести. Неки аутори су мишљења да OSA треба сматрати посебном компонентом метаболичког синдрома имајући у виду њен негативни утицај на хомеостазу глукозе, метаболизам липида и болест масне јетре. Метаболички синдром (*metabolic syndrome-MetS*) обухвата стања која повећавају ризик од дијабетеса и кардиоваскуларних болести, укључујући абдоминалну гојазност, хипертензију, хипергликемију и дислипидемију (73). Корејски научници су приказали резултате где су мушкарци имали јачу асоцијацију између метаболичког синдрома и OSA. Међу свим компонентама MetS велики обим струка и висок ниво TAG показали су најјаче корелације са OSA (82).

Испитивања на здравој популацији показала су да ограничење сна, фрагментација сна и повремена хипоксемија могу довести до поремећаја нивоа глукозе. Повећани тонус симпатикуса блокира већину ендокриних органа који ослобађају хормоне који су укључени у регулацију нивоа глукозе: бета ћелије панкреаса, јетру и масно ткиво. Пацијенти који имају OSA у високом проценту су гојазни што само по себи у основи носи поремећен енергетски метаболизам као и инфламацију масног ткива. Са друге стране, метаболички дисбаланс код пацијената са OSA узрокован је патофизиолошким механизмима укључујући активацију симпатикуса, неуроухуморалне промене, поремећај хомеостазе глукозе, инфламацију и оксидативни стрес који активирају хроничну интермитентну хипоксију па OSA може и независно да изазове метаболичке поремећаје (73,82).

1.5.6. Когнитивни дефицит и OSA

Термин когнитивна оштећења представља скуп оштећења обраде информација у мозгу а најважније когнитивне функције су пажња, меморија и извршне функције. Когнитивно оштећење утиче на свакодневне активности, професионалне перформансе и квалитет живота (83,84). Настанак и напредовање когнитивне дисфункције могу да олакшају и помогну старост, пол, пушење, конзумирање алкохола, различите болести као што су висок крвни притисак, дијабетес мелитус, гојазност, психијатријска терапија и OSAS (84). Са друге стране познато је да је сама OSA чешћа у старијој популацији и повезана са когнитивним падом и деменцијом (85). Преваленца јављања деменције је и до 29% већа код жена него код мушкараца а до 2/3 оболелих од Алцхајмерове болести су жене (83,85). Кохортне студије и мета-анализе су доказале, да је у групи OSA пацијената, већи ризик за развој благог когнитивног оштећења, деменције и Алцхајмерове болести (86). OSA која се не лечи доводи до раније манифестације благог когнитивног оштећења у односу на групу пацијената која се лечи. Комбинација старије животне доби (>65 година) и нелечене OSA имају адитивни ефекат у погледу настанка когнитивног оштећења. Мета-анализа је потврдила да је OSA била пет пута чешћа код оболелих од Алцхајмерове болести него у контролној групи где су били пацијенти сличне старосне доби и да око 50% оболелих од Алцхајмерове болести оболи и од OSA (87). Кључни фактор за развој когнитивног дефицита јесте број и дужина трајања интермитентне хипоксемије.



Слика 4: Коморбидитети и последице OSA

1.5.7. OSA и депресивни поремећаји

Депресија погађа више од 300 милиона људи широм света а представља менталну болест која укључује упорну тугу или губитак интересовања или задовољства које је праћено са неким од следећих симптома: поремећен сан или апетит, осећај кривице или

ниског самопоштовања, умор, безнађе, лоша концентрација, тешкоће у доношењу одлука, узнемиреност или физички немир и успорен говор или кретање. Према подацима Светске здравствене организације депресија погађа 3,8% опште популације са већом учесталошћу међу одраслима и старијим појединцима. Најнижа стопа депресије у општој популацији је у Јапану 2,2%, Холандији 4,9% док је већа преваленција доказана у Бразилу (10,4%) и САД (13,5%) (88-91). Процењује се да у Србији од неког облика депресивног поремећаја болује између 400 000 и 450 000 људи.

Што се тиче патогенезе депресије до данас су разматране многобројне теорије као што су: хипотеза о моноамину, промене осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда; упале и промене имуног система, абнормалности неурогенезе и погодан миље животне средине. За олигодендроците знамо да су ћелије које учествују у формирању мијелинских овојница које обавијају аксоне централног нервног система, метаболички подржавају аксоне и посредују у одређеним облицима неуропластичности. Коришћењем магнетне резонанце, у раним фазама депресије, доминантно у префронталним регионима, научници су показали повећан интензитет беле мождане масе и абнормалности у интегритету мијелина који се кроз време погоршавају а без очигледних промена прогениторних олигодендроцитних ћелија беле масе (92). У раду *Jeong H et al.* аутори су искористили податке из 7 Корејске националне анкете о здрављу и исхрани. Од укупно 16 142 испитаника, након што су искључили испитанике млађе од 19 година, оне који нису имали валидне вредности витамина Е у серуму и оне без валидног Упитника о здрављу пацијената, остало је 4 448 учесника. Сви учесници су на основу година живота и пола били подељени у четири групе млађи мушкарци, старији мушкарци и млађе жене, старије жене. Ова студија је показала да је низак ниво витамина Е повезан са лошијим симптомима депресије код млађих жена и старијих мушкараца (93).

1.5.8. Анксиозност и OSA

Анксиозни поремећаји су биопсихосоцијална стања повезана са генерализованим или специфичним одговорима на уочене претње а спровођењем више студија процењено је да 4,05% светске популације односно 301 милион људи има анксиозни поремећај. Број оболелих се повећао за више од 55% од 1990 до 2019. године а земље са највећом преваленцом су Португал, Бразил, Иран и Нови Зеланд. Анксиозни поремећаји чешћи су у земљама које су економски развијеније и где су приходи већи (94,95). Као и у случају депресије, преваленција анксиозних поремећаја код жена је отприлике двоструко већа него код мушкараца (95). Према подацима из литературе, анксиозни поремећаји су најчешћи психијатријски поремећаји и до 33,7 % популације током свог живота доживи анксиозни поремећај (95). Једна од студија чији су аутори испитивали учесталост анксиозности међу студентима медицине објавила је резултате који показују да је преваленција анксиозности међу студентима медицине широм света износила 29,2 до 38,7% (96). У студији која је спроведена у Тексасу на 45 испитаника, доказано је да су симптоми анксиозности и депресије јако присутни код пацијената са OSA. Пацијенти су укључивани у студију само уколико је након спроведене полисомнографије дијагностикована OSA ($AHI \geq 5$). У овом истраживању коришћена је Болничка скала анксиозности и депресије (HADS) и према објављеним резултатима 28 пацијената је имало позитиван резултат на анксиозност а 29 је било позитивних на симптоме депресије (97). *Akberzie et al.* показали су да је веза између анксиозности и OSA инверзна тј присуство анксиозности код пацијената може нас подстаћи да испитамо поремећаје дисања у току спавања и код мање тешког облика болести (98).

1.6. Проблеми са дисањем у току спавања код пацијената са неком од психијатријских болести

Подаци о проблемима дисања у току спавања у популацији пацијената који имају неку од психијатријских болести још увек су поприлично оскудни а веза између спавања и психијатријске патологије је комплексна и бидирекциона (99). Психијатријски поремећаји могу проузроковати поремећаје спавања док проблеми са спавањем негативно утичу на ефекат лечења код психијатријских пацијената, њихово расположење, квалитет живота и дневно функционисање (99,100). Ови пацијенти објашњавајући своје стање често користе следеће фразе: „осећам се уморно“, „имам недостатак енергије“, „недостатак мотивације“, „раздражљивији сам“ и „отежано се концентришем“. Код пацијената са OSA могу се јавити психијатријски коморбидитети који укључују депресију, анксиозност, посттрауматски стресни поремећај, психозу и биполарне поремећаје (101,102). Симптоми депресије и анксиозности преовлађују код пацијената са OSA (99). Пријављено је да је инциденца депресивних поремећаја око 2 пута већа међу пацијентима са OSA него у општој популацији (99-101). У клиничким истраживањима, преваленција депресије код пацијената са OSA се креће од 20 до 40% (100).

У општој популацији и популацији пацијената без OSA, распрострањеност депресије је мања код мушкараца него код жена (99,101). У популацији пацијената са OSA ова разлика међу половима није толико јасна.

Група научника са Тајвана искористила је базу података коју годишње објављује Тајвански национални институт за здравствена истраживања. У њихову студију било је укључено 2 818 пацијената са OSA, 14. 090 пацијената који су били у групи за поређење (99). Од целог узорка, од 16 908, само једна трећина су биле жене. Инциденца јављања депресивних поремећаја током једногодишњег праћења била је 18,10 и 8,23 за особе са OSA и особе без OSA (99).

Симптоми као што су спавање после којег се пацијенти не осећају одморно, умор и инсомнија представљају дијагностичке критеријуме за OSA али и за многа психијатријска обољења као што су значајни депресивни поремећај, посттрауматски стресни догађај и анксиозни поремећај (95,98-100). Са друге стране симптоми као што су поремећаји пажње, мишљења или концентрације, поремећаји расположења, често су удружени и са OSA као и психијатријским обољењима (99-101).

У клиничкој пракси, ретко се пацијенти који имају депресију процењују на болести дисања у току спавања а значајан број ових пацијената неко време користи антидепресиве неуспешно, пре него што буду упућени на дијагностику због поремећаја дисања у току спавања. OSA може да доведе до развоја депресије због патофизиолошких процеса као што су фрагментација сна, несаница и когнитивне промене које представљају последице понављајуће интермитентне хипоксемије (100,102,103). У току трајања сваке апнее брзина протока церебралног крвотока се нагло повећава, а по завршетку епизоде апнее нагло пада испод основне линије. Промена брзине протока церебралног крвотока у директној је вези са средњим системским притиском. Код здравих појединаца, иако постоји промена крвног притиска, ауторегулацијом мозак штити и одржава властиту перфузију док код особа које имају OSA долази до церебралне хипоперфузије у регионима где је лош колатерални крвоток. Дакле, болест малих крвних судова настаје код пацијената са умереним и тешким обликом OSA јер повећан церебрални проток не може да задовољи дестурације и на тај начин настају лакунарни инфаркти (104). Региони мозга који су

посебно осетљиви на хипоксију су префронтални и фронтални режањ (100). Пацијенти који су имали депресију (без неуролошких болести) у поређењу са здравим особама на магнетној резонанци имали су више хиперинтезитета беле масе, субкортикалних хиперинтензивитета сиве масе (104).

Према подацима из систематског прегледног чланка, преваленца OSA код пацијената са великим депресивним поремећајем 2015 год износила је 48,1% а међу пацијентима са посттрауматским стресним поремећајем 42,7% што је значајно више него у општој популацији (105).

Једна од студија спроведена на узорку од 18 980 учесника, је показала да пацијенти са великим депресивним поремећајем старости од 15 до 100 година имају пет пута већи ризик да оболе од OSA за разлику од опште популације (106).

У студији која је спроведена у Бугарској, аутори су укључили 76 пацијената, 53 у групи са OSA и 19 у контролној групи (здрави испитаници са јасним анамнестичким подацима о поремећајима дисања у сну). Након тестирања уз помоћ *Zung* скале самопроцењивања депресије 22 пацијента односно 41,5% је показало симптоме депресије. У овом раду аутори су доказали да група пацијената са OSA показује недостатке у различитим доменима когниције као што су пажња, памћење и извршне функције (107).

Колико је занемарена OSA у групи пацијената са неким од психијатријских поремећаја најбоље описује студија аутора *Talih et al.* чији резултати кажу да је од 39,5% хоспитализованих пацијената са неким од психијатријских поремећаја, за које је утврђено да имају висок ризик за OSA а на основу Берлинског упитника за спавање само њих 5% пријавило да има дијагностиковану или лечену OSA (108).

Оног момента када се код психијатријског пацијента потврди дијагноза OSA, лекар увек треба да води рачуна да ли је третман OSA адекватан тј. да ли је пацијент адхерентан са CPAP апаратом.

1.7. Постављање дијагнозе OSA

Дијагноза OSA се поставља на основу клиничке евалуације (анамнезе и физикалног прегледа) и ноћне полисомнографије (PSG) (109).

1.7.1. Физикални преглед пацијената

У току физикалног прегледа пацијента у амбуланти, лекар ће питати о факторима ризика за ово обољење, као и о ноћним и дневним симптомима болести. Такође, затражиће од пацијента попуњавање одређених упитника који се односе на могућност постојања поремећаја дисања у току сна. Дакле, физикалним прегледом пацијената код којих сумњамо на OSA можемо измерити односно приметити следеће карактеристике на сваком пацијенту: гојазност, повећан обим врата, кратак врат, повишен крвни притисак, наглашене срчане тонове, ретрогацију (увучену доњу вилицу), запушен нос, снижену сатурацију хемоглобина кисеоником, едем доњих екстремитета као знак срчане инсуфицијенције. *Mallampati* скор служи да се индиректно докаже сужен орофарингеални део дисајног пута (110).

1.7.2. Полисомнографија

Полисомнографија представља референтну дијагностичку методу за постављање дијагнозе OSA као и за постављање сумње односно диференцијалне дијагнозе других поремећаја спавања. Према препорукама Америчке академије *sleep* медицине (*American Academy of Sleep Medicine- AAMS*) дијагностичко тестирање на OSA треба обавити заједно са свеобухватном проценом сна и адекватним праћењем. Полисомнографијом добијамо податке о фазама спавања, мишићној активности, протоку ваздуха у носу, засићености кисеоником, електрокардиограму, хркању, положају тела и покретима удова (10,109,110). Полисомонографија је свакако најеминентнији тест у области медицине спавања али ова дијагностичка метода захтева људске ресурсе а у пракси се од полисомнографског записа за класификацију тежине болести у обзир најчешће узима једино број апнеа и хипопнеа у једном сату, апнеа-хипопнеа индекс, АНІ (10). С обзиром да су објављени радови чији резултати указују на то да АНІ не корелира довољно добро са клиничким симптомима, можда ће у будућности бити неопходно да се успоставе нове граничне вредности АНІ и да се уведу други параметри који би боље описали озбиљност болести (109).

Једна од студија која се бавила овом темом а чији су резултати добијени обрадом завидног броја пацијената јесте студија *Escourrou et al.* Обрадили су податке од 11 049 пацијената под сумњом на OSA оба пола, старости од 18-80 година. Аутори су показали да су пацијенти којима је рађена полиграфија имали 30% нижи АНІ, дакле категорисани су као блажи облици болести у односу на групу пацијената где је урађена полисомнографија. Дакле, резултати ове студије сугеришу да коришћење PG има за последицу недовољну дијагнозу и неадекватну класификацију OSA (11).

1.7.3. Полиграфија

Полиграфија (*polygraphy-PG*) има предност за извођење у амбулантним условима али и велики недостатак јер недостаје снимање неурофизиолошких сигнала, фазе спавања и узбуђења електроенцефалограмом се не могу документовати. Дакле, полиграфијом не можемо детектовати несаницу, периодичне покрете удова и парасомније и није метода избора за диференцијацију клиничких подтипова OSA (10,109).

1.7.4. Кућни уређаји

У свету се користе и уређаји за дијагностиковање OSA у кућним условима а доказано је да имају високу сензитивност и специфичност за умерено тешке и тешке облике OSA (10). Због констатног повећања броја пацијената са OSA, расте и трошак који је у вези са проценом пацијената за које се сумња да имају ову болест. У неким ситуацијама нисмо у могућности да обезбедимо тестирање у болничким условима (просторије, обучен кадар) те се препоручује кућно тестирање на OSA. Препоруке кажу да се тестирање у кућним условима може обавити код некомплицованих одраслих пацијената са врло убедљивим знацима и симптомима болести који указују на умерен до тежак облик (109,110).

1.8. Подела OSA према АНІ

Према тежини опструкције дисајних путева, OSA се након спроведене *sleep* студије, полисомнографије а на основу АНІ индекса дели на:

- 1-благу OSA- АНІ од 5-15 пауза /h ;
- 2-умерену OSA- АНІ 15-30 пауза /h и
- 3-тешку OSA - АНІ преко 30 пауза/h. (19,109,110)

Када се у обзир узме шира слика ове хетерогене болести, обрати пажња на фенотипове и ендотипове ове болести долази се до закључка да се клиничар свакако не би требао руководити само, искључиво апнеа хипопнеа индексом приликом прописивања терапије.

Дакле, данас се сматра да је АНІ индекс као један, изолован параметар полисомнографског извештаја недовољан да покаже комплексну хетерогеност болести сваког пацијента и да сваки пацијент има различите клиничке манифестације (фенотипове) болести, различите основне механизме (ендотипове) као и полисомнографске карактеристике. У будућности ће се свакако развијати нове технологије, апликације засноване на паметним телефонима и телемедицина али још увек ни фенотипови болести нису нашли места у свакодневној клиничкој пракси.



Слика 5: Полиграфија у клиници за пулмологију УКЦ Крагујевац

1.9. Терапија OSA

Недијагностикована и неадекватно лечена OSA повезана је са повећаним морталитетом и озбиљним здравственим последицама које са собом носе и значајно економско оптерећење (34,109). Приступ у лечењу OSA треба да зависи од више фактора који су јединствени код сваког пацијента понаособ. Као негативни предиктори за преживљавање пацијената са OSA од раније познати су мушки пол, старост (>60 година), некоришћење терапије (*continuous positive airway pressure*-CPAP-a), претходни коморбидитети и низак ниво образовања (111).

1.9.1. Општи савети пацијентима са OSA

Неки од општих савета свим пацијентима који имају дијагностиковану OSA односе се на регулисање телесне масе, избегавање алкохола и хигијену спавања. Пацијентима који су гојазни саветујемо обавезан губитак телесне тежине који може довести до потпуног нестанка симптома OSA. Према Америчком торакалном удружењу, лекове за губитак телесне тежине треба укључити пацијентима који нису били успешни у регулисању телесне тежине променом начина живота, онима који имају BMI>27 уз остале коморбидитете (112). Доказано је да редукција 10-15% телесне масе води редукцији тежине OSA за отприлике 50%. Даље, алкохол за који је познато да супримира дисање, пацијентима саветујемо да избегавају и никако не користе барем 4 сата пре спавања. Симптоми OSA су обично интензивнији уколико пацијент спава на равном и на леђима те саветујемо да спава на благо подигнутом узглављу и на боку. Уколико су крајници узрок OSA саветује се хируршко одстрањивање- тонзилектомија (32,110).

1.9.2. Орални уређаји

Као терапијска опција, постоје и орални уређаји који се праве по мери сваког пацијента посебно а функционишу тако што истурају вилицу напред или спречавају језик да блокира ждрело. Ови препарати се обично праве у присуству стоматолога или оралног хирурга који се баве овом проблематиком а могу бити од користи пацијентима који имају благ облик OSA и који немају прекомерну телесну тежину. Повећавају лумен горњих дисајних путева и смањују њихову склоност ка колапсу, дакле првенствено делују на анатомске аспекте OSA (31-33).

Терапија стимулацијом хипоглосног нерва може да се размотри код пацијената који у основи имају благу колапсибилност горњих дисајних путева и стабилан вентилациони контролни ендотип (одсуство централних апнеа) (47).

1.9.3. Третман CPAP-ом

Collin Sullivan је 1981. године увео континуирани позитивни притисак (CPAP) у дисајним путевима као модалитет лечења OSA (113). CPAP се препоручује као први избор за пацијенте са умереном и тешком OSA као и оне са благим обликом OSA уз клиничке симптоме (изражену дневну поспаност) и друге придружене болести. CPAP спречава колапс фаринкса у току спавања и тако побољшава плућне волумене и засићеност хемоглобина кисеоником. Делује тако што превазилази негативан интрафарингеални притисак током инспиријума који је најважнији узрочни фактор код OSA (113,114). Иако постоје и други модалитети лечења (губитак телесне масе, промене у животном стилу, позициона терапија, стимулација хипоглосног нерва, хируршке интервенције) CPAP се и даље сматра златним стандардом (114). Дакле, то је машина која ради као компресор за удувавање ваздуха преко маске која треба да буде чврсто причвршћена на лице преко носа и/или уста у току спавања. Код CPAP-а притисци су континуирани и унапред одређени и за инспиријум и експиријум. Овде се очекује да пацијент сам започне своје дисање. Позитивни притисак на крају издисаја (PEEP) је притисак у алвеолама изнад атмосферског притиска на крају издисаја, мери се у сантиметрима воде. BiPAP апарат пумпа ваздух под унапред одабраним притисцима који се разликују између тога да ли пацијент удише или издише (114).

Релативним контраиндикацијама за употребу CPAP-а сматрају се: некооперативни пацијенти, поремећена свест, респираторни застој, трауме и опекотине лица, хронична опструктивна болест плућа (114).

Аутори студије која је обухватила велики број пацијената из Данског националног регистра (25.389) објавили су резултате где су јасно доказали смањену смртност код средњевечних (40-59 година) и старијих мушкараца (≥ 60), док у овој студији није пронађен значајан ефекат код жена (110).

Препоручено време коришћења CPAP апарата јесте 6-8 сати. Адхерентним пацијентима се сматрају они који CPAP апарат користе 4 и више сати у току ноћи. Фактори који могу да утичу на адхеренцу са апаратом су године пацијента, социјални статус, тежина OSA, коморбидитети и свакако придружена психијатријска стања/болести. Не треба занемарити ни психолошке карактеристике сваког пацијента као што су нада, анксиозност, расположење и особине личности. Придржавање терапији CPAP-ом варира од студије до студије, а први пут је образац непридржавања овој врсти терапије описан 1993. године. Иако се користе различити начини за превазилажење овог проблема, неадхерентност се процењује на око 29 до 83% (115,116).

Ситуација са адхеренцом је данас свакако и очекивано боља. Како било, придржавање CPAP третману је кључна ствар јер треба нагласити да у многим серијама случајева више од 50% пацијената прекине лечење након годину дана од започињања терапије (117).

1.9.4. Фармакотерапија у третману OSA

Фармакотерапија у лечењу OSA је тема која се помиње, за неке лекове је доказано да редукују АHI и показују бенефите али још увек ниједан није дозвољен и лиценциран за третман ове болести. Десипрамин, инхибитор преузимања норепинефрина и један од трицикличних антидепресива, код здравих људи редукује смањену активност гениоглосуса и поспешује фарингеалну стабилност (118). Атомоксетин, такође инхибира преузимање норепинефрина у комбинацији са оксипутинином, антимукаринским средством, снижава АHI код пацијената који болују од OSA (6). Смањење норадренергичне активности резултира повећаном активношћу гениоглосуса. Протриптилин, трициклични антидепресив је испитиван у неколико студија код пацијената са OSA. *Brownell et al.* су у студији испитивали 5 гојазних мушкараца са тешким обликом OSA којима су давали протриптилин у дози од 20 мг дневно. Они су доказали да пацијенти укључени у студију имају побољшања у смислу дневне поспаности и засићености кисеоником (119).

1.9.5. Ефекти CPAP-а – преглед литературе

У студији *Samuel Genzor et al.* која је спроведена у Чешкој од 107 укључених пацијената након годину дана праћења адхерентно је било 57% пацијената. Према њиховим резултатима, пацијенти који су имали тежи облик болести и израженију дневну поспаност имали су бољу адхеренцу (120). Друго истраживање које је спроведено на доста већем узорку од 1 339 пацијената показало је да само 22% пацијената није имало задовољавајућу адхеренцу са апаратом тј да су апарат користили мање од 3,9 х/ноћи (121).

Највећи број студија доказао је пад скорова за анксиозност и депресију након проспективног праћења адхерентних пацијената (122,123,124). У норвешкој студији која је обухватила 468 пацијената који су лечени CPAP апаратима, аутори су доказали значајно снижење скорова за анксиозност и депресију на почетку лечења и на follow-up (након 20 недеља употребе апарата), али смањење скорва анксиозности није било у вези са адхерентношћу пацијената, није зависило од придржавања CPAP (122).

Колико је важна употреба СРАР-а испитивано је и доказано још 2013. године од стране аутора *Young LR et al.* Они су у истраживање укључили 42 пацијента која су у трајању од 4 месеца користили СРАР и који су процењивани друге ноћи након престанка употребе истог. Аутори су доказали штетне ефекте чак и код краткотрајног повлачења терапије СРАР-ом (123).

Неадекватна адхеренца са СРАР-ом код пацијената који немају дневну поспаност требало би да подстакне лекаре да испитају укупан профил ризика за сваког пацијента како бисмо издвојили оне пацијенте са високим ризиком за лошију прогнозу и како бисмо обезбедили сваком пацијенту оптималан третман не само за OSA већ и за коморбидитете.

Прегледом доступне литературе, прва лонгитудинална студија из ове области која је спроведена у Чешкој осмишљена је тако да је пратила једногодишњи ефекат СРАР-а код 81 укљученог пацијента. Дакле, пацијенти са OSA без претходних психичких поремећаја са АHI > 15, третирали су СРАР-ом годину дана а за процену је коришћено неколико тестова. 59 пацијената је било адхерентно СРАР терапији. 8 пацијената је завршило студију али није било адхерентно терапији СРАР-ом (користили су апапрат краће од 4 сата у току ноћи). Параметри који су праћени у студији су ESS и АHI који су били значајно нижи након 2 месеца терапије СРАР-ом и након годину дана праћења. Доказано је да су се симптоми депресије и анксиозности (који су процењивани BDI –II и BAI (*Back anxiety inventory*) статистички значајно разликовали на почетку и након два месеца терапије СРАР-ом али да није доказан значајни пад у вредностима скорова након 2 месеца и након годину дана од започињања терапије (124).

Иако су сви ови пацијенти генерално под јединственом дијагнозом OSA, треба радити на утврђивању индивидуалних ризика и предвидети одговор на терапију за сваког појединачног пацијента. Из тога разлога јако је важно познавати ендотипове OSA јер је у неким случајевима неопходна комбинација терапијских приступа како би се постигао адекватан резултат.

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Главни циљ истраживања

Значај примене апарата са континуираним позитивним притиском ваздуха (CPAP) током 12 месеци на смањење симптома депресије и анксиозности и побољшање квалитета живота код пацијената са средње тешком и тешком опструктивном апнеом у спавању.

2.2. Посебни циљеви истраживања

1. Упоредити учесталост депресивних поремећаја код пацијената са средње тешком и тешком OSA који су користили CPAP апарат у трајању од 12 месеци са групом пацијената који нису користили CPAP апарат;
2. Испитати повезаност АHI и скорова за процену депресивних поремећаја
3. Испитати повезаност АHI и скорa за процену анксиозности
4. Испитати повезаност АHI са скором за процену квалитета живота

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као опсервациона проспективна студија, по типу студија случај-контрола. Све особе које су учествовале у студији дале су информисани пристанак. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета Универзитетског клиничког центар Крагујевац, бр. 01/18-2488.

Студија је спроведена у складу са принципима Хелсиншке декларације.

3.2. Популација која се истражује

Истраживану популацију чиниле су две групе пацијената:

А) Терапијска група-пацијенти са новодијагностикованом OSA средње-тешког и тешког облика ($AHI \geq 15$) који су лечени апаратом CPAP након постављања дијагнозе

Б) Контролна група-пацијенти са новодијагностикованом OSA средње-тешког и тешког облика ($AHI \geq 15$) који нису користили CPAP апарат

Обе групе пацијената прилагођене су по тежини болести ($AHI \geq 15$), полу, старосној доби и BMI.

Дужина праћења пацијената била је годину дана.

Критеријуми за укључивање:

- пацијенти старији од 18 година а млађи од 80 година
- пацијенти којима је дијагностикована средње тешка и тешка OSA,
- пацијенти који су потписали информисани пристанак.

Критеријуми за искључивање били су:

- постојање значајних респираторних коморбидитета (хронична опструктивна болест плућа, респираторна инсуфицијенција),
- постојање значајних психијатријских поремећаја (психозе, шизофренија).

3.3. Узорковање

Узорачки оквир за истраживање чинили су пацијенти прегледани у Клиници за пулмологију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац у периоду од 2016. – 2022. године којима је први пут дијагностикована опструктивна апнеа у спавању. У току COVID-19 епидемије пацијенти нису због епидемиолошких разлога укључивани у студију. На основу AHI одређена је тежина опструктивне апне у спавању. Пацијенти са средње-тешким и тешким обликом OSA, $AHI \geq 15$, укључени су у студију.

Пацијенти који су испуњавали задате критеријуме укључени су у истраживање до постизања потребне величине узорка.

3.4. Постављање дијагнозе OSA

Према Међународној класификацији болести спавања-Треће издање да би се поставила дијагноза OSA, пацијент би требало да задовољи А и Б критеријум или Ц критеријум (10).

Критеријум А преставља присуство једног или више од следећих симптома: а) поспаност, неосвежавајући сан, умор или несаница; б) пацијент се буди са задржавањем даха, убрзаним дисањем, гушењем в) партнери ових пацијената или неко ко посматра са стране пријављују хркање или прекиде дисања у сну код ових пацијената; г) пацијент има неку од следећих придружених болести: повишен крвни притисак, поремећај расположења, когнитивни дефицит, болест коронарних артерија, мождани удар, конгестивну срчану инсуфицијенцију, атријалну фибрилацију или дијабетес мелитус.

Критеријум Б: PSG или тестирање спавања ван центра показује: пет или више претежно опструктивних догађаја по сату сна/праћења пацијента.

Критеријум Ц: PSG или тестирање спавања ван центра показује: петнаест или више претежно опструктивних догађаја по сату сна/праћења пацијента.

Дијагноза OSA постављена је на основу *sleep* студије. *Sleep* студија је неинвазивна дијагностичка метода којом се пацијенту постави апарат полиграф/полисомнограф који бележи одређене физиолошке процесе. У зависности од процене лекара примењене су:

1. *Sleep* студија полиграфија (категорија 3) код пацијената са високом предикцијом за OSA којом се прати положај болесника, проток ваздуха кроз нос и уста, покрети грудног коша и трбуха, пулсна оксиметрија
2. *Full* полисомнографија (категорија 2) код пацијената са ниском предикцијом за OSA која садржи поред података из *sleep* студије полиграфије и податке добијене електроенцефалограмом, електромиограмом и електроокулограмом.

Након постављања дијагнозе OSA, у даље испитивање укључени су пацијенти са средње тешком и тешком OSA (AHI ≥ 15).

Током истраживања анализирани су следећи параметри добијени у току *sleep* студије: AHI, сатурација хемоглобина кисеоником (Sat O₂) мања од 90% (проценат времена у току *sleep* студије), средња вредност SatO₂ и минимална SatO₂.

3.5. Варијабле које се мере у студији

Протокол истраживања:

Одмах по регрутовању испитаника вршена су следећа испитивања:

- 1) Основне карактеристике испитаника : животна доб, пол, придружене болести, физикални преглед испитаника.
- 2) Антропометријска мерења:

Свим испитаницима је измерена телесна висина као и телесна тежина.

Приликом мерења телесне висине испитаници су стајали у усправном ставу, без обуће на чврстој подлози висинометра. Исправљених леђа и састављених стопала.

Одређивање индекса телесне масе (*body mass index*- BMI). Сваком пацијенту је израчунат индекс телесне масе по формули: телесна маса (kg)/квадрат телесне висине (m^2): TM/TV^2 . Сви испитаници су према смерницама Светске здравствене организације из 1998. године, према степену ухрањености подељени у следеће категорије:

- потхрањеност ($<18.5 \text{ kg}/m^2$)
- нормална ухрањеност ($18.5 - 24.9 \text{ kg}/m^2$)
- предгојазност ($25 - 29.9 \text{ kg}/m^2$)
- гојазност првог степена ($30 - 34.9 \text{ kg}/m^2$)
- гојазност другог степена ($35 - 39.9 \text{ kg}/m^2$)
- морбидна гојазност ($> 40 \text{ kg}/m^2$).

Обим врата (*neck circumference*-NC) је измерен свим испитаницима у студији шнајдерским метром. Обим врата већи од 40 cm представља посебан фактор ризика за настанак OSA.

3.6. Упитници за процену поспаности

3.6.1. Епвортова скала поспаности (*Epworth sleepiness scale*-ESS)

Овај упитник је стандардизован за самопроцену просечне прекомерне дневне поспаности. Сваки болесник приликом укључивања у студију и након дванаест месеци праћења попуњава Епвортову скалу поспаности, на основу које се процењује ризик да болесник задрема у тачно наведеним ситуацијама. Постоји осам ситуација које појединачно оцењује сам пацијент, на основу личног доживљаја. Тих осам ситуација су следеће: док седи и чита, гледа телевизију, седи неактивно на јавном месту (позориште, састанак), као путник у аутомобилу у току вожње од једног сата без паузе, док се одмара лежећи после подне када му околности дозволе; седи и разговара са неким, мирно седи после ручка без конзумирања алкохолних пића и у аутомобилу као возач кад је саобраћај заустављен неколико минута (17).

Оцене за Епвортову скалу поспаности крећу се од 1 до 3.

Оцена 0 - никада не задремам, нити заспим

Оцена 1 - мала могућност да задремам или заспим

Оцена 2 - умерена могућност да задремам или заспим

Оцена 3 - велика могућност да задремам или заспим

Сабирањем бодова осам ситуација добија се скор Епвортове скале поспаности. Скор степена поспаности тумачи се на следећи начин:

Скор 0-5 - Ниска нормална дневна поспаност;

Скор 6-10 - Висока нормална дневна поспаност;

Скор 11-12 - Блага прекомерна дневна поспаност;

Скор 13-15 - Умерена прекомерна дневна поспаност

Скор 16-24 - Тешка прекомерна дневна поспаност .

3.6.2. STOP-BANG упитник (STOP-BANG)

Сваки болесник приликом укључивања у студију и дванаест месеци касније попунио је STOP-BANG упитник за процену ризика за настанак OSA. Овај упитник је стандардизован за процену ризика од постојања синдрома опструктивне апнее у спавању. Иницијално је креиран да би се преоперативно проценило присуство OSA код хируршких пацијената. Упитник има субјективни део (STOP) који се састоји од четири питања која се односе на гласно хркање, дневни умор/поспаност, уочене прекиде у дисању у току спавања и присуство повишеног крвног притиска. Објективни део упитника (BANG) такође се састоји од четири питања на која одговор даје лекар који је прегледао пацијента а питања се односе на индекс телесне масе, године живота, обим врата и пол испитаника.

Висок ризик за OSA имају болесници који одговоре на 3 или више питања са да. Низак ризик за настанак OSA имају они који одговоре на 3 или више питања са не. У овом упитнику болесницима се мери обим врата и рачуна BMI (125).

3.7. Упитници за процену депресивних и анксиозних поремећаја

3.7.1. Бекова скала депресивности (*Beck's scale of depression- BDI*)

Сваки болесник приликом укључивања у студију и након 12. месеци праћења попуњава Бекову скалу депресивности која се састоји од 21 питања. Време потребно за попуњавање овог упитника је износило око 10 минута. Свако питање има четири могућа одговора која су рангирана у зависности од интензитета присутних симптома код испитаника. Нпр. 0-нисам тужан, 1-тужан сам, 2-тужан сам све време и не могу да се отргнем од тога, 3-толико сам тужан и несрећан да то не могу да поднесем. Сабирањем појединачних бодова сваког питања добија се укупан скор Бекове скале депресије, који се тумачи на следећи начин:

Скор 0-9 -нормалан налаз;

Скор 10-15 -благ поремећај расположења или блага депресивност;

Скор 16-19 -блага до умерена депресивност;

Скор 20-29 -умерена депресивност;

Скор 30-63 -озбиљна или клиничка депресивност (126,127).

За потребе овог истраживања коришћена је ревидирана верзија скале (BDI-IA) која је преведена на српски језик. Од значаја је напоменути да ова скала не служи за постављање дијагнозе депресије већ је инструмент којим се региструје присуство одређених депресивних симптома.

3.7.2. Болничка скала анксиозности и депресије (*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS))

Сваки болесник приликом укључивања у студију и након 12. месеци праћења попуњава Болничку скалу анксиозности и депресије. Скала садржи четрнаест питања од којих се седам односи на анксиозност а седам на депресију. Одговори су градирани од 0 до 3 а укупан скор се тумачи на следећи начин:

0-7 бодова је нормалан резултат;
8-10 гранични случај и
11-21 абнормални резултат (128).

3.8. Упитник за процену квалитета живота

3.8.1. EuroQol- 5 Dimension (EQ-5D)

Упитник за самопроцену способности и то: покретљивост, самопомоћ, уобичајене активности, бол/нелагодност и анксиозност и депресија. Болесници на визуелној скали (*Visual Analogue Scale* -VAS) оцењују своје тренутно здравље, на основу способности у свих пет домена, обележавањем броја од 0 до 100 (129).

3.9. Лабораторијске анализе и антропометријски подаци

Све планиране лабораторијске анализе спроведене су у централној и хематолошкој лабораторији Универзитетског клиничког центра Крагујевац.

Сваком пацијенту одређен је липопротеински профил: укупни холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди и израчунат индекс атерогенезе. Вредности су класификоване на основу препорука Европског удружења кардиолога и Европског удружења за атеросклерозу. Факторима ризика сматране су вредности укупног холестерола веће од 6,2 mmol/L, триглицерида веће од 1,7 mmol/L, LDL-холестерола веће од 1,8 mmol/L и вредности HDL-холестерола мање од 1.0 mmol/L за мушкарце и мање од 1.2 mmol/L за жене.

Измерене вредности глукозе у серуму подељене су на снижене и повишене у односу на референтне вредности лабораторије УКИЦ Крагујевац. За дефинисање интолеранције глукозе (предиабетес) и дијабетес мелитуса коришћена је класификација Групе за дијабетес и кардиоваскуларне болести Европског удружења кардиолога и Европске асоцијације за дијабетес из 2007. године (предиабетес–5,6-6,9 mmol/L, дијабетес мелитус- $\geq 7,0$ mmol/L).

Измерене вредности маркера запаљења (CRP и фибриногена) подељене су на повишене и снижене у односу на референтне вредности лабораторије УКИЦ Крагујевац.

Референтне вредности за CRP су 0,00-5.00 mg/l. Референтне вредности за фибриноген су 2.00-5.00 g/l.

Сва наведена истраживања код пацијената са OSA спроведена су у складу са стандардима прописаним од стране надлежног Етичког комитета и у складу са Хелсиншком декларацијом.

Приликом контролних прегледа код пулмолога одређивао се терапијски ефекат СРАР апарата и комплијанса коришћења СРАР апарата (проценат дана са адекватним коришћењем апарата).

3.10. Статистичка обрада података

У опису и анализи података коришћене су адекватне типу података дескриптивно-аналитичке статистичке методе. Континуирани подаци описани су аритметичком средином и мерама варијабилитета, стандардном девијацијом, минималном и максималном вредношћу. Категоријални подаци представљени су у облику процената, као показатеља структуре. У провери нормалности расподеле података коришћен је Kolmogorov-Smirnov тест, Kurtosis и Skewness као рачунске, а хистограм, Q-Q графикон и детрендовани Q-Q графикон као графичке методе.

Континуирани подаци који су имали нормалну расподелу података тестирани су *Student*-овим *t* тестом за независне и везане узорке, односно *ANOVOM* и *Tukey*-овим *Post Hoc* тестом, у случају постојања више од две категорије. Континуирани подаци који нису имали нормалну расподелу података тестирани су *Mann Whitney U* тестом и *Wilcoxon*-овим тестом еквивалентних парова.

Категоријални подаци тестирани су *Chi-square* тестом.

Pearsonов коефицијент корелације код нормалне и Spearmanов коефицијент корелације ранга, у случају да подаци не прате нормалну расподелу, употребљени су у тестирању значајности повезаности. Јачина корелације дефинисана је према препоруци Cohena на: јаку $r_o > 0,5$, средњу $r_o = 0,3-0,49$ и слабу $r_o < 0,29$.

Подаци су обрађени у SPSS статистичком програму, верзија 19 (IBM, Armonk, NY, USA), а вредности $p \leq 0,05$ сматране су статистички значајним. У тестирању категоријалних података малих учталости коришћен је *MedCalc* статистички програм.

Резултати су приказани табеларно и графички.

РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Опште одлике пацијената –цео узорак

У истраживање је укључено укупно 104 пацијента, просечне старости $53,5 \pm 12,1$ година. Заступљеност пацијената мушког пола у укупном узорку била је значајно већа, $\frac{3}{4}$ ($n=77$, $\chi^2=23,04$, $df=1$, $p<0,01$) (График 1).

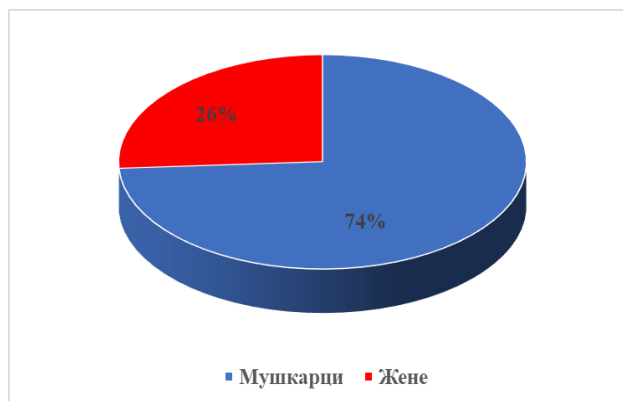


График 1. Заступљеност пацијената према полу

Просечна старост пацијената била је $53,5 \pm 12,1$ година. Анализа старости пацијената по полу показује да су мушкарци укључени у истраживање били статистички значајно млађи од жена, у просеку 6 година ($51,9 \pm 12,2$ наспрам $58 \pm 10,5$ година) ($t=-2,33$, $df=102$, $p<0,05$) (График 2).

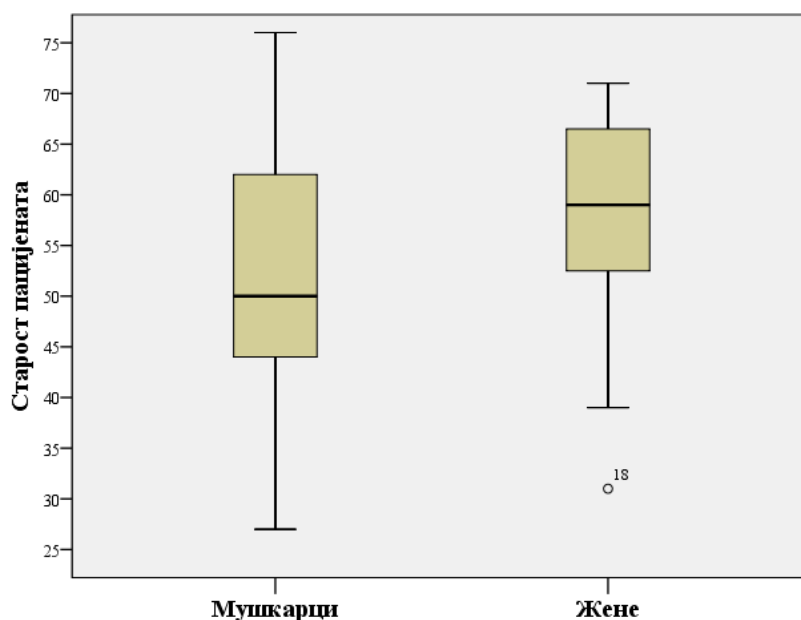


График 2. Просечна старост пацијената по полу

Средњешколско образовање има 67% пацијената, 22,3% више/високо, а 10,7% имало је основношколско образовање ($\chi^2=49,94$, $df=2$, $p<0,01$). Анализа по полу указује на постојање значајне разлике у нивоу образовања ($\chi^2=7,74$, $df=2$, $p<0,05$). Основно школско образовање има 5,7% мушкараца и 25% жена. Проценат мушкараца и жена са вишом школом или факултетом је готово истовестан. Највећи број пацијената бивши су пушачи, 40,2%, активних пушача је 25,5%, а непушача 34,3%. Не уочава се статистички значајна разлика у пушачком статусу у односу на пол ($p>0,05$). Највећи и готово истовестан проценат мушкараца и жена има $BMI \geq 30 m^2/kg$ ($p>0,05$). Обим врата просечно је $43,5 \pm 3,8 cm$, код мушкараца је за 4 cm већи, што је значајно веће ($t=4,62$, $df=100$, $p<0,01$). Готово 4/5 и мушкараца и жена има хипертензију ($p>0,05$), а дијабетес има 37,5% пацијената (33,8% мушкараца и 48,1% жена) ($p>0,05$) (Табела 1).

Променљиве	УКУПНО (n, %)	Мушкарци (n, %)	Жене (n, %)	Р
<i>Образовање</i>				
Основна школа	10 (10,7)	4 (5,7)	6 (25)	<0,05*
Средња школа	63 (67)	51 (72,9)	12 (50)	
Виша школа и факултет	21 (22,3)	15 (21,4)	6 (25)	
<i>Пушење</i>				
Непушач	35 (34,3)	25 (33,3)	10 (37)	>0,05
Бивши пушач	41 (40,2)	30 (40)	11 (40,7)	
Пушач	26 (25,5)	20 (26,7)	6 (22,2)	
<i>ВМІ</i>				
ВМІ<30m²/kg	24 (23,1)	17 (22,1)	7 (25,9)	>0,05
ВМІ≥30m²/kg	80 (76,9)	60 (77,9)	20 (74,1)	
<i>Обим врата</i>				
Обим	43,5 ± 3,8	44,4 ± 3,4	40,9 ± 3,4	<0,01*
<i>Крвни притисак</i>				
Нормотоничар	21 (20,2)	15 (19,5)	6 (22,2)	>0,05
Хипертензија	83 (79,8)	62 (80,5)	21 (77,8)	
<i>Дијабетес</i>				
Нема	65 (62,5)	51 (66,2)	14 (51,9)	>0,05
Има	39 (37,5)	26 (33,8)	13 (48,1)	

Табела 1. Просечне вредности скала према полу на почетку истраживања

Просечна вредност ESS на нивоу узорка је $12,4 \pm 4,9$, медиана 12, ранг 1-24. Уочава се јасна разлика у просечним вредностима исте у односу на тежину болести ($t=-3,13$,

df=102, $p < 0,05$). Код пацијената са умереним обликом болести просечна вредност је $10,1 \pm 4,8$, а код пацијената са тешком формом болести значајно више, $13,3 \pm 4,7$ (График 3).

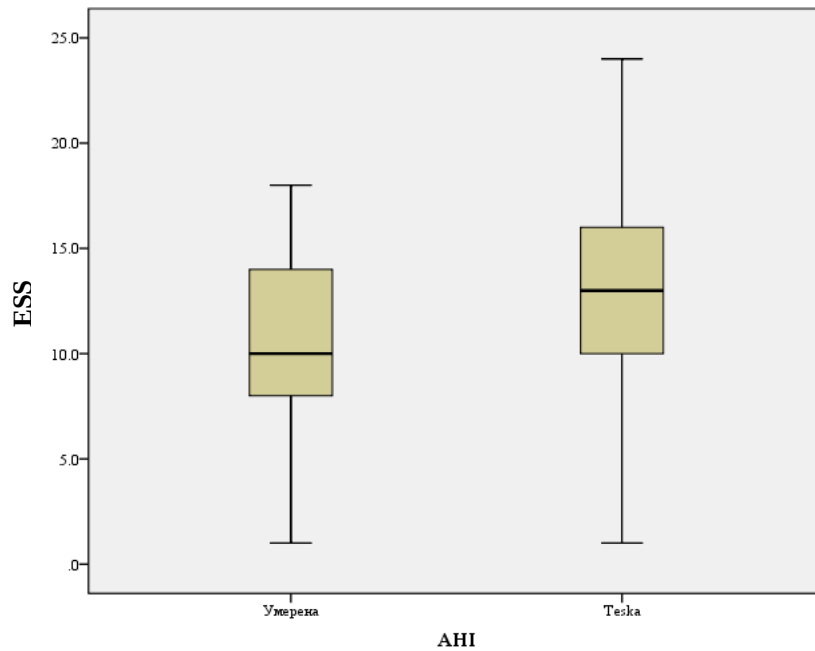


График 3: Просечна вредност ESS у односу на тежину АНИ

Просечна вредност иницијалних параметара за процену десатурације износи $90,5\% \pm 4,2\%$ за средњу сатурацију, односно $72,25 \pm 11,8\%$ за минималну сатурацију. Свеукупно, $\frac{1}{4}$ времена ($26,6\% \pm 25,2\%$) сатурација је била мања од 90%.

CRP већи од 5mg/L забележен је код 41,7% испитаних, вредности фибриногена >5000 ml код 9,1%. Просечна вредност мокраћне киселине била је $0,41 \pm 0,54$. Гликемију у референтним границама имала је половина пацијената, а преддијабетес трећина. $tHOL \geq 5mmol/l$ забележен код 67,3%, а $TAG \geq 1,7mmol/l$ код половине пацијената код којих је урађена анализа (Табела 2).

Параметри	n	%
<i>C reaktivni protein</i>		
0-5	28	58,3
5,1 и више	20	41,7
<i>Fibrinogen</i>		
2000-5000	30	90,9
5000 и више	3	9,1
<i>Мокраћна киселина</i>	0,41 ± 0,54	
<i>Глукоза</i>		
Референтна вредност	21	52,5
Преддијабетес	12	30
Дијабетес	7	17,5
<i>Холестерол</i>		
<5	16	32,7
≥5	33	67,3
<i>Триглицериди</i>		
<1,7	25	50
≥1,7	25	50

Табела 2. Лабораторијске вредности на почетку истраживања

Најчесталије повезане пратеће поремећаје здравља, повишен крвни притисак, дијабетес мелитус тип 2 и гојазност имало је 95,2%. Најмањи број пацијената, 4,8%, није имало ни хипертензију, ни дијабетес, нити гојазност. Сва три коморбидитета имало је 27,9% пацијената.

Само хипертензију имало је 11,5% пацијената, а само гојазност 11,5%. Није било пацијената који су имали изоловано дијабетес.

НТА и дијабетес имало је 5,8% пацијенат, а НТА и гојазност трећина пацијената, 31,7%.

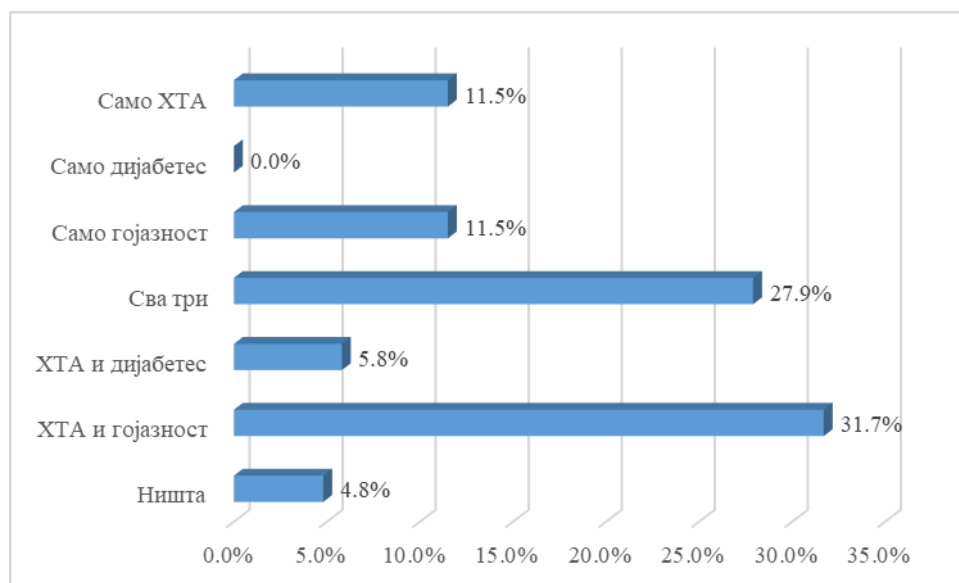


График 4: Заступљеност коморбидитета код пацијената са OSA

Уочава се статистички значајна разлика у дистрибуцији пацијената према Бавено класификацији ($\chi^2=59,62$, $df=3$, $p<0,01$). Више од половине пацијената оболелих од средње тешке и тешке опструктивне апнеје у спавању припада Бавено D групи ($n=56$, 53,8%). У групи C је готово сваки трећи пацијент ($n=31$, 29,8%). Заступљеност пацијената у групи A и групи B према Бавено класификацији најмања је и износи 10,6% ($n=11$) у групи B и 5,8% у групи A ($n=6$).

Анализа по полу показује да је и код мушкараца ($\chi^2=41,08$, $df=3$, $p<0,01$) и код жена ($\chi^2=19,37$, $df=3$, $p<0,01$) заступљеност пацијената различита у различитим Бавено групама. Највећи број и мушкараца и жена је у групи D, 51,9% и 59,3% и групи C, 31,2% мушкараца и 25,9% жена. У групи B заступљеност мушкараца нешто је већа, 11,7% наспрам 7,4%, а у групи A жена 7,4% наспрам 5,2% (График 5).

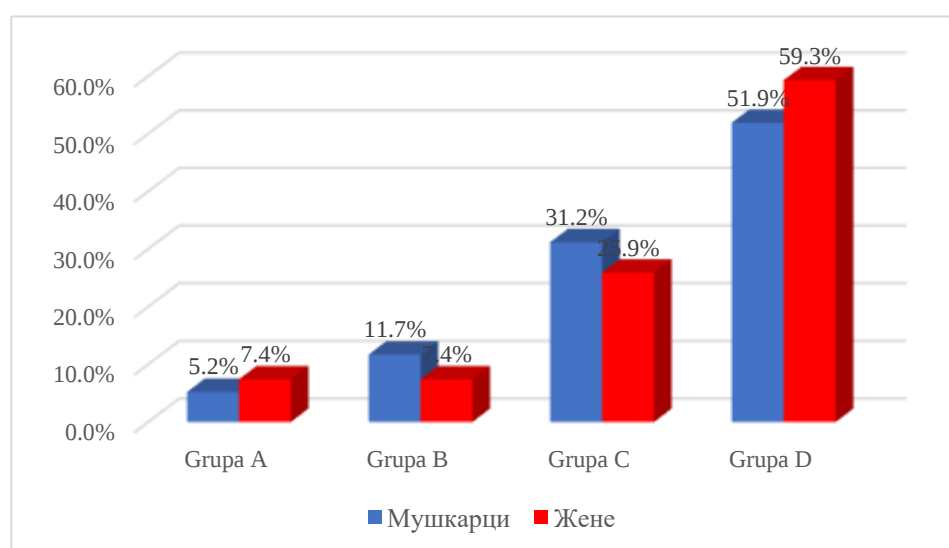


График 5. Бавено класификација према полу

4.1.1. АНІ

Просечна вредност АНІ била је $44,4 \pm 19,8$. Анализа по полу показује да је просечна вредност АНІ била статистички значајно већа код мушкараца ($47,1 \pm 19,4$ наспрам $36,7 \pm 19,1$ $t=2,4$, $df=102$, $p<0,05$).

Уочава се значајна разлика у средњим вредностима АНІ у односу на пушачи статус ($F=6,27$, $df=2$, $p<0,05$). Код непушача просечна вредност износила је $41,2 \pm 18$, код бивших пушача $39,6 \pm 18$, а код активних $55,5 \pm 21,6$. Post hoc тестирање указује на значајно већу вредност АНІ код пушача ($56,8 \pm 20,9$) у односу на непушаче ($44,3 \pm 19,8$) и бивше пушаче ($39,6 \pm 17,9$) (График 6).

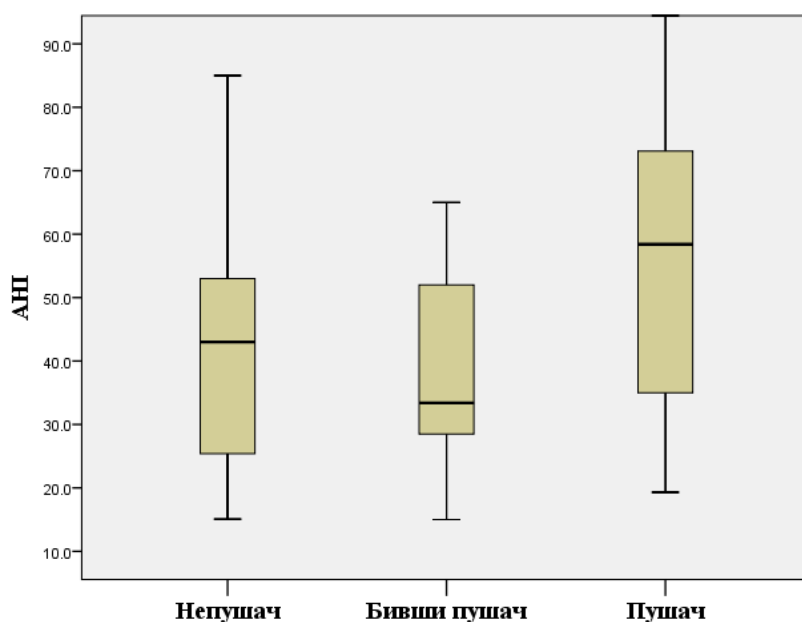


График 6. Просечне вредности АНІ и пушење

На просечну вредност АНІ не утиче значајно постојање хипертензије, нити дијабетеса. Међутим, просечна вредност АНІ значајно је виша код гојазних пацијената ($47,3 \pm 19,9$ наспрам $34,5 \pm 16,1$, $t=2,88$, $df=102$, $p=0,05$) (Табела 3).

Поремећаји здравља	Не ($\bar{x} \pm sd$)	Да ($\bar{x} \pm sd$)	p
Хипертензија	$44,2 \pm 20,2$	$44,4 \pm 19,8$	$>0,05$
Дијабетес	$45,3 \pm 21,3$	$42,8 \pm 17,2$	$>0,05$
$BMI \geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$	$47,3 \pm 20$	$34,5 \pm 16,1$	$0,05^*$

Табела 3. АНІ у односу на постојање одређеног поремећаја здравља

4.1.2. Анксиозно-депресивни поремећаји

На почетку истраживања средња вредност BDI износила је $10,4 \pm 6,9$, STOP-BANG скале $6,2 \pm 1,1$ и ESS $12,4 \pm 4,9$. Категоризација BDI показује да је највећи број пацијената, 47,2% не испољава симптоме и знаке депресивности. Благу депресивност има сваки трећи пацијент, 34,6%, благу до умерену депресивност има 12,5% њих. Умерени депресивни поремећај присутан је код 3,8%, а тежак/озбиљан депресивни поремећај код 1,9% пацијената (График 7).

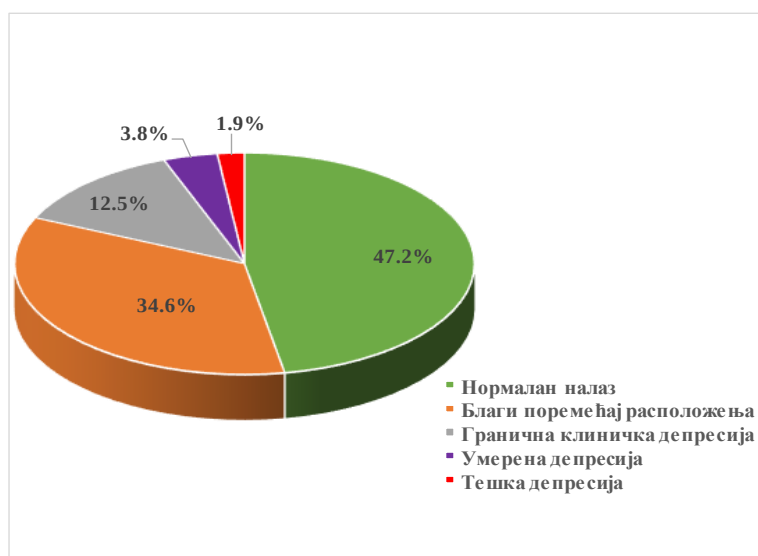


График 7. BDI на почетку истраживања

Према Болничкој скали анксиозности и депресије-Депресија (*Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression HADSD*) одређеној на почетку истраживања нормалан и гранични налаз имао је највећи, готово исти број пацијената, док је депресивни поремећај имало 16,3% њих (График 8).

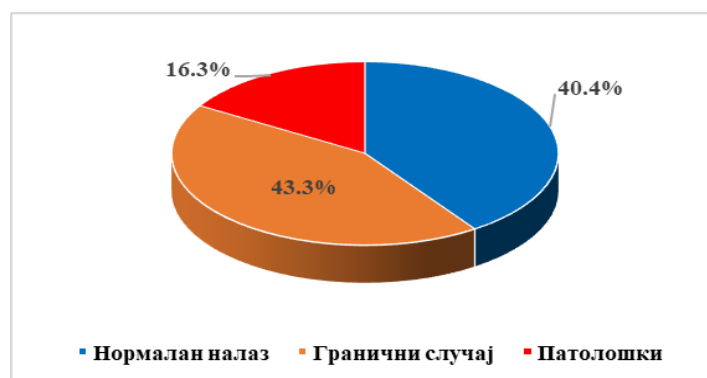


График 8. HADSD на почетку истраживања

Према Болничкој скали анксиозности и депресије-Анксиозност (*Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety-HADSA*) одређеној на почетку истраживања нормалан

налаз имао је сваки други пацијент, гранични сваки трећи, а патолошки 12,5% (График 9).

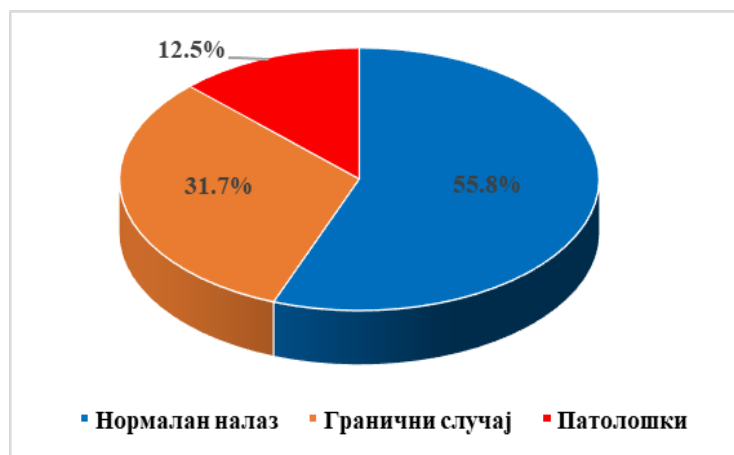


График 9. HADSA на почетку истраживања

На почетку истраживања просечне вредности BDI сличне су у оба пола ($10,2 \pm 6,4$ наспрам $11,2 \pm 8,1$, $p > 0,05$), ESS скале ($12,6 \pm 4,5$ наспрам $11,8 \pm 6$, $p > 0,05$), HADSD ($1,7 \pm 0,7$ наспрам $1,8 \pm 0,8$, $p > 0,05$) и HADSA ($1,5 \pm 0,7$ наспрам $1,7 \pm 0,8$, $p > 0,05$). Једино је просечна вредност STOP-BANG скале била статистички значајно већа код пацијената мушког пола ($t=2,65$, $df=102$, $p < 0,05$) (Табела 4).

Скале	Мушки пол	Женски пол	P
BDI	$10,2 \pm 6,4$	$11,2 \pm 8,1$	$>0,05$
SBS	$6,4 \pm 1,1$	$5,7 \pm 0,9$	$<0,05^*$
ESS	$12,6 \pm 4,5$	$11,8 \pm 6$	$>0,05$
HADSD	$1,7 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,8$	$>0,05$
HADSA	$1,5 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,8$	$>0,05$

Табела 4. Просечне вредности скала према полу на почетку истраживања

На нашој величини узорка, учесталост поремећаја расположења одређивана BDI скалом, слична је код мушкараца и жена ($p > 0,05$). Међу особама мушког пола нормалан налаз имало је 84,5% испитаника, 11,3% имало је благи поремећај расположења, а 4,2% граничну клиничку депресију. Међу особама женског пола нормалан налаз имало је 77,8% жена, а 22,2% имало је благи поремећај расположења (График 10)

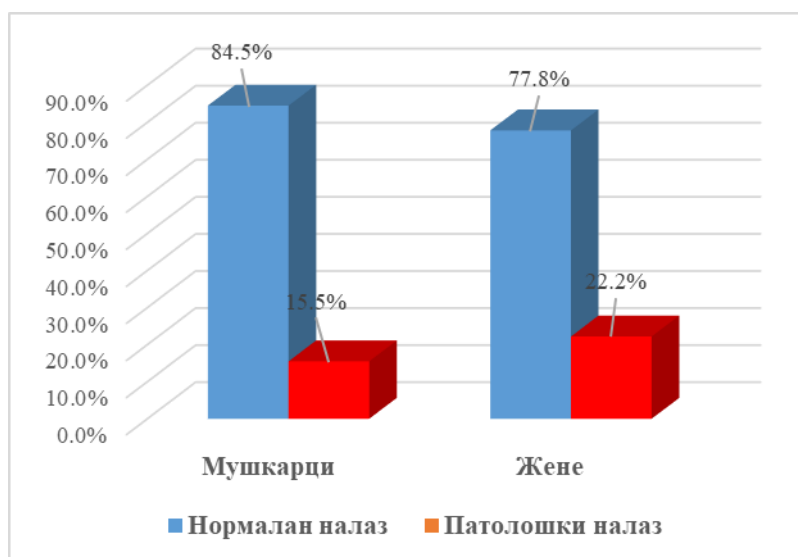


График 10. BDI код мушкараца и жена

4.1.3. HADSD

На нашој величини узорка, учесталост поремећаја одређивана HADSD слична је код мушкараца и жена ($p > 0,05$). Патолошки налаз имало је 59,5% мушкараца и 55,6% жена (График 11)

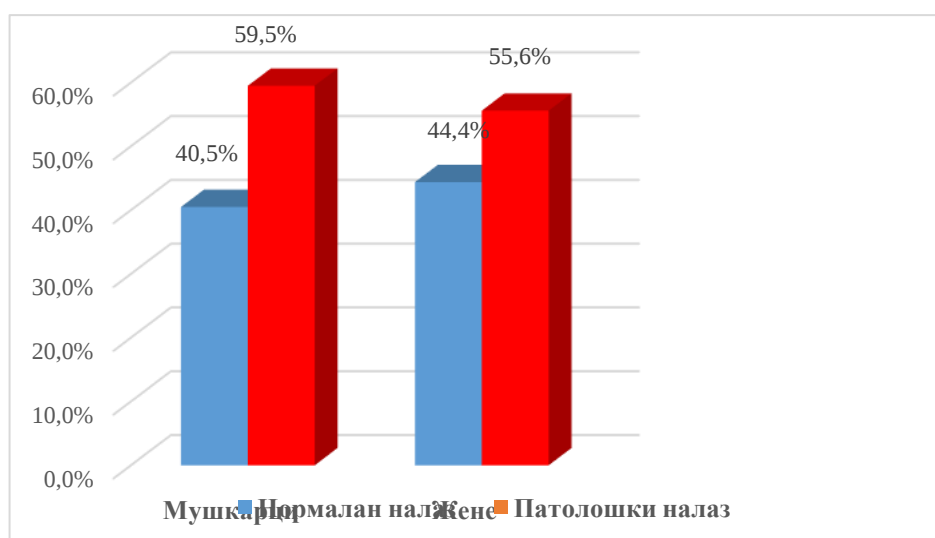


График 11. HADSD код мушкараца и жена

Уочава се статистички значајна разлика у средњим вредностима BDI на почетку истраживања у односу на пушачки статус пацијената ($F=4,99$, $df=2$, $p < 0,05$). Просечна вредност BDI код непушача била је $8,1 \pm 5,5$, код бивших пушача $10,7 \pm 5,9$, а код пушача $13,5 \pm 8,8$. Post hoc тестирање указује на статистички значајно већу вредност BDI код активних пушача у односу на непушаче ($p < 0,05$) (Табела 5).

Пушење	n	$\bar{x} \pm sd$	P
<i>Непушачи</i>	35	8,1 $\pm$ 5,5	<0,05*
<i>Бивши пушачи</i>	41	10,7 $\pm$ 5,9	
<i>Пушачи</i>	26	13,5 $\pm$ 8,8	

Табела 5. Просечне вредности BDI у односу на пушачи статус на почетку истраживања

На почетку истраживања просечна вредност BDI слична је код гојазних и нормално ухрањених, код нормо и хипертоничара и код пацијената са нормалном гликорегулацијом и код дијабетичара.

На почетку истраживања просечна вредност SBS скале код гојазних пацијената ($BMI > 30 \text{ m}^2/\text{kg}$) била је значајно виша ($5,7 \pm 0,9$, наспрам $6,4 \pm 1,1$, $t = -2,86$, $df = 102$, $p < 0,05$). Средња вредност SBS скале хипертоничара била је статистички значајно виша ($6,5 \pm 0,9$, наспрам $5,2 \pm 1,1$, $t = -5,41$, $df = 102$, $p < 0,01$). Слично и код дијабетичара је забележена значајно виша просечна вредност STOP BANG скале у поређењу са пацијентима са нормалном гликорегулацијом ($6,6 \pm 0,8$, наспрам $5,9 \pm 1,2$, $t = -2,93$, $df = 102$, $p < 0,05$)

На почетку истраживања просечна вредност ESS скале депресивности слична је код гојазних и нормално ухрањених, код нормо и хипертоничара и код пацијената са нормалном гликорегулацијом и код дијабетичара.

На почетку истраживања просечна вредност HADSD скале депресивности слична је код гојазних и нормално ухрањених, код нормо и хипертоничара и код пацијената са нормалном гликорегулацијом и код дијабетичара.

На почетку истраживања просечна вредност HADSA скале депресивности слична је код гојазних и нормално ухрањених, код нормо и хипертоничара и код пацијената са нормалном гликорегулацијом и код дијабетичара (Табела 6).

Скале	Не	Да	P
BDI			
Гојазност	9,8 ± 5,9	10,6 ± 7,2	>0,05
Хипертензија	9,7 ± 6,7	10,6 ± 6,9	>0,05
Шећерна болест	9,7 ± 6,7	11,7 ± 7,1	>0,05
SBS			
Гојазност	5,7 ± 0,9	6,4 ± 1,1	<0,05*
Хипертензија	5,2 ± 1,1	6,5 ± 0,9	<0,01*
Шећерна болест	5,9 ± 1,2	6,6 ± 0,8	<0,05*
ESS			
Гојазност	11,4 ± 5,1	12,7 ± 4,8	>0,05
Хипертензија	12,4 ± 5,1	12,4 ± 4,9	>0,05
Шећерна болест	12,3 ± 4,8	12,5 ± 5,1	>0,05
HADSD			
Гојазност	1,8 ± 0,7	1,7 ± 0,7	>0,05
Хипертензија	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,7	>0,05
Шећерна болест	1,7 ± 0,7	1,9 ± 0,8	>0,05
HADSA			
Гојазност	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,7	>0,05
Хипертензија	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,7	>0,05
Шећерна болест	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,6	>0,05

Табела 6. Просечне вредности скала у односу на постојање одређеног поремећаја здравља на почетку истраживања

4.1.4. Квалитет живота пацијената на почетку истраживања

Квалитет живота пацијената одређен применом EQ-5D на почетку истраживања показује да највећи број пацијената није имало проблем са покретљивошћу и могло је да се стара о себи. Међутим, $\frac{3}{4}$ пацијената имало је проблем при обављању уобичајених дневних активности, а 21,2% њих осећало је умерену бол и нелагодност у свакодневном животу. Потешност умереног интензитета осећало је више од половине пацијената (Табела 7).

Просечна вредност визуелне скале, као вида самопроцене здравља у тренутку анкетирања пацијента, износила је $6,83 \pm 1,2$.

Променљиве	N	%
Покретљивост	90	86,5
Нема проблем	14	13,5
Има проблем		
Брига о себи		
Нема проблема	94	90,4
Има проблем	10	9,6
Активности		
Нема проблем	27	26
Има проблем	77	74
Бол/нелагодност		
Нема проблем	82	78,8
Има проблем	22	21,2
Брига/потештеност		
Нема брига/потештеност	46	44,2
Умерена брига/потештеност	56	53,8
Крајња брига/потештеност	2	1,9

Табела 7. Квалитет живота пацијената

4.2. Поређење на почетку истраживања- терапијска и контролна група

4.2.1. Опште одлике

Терапијска група састојала се од 79 (76%) пацијената, већином (78,5%) мушкараца, а контролна од 25 пацијената (24%), од тога 60% мушкараца. Просечна старост пацијената у терапијској групи била је $52,9 \pm 11,8$ година, а у контролној $55,1 \pm 12,9$ година ($t=-0,79$, $df=102$, $p>0,05$).

Како у терапијској, тако и у контролној групи најверћи број пацијената чине бивши пушачи и непушачи ($\chi^2=1,6$, $df=2$, $p>0,05$). Међутим, међу пацијентима из терапијске групе 28,6% су активни пушачи, док је овај проценат међу пацијентима из контролне групе значајно нижи, 16% ($\chi^2=3,56$, $df=2$, $p<0,05$) (График 8).

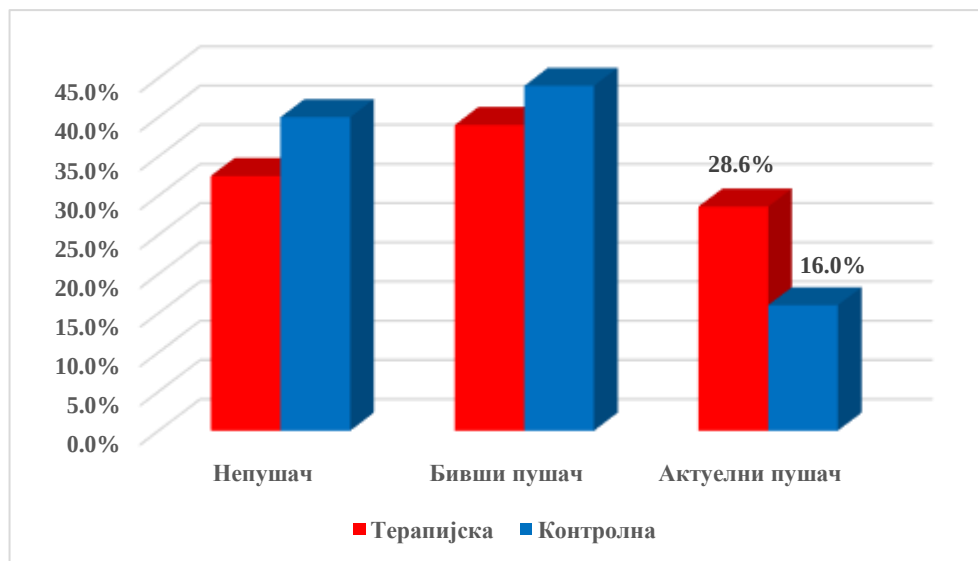


График 12. Пушачи у терапијској и контролној групи

Просечне вредности средње ($90,6 \pm 4,4\%$ и $90,4 \pm 3,5\%$) и минималне сатурације ($72,6 \pm 11,6\%$ и $71,6 \pm 12,6\%$) биле су готово идентичне у терапијској и контролној групи ($p > 0,05$). Проценат измереног времена у коме је сатурација била испод 90% нешто је већи у контролној групи ($29,9 \pm 27,4\%$ наспрам $25,6 \pm 24,6\%$, $p > 0,05$).

Дистрибуција вредности основних лабораторијских параметара у референтним границама и изван, сличне су у терапијској и контролној групи (Табела 8).

Параметри	Терапијска група (n, %)	Контролна група (n, %)	P
Ц реактивни протеин			
0-5	16 (55,2)	12 (63,2)	>0,05
5,1 и више	13 (44,8)	7 (36,8)	
Фибриноген			
2000-5000	14 (82,4)	16 (100)	>0,05
5000 и више	3 (17,6)	/	
Глукоза			
Рефернтна вредност	8 (36,4)	13 (72,2)	>0,05
Преддијабетес	9 (40,9)	3 (16,7)	
Дијабетес	5 (22,7)	2 (11,1)	
Холестерол			
<5	10 (33,3)	6 (31,6)	>0,05
≥5	20 (66,7)	13 (68,4)	
Триглицериди			
<1,7	13 (41,9)	12 (63,2)	>0,05
≥1,7	18 (58,1)	7 (36,8)	

Табела 8. Лабораторијске анализе у терапијској и контролној групи

И у терапијској и у контролној групи највећи број пацијената, више од половине био је у групи D. Међу пацијентима из терапијске групе 30,4% њих је у групи C, а међу пацијентима из групе контрола 28% (График 13).

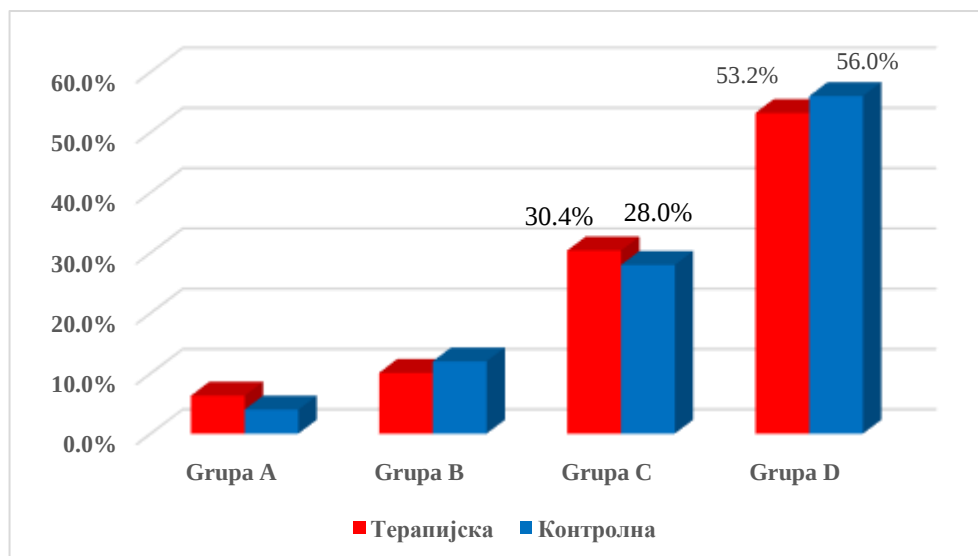


График 13. Бавено класификација, терапијска и контролна група

4.2.2. АН1

Забележена просечна вредност АН1 била је виша у терапијског групи, $46,1 \pm 19,3$ наспрам $38,8 \pm 20,5$. Уочена разлика испод је прага статистичке значајности на датој величини узорка ($t=1,63$, $df=102$, $p>0,05$).

Средња вредност АН1 у терапијској групи значајно је различит код пушача и непушача ($F=8,06$, $df=2$, $p<0,05$), али не и у контролној ($F=0,05$, $df=2$, $p>0,05$). Post hoc тестирање указује на значајно већу вредност АН1 код пушача ($58,8 \pm 20,9$) у односу на непушаче ($42,6 \pm 18,3$) и бивше пушаче ($39,3 \pm 15,2$) (График 14).

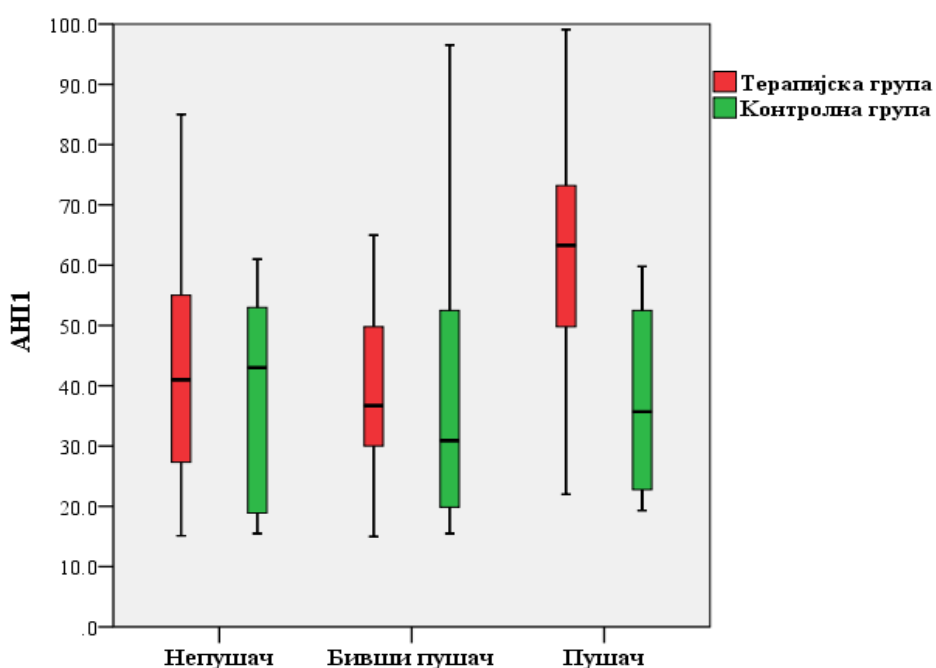


График 14. АН1 и пушење, терапијска и контролна група

Уочава се позитивна, према Cohen, јака корелација између АН1 на почетку истраживања и обима врата код пацијената из контролне групе ($r=0,52$, $p<0,05$). Међутим, повезаност у терапијској групи била је испод прага статистичке значајности (График 15).

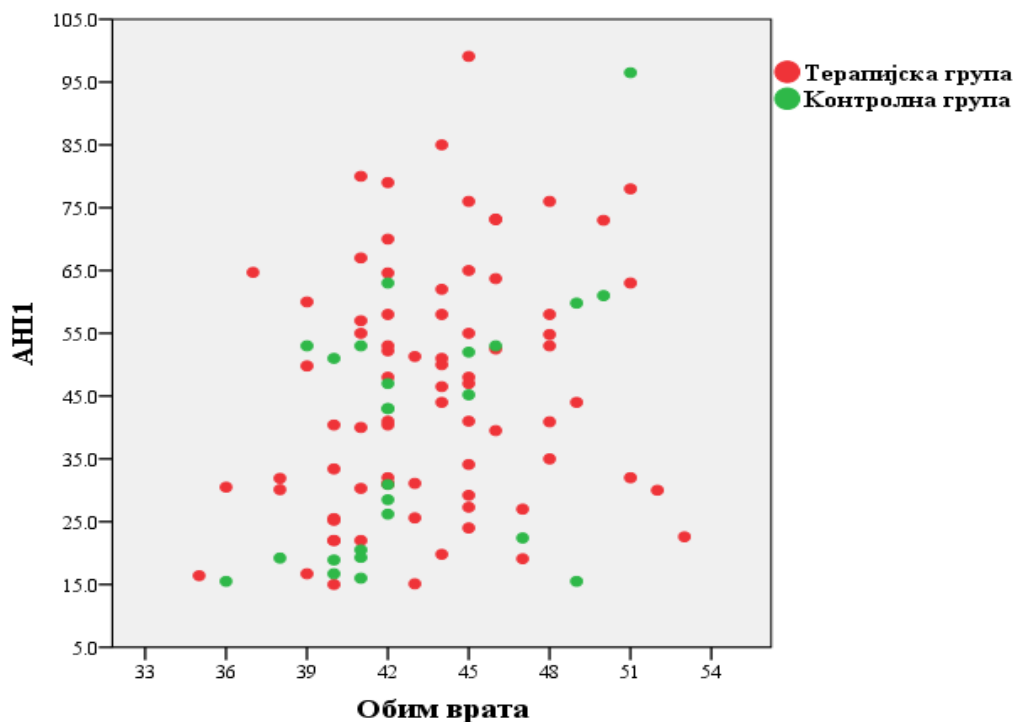


График 15. АН1 и обим врата, терапијска и контролна група

На просечну вредност АН1 измереног на почетку истраживања не утиче значајно постојање хипертензије, нити дијабетеса, ни у терапијској, нити у контролној групи. Међутим, просечна вредност АН1 значајно је виша код гојазних пацијената и у терапијског групи ($t=-2,03$, $df=77$, $p<0,05$) и у контролној групи ($t=-2,62$, $df=23$, $p<0,05$) (Табела 9).

Поремећаји здравља		Терапијска група ($\bar{x}$, sd)	р	Контролна група ($\bar{x}$, sd)	Р
<i>Хипертензија</i>	Да	47,2 ± 19	>0,05	34,2 ± 17,5	>0,05
	Не	40,9 ± 18		50,7 ± 24,2	
<i>Дијабетес</i>	Да	45,6 ± 17,7	>0,05	40,9 ± 25,2	>0,05
	Не	46,4 ± 20,3		36,5 ± 14,6	
<i>Гојазност</i>	Да	48,6 ± 19,8	<0,05*	44,2 ± 20,6	<0,05*
	Не	38,4 ± 15,9		21,7 ± 5,7	

Табела 9. АН1 и постојање поремећаја здравља у терапијској и контролној групи

Тестирање значајности разлике у просечним вредностима АНП на почетку истраживања у терапијској и контролној групи само међу пацијентима који имају дати поремећај здравља, показује да је просечна вредност АНП статистички значајно виша код хипертоничара из терапијске групе ($47,2 \pm 19$ наспрам $34,2 \pm 17,5$, $t=2,56$, $df=81$, $p<0,05$). Разлика у просечним вредностима АНП у терапијској и контролној групи међу дијабетичарима, као и међу гојазнима испод је прага статистичке значајности, на датој величини узорка ($p>0,05$) (Табела 10).

Поремећаји Здравља	Терапијска група ($\bar{x}$, sd)	Контролна група ($\bar{x}$, sd)	P
<i>Хипертензија</i>	$47,2 \pm 19$	$34,2 \pm 17,5$	$<0,05^*$
<i>Дијабетес</i>	$45,6 \pm 17,7$	$36,5 \pm 14,6$	$>0,05$
<i>Гојазност</i>	$48,6 \pm 19,8$	$44,2 \pm 20,6$	$>0,05$

Табела 10. АНП код пацијената који имају поремећај здравља у терапијској и контролној групи

4.2.3. Анксиозно-депресивни поремећаји

Просечне вредности BDI ($t=-0,57$, $df=102$, $p>0,05$), STOP-BANG скале ($t=-0,52$, $df=32,1$, $p>0,05$) и ESS ($t=-0,62$, $df=102$, $p>0,05$) биле су сличне у терапијској и контролној групи (Графици 12).

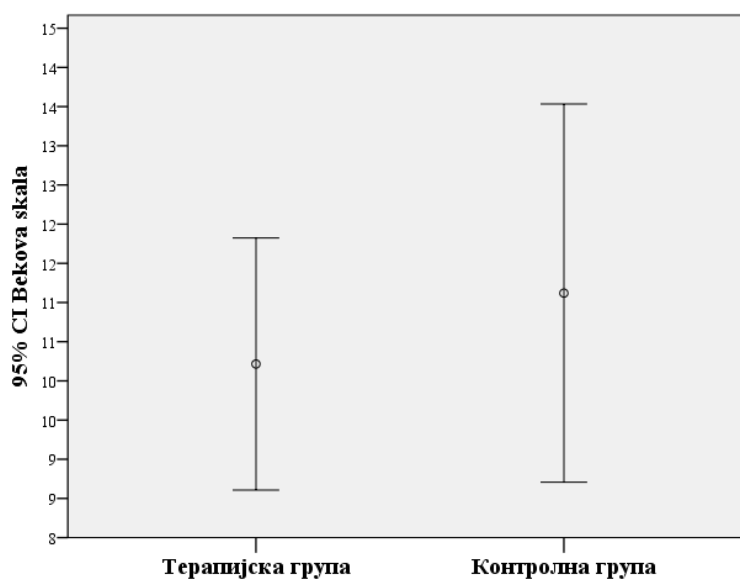


График 16а. BDI у терапијској и контролној групи

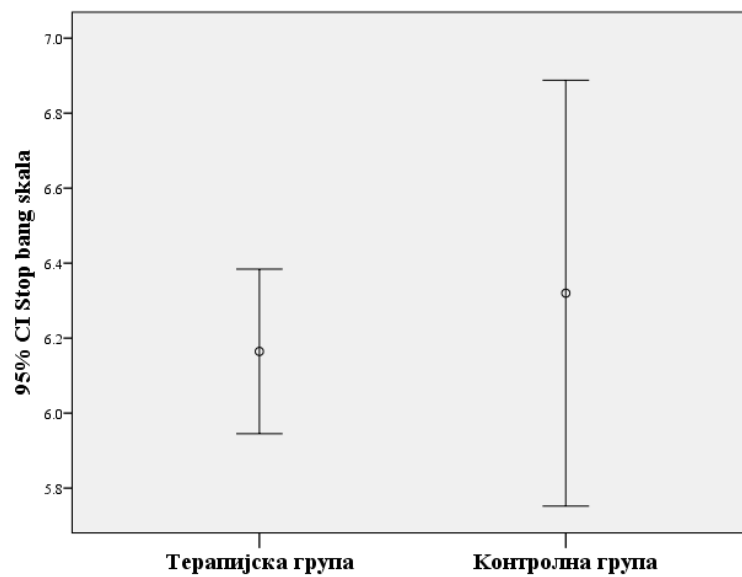


График 16б. STOP-BANG скале у терапијској и контролној групи

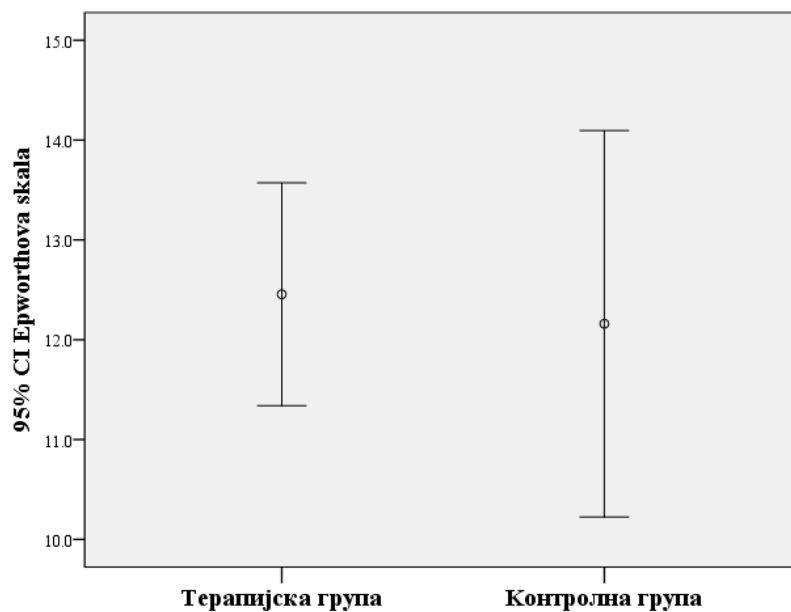


График 16в. ESS у терапијској и контролној групи

Према Болничкој скали анксиозности и депресије- депресија (HADSD) на почетку истраживања нормалан и гранични налаз имао је највећи број пацијената (нормалан налаз 40,5%, гранични налаз 43,3%) и у терапијској и у контролној групи (HADSD, $p>0,05$). Слично, највећи број пацијената, како у терапијској, тако и у контролној групи на почетку истраживања није имао анксиозни поремећај (нормалан налаз је имало 55,8% испитаника а гранични поремећај 31,7%) (HADSA, $p>0,05$).

4.2.4. Квалитет живота пацијената на почетку истраживања

Квалитет живота пацијената при укључивању у студију значајно се разликовао у терапијској и контролној групи. Међу пацијентима који имају проблем са покретљивошћу није било пацијената који су везани за постељу. Међутим, међу пацијентима који имају умерени проблем са покретљивошћу 2/3 чине пацијенти из контролне групе ($\chi^2=11,92$, $df=1$, $p<0,05$). Ограничења у старању о себи испитивани пацијенти су имали делимично, није било пацијената који нису могли да се старају о себи (нити да се окупају, нити да се обуку). Делимичне сметње при купању и облачењу имало је 70% пацијената из контролне групе и 30% из терапијске ($\chi^2=10,17$, $df=1$, $p<0,05$). Није било пацијената који нису били у стању да обављају уобичајене активности, ограничења су била само делимичн у обе испитиване групе пацијената ($p>0,05$). Без икаквог бола/нелагодности је 81,7% пацијената из терапијске групе и 18,3% из контролне групе ($\chi^2=10,17$, $df=1$, $p<0,05$). Међу умерено потишћенима је 2/3 пацијената из терапијске групе, а крајње потишћено је двоје пацијената, обоје такође из терапијске групе ($\chi^2=9,18$, $df=2$, $p<0,05$) (Табела 11).

Проблеми са	Терапијска група (n, %)	Контролна група (n, %)	P
<i>Покретљивошћу</i>			
Да	5 (35,7)	9 (64,3)	<0,05*
Не	74 (82,2)	16 (17,8)	
<i>Бригом о себи</i>			
Да	3 (30)	7 (70)	<0,05*
Не	76 (80,9)	18 (19,1)	
<i>Уобичајеним активностима</i>			
Да	60 (77,9)	17 (22,1)	>0,05
Не	19 (70,4)	8 (29,6)	
<i>Нелагодношћу</i>			
Да	12 (54,5)	10 (45,5)	<0,05*
Не	67 (81,7)	15 (18,3)	
<i>Потишћеношћу</i>			
Не	41 (89,1)	5 (10,9)	<0,05*
Умерено	36 (64,3)	20 (35,7)	
Крајње	2 (100)	/	

Табела 11. Квалитет живота пацијената (EQ-5D) на почетку истраживања, поређење терапијске и контролне групе

Просечна вредност визуелне скале квалитета живота на почетку истраживања била је слична у обе групе, $6,89 \pm 1,2$ у терапијској и $6,64 \pm 1,1$ у контролној групи ($p > 0,05$).

4.3. Поређење параметара на почетку и на крају истраживања

Поређење анксиозно-депресивних поремећаја и квалитета живота на нивоу узорка на почетку истраживања и годину дана након лечења, кроз анализу основних примењених скала, указује на статистички значајне промене.

Просечна вредност АНИ скале од момента укључивања пацијената у истраживање до момента завршетка истраживања опала је за 10 пута са $46,1 \pm 19,3$ на $4,55 \pm 2,2$, што је статистички високо значајан пад ($t=19,4$, $df=78$, $p < 0,01$).

Просечна вредност BDI у узорку опала је са $10,38 \pm 6,9$ на $6,49 \pm 4,3$ у периоду од годину дана ($t=6,45$, $df=95$, $p < 0,01$).

Средња вредност VAS значајно је порасла у периоду од годину дана, са $6,88 \pm 1,2$ на $7,91 \pm 0,6$ ($t=-8,44$, $df=65$, $p < 0,01$).

Просечна вредност HADSD значајно је пала у периоду између два мерења/одређивања ($Z=-6,13$, $p < 0,01$).

Укупна средња вредност HADSA у дефинисаном периоду статистички значајно је опала ($Z=-4,97$, $p < 0,01$) (Табела 12).

Скале	На почетку ($\bar{x} \pm sd$)	На крају ($\bar{x} \pm sd$)	P
ANI	$46,1 \pm 19,3$	$4,55 \pm 2,2$	$<0,01^*$
BDI	$10,38 \pm 6,9$	$6,49 \pm 4,3$	$<0,01^*$
VAS	$6,88 \pm 1,2$	$7,91 \pm 0,6$	$<0,01^*$
HADSD	$1,77 \pm 0,7$	$1,16 \pm 0,4$	$<0,01^*$
HADSA	$1,57 \pm 0,7$	$1,14 \pm 0,4$	$<0,01^*$

Табела 12. Просечне вредности скала на почетку и крају истраживања, цео узорак

Након годину дана сви пацијенти са средње тешком и тешком OSA имали су и даље проблем са покретљивошћу и бригом о себи. Међутим, број пацијената који су пријавили тешкоће у обављању уобичајених активности смањено се 3 пута ($\chi^2=23,88$, $df=1$, $p < 0,01$). Истовремено и број пацијената који су пријавили нелагодност ($\chi^2=3,23$, $df=1$, $p < 0,05$) и потиштеност ($\chi^2=15,54$, $df=1$, $p < 0,01$) био је статистички значајно мањи (Табела 13).

Проблеми са	На почетку (n, %)	На крају (n, %)	P
<i>Покретљивошћу</i>			
Да	14 (13,5)	11 (12,1)	>0,05
<i>Бригом о себи</i>			
Да	10 (9,6)	17 (18,7)	>0,05
<i>Уобичајеним активностима</i>			
Да	77 (74)	23 (25,3)	<0,01*
<i>Нелагодношћу</i>			
Да	22 (21,2)	10 (11)	<0,05*
<i>Потишћеношћу</i>			
Умерено	56 (64,3)	20 (26,7)	<0,01*

Табела 13. Квалитет живота пацијената на почетку и крају истраживања, цео узорак

Учесталост проблема са покретљивошћу и бригом о себи слична је на почетку и на крају истраживања у терапијској групи. Међутим, годину дана након коришћења СРАР апарата број пацијената који су имали проблем у обављању уобичајених активности смањен је 10 пута ($\chi^2=52,5$, $df=1$, $p<0,01$). Слично, на крају истраживања статистички значајно је опао број пацијената из терапијске групе који су имали осећај нелагоде ($\chi^2=11,24$, $df=1$, $p<0,01$) и потиштености ($\chi^2=4,68$, $df=1$, $p<0,05$).

У контролној групи пацијената, годину дана након укључивања у студију, проблем са покретљивошћу и даље је присутан, као и потешкоће у обављању уобичајених дневних активности и осећај нелагодности. Међутим, број пацијената који су имали ограничења у старању о себи значајно значајно је опао ($\chi^2=9,33$, $df=1$, $p<0,01$), као и број пацијента који су се осећали потиштено ($\chi^2=7,94$, $df=1$, $p<0,01$) (Табела 14).

Проблеми са	Терапијска група (n, %)	р	Контролна група (n, %)	Р
<i>Покретљивошћу</i>				
На почетку	5 (6,3)	>0,05	9 (36)	>0,05
На крају	1 (1,5)		10 (40)	
<i>Бригом о себи</i>				
На почетку	3 (3,8)	>0,05	7 (28)	<0,01*
На крају	3 (4,5)		14 (56)	
<i>Уобичајеним активностима</i>				
На почетку	60 (75,9)	<0,01*	17 (68)	>0,05
На крају	6 (9,1)		17 (68)	
<i>Нелагодношћу</i>				
На почетку	12 (15,2)	<0,01*	10 (40)	>0,05
На крају	1 (1,5)		9 (36)	
<i>Потишћеношћу</i>				
На почетку	38 (48,1)	<0,05*	20 (80)	<0,01*
На крају	23 (29,1)		12 (48,1)	

Табела 14. Квалитет живота пацијената на почетку и крају истраживања, терапијска и контролна група

Годину дана након употребе апарата са континуираним позитивним притиском ваздуха просечна вредност АНГ статистички значајно је опала ($t=19,4$, $df=78$, $p<0,01$). Просечна вредност BDI код пацијената који су користили CPAР апарат годину дана, пала је за дупло, са $10,11\pm 7,3$ на $5,31\pm 3$ ($t=6,9$, $df=70$, $p<0,01$), а средња вредност VAS мерења порасла је са $6,88\pm 1,2$ на $7,91\pm 0,6$ ($t=-8,44$, $df=65$, $p<0,01$). Код пацијената који користе апарат запажа се значајан пад просечне вредности HADSD ($1,77\pm 0,7$ на $1,04\pm 0,2$, $Z=-5,7$, $p<0,01$), као и пад средње вредности HADSA ($1,56\pm 0,7$ на $1,04\pm 0,2$, $Z=-4,73$, $p<0,01$).

Код пацијената из контролне групе након годину дана нису забележене статистички значајне промене вредности BDI и HADSA ($p>0,05$), док је приметан пад просечне вредност VAS ($t=2,59$, $df=24$, $p<0,05$). У контролној групи такође се уочава значајан пад просечне вредности HADSD након годину дана ($t=2,45$, $df=24$, $p<0,05$) (Табела 15).

СКАЛЕ на почетку/на крају	Терапијска група ($\bar{x} \pm sd$)	Р	Контролна група ($\bar{x} \pm sd$)	Р
<i>АHI1</i>	46,11 $\pm$ 19,3	<0,01*	/	
<i>АHI2</i>	4,54 $\pm$ 2,2			
<i>BDI1</i>	10,11 $\pm$ 7,3	<0,01*	11,12 $\pm$ 5,8	>0,05
<i>BDI2</i>	5,31 $\pm$ 3		9,84 $\pm$ 5,6	
<i>VAS1</i>	6,88 $\pm$ 1,2	<0,01*	6,64 $\pm$ 1,1	<0,05*
<i>VAS2</i>	7,91 $\pm$ 0,6		6,44 $\pm$ 1,1	
<i>HADSD1</i>	1,77 $\pm$ 0,7	<0,01*	1,76 $\pm$ 0,7	<0,05*
<i>HADSD2</i>	1,04 $\pm$ 0,2		1,48 $\pm$ 0,6	
<i>HADSA1</i>	1,56 $\pm$ 0,7	<0,01*	1,6 $\pm$ 0,6	>0,05
<i>HADSA2</i>	1,04 $\pm$ 0,2		1,4 $\pm$ 0,6	

Табела 15. Скале на почетку и крају истраживања, терапијска и контролна група

4.4. Поређење пацијената према комплијанси

Од 64 пацијента која су користила апарат са континуираним позитивним притиском, 2/3 њих је имало добру комплијансу (просечно коришћење ≥ 4 сата) ($\chi^2=10,56$, $df=1$, $p<0,05$) (Графикон 17).

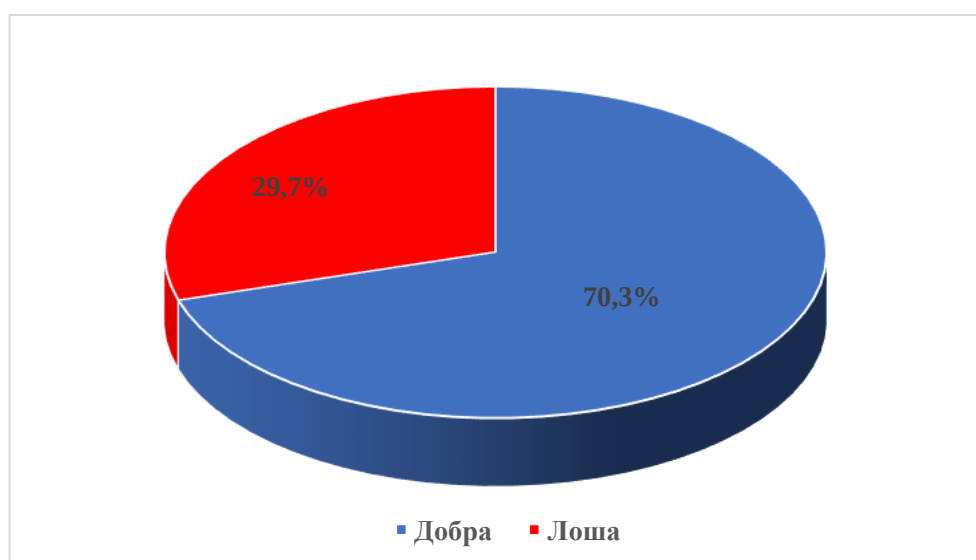


График 17. Комплијанса пацијената са СРАР апаратом

Правилно коришћење СРАР апарата годину дана доводи до статистички високо значајног пада просечних вредности АHI ($t=15,03$, $df=44$, $p<0,01$), BDI ($t=5,96$, $df=44$,

$p < 0,01$), VAS ($t = -7,68$, $df = 44$, $p < 0,01$) и HADSD ($Z = -4,52$, $p < 0,01$) и HADSA ($Z = -3,95$, $p < 0,01$).

Иако су неправилно користили СРАР апарата, мање од 4 сата дневно, уочена је статистички значајна промена средњих вредности АНI ($t = 9,54$, $df = 18$, $p < 0,01$), BDI ($t = -3,41$, $df = 18$, $p < 0,05$), Визуелне скале ($t = -3,68$, $df = 18$, $p < 0,05$) HADSD ($Z = -2,81$, $p < 0,05$) и HADSA ($Z = -2,24$, $p < 0,05$) (Табела 16).

СКАЛЕ на почетку/на крају	Комплијантни ($\bar{x} \pm sd$)	Р	Некомплијантни ($\bar{x} \pm sd$)	Р
АНI1	45,78 ± 18,5	<0,01*	47,87 ± 19,7	<0,01*
АНI2	4,56 ± 2,6		4,86 ± 1,8	
BDI1	10,84 ± 7,8	<0,01*	8,89 ± 5,9	<0,05*
BDI2	5,27 ± 3,1		5,47 ± 3,1	
VAS1	6,71 ± 1,2	<0,01*	7,11 ± 1,1	<0,05*
VAS2	7,89 ± 0,5		7,84 ± 0,69	
HADSD1	1,8 ± 0,8	<0,01*	1,63 ± 0,7	<0,05*
HADSD2	1,02 ± 0,1		1,05 ± 0,2	
HADSA1	1,62 ± 0,8	<0,01*	1,37 ± 0,6	<0,05*
HADSA2	1,02 ± 0,1		1,11 ± 0,3	

Табела 16. Скале на почетку и крају истраживања, према комплијанси

На почетку истраживања просечне вредности АНI и VAS биле су веће код пацијената са лошом комплијансом, док су вредности BDI, VAS, HADSD и HADSA биле веће код пацијената са добром комплијансом. Међутим, уочене разлике у просечним вредностима скала у групу пацијената са добром и лошом комплијансом на датој величини узорка биле су испод, унапред дефинисаног, прага статистичке значајности од $p \leq 0,05$ (Табела 17)

СКАЛЕ	Комплијанти ($\bar{x} \pm sd$)	Некомплијанти ($\bar{x} \pm sd$)	Р
АНI	45,78 ± 18,5	47,87 ± 19,7	>0,05
BDI	10,84 ± 7,8	8,89 ± 5,9	>0,05
VAS	6,71 ± 1,2	7,11 ± 1,1	>0,05
HADSD	1,8 ± 0,8	1,63 ± 0,7	>0,05
HADSA	1,62 ± 0,8	1,37 ± 0,6	>0,05

Табела 17. Просечна вредност скала према комплијанси, на почетку истраживања

На крају истраживања просечна вредност АНІ и ВДИ биле су веће код пацијената са лошом комплијансом, а просечна вредност VAS мерења била је већа код пацијената са добром комплијансом. Просечне вредности скала депресије и анксиозности веће су код пацијената са лошом комплијансом. Слично претходном, разлика у просечним вредностима не досеже дефинисани праг статистичке значајности (Табела 18).

СКАЛЕ	Комплијанти ($\bar{x} \pm sd$)	Некомплијанти ($\bar{x} \pm sd$)	P
<i>ANI</i>	4,56 $\pm$ 2,6	4,86 $\pm$ 1,8	>0,05
<i>BDI</i>	5,27 $\pm$ 3,1	5,47 $\pm$ 3,1	>0,05
<i>VAS</i>	7,89 $\pm$ 0,5	7,84 $\pm$ 0,7	>0,05
<i>HADSD</i>	1,02 $\pm$ 0,1	1,05 $\pm$ 0,2	>0,05
<i>HADSA</i>	1,02 $\pm$ 0,1	1,11 $\pm$ 0,3	>0,05

Табела 18. Просечна вредност скала према комплијанси, на крају истраживања

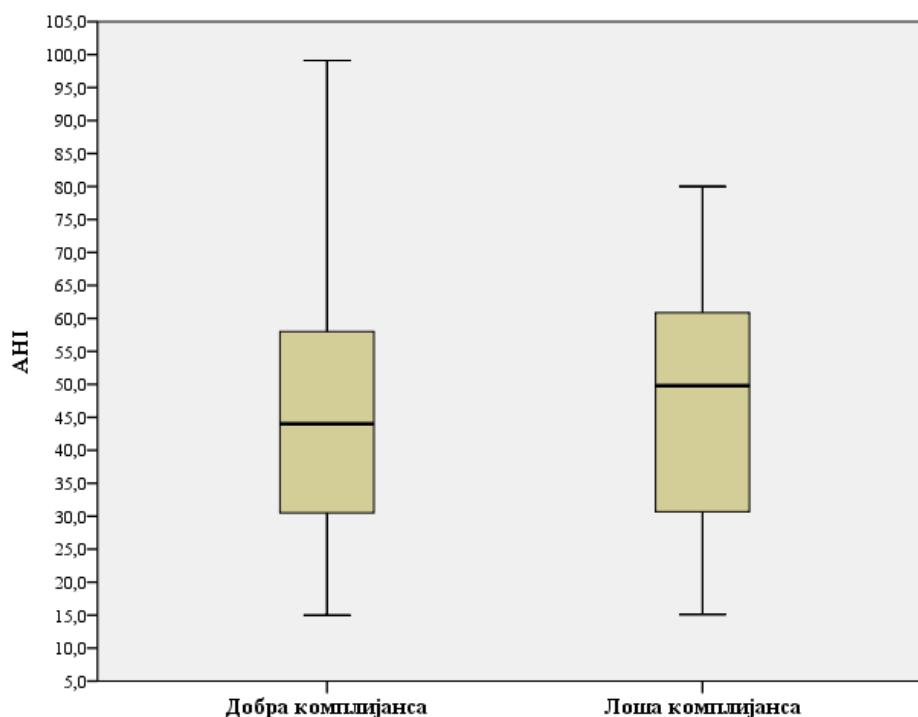


График 18а. Просечна вредност АНІ код пацијената са добром и лошом комплијансом, на почетку истраживања

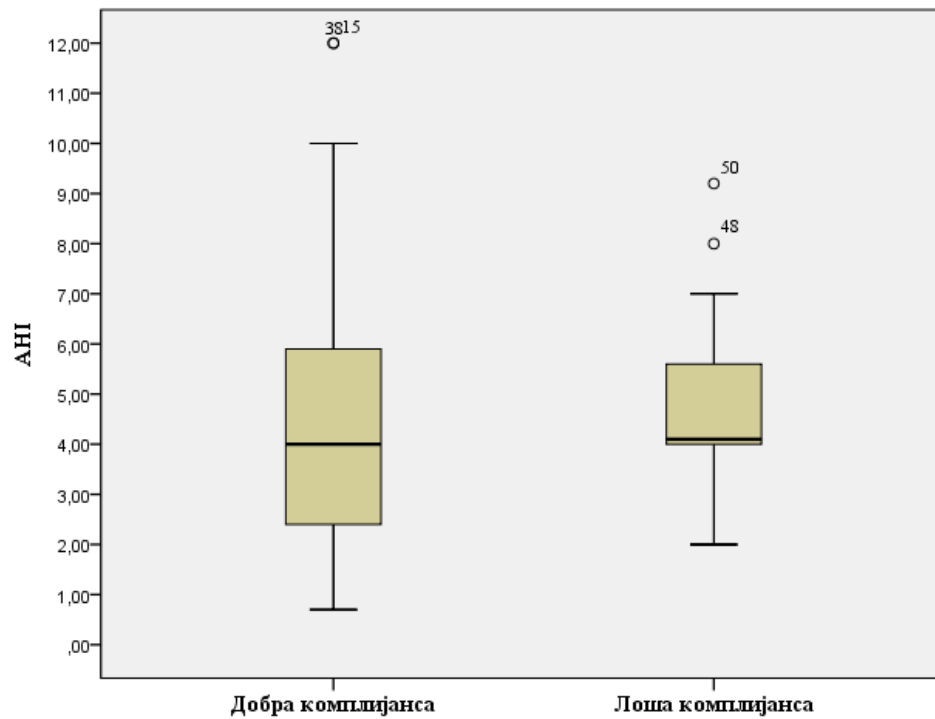


График 18a`. Просечна вредност АНI код пацијената са добром и лошом комплијансом, на крају истраживања

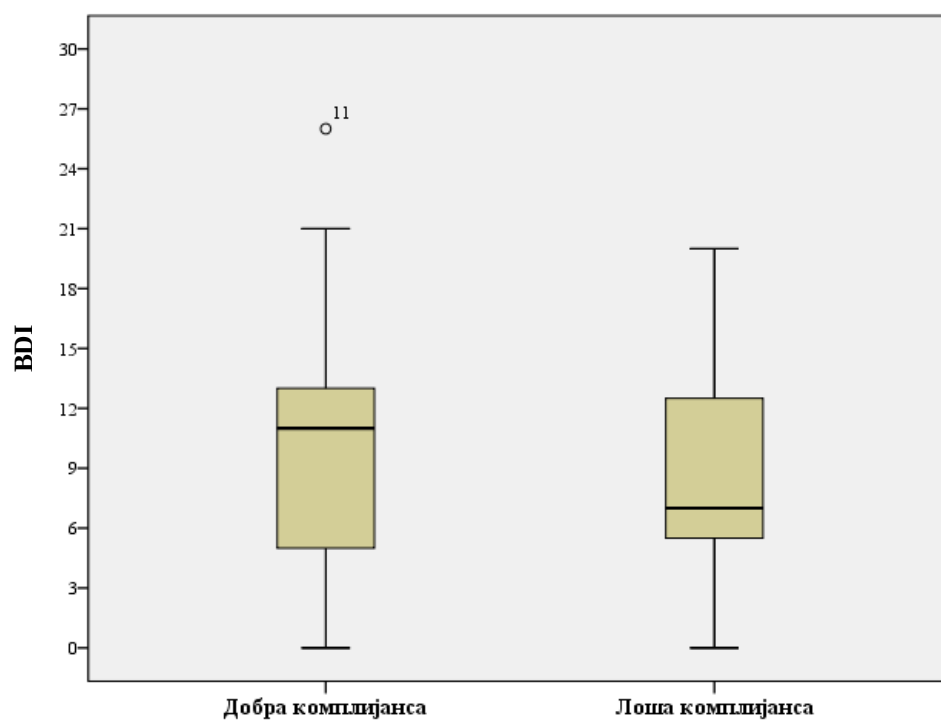


График 18b. Просечна вредност BDI код пацијената са добром и лошом комплијансом, на почетку истраживања

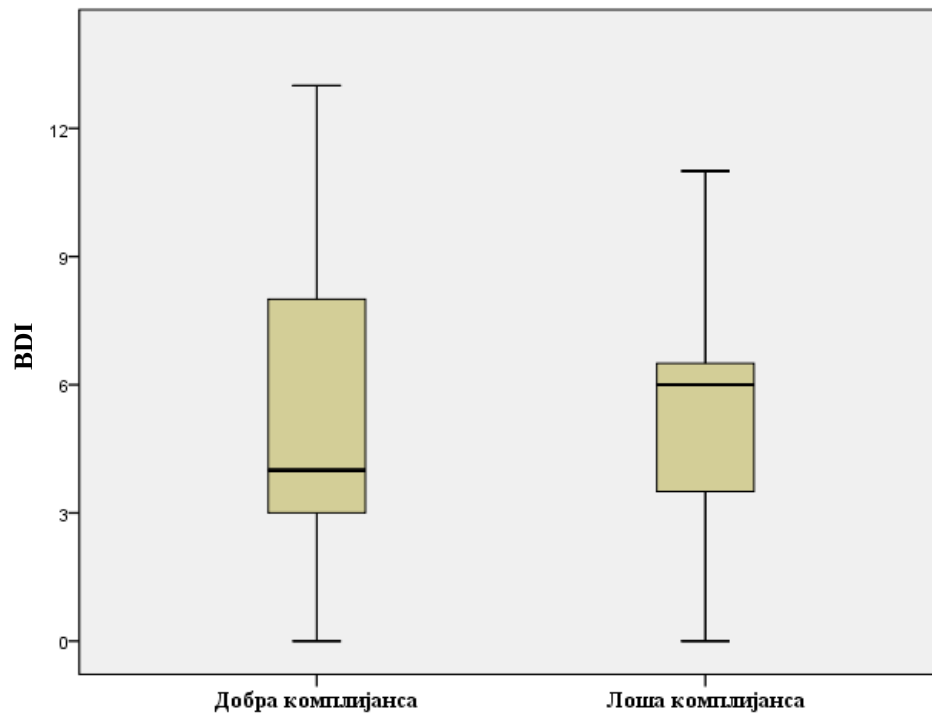


График 18b'. Просечна вредност BDI код пацијената са добром и лошом комплијансом, на крају истраживања

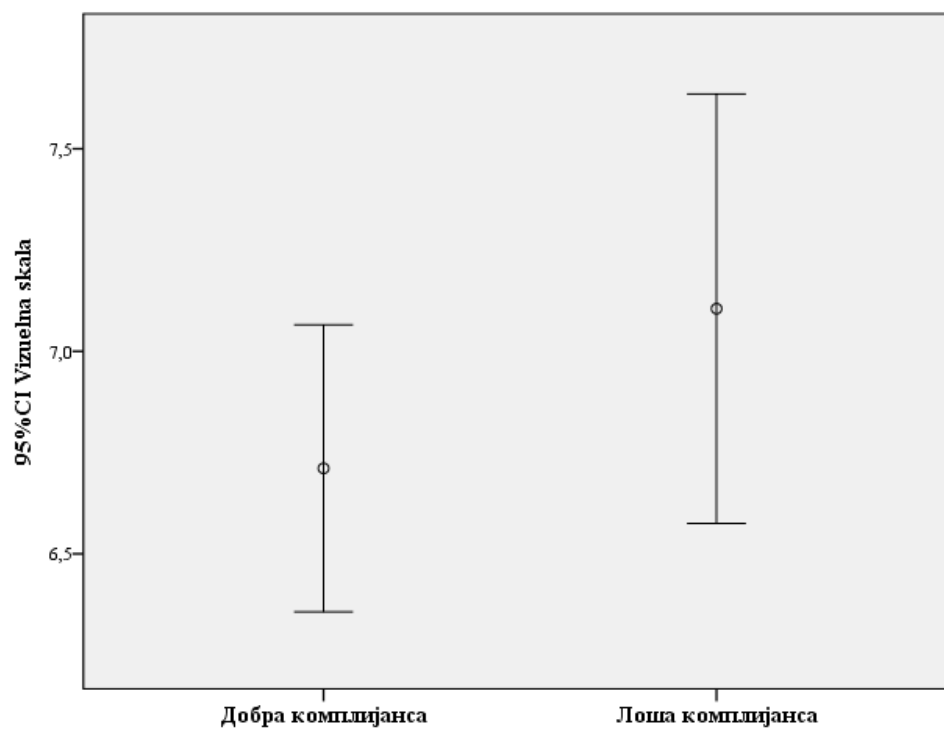


График 18с. Просечна вредност VAS код пацијената са добром и лошом комплијансом, на почетку истраживања

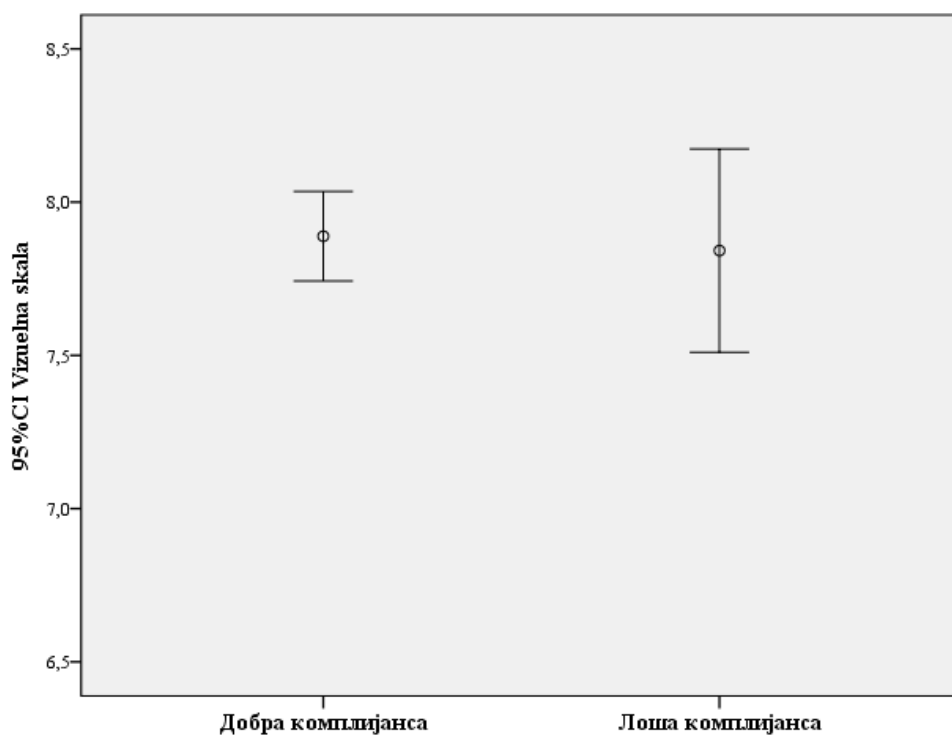


График 18с'. Просечна вредност VAS код пацијената са добром и лошом комплијансом, на крају истраживања

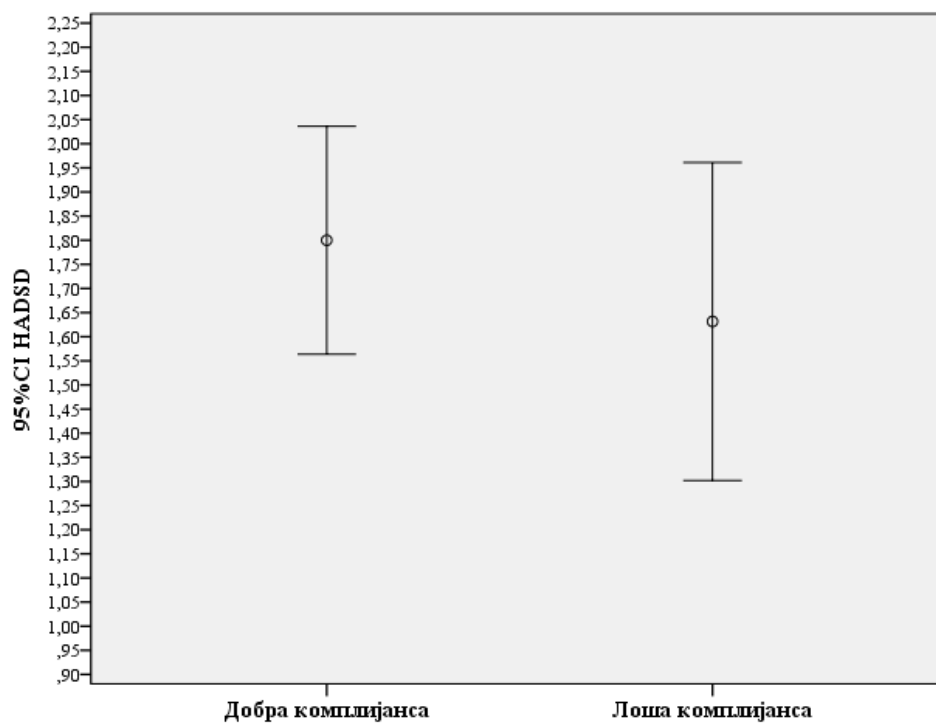


График 18d. HADSD код пацијената са добром и лошом комплијансом, на почетку истраживања

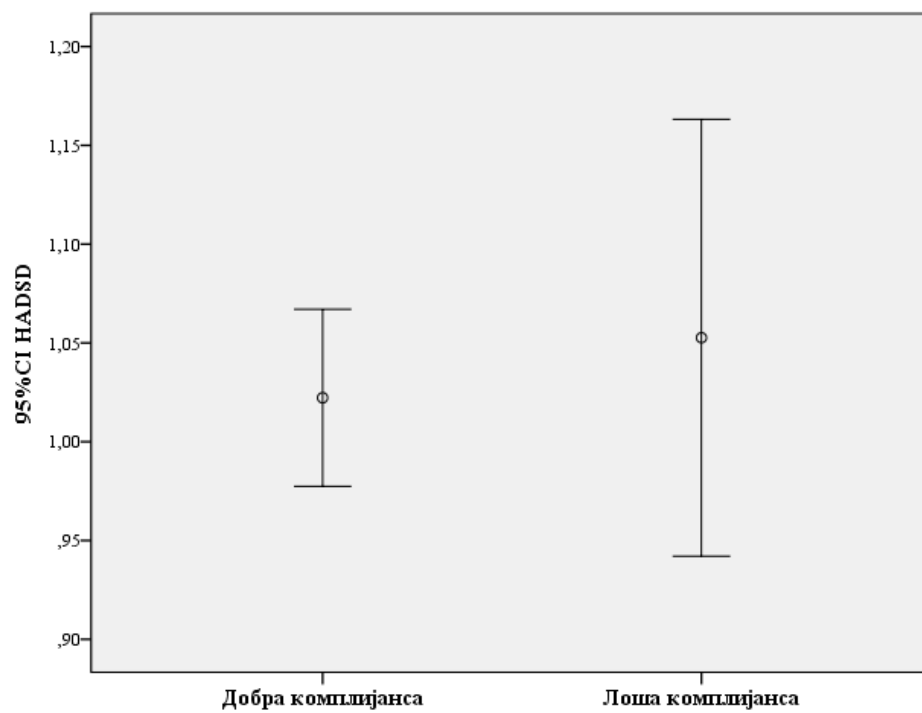


График 18d'. HADSD код пацијената са добром и лошом комплијансом, на крају истраживања

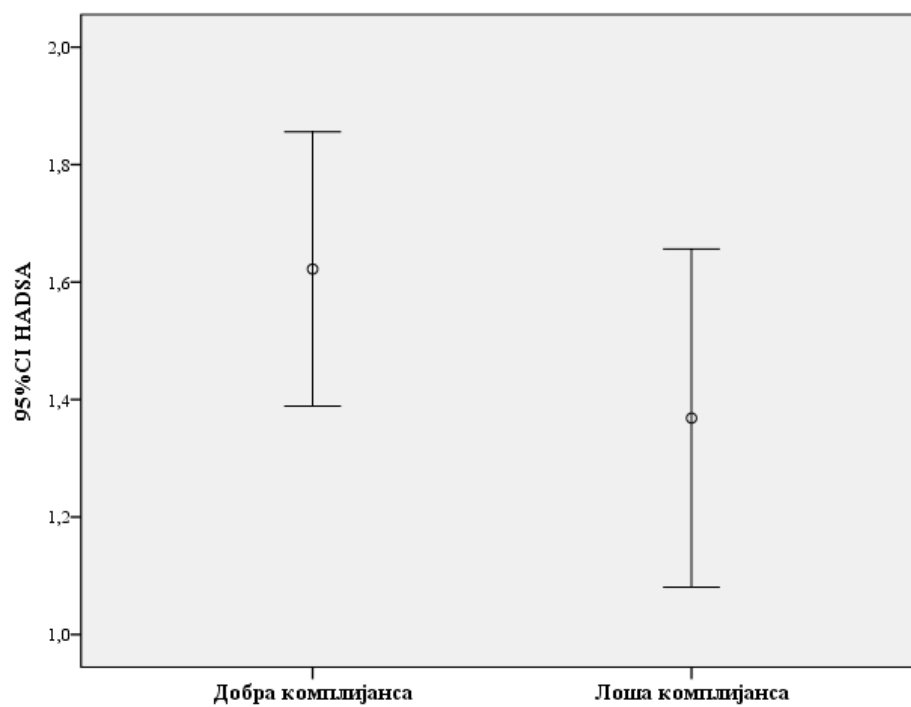


График 18е. HADSA код пацијената са добром и лошом комплијансом, на почетку истраживања

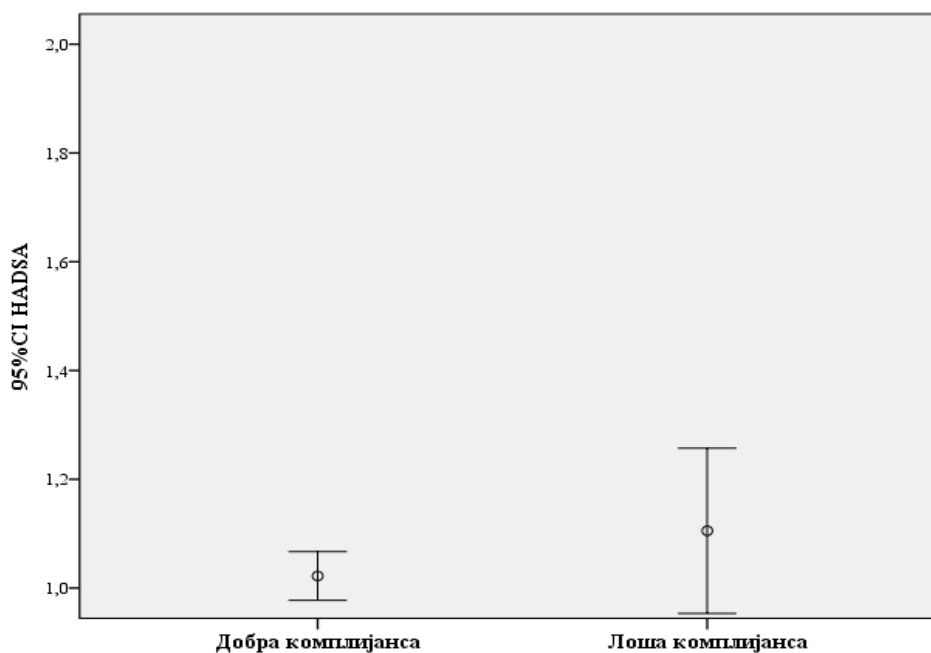


График 18е'. HADSА код пацијената са добром и лошом комплијансом, на крају истраживања

На почетку истраживања нормалан налаз, према задатим критеријумима, имала је половина пацијената, а на крају истраживања $\frac{3}{4}$. Након годину дана опада број пацијента са благим поремећајем расположења са 34,6% на 18,8%, са благом до умереном депресијом са 11,5% на 5,2% са умереном депресијом са 5,8% на 1%. Након годину дана лечења није било пацијената са озбиљном депресијом (График 19).

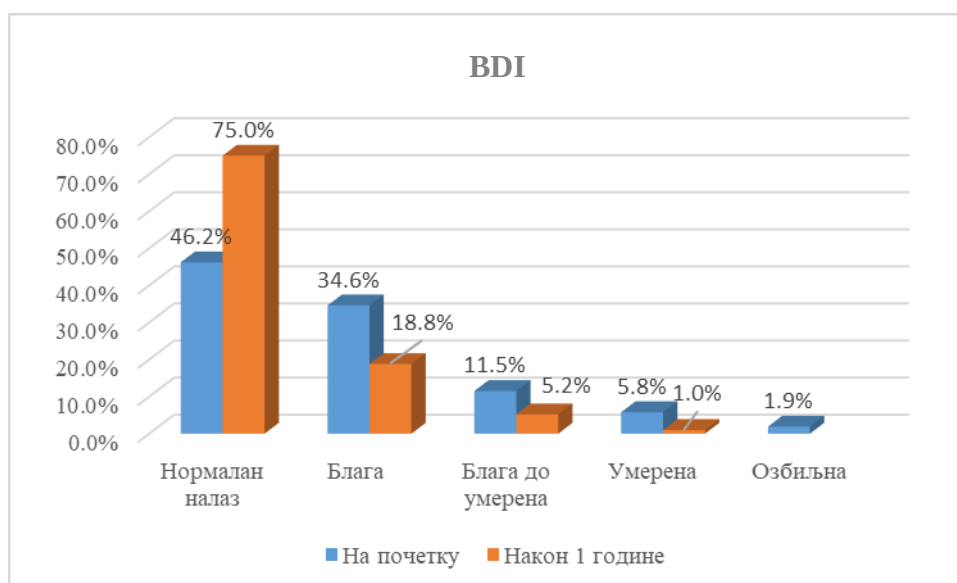


График 19. Депресија према BDI на почетку лечења и након годину дана примене СРАР-а

Међу пацијентима са благим поремећајем расположења, $\frac{3}{4}$ њих су пацијенти који имају тежак облики основне болести. Слично, међу пацијентима са умереном депресивношћу 66,7% је са тешком OSA, а 33,3% са умерено тешким обликом OSA. Озбиљна депресивност дијагностикована је код 2 пацијента и оба су имала тежак облик OSA (График 20).

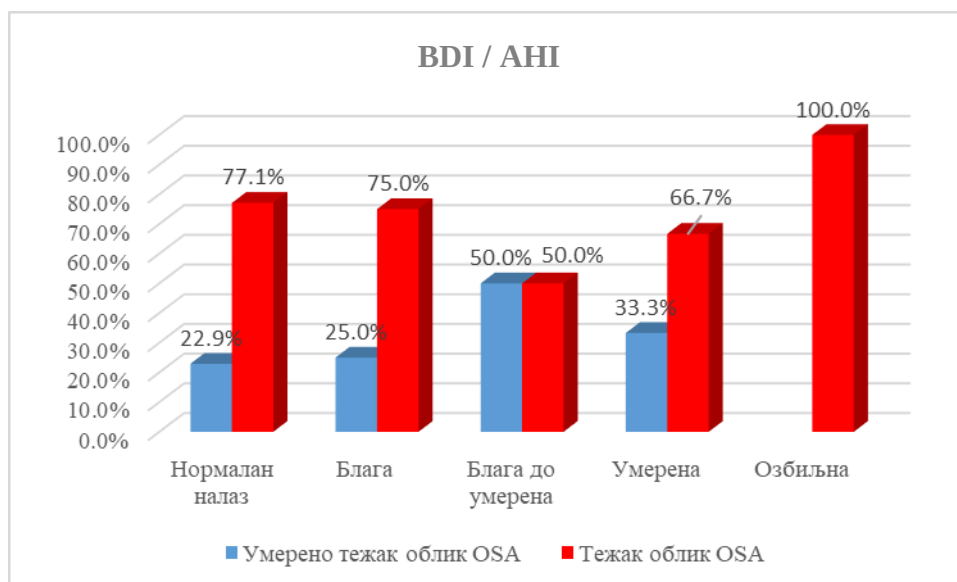


График 20. Депресивни поремећај мерен скалом BDI у односу на тежину OSA

Сходно већој заступљености мушкараца у узорку, међу пацијентима са нормалним налазом и пацијентима са благом депресијом $\frac{3}{4}$ чине особе мушког пола. Међутим, заступљеност пацијената са умереном и озбиљном депресијом идентична је код мушкараца и жена. Слично, највећа заступљеност пацијената према образовању у свакој од категорија депресивности јесте пацијената који имају средњошколско образовање. Међу пацијентима са нормалним налазом половина су непушачи, а међу пацијентима са благим поремећајем половина су бивши пушачи. Сваки трећи пацијент са благим до умереним депресивним поремећајем активни је пушач. Идентична је ситуација и код умерене депресије. Оба пацијента са озбиљним депресивним поремећајем су пушачи. Највећи број пацијената у свакој од категорија депресивности су хипетоничари, сходно укупној заступљености НТА у узорку. Заступљеност дијабетичара у групи пацијената са умереним и озбиљним поремећајем расположења идентична је. Највећа је заступљеност гојазних пацијената са $BMI \geq 30$ у свакој од дефинисаних категорија (Табела 19).

Карактеристике	Нормалан налаз n (%)	Блага n (%)	Блага до умерена n (%)	Умерена n (%)	Озбиљна n (%)
Пол					
Мушки	36 (75)	26 (72,2)	11 (91,7)	3 (50)	1 (50)
Женски	12 (25)	10 (27,8)	1 (8,3)	3 (50)	1 (50)
Образовање					
Основна школа	3 (6,8)	5 (15,6)	/	1 (20)	1 (50)
Средња школа	30 (68,2)	23 (71,9)	6 (54,5)	3 (60)	1 (50)
Виша/висока школа	11 (25)	4 (12,5)	5 (45,5)	1 (20)	/
Пушење					
Непушач	24 (51,1)	7 (20)	3 (25)	1 (16,7)	/
Бивши пушач	15 (31,9)	18 (51,4)	5 (41,7)	3 (50)	/
Активни пушач	8 (17)	10 (28,6)	4 (33,3)	2 (33,3)	2 (100)
Хипертензија					
Да	37 (77,1)	30 (83,3)	9 (75)	5 (83,3)	2 (100)
Не	11 (22,9)	6 (16,7)	3 (25)	1 (16,7)	/
Дијабетес					
Да	14 (29,2)	17 (47,2)	4 (33,3)	3 (50)	1 (50)
Не	34 (70,8)	19 (52,8)	8 (66,7)	3 (50)	1 (50)
Гојазност					
Није гојазан	12 (25)	9 (25)	3 (25)	1 (16,7)	/
ВМI≥30	36 (75)	27 (75)	9 (75)	5 (83,3)	2 (100)

Табела 19. Опште карактеристике пацијената у односу на степен депресије према BDI

Не уочава се статистички значајна разлика у старости пацијента у односу на тежину депресије на нивоу узорка. Међутим приметно је да су најмлађи пацијенти, просечне старости $45 \pm 2,8$ година, пацијенти са озбиљним депресивним поремећајем (График 21, Табела 20).

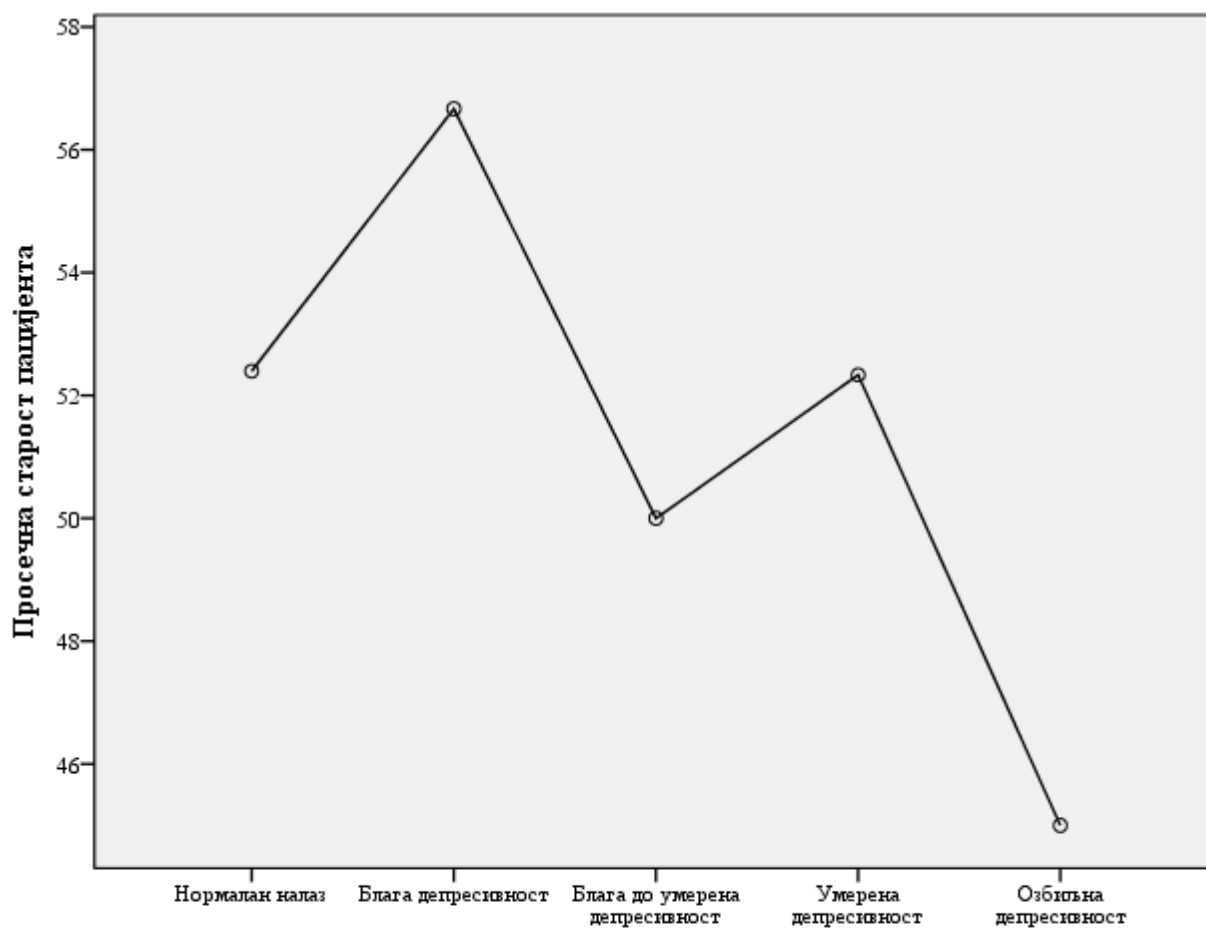


График 21. Просечна старост пацијената у односу на степен депресије прама BDI

Обим врата пацијенат са умереним поремећајем расположења у просеку је већи за 1 цм у поређењу са пацијентима који имају нормалан налаз и пацијентима који имају благу и благу до умерену депресију. Пацијенти са најтежим обликом депресије имају и највећи обим врата, $47 \pm 4,2$ (График 22, Табела 20).

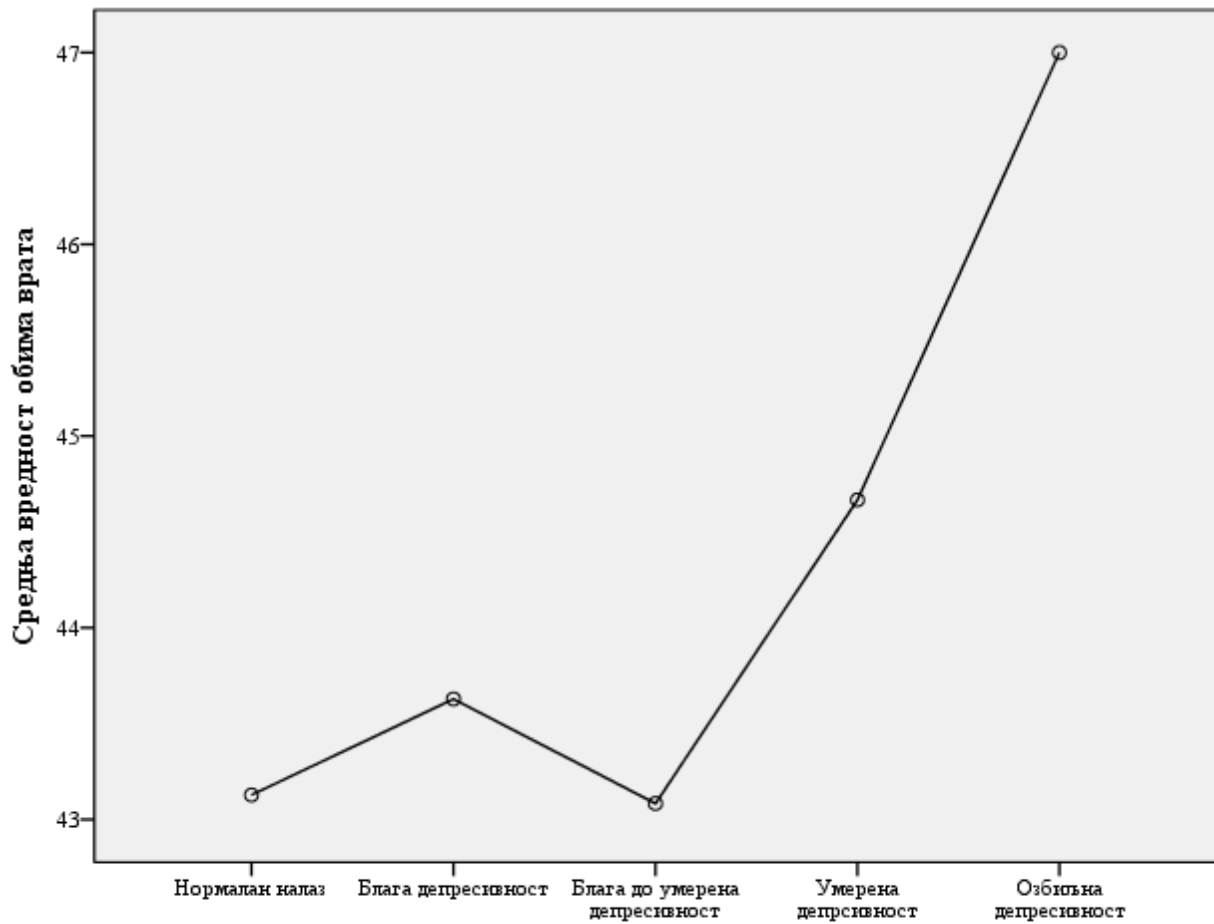


График 22. Просечна вредност обима врата у односу на степен депресије према BDI

Карактеристике	Нормалан налаз n (mean±sd)	Блага n (mean±sd)	Блага до умерена n (mean±sd)	Умерена n (mean±sd)	Озбиљна n (mean±sd)
Старост	48 (52,4±12,5)	36 (56,6±11,1)	12 (50±13,3)	6 (52,3±11,1)	2 (45±2,8)
Обим врата	47 (43,1±3,6)	35 (43,6±3,4)	12 (43,1±4,8)	6 (44,7±5,1)	2 (47±4,2)

Табела 20: Старост пацијената и обим врата у односу на степен депресије према BDI

ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

Циљ овог истраживања био је да се испита ефекат примене CPAP-а на симптоме депресије и анксиозности, као и на квалитет живота код пацијената који имају дијагностиковану OSA као и потребу за коришћењем овог апарата. Такође, циљ овога истраживања био је да се утврди преваленца анксиозних и депресивних поремећаја у популацији пацијената са OSA у нашој популацији, с обзиром да до сада нема доступних података.

У наше истраживање укључена су сто четири пацијента, који су чешће били мушког пола, средњешколског образовања, углавном су то били пушачи и бивши пушачи а од коморбидитета је најчешће била присутна хипертензија. Према Бавено класификацији највећи број пацијента са OSA припадао је D и C групи. У студији *Dias Ferraz et al.* урађена је ретроспективна анализа студија спавања у коју је укључено 232 пацијента. Највећи број пацијената у овој студији припадао је категорији B (41,8%) и D (24,1%) (130). У нашој студији, нађена је већа просечна вредност АHI код мушкараца, пушача и гојазних ($BMI \geq 30$).

Спровођењем овог истраживања добили смо резултате према којима је сваки трећи пацијент имао благи поремећај расположења. Коришћењем HADS, у узорку наших пацијената депресивни поремећај имало је 16,3% њих, док је анксиозни поремећај имало 12,5% испитаника.

Према EQ-5D упитнику који смо користили за процену квалитета живота највећи број пацијената осећао је умор и потиштеност, а у физичком смислу имао је проблеме при обављању уобичајених дневних активности. Просечна вредност VAS у овој популацији пацијената износила је $6,83 \pm 1,2$.

У укупном узорку имали смо терапијску групу која се састојала од 79 пацијената (76%) и контролну групу од 25 пацијената (24%). Почетна вредност АHI била је виша у терапијској групи, нарочито код пушача и хипертоничара. Квалитет живота пацијената значајно се разликовао, пацијенти из терапијске групе чешће су осећали нелагоду и умерену потиштеност, а пацијенти из контролне групе чешће су пријавили проблем са покретљивошћу и појачаном бригом о себи. Након годину дана праћења ових пацијената регистрован је пораст просечне вредности VAS, услед мање учесталости проблема са покретљивошћу, смањеног осећаја потиштености и бриге о себи.

У терапијској групи након годину дана праћења забележен је значајан пад вредности АHI (10x), BDI (2x), HADSD и HADSA, уз пораст вредности VAS.

Чак и у контролној групи пацијената, након годину дана, забележен је пад просечних вредности HADSD и VAS. Овакав резултат се може објаснити утицајем пулмолога на пацијенте који су прошли кроз наше амбуланте на клиници за пулмологију, пацијенте којима смо урадили полисомнографију и упућивањем пацијената колегама других специјалности где смо проценили да је било потребно.

Када говоримо о комплијанси пацијената са апаратом, анализом пацијената из нашег узорка, добра комплијанса забележена је код 2/3 пацијената. Добра комплијанса, употреба апарата минимум четири сата током ноћи, довела је до значајног пада просечних вредности АHI, BDI, VAS, као и скорова HADSD и HADSA.

Као и у већини до сада објављених публикација (9,23,24,28), и у нашем истраживању OSA је значајно чешћа код особа мушког пола. Од укупног броја испитаника, у нашем истраживању 74% је било мушкараца ($n=77$, $\chi^2=23,04$, $df=1$, $p<0,01$). Мушкарци су били млађи у просеку 6 година од жена које су укључене у наше истраживање ($51,9\pm 12,2$ наспрам $58\pm 10,5$ година). Овај резултат је у складу са студијама чији резултати кажу да је женски пол, управо „женским“, хормонима, естрогеном и прогестероном, на неки начин заштићен од обољевања од OSA, деловањем ових хормона на мишиће дилататоре горњих дисајних путева, до периода менопаузе. У студији аутора *Huang T et al.* доказали су приближно 1,5 пута већу преваленцију код жена у постменопаузи у односу на пременопаузу (131). Прогестерон је хормон који је познат као респираторни стимулус који појачава одговор хеморецептора на хиперкапнију и хипоксију и доказано повећава тонус мишића горњих респираторних путева. Његов ниво опада након менопаузе. Хормонска неравнотежа у току менопаузе узрокује промену у дистрибуцији телесних масти и повећано накупљање истих у пределу трупа и стомака (132). Једна од студија новијег датума потврђује везу менопаузе са повећаним ризиком од OSA. Комплетни подаци АHI били су доступни код 1 209 особа. У студији је учествовало 559 (46%) жена и попунило структурисани интервју о свом циклусу. Може се закључити да менопауза има негативне последице по здравље жена и ова студија је потврдила везу између менопаузе и OSA (132).

Анализом података наше студије показано је да просечна вредност АHI била статистички значајно већа код мушкараца ($47,1\pm 19,4$ наспрам $36,7\pm 19,1$ $t=2,4$, $df=102$, $p<0,05$) што је у складу са резултатима других студија које су показале да пацијенти мушког пола имају тежи облик болести и такозване типичне симптоме болести (133), док особе женског пола чешће имају лакши облик OSA и симптоме као што су инсомнија, лош квалитет сна, честа буђења и главобоље, а не дневну поспаност (133,134). Студија аутора *Goyal et al.* показала је резултате где су вредности АHI индекса биле значајно веће код жена (135). Оно што чини разлику међу половима и што може бити узрок полних разлика у презентацији ове болести јесу дистрибуција масти, анатомске разлике у горњим дисајним путевима, неурохемијски контролни механизми, одговор на узбуђења и полни хормони (131,132,135).

У нашем истраживању, просечна вредност ESS на нивоу узорка је $12,4\pm 4,9$, медиана 12, ранг 1-24. Уочена је јасна разлика у просечним вредностима ESS у односу на тежину болести ($t=-3,13$, $df=102$, $p<0,05$). Код пацијента са умереним обликом болести (АHI 15-29) просечна вредност је $10,1\pm 4,8$, а код пацијената са тешком формом болести (АHI ≥ 30) значајно више, $13,3\pm 4,7$.

Истраживање које је спроведено у Турској обухватило је 321 пацијента који су били подељени у четири групе на основу вредности АHI. Прву групу чинили су пацијенти који нису имали OSA, група која често хрче (АHI <5); другу групу пацијената чинили су они са благим обликом OSA који су имали АHI 5-14; трећу групу пацијенти са умереним обликом болести (АHI 15-29) и четврту они са тешким обликом (АHI ≥ 30). У овом истраживању нађена је значајна позитивна корелација између АHI и ESS и ODI. Субјективни симптоми синдрома апнее у сну су блиско повезани са десатурацијом кисеоника и из тог разлога је корелација ESS са ODI у овом истраживању била јача него са апнеа-хипопнеа индексом (136).

Јасно је да су симптоми као што су дневна поспаност, хркање, неосвежавајући сан врло предиктивни за OSA. Ипак, неке студије указују да тежина симптома коју измеримо

ESS не корелира са стварном класификацијом тежине болести. Студије сугеришу да АНІ недовољно осликава све физиолошке промене које се јављају као последица догађаја који трају краће од 10 секунди те да тежину болести прецизније и ефективније прати ODI. Једна од таквих студија јесте истраживање аутора *Salimnia et al.* ретроспективно анализирали податке 1 443 пацијента који су прегледани на терцијарном здравственом нивоу у периоду од 2014-2019. године. Резултати ове студије су показали да нема статистички значајне везе између објективних вредности АНІ и ESS. Није постојала ни статистички значајна разлика у односу на радни статус пацијената (137).

У нашем истраживању, просечна вредност иницијалних параметара за процену десатурације износила је: $90,5\% \pm 4,2\%$ за средњу сатурацију, односно $72,25 \pm 11,8\%$ за минималну сатурацију. Свеукупно, $\frac{1}{4}$ времена ($26,6\% \pm 25,2\%$) сатурација је била мања од 90%, коју користимо као параметар за *hypoxic burden*.

У нашем истраживању, готово $\frac{4}{5}$ и мушкараца и жена је имало хипертензију ($p > 0,05$), а дијабетес 37,5% пацијената. Готово истовестан проценат мушкараца и жена је имао $BMI \geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$ (мушкарци 60 (77,9%); жене 20 (74,1%)) ($p > 0,05$)), без статистичке значајности између полова. Због високе учесталости хипертензије као коморбидитета код пацијената са OSA, аутори данас иду и корак даље па је једна од студија новијег датума испитивала разлике у клиничким симптомима и коморбидитетима код две групе пацијената, пацијената са OSA и хипертензијом и код оних који имају OSA са нормалним крвним притиском. Кинески аутори су имали 387 пацијената са HTA и 721 без хипертензије. Пацијенти са HTA су били старији, имали су већи BMI, већу ESS, учесталије су пријављивали ноктурију, дијабетес и цереброваскуларне болести (138).

Ретроспективна студија спроведена на Медицинском факултету, Универзитета на Криту је обухватила 6 716 пацијената током десетогодишњег периода праћења. Аутори поменуте студије су доказали да су постојале полне разлике у присутним коморбидитетима. 55% укључених пацијената је имало неку од кардиоваскуларних болести. Женски пол је у овој студији био независан предиктор кардиоваскуларних болести, посебно код пацијената млађих од 60 година и пацијената који нису били гојазни ($BMI < 30$). Иако су жене и у овој студији имале тз. блажи облик OSA (према АНІ индексу), показало се да су коморбидитети као што су депресија, кардиоваскуларне болести, дијабетес, хипотиреоза и астма чешћи управо код жена. Женски пол је био независан предиктивни фактор за симптоме депресије (139).

Испитујући разлике између мушкараца и жена, у студији која је спроведена на 545 пацијената, који су попунили упитнике о спавању и код којих је спроведена дијагностика у терцијарном здравственом центру, доказано је само неколико варијабли које независно предвиђају умерено тежак до тежак облик OSA. Код мушкараца те варијабле су биле: индекс телесне масе (BMI), обим врата (NC) и висок скор скале поспаности (ESS). Код женског пола независне варијабле које предвиђају умерен или тежак облик болести биле су: старост, обим врата и јутарње главобоље (140).

Наведени радови су у супротности са резултатима нашег истраживања где није доказана статистички значајна разлика међу половима, у коморбидитетима који су били обухваћени нашим истраживањем (гојазност, хипертензија и дијабетес).

Post hoc тестирање на нашем узорку пацијената указује на значајно већу вредност АНІ код пушача ($56,8 \pm 20,9$) у односу на непушаче ($44,3 \pm 19,8$) и бивше пушаче ($39,6 \pm 17,9$).

У студији која је спроведена на 170 пацијената аутори су се бавили ефектима пушења на архитектуру спавања и вентилационе параметре код пацијената са OSA. Нађена је нижа средња вредност Sat као и време проведено са Sat испод 90% код бивших пушача него код активних пушача и непушача. Открили су и смањење трајања N3 фазе, спороталасног спавања код активних пушача. Занимљиво је да су у овој студији бивши пушачи показивали тренд повећања АHI у поређењу са актуелним пушачима (141).

У мета-анализа тринаест студија, где су два истраживача независно прегледала литературу, након примене искључујућих критеријума, анализом је обухваћено укупно 3 654 пацијента који су пушачи и 9 796 пацијената који нису пушачи. Слично нашим резултатима, показано је да су вредности АHI и ESS значајно више у групи пацијената који су пушачи, као и да су вредности минималне Sat биле знатно ниже у овој категорији пацијената. Пушачи са историјом пушења дужом од 20 пакло/година били су у већем ризику од OSA (142). У униваријантној анализи утврђено је да активни пушачи имају 1,2 пута већу вероватноћу да имају OSA у поређењу са онима који никада нису пушили и бившим пушачима а бивши пушачи 1,49 пута већу вероватноћу у поређењу са онима који никада нису пушили (142).

Супротно овим резултатима, у студији *Esen AD et al.* полисомнографски подаци нису показали статистички значајну разлику између пушача и непушача, тј није пронађена корелација тежине болести са учесталошћу навике пушења (143). У овој студији учествовало је 384 пацијента, 253 мушкарца и 131 жена. У групи оних пацијената који су имали BMI < 30, стопа тешке OSA била је виша код пушача (143). Такође, *Ioannidou D et al.* у анализи вишеструке регресије нису утврдили да је пушење значајно повезано са OSA. Студија је спроведена на 3 791 пацијенту. Проценат пушача у категорији пацијената са АHI ≥ 15 и оних са АHI < 15 није се разликовао. Овом студијом је доказано да је актуелним пушачима OSA дијагностикована обично у млађем животном добу (у односу на бивше пушаче и непушаче) као и да је ова група имала веће вредности АHI и ODI (144).

Сигурно је да је веза пушачког статуса пацијената и поремећаја дисања у току спавања двосмерна. Никотин представља главну активну компоненту цигарета а делује на синапсе парасимпатичких и симпатичких чворова, везујући се за мускаринске и никотинске рецепторе у централном нервном систему и на тај начин повећава доступност допамина, норадреналина и серотонина. Дакле, никотин делује као психостимуланс али има и негативан утицај на квалитет сна и архитектуру. Повећава латенцију почетка спавања, смањује ефикасност и трајање спавања, повећава производњу абнормалних или интензивних снова (145). Што се тиче патофизиолошких механизма настанка OSA наводи се повећање инфламације у слузокожи горњих дисајних путева, увуле што су претходници доказали биопсијама (146) док други научници тврде да никотин изазива оштећење неуромускуларних заштитних рефlekса и смањење тонуса горњих дисајних путева (145).

Што се тиче коморбидитета у нашем истраживању, на узорку наших пацијената најзаступљенији су хипертензија коју има 83 пацијента (79,8) а затим гојазност 80 пацијената (76,9%). Након ових коморбидитета на трећем месту је дијабетес који је имало 39 (37,5%) пацијената.

Преваленца коморбидитета у Бразилу анализом медицинских картона на узорку од 100 пацијената била је следећа: хипертензија 39%, гојазност 34%, депресија 19%, гастроэзофагеална рефлуксна болест 18%, дијабетес мелитус 15%, хиперхолестеролемија 10%, астма 4% и без коморбидитета 33%. Коморбидитети се

јављају код 56.2% пацијената са дијагнозом благе OSA, 67.6% са умереном OSA и у 70% код пацијената са тешком OSA (147).

У нашем узорку, од укупно 104 пацијента која су учествовала у истраживању, врло мали број пацијената, свега 4,8% њих, није имало ни хипертензију, ни дијабетес, нити гојазност што су нам били основни коморбидитети које смо пратили. Мали број пацијената који нису имали ниједан од коморбидитета могао би се објаснити лошим квалитетом живота на нашим просторима као и узорком који је убухватао само оне пацијенте са умереним и тешким обликом болести ($AHI \geq 15$).

У студији која је пратила развој кардиоваскуларних коморбидитета и оштећења крајњих органа, након петогодишњег периода праћења (а у групи пацијената који нису били погодни за третман CPAP-ом) 21% њих је развило велики цереброваскуларни догађај или оштећење крајњег органа кроз време. У ову студију било је укључено 76 пацијената, који су у моменту постављања дијагнозе припадали класи А (46%) и класи В (54%) према Бавено класификацији (148).

Гојазност је један од водећих фактора ризика за OSA а глобална преваленца гојазности је двоструко већа у односу на пре четири деценије у више од 70 земаља света. Још озбиљнији проблем је што је стопа гојазности међу децом у многим земљама већа од стопе повећања гојазности одраслих. У 2015 години, 107.7 милиона деце и 603.7 милиона одраслих било је гојазно (149). Гојазност доприноси настанку OSA акумулацијом масног ткива око фарикса, смањујући тако лумен дисајног пута и повећавајући склоност ка колапсу дисајног пута у току спавања. Са друге стране један од водећих симптома OSA као што је умор доприноси сниженој физичкој активности код пацијената а управо недостатак физичке активности представља предиспонирајући фактор за гојазност (150).

У нашем истраживању, гојазност је потврђена ($BMI \geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$) код 80 пацијената (76,9%) од укупног узорка, без статистички значајне разлике између мушкараца и жена. Није било значајне разлике у BMI између жена и мушкараца ни у студији која је спроведена у Немачкој на доста већем узорку пацијената ($n=1242$; (151). Просечна вредност AHI значајно је виша код гојазних пацијената ($47,3 \pm 19,9$ наспрам $34,5 \pm 16,1$, $t=2,88$, $df=102$, $p=0,05$).

Слично нашем истраживању, *Wahbi Abdalhakim et al.* на узорку од 150 пацијената показали су значајну корелацију BMI и AHI и доказали да како расте BMI у узорку тако се повећава степен тежине болести тј. AHI. Важно је напоменути да када су испитивали полове појединачно, код особа женског пола није нађена корелација између ESS и AHI. Ова корелација нађена је само код мушкараца и на укупном узорку (152).

Преваленца гојазности међу пацијентима са OSA се разликује од студије до студије. Претрагом литературе једна од најнижих стопа гојазности међу пацијентима забележена је у Бразилу и била је 34% (147). У једном истраживању у Канади које је спроведено на 233 пацијента преваленца гојазности код OSA пацијената износила је 49,4%. Преваленција тешке OSA била је више од два пута већа код мушкараца него код жена. Већи BMI је био удружен са тежим обликом OSA без обзира на пол (153).

У Бејруту, у Либану је спроведена ретроспективна студија у трајању од седам година, узорак су претежно чинили мушкарци (76,3%), при чему су жене оболеле од OSA у просеку биле старије од мушкараца. Проценат гојазних ($BMI=30-39.9 \text{ kg/m}^2$) или морбидно гојазних ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) пацијената био је 66%. при чему се дистрибуција

класа индекса телесне масе значајно разликовала међу половима, што је у супротности са резултатима нашег истраживања. Проценат пацијената са OSA који су гојазни био је преко два пута већи него у општој популацији. Жене су биле гојазније него мушкарци. Најчешћи коморбидитети били су хипертензија (49,3%), дислипидемија (42,6%) и гастроезофагеални рефлукс (43,2%) (154).

Још пре 2 деценије *Gami et al.* су показали резултате где је око 70% особа са OSA било гојазно и да је преваленца OSA код мушкараца и жена са гојазношћу била 40% (63).

У студији ретроспективног типа у коју је иницијално било укључено 1 242 пацијента имала је за циљ да утврди разлике према полу међу пацијентима са OSA. За разлику од других студија аутори су овде показали да није било статистички значајне разлике међу половима у BMI, што је у складу са нашим резултатима. Са повећањем старости и BMI, све полне разлике постају мање значајне (151).

Према Бавено класификацији највећи број пацијента са OSA у нашем истраживању припадао је категорији D и C. С обзиром да је један од укључујућих критеријума за спроведено истраживање био $АHI \geq 15$ то је било и очекивано. Најучесталије пратеће поремећаје здравља OSA, повишен крвни притисак, дијабетес мелитус тип 2 и гојазност имало је 95,2% пацијената у нашем узорку. Само по један коморбидитет имало је 23 % пацијената, и то само хипертензију 11,5% и гојазност 11,5% пацијената.

У студији *Tao et al.* аутори су поредили две групе OSA пацијената од којих је 387 њих имало НТА а 721 их је било укључено у студију без НТА. Група пацијената која је имала НТА имала је следеће карактеристике: били су старији, имали вићи BMI, ESS, већа је била учесталост ноћног мокрења, дијабетес мелитуса, коронарне болести срца и цереброваскуларне болести (138).

Опсервирани подаци нашег истраживања показују да је висока учесталост дислипидемије, холестерол $\geq 5\text{mmol/l}$ забележен је код 67,3%, а триглицериди $\geq 1,7\text{mmol/l}$ код половине пацијената код којих је урађена анализа.

У нашем истраживању, дистрибуција вредности CRP и фибриногена у референтним границама и изван њих, сличне су у терапијској и контролној групи.

Слично нашим резултатима, група аутора на малом узорку пацијената (укупно 64 пацијента) у Саудијској Арабији су показали да нема статистички значајне разлике у нивоима CRP-а и фибриногена између терапијске групе и групе пацијента која није третирана CPAP-ом а имала је индикацију. Такође, након месец дана употребе CPAP-а нивои CRP-а су били значајно виши у групи здраве контроле. Терапија CPAP-ом није била удружена са статистички значајним разликама у нивоу CRP-а (155).

Студија која је спроведена у Измиру, у Турској укључила је 125 новодијагностикованих пацијената са $АHI \geq 15$ и 82 контроле, пацијенте који немају OSA ($АHI < 5$). У овој студији резултати показују да су нивои фибриногена у плазми значајно виши у групи OSAS пацијената него у контролној групи (156).

У студији случај-контрола која је спроведена у Индији, на 50 пацијената и 40 контрола (пацијенти или запослени) који су мечовани по годинама старости и тежини болести пацијенти су били подељени у две групе. Прву групу чинили су пацијенти са благим обликом болести ($АHI 5-15/h$) док су другу групу чинили пацијенти са умереним до тешким обликом OSA ($АHI > 15/h$). ESS и $АHI$ су били значајно виши у групи пацијената са умереним до тешким обликом болести. У овој студији вредности CRP-а

су биле значајно више код пацијената са OSA али треба нагласити да је већина пацијената укључених у студију била гојазна а да веза између гојазности и вредности CRP-а није испитивана (157).

Још пре скоро 2 деценије, аутори су на узорку од 110 пацијената испитивали нивое CRP и хомоцистеина. Учесници у студији су били подељени у три групе према вредностима АHI: они који немају OSA ($AHI \leq 5$ -прва група); они са OSA благог до умереног степена ($AHI > 5 \leq 30$ -група 2), групу пацијената са тешком OSA ($AHI > 30$ -група три) и група пацијената са тешком OSA који су били баш гојазни. Прва група се састојала од 22 пацијента, здраве контроле, који су изабрани из опште популације. Још тада су аутори овог рада доказали да CRP и хомоцистеин нису удружени са тежином OSAS код мушкараца али да је CRP независно удружен са гојазношћу. Нивои CRP су били слични у све три групе али највиши, значајно виши у четвртој групи (158). Од значаја је напоменути да смо ми у истраживању имали искључиво пацијенте са умереном и тешком OSA, да нисмо имали контролну групу здравих пацијената већ се контролна група састојала од пацијента са OSA, дакле оних који су имали индикацију али из неког разлога нису користили CPAP апарат.

Студија турских аутора спроведена на 40 пацијената указује на значај одређивања хематолошких параметара (Le, Ne, лимфоцити, хемоглобин (Hgb), хематокрит (Hct), тромбоцити, средњи волумен тромбоцита (*mean platelet volume-MPV*), PDW, просечна запремина еритроцита (*mean cell volume-MCV*), N/L,P/L,CRP и фибриноген) приликом приступа OSAS пацијентима и њиховог праћења после започињања терапије CPAP-ом. Након три месеца праћења ових пацијената који су били комплијантни CPAP апарату, примећен је значајан пад вредности хематолошких параметара у односу на почетне вредности (159).

На узорку од 400 пацијената, у студији која је реализована у Анкари, Турској на 308 испитаника код којих је постављена дијагноза OSA и 92 пацијента без OSA, спроведено је истраживање ретроспективног типа а полицитемија је регистрована у 16 случајева (5,2%). Разлике између испитиваних група биле су значајне за Hgb, Hct, RDW-CV, MCV и седиментацију (*erythrocyte sedimentation rate-ESR*) у групи пацијената са тешком OSA (160).

Према BDI у нашем истраживању сваки трећи пацијент имао је благи поремећај расположења. Према HADSD депресивни поремећај имало је 16,3% пацијената. Према HADSA анксиозни поремећај имало је 12,5% пацијената. Учесталост поремећаја расположења одређивана помоћу BDI и HADSD, слична је код мушкараца и жена ($p > 0,05$). Ово је у супротности са студијама чији резултати наводе да је депресија код пацијената са OSA учесталија код особа женског пола (44,52). Међутим, овде је од значаја напоменути да је у нашем узорку испитаника, заступљеност пацијената са умереном и озбиљном депресијом идентична код мушкараца и жена.

Фактори који предвиђају настанак депресивних поремећаја код пацијената са OSA су старост, пол, индекс телесне масе, хипертензија, ноктурија, поремећен сан и поспаност током дана (161).

У студији у којој су искоришћени пацијенти из националног регистра у Кореји, пацијенти са OSA имали су 2,04 пута већи ризик да развију афективне поремећаје у односу на пацијенте у контролној групи, оне без OSA. У студију је било укључено 197 пацијената са OSA и 788 пацијената у контролној групи. Аутори су дошли до резултата да је инциденца афективних поремећаја (анксиозности и депресије) била значајно већа

у групи пацијената са OSA него у контролној групи; да је учесталост депресивних и анксиозних поремећаја у OSA групи износила 28,3% односно 34.61%. Када су се групе прилагодиле, могућност за развој новог депресивног или анксиозног поремећаја код особа са OSA у току деветогодишњег праћења је 2.90 односно 1.75 пута већа код ових пацијената (162).

Једна од студија која је показала повећану преваленцију анксиозности и депресије код пацијената са OSA је и студија спроведена у Индији где су аутори искључили пацијенте са ноћном суплементацијом кисеоника, оне који су имали нестабилне кардиопулмоналне, неуролошке или психијатријске болести, оне који су имали хируршку интервенцију горњих дисајних путева, који су користили терапију позитивним притиском или оралне апарате. Од укупног броја пацијената (n=182) који су подвргнути полисомнографији, њих 85 је имало психијатријске поремећаје (46,7%). Депресију је имало 25,8% (47 пацијената), а анксиозни поремећај 11,5% (163).

Истраживање које је спроведено у Тунису у периоду од 2014. до 2016. године обухватило је осамдесет новодијагностикованих пацијената са OSA од којих је 28 односно 35% било мушкараца. У овој студији пресека, симптоми депресије су били присутни код 28 (35%) од укупног броја пацијената док је симптоме анксиозности имало 35 пацијената (43,8%) (164). Одреднице депресивног и анксиозног расположења биле су женски пол и поремећај либида (164).

У студији која је спроведена у Канади, Торонту прикупљани су подаци пацијената из урбане и руралне средине (у периоду од 6 година и у периоду од 4 године). Примарни циљ ове студије је био да се испрати време од полисомнографије (постављања дијагнозе OSA) до појаве следеће хоспитализације која је резултат депресије. Од укупно 10 149 пацијената који су били укључени у студију, 7 536 (74,3%) имало је дијагнозу депресије пре спровођења полисомнографије а само 2,8% пацијената хоспитализовано је због дијагнозе депресије пре спровођења студије спавања. Пацијенти који су имали основну дијагнозу депресије чешће су били женског пола, активни пушачи, они који злоупотребљавају алкохол, који имају ниже приходе, незапослени и они са већим бројем коморбидитета (165).

Пацијенти који су били хоспитализовани у акутну психијатријску јединицу Медицинског центра Америчког универзитета у Бејруту, Либан, у периоду од две године претежно су били женског пола (56,6%). Најчешћа дијагноза на пријему ових пацијената била је депресија са уделом од 44,0%. За процену ризика апнее у сну коришћен је Берлински упитник и утврђено је да је 39,5% учесника у овој студији имало висок ризик од OSA. Ово јасно указује на већу преваленцу за OSA у односу на општу популацију (108).

У студији која је спроведена у Јапану а којом су ретроспективно испитивали полисомнографске извештаје код 264 пацијента са психијатријским поремећајима дошло се до резултата да је више од пола пацијената са великим депресивним поремећајем (62%) имало OSA. Такође, у истој овој студији у групи психијатријских пацијената који имају OSA доказано је да 62% њих има умерено тежак или тежак облик болести без обзира да ли су имали изражене симптоме или не. Субјективни симптоми као ни хркање нису предвидели присуство OSA тако да је полисомнографско испитивање неопходно како би се у овој групи пацијената открио поремећај дисања у току спавања (166).

У једној таквој студији која је спроведена на тридесет и два пацијента која су примљена са поремећајем расположења на психијатријско одељење двадесет три особе је имало велики депресивни поремећај а још 9 особа је имало биполарни поремећај.

Дијагностички критеријуми за OSA пронађени су у 50% узорка и то код 88% мушкараца и 33% жена (167).

У студији пресека коришћени су подаци 94 пацијента са депресијом отпорном на лечење који раније нису испитивани у погледу поремећаја дисања у току спавања. Студија је спроведена у Канади код пацијената који нису одреаговали на два или више антидепресива и показује јако високу преваленцу од чак 79% недијагностиковане OSA у групи пацијената са депресијом отпорном на лекове. Узорак испитиваних је чинило 73% жена и највећи број пацијената у тренутној депресивној фази. Студијом је доказано да жене углавном имају касни почетак болести и да се тежина OSA повећава код жена преко 55 година (168).

У студији *Shoib S et al.* 93,6% пацијената са депресијом имало је OSA. Прегледани су здравствени картони 182 пацијента, 47 њих је имало депресивни поремећај а од њих 47 44 је имало абнормалну полисомнографију (169).

Светска здравствена организација објашњава квалитет живота као субјективну процену нечије перцепције њихове стварности у односу на њихове циљеве посматрано кроз сочиво њихове културе и система вредности. Уобичајени аспекти квалитета живота укључују лично здравље (физичко, ментално и духовно), односе, статус образовања, радно окружење, друштвени статус, осећај сигурности, аутономију у доношењу одлука, друштвену припадност а основни проблем јесте недостатак јединствене дефиниције. Дакле, квалитет живота није могуће квантитативно измерити (170).

Квалитет живота пацијената са OSA је значајно нарушен (34,40,41). У нашем истраживању највећи број пацијената осећао је умор и потиштеност, а у физичком смислу имао је проблеме при обављању уобичајених дневних активности. Када се пореде терапијска група и контрола, пацијенти из терапијске групе чешће су осећали нелагоду и умерену потиштеност, а пацијенти из контролне групе чешће су пријавили проблем са покретљивошћу и појачаном бригом о себи. Просечна вредност визуелне скале квалитета живота на почетку истраживања била је слична у обе групе, $6,89 \pm 1,2$ у терапијској и $6,64 \pm 1,1$ у контролној групи ($p > 0,05$).

Студија која је спроведена у Немачкој, пратила је квалитет живота становништва Помераније (Немачка) и његову повезаност са OSA. Аутори су искористили податке из популационе студије здравља Помераније. Прикупљени су подаци за 4 420 њих а 1 209 пацијената је подвргнуто даљој дијагностици, ноћној полисомнографији и попуњавању упитника. У овој студији квалитет живота су процењивали на основу SHORT FORM 12 (SF-12) упитника. Пронађени су значајни резултати у погледу старости, пола и BMI и резултата менталне компоненте SF-12. На годишњем нивоу, 7% је већа шанса да се постигне виши степен озбиљности. Што се тиче степена ухрањености, свака јединица BMI повећава шансу за 15 %. Мушки пол повећава ризик од вишег АHI индекса тј тежег облика боелсти (171).

У студији пресека у којој је учествовало 793 пацијента са OSA у Кореји за процену квалитета живота аутори су користили SF-36 упитник. BDI, квалитет сна и старост су били повезани и са менталним и са физичким квалитетом живота. Фактори који утичу на квалитет живота разликују се између физичких и менталних домена квалитета живота. Управо је депресивно расположење било најснажније повезано са оба домена квалитета живота, док АHI није био повезан ни са физичким ни са менталним доменом квалитета живота. У овој студији 46,2% пацијената је имало депресивно расположење (172).

Ретко која студија је пратила и упоређивала квалитет живота ових пацијената у периоду када још нису били свесни дијагнозе са периодом када је дијагноза и званично постављена. Дакле аутори *Isidoro, S.I. et al.* су истраживали у којој мери откривање дијагнозе OSA утиче на квалитет живота везан за здравље. За процену квалитета живота коришћене су скале Индекс општег психолошког благостања (*Psychological general well-being index-PGWBI*) и кратког здравственог истраживања од 12 ставки (SF-12). Из SF-12 су изведене 2 компоненте, сажетак физичке компоненте и сажетак менталних компоненти. Квалитет живота код 297 пацијената који су завршили студију је процењен на првој посети помоћу ова 2 упитника и на другој посети, одмах након откривања дијагнозе. Поређење средњих скорова резултата упитника у времену А, са референтним вредностима, показало је лошије резултате. У времену Б, подскале PGWBI анксиозности, депресије и благостања постале су сличне референтним вредностима, док су резултати на другим подкласама и SF -12 остали лошији (173).

У студији пресека која је спроведена у Румунији, користећи Калгари индекс квалитета живота апнее у сну (*Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index- SAQLI*) на узорку од 79 испитаника, квалитет живота се побољшао у сва четири домена (дневно функционисање, социјалне интеракције, емоционално функционисање и симптоми) након 3 месеца коришћења CPAP-а (174).

Добру адхеренцу са апаратом након годину дана праћења имало је свега 30,8% пацијената у студији коју су спровели *Inoue et al.* на узорку од 711 пацијената у Јапану. Према резултатима исте судије ова група пацијената са добром адхеренцијом након годину дана праћења, имала је веће вредности АНI и ВМI на почетку истраживања (175).

Према резултатима студије која је реализована у Чешкој, у којој је 107 пацијената са OSAS праћено у периоду од 10 година, задовољавајућа адхеренца (>4 h) нађена је код 57% пацијената након годину дана праћења. Пацијенти са тежом OSAS и већом поспаности имали су бољу адхеренцу, више су се придржавали CPAP терапије. Нису пронађене статистички значајне разлике између мушкараца и жена, као ни разлике између врста маски које су пацијенти користили и друштвених статусних група (120).

У истраживању које је спроведено у Румунији од аутора *Burcea R et al.* на узорку од 94 испитаника код којих је у периоду од две године дијагностикована OSA и имали су индикацију да започну лечење CPAP-ом, фактори који су идентификовани као они који доприносе непридржавању су: оро-назална маска, лакши облици болести, низак степен образовања, висок ниво дневне поспаности, први период времена са CPAP-ом (176).

У Ирану је спроведено истраживање у којем је у обзир узето 159 здравствених картона пацијената са OSA и ретроспективном анализом се дошло до податка да 49,6% пацијената није било адхерентно CPAP терапији. У групи адхерентних пацијената већину су чинили они старије животне доби, који су имали веће десатурације кисеоника и ниже вредности ESS. Адхерентнији су били пацијенти који су имали тежи облик OSA (177).

У кохортној студији Шведских аутора *Palm A et al.* на великом узорку пацијената (20 521) након употребе CPAP-а у просеку годину дана, научници су доказали да су адхерентни пацијенти обично старији, имају тежи облик болести и нешто нижи индекс телесне масе. Они који нису били адхерентни били су у групи неударних/неожењених, били су нижег степена образовања и чешће су били страног порекла (178).

Завидно високу стопу придржавања терапији на великом узорку пацијената доказали су CISTULLI *et al.*, који су као добру адхеренцу дефинисали употреба CPAP-а од 4 сата у 70% ноћи у узастопном периоду од 30 дана у првих 90 дана терапије (179).

У нашој студији 64 пацијента су користила апарат са континуираним позитивним притиском. Њих 2/3 је имало добру комплијансу (просечно коришћење ≥ 4 сата) ($\chi^2=10,56$, $df=1$, $p<0,05$). Резултати осталих истраживања која су доступна претрази се разликују те се адхеренца са апаратом креће од доста ниске, 30,8% (174) до завидно високе од 75% (178). Већина студија показује да су адхерентнији пацијенти који имају тежи облик болести (120,177).

У нашем истраживању, резултати су показали да је добра комплијанса довела до статистички високо значајног пада просечних вредности АHI ($t=15,03$, $df=44$, $p<0,01$), BDI ($t=5,96$, $df=44$, $p<0,01$), VAS ($t=-7,68$, $df=44$, $p<0,01$) и HADSD ($Z=-4,52$, $p<0,01$) и HADSA ($Z=-3,95$, $p<0,01$).

На крају истраживања, после годину дана коришћења CPAP-а просечна вредност АHI и Бекове скале депресивности биле су веће код пацијената са лошом комплијансом односно оних пацијената које сматрамо некомпљантним (користили су апарат мање од 80% времена, краће од 4 сата у току ноћи). Такође, просечне вредности Болничких скала депресије и анксиозности биле су веће код пацијената са лошом комплијансом.

У студији која је спроведена у Данској и која је анализом обухватила 1 174 пацијента, аутори су анализирали ефекте CPAP-а и факторе који утичу на одржавање резидуалне дневне поспаности. Закључак ове студије је да су пацијенти који су се придржавали терапије CPAP-ом имали 38,2% мању вероватноћу да ће имати резидуалну дневну поспаност у поређењу са онима који су били у групи неадхерентних (180).

У Норвешкој болници на 468 пацијената са OSA који су користили CPAP, истраживачи су пратили његов ефекат након 20 недеља од почетка примене. Дошло је до значајног смањења резултата анксиозности и депресије у односу на почетне вредности. Смањење скорова депресије доказано је само у групи пацијената који су били адхерентни, док смањење скорова за анксиозност није зависило од придржавања CPAP-у (181).

У нашем истраживању, у терапијској групи, након годину дана употребе апарата са континуираним позитивним притиском ваздуха просечна вредност АHI статистички значајно је опала ($t=19,4$, $df=78$, $p<0,01$). Просечна вредност BDI скале код пацијената који су користили CPAP апарат годину дана, пала је за дупло, са $10,11 \pm 7,3$ на $5,31 \pm 3$ ($t=6,9$, $df=70$, $p<0,01$), а средња вредност VAS порасла је са $6,88 \pm 1,2$ на $7,91 \pm 0,6$ ($t=-8,44$, $df=65$, $p<0,01$). Код пацијената који користе апарата запажа се значајан пад просечне вредности HADSD ($1,77 \pm 0,7$ на $1,04 \pm 0,2$, $Z=-5,7$, $p<0,01$), као и пад средње вредности HADSA ($1,56 \pm 0,7$ на $1,04 \pm 0,2$, $Z=-4,73$, $p<0,01$).

Студија која је спроведена у Норвешкој на узорку од 442 пацијента са дијагнозом OSA а након 20 недеља је вршена процена несанице Бергенском скалом несанице (*Bergen Insomnia Scale-BIS*). Резултати су показали значајан пад BIS скорa у односу на почетне вредности са већим смањењем у групи адхерентних пацијената. Удео пацијената са хроничном несаницом је смањен са 51,1% на 33,0% након периода праћења (182).

Студија која је пратила 2 410 пацијената са коегзистирајућом умереном или тешком OSA и дијагностикованом неком од кардиоваскуларних болести, насумично су распоређени у групу која користи CPAP апарат и ону групу која га није користила.

Праћен је ефекат СРАР-а на депресију и анксиозност у периоду од 3,7 година. Резултати ове студије показују да терапија СРАР-ом смањује симптоме депресије у року од неколико месеци коришћења терпије али ова студија није показала да третман СРАР-ом даје јасну клиничку корист за симптоме анксиозности (183). Резултати ове студије су у супротности са нашим истраживањем јер употреба СРАР на нашем узорку након годину дана праћења дала је ниже скорове HADSD и HADSA.

На нашем узорку испитаника, пацијенти који имају благи поремећај расположења према BDI, $\frac{3}{4}$ њих су пацијенти који имају тежак облик основне болести ($ANI \geq 30$). У категорији испитаника који имају умерену депресивност 66,7% њих је са тешком OSA ($ANI \geq 30$), а 33,3% са умерено тешким обликом OSA (ANI -15-29). Озбиљна депресивност дијагностикована је код 2 пацијента и оба су имала тежак облик OSA. Ови резултати су у складу са претходним који кажу да степен депресивности зависи од степена тежине OSA.

Такође, наш узорак се састоји доминантно од испитаника мушког пола ($n=77$) тако да је и однос међу половима код особа са депресивним симптомима у нашој студији у корист мушкараца. Међутим, заступљеност пацијената са умереном и озбиљном депресијом идентична је код мушкараца и жена.

Горе наведене студије су све спроведене на значајно већем узорку пацијената, него што је то случај код нас. Дакле, наш узорак пацијената који је очигледно барем неколико пута мањи може бити један од узрока оваквог резултата тј неиспољене статистички значајне разлике међу половима у погледу присутних коморбидитета.

ЗАКЉУЧАК

6. ЗАКЉУЧАК

- Тежи облик болести, већи апнеа-хипопнеа индекс имају особе мушког пола, пушачи и гојазни пацијенти.
- Пре коришћења CPAP апарата, на основу Бекове скале депресивности, сваки трећи пацијент има благи депресивни поремећај.
- Након годину дана праћења пацијената са OSA који су лечени CPAP апаратом, на основу Бекове скале депресивности, опада број оних са благим поремећајем расположења (са 34,6% на 18,8%), са благим до умереним депресивним поремећајем (са 11,5% на 5,2%) и са умереним депресивним поремећајем (са 5,8% на 1%).
- Након годину дана лечења са CPAP апаратом није било пацијената са озбиљним депресивним поремећајем, док су на почетку истраживања била два таква пацијента.
- Према HADSD, депресивни поремећај имало је 16,3% пацијената, док је анксиозни поремећај имало 12,5% пацијената (HADSА).
- Поређење депресивних и анксиозних поремећаја као и квалитета живота, пре терапије CPAP и након 12 месеци лечења, кроз анализу основних примењених скала, указује на статистички значајне промене.
- Након 12 месеци праћења, на крају истраживања у терапијској групи (групи пацијената која је користила CPAP) забележен је значајан пад вредности апнеа-хипопнеа индекса (10х), Бекове скале депресивности (2х), HADSD и HADSА, уз пораст вредности визуелне скале везане за квалитет живота.
- У контролној групи пацијената (групи која је имала индикације али није користила CPAP) забележен је само пад просечних вредности HADSD и визуелне скале.
- Употребом EQ-5D упитника, у моменту укључивања пацијената у студију, највећи број пацијената осећао је умор и потиштеност, а у физичком смислу имао је проблеме при обављању уобичајених активности.
- Квалитет живота пацијената процењен EQ-5D упитником се значајно разликује између терапијске и контролне групе.
- Добра комплијанса (80% коришћење CPAP-а, дуже од 4 сата у току ноћи) забележена је код 66% пацијената.
- Комплијантни пацијенти имају значајно већи пад просечних вредности апнеа-хипопнеа индекса, Бекове скале депресивности, визуелне скале, HADSD и HADSА.
- Примена апарата са континуираним позитивним притиском ваздуха (CPAP), посебно у групи комплијантних пацијената, доводи до смањене учесталости симптома депресије и анксиозности и побољшања квалитета живота код пацијената са средње тешком и тешком опструктивном *sleep* апнеом ($AHI \geq 15$).
- Резултати нашег истраживања треба да усмере пажњу свим клиничарима на значајну учесталост депресивних и анксиозних поремећаја у групи пацијената са опструктивном *sleep* апнеом.

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of Sleep. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>
2. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, et al. Physiology, Sleep Stages. [Updated 2024 Jan 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
3. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? Sleep. 2014;37(1):9-17.
4. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. Med Clin North Am. 2015 Mar; 99(2): 431-9. doi: 10.1016/j.mcna.2014.11.013. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25700593; PMCID: PMC4406253.
5. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. 1976;27:465-84. doi: 10.1146/annurev.me.27.020176.002341. PMID: 180875.
6. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
7. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, Randerath W, Schiza S, Verbraecken J, Arnardottir ES. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. J Sleep Res. 2020 Aug; 29(4):e13066. doi: 10.1111/jsr.13066. Epub 2020 May 14. PMID: 32406974.
8. Mohammadi A, Sutherland K, Cistulli PA. Sleep disordered breathing: management update. Intern Med J. 2017 Nov; 47(11): 1241-1247. doi: 10.1111/imj.13606. PMID: 29105265.
9. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. [Updated 2022 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/>
10. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. CMAJ. 2017 Dec 4;189(48):E1481-E1488. doi: 10.1503/cmaj.170296. PMID: 29203617; PMCID: PMC5714700.
11. Escourrou P, Grote L, Penzel T, McNicholas WT, Verbraecken J, Tkacova R, Riha RL, Hedner J. ESADA Study Group. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. J Sleep Res. 2015 Dec; 24(6):730-8. doi: 10.1111/jsr.12318. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26511017).
12. Rana AM, Sankari A. Central Sleep Apnea. 2023 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 35201727.
13. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. J Thorac Dis. 2015 Aug; 7(8):1273-85. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.10. PMID: 26380756; PMCID: PMC4561264.
14. Antoine MH, Sankari A, Bollu PC. Obesity-Hypoventilation Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29493925.
15. Ghimire P, Sankari A, Kaul P. Pickwickian Syndrome. [Updated 2024 Feb 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542216/>
16. Randerath WJ, Herkenrath S, Tremel M, Grote L, Hedner J, Bonsignore MR, Pépin JL, Ryan S, Schiza S, Verbraecken J, McNicholas WT, Pataka A, Sliwinski P, Basoglu ÖK. Evaluation of a multicomponent grading system for obstructive sleep apnoea: the

- Baveno classification. *ERJ Open Res.* 2021 Mar 1; 7(1): 00928-2020. doi: 10.1183/23120541.00928-2020. PMID: 33681346; PMCID: PMC7917384.
17. Kopitovic I, Trajanovic N, Prodic S, Drvenica MJ, Ilic M, Kuruc V, Kojicic M. The Serbian version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.* 2011 Dec;15(4):775-80.
 18. Rapoport DM. POINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? Yes. *Chest.* 2016 Jan;149(1):14-6. doi: 10.1378/chest.15-1319. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26181884.
 19. Soori R, Baikunje N, D'sa I, Bhushan N, Nagabhushana B, Hosmane GB. Pitfalls of AHI system of severity grading in obstructive sleep apnoea. *Sleep Sci.* 2022 Jan-Mar;15(Spec 1):285-288. doi: 10.5935/1984-0063.20220001. PMID: 35273779; PMCID: PMC8889969.
 20. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L, Hedner J, Kohler M, Martinez-Garcia MA, Mihaicuta S, Montserrat J, Pepin JL, Pevernagie D, Pizza F, Polo O, Riha R, Ryan S, Verbraecken J, McNicholas WT. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an *ad hoc* working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. *Eur Respir J.* 2018 Sep 16;52(3):1702616. doi: 10.1183/13993003.02616-2017. PMID: 29853491.
 21. Punjabi NM. COUNTERPOINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? No. *Chest.* 2016 Jan;149(1):16-9. doi: 10.1378/chest.14-2261. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26182150.
 22. Fernandes ER, Pires GN, Andersen ML, Tufik S, Rosa DS. Oxygen saturation as a predictor of inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2022 Dec; 26(4):1613-1620. doi: 10.1007/s11325-021-02521-x. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34792741.
 23. Popević M, Milovanović A. Sindrom opstruktivne apneje u spavanju - uticaj na prekomernu pospanost u vožnji i saobraćajni traumatizam. *Engrami.* 2014;36(1-2):77-90.
 24. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):136-43. doi: 10.1513/pats.200709-155MG. PMID: 18250205; PMCID: PMC2645248.. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
 25. Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology.* 2020 Jul; 25(7): 690-702. doi: 10.1111/resp.13838. Epub 2020 May 21. PMID: 32436658
 26. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019 Aug; 7(8): 687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31300334; PMCID: PMC7007763.
 27. Malhotra A, Heinzer R, Morrell MJ, Penzel T, Pepin J-L, Valentine K, Nunez C, Benjafield A. European prevalence of OSA in adults: Estimation using currently available data. *Eur Respir J.* 2018;52. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.OA4961.
 28. Balagny P, Vidal-Petiot E, Renuy A, Matta J, Frija-Masson J, Steg PG, Goldberg M, Zins M, d'Ortho MP, Wiernik E. Prevalence, treatment and determinants of obstructive sleep apnoea and its symptoms in a population-based French cohort. *ERJ Open Res.* 2023 May 15; 9(3):00053-2023. doi: 10.1183/23120541.00053-2023. PMID: 37228279; PMCID: PMC10204811.
 29. Ministero Della Salute—Segretariato Generale Ufficio III Ex DCOM Direzione Generale Della Prevenzione Sanitaria. Linee Guida Nazionali Per La Prevenzione Ed Il Trattamento Odontoiatrico Della Sindrome Delle Apnee Ostruttive Nel Sonno (OSAS)

- [(accessed on 20 March2023)]; 2014 Available online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2307_allegato.pdf
30. Cunningham J, Hunter M, Budgeon C, Murray K, Knuiman M, Hui J, Hillman D, Singh B, James A. The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: the Busselton Healthy Ageing Study. *J Clin Sleep Med*. 2021 Oct 1;17(10):2029-2039. doi: 10.5664/jcsm.9378. PMID: 34606440; PMCID: PMC8494083.
 31. McNicholas WT, Korkalainen H. Translation of obstructive sleep apnea pathophysiology and phenotypes to personalized treatment: a narrative review. *Front Neurol*. 2023 Aug 24; 14:1239016. doi: 10.3389/fneur.2023.1239016. PMID: 37693751; PMCID: PMC10483231.
 32. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, Yue H, Yin Q. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 May 25;8(1):218. doi: 10.1038/s41392-023-01496-3. PMID: 37230968; PMCID: PMC10211313.
 33. McNicholas WT, Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. *J Sleep Res*. 2022 Aug;31(4):e13616. doi: 10.1111/jsr.13616. Epub 2022 May 24. PMID: 35609941; PMCID: PMC9539471.
 34. Morsy NE, Farrag NS, Zaki NFW, Badawy AY, Abdelhafez SA, El-Gilany AH, El Shafey MM, Pandi-Perumal SR, Spence DW, BaHammam AS. Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications. *Rev Environ Health*. 2019 Jun 26;34(2):153-169. doi: 10.1515/reveh-2018-0068. PMID: 31085749.
 35. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jun; 153(6 Pt 1): 1880-7. doi: 10.1164/ajrccm.153.6.8665050. PMID: 8665050.
 36. Gabryelska A, Szmyd B, Szemraj J, Stawski R, Sochal M, Białasiewicz P. Patients with obstructive sleep apnea present with chronic upregulation of serum HIF-1 α protein. *J Clin Sleep Med*. 2020 Oct 15;16(10):1761-1768. doi: 10.5664/jcsm.8682. PMID: 32663129; PMCID: PMC7954009.
 37. Fiedorczuk P, Stróżyński A, Olszewska E. Is the Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Associated With Cardiovascular Complications?-Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Nov 20;9(11):3734. doi: 10.3390/jcm9113734. PMID: 33233796; PMCID: PMC7699884.
 38. Pau MC, Zinellu A, Mangoni AA, Paliogiannis P, Lacana MR, Fois SS, Mellino S, Fois AG, Carru C, Zinellu E, Pirina P. Evaluation of Inflammation and Oxidative Stress Markers in Patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA). *J Clin Med*. 2023 Jun 8; 12(12): 3935. doi: 10.3390/jcm12123935. PMID: 37373630; PMCID: PMC10298900.
 39. Yi M, Zhao W, Tan Y, Fei Q, Liu K, Chen Z, Zhang Y. The causal relationships between obstructive sleep apnea and elevated CRP and TNF- α protein levels. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1578-1589. doi: 10.1080/07853890.2022.2081873. PMID: 35652886; PMCID: PMC9176672.
 40. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*. 2016 Jun 1;39(6):1211-8. doi: 10.5665/sleep.5834. PMID: 26951401; PMCID: PMC4863208.
 41. Schwartz JR, Roth T, Hirshkowitz M, Wright KP. Recognition and management of excessive sleepiness in the primary care setting. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(5):197-204. doi: 10.4088/PCC.07r00545. PMID: 19956456; PMCID: PMC2781030.

42. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. *Mayo Clin Proc.* 2021 May;96(5):1288-1301. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.033. Epub 2021 Apr 9. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2021 Oct;96(10):2729. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.08.002. PMID: 33840518.
43. Geer JH, Hilbert J. Gender Issues in Obstructive Sleep Apnea. *Yale J Biol Med.* 2021 Sep 30;94(3):487-496. PMID: 34602886; PMCID: PMC8461585.
44. Romero-Peralta S, García-Rio F, Resano Barrio P, Izquierdo Alonso JL, Viejo-Ayuso ME, Mediano San Andrés R, Silgado Martínez L, Álvarez Balado L, Naval JC, Fernández Francés J, Mediano O. Defining the Profile of Obstructive Sleep Apnea in Women Compared to Men. *J Womens Health (Larchmt).* 2022 Dec;31(12):1782-1790. doi: 10.1089/jwh.2021.0659. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36166468.
45. Thurnheer R, Wraith PK, Douglas NJ. Influence of age and gender on upper airway resistance in NREM and REM sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2001 Mar;90(3):981-8. doi: 10.1152/jappl.2001.90.3.981. PMID: 11181609.
46. Edwards BA, Jordan AS, Schmickl CN, Owens RL. POINT:: Are OSA Phenotypes Clinically Useful? Yes. *Chest.* 2023 Jan;163(1):25-28. doi: 10.1016/j.chest.2022.08.2235. PMID: 36628670.
47. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, Benediktsdóttir B, Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J.* 2014 Dec; 44(6):1600-7. doi: 10.1183/09031936.00032314. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25186268; PMCID: PMC6675398.
48. Kim J, Keenan BT, Lim DC, Lee SK, Pack AI, Shin C. Symptom-Based Subgroups of Koreans With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018 Mar 15;14(3):437-443. doi: 10.5664/jcsm.6994. PMID: 29510793; PMCID: PMC5837845.
49. Zinchuk A, Yaggi HK. Phenotypic Subtypes of OSA: A Challenge and Opportunity for Precision Medicine. *Chest.* 2020 Feb; 157(2): 403-420. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.002. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31539538; PMCID: PMC7005379.
50. Malhotra A, Mesarwi O, Pepin JL, Owens RL. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 Nov; 26(6):609-614. doi: 10.1097/MCP.0000000000000724. PMID: 32890019; PMCID: PMC7544644.
51. Bonsignore MR, Baiaumont P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med.* 2019 Feb 14; 14: 8. doi: 10.1186/s40248-019-0172-9. PMID: 30809382; PMCID: PMC6374907.
52. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1162-9. doi: 10.1183/13993003.01618-2015. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26797029.
53. Tveit RL, Lehmann S, Bjorvatn B. Prevalence of several somatic diseases depends on the presence and severity of obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2018 Feb 23;13(2):e0192671. doi: 10.1371/journal.pone.0192671. PMID: 29474482; PMCID: PMC5825017.
54. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med.* 1976 Dec;85(6):714-9. doi: 10.7326/0003-4819-85-6-714. PMID: 999107.
55. Schneider G. Obstructive Sleep Apnea - Influence on the Cardiovascular System and Cognition. *Laryngorhinootologie.* 2023 May; 102 (S 01): S101-S114. doi: 10.1055/a-1963-9957. Epub 2023 May 2. PMID: 37130534; PMCID: PMC10184569.

56. Sawatari H, Chishaki A, Ando SI. The Epidemiology of Sleep Disordered Breathing and Hypertension in Various Populations. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12(1):12-7. doi: 10.2174/1573402112666160114093307. PMID: 26778203.
57. Bangash A, Wajid F, Poolacherla R, Mim FK, Rutkofsky IH. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: A Review of the Relationship and Pathogenic Association. *Cureus.* 2020 May 22; 12(5):e8241. doi: 10.7759/cureus.8241. PMID: 32582500; PMCID: PMC7306640.
58. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2018 Aug 21; 10:229-242. doi: 10.2147/NSS.S148543. PMID: 30174467; PMCID: PMC6109653.
59. Alterki A, Abu-Farha M, Al Shawaf E, Al-Mulla F, Abubaker J. Investigating the Relationship between Obstructive Sleep Apnoea, Inflammation and Cardio-Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 6;24(7):6807. doi: 10.3390/ijms24076807. PMID: 37047780; PMCID: PMC10095553.
60. Dosman JA, Karunanayake CP, Fenton M, Ramsden VR, Seesequasis J, Skomro R, Kirychuk S, Rennie DC, McMullin K, Russell BP, Koehncke N, Abonyi S, King M, Pahwa P. Obesity, Sex, Snoring and Severity of OSA in a First Nation Community in Saskatchewan, Canada. *Clocks Sleep.* 2022 Feb 24;4(1):100-113. doi: 10.3390/clockssleep4010011. PMID: 35323165; PMCID: PMC8947446.
61. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008 Feb;31 Suppl 2(7):S303-9. doi: 10.2337/dc08-s272. PMID: 18227501; PMCID: PMC2453667.
62. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342. Epub 2013 Apr 14. PMID: 23589584; PMCID: PMC3639722.
63. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Dec;32(4):869-94. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00069-0. PMID: 14711066.
64. Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, Torigian DA, Williams N, Pack AI, Schwab RJ. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 15;201(6):718-727. doi: 10.1164/rccm.201903-0692OC. PMID: 31918559; PMCID: PMC7068828.
65. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 Sep; 7(9): E298-310. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.13. PMID: 26543619; PMCID: PMC4598518.
66. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwaliski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Nov;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27663299.
67. Marulanda-Londoño E, Chaturvedi S. The Interplay between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *Front Neurol.* 2017 Dec 11;8:668. doi: 10.3389/fneur.2017.00668. PMID: 29312113; PMCID: PMC5732262.

68. Saleeb-Mousa J, Nathanael D, Coney AM, Kalla M, Brain KL, Holmes AP. Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnoea. *Cells*. 2023 Jun 19;12(12):1661. doi: 10.3390/cells12121661. PMID: 37371131; PMCID: PMC10297089.
69. Abumuamar AM, Dorian P, Newman D, Shapiro CM. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018 May;41(5):601-607. doi: 10.1002/clc.22933. Epub 2018 May 10. PMID: 29745973; PMCID: PMC6489882.
70. Zayed NE, Abbas A, Awad MS. Predictors of atrial fibrillation among patients with obstructive sleep apnea. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2020 Jul-Sep;69(3):579-584. doi: 10.4103/ejcdt.ejcdt_194_19.
71. Geovanini GR, Lorenzi-Filho G. Cardiac rhythm disorders in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018 Dec; 10(Suppl 34): S4221-S4230. doi: 10.21037/jtd.2018.12.63. PMID: 30687538; PMCID: PMC6321897.
72. Akset M, Poppe KG, Kleynen P, Bold I, Bruyneel M. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: A bidirectional relationship. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Jan; 98(1):3-13. doi: 10.1111/cen.14685. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35182448.
73. Li M, Li X, Lu Y. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology*. 2018 Jul 1;159(7):2670-2675. doi: 10.1210/en.2018-00248. PMID: 29788220.
74. Tahrani AA. Obstructive sleep apnoea in diabetes: Does it matter? *Diabetes Vasc Dis Res*. 2017;14(5):454-462. doi: 10.1177/1479164117714397.
75. Tahrani A. Obstructive sleep apnoea and vascular disease in patients with type 2 diabetes. *Eur Endocrinol*. 2015; 11:81-89
76. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Statement on Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation; 2008.
77. Subramanian A, Adderley NJ, Tracy A, Taverner T, Hanif W, Toulis KA, Thomas GN, Tahrani AA, Nirantharakumar K. Risk of Incident Obstructive Sleep Apnea Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 May; 42(5): 954-963. doi: 10.2337/dc18-2004. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30862657.
78. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C, Jean-Louis G. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 2014 Mar; 18(1):13-8. doi: 10.1007/s11325-012-0760-9. Epub 2012 Aug 18. PMID: 22903801; PMCID: PMC4805366.
79. Chou YT, Chuang LP, Li HY, Fu JY, Lin SW, Yang CT, Chen NH. Hyperlipidaemia in patients with sleep-related breathing disorders: prevalence & risk factors. *Indian J Med Res*. 2010 Feb;131:121-5. PMID: 20308737.
80. Tang H, Zhou Q, Zheng F, Wu T, Tang YD, Jiang J. The Causal Effects of Lipid Profiles on Sleep Apnea. *Front Nutr*. 2022 Jun 21;9:910690. doi: 10.3389/fnut.2022.910690. PMID: 35799595; PMCID: PMC9253611.
81. Bajpai J, Pradhan A, Bajaj D, Verma AK, Kant S, Pandey AK, Sethi R, Dubey A. Prevalence of dyslipidaemia in OSA patients at a tertiary care center. *Am J Cardiovasc Dis*. 2023 Feb 15; 13(1): 1-9. PMID: 36938517; PMCID: PMC10017921.
82. Kim DH, Kim B, Han K, Kim SW. The relationship between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2021 Apr 22;11(1):8751. doi: 10.1038/s41598-021-88233-4. PMID: 33888816; PMCID: PMC8062463.
83. Lal C, Ayappa I, Ayas N, Beaudin AE, Hoyos C, Kushida CA, Kaminska M, Mullins A, Naismith SL, Osorio RS, Phillips CL, Parekh A, Stone KL, Turner AD, Varga AW. The Link between Obstructive Sleep Apnea and Neurocognitive Impairment: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2022

- Aug;19(8):1245-1256. doi: 10.1513/AnnalsATS.202205-380ST. PMID: 35913462; PMCID: PMC9353960.
84. Liu X, Ma Y, Ouyang R, Zeng Z, Zhan Z, Lu H, Cui Y, Dai Z, Luo L, He C, Li H, Zong D, Chen Y. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neuroinflammation*. 2020 Aug 1;17(1):229. doi: 10.1186/s12974-020-01905-2. PMID: 32738920; PMCID: PMC7395983.
 85. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J, Wohlleber ME, Ducca EL, Koushyk V, Glodzik L, Mosconi L, Ayappa I, Rapoport DM, de Leon MJ (2015) Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology* 84, 1964–1971. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
 86. Andrade AG, Bubu OM, Varga AW, Osorio RS. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 64(s1):S255-S270. doi: 10.3233/JAD-179936. PMID: 29782319; PMCID: PMC6542637.
 87. Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, Leschziner GD, Morrell MJ, Hsiung GY, Rosenzweig I, Sepehry AA. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective. *Front Aging Neurosci*. 2016 Apr 12;8:78. doi: 10.3389/fnagi.2016.00078. PMID: 27148046; PMCID: PMC4828426.
 88. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*. 2018 Feb 12;8(1):2861. doi: 10.1038/s41598-018-21243-x. Erratum in: *Sci Rep*. 2022 Sep 1;12(1):14856. doi: 10.1038/s41598-022-19021-x. PMID: 29434331; PMCID: PMC5809481.
 89. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L,

- Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahrz S, Shepard DS, Shin H, Shivaoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859):2163-2196.
90. Grønli OK, Bramness JG, Wynn R, Høye A. Depressive symptoms in the general population: The 7th Tromsø Study. *J Affect Disord Rep*. 2022;8:100322. doi: 10.1016/j.jadr.2022.100322.
 91. Jehan S, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Kalinowski J, Myers AK, Zizi F, Rajanna MG, Jean-Louis G, McFarlane SI. Depression, Obstructive Sleep Apnea and Psychosocial Health. *Sleep Med Disord*. 2017; 1(3):00012. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29517078; PMCID: PMC5836734.
 92. Zhou B, Zhu Z, Ransom BR, Tong X. Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):103-117. doi: 10.1038/s41380-020-00930-0. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144710; PMCID: PMC7815509.
 93. Jeong H, Oh JW, Son NH, Lee S. Age and Sex Differences in the Association between Serum Vitamin E Levels and Depressive Symptoms: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients*. 2023 Apr 15;15(8):1915. doi: 10.3390/nu15081915. PMID: 37111134; PMCID: PMC10144124.
 94. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry*. 2023;30:44. doi: 10.1186/s43045-023-00315-3.
 95. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):327-35. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow. PMID: 26487813; PMCID: PMC4610617
 96. Quek TT, Tam WW, Tran BX, Zhang M, Zhang Z, Ho CS, Ho RC. The Global Prevalence of Anxiety Among Medical Students: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jul 31;16(15):2735. doi: 10.3390/ijerph16152735. PMID: 31370266; PMCID: PMC6696211.

97. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep*. 2005 Nov;28(11):1405-11. doi: 10.1093/sleep/28.11.1405. PMID: 16335330.
98. Akberzie W, Hesselbacher S, Aiyer I, Surani S, Surani ZS. The Prevalence of Anxiety and Depression Symptoms in Obstructive Sleep Apnea. *Cureus*. 2020 Oct 27; 12(10):e11203. doi: 10.7759/cureus.11203. PMID: 33269134; PMCID: PMC7704020.
99. Chen YH, Keller JK, Kang JH, Hsieh HJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med*. 2013 May 15;9(5):417-23. doi: 10.5664/jcsm.2652. PMID: 23674930; PMCID: PMC3629313.
100. Bixler EO, Gaines J, Vgontzas AN. Obstructive sleep apnoea and depression: is there an association? *Eur Respir J*. 2017 Jun 1;49(6):1700858. doi: 10.1183/13993003.00858-2017. PMID: 28572131.
101. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
102. Benca RM, Krystal A, Chepke C, Doghramji K. Recognition and Management of Obstructive Sleep Apnea in Psychiatric Practice. *J Clin Psychiatry*. 2023 Jan 23; 84(2): 22r14521. doi: 10.4088/JCP.22r14521. PMID: 36700835.
103. Ejaz SM, Khawaja IS, Bhatia S, Hurwitz TD. Obstructive sleep apnea and depression: a review. *Innov Clin Neurosci*. 2011 Aug; 8(8): 17-25. PMID: 21922066; PMCID: PMC3173758.
104. Kerner NA, Roose SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016 Jun;24(6):496-508. doi: 10.1016/j.jagp.2016.01.134. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27139243; PMCID: PMC5381386.
105. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2015 Jan 15;11(2):165-75. doi: 10.5664/jcsm.4466. PMID: 25406268; PMCID: PMC4298774.
106. Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry*. 2003 Oct;64(10):1195-200; quiz, 1274-6. doi: 10.4088/jcp.v64n1009. PMID: 14658968.
107. Bilyukov RG, Nikolov MS, Pencheva VP, Petrova DS, Georgiev OB, Mondeshki TL, Milanova VK. Cognitive Impairment and Affective Disorders in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Front Psychiatry*. 2018 Aug 7;9:357. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00357. PMID: 30131730; PMCID: PMC6091233.
108. Talih FR, Ajaltouni JJ, Tamim HM, Kobeissy FH. Risk of obstructive sleep apnea and excessive daytime sleepiness in hospitalized psychiatric patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Apr 26; 13:1193-1200. doi: 10.2147/NDT.S131311. PMID: 28490881; PMCID: PMC5414626.
109. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506. PMID: 28162150; PMCID: PMC5337595
110. Goyal M, Johnson J. Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Management. *Mo Med*. 2017 Mar-Apr;114(2):120-124. PMID: 30228558; PMCID: PMC6140019.
111. Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure

- treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nat Sci Sleep*. 2015 Apr 9;7:43-50. doi: 10.2147/NSS.S75166. PMID: 25914563; PMCID: PMC4399513.)
112. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, Fiander PM, Grunstein RR, Gurubhagavatula I, Kapur VK, Lettieri CJ, Naughton MT, Owens RL, Pepin JL, Tuomilehto H, Wilson KC; American Thoracic Society Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 15;198(6):e70-e87. doi: 10.1164/rccm.201807-1326ST. PMID: 30215551.
 113. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):862-5. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92140-1. PMID: 6112294.
 114. Pinto VL, Sharma S. Continuous Positive Airway Pressure. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29489216.
 115. Weaver TE. Don't start celebrating--CPAP adherence remains a problem. *J Clin Sleep Med*. 2013 Jun 15;9(6):551-2. doi: 10.5664/jcsm.2746. PMID: 23772187; PMCID: PMC3659374.
 116. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):173-8. doi: 10.1513/pats.200708-119MG. PMID: 18250209; PMCID: PMC2645251.
 117. Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest*. 2019 Jun; 155(6): 1272-1287. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.012. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30684472.
 118. Taranto-Montemurro L, Edwards BA, Sands SA, Marques M, Eckert DJ, White DP, et al. Desipramine Increases Genioglossus Activity and Reduces Upper Airway Collapsibility during Non-REM Sleep in Healthy Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. (2016) 194:878-85, doi:10.1164/rccm.201511-2172OC.
 119. Brownell LG, West P, Sweatman P, Acres JC, Kryger MH. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *N Engl J Med*. 1982 Oct 21;307(17):1037-42. doi: 10.1056/NEJM198210213071701. PMID: 6750396.
 120. Genzor S, Prasko J, Vanek J, Asswad AG, Nadjarpour S, Sova M. Adherence of obstructive sleep apnoea syndrome patients to positive airway pressure therapy - 10-year follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2022 Dec; 166(4): 441-446. doi: 10.5507/bp.2021.041. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34282803.
 121. Morrone E, Giordano A, Carli S, Visca D, Rossato F, Godio M, Paracchini E, Rossi S, Balbi B, Sacco C, Braghiroli A. Something is changing in adherence to CPAP therapy: real world data after 1 year of treatment in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2020 Mar 5; 55 (3): 1901419. doi: 10.1183/13993003.01419-2019. PMID: 31806711.
 122. Lundetræ RS, Saxvig IW, Lehmann S, Bjorvatn B. Effect of continuous positive airway pressure on symptoms of anxiety and depression in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021 Sep; 25(3): 1277-1283. doi: 10.1007/s11325-020-02234-7. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098538; PMCID: PMC8376719.
 123. Young LR, Taxin ZH, Norman RG, Walsleben JA, Rapoport DM, Ayappa I. Response to CPAP withdrawal in patients with mild versus severe obstructive sleep

- apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*. 2013 Mar 1;36(3):405-12. doi: 10.5665/sleep.2460. PMID: 23449493; PMCID: PMC3571747.
124. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Belohradova K, Visnovsky J, Mizera J, Bocek J, Sova M, Ociskova M. Cognitive Functions, Depressive and Anxiety Symptoms After One Year of CPAP Treatment in Obstructive Sleep Apnea. *Psychol Res Behav Manag*. 2023 Jun 21;16:2253-2266. doi: 10.2147/PRBM.S411465. PMID: 37366480; PMCID: PMC10290842.
125. Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RD. Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care*. 2013 Sep 23;2(4):10.4172/2325-9639.1000121. doi: 10.4172/2325-9639.1000121. PMID: 24800262; PMCID: PMC4008971.
126. Тимотијевић И, Пауновић В. Инструменти клиничке процене у психијатрији. Београд: Научна књига, 1992.
127. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996 Dec;67(3):588-97. doi: 10.1207/s15327752jpa6703_13. PMID: 8991972.
128. Law M, Naughton MT, Dhar A, Barton D, Dabscheck E. Validation of two depression screening instruments in a sleep disorders clinic. *J Clin Sleep Med*. 2014 Jun 15;10(6):683-8. doi: 10.5664/jcsm.3802. PMID: 24932150; PMCID: PMC4031411.
129. Jenkinson C, Stradling J, Petersen S. Comparison of three measures of quality of life outcome in the evaluation of continuous positive airways pressure therapy for sleep apnoea. *J Sleep Res*. 1997 Sep;6(3):199-204. doi: 10.1046/j.1365-2869.1997.00043.x. PMID: 9358398.
130. Ferraz MB, Faria N, Correia F, Silva B, Lacerda C. Baveno classification – rethinking obstructive sleep apnea treatment. *ERJ Open Res*. 2023;9(suppl 11):25. doi: 10.1183/23120541.sleepandbreathing-2023.25.
131. Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, Tworoger SS, Redline S. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J*. 2018 Mar 15;51(3):1702421. doi: 10.1183/13993003.02421-2017. PMID: 29449424; PMCID: PMC6110385.
132. Krüger M, Obst A, Ittermann T, Bernhardt O, Ivanovska T, Zygmunt M, Ewert R, Fietze I, Penzel T, Biffar R, Daboul A. Menopause Is Associated with Obstructive Sleep Apnea in a Population-Based Sample from Mecklenburg-Western Pomerania, Germany. *J Clin Med*. 2023 Mar 7;12(6):2101. doi: 10.3390/jcm12062101. PMID: 36983104; PMCID: PMC10052671.
133. Zhang Z, Cheng J, Yang W, Zou H, Su C, Miao J. Gender differences in clinical manifestations and polysomnographic findings in Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2020 Sep; 24(3): 1019-1026. doi: 10.1007/s11325-019-01943-y. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31646422
134. Fabozzi A, Pasqualotto F, Laguardia M, Natuzzi PF, Capone R, Steffanina A, Pellegrino D, Olmati F, Antonaglia C, Palange P. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *Sleep Breath*. 2024 May 8. doi: 10.1007/s11325-024-03052-x. Epub ahead of print. PMID: 38717717.
135. Goyal A, Meena R, Gupta S, Kar A, Ali R, Bohra A, Solanki V, Chaudhary P, Pakhare A. Sex-specific differences in presenting symptoms of obstructive sleep apnea. *Lung India*. 2024 Mar 1;41(2):115-120. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_235_22. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38700405; PMCID: PMC10959312.

136. Temirbekov D, Güneş S, Yazıcı ZM, Sayın İ. The Ignored Parameter in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: The Oxygen Desaturation Index. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Mar; 56(1):1-6. doi: 10.5152/tao.2018.3025. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29988275; PMCID: PMC6017211.
137. Salimnia T, Frahm P, Patel VK. Snooze and slumber: the sleep apnea Apnea-Hypopnea Index (AHI) vs the Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Chest*. 2022 Oct;162(4 Suppl). doi: 10.1016/j.chest.2022.08.2065.
138. Tao M, Dong X, Tu J, Fang Q, Shao C. Symptom and comorbidity burden in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 4; 15:1361466. doi: 10.3389/fendo.2024.1361466. PMID: 38501097; PMCID: PMC10944929.
139. Bouloukaki I, Mermigkis C, Markakis M, Pataka A, Alexaki I, Ermidou C, Moniaki V, Mauroudi E, Michelakis S, Schiza SE. Cardiovascular Effect and Symptom Profile of Obstructive Sleep Apnea: Does Sex Matter? *J Clin Sleep Med*. 2019 Dec 15; 15(12): 1737-1745. doi: 10.5664/jcsm.8074. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31855159; PMCID: PMC7099189.
140. Earl DE, Lakhani SS, Loriaux DB, Spector AR. Predictors of moderate to severe obstructive sleep apnea: identification of sex differences. *Sleep Breath*. 2019 Dec;23(4):1151-1158. doi: 10.1007/s11325-019-01790-x. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30719607.
141. Mauries S, Bertrand L, Frija-Masson J, Benzaquen H, Kalamarides S, Sauvage K, Lejoyeux M, d'Ortho MP, Geoffroy PA. Effects of smoking on sleep architecture and ventilatory parameters including apneas: Results of the Tab-OSA study. *Sleep Med X*. 2023 Sep 7;6:100085. doi: 10.1016/j.sleepx.2023.100085. PMID: 37736106; PMCID: PMC10509708.
142. Zeng X, Ren Y, Wu K, Yang Q, Zhang S, Wang D, Luo Y, Zhang N. Association Between Smoking Behavior and Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res*. 2023 Feb 9;25(3):364-371. doi: 10.1093/ntr/ntac126. PMID: 35922388; PMCID: PMC9910143.
143. Esen AD, Akpinar M. Relevance of obstructive sleep apnea and smoking: Obstructive sleep apnea and smoking. *Fam Pract*. 2021 Mar 29; 38(2): 181-186. doi: 10.1093/fampra/cmaa112. PMID: 33128376.
144. Ioannidou D, Kalamaras G, Kotoulas SC, Pataka A. Smoking and Obstructive Sleep Apnea: Is There An Association between These Cardiometabolic Risk Factors?-Gender Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 20; 57(11): 1137. doi: 10.3390/medicina57111137. PMID: 34833356; PMCID: PMC8621446.
145. Pataka A, Kotoulas S, Kalamaras G, Tzinas A, Grigoriou I, Kasnaki N, Argyropoulou P. Does Smoking Affect OSA? What about Smoking Cessation? *J Clin Med*. 2022 Aug 31;11(17):5164. doi: 10.3390/jcm11175164. PMID: 36079094; PMCID: PMC9457519.
146. Kim KS, Kim JH, Park SY, Won HR, Lee HJ, Yang HS, Kim HJ. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):367-74. doi: 10.5664/jcsm.2024. PMID: 22893766; PMCID: PMC3407254.
147. Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AF, Duarte C, Freitas GS. Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr; 20(2): 145-50. doi: 10.1055/s-0036-1579546. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27096019; PMCID: PMC4835326.
148. Serino M, Cardoso C, Carneiro RJ, Ferra J, Aguiar F, Rodrigues D, Redondo M, van Zeller M, Drummond M. OSA patients not treated with PAP - Evolution over 5 years

- according to the Baveno classification and cardiovascular outcomes. *Sleep Med.* 2021 Dec;88:1-6. doi: 10.1016/j.sleep.2021.09.010. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34710706.
149. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15; 5(2): 185-92. doi: 10.1513/pats.200708-137MG. PMID: 18250211; PMCID: PMC2645252.
 150. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhabaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6; 377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28604169; PMCID: PMC5477817.
 151. Votteler S, Knaack L, Janicki J, Fink GR, Burghaus L. Sex differences in polysomnographic findings in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2023 Jan; 101: 429-436. doi: 10.1016/j.sleep.2022.11.025. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36516599.
 152. Abdalhakim HW, Abdullah H, Ahmed S, Fattah F, Karadakhly K, Kakamad F, Ahmed S, Abdullah H, Abdalla B, Hasan S, Karim S, Mohammed S. Correlation between body mass index and apnea-hypopnea index, and the Epworth sleepiness scale: An epidemiological study on sleep. *World Acad Sci J.* 2024;1. doi: 10.3892/wasj.2024.223.
 153. Dosman JA, Karunanayake CP, Fenton M, Ramsden VR, Seesequasis J, Skomro R, Kirychuk S, Rennie DC, McMullin K, Russell BP, Koehncke N, Abonyi S, King M, Pahwa P. Obesity, Sex, Snoring and Severity of OSA in a First Nation Community in Saskatchewan, Canada. *Clocks Sleep.* 2022 Feb 24; 4(1): 100-113. doi: 10.3390/clockssleep4010011. PMID: 35323165; PMCID: PMC8947446.
 154. Coussa-Koniski ML, Saliba E, Welty FK, Deeb M. Epidemiological characteristics of obstructive sleep apnea in a hospital-based historical cohort in Lebanon. *PLoS One.* 2020 May 15; 15(5): e0231528. doi: 10.1371/journal.pone.0231528. PMID: 32413035; PMCID: PMC7228052.

155. Al-Mughales J, Wali SO, Manzar MD, Alhejaili F, Gozal D. Pro-inflammatory markers in patients with obstructive sleep apnea and the effect of Continuous Positive Airway Pressure therapy. *Sleep Sci.* 2022 Jan-Mar;15(Spec 1):20-27. doi: 10.5935/1984-0063.20200117. PMID: 35273744; PMCID: PMC8889979.
156. Celikhisar H, Ilkhan . Assessment of fibrinogen levels in obstructive sleep apnea patients. *Turk J Vasc Surg* 2021;10(3):770-4
157. Kumar RP, Kumari SL, Talatam A, Ramaswamy T, Chakradhar B, Kiranmayi A. Utility of serum markers in obstructive sleep apnea syndrome: A case control study. *J Clin Diagn Res.* 2022 Jul;16(7): OC01-OC03.
158. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax.* 2007 Jun; 62(6):509-14. doi: 10.1136/thx.2006.066720. Epub 2007 Jan 24. PMID: 17251313; PMCID: PMC2117225.
159. Yilmaz M, Mutlu LC. Effect of CPAP on Hemocyte Profile C-reactive Protein and Fibrinogen Levels in People with Obstructive Sleep Apnea. *Namik Kemal Med J.* 2023 Mar;11(1):48-53. doi:10.4274/nkmj.galenos.2023.97658.
160. Doğan D, Öcal R. Possible changes in hematological parameters of the patients with obstructive sleep apnea. *Gulhane Med J.* 2019 Sep;61(3):97-102. doi:10.26657/gulhane.00064.
161. Shoib S, Das S. Factors predicting the presence of depression in obstructive sleep apnea. *Ind Psychiatry J.* 2020 Jan-Jun; 29(1): 29-32. doi: 10.4103/ipj.ipj_38_18. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33776272; PMCID: PMC7989448.
162. Kim JY, Ko I, Kim DK. Association of Obstructive Sleep Apnea With the Risk of Affective Disorders. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Nov 1; 145(11): 1020-1026. doi: 10.1001/jamaoto.2019.2435. PMID: 31513273; PMCID: PMC6743056.
163. Shoib S, Ullah I, Nagendrappa S, Taseer AR, De Berardis D, Singh M, Asghar MS. Prevalence of mental illness in patients with obstructive sleep apnea - A cross-sectional study from Kashmir, India. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Jul 6; 80: 104056. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104056. PMID: 35846865; PMCID: PMC9278019.
164. Gharsalli H, Harizi C, Zaouche R, Sahnoun I, Saffar F, Maalej S, Douik El Gharbi L. Prevalence of depression and anxiety in obstructive sleep apnea. *Tunis Med.* 2022 juillet; 100(7): 525-533. PMID: 36571741; PMCID: PMC9703910.
165. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker GA, et al. Obstructive sleep apnoea is not a risk factor for incident hospitalised depression: a historical cohort study. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601361. Abstract/FREE Full Text Google Scholar.
166. Okada I, Miyata S, Iwamoto K, Fujishiro H, Noda A, Ozaki N. Prevalence of obstructive sleep apnea as assessed by polysomnography in psychiatric patients with sleep-related problems. *Sleep Breath.* 2022 Dec; 26(4): 1983-1991. doi: 10.1007/s11325-022-02566-6. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35029795.
167. Vanek J, Prasko J, Ociskova M, Genzor S, Sovova E, Sova M, Belohradova Minarikova K, Nesnidal V, Bocek J, Kantor K, Ondrackova Dacerova V. Screening for obstructive sleep apnoea in high-risk patients with mood disorders. *Neuro Endocrinol Lett.* 2022 Nov 30; 43(4): 218-226. PMID: 36528884.
168. Kasurak E, Hawken E, Kolar D, Jokic R. Gender differences in obstructive sleep apnea with comorbid treatment-resistant depression. *Sleep Sci Pract.* 2023;7:5.
169. Shoib S, Malik JA, Masoodi S. Depression as a Manifestation of Obstructive Sleep Apnea. *J Neurosci Rural Pract.* 2017 Jul-Sep;8(3):346-351. doi: 10.4103/jnpr.jnpr_462_16. PMID: 28694611; PMCID: PMC5488552.
170. Teoli D, Bhardwaj A. Quality Of Life. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725647.

171. Vogler K, Daboul A, Obst A, Fietze I, Ewert R, Biffar R, Krüger M. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Results from the study of health in Pomerania. *J Sleep Res.* 2023 Feb;32(1):e13702. doi: 10.1111/jsr.13702. Epub 2022 Aug 21. PMID: 36053870.
172. Isidoro IS, Salvaggio A, Lo Bue A, Romano S, Marrone O, Insalaco G. Effect of obstructive sleep apnea diagnosis on health related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:68. doi: 10.1186/s12955-015-0253-1.
173. Lee W, Lee SA, Ryu HU, Chung YS, Kim WS. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Relationship with daytime sleepiness, sleep quality, depression, and apnea severity. *Chron Respir Dis.* 2016 Feb;13(1):33-9. doi: 10.1177/1479972315606312. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26396158; PMCID: PMC5720196.
174. Coman AC, Borzan C, Vesa CS, Todea DA. Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life. *Clujul Med.* 2016; 89(3):390-5. doi: 10.15386/cjmed-593. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27547059; PMCID: PMC4990435.
175. Inoue A, Chiba S, Matsuura K, Osafune H, Capasso R, Wada K. Nasal function and CPAP compliance. *Auris Nasus Larynx.* 2019 Aug;46(4):548-558. doi: 10.1016/j.anl.2018.11.006. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30538069.
176. Burcea R, Mihaltan FD. Predictive factors of adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Romania. *Maedica (Bucur).* 2023 Jun;18(2):278-285. doi: 10.26574/maedica.2023.18.2.278. PMID: 37588845; PMCID: PMC10427109.
177. Aalaei S, Rezaeitalab F, Tabesh H, Amini M, Afsharisaleh L, Mostafavi SM, Asadpour H, Eslami S. Factors Affecting Patients' Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea Disorder: A Multi-Method Approach. *Iran J Med Sci.* 2020 May; 45(3): 170-178. doi: 10.30476/ijms.2019.45785. PMID: 32546883; PMCID: PMC7253489.
178. Palm A, Grote L, Theorell-Haglöw J, Ljunggren M, Sundh J, Midgren B, Ekström M. Socioeconomic Factors and Adherence to CPAP: The Population-Based Course of Disease in Patients Reported to the Swedish CPAP Oxygen and Ventilator Registry Study. *Chest.* 2021 Oct;160(4):1481-1491. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.064. Epub 2021 May 8. PMID: 33971148; PMCID: PMC8546239.
179. Cistulli PA, Armitstead J, Pepin JL, Woehrle H, Nunez CM, Benjafield A, Malhotra A. Short-term CPAP adherence in obstructive sleep apnea: a big data analysis using real world data. *Sleep Med.* 2019 Jul; 59:114-116. doi: 10.1016/j.sleep.2019.01.004. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30799254; PMCID: PMC6589354.
180. Lundetræ RS, Saxvig IW, Lehmann S, Bjorvatn B. Effect of continuous positive airway pressure on symptoms of anxiety and depression in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2021 Sep;25(3):1277-1283. doi: 10.1007/s11325-020-02234-7. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33098538; PMCID: PMC8376719.
181. Jennum P, Kjellberg J, Carls G, Ibsen R, Mettam S. Real-world impact of continuous positive airway pressure on sleepiness in patients with obstructive sleep apnea in a national registry. *Sleep Med.* 2024 Jun;118:93-100. doi: 10.1016/j.sleep.2024.03.011. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38657350.
182. Lundetræ RS, Saxvig IW, Aurlen H, Lehmann S, Bjorvatn B. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Symptoms and Prevalence of Insomnia in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Longitudinal Study. *Front Psychol.* 2021 Jul 22;12:691495. doi: 10.3389/fpsyg.2021.691495. PMID: 34367017; PMCID: PMC8339206.

183. Zheng D, Xu Y, You S, Hackett ML, Woodman RJ, Li Q, Woodward M, Loffler KA, Rodgers A, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Wang X, Quan WW, Tripathi M, Mediano O, Ou Q, Chen R, Liu Z, Zhang X, Luo Y, McArdle N, Mukherjee S, McEvoy RD, Anderson CS. Effects of continuous positive airway pressure on depression and anxiety symptoms in patients with obstructive sleep apnoea: results from the sleep apnoea cardiovascular Endpoint randomised trial and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2019 Jun 13; 11:89-96. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.05.012. PMID: 31312807; PMCID: PMC6610775.

ПРИЛОГ

8. ПРИЛОГ

8.1. Епвортова скала поспаности (ESS)

Користите следећу скалу да најподесније оцените Ваше понашање у извесним дневним ситуацијама:

0=никад не задремам нити заспим

1=мала могућност да задремам или заспим

2=умерена могућност да задремам или заспим

3=велика могућност да задремам или заспим

Заокружите или штиклирајте одговор који Вам се чини одговарајућим за дату ситуацију

Ситуација	Вероватноћа да задремам или заспим			
Седите и читате	0	1	2	3
Гледате ТВ	0	1	2	3
Седите неактивно на јавном месту (позориште, састанак)	0	1	2	3
Као путник у аутомобилу у току вожње од једног сата без паузе	0	1	2	3
Одмарате се лежећи после подне када вам околности то дозволе	0	1	2	3
Седите и разговарате са неким	0	1	2	3
Мирно седите после ручка без конзумирања алкохолних пића	0	1	2	3
У аутомобилу као возач кад је саобраћај заустављен неколико минута	0	1	2	3

8.2. Бекова скала депресивности (BDI)

- 1) 0 Нисам тужан
1 Прилично сам тужан
2 Увек сам тужан и не могу да се орасположим
3 Толико сам тужан или несрећан да то не могу да поднесем
- 2) 0 Нисам нешто посебно обесхрабрен у погледу на будућност
1 Обесхрабрен сам у односу на будућност
2 Осећам да немам чему да се надам
3 Осећам да ми је будућност безнадежна и да ништа неће бити боље
- 3) 0 Не осећам се неуспешно
1 Осећам се неуспешније од других људи
2 Када се осврнем на свој живот види само пуно неуспеха
3 Осећам да сам потпуно неуспешна особа
- 4) 0 Могу да уживам у животу као и раније
1 Не уживам у животу као и раније
2 Не могу више ни у чему да уживам
3 Осећам незадовољство и досаду у свему што радим
- 5) 0 Не осећам неку посебну кривицу
1 Понекада ме мучи осећај кривице
2 Често се осећам прилично кривим
3 Осећам кривицу све време
- 6) 0 Не осећам се кажњено
1 Осећам да ћу бити кажњен
2 Осећам да је казна јако близу
3 Осећам да сам већ кажњен
- 7) 0 Не осећам да сам разочаран собом
1 Ја сам разочаран у себе
2 Гадим се сам себи
3 Мрзим самог себе

- 8) 0 Не осећам да сам гори од било кога другог
1 Ја сам критичан према себи због неких својих грешака
2 Све време кривим себе због грешака које сам направио
3 Кривим себе за било шта лоше што се деси
- 9) 0 Не падају ми на памет мисли о самоубиству
1 Падају ми на памет мисли о самоубиству али то не бих учинио
2 Хтео бих да се убијем
3 Убио бих се ако бих имао прилику
- 10) 0 Не плачем ништа чешће него обично
1 Сада плачем више него што сам раније
2 Сада стално плачем
3 Некада сам могао да заплачем, али сада више не могу иако осећам потребу
- 11) 0 Нисам ништа раздражљивији него обично
1 Мало сам раздражљивији него обично
2 Већи део времена сам раздражљив
3 Стално сам раздражљив
- 12) 0 Нисам изгубио интересовање за друге људе
1 Мање сам заинтересован за друге људе него обично
2 Прилично сам изгубио интересовање за друге људе
3 Потпуно сам изгубио интересовање за друге људе
- 13) 0 Доносим одлуке исто као и раније
1 Одустајем од доношења одлука чешће него обично
2 Имам много веће потешкоће у доношењу одлука него раније
3 Више уопште не могу да донесем никакву одлуку
- 14) 0 Не мислим да изгледам лошије него обично
1 Мислим да у последње време изгледам непривлачније
2 Мислим да сваким даном постајем све непривлачнији
3 Уверен сам да сам ружан и непријатан
- 15) 0 Не могу да радим исто као и раније
1 Тешко ми је када нешто почињем да радим
2 Морам се јако потрудити да бих било шта урадио
3 Уопште не могу да радим ништа

- 16) 0 Спавам добро као и обично
1 Не спавам више тако добро као што сам навикао
2 Будим се пар сати раније и тешко ми је да наставим да спавам
3 Будим се пар сати раније и више уопште не могу да спавам
- 17) 0 Не умарам се ништа више него обично
1 Уморим се лакше него раније
2 Уморим се од готово било чега што радим
3 Толико се осећам уморно да више ништа не могу да радим
- 18) 0 Мој апетит није лошији него обично
1 Мој апетит је нешто слабији него обично
2 Мој апетит је много слабији него обично
3 Уопште више немам апетит
- 19) 0 Нисам уопште изгубио или добио на телесној тежини мимо своје воље
1 Изгубио сам/добио сам више од 2,5 кг, иако то нисам желео
2 Изгубио сам/добио сам више од 4,5 кг, иако то нисам желео
3 Изгубио сам/добио сам више од 7,5 кг, иако то нисам желео
- 20) 0 Нисам више забринут за своје здравље него обично
1 Забринут сам за своје физичке проблеме као што су бол, опстипација
2 Ја сам веома забринут за своје физичко здравље болове, нервозу у стомаку, опстипацију
3 Ја сам толико забринут за своје здравље да не могу да мислим о било чему другом
- 21) 0 Нисам приметио никакве недавне промене у свом интересовању за секс
1 Мање сам заинтересован за секс него што сам био
2 Скоро да нисам заинтересован за секс
3 У потпуности сам изгубио интересовање за секс

8.3. Скраћенице

NREM-(енгл. non-rapid eye movement) спороталасно спавање
REM-(енгл. rapid eye movement) брзи покрети очију
GABA-(енгл. gamma-aminobutyric acid) гама-аминобутерна киселина
OSA-(енгл. obstructive sleep apnea) опструктивна sleep апнеа
CSA-(енгл. central sleep apnea) централна sleep апнеа
OSAS-(енгл. obstructive sleep apnea syndrome) синдром опструктивне sleep апнее
AHI-(енгл. apnea-hypopnea index) апнеа-хипопнеа индекс
AI-(енгл. apnea index) апнеа индекс
SDB-(енгл. sleep disorders breathing) поремећаји дисања у току спавања
PSG-(енгл. polysomnography) полисомнографија
CO₂-(енгл. carbon diokside) угљен диоксид
NIV-(енгл. noninvasive ventilation) неинвазивна вентилација
OHS -(енгл. obesity hypoventilation syndrome) хиповентилациони синдром гојазних
Sat-(енгл. oxygen saturation) засићеност крви кисеоником
ODI-(енгл. oxygen desaturation index) индекс десатурације кисеоником
CPAP-(енгл. continuous positive airway pressure) континуиран позитивни притисак у дисајним путевима
Le-(енгл. leukocytes) леукоцити, бела крвна зрнца
Ne-(енгл. neutrophils) неутрофили
DNK-(енгл. deoxyribonucleic acid) дезоксирибонуклеинска киселина
TNF- α -(енгл. tumor necrosis factor) фактор некрозе тумора алфа
CRP-(енгл. C-reactive protein) Ц реактивни протеин
GG-(енгл. genioglossus) гениоглосни мишић
TP-(енгл. tensor palatine) мишић затезач меког непца
EMG-(енгл. electromyography) електромиографија
IH-(енгл. intermittent hypoxia) интермитетна хипоксија
ROS -(енгл. reactive oxygen species) реактивне врсте кисеоника
HIF- (енгл. hypoxia-inducible factor) фактор који изазива хипоксију
BMI-(енгл. body mass index) индекс телесне масе
HTA-(енгл. high blood pressure) повишен крвни притисак
AF-(енгл. atrial fibrillation) треперење преткомора
DM-(енгл. diabetes mellitus) шећерна болест
tHOL-(енгл. cholesterol total) укупни холестерол
TAG-(енгл. triglyceride) триглицериди
HDL-(high-density lipoproteins) липопротеини велике густине
MetS-(енгл. metabolic syndrome) метаболички синдром
BDI- (енгл. Beck's Depression Inventory) Бекова скала депресивности
HADS-(енгл. Hospital Anxiety and Depression Scale) Болничка скала анксиозности и депресије
HADSD-(енгл. Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression) Болничка скала анксиозности и депресије-Депресија
HADSА-(Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety) Болничка скала анксиозности и депресије-Анксиозност
VAS-(енгл. Visual Analoge Scale) визуелна скала

БИОГРАФИЈА

Др Романа Суша рођена 02.11.1986. године у Коњицу, Босна и Херцеговина. Основну школу „21 октобар“ завршила у Крагујевцу. Медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршила у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала школске 2005/2006. Дипломирала у марту 2012. године са просечном оценом 9,00 и тиме стекла звање доктора медицине. Волонтирала на Клиници за пулмологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац од децембра 2012. до августа 2014. године. Као клинички лекар у Универзитетском клиничком центру Крагујевац радила до децембра 2019. године. Од децембра 2019. године у радном односу на неодређено радно време у Клиници за пулмологију УКЦ Крагујевац. Специјализацију из интерне медицине уписала јула 2020. године. Сарадник у настави на Медицинском факултету за ужу научну област Интерна медицина од децембра 2017. до децембра 2018. године.

Докторске академске студије уписала 2012. године. Усмени докторски испит положила 2014. године. Докторску дисертацију под називом „Ефекат континуираног позитивног притиска на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep арпеом „ под менторством проф. др Ивана Чекеревца пријавила је 08.07.2018. године.

Аутор/коаутор је 25 радова, од тога је 8 радова на SCI листи а рад категорије M22 проистекао је из докторске дисертације чиме је стекла услов за одбрану докторске дисертације.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Suša R**, Ratinac M, Ćupurdija V, Novković L, Milojević-Ilić M, Petrović M, Igrutinović N, Vuleta M, Timotijević L, Kostić O, et al. Implementation of the Baveno Classification in Obstructive Sleep Apnea and Its Correlation with Symptoms of Anxiety and Depression. *Medicina*. 2023; 59(11):1938. <https://doi.org/10.3390/medicina59111938> **M22 IF (2023)=2,4**
2. Suša R, Ćupurdija V, Novković L, Ratinac M, Janković S, Đoković D, Jovanović J, Pantić K, Simović S, Bazić-Sretenović D, et al. Does the Severity of Obstructive Sleep Apnea Have an Independent Impact on Systemic Inflammation? *Medicina*. 2021;57(3):292. <https://doi.org/10.3390/medicina57030292> **M22 IF(2021)=2,9**
3. Cekerevac I, Turnić TN, Draginić N, Andjic M, Zivković V, Simović S, **Suša R**, Novković L, Mijailović Z, Andjelković M, Vukicević V, Vulović T, Jakovljević V. Predicting Severity and Intrahospital Mortality in COVID-19: The Place and Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Mar 26;2021:6615787. doi: 10.1155/2021/6615787. **M21 IF (2021)=7,31**

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

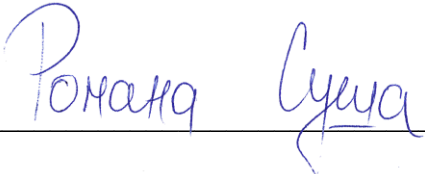
„Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep апнеом,,

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 26.08.2024. године,


потпис аутора

Образац 1 а

(за докторе наука који су одбранили докторску дисертацију
пре успостављања дигиталног репозиторијума)

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Романа Суша, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

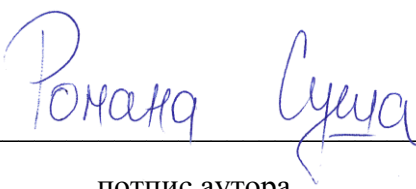
„Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep апнеом,,

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 26.08.2024. године,


потпис аутора

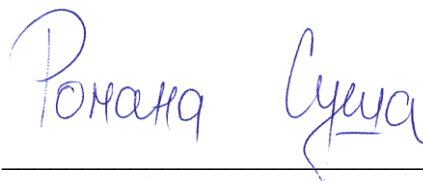
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

**„Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне
поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep апнеом,,**

истоветне.

У Крагујевцу, 26.08.2024. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Романа Суша

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep апнеом,,

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

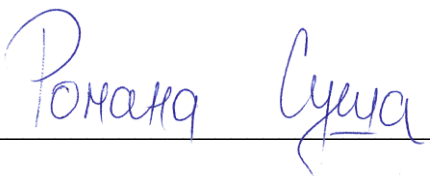
☐ не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевац, 26.08.2024. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>