



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
СМЕР: КЛИНИЧКА ИСТРАЖИВАЊА

**УТИЦАЈ ЖЕНСКИХ ПОЛНИХ ХОРМОНА НА  
ФУНКЦИЈУ НОСА У МЕНСТРУАЛНОМ  
ЦИКЛУСУ И ПОСТМЕНОПАУЗИ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Владимир Кљајић

Кандидат: Маја Богдан

Проф. Др Деа Караба-Јаковљевић

Нови Сад, 2020. године



UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY  
CLINICAL RESEARCHES

AN INFLUENCE OF FEMALE SEX HORMONES ON  
NASAL FUNCTION IN THE MENSTRUAL CYCLE  
AND POSTMENOPAUSE

PhD thesis

Mentor: Professor Dr Vladimir Kljajic

Author: Dr Maja Bogdan

Professor Dr Dea Karaba-Jakovljevic

Novi Sad, 2020. year

## ЗАХВАЛНИЦА

*Најпре, неизмерну захвалност дугујем својим менторима проф. др Владимиру Кљајићу и проф. др Деи Караби-Јаковљевић на пруженим стручним саветима током израде и писања ове докторске дисертације, на пренесеном искуству, усмеравању у научном раду и професионалном развоју.*

*Велику захвалност дугујем проф. др Нади Наумовић и проф. др Барак Оту, који су ми омогућили простор како бих могла да прикупим податке и својим стручним, конструктивним сугестијама и пруженој подршци допринели изради ове докторске дисертације.*

*Посебно се захваљујем проф. др Синиши Бабовићу на свеобухватном ангажовању и изузетној подршци, саветима и стручној помоћи у току израде овог рада.*

*Проф. др Драгану Данкуцу, Управнику Клинике за болести уха, грла и носа Клиничког центра Војводине, који је дозволио да се одговарајућа опрема потребна за прикупљање података за овај рад, позајми Заводу за физиологију, Медицинског факултета у Новом Саду.*

*Такође, желела бих да се захвалим колеги асистенту Данијелу Славићу, који је својом колегијалношћу омогућио да данас браним своју докторску дисертацију.*

*Овим путем бих се захвалила свим колегама и пријатељима који су помогли у прикупљању особа заинтересованих за учешће у истраживању, а посебну захвалност дугујем онима који су се добровољно одазвали и допринели изради ове докторске дисертације .*

*Највећу захвалност дугујем својој породици, која је била мој највећи извор снаге. Својим родитељима и братовој породици, који су у сваком моменту веровали у мене, подржавали ме и били ослонац на сваком мом животном путу. Хвала вам на неизмерној љубави, разумевању, стрпљену и помоћи. Без вас ништа ово не би било могуће.*

*Аутор*

# УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

## НАЗИВ ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

### KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Maja Bogdan
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Vladimir Kljajić Prof. dr Dea Karaba-Jakovljević
Naslov rada: NR	Uticaj ženskih polnih hormona na funkciju nosa u menstrualnom ciklusu i postmenopauzi.
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	Teza ima 7 poglavlja, 109 stranica, 18 slika, 28 tabela, 12 grafikona, 138 literaturnih navoda
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Fiziologija disajnih puteva, otorinolaringologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	estrogeni; progesteron; menstrualni ciklus; percepcija mirisa; postmenopauza; rinomanometrija; nos + fiziologija; nazalna opstrukcija; respiratorni sistem
UDK	612.662.1/.9.018:612.86 616.211-073
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Funkcija nosa povezana je sa različitim anatomskim, fiziološkim i emocionalnim faktorima. Postoji mnogo teorija koje su pokušale da objasne efekat ženskih polnih hormona (estrogena i progesterona) na fiziologiju nosa, ali sam mehanizam njihovog dejstva još uvek ostaje izazov za mnoge istraživače. Prethodno je opisano da ženski polni hormoni mogu da izazovu nazalnu opstrukciju, povećavajući ekspresiju histaminskih H1 receptora i menjajući koncentraciju neurotransmitera, što dovodi do edema nosne sluznice i modifikacije nazalnog otpora. Kada je reč o mirisnoj funkciji na malom broju ispitanika i u različito dizajniranim studijama je pokazano da je u fazi ovulacije mirisni prag značajno niži u odnosu na folikularnu i luteinsku fazu, međutim ne postoje podaci o identifikaciji i diskriminaciji mirisa u menstrualnom ciklusu. Nizak nivo estrogena prouzrokovan fiziološkom atrofijom jajnika u postmenopauzi može dovesti do hiposmije ili čak anosmije, što predstavlja još jedan dokaz o osetljivosti nazalne sluznice na estrogen.</p> <p>Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita uticaj ženskih polnih hormona na respiratornu i</p>

mirisnu funkciju nosa u menstrualnom ciklusu i postmenopauzi.

Istraživanje je u celosti prospektivno, sprovedeno je na Zavodu za fiziologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu. Uključeno je 204 osoba ženskog pola koje su bile podeljene u dve grupe. Prvu grupu su činile 103 devojke uzrasta  $23,126 \pm 4,597$  godina u reproduktivnom periodu sa regularnim menstrualnim ciklusom i 101 žena prosečnog uzrasta  $60,069 \pm 5,570$  u postmenopauzi. Respiratorna i mirisna funkcija nosa procenjene su uz pomoć odgovarajućih standardizovanih objektivnih i subjektivnih metoda. Funkcija donjih disajnih puteva ispitana je uz pomoć spirometrije. Kod žena u reproduktivnom periodu testiranje se vršilo u fazi ovulacije i lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa, a kod ispitanica u postmenopauzi jednom. Nakon određivanja prvog plodnog dana ispitanice su uz pomoć standardizovanih urin - tračica za određivanje pika luteinizirajućeg hormona u urinu utvrđivale momenat ovulacije, dok se drugo testiranje u lutealnoj fazi vršilo sedam dana nakon prvog.

Respiratorna funkcija nosa je značajno lošija u fazi ovulacije u odnosu na progesteronsku fazu menstrualnog ciklusa, ali se značajno ne razlikuje između žena u reproduktivnom periodu i žena u postmenopauzi. Subjektivni osećaj nazalne opstrukcije značajno se ne razlikuje u različitim fazama menstrualnog ciklusa, kao ni između testiranih populacija zdravih žena. Sposobnost identifikacije mirisa je statistički značajno slabija, a subjektivni osećaj intenziteta mirisa izraženiji u fazi ovulacije u odnosu na luteinsku fazu menstrualnog ciklusa. Međutim, sposobnost identifikacije mirisa značajno je lošija kod žena u postmenopauzi u odnosu na obe faze menstrualnog ciklusa. Reaktivnost nosne sluznice značajno je veća u fazi ovulacije u odnosu na lutealnu fazu menstrualnog ciklusa,

	ali se ista ne razlikuje između žena u reproduktivnom period i žena u postmenopauzi. Respiratorna i mirisna funkcije nosa u testiranim populacijama zdravih žena nisu značajno povezane.
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	25.10.2018. godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

# University of Novi Sad

## Faculty

### Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Maja Bogdan
Mentor: MN	Prof. dr Vladimir Kljajić Prof. dr Dea Karaba-Jakovljević
Title: TI	An impact of female sex hormones on the nasal function in menstrual cycle and postmenopause.
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbian
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3



Physical description: PD	Thesis has 7 chapters, 109 pages, 18 photos, 28 tables, 12 graphs, 138 citations
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Airway physiology, otorhinolaryngology
Subject, Key words SKW	Estrogens; Progesterone; Menstrual Cycle; Olfactory Perception; Postmenopause; Rhinomanometry; Nose + physiology; Nasal Obstruction; Respiratory System
UC	612.662.1/.9.018:612.86 616.211-073
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>The nasal function is associated with various anatomical, physiological and emotional factors. There are many theories that have tried to explain the effect of female sex hormones (estrogen and progesterone) on the nasal physiology, but the mechanism still remains unknown for many researchers. It has been previously described that female sex hormones can cause nasal obstruction by increasing the expression of histamine H1 receptors and altering the concentration of neurotransmitters, which leads to edema of the nasal mucosa and modification of nasal resistance. When it comes to olfaction on a small number of subjects and in differently designed studies, it was shown that in the ovulatory phase the olfactory threshold is significantly lower compared to the follicular and luteal phase, however there are no data on the identification and discrimination of odors in the menstrual cycle. Low estrogen levels caused by physiological atrophy of the ovaries in postmenopause can lead to hyposmia or even anosmia, which is another proof of the sensitivity of the nasal mucosa to estrogen.</p> <p>The aim of this study was to examine the effect of female sex hormones on respiratory and olfactory function of the nose in the</p>

menstrual cycle and postmenopause.

The research is prospective and it was conducted at the Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad. It included 204 females who were divided into two groups. The first group consisted of 103 women aged  $23.126 \pm 4.597$  years in the reproductive period with a regular menstrual cycle and 101 women with an average age of  $60.069 \pm 5.570$  in the postmenopausal period. The respiratory and olfactory function of the nose were assessed using appropriate standardized objective and subjective methods. The lower airway function was examined using spirometry. Young women in reproductive period were tested twice, in the ovulatory and luteal phase of the menstrual cycle, and the postmenopausal women were tested only once. After menstrual bleeding the participants used standardized urine strips consecutively day by day to determine ovulation (the peak of the luteinizing hormone (LH) in plasma which pointed out the estrogen plasma peak). The test was positive if two horizontal pink streaks appeared on the strip 5 to 10 minutes after the contact with the urine. One pink streak indicates a correctly performed test, while the second streak appears only if there is an LH peak. Within 24 hours of confirmed LH peak, the subjects were tested for the first time. The second measurement was performed in the luteal phase of the menstrual cycle (the progesterone plasma peak) seven days after the first one.

The nasal respiratory function is significantly worse in the ovulatory phase compared to the luteal phase of the menstrual cycle, but it does not differ significantly between women in the reproductive period and postmenopausal women. The subjective sense of the nasal obstruction does not differ significantly in different phases of the menstrual cycle, as well as between tested populations of

	<p>healthy women. The odor identification ability is statistically significant weaker and the subjective sense of odor intensity is more pronounced in the ovulatory phase compared to the luteal phase of the menstrual cycle. However, the ability to identify odors is significantly worse in postmenopausal women compared to both phases of the menstrual cycle. The reactivity of the nasal mucosa is significantly higher in the ovulatory phase compared to the luteal phase of the menstrual cycle, but it does not differ between women in the reproductive period and postmenopausal women. The respiratory and olfactory nasal functions in these tested populations are not significantly correlated.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>25.10.2018.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД .....</b>	<b>15</b>
1.1 АНАТОМИЈА ДИСАЈНИХ ПУТЕВА .....	15
1.1.2 Анатомија и физиологија носа .....	17
1.1.3 Инервација носа и носне дупље .....	19
1.1.4 Васкуларизација носа и носне дупље .....	19
1.1.5 Хистологија носа и параназалних шупљина .....	20
1.2 ФИЗИОЛОГИЈА НОСА И ПАРАНАЗАЛНИХ ШУПЉИНА .....	22
1.2.1 Рефлексна функција носа .....	22
1.2.2 Носна валвула и проток ваздуха кроз нос .....	24
1.3 МЕТОДЕ ЗА ИСПИТИВАЊЕ РЕСПИРАТОРНЕ ФУНКЦИЈЕ НОСА .....	27
1.3.1 Објективне методе за испитивање респираторне функције носа... 27	
1.3.2 Субјективне методе за испитивање респираторне функције носа. 30	
1.4 МИРИСНА ФУНКЦИЈА НОСА .....	31
1.4.1 Испитивање мирисне функције носа .....	38
1.5 ФИЗИОЛОГИЈА ХОРМОНАЛНОГ СТАТУСА У МЕНСТРУАЛНОМ ЦИКЛУСУ И ПОСТМЕНОПАУЗИ .....	40
1.5.1 Хипоталамо - хипофизно - оваријална осовина..... 40	
1.5.2 Менструални циклус .....	41
1.5.3 Постменопауза .....	44
1.6 ПРОМЕНЕ ПРОТОКА ВАЗДУХА КРОЗ НОС У ФИЗИОЛОШКИ ИЗМЕЊЕНИМ СТАЊИМА.....	47
1.6.1 Проток ваздуха кроз нос у менструалном циклусу .....	47
1.6.2 Проток ваздуха кроз нос у постменопаузи..... 48	
1.7 УТИЦАЈ СТЕРОИДНИХ ХОРМОНА НА МИРИСНУ ФУНКЦИЈУ НОСА У ФИЗИОЛОШКИ ИЗМЕЊЕНИМ СТАЊИМА У ЖИВОТУ ЖЕНЕ .....	49
1.7.1 Утицај женских полних хормона на мирисну функцију носа у менструалном циклусу .....	49
1.7.2 Утицај женских полних хормона на мирисну функцију носа у постменопаузи..... 49	
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ .....</b>	<b>50</b>
2.1 ЦИЉЕВИ .....	50
2.2 ХИПОТЕЗЕ.....	51
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....</b>	<b>52</b>

<b>4. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>58</b>
4.1 РЕЗУЛТАТИ ДЕСКРИПТИВНЕ СТАТИСТИКЕ И СТУДЕНТОВОГ Т - ТЕСТА ЗА АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ ПАРАМЕТРЕ ОБЕ ГРУПЕ ИСПИТАНИЦА .....	59
4.2 РЕЗУЛТАТИ СТУДЕНТОВОГ Т - ТЕСТА ЗА ПАРАМЕТРЕ ФУНКЦИЈЕ ДОЊИХ ДИСАЈНИХ ПУТЕВА ИЗМЕЂУ ЖЕНА У РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДУ И ЖЕНА У ПОСТМЕНОПАУЗИ.....	62
4.3 АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА РИНОМАНОМЕТРИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА КОД ОБЕ ГРУПЕ ИСПИТАНИЦА .....	62
4.4 АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА СТУДЕНТОВОГ Т - ТЕСТА ЗА СУБЈЕКТИВНЕ ПАРАМЕТРЕ НАЗАЛНЕ ОПСТРУКЦИЈЕ У ТЕСТИРАНИМ ПОПУЛАЦИЈАМА.....	66
4.5 АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА СТУДЕНТОВОГ Т - ТЕСТА ЗА ПАРАМЕТРЕ МИРИСНЕ ФУНКЦИЈЕ КОД ОБЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ .....	68
4.6 РЕЗУЛТАТИ КОРЕЛАЦИОНИХ И РЕГРЕСИОНИХ АНАЛИЗА РЕСПИРАТОРНЕ ФУНКЦИЈЕ НОСА.....	73
4.6.1 Корелациона анализа између спирометријских и риноманометријских параметара у испитиваним групама. ....	73
4.6.2 Вишеструка регресиона анализа утицаја антропометријских параметара на спирометријске параметре у испитиваним групама.....	74
4.6.3 Корелациона анализа између субјективних и објективних параметара назалне опструкције у тестираним популацијама. ....	74
4.6.4 Корелациона и регресиона анализа између антропометријских и риноманометријских параметара у тестираним популацијама. ....	75
4.6.5 Корелациона и регресиона анализа између антропометријских параметара и субјективних параметара носне опструкције у тестираним популацијама. ....	77
4.7 РЕЗУЛТАТИ КОРЕЛАЦИОНИХ И РЕГРЕСИОНИХ АНАЛИЗА МИРИСНЕ ФУНКЦИЈЕ НОСА.....	79
4.7.1 Корелациона анализа између способности идентификовања мириса и субјективног осећаја за интензитет мириса у испитиваним популацијама. ....	79
4.7.2 Корелациона и регресиона анализа између способности идентификовања мириса и антропометријских параметара у тестираним популацијама. ....	80
<b>5. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>85</b>
5.1 Антропометријски и спирометријски параметри у тестираним популацијама здравих жена.....	85
5.2 Респираторна функција носа у менструалном циклусу и постменопаузи ...	87
5.3 „Уједињени дисајни путеви“ у менструалном циклусу и постменопаузи ...	91
5.4 Респираторна функција носа и антропометријски параметри .....	92

5.5 Мирисне функција у менструалном циклусу и постменопаузи .....	94
5.6 Мирисна функција и антропометријски параметри .....	95
5.7 Повезаност мирисне и респираторне функције носа у тестираним популацијама здравих жена .....	96
<b>6. ЗАКЉУЧАК .....</b>	<b>98</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>100</b>

# 1. УВОД

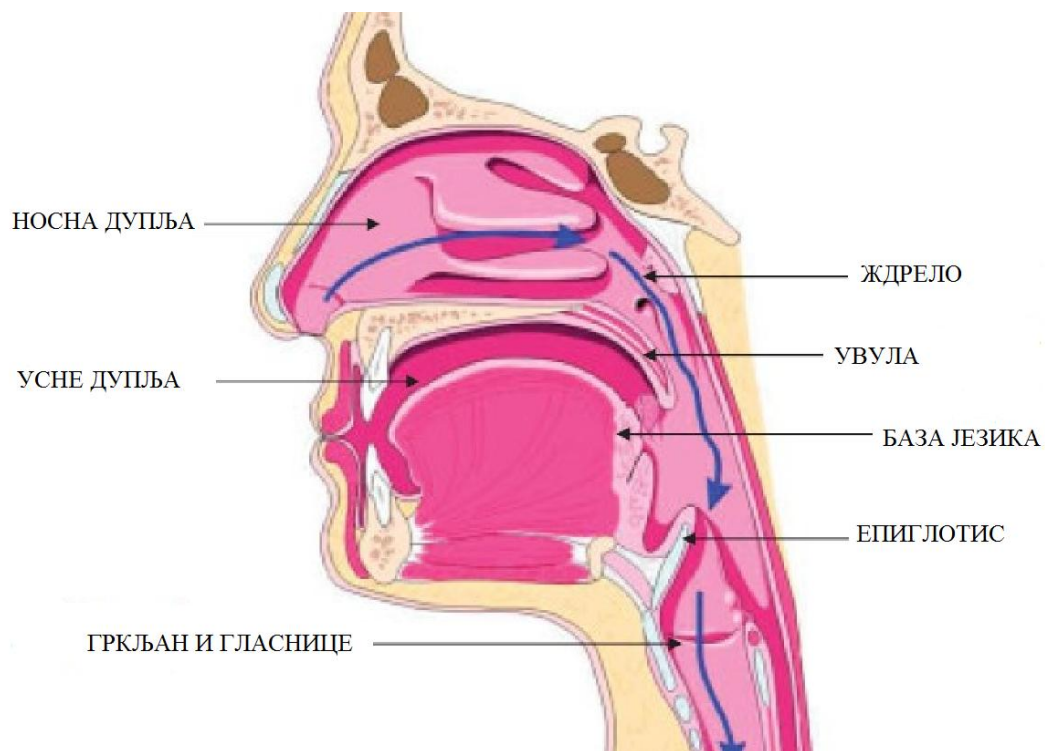
## 1.1 Анатомија дисајних путева

Респираторни систем је функционално подељен на спроводни систем и део задужен за размену гасова између крви и спољашње средине. Анатомски делови респираторног система су нос, уста, ждрело, гркљан, душник и бронхи, који се наизменично, дихотомно гранају до респираторних бронхиола, које са алвеоларним дуктусима и сакулусима представљају место размене гасова.

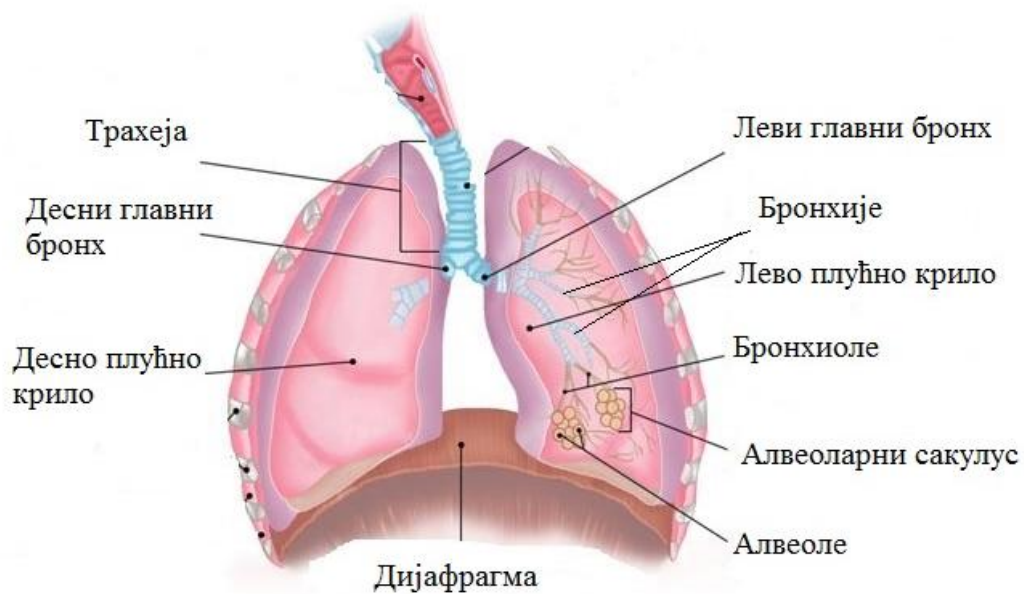
**Спроводни део је подељен у два дела, а гркљан је граница која их раздваја:**

1. горњи дисајни путеви
2. доњи дисајни путеви

Горњи респираторни тракт почиње од ноздрва и уста и завршава гркљаном, док се доњи део протеже од гркљана до терминалне бронхиоле. Параназалне шупљине комуницирају са носним шупљинама, тако да су укључене у терморегулацију удахнутог ваздуха. Ждрело комуницира с гркљаном, као органом говора и вентилом који штити дисајне путеве од задесне аспирације хране или других страних тела. Гркљан се наставља у душних, кога чине хрскавичави полулукови а са задње стране еластични мембранозни зид. Дистално, душник се дели на леви и десни главни бронх, који се дихотомно гранају у бронхиоле. Генерације (апроксимативно генерације 0–16) састоје се од душника, главних бронха, сегментних бронха и већих бронхиола које представљају спроводни део система. Оне доводе ваздух до респираторних бронхиола, алвеоларних дуктуса и сакулуса (апроксимативно генерације 17–23), где се врши размена гасова између крви и спољашње средине [1,2].



**Слика 1а.** Горњи респираторни систем



**Слика 1б.** Доњи дисајни путеви

(Слика 1а преузета са: <https://www.google.com/search?q=upper+airways&tbm=isch&ved=2ahUKE>)

(Слика 1б преузета са: <https://www.google.com/search?q=lower+airways&tbm=isch&ved=2ahUKE>)



### 1.1.2 Анатомија и физиологија носа

Дисање на нос представља физиолошки процес, који је од великог значаја за функцију других органа и органских система. Нос као део горњег респираторног пута омогућује и контролише проток ваздуха (респирацију), терморегулацију, чишћење и влажење (75% влажност) ваздуха, а има улогу у фонацији и представља периферни, рецепторски део чула мириса.

Респирација је основна функција носа, што се најбоље уочава код новорођенчета које није у стању да дише само у случају потпуне опструкције носа, стања присутног код обостране хоаналне атрезије. Са друге стране, само новорођенче и одојче може истовремено да дише на нос и гута храну, а да до аспирације не дође. Ово је омогућено високо постављеним гркљаном. Дисање на уста је нефизиолошко и активира се само у тренуцима велике потребе за ваздухом, тзв. „глад за ваздухом“.

#### **Дисање на нос има велике предности:**

- а) регулише проток ваздуха
- б) врши кондиционирање и чишћење удахнутог ваздуха
- ц) заштита осталих структура и органа који учествују у респирацији.

Нос је представљен носном пирамидом као истуреним, видљивим делом и носном шупљином. Пирамида носа је топографски подељена на корен носа, дорзум носа, аларни део носа и колумелу. Основу пирамиде чине хрскавичаво-коштани елементи међусобно повезани везивним ткивом у компактну целину. Предњи-доњи део носне пирамиде је хрскавичав и мобилан, а задњи-горњи коштан и фиксиран.

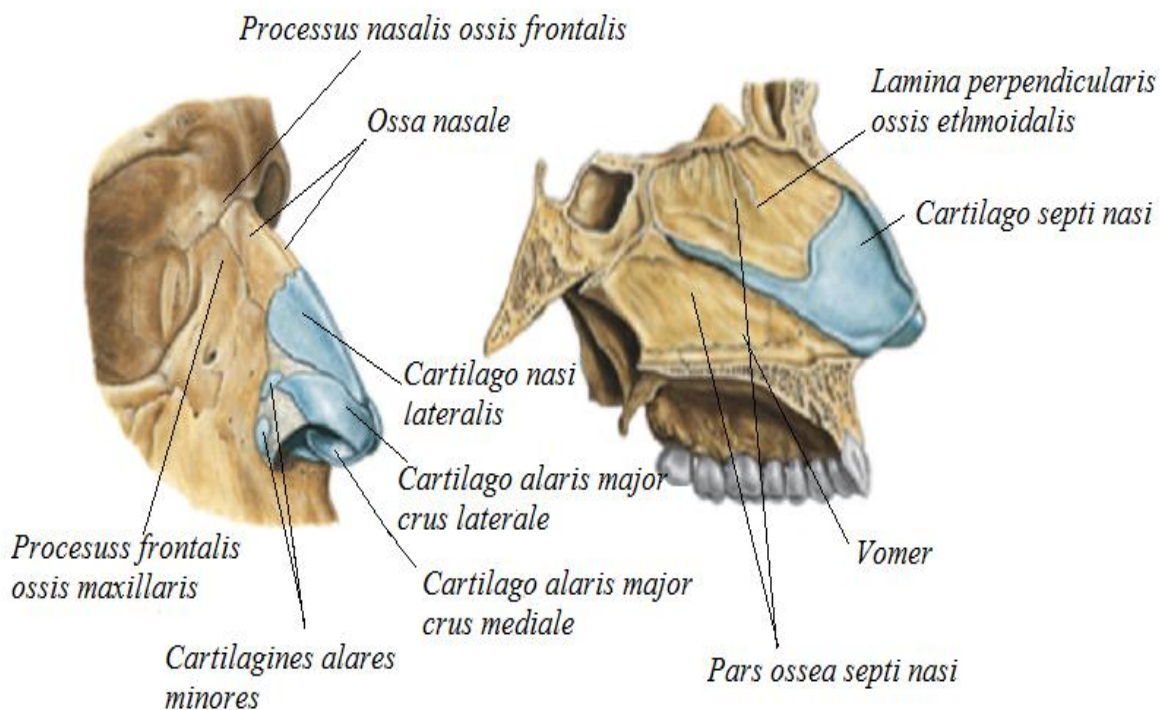
#### **Коштани скелет носа чине:**

1. носне кости (*ossa nasale*)
2. носни наставка фронталне кости (*processus nasalis ossis frontalis*)
3. највећи део коштане пирамиде чине фронтални наставци максиларне кости (*processus frontalis maxillaris*)

#### **Хрскавичави скелет представљају:**

1. две триангуларне хрскавице, са сваке стране по једна, које су везивним ткивом везане за носне кости
2. две аларне хрскавице са два своја крила од којих један медијални учествује у изградњи колумеле, а други латерални аларног дела
3. средишњи део изграђује горњи део квадрангуларне хрскавице

4. мембранозни део грађен од везивног ткива који чине велики део латералног аларног дела носа.



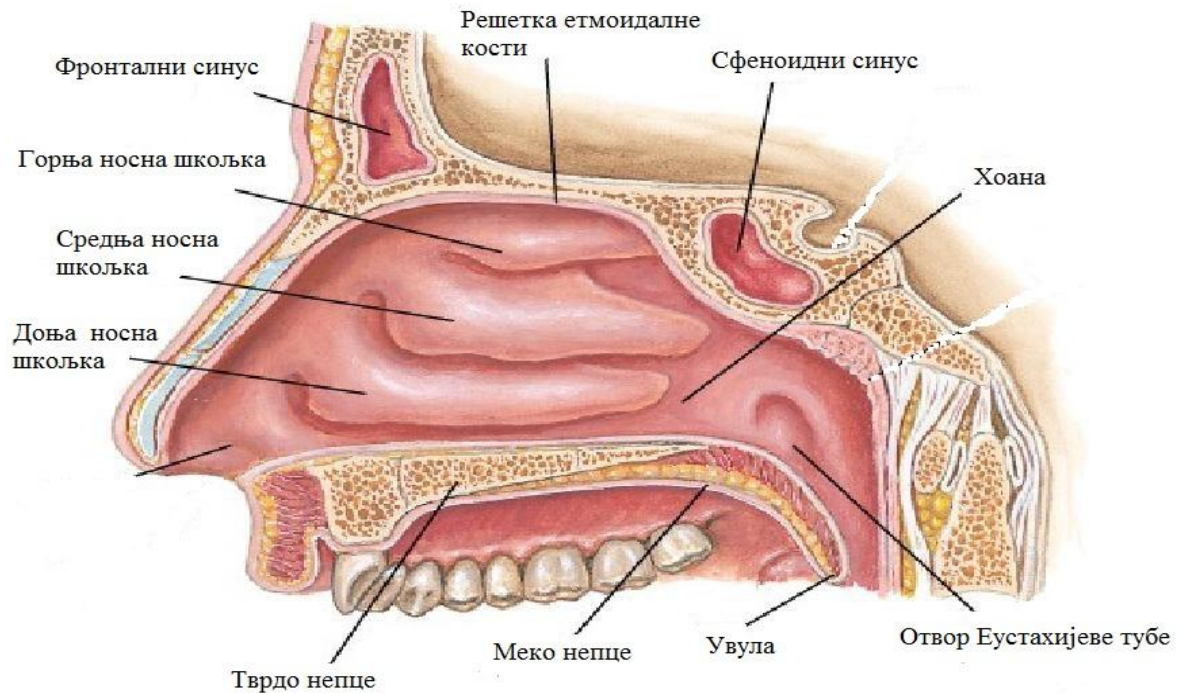
Слика 2. Коштани и хрскавичави делови носа

Носну шупљину (*cavum nasi*) чини предворје носа (*vestibulum nasi*) и права носна шупљина:

а) улазак у предворје носа оивичавају носни отвори, а покрива кожа у којој се налазе носне длачице и лојне жлезде. Носни отвори су постављени више у хоризонталној равни или под углом од  $90^\circ$  у односу на носне валвуле или *limen nasi* које означавају улазак у праву носну шупљину. Лимен наси се налази на граници предворја и носне шупљине, а гради га предња ивица триангуларне хрскавице.

б) Носна шупљина је облика шестостране призме и септумом, који чини медијални зид дупље, подељена на две једнаке половине. Протеже се од *limen-a nasi* или унутрашње носне валвуле до задњег отвора који се називају хоане [3].

(Слика 2 преузета са: <https://www.google.com/search?q=cartilago+nasi&tbm=isch&ved=2ahUKE>)



Слика 3. Приказ носне дупље

(Слика 3 преузета из: Frank H. Netter. Atlas anatomije čoveka –Netter. Седмо издање, Дата статус; 2018.)

### 1.1.3 Инервација носа и носне дупље

Секреторни нерви за носне жлезде долазе преко *ganglion pterygopalatinum*. Сензорни нерви који полазе од мирисног предела носне слузнице су *nn. olfactorii*. Сензитивни нерви носне дупље су:

- 1) *rami nasales (n. ethmoidalis anterior)*
- 2) *rami nasales posteriores superiores laterales, rami nasales posteriores superiores mediales, n. nasopalatinus (nn. pterygopalatini)*
- 3) *rami nasales posteriores inferiores laterales (n. palatinus major)*

### 1.1.4 Васкуларизација носа и носне дупље

Спољашњи део носа добија васкуларизацију преко *a. facialis* и њених огранака, те *a. dorsi nasi* (огранка *a. oftalmica-e*). Њихове завршне гране спајају се у подручју корена носа, па су преко те анастомозе повезане гране спољашње и унутрашње каротидне артерије. Венска мрежа прати артеријски ток. Унутарњи део носа и носних шупљина добија васкуларизацију преко пет артерија, *a. ethmoidalis anterior* и *posterior* долазе од унутарње каротидне артерије преко *a. oftalmica-e*, а остале гране долазе од спољашње

каротидне артерије. *A. sfenopalatina* је терминални огранак спољашње каротидне артерије те по уласку у носну дупљу кроз *foramen sfenopalatinum*, даје један огранак за септум и три за латерални зид дупље. *A. labialis superior* и *a. palatina* васкуларизирају предворје и предње делове септума и носних шкољки. Све ове артерије, осим *a. ethmoidalis posterior*, међусобно анастомозирају у предњем делу септума стварајући *lokus Kiesselbachi*. Венски састав чине *v. facialis* и *v. oftalmica*, *plexus pterygoideus* и *plexus pharyngeus* [4].

### 1.1.5 Хистологија носа и параназалних шупљина

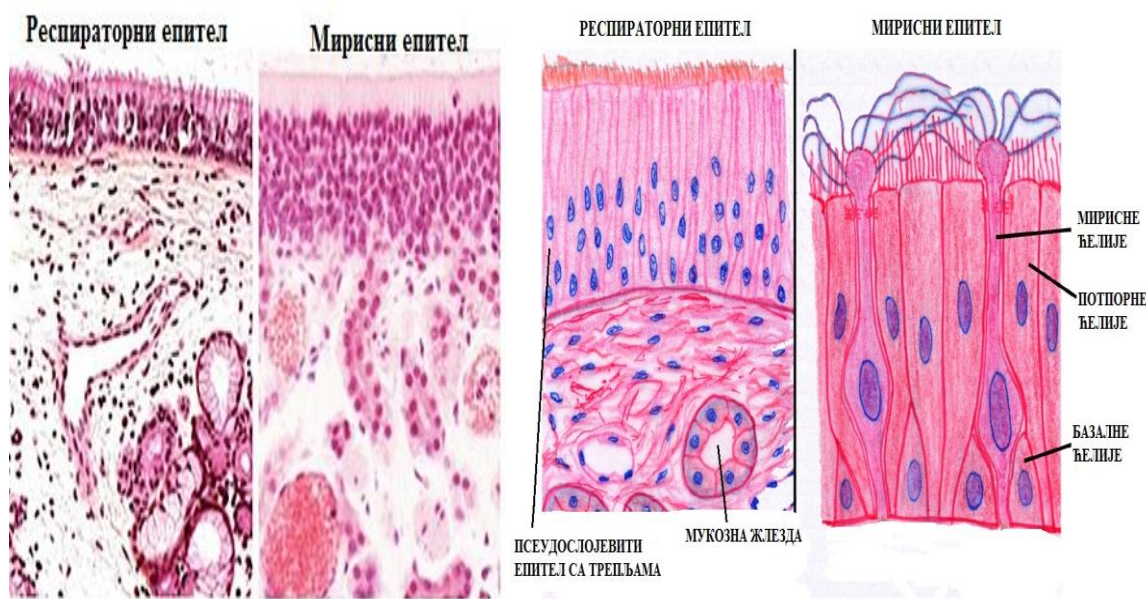
Слузницу носа чини *lamina propria*, базална мембрана и епител. У предњем делу носне дупље, у близини доње носне шкољке, се налазе три типа епитела: плочасто-слојевити, кубични и псеудостратификовани епител са малим бројем цилија. Између средње и доње носне шкољке епител је типичан респираторни.

Носну шупљину и параназалне шупљине облажу две врсте епитела:

- 1) респираторни, псеудослојевити призматични епител са трепљама, облаже носну шупљину од *limen-a nasi* до хоана, укључујући и параназалне шупљине. У пределу носне шупљине овај епител је богат пехарастим ћелијама и серозним жлездама које леже дубоко у ламини проприји до мукозне мембране. Жлезде продукују мукус који ствара танак филм на трепљама епитела. Мукус се креће у синусима ка отворима, а у носној шупљини ка хоанама. У пределу средње носне шкољке тај филм мукуса је посебно густ. У мукози су присутни мигрирајући лимфоцити који продукују секреторни IgA. Слузница параназалних шупљина је тања и слабије васкуларизирана од слузнице носа. Вишеструки систем у носу омогућава чишћење удахнутог ваздуха од бактерија, прашине и страних тела. У прочишћавању ваздуха учествују: носне длачице, одбрамбени рефлекс кијања, ензим лизозим и цилије трепљастог епитела. Око 85% честица већих од 4,5  $\mu\text{m}$  и само 5 % мањих од 1  $\mu\text{m}$  бива одстрањено из ваздуха. Длачице у предворју носа одстрањују крупније честице из удахнутог ваздуха, а рефлексом кијања се избацују неке мање честице које надражују слузницу носа. Ензим лизозим има директно бактерицидно дејство. Мукоцилијарни систем је основни систем за пречишћавање ваздуха. За нормалан рад цилија потребна је стална одређена влажност, изотонична средина и слабо алкалан рН [3]. На површини сваке респираторне честице налази се око 200 кратких покретних цилија.

Електронском микроскопијом уочено је да се свака цилија састоји из девет спољашњих пара тубула смештених око једног централног пара. Нормално покрети цилија се одвијају уз помоћ енергије АТП-а (аденозин трифосфата) у виду таласа усмерених ка остијумима, а потом ка хоанама. На активност цилија највећи утицај има сув ваздух и неки вируси који могу потпуно да их блокирају. Код конгениталне цилијарне дисфункције (Картагенов синдром) цилије су присутне, али непокретне. Ћелије епитела носа и параназалних шупљина производе око 11 серомукозне течности сваки дан. Тај секрет у виду двослојног прекидача покрива ћелије. Спољашњи слој је ређи, вискознији и у контакту са удахнутим ваздухом и хвата партикуле ваздуха, а унутрашњи је гушћи и полако се креће покренут цилијама. У секрету поред воде, електролита и гликопротеина, налазе се и специфичне супстанције (лизозимни ензими) које уништавају заробљене вирусе и бактерије.

- Олфактивни (мирисни) епител који покрива део горње носне шкољке, свод носне шупљине у пределу крибриформне зоне и горњи део септума носа. Олфактивну зону чине биполарне нервне ћелије са кратким наставцима дендритима и дугим неуронима који чине олфактивни живац, а између су смештене Боуманове жлезде, које продукују липолипидни секрет који покрива мирисне ћелије и омогућавају пријем мирисних честица [5].



Слика 4. Епител носа и параназалних синуса под електронским микроскопом.

(Слика 4 преузета са: <https://www.google.rs/search?q=respiratory+epithel+and+olfactive+epithel&tbm=isc>)



## 1.2 ФИЗИОЛОГИЈА НОСА И ПАРАНАЗАЛНИХ ШУПЉИНА

Функција носа и параназалних шупљина је вишеструка. Поред респираторне, мирисне функције, кондиционирања и влажења ваздуха нос има и рефлексну функцију.

### 1.2.1 РЕФЛЕКСНА ФУНКЦИЈА НОСА

Више рефлексних активности настаје стимулацијом носа. Путем *n.trigeminus-a* и *n.vagus-a* нос је повезан са другим органима и органским системима на чију функцију може утицати. Сва рефлексна активност носа се састоји из:

- a) рефлексних механизма носа који погађају сам нос и одговорни су за носни циклус. Физиолошки механизам који је у основи назалног циклуса је асиметрија у протоку крви у кавернозном ткиво које се налази у предњем делу носног септума и доњој носној шкољци [6]. Ово асиметрично увећано ткиво наизменично блокира пролаз ваздуха у једној потом у другој ноздрви у одређеном временском размаку. Овај механизам је јасно повезан са аутономским нервним системом и то доминација симпатикуса са вазоконстрикцијом и деконгестијом, а доминација парасимпатикуса са вазодилатацијом и конгестијом [7]. Сматра се да аутономни нервни систем није једини покретач носног циклуса с обзиром на то да је присутан и после торакотомије, ваготомије и код болесника са поремећајима аутономног нервног система [8]. Функционална улога носног циклуса још увек се разматра. Неки аутори су покушали да објасне улогу наизменичне конгестије и деконгестије у носницама сматрајући да је то механизма којим се врши климатизација ваздуха, уклањање загађених честица [9] и чишћење мукоцилијарног епитела [10]. Претпоставља се да је назални циклус укључен у заштиту од респираторних инфекција или алергија, а може и указивати на ова обољења [11,12]. Постоје теорије које говоре у прилог томе да одређени носни проток ваздуха може да омогућује перцепцију мириса, оптимизујући сваку носницу за одређене мирисе [13]. То омогућује да се две олфактивне слике шаљу истовремено у олфактивни центар обезбеђујући целукупни доживљај мириса [14]. Иако ова теорија указује на функционалне сензорне последице асиметрије носног протока, она не даје објашњење зашто ова асиметрија треба да се циклично мења [15]. Назални

циклус се мења у зависности од положаја тела, узраста чак и когнитивних способности и других можданих активности [16,17]. Носни циклус је повезан и са пазушном продукцијом зноја, величином зенице, неуроендокриним, кардиоваскуларним системом и са активноћу мозга [18,19]. Код већине људи носни циклус се одвија у просеку на сваких 1,5 сат. Као последица дневних варијација носног циклуса, процена пролазности ваздуха кроз нос може бити отежана. Неки аутори су показали да код деце носни циклус не постоји, код адолесцената постаје активнији, док се у старости смањује [20]. Кијање је најкомплекснији рефлекс настао подражајем носних рецептора.

- b) рефлексних механизма других делова тела који утичу на нос, као нпр. назопетални рефлекси који се доказују хлађењем екстремитета што мења отпор у носу.
- c) рефлексних механизма носа који делују на удаљене органе и органске системе (назоокуларни, назопулмонални). Назопулмонални рефлекси регулишу однос протока ваздуха у носу и у плућима. Назална стимулација има утицај на промену отпор протоку ваздуха кроз доње дисајне путеве. Ефекат настаје стимулацијом *n.trigeminus*-а и *n.vagus*-а [5]. Захваљујући неуралним везама с респираторним центрима, аутономним нервним системом и спиналним мотонеуронима, назални рецептори суделују у регулацији дисања. Отежано дисање на нос доводи до неправилности рада плућа, с обзиром да назални рецептори не шаљу потпуне информације о протоку удахнутог ваздуха путем назопулмоналног рефлекса. Имајући у виду данас широко прихваћену хипотезу о „уједињеним ваздушним путевима“, заједно са објективним проучавањем функције носа, треба узети у обзир и утицај доњих дисајних путева на ове вредности [21,22]. Постоје различити покушаји да се објасни утицај горњих дисајних путева на доње, као и могућност примене у клиничкој пракси, али мишљења су подељена [23,24]. Многи аутори су испитивали корелацију између алергијских ринитиса и астме. Процењује се да 30-40% пацијената са алергијским ринитисом има истовремену и астму, а да 80% пацијената са астмом има симптоме који указују на алергијски ринитис [25]. Показано је да у присуству симптома алергијског ринитиса настаје хиперреактивност доњих дисајних путева (посредством назопулмоналних рефлекса), експресија васкуларног адхезивног молекула-1 и Е-селектина, као и еозинофилна инфламација у бронхијалној мукози, који заједно суделују у настанку

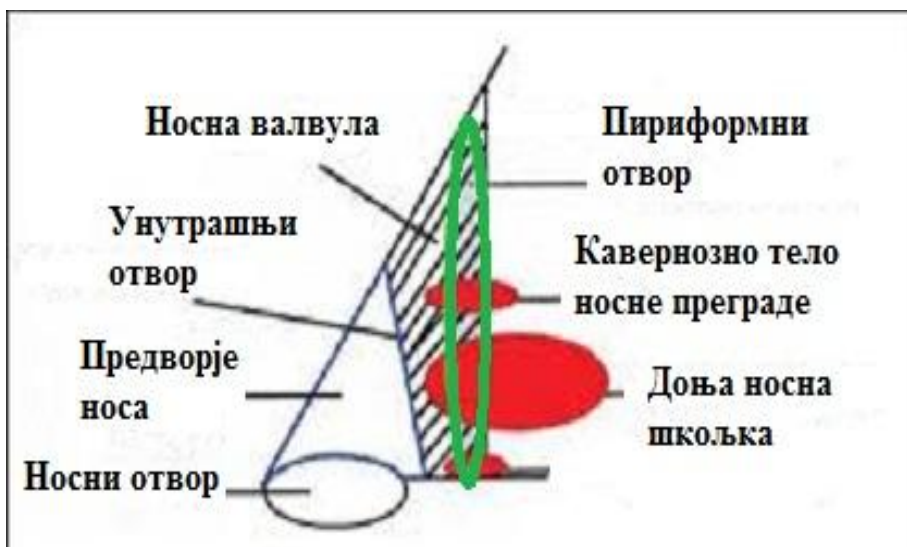
диспноичних симптома и кашља [26]. Неки аутори су покушали да евалуирају повезаност између степена назалне опструкције и степена бронхијалне хиперреактивности доказавши да пацијенти са негативним деконгестивним тестом (тест реактивности носне слузнице на примену деконгестивних капи) имају израженију бронхијалну хиперреактивност те је код њих потребна интензивније антиинфламаторна терапија у односу на оне пацијенте који имају позитиван одговор на деконгестиве [27]. Такође је уочена и клиничка повезаност између синуситиса и хроничне опструктивне плућне болести, чак 40-88% пацијената са хроничном опструктивном болести плућа има значајне назалне симптоме који смањују квалитет живота [28-30]. Овај концепт повезаности између обољења доњих и горњих дисајних путева заснована је на клиничким, епидемиолошким и имунопатолошким факторима. Мало је студија које су се бавиле утицајем неалергијских ринитиса на плућну функцију. У свом истраживању, Гуера и сарадници (*Guera S, et al*) су показали и да неалергијска назална опструкција такође представља значајан фактор ризика за појаву неке од опструктивних болести плућа [31].

### 1.2.2 НОСНА ВАЛВУЛА И ПРОТОК ВАЗДУХА КРОЗ НОС

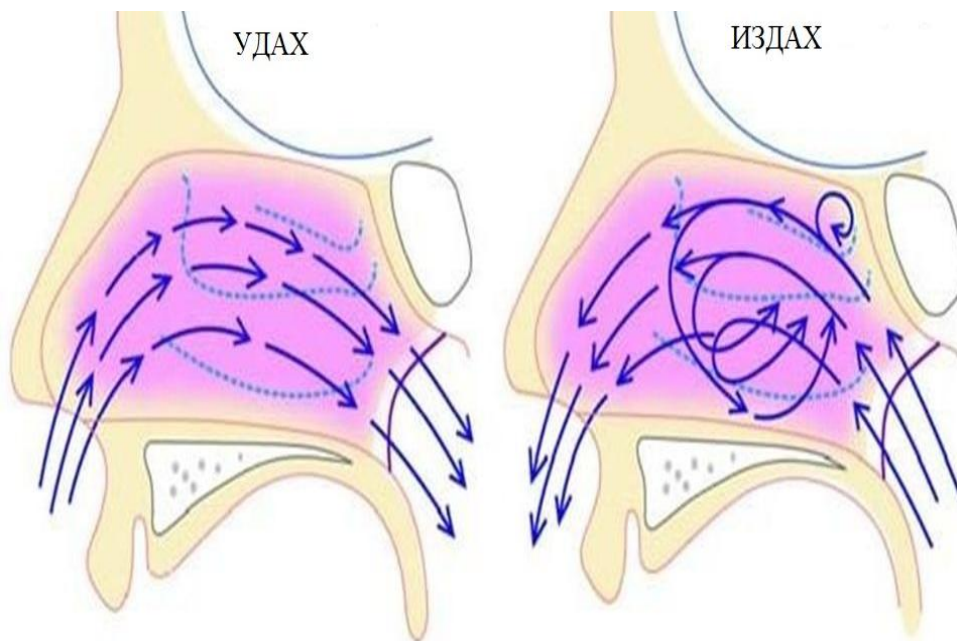
Валвула носа представља најужи део носне шупљине који има велики значај за нормалну респирацију, а чини је каудални руб триангуларне хрскавице, предња ивица доње носне шкољке и одговарајући део септума [5]. При инспиријуму ваздух улази кроз носне отворе, пролази предворје носа и до валвуле има праволинијски ток. Ударом о предње делове носних шкољки ваздух мења правац и добија параболичан ток са највећом кривином и брзином у пределу носне валвуле [3]. Носна валвула је одговорна за 70% укупног назалног респираторног отпора и 44% укупног инспираторног отпора [32]. Због контраверзних података о тачној локализацији носне валвуле она је подељена на унутрашњу и спољашњу валвулу. Спољашња валвула се налази на самом улазу у предворје носа, каудалније од каудалне ивице триангуларне хрскавице. Унутрашња валвула је ограничена каудалном ивицом триангуларне хрскавице, одговарајућим делом септума и предњом ивицом доње носне шкољке. Ове структуре праве физиолошки угао од 10°-15°, где је носна шупљина најужа, а отпор протоку ваздуха највећи. Доказано је да уколико постоји колапс на нивоу носне



валвуле проток ваздуха се смањује, отпор протоку ваздуха повећава, што резултује отежаном дисању [33,34]. Назални отпор, чини 60% укупног отпора у дисајним путевима и представља свеукупни збир сила којим зидови носних шупљина делују на ваздушну струју приликом дисања на нос [32]. Улога назалног отпора је да успоравањем ваздушне струје омогући загревање, влажење и филтрацију ваздуха, пре него што дође у доње делове репираторног пута [5]. Смањење назалног отпора омогућено је кавернозним ткивом (на доњим носним шкољкама), које поседује адренергичку инервацију чијом стимулацијом настаје интезивна вазоконстрикција [35]. Доња носна шкољка захваљујући кавернозним плексусима смештеним у субепителном ткиву има способност да мења величину. Кавернозна тела налазе се у септуму као и око отвора синуса. У средњој и горњој носној шкољци су ова ткива много мања. Мале артериоле, гране *a. sfenopalatinae* доносе крв кавернозним телима. Дилатацијом артерија и смањивањем венског отока крви под дејством аутономног нервног система, кавернозна тела се пуне, расте дебљина слузнице посебно у пределу доње носне шкољке, која повећава отпор протоку ваздуха кроз нос на тај начин загревајући ваздух на 31 до 34°C. На тај начин регулише се обим респирације и терморегулација удахнутог ваздуха. У случају високе спољашње температуре ваздуха део топлоте ваздух губи евапорацијом секрета са површине слузнице носа [5]. У собним (физиолошким) условима постоји сталан симпатички вазоконстрикторни тонус којим се одржава носни отпор у физиолошким границама. Уколико се смањи тонус симпатикуса долази до повећања назалног отпора, док парасимпатикус контролише назалну секрецију и нема утицај на назални отпор [35]. Доминантност дисања на једну ноздрву у великој мери одређује температура и влажност ваздух, штитећи слузницу носа од сувог и хладног ваздуха који може изазвати атрофични ринитис. За време експиријума ваздушна струја има много мању турбуленцију, те су односи мукозе са издахнутим ваздухом много мањи и мања размена се одиграва у односу на инспиријум. Инспирација (удах) на нос којој следи експиријум на уста води брзом сушењу слузнице носа. У случају да се нос искључи из дисајне функције као последица могу настати дубоке промене у слузници носа, што може довести до поремећаја [5].



Слика 5. Носна валвула



Слика 6. Проток ваздуха кроз нос при удисању и издисању.

(Слика 5 преузета са: <https://www.google.rs/search?q=nasal+valve&tbm=isch&ved=2ahUKE>)

(Слика 6 преузета са: <https://www.google.rs/search?q=nasal+airflow&tbm=isch&ved=2ahUKE>)

## 1.3 МЕТОДЕ ЗА ИСПИТИВАЊЕ РЕСПИРАТОРНЕ ФУНКЦИЈЕ НОСА

### 1.3.1 Објективне методе за испитивање респираторне функције носа

Данас постоје различите стандардизоване субјективне и објективне методе за одређивање опструкције носних путева, што подразумева мерење протока ваздуха кроз нос, волумена носне слузнице и назалног отпора. Предња риноскопија је први модалитет за испитивање носа, али је недовољна при испитивању протока ваздуха кроз нос и назалног отпора.



**Слика 7.** Риноманометар (*Rhinometrics SRE2000 Interacustics*) – опрема и начин мерења (преузето са: <https://www.google.com/search?q=Rhinometrics+SRE2000+Interacustics&client=firefox-b-d&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKE>)

Развијање риноманометрије доноси могућност објективнијег приступа физиологији носног протока и отпора. Отпор протоку ваздуха кроз нос се израчунава према формули  $P = \Delta p/V$  ( $P$  = отпор,  $\Delta p$  = разлика притиска,  $V$  = проток ваздуха). То се заснива на чињеници да је током везикуларног (физиолошког) дисања крива притисак - проток скоро равна линија, а постаје закривљена при већим вредностима притисака и протока у форсираним условима [36,37]. На основу ове чињенице Комитет за стандардизацију објективне процене назалног протока ваздуха кроз нос (*Standardization Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway*) препоручује да се отпор протоку ваздуха кроз нос треба процењивати при притиску од 150 или 75Pa [37]. Прву риноманометрију је стандардизовао Керн 1973. године (*Kern EB*) [38]. Ворг и

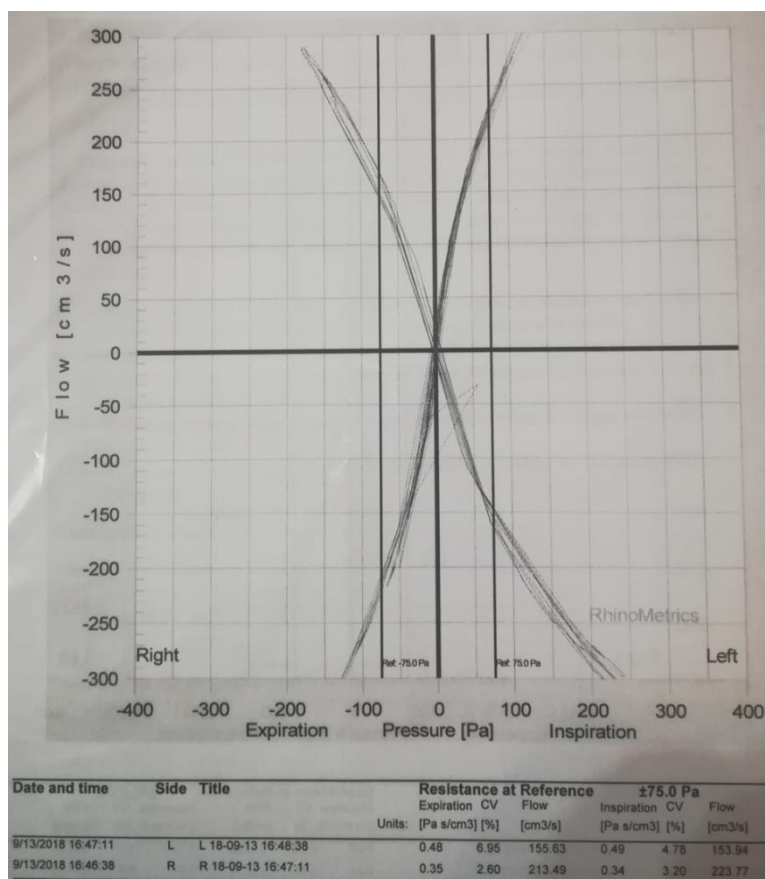
сарадници (Vorg K, et al) су 2010. године представили нови метод који се зове „риноманометрија у 4 фазе“ где се назални отпор израчунава кроз анализу **4 различите фазе дисања:**

- 1) уздижућа инспираторна фаза, при чему је проток ваздуха равномеран од почетка удаха па све до максималне вредности брзине протока ваздуха (*inspiratory peak flow*). Међутим од максималне вредности брзине протока ваздуха до почетка силазеће инспираторне фазе проток ваздуха је стационаран и турбулентан.
- 2) силазећа инспираторна фаза која почиње на врхунцу инспираторног тока и траје до завршетка издаха. Као и у првој фази и овде је при једнаком притиску проток ваздуха нижи.
- 3) уздижућа експираторна фаза у којој ваздушни проток мења свој смер, инспираторни проток ваздуха акцелерира у максимални експираторни проток (*expiratory peak flow*), при чему је однос притиска и протока експоненцијалан.
- 4) силазећа експираторна фаза коју карактерише враћање на услове мировања [39].

Референтна вредност нормалног назалног отпора при конгестији је  $0,25 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$  ( $0,10\text{-}0,40 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$ ) за одрасле са малом разликом међу половима (жене  $0,26 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$  и мушкарци  $0,24 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$ ). При деконгестији нормалан укупни назални отпор се креће у интервалу од  $0,11\text{--}0,37 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$  (просечна вредност  $0,24 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$ ) [40]. Тренутно се користе предња, задња и постназална риноманометрија, при чему активна предња риноманометрија представља први избор, коју је препоручио Комитет за стандардизацију објективне процене назалног протока ваздуха [37]. Активна предња риноманометрија се сматра најадекватнијом методом за испитивање респираторне физиологије носа и најједноставнија је за употребу [41,42]. Риноманометрија се може користити и за евалуацију анатомске или функционалне назалне опструкције [43] и аденоидне хипертрофије код деце [44], испитивање физиологије носа и промена које се дешавају у алергији и приликом примене аспирина [45], пре и после хируршког или медикаментозног третмана [46], као и за праћење пацијената са поремећајем спавања (sleep apnoea) [47-49].

При испитивању назалног отпора методом риноманометрије узимају се у обзир и телесна висина и тежина, јер како је уочено постоји позитивна корелација између

индекса телесне масе и укупног назалног отпора [50].



Слика 8. Изглед криве отпора протоку ваздуха кроз нос

У последњих 20 година, паралелно са технолошким развојем, постигнут је значајан напредак у риноманометријским уређајима и самим техникама мерења. Поред тога, објављен је консензусни извештај у циљу стандардизације примене апарата. Иако је постигнут консензус у погледу поузданости риноманометрије научници улажу труд и напор како би још усавршили технику и унапредили примену апарата у свакодневной клиничкој пракси. У самој техници мерења извршене су одређене промене [51]. Тренутно се препоручују лепљиве хируршке траке од сунђера које се постављају на кожу носа омогућујући бољу фиксираност апарата, а самим тим и поузданост мерења у односу на претходне технике, које су подразумевале само прислањање апарата на носне отворе [39]. Међутим, поузданост мерења се смањује (цурење ваздуха), уколико трака не пријања адекватно на кожу. У свакодневной пракси, кожа се најприје брише са алкохолом или средствима за дезинфекцију пре постављања траке, како би се смањила могућност цурења ваздуха током риноманометријског мерења. Најновије истраживање из 2018. године је показало да употреба бензоинске тинктуре за чишћење коже носа

пре постављања хируршке лепљиве траке, значајно скраћује трајање процедуре и повећава поузданост риноманометријског мерења [51].

### 1.3.2 Субјективне методе за испитивање респираторне функције носа

Квантификација субјективног осећаја носне опструкције данас се најчешће врши уз помоћ визуелне аналогне скале (*VAS*) и скале симптома носне опструкције (*NOSE*) [52-54]. Новија истраживања су показала да су визуелна аналогна скала и скала симптома носне опструкције ефикасни тестови за евалуацију субјективних симптома назалне опструкције. У студији која је укључивала 1728 пацијената Кипранди и сарадници су (*Ciprandi G, et al*) показали да је *VAS* скала адекватан упитник на основу кога се могу дефинисати они пацијенти са алергијским ринитисом који су кандидати за превентивно спирометријско тестирање [53]. У пракси често постоје неслагања између субјективних симптома назалне опструкције и објективног налаза [55,56], при чему њихова корелација још увек није јасна. Са једне стране пацијенти са објективном назалном опструкцијом немају увек симптоме [57,58], док је са друге стране повезаност између субјективног и објективног приступа проходности ваздуха кроз нос заправо очигледна [59]. Отавиано и сарадници (*Ottaviano G, et al*) су 2012. године показали да чак 17% пацијената који имају симптоме носне опструкције не могу субјективно да одреде страну где постоји опструкција [60], стога је од изузетне важности у процену назалне опструкције укључити како субјективну тако и објективну евалуацију ових симптома.

Претходни аутори су показали да не постоји корелација између симптома назалне опструкције и укупног назалног отпора, што су доказала и новија истраживања [61]. Како се наводи, објашњење лежи у томе што риноманометрија мери отпор протоку ваздуха кроз нос, док субјективне методе евалуирају укупан субјективан отпор у горњим дисајним путевима [53]. Други могући разлог постојеће дискрепанце између објективних и субјективних метода за мерење назалне опструкције може бити и недостатак валидних упитника [62]. Међутим, други аутори сматрају да је увођење упитника попут *NOSE* свакако повећало поузданост студија. Данас се препоручује још прецизнија валидизација упитника за одређивање назалне опструкције ка поузданији увид у комплетну функцију горњих дисајних путева [63]. У студији која је обухватила 102 пацијента са ринитисом описана је значајна повезаност између субјективних симптома носне опструкције, мерених *VAS* скалом, и назалног отпора пре и после примене хистамина [62].



## 1.4 МИРИСНА ФУНКЦИЈА НОСА

Олфактивни систем (чуло мириса) је један од најкомплекснијих и филогенетски најстаријих система код сисара и заједно са чулом укуса важан је за одабир хране у складу са претходним животним искуствима [64]. Када је ход на четири ноге замењен усправним ходом дошло је до редукције чула мириса и развоја других чула потребнијих човеку. Код човека се број рецептора за чуло мириса почео смањивати паралелно са развитком других чула [65]. Мирисна функција код сисара посредује у осећају задовољства, детекцији феромона, а сматра се и да има улогу у повезаности мајке и детета [66]. Важност мириса за човека огледа се у томе што највише од свих других чула утиче на душевно расположење чак и перцепцију бола [67,68]. Многи лекари захваљујући мирису могу да препознају одређене болести, као што је шећерна болест, уремија, неки тумори, плућне болести и др. Особе које не могу да осете мирис и укус на адекватан начин мање уживају у храни, пићу и природном окружењу и имају већи ризик од тровања храном, водом, различитим отровним гасовима и материјама.

Поремећај мирисне функције може бити и рани знак неуродегенеративних болести као што су Алцхајмерова и Паркинсонова болест [69,70], као и депресије [71]. Откако је статистика показала да старије особе са губитком осећаја мириса умиру 3 пута чешће у периоду од 4-5 година, савремени приступ код таквих пацијената подразумева дефинисање степена мирисне дисфункције [72]. Преваленца губитка осећаја мириса данас представља значајан проблем у клиничкој пракси, али и у клиничким истраживањима, јер су често аносимија и хипосмија критеријуми за искључивање пацијената из клиничких студија [73].

До данас мирисне материје се тешко класификују, као што је случај са бојама и тоновима, због чега се деле на пријатне и непријатне мирисе. На основу бројних психолошких тестова и других истраживања најприхватљивија је подела о постојању седам различитих **примарних мирисних дражи:**

- 1) камфорне
- 2) мошусне
- 3) цветне
- 4) ментолне
- 5) етерске
- 6) јетке
- 7) гњилне

Данас се још увек не може са сигурношћу рећи на који начин човек препознаје мирис. Већина физиолога сматра да су мириси састављени од неколико тачно одређених примарних мириса, који су претходно набројани. Претпоставља се да постоје мирисне ћелије које су специјализоване за пријем базичних мириса, док остали мирисни квалитети настају комбинацијом примарних.

**Олфактивни систем чини:**

- 1) периферни део ,
- 2) спроводни део (*n. olfactorius*)
- 3) центар у кори великог мозга за обраду информација.



**Слика 9.** Олфактивни систем

(преузето са: <https://www.google.com/search?q=olfactory+system&client=firefox-b-d&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKE>)

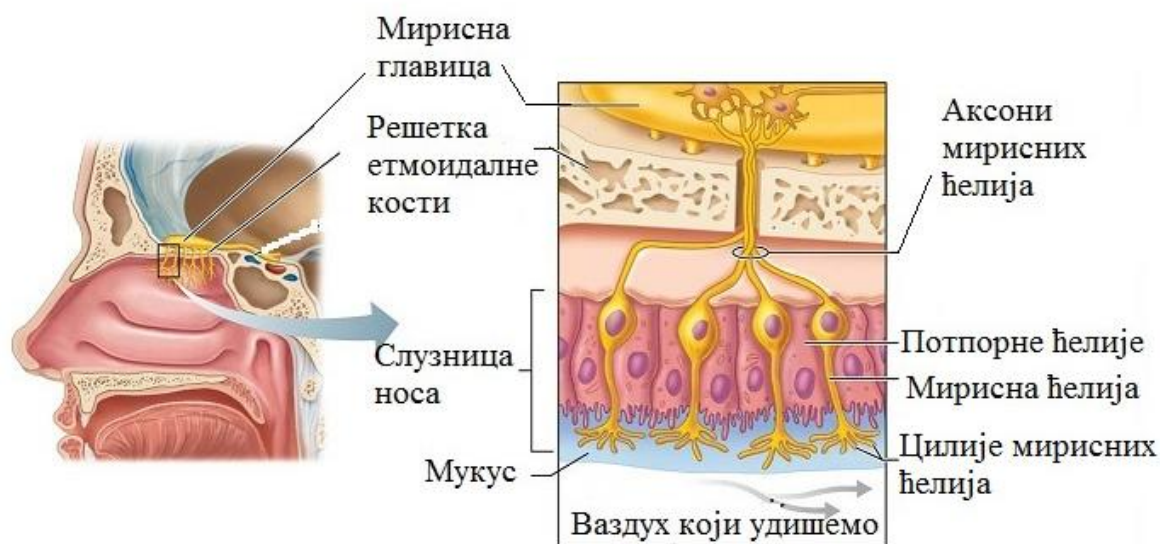
Рецептори за мирис су смештени у олфактивном органу, кога сачињава носна слузница две олфактивне зоне (у свакој ноздрви по једна) укупне површине  $500 \text{ mm}^2$ , нејасно ограничене у односу на околно ткиво. Пружају се од средине носне шупљине 8 - 10mm на доле са сваке стране носне преграде и на површини горње носне шкољке и назад за око 10 mm. Мирисна слузница се састоји од епитела и *laminae propriae* (фиброеластичко ткиво повезано са периостом).

Олфакторни епител је висок, цилиндричан и псеудослојевит, дебљине око  $60 \mu\text{m}$ , у коме се разликују **три врсте ћелија**:



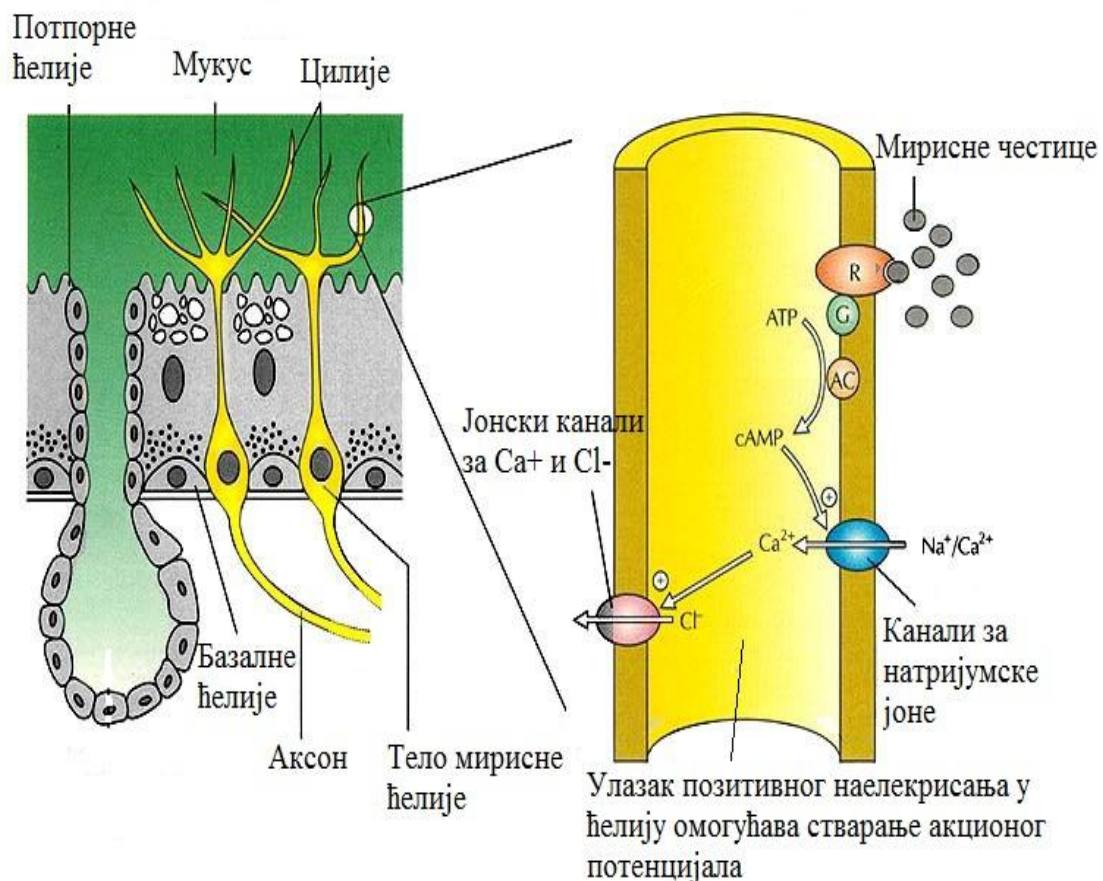
- а) мирисне рецепторске ћелије
- б) потпорне (диференцирају се у правцу секреторне активности)
- в) базалне (могу да се трансформишу у друге ћелије овог епитела) [3,74].

Миришне рецепторске ћелије су биполарни неурони чији је животни век од неколико недеља до два месеца. Они су једна од ретких група неурона који могу да се обнављају и у њима се налазе рецепторски протеини специфични за једну врсту мирисних материја. Смештени су у олфактивном епителу у пределу горње носне шкољке, свода носне шупљине у близини крибриформне зоне и горњег дела септума носа [5]. Поред главог епитела, као други хемосензитивни подсистем спомиње се вомероназални орган који је редукован код људи, а заступљенији је код глодара. Олфактивне рецепторе кодирају преко 900 гена од којих 50% нису функционални. Гени су смештени у 18 фамилија које чине око 3% укупних гена код људи. Ови гени имају улогу и у другим ткивима, као нпр. кодирању молекула ејакулата [75]. Око мирисних рецепторских ћелија налазе се и потпорне и базалне ћелије изграђене од псеудостратификованог епитела, као и бројне Боуманове жлезде. Ове жлезде луче серомукозни секрет за растварање мирисних материја [76]. Миришне честице које стигну до назалне слузнице се везују за мукус, па их преносе шаперони (протеини који везују мирисе) [75]. Сматра се да се све миришне честице не пробијају једнако кроз мукус и да је то разлог нервне активности на миришном епителу.



**Слика 10.** Периферни део олфактивног пута – мирисна слузница носа  
(преузето са: <https://www.google.rs/search?q=olfactive+receptives&tbm=isch&ved=2ahUKE>)

Хемијска реакција између мирисне материје и супстанци у трепљама доводи до повећања пропустљивости мембране мирисних трепљи што доводи до стварања рецепторског потенцијала, потом и акционог потенцијала у мирисном нерву и спровођење истих. Остатак мирисних материја које нису адсорбоване од стране мирисних трепљи бивају уклоњене струјањем површинског секрета. Стуивер и сарадници сматрају да број мирисних честица зависи од запремине ваздуха која је стигла до олфактивног епитела, као и од удела честица које су се апсорбовале у респираторном мукусу пре него што су доспеле до мирисног епитела [77,78]. У литератури се наводи да само 10% удахнутог ваздуха доспе до олфактивног региона [76]. Термин олфакторни коефицијент Русел и сарадници (*Russell MJ, et al*) су дефинисали као волумен ваздуха у ком је садржан мирис довољан да се препозна и идентификује у року од 5s [78].



**Слика 11.** Стварање акционог потенцијала на рецепторским мирисним честицама

(преузето са:

<https://www.google.rs/search?q=action+potencial+in+olfactory+cells&tbm=isch&ved=2ahUKE> )

Задебљање епитела назалне слузнице и секреција мукуса може утицати на слабљење стимулуса, па тако се спомиње појам просторне варијације – отежан проток доводи до смањења рецептора пошто се честице усмеравају ка удаљенијим деловима носне шупљине што представља једну од могућих модификација мириса код људи [76]. Утврђено је и да степен растворљивости мирисних материја зависи и од телесне температуре тела [79,80]. За регистравање и трансмисију мирисних акционих потенцијала задужени су *n.olfactorius*, *n.trigeminus*, *n.glossopharyngeus* и *n.vagus*. Тригеминални систем игра прву линију одбране. Као други могући начин перцепције мириса наводи се и ретроназална олфакција. Мирисне супстанце доспевају у назофаринкс кроз хоане што игра главну улогу приликом избора хране током јела [75]. Доказано је да се мирисни рецептори адаптирају на мирис за око 50% у првих пар секунди (1-2 секунде), потом се адаптација наставља, али спорије. Након два минута осећај и нај јачег мириса се у потпуности гаси, због комплетне адаптације надражених рецептора [3].

На апикалној страни мирисних ћелија је дендрит са завршетком у облику дугмета (олфактивна купа) из којих у слуз продире 6-20 амијелинских мирисних продужетака – цилија. *Fila olfactoria* (неурони првог реда) се преко *foramina cribrosa* (решеткасти отвори етмоидалне кости) спајају са осталим неуронима *bulbus olfactorius*-а (митралне ћелије – неурон другог реда) градећи гломеруле. У сваком гломерулу се успостављају везе између приближно 250 000 аксона и 25 митралних ћелија [2]. Аксони митралних ћелија формирају *tractus olfactorius* који иде дуж *sulcus*-а *olfactorius*-а на бази фронталног режња. Овај прелазак преко базе лобање кроз 20 отвора на етмоидалној кости чини ово место посебно осетљивим на трауматске повреде [75]. Сваки гломерулус је обложен перигломеруларним ћелијама (интернеуронима) [65]. Сигнална трансдукција врши се прво у булбусу пре него што се пошаље даље у централни нервни систем. Рострални део *commisure anterior* повезује десни и леви олфактивни тракт. **Tractus olfactorius даје три снопа:**

- 1) *stria olfactoria medijalis*
- 2) *stria olfactoria intermedia*
- 3) *stria olfactoria lateralis*.

*Strija olfactoria medijalis* одлази у *gyrus paracentralis* (танак слој сиве масе који лежи испред предњег краја *rostrum*-а *coporis callosi*).

*Stria olfactoria intermedia* завршава се у *tuberculum olfactorium*-у, а *stria olfactoria lateralis* иде до *limen*-а *insulae*, затим скреће медијално и пружа се до амигдалоидног

комплекса у дорзомедијалном зиду латералне моздане коморе. Налази се на самом темпоралном полу и прекривена је периамигдалоидном кором.

**Састоји се од две групе нуклеарне масе:**

- 1) кортикомедијалне групе једара (*pars corticomedialis*)
- 2) базолатералне групе једара (*pars basolateralis*)

Дакле аксони митралних ћелија односно неурони другог реда завршавају у препириформном кортексу (кора дуж *striae olfactoriae lateralis*), у преамигдалоидној кори и кортикомедијалном делу амигдалоидног комплекса. Ова подручја су означена као **ПРИМАРНИ ОЛФАКТИВНИ КОРТЕКС**.

Из ових структура полазе неурони трећег реда и завршавају на нивоу неурона *areae enthorinalis* (обухвата кору ростралног дела *gyrus parahippocampalis*-а). Овај гирус припада темпоралном режњу и лежи на граници између унутрашње и доње стране хемисфере. *Area enthorinalis* представља **СЕКУНДАРНИ – АСОЦИЈАТИВНИ ОЛФАКТИВНИ КОРТЕКС**. Аксони *areae enthorinalis* улазе у *fasciculus uncinatus* (сноп асоцијативних влакана који повезују вентролатералне делове фронталног лобуса са ростралним делом темпоралног режња, који је представљен орбитофронталном кором) и ту се завршавају [2].

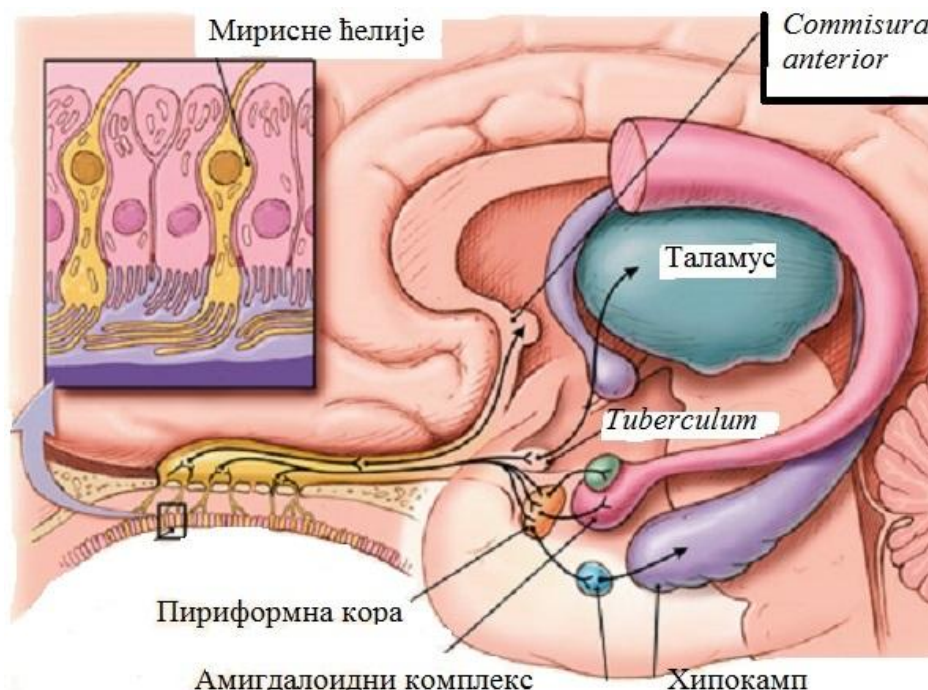
Дотиу и сарадници (*Doty RL, et al*) сматрају да постоје два потенцијална механизма која воде порекло из ЦНС-а (централног нервног система) и који регулишу мирисну функцију. Први јесте под контролом гонадотропин-ослобађајућег хормона, лутеинизирајућег и фоликулостимулишућег хормона, док је други механизам покренут адренкортикотропно-ослобађајућим хормоном [81].

Олфактивни и лимбички систем чине морфолошки и функционално недељив систем који се протеже дуж доње стране фронталниг режња и наставља се на унутрашњу страну хемисфере великог мозга. Лимбички систем се састоји од: лимбичке коре, субкортикалних лимбичких једара, највећег дела хипокампуса, ростралног сегмента мозданог стабла, као и веза између тих формација. Подручја лимбичке коре налазе се на унутрашњој и доњој страни хемисфере, где формирају два појаса: унутрашњи и спољашњи. Један део спољашњег појаса чини *gyrus parahippocampalis* који припада подручју *area enthorinalis* (Бродманово поље 28) и представља секундарни олфактивни кортекс. Унутрашњи појас једним делом гради *gyrus paraterminalis* у који доспева *stria olfactoria medialis*. Лимбичкој кори припада и рострални део коре темпоралног режња, као и каудални део орбитофронталне коре. У овим структурама се између осталог



завршавају и неурони *areae enthorinalis*, што такође недвосмислено потврђује морфо-функционално јединство ова два система [82].

Претпоставља се да је орбитофронтална кора кључна за обраду сложенијих олфактивних информација, посебно за способност дискриминације мириса. Код оних код којих је уклоњен темпорални режањ долази до значајног дефицита у олфактивној дискриминацији ипсилатералне ноздрве, а уколико је захваћена орбитална кора постоји оштећење на нивоу обе ноздрве. Научници су дошли до закључка да је олфактивна дискриминација боља у десној ноздрви, што истиче важност десне орбитофронталне коре у дискриминацији мириса [83]. С обзиром на то да лимбички систем утиче на регулацију бројних вегетативних, висцералних функција (преко ретикуларне формације са којом је у комуникацији) и сексуалног понашања, веза између мириса и сексуалне сфере човека је неминовна. Индивидуални мириси несвесно привлаче жену или мушкарца, што је значајно за продужење врсте. Интересантно је да се на Малајским острвима љубав међу људима не показује љубљењем, већ додиривањем носевима [84].



**Слика 12.** Олфактивни пут и центар за обраду пристиглих информација са периферије

(преузето са: [https://www.google.rs/search?q=olfactive system&tbm=isch&tbs=rimg%3ACQah1zqglIjB](https://www.google.rs/search?q=olfactive+system&tbm=isch&tbs=rimg%3ACQah1zqglIjB))

### 1.4.1 ИСПИТИВАЊЕ МИРИСНЕ ФУНКЦИЈЕ

Тестови за испитивање мирисне функције који су данас широко прихваћени, су олфактометрија и тест мирисних оловака (*Sniffin Sticks tests*) који је у употреби свега неколико деценија. *Sniffin' Sticks* тест мирисних оловака је развио Хумел 1997. године (*Hummel T*) и до сада је валидизиран у неколико Европских земаља. Према Немачкој асоцијацији за олфактологију и густологију тест мирисних оловака представља стандард за испитивање мирисне функције, а чине га тестови за одређивање мирисног прага, дискриминацију и идентификацију мириса [85]. Од сва три споменута теста, тест за идентификацију мириса је најкраћи, најразумљивији од стране пацијента и истраживача, лако доступан и једноставан за употребу не само у области оториноларингологије, већ и у неурологији и психијатрији [86]. Тест за идентификацију мириса од 16 оловака је добра модификација оригиналног теста од 48 оловака, траје свега 6-10 минута, једноставан је и разумљив за употребу.

Према Хумелу формиране су нормативне вредности за нормосмију према узрасту и полу [87].

**Табела 1.** Нормативне вредности теста идентификације мирисних оловака према узрасту и полу.

Нормативне вредности за нормосмију ( $x \pm SD$ )	5 - 15 година	16 - 35 година	36 - 55 година	>55 година
Жене	11,75 $\pm$ 1,77	13,68 $\pm$ 1,68	13,49 $\pm$ 1,56	12,06 $\pm$ 2,31
Мушкарци	12,41 $\pm$ 1,77	13,48 $\pm$ 1,73	13,1 $\pm$ 1,88	12,2 $\pm$ 2,57

$x$  - средња вредност теста

$SD$  - стандардна девијација

Још један параметар који може да олакша испитивање способности мирисне идентификације је олфактивни контраст који представља позитивну корелацију између способности препознавања и идентификације мириса у зависности од његове концентрације [88].



Слика 13. Комплет од 16 мирисних оловака за идентификацију мириса



Слика 14. Мирисна оловка број 1 (мирис поморанце)

## 1.5 ФИЗИОЛОГИЈА ХОРМОНАЛНОГ СТАТУСА У МЕНСТРУАЛНОМ ЦИКЛУСУ И ПОСТМЕНОПАУЗИ

Менструални циклус је физиолошки циклус код жена који почиње у доба пубертета појавом менархе (прве менструације) и траје до времена наступања менопаузе (последње менструације). Менструација је физиолошко, периодично крварење из секреторно промењеног ендометријума до кога долази након низа поступних промена на репродуктивним органима (јајницима, материци, јајоводима, вагини) и нешто мање израженим променама на екстрагениталним органима. Сва дешавања у менструалном циклусу контролисана су синхронизованом хипоталамо-хипофизно-оваријалном осовином, која функционише по принципу негативне повратне спреге.

### 1.5.1 ХИПОТАЛАМО - ХИПОФИЗНО - ОВАРИЈАЛНА ОСОВИНА

Хипоталамус је део диенцефалона који заузима свега 1% укупног волумена мозга. Основна функција хипоталамуса је одржавање хомеостазе организма. Хипоталамус учествује у синхронизацији ендокриних, аутономних и бихејвиоралних функција. Утиче на срчани рад, крвни притисак, глад, жеђ и очување телесне температуре, контролише ендокрини систем, учествује у емоцијама и мотивацији.

Предњи режањ хипофизе се назива аденохипофиза и модификује рад других ендокриних жлезда. Задњи режањ хипофизе се назива неурохипофиза и лучи вазопресин и окситоцин. Они се синтетишу у хипоталамусу у виду прохормона који се депонују у везикулама на завршетку аксона у задњем режњу хипофизе.

Хипоталамус пулсаторно лучи гонадотропин-рилизинг хормон (*GnRH*) који стимулише синтезу фоликулостимулишућег (*FSH*) и лутеинизирајућег хормона (*LH*) у аденохипофизи. Функционална пулсатилност *GnRH* је неопходна за правилан менструални циклус. Показано је да висока фреквенција *GnRH* пулсева води у повећање лучење *LH*, док спорија фреквенција *GnRH* пулсева стимулише *FSH*.

Негативна повратна спрега подразумева да естрадиол и прогестерон, које производе јајници, имају главну улогу у регулацији целокупне спреге. Како се повећа ниво естрадиола тако концентрација гонадотропина опада и обрнуто. При већим концентрацијама, естрадиол показује позитивну повратну спрегу на секрецију гонадотропина. Високе концентрације прогестерона током лутеалне фазе показују инхибиторни утицај на лучење гонадотропина, али за разлику од естрадиола, он утиче



на смањење фреквенције *LH* пулсева.

Репродуктивна способност код жена огледа се у цикличној активности која условљава раст и развој доминантног фоликула. Доминантни фоликул је одговоран за продукцију естрадиола током фоликуларне фазе менструалног циклуса, а након овулације он се трансформише у жуто тело које лучи прогестерон током лутеалне фазе циклуса. Улога естрадиола и прогестерона односи се на припрему материце за имплантацију ембриона [2].

### 1.5.2 МЕНСТРУАЛНИ ЦИКЛУС

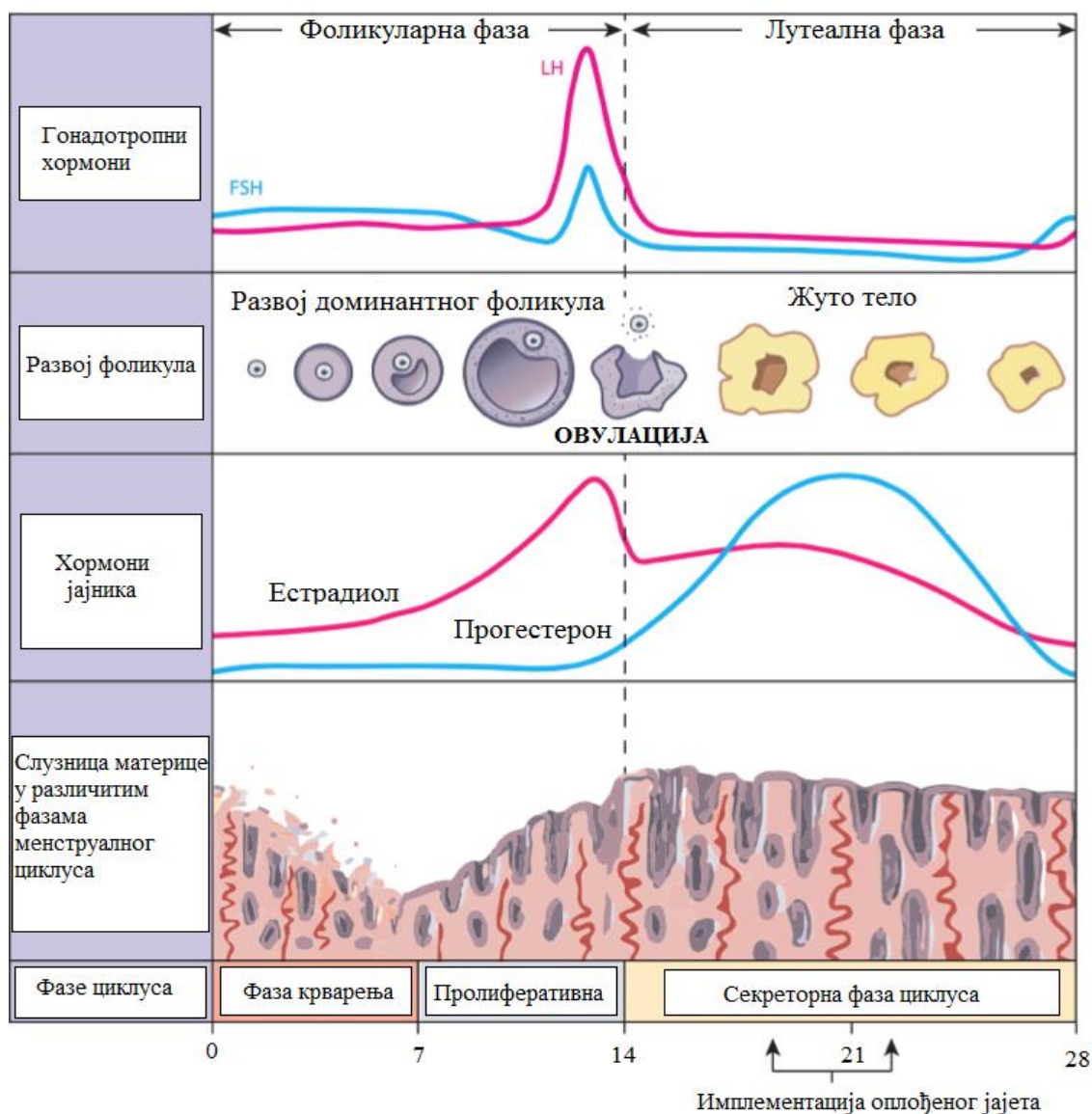
Менструални циклус се може поделити у 3 фазе:

**а) Фоликуларна фаза** - то је фаза раста и развоја фоликула која траје 14 дана. Почине са првим даном менструације. Регресијом жутог тела из претходног циклуса и падом концентрације прогестерона и естрадиола долази до појаве менструалног крварења, а са падом нивоа естрадиола подстиче се секреција *FSH* и формирање групе антралних фоликула за нови менструални циклус. Фоликулогенеза је дуг процес који од настанка примордијалног фоликула до развоја у преовулаторни стадијум траје 12 месеци, тако сваки доминантни фоликул потиче од примордијалнох фоликула. Сазревање фоликула праћено је повећањем рецептора за гонадотропине (под утицајем само *FSH* и естрадиола), а касније естрадиол потпомаже *FSH* да повећа број рецептора за *LH* на гранулоза ћелијама. У перiovулаторној фази (10. - 14. дан циклуса) бележи се пораст нивоа естрадиола, прво полако, потом долази до пика.

**б) Фаза овулације** - Овулација је феномен који траје веома кратко (60-90 секунди), означава прскање зрелог фоликула, а дешава се 10-12 сати након *LH* скока, односно 34-36 сати после пика естрадиола. Високе вредности естрадиола у фоликуларној фази смањују лучење *FSH* (тако се смањује способност раста мање диферентованих фоликула и настаје њихова атрезија), док ниво *LH* и даље лагано расте да би потом дошло до овулаторног скока. Фоликул који је предодређен да овулира брани се од превремене атрезије повећањем броја рецептора за *FSH*. Са наглим скоком *LH* бележи се и пораст *FSH* како би се остварио додатни ефекат на пораст броја *LH* рецептора, чиме се осигурава нормалан развој жутог тела. Високе вредности гонадотропина остају 24 сата, након чега следи њихов пад због смањења нивоа естрадиола, повећаног лучење прогестерона, засићења *LH* рецептора и краткотрајног утицаја негативне повратне

спреге хипоталамуса.

**в) Прогестеронска фаза** - након прскања фоликула доминантног фоликула формира се жуто тело које лучи андрогене, астрогене и гестагене. Након овулације жуто тело под дејством *LH* производи све више прогестерона. Продукција прогестерона зависи од нивоа *LH* и броја рецептора за *LH*, а улога му је да инхибира раст нових фоликула. Максимална функција жутог тела бележи се између 9. и 11. дана после овулације, након чега следи његова регресија. Уколико не дође до трудноће, жуто тело има животни век 14 дана. Падом концентрације прогестерона и естрадиола долази до појаве менструалног крварења [89].



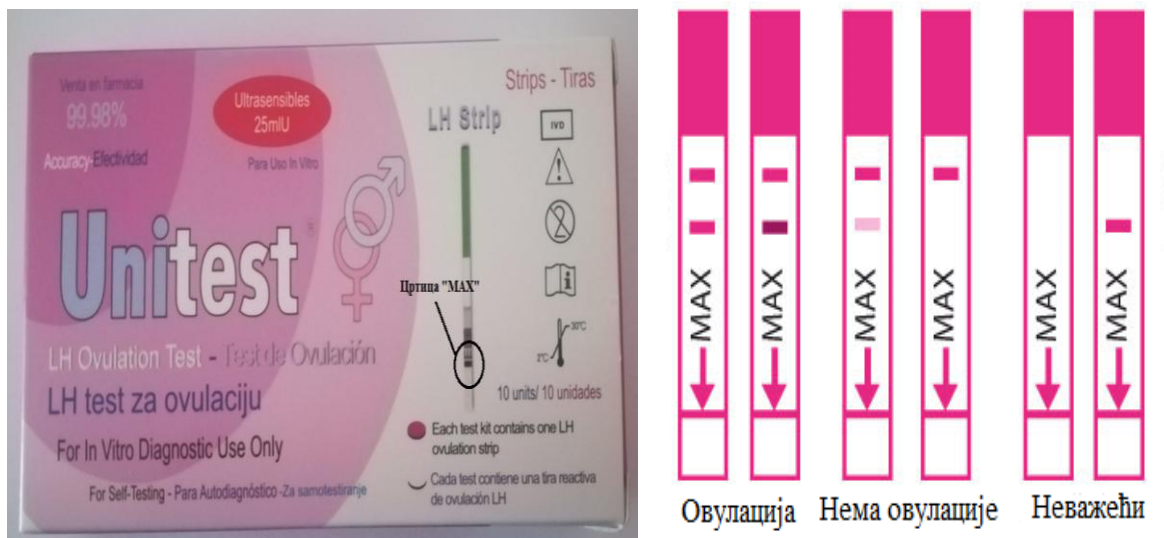
Слика 15. Приказ менструалног циклуса кроз све фазе.

(преузето са: <https://www.google.rs/search?q=menstrual+cycle&tbm=isch&ved=2ahUKewj6lqqZp6Tq>)

Најважнији моменат у животу жене и самог човечанства је зачеће и рођење детета. Данас су добро познати различити начини за одређивање плодних дана у току менструалног циклус жене. Један од најсигурнијих начина је ултразвук гениталног тракта жене и одређивање нивоа естрадиола и прогестерона у плазми, као и *FSH* и *LH*. Поред ових постоје и друге неинвазивне и једноставније методе за одређивање плодних дана. Савремена технологија је омогућила праћење плодних дана преко једноставних мобилних апликација као на пример апликација „Мој календар“. Међутим, многе жене се данас служе одговарајућом таблицом, која на основу дужине трајања менструалног циклуса може да предвиди када ће се десити плодни дани и моменат највеће вероватноће зачећа детета. Потврду саме овулације могуће је добити преко такозваних урин трачица за одређивање пика концентрације лутеинизирајућег хормона у урину. Ради се о трачицама које су врло једноставне за употребу и могу се купити у свакој апотеци.

Дужина менструалног циклуса	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
Дан почетка тестирања	6	6	7	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Слика 16. Таблица за одређивање плодних дана.



Слика 17. Урин трачице за одређивање пика *LH* хормона у урину и интерпретација налаза.

### 1.5.3 ПОСТМЕНОПАУЗА

Менопауза је неизбежан и иреверзибилан део процеса општег старења који погађа женски репродуктивни систем после чега долази до губитка редовног менструалног крварења. Климактеријум представља период преласка из репродуктивне фазе живота у сенијум. Почиње око 45 године, а завршава се око 65. године живота.

Период климактеријума се дели на неколико фаза:

- 1) **Пременопауза** (транзициони или прелазни период) почиње око 40. године живота и завршава се менопаузом. Удружена је са минорним ендокриним поремећајима, менструални циклусу постају ирегуларни, а крварења трају дуже и бивају интензивнија.
- 2) **Перименопауза** траје краће или дуже, а почиње појавом климактеричних (вазомоторних и урогениталних) симптома, а завршава се годину дана после менопаузе.
- 3) **Менопауза** у правом смислу те речи, означава последњу менструацију у животу жене, односно уколико је прошло 12 месеци од последњег менструалног крварења. Уобичајно менопауза наступа у око 50. године живота. Уколико менопауза наступи пре 45. године живота, говоримо о раној менопаузи, а ако се јави пре 40. године говоримо о превременој менопаузи (превремена оваријална инсуфицијенција). Фактори који утичу на ранију појаву менопаузе су пушење, аутоимуна обољења, генетска предиспозиција, примена хемиотерапије и/или зрачне терапије. Уколико менопауза наступи након 55. године, реч је касној менопаузи. Поред природне постоји и хируршка и постирадијациона менопауза (јатрогена).
- 4) **Постменопауза** почиње са менопаузом, а завршава се почетком сенијума, око 65. године живота. Након овог периода наступа период сенијума око 70. године живота.

#### 1.5.3.1 Физиолошка дешавања у постменопаузи

Менопауза настаје као резултат губитка сензитивности јајника на стимулацију гонадотропина. У пременопаузалном периоду најчешће се скраћује дужину циклуса, на рачун скраћења фоликуларне фазе што је последица повећања концентрације *FSH* у серуму. Ниво *LH* годинама остаје непромењен. Повећана количина *FSH* стимулише

раст и развој фоликула, али они у све мањем броју имају правилан раст и досежу зрелост, али зато луче повећане количине естрадиола. Све чешћи ановулаторни циклуси праћени су ниском концентрацијом прогестерона. На нивоу коре надбубрега, у перименопаузи, бележи се смањена продукција дихидроепиандростерона и дихидроепиандростерон-сулфата који представљају биомаркере старења. После менопаузе оваријум не престаје у потпуности да врши синтезу стероидних хормона. У масном ткиву се врши највећа ароматизација андрогена у естрогене, слично као у синдрому полицистичних јајника. Главни естроген је естрон, који настаје конверзијом из андростенедиона. Однос између естрадиола и естрона се мења у корист астрона. С обзиром да је естрадиол биолошки много активнији од естрона, смањење естрадиола је узрок низа физиолошких промена у рецептивним ткивима [89].

Типични синдром повезан са опадањем функције јајника обухвата вазомоторне сметње, психичке тегобе у виду промене понашања, депресије, слабљење концентрације и несаница, повећања телесне тежине, урогениталне сметње, пад либида, промене коже и косе. Око 75% жена у перименопаузи има вазомоторне сметње односно таласе врућине „валунге“, са њиховом највећом учесталашћу у току прве две године након менопаузе. Чешће се јављају током ноћи са последичном поремећајем ритма спавања, умором и депресијом. Напади трају од 1 до 10 минута и завршавају се знојењем и привременим падом температуре. Фактори који доприносе њиховом појављивању су боравак у топлом окружењу, конзумирање кофеина, алкохола и стресне ситуације. Падом концентрације естрогена долази до атрофије вагиналних зидова, који губе еластичност и мање луче вагинални секрет. Услед губитка колагена и масног ткива процес атрофије захвата и спољашње гениталне органе. Уринарни и вагинални симптоми су најчешће први симптом у менопаузи, а испољавају се у виду диспареуније, контактеног вагиналног крварења, дизурије, учесталог мокрења, хематурије и инконтиненције урина, што заједно повећава могућност настанка вагиналних и уринарних инфекција (атрофични вагинитис). Такође, губитком колагена и редукцијом броја и величине мишићних влакана у пределу карличног дна настаје спад гениталних органа. Као последица недостатка естрогена повећава се активност остеокласта и ресорпција костију, што представља велики ризик за настанак остеопорозе. Промене се јављају и на кожи у виду смањења тонуса, сувоће, набраности и перутања, као последица смањене синтезе колагена и еластичних влакана.

Протективан ефекат естрогена огледа се у утицају на поједине фракције липопотеина. Од посебног значаја су липопотеини мале густине (*LDL*) и липопотеини велике густине (*HDL*). Велика концентрација *LDL* липопотеина је значајан предиктивни фактор ризика за кардиваскуларне болести. Насупрот томе, извесне фракције *HDL*-а се сматрају као антагонисти *LDL*-а, пошто прихватају слободне молекуле холестерола и других липида и транспортују их са периферије у јетру у циљу деградације. Обим овог обрнутог транспорта директно зависи од количине расположивих *HDL* молекула. Према томе, ниска концентрација *HDL* у серуму је значајан предиктивни фактор ризика за кардиваскуларне болести. Поред системског ефекта на метаболизам липопотеина естрогени имају директан ефекат на зидове артерија, успоравајући стварање атерома на неколико нивоа, регулишући концентрацију простагландина тромбосана и азот - оксида. Такође изазивају локалну вазодилатацију, повећавајући продукцију ендотелијум - зависног фактора релаксације и азот-оксида [90].

Ставови о утицају постменопаузе на физиологију носа су подељени. Хистолошка истраживања су показала да су трофичке промене епитела слузнице носа и вагине сличне код жена у постменопаузи [91]. Носна мукоза је склона хистолошким и хистохемијским променама, са модификацијама ензимског пута који може указивати на парасимпатичку хиперактивност, одражавајући емоционални поремећај који је уобичајен у менопаузи [92]. Показало се да адекватна хормонска терапија може да смањи ризик од назалне опструкције, повећа проток ваздуха кроз нос и на индиректан начин утиче и на остале функције носа (нпр. мирисну функцију) [93-95]. Карусо и сарадници су уочили да утицај хормонске терапије на респираторни епител носа може да зависи од примењеног хормонског протокола, који подразумева и индивидуално дозирање, као и од укупне количине екстрацелуларне воде. Такође, ефекат хормонске терапије може да буде диуретски или директни и индиректни вазоактивни на субмукозне васкуларне структуре [93].

## 1.6 ПРОМЕНЕ ПРОТОКА ВАЗДУХА КРОЗ НОС У ФИЗИОЛОШКИ ИЗМЕЊЕНИМ СТАЊИМА

Промене у протоку ваздуха кроз нос представљене су назалном опструкцијом. Назална опструкција је повезана са мултифакторском етиологијом, у којој суделују анатомски, физиолошки и емоционални фактори [61]. Када је реч о назалној опструкцији најчешће се мисли на алергијске узроке, међутим преваленца неалергијских узрока у одраслој популацији износи 20-70% [96]. Од неалергијских узрока назалне опструкције посебно је интересантан утицај женских полних хормона на функцију носа у физиолошки измењеним хормоналним стањима (менструални циклус, трудноћа, постменопауза).

### 1.6.1 Проток ваздуха кроз нос у менструалном циклусу

Цикличне хормонске варијације у различитим фазама менструалног циклуса су од давнина познате, док њихова повезаност са назалном конгестијом датира из XIX века [97]. Постоји много теорија које су покушале да објасне ефекат женских полних хормона (естрогена и прогестерона) на физиологију носа [94,98,99], али механизам њиховог дејства још увек остаје изазов за многе истраживаче. Претходно је описано да женски полни хормони могу да изазову едем горњих дисајних путева и модификују отпор протоку ваздуха, на тај начин вршећи контролу вентилације [100]. Претпоставља се да естроген повећава експресију хистаминских  $H_1$  рецептора и мења концентрацију неуротрансмитера, као што је супстанција *P*. Ови хормони могу да испоље индиректан ефекат на назалну слузницу изазивајући вазодилатацију, повећање екстрацелуларног волумена и секреције жлезда [101]. До данас је утврђено и постојање неколико естрогенских рецептора у цитоплазми серозних жлезда и прогестеронских у једру субепителних ћелија и везивном ткиву серомукозних жлезда [20,99,102]. Резултати студија које су бавиле укупним назалним отпор код жена у различитим фазама менструалног циклуса су презентовали различите закључке. Неки аутори су показали да се вредности отпора протоку ваздуха кроз нос у одређеним фазама менструалног циклуса значајно разликују [91,103], док други сматрају да су рецептори за естроген и прогестерон на назалној слузници мање осетљиви на хормонске промене у току менструалног циклуса у односу на ендометријум материце, стога ни немају утицај на проток ваздуха кроз нос [104].



### 1.6.2 Проток ваздуха кроз нос у постменопаузи

Претходно смо споменули да су физиолошке промене у постменопаузи последица редукције оваријалне функције и последичног пада нивоа полних хормона, првенствено естрогена у плазми. Дефицит естрогена утиче на топографски удаљене органе и испољава се хетерогеним симптомима (несаница, редистрибуција и централизација масног ткива, атрофија вагиналне слузнице и дојки, модификација функције чула слуха, мириса и укуса) [2]. Код старијих особа целокупно смањење телесних течности доводи и до сувоће назалне слузнице и повећаног вискозитета слузи, што је повезано с дегенерацијом и атрофијом жлезда које луче слуз и губитком лимфног ткива. То додатно може да утиче на функцију носа доводећи до осећаја зачепљености носа [105]. Ставови о утицају постменопаузе на физиологију носа су такође подељени. Хистолошка истраживања су показала да су трофичке промене епитела слузнице носа и вагине сличне код жена у постменопаузи [91]. Међутим, новији подаци говоре о томе да се носна слузница не мења значајније, као ни проток ваздуха кроз нос у постменопаузи у односу на репродуктивни период [104].



## **1.7 УТИЦАЈ СТЕРОИДНИХ ХОРМОНА НА МИРИСНУ ФУНКЦИЈУ НОСА У ФИЗИОЛОШКИ ИЗМЕЊЕНИМ СТАЊИМА У ЖИВОТУ ЖЕНЕ**

### **1.7.1 Утицај женских полних хормона на мирисну функцију носа у менструалном циклусу**

На малом броју испитаника и у различито дизајнираним студијама научници су уочили да се олфактивна осетљивост значајно мења током менструалног циклуса [81]. Показано је да је у фази овулације мирисни праг значајно нижи у односу на фоликуларну и лутеинску фазу менструалног циклуса [99], међутим нема пуно података о идентификацији и дискриминацији мириса код здравих жена у репродуктивном периоду. У литератури се наводи да уколико се повећа укупни назални отпор, проток ваздуха кроз нос се значајно смањује, као и волумен ваздуха који досеже до олфактивне слузнице (само 10% удахнутог ваздуха долази до олфактивне слузнице) [76]. То значи да ако промене у концентрацији естрогена и прогестерона у плазми у току менструалног циклуса утичу на проток ваздуха, појачавајући секрецију назалне слузнице, вероватно могу да модификују и осећај мириса [106].

### **1.7.2 Утицај женских полних хормона на мирисну функцију носа у постменопаузи**

Испитивања мирисне функције вршена су и код жена у постменопаузи. Низак ниво естрогена проузрокован физиолошком атрофијом јајника у постменопаузи може довести до хипосмије или чак аносмије (потпуног губитка мирисне функције), што представља јоше један доказ о осетљивости назалне слузнице на естроген [107]. Такође, недостатак женских полних хормона може се десити и у ранијем животном добу жене у случају хируршког одстрањивања јајника, што може имати значајан ефекат и на мирисну функцију. Испитивање мирисне функције код жена у постменопаузи које користе супституциону хормонску терапију и оних које је не узимају, данас представља велики изазов. Међутим, подаци у литератури су контрадикторни, па самим тим чињеница да хормонска терапија може сачувати мирисну функцију, још увек није у потпуности доказана [104,108].

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

### 2.1 ЦИЉЕВИ

- 1) Упоредити отпор протоку ваздуха кроз нос и мирисну функцију код жена у фази овулације и лутеинској фази менструалног циклуса.
- 2) Упоредити отпор протоку ваздуха кроз нос и мирисну функцију између жена у различитим фазама менструалног циклуса и жена у постменопаузи.
- 3) Упоредити разлику отпора протоку ваздуха кроз нос пре и после деконгестије ксилометазолином у овулацији и лутеинској фази менструалног циклуса.
- 4) Упоредити разлику отпора протоку ваздуха кроз нос пре и после деконгестије ксилометазолином у фазама менструалног циклуса и постменопаузи.
- 5) Утврдити повезаност између отпора протока ваздуха кроз нос и параметара плућне функције унутар испитиваних група.
- 6) Утврдити повезаности између субјективних анализа носне опструкције (визуелне аналогне скале и скале симптома носне опструкције) и отпора протоку ваздуха кроз нос унутар испитиваних група.
- 7) Утврдити повезаност између субјективних анализа носне опструкције (визуелне аналогне скале и скале симптома носне опструкције) и антропометријских параметара унутар испитиваних група.
- 8) Утврдити повезаност између отпора протоку ваздуха кроз нос и антропометријских параметара унутар испитиваних популација.
- 9) Утврдити повезаност између протока и отпора протоку ваздуха кроз нос и способности идентификације мириса унутар испитиваних популација.
- 10) Утврдити повезаност између способности идентификације мириса и антропометријских параметара унутар испитиваних група.

## 2.2 ХИПОТЕЗЕ

- 1) Отпор протоку ваздуха кроз нос се повећава, а мирисна функција значајно побољшава у фази овулације у односу на лутеалну фазу менструалног циклуса.
- 2) Отпор протоку ваздуха кроз нос је значајно већи, а мирисна функција слабија код жена у постменопаузи у односу на обе фазе менструалног циклуса.
- 3) Разлика отпора протоку ваздуха кроз нос пре и после деконгестије ксилометазолином је већа у фази овулације у односу на лутеалну фазу менструалног циклуса.
- 4) Разлика отпора протоку ваздуха кроз нос пре и после деконгестије ксилометазолином је већа у постменопаузи у односу на фазу овулације и лутеалну фазу менструалног циклуса.
- 5) Постоји негативна корелација између параметара плућне функције и отпора протоку ваздуха кроз нос унутар испитиваних група.
- 6) Постоји позитивна корелација између субјективних анализа носне опструкције (визуелне аналогне скале и скале симптома носне опструкције) и отпора протоку ваздуха кроз нос унутар испитиваних група.
- 7) Постоји позитивна корелација између субјективних анализа носне опструкције (визуелне аналогне скале и скале симптома носне опструкције) и антропометријских параметара.
- 8) Постоји позитивна корелација између антропометријских параметара и отпора протоку ваздуха кроз нос унутар испитиваних група.
- 9) Постоји статистички значајна позитивна корелација између протока ваздуха кроз нос и способности идентификације мириса и значајна негативна корелација између отпора протоку ваздуха кроз нос и способности идентификације мириса унутар испитиваних популација.
- 10) Постоји значајна негативна корелација између антропометријских параметара и способности идентификације мириса у обе тестиране популације.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је у целости проспективно и обухватило је 204 особа женског пола које су биле подељене у две групе. Прву групу су чиниле 103 девојке узраста  $23,126 \pm 4,597$  година у репродуктивном периоду са регуларним менструалним циклусом и 101 жена просечног узраста  $60,069 \pm 5,570$  у постменопаузи.

#### **Критеријуми за одабир одговарајућег узорка испитаника:**

##### **А) Критеријуми за укључивање:**

1. Особе женског пола узраста од 20 до 40 година
2. Особе женског пола чији менструални циклус траје између 28-30 дана
3. Особе женског пола у постменопаузи
4. Особе женског пола које не узимају хормонску терапију
5. Потписан информисани пристанак и сагласност за учешће у студији од стране пацијента.

##### **Б) Критеријуми за неукључивање/искључивање:**

1. Особе женског пола које су имале последњу менструацију пре мање од годину дана
2. Пушачи
3. Тешка девијација носа и потпуна непроходност ваздуха кроз једну носну половину
4. Присуство алергије (алергијски ринитис, астма)
5. Употреба психоактивних супстанци
6. Изложеност различитим лако испарљивим органским једињењима
7. Акутна или хронична инфекција респираторног тракта
8. Присуство полипозе и тумора у носу и параназалним синусима
9. Неуродегенеративне болести које доводе до оштећења чула мириса
10. Вредност тоталног назалног отпора  $> 1 \text{ Pa}$  (указује на структуралне абнормалности и абнормалности слузнице)
11. Конзумирање антихистаминика или назалних деконгестива
12. Ендокринолошки поремећаји (пролактинемија, поремећај хипофизе са хиперпродукцијом гонадотропних хормона (FSH,LH), поремећај надбубрежне жлезде са хиперпродукцијом адреналина)

13. Функционални тумори јајника
14. Трауме главе и врата
15. Васкулитиси (грануломатоза са полиангитисом)
16. Својевољни излазак из студије

Након узимања детаљне анамнезе, обављеног оториноларинголошког прегледа, који је обухватао носну инспекцију и предњу риноскопију, и увида у гинеколошку медицинску документацију анализирана је испуњеност критеријума за укључивање/искључивање у истраживање. Испитанице које су задовољиле наведене критеријуме добиле су детаљне информације о истраживању, а након давања сагласности и потписивања информисаног пристанка су укључене у студију.

Код девојака у репродуктивном период се тестирање вршило у две фазе менструалног циклуса, а код испитаница у постменопаузи једном. Млађе испитанице су тестиране први пут у фази овулације, а други пут у лутеалној фази менструалног циклуса седам дана након утврђене фазе овулације. Испитаницама је праћен менструални циклус и уз помоћ претходно поменуте таблице одређен је почетак плодних дана (таблица за одређивање плодних дана на основу дужине менструалног циклуса). Након одређивања првог плодног дана испитанице су уз помоћ стандардизованих урин - трачица за одређивање пика лутеинизирајућег хормона у урину утврђивале моменат овулације (вредност овог хормона у плазми расте непосредно пред овулацију). Тестирање трачицама испитанице су вршиле сваки дан (од утврђивања првог плодног дана) самостално једном дневно након добијених инструкција. Наглашено им је да се тестирају у поподневним сатима, након што нису узимале никакву течност претходна 2 сата. Тест се сматрао позитивним уколико су се на трачици појавиле две хоризонталне розе цртице, 5 - 10 мин након претходног контакта са урином. Једна цртица (горња) представљала је правилно изведен тест, док се друга (доња) јављала само у случају постојања *LH* пика, односно уколико се дешава овулација. Унутар 24 сата од добијања позитивног резултата урин теста испитанице су тестиране први пут, а други пут (у лутеалној фази менструалног циклуса) после седам дана.

Постављање дијагнозе постменопаузе се вршило на основу анамнестичких података о последњој менструацији која се десила најмање годину дана пре истраживања, као и на основу гинеколошке медицинске документације.

На самом почетку истраживања мерене су телесна маса ( $TM$ ) уз помоћ медицинске децималне ваге (ОВБ 2461, Металија Суботица) са покретним теговима (тачност 0,5 kg) и телесна висина ( $TV$ ) уз помоћ стадиометра (тачност 0,1 cm), на основу којих се израчунавао индекс телесне масе ( $BMI$ ) према формули  $BMI = TM/TV^2$  ( $kg/m^2$ ). Према Светској Здравственој Организацији физиолошка вредност индекса телесне масе износи 18,5 - 24,9  $kg/m^2$ . Предгојазност је 25 - 29,9  $kg/m^2$ , I степен гојазности 30 - 34,99  $kg/m^2$ , II степен од 35 до 39,99  $kg/m^2$  и III степен  $> 40 kg/m^2$ . Вредности индекса телесне масе испод 18,5  $kg/m^2$  представљају потхрањеност. Блага потхрањеност је између 17 - 18,5  $kg/m^2$ , умерена између 16 - 16,99  $kg/m^2$ , док је озбиљна потхрањеност представљена вредностима индекса телесне масе  $< 16 kg/m^2$ . Процент телесних масти се одређивао методом биоелектричне импеданце (*OMRON BF300*) и мерењем кожних набора (*Harpender Skinfold caliper, Bady international RH15 9LR, England*) и обима (центиметарска трака) на десној страни тела. Измерено је 10 кожних набора: грудни, испод лопатице, у пазушној јами, набор главног прегибача подлактице, набор главном опружача подлактице, абдоминални, изнад карличне кости, супраспинални, натколени и потколени, као и 10 обима (центиметарска трака): подлактице, флектиране и релаксирани надлактице, груди, струка, кукова, натколенице, потколенице, као и два дијаметра – дисталног дела бутне кости и дисталног дела надлактице кости. Након што су измерени обими и кожни набори, израчунат је укупан проценат телесних масти у организму ( $BF\%$ ) уз помоћ одговарајућег софтверског програма. Физиолошка вредност укупног процента телесних масти зависи од узраста и пола и одређује се уз помоћ стандардизованих таблица.

Потом је тестирана функција доњих респираторних путева (форсирани експираторни волумен у првој секунди и вршни експираторни проток) уз помоћ спирометра (*MIR Spirolab Enraf Nonius Holand*). Спирометријско тестирање вршено је у стојећем положају при чему су испитанице зачепиле нос штапаљком, а у уста стављале цев, тако да при дисању ваздух не пролази између усана и цеви. Три пута су морале максимално да удахну и након тога максимално брзо издахну сав ваздух из плућа кроз дату цев. Од спирометријских параметара за испитавање коришћени су форсирани витални капацитет ( $FVC$ ), форсирани експираторни волумен у првој секунди ( $FEV1$ ) и Тифноов индекс ( $FEV1/FVC$ ). Форсирани витални капацитет представља ону количину ваздуха, изражену у литрама, која може максимално да се удахне након масималног издаха или обрнуто у форсираним условима. Форсирани експираторни волумен у првој секунди представља количину ваздуха (изражено у литрама) која може максимално да се

издахне у првој секунди након максималног удаха. Тифноов индекс представља број који одређује који проценат удахнутог ваздуха је особа издахнула у првој секунди. Физиолошка вредност *FEV1* износи > 80% од предвиђене вредности за пол и узраст. Вредност виталног капацитета зависи од пола и старости, а креће се између 3 – 7 литара, док физиолошка вредност Тифноовог индекса износи > 70% од предвиђених вредности.

Испитивање назалне опструкције вршено је уз помоћ неколико метода.

За квантификацију субјективног осећаја назалне опструкције коришћена је визуелна аналогна скала (*VAS*) и скала симптома носне опструкције (*NOSE*). Визуелна аналогна скала представљена је у виду дужи, на којој су испитанице крстићем бележиле свој субјективан осећај носне опструкције. Постоје два екстрема, 0 cm представља субјективни осећај одсуства носне опструкције, док 10 cm субјективни осећај комплетне носне опструкције. Вредност 0 - 3 представља благ, 4 - 7 умерен и 8 - 10 изражен осећај запушености носа. Скала симптома носне опструкције се састоји од 5 реченица које се односе на озбиљност симптома носне опструкције уназад месец дана, а скорују се петостепеном скалом. Укупан скор може бити од 0 до 100, а добија се тако што се добијени скор помножи са 5. Поузданости теста износи 93,8% (*Chronbach's alfa* = 0,938), а поновљивост 82% (*Kappa value* = 0,82).

За објективно испитивање отпора и протока ваздуха кроз нос, респираторног капацитета носа и реактивности носне слузнице коришћена је метода предње активне риноманометрије (*Rhinometrics SRE2000 Interacustics, Denmark*).

Риноманометрија се састоји од четири фазе:

- уздижућа инспираторна фаза, при чему је проток ваздуха равномеран од почетка удаха па све до максималне вредности брзине протока ваздуха (*inspiratory peak flow*). Међутим од максималне вредности брзине протока ваздуха до почетка силазеће инспираторне фазе проток ваздуха је стационаран и турбулентан.
- силазећа инспираторна фаза која почиње на врхунцу инспираторног тока и траје до завршетка издаха. Као и у првој фази и овде је при једнаком притиску проток ваздуха нижи.
- уздижућа експираторна фаза у којој ваздушни проток мења свој смер, инспираторни проток ваздуха акцелерира у максимални експираторни

проток (*expiratory peak flow*), при чему је однос притиска и протока експоненцијалан.

- силазећа експираторна фаза коју карактерише враћање на услове мировања.

Отпор инспираторног протока ваздуха ( $R = Pa/cm^3/s$ ) израчунавао се уз помоћ вредности брзине струјања ваздуха ( $V = cm^3/s$ ) за сваку носну шупљину понаособ при трансназалном притисаку од 150 Pa ( $\Delta P$ ),  $R = \Delta P/V$ . Трансназални притисак представља разлику између притиска у хоанама и атмосферског притиска. Тотални (укупни) назални отпор (*TNR*) израчунавао се по формули:  $R_t = (R_l \times R_d) / (R_l + R_d)$  ( $R_t$  = укупан отпор;  $R_l$  = отпор у левој носној половини,  $R_d$  = отпор у десној носној половини). Уколико је вредност тоталног отпора прелазила 1 Pa/cm<sup>3</sup>/s те испитанице су искључене из студије. Поред овог параметра риноманометријом се добија податак о укупном назалном протоку (*TNF*) на исти начин као и за укупан назални отпор.

Тестирање се изводило у угодном седећем положају на собној температури, при чему је дисање на нос са затвореним устима нормално или без напрезања. Тестиране су појединачно носне половине, при чему је при мерењу отпора протоку ваздуха у једној носној половини друга ноздрва била затворена специјалним врхом од латекса. Након првог мерења испитаница је апликован 0,1% ксилометазолин у облику спреја у обе ноздрве. Двадесет минута после апликовања деконгестива вршено је поновно риноманометријско мерење. Разлика између вредности отпора и протока ваздуха кроз нос пре и после давања 0,1% ксилометазолина представља деконгестивни одговор (реактивност) носне слузнице.

За испитивање мирисне функције носа коришћена је метода мирисних оловака (*Sniffin Sticks, Germany - SS*). Комплет се састоји из 16 плавих мирисних оловака облика фломастера дужине 14cm, пречника 1,3cm. Тампон оловака је напуњен мирисном супстанцом у течном стању или мирисима који су растворени у пропилен гликолу до волумена од 4 милилитра. Испитанице нису смеле да једу нити пију (осим воде) 1h пре тестирања. Тестирање се изводи тако што поклопац појединачно сваке мирисне оловке се скине и постави 2 cm испред сваке ноздрве понаособ, тако да оловка не додирне кожу испитаника. Испитанице су мирисале сваку оловку једном у трајању од свега 3 - 4 секунде након вербалне команде испитивача. Временски размак између презентације сваког мириса био је најмање 30 секунди како би се избегла олфактивна десензибилизација. Прво је тестирана мирисна функција једне носне половине, а након тога и друге по истом протоколу. Идентификациони скор је одговарао броју тачних



одговора, односно адекватно препознатих мириса, 0 (ни један мирис није препознат) и 16 (сви мириси су препознати). Укупан скор < 7 тумачио се као аносмија. Одређивање субјективног осећаја интензитета мириса вршено је уз помоћ нумеричке аналогне скале (НАС), са вредностима од 1 - 3 (најмањи интензитет мириса), 4 - 6 (умерен интензитет мириса) и 7 - 10 (најјачи интензитет мириса).

По комплетирању базе података начињена је адекватна статистичка анализа за тестиране варијабле, у складу са постављеним циљевима и хипотезама. За статистичку обраду података коришћени су компјутерски програми *SPSS* и *Microsoft Word Excel*. Подаци су приказани табеларно и графички. За анализу података коришћена је дескриптивна статистичка метода, као и тестирање хипотезе за непараметријске и параметријске варијабле. Испитивање постојања међусобне повезаности варијабли вршено је тестовима корелационе анализе. Корелације се сматрала слабом ако је коефицијент корелације  $r \leq 0,4$ , умереном ако је  $0,4 < r < 0,7$  и јаком уколико је  $r > 0,7$ . У оквиру статистичких тестова коришћена је и линеарна регресиона анализа. У случајевима, кад је вероватноћа да је нулта хипотеза тачна једнака или мања од 5% ( $p \leq 0,05$ ) разлика је прихваћена као статистички значајна, а када је једнака или мања од 1% ( $p \leq 0,01$ ), сматрала се високо статистички значајном.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

$p$  вредност *Shapiro – Wilk* теста нормалности је доста мања од 0,05, те се уочава да дате варијабле нису нормално распоређене. Међутим, с обзиром да се ради о великом узорку и на основу централне граничне теореме, показано је да аритметичка средина тежи ка нормалној расподели (Табела 1, Табела 2).

**Табела 1.** *Shapiro – Wilk* тест нормалности у групи девојка у репродуктивном периоду.

Варијабле		df	p
TV_(cm)	0,975	102	0,046*
TM (kg)	0,982	102	0,175
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,952	102	0,001*
BF%	0,970	102	0,020*
FVC	0,982	102	0,182
FEV1	0,990	102	0,638
FEV1%	0,710	102	0,000*
Старост	0,737	102	0,000*
NOSE скор 1	0,800	102	0,000*
VAS скор 1	0,676	102	0,000*
SS лево 1	0,950	102	0,001*
SS десно 1	0,955	102	0,002*
Укупан назални проток пре капи 1	0,971	102	0,023*
Укупан назални отпор пре капи 1	0,900	102	0,000*
Укупан назални проток после капи 1	0,973	102	0,036*
Укупан назални отпор после капи 1	0,957	102	0,002*
NOSE скор 2	0,792	103	0,000*
VAS скор 2	0,755	103	0,000*
SS лево 2	0,942	103	0,000*
SS десно 2	0,946	103	0,000*
Укупан носни проток пре капи 2	0,965	103	0,008*
Укупан назални отпор пре капи 2	0,951	103	0,001*
Укупан носни проток после капи 2	0,968	103	0,015*
Укупан назални отпор после капи 2	0,960	103	0,003*

1 - Овулаторна фаза менструалног циклуса; SS - Sniffin Sticks (мирисне оловке)

2 - Прогестеронска фаза менструалног циклуса; \*  $p < 0,05$  (статистички значајна разлика)

**Табела 2.** *Shapiro – Wilk* тест нормалности у групи жена у постменопаузи.

Варијабле		df	p
TV (cm)	0,981	100	0,162
TM (kg)	0,833	100	0,000*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,965	100	0,010*
BF%	0,941	100	0,000*
FVC	0,985	100	0,321
FEV1	0,983	100	0,219
FEV%	0,811	100	0,000*
SS лево	0,943	100	0,000*
SS десно	0,941	100	0,000*
Укупан назални проток пре капи	0,960	100	0,004*
Укупан назални отпор пре капи	0,797	100	0,000*
Укупан назални проток после капи	0,981	100	0,162
Укупан назални отпор после капи	0,874	100	0,000*
Разлика отпора пре и после капи	0,746	100	0,000*

SS – Sniffin Sticks (тест за идентификацију мириса); \* p<0,05 – статистички значајно

#### **4.1 Резултати дескриптивне статистике и Студентовог Т-теста за антропометријске параметре обе групе испитаница.**

У групи жена у репродуктивном периоду просечна телесна висина износила је  $169,942 \pm 6,533$  cm, док је средња вредност телесне масе била  $61,379 \pm 7,612$  kg. Средња вредност индекса телесне масе (BMI) била је у референтном опсегу за узраст и износила је  $21,220 \pm 2,267$  kg/m<sup>2</sup>. Вредности процената укупних телесних масти су се кретале од минимум 12,01% до максимум 37,67%, док је просечна вредност износила  $22,462 \pm 5,804$  % (Табела 3).

**Табела 3.** Просечне вредности антропометријских параметара за групу жена у репродуктивном периоду.

	<b>TV (cm)</b>	<b>TM (kg)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>BF%</b>
Средња вредност	169,942	61,379	21,220	22,462
Стандардна девојација	6,533	7,612	2,267	5,804
Минимум	155,000	38,000	15,610	12,010
Максимум	184,000	85,000	27,530	37,760

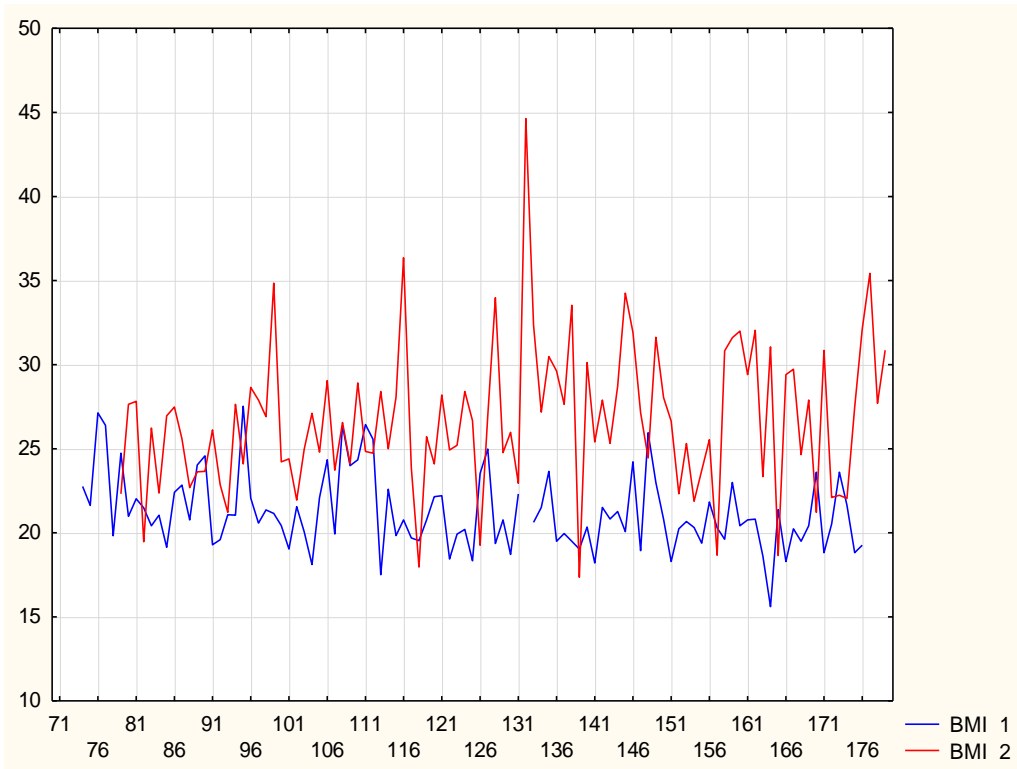
У Табели 4 су приказане вредности антропометријских параметара у групи жена у постменопаузи. Просечна телесна висина била је  $164,019 \pm 5,555$  cm, а телесна маса  $72,861 \pm 15,384$  kg. Просечна вредност индекса телесне масе износила је  $26,697 \pm 4,338$  kg/m<sup>2</sup>, док су се вредности укупног процента телесних масти кретале од минимум 13,67% до максимум 47,73%.

**Табела 4.** Просечне вредности антропометријских параметара за групу жена у постменопаузи.

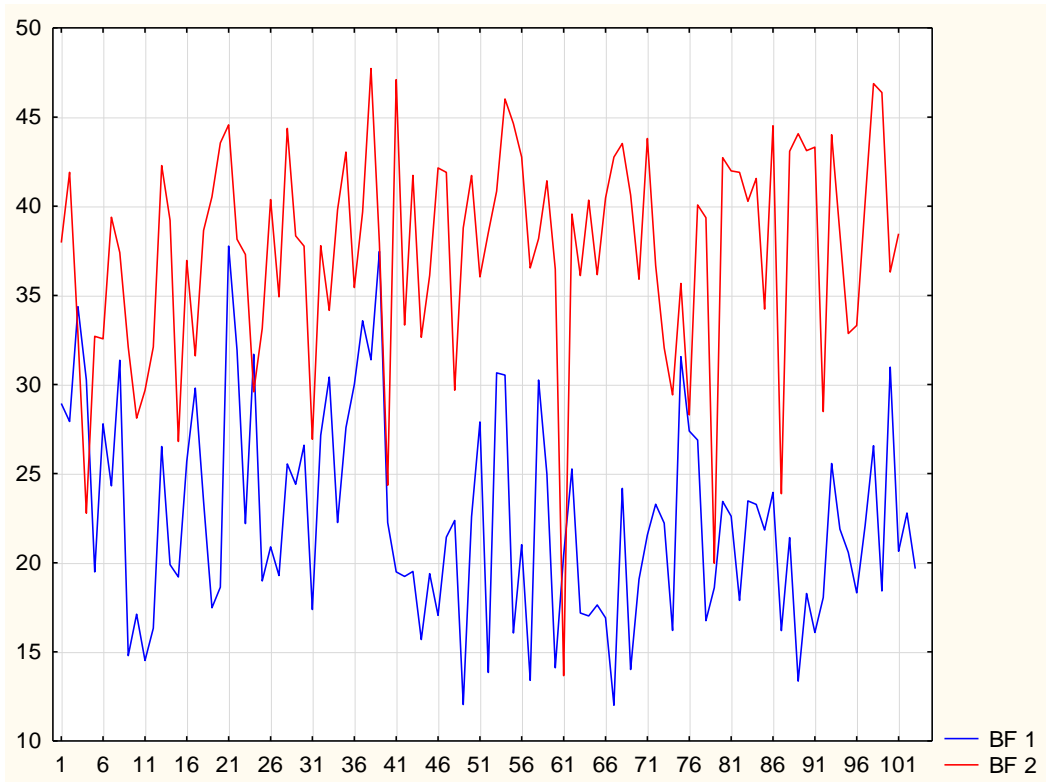
<b>Параметри</b>	<b>TV (cm)</b>	<b>TM (kg)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>BF%</b>
Средња вредност	164,019	72,861	26,697	37,381
Стандардна девијација	5,555	15,384	4,338	6,215
Минимум	152,000	45,000	17,360	13,670
Максимум	178,000	166,000	44,630	47,730

Упоредивањем средњих вредности *BMI* ( $21,220 \pm 2,267$  kg/m<sup>2</sup> vs  $26,70 \pm 4,338$  kg/m<sup>2</sup>) и *BF%* ( $22,462 \pm 5,838$  kg/m<sup>2</sup> vs  $37,381 \pm 6,215$  kg/m<sup>2</sup>) између жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи добијена је висока статистички значајна разлика ( $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ) (Графикон 1а,1б).

**Графикон 1.** Упоредивање средњих вредности *BMI* (1а) и *BF%* (1б) између жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи.



1а) *BMI 1* – репродуктивни период; *BMI 2* – постменопауза



1б) *BF% 1* – репродуктивни период; *BF% 2* – постменопауза

## 4.2 Резултати Студентовог Т-теста за параметре функције доњих дисајних путева између жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи.

Тестирајући спирометријске параметре (*FVC*, *FEV1*, *FEV1%*) уочено је да су вредности статистички значајно веће код жена у репродуктивном периоду ( $3,962 \pm 0,596$  l;  $3,416 \pm 0,408$  l;  $p < 0,05$ ) у односу на жене у постменопаузи ( $3,389 \pm 0,346$  l;  $2,705 \pm 0,343$  l) (Табела 5).

**Табела 5.** Резултати Студентовог Т - теста спирометријских параметара код жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи.

Параметри	Репродуктивни период ( $x \pm SD$ )	Постменопауза ( $x \pm SD$ )	p
FVC (l)	$3,962 \pm 0,596$	$3,389 \pm 0,346$	<b>p &lt; 0,001*</b>
FEV1 (l)	$3,416 \pm 0,408$	$2,705 \pm 0,343$	<b>p &lt; 0,001*</b>
FEV1%	$86,993 \pm 8,592$	$79,703 \pm 4,471$	<b>p &lt; 0,001*</b>

x - средња вредност

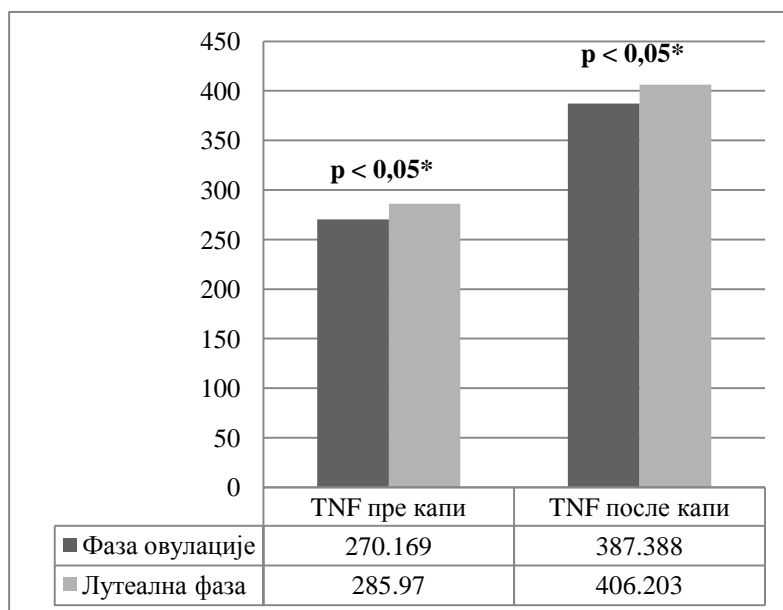
SD - стандардна девијација

\* p < 0,05 (статистички значајна разлика)

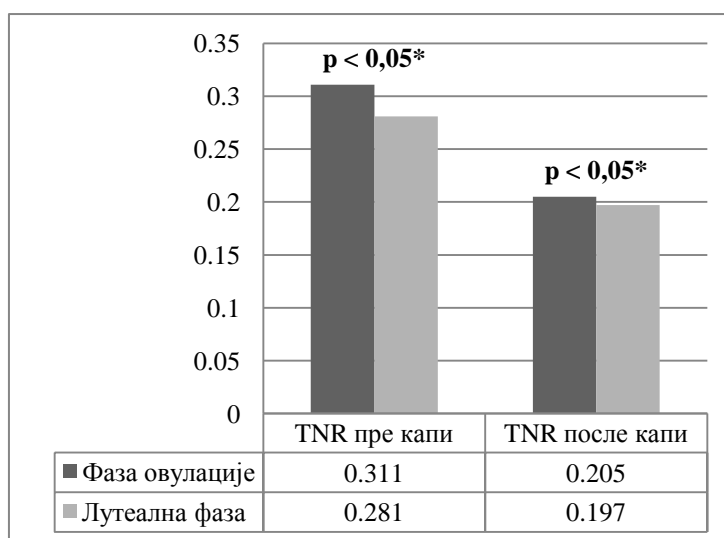
## 4.3 Анализа резултата риноманометријских параметара код обе групе испитаница.

Испитујући укупан назални отпор и проток пре и након апликовања деконгестивних капи (0,1% ксилометазолин) добијени резултати су показали да постоји статистички значајна разлика у обе фазе менструалног циклуса ( $p < 0,05$ ), као и да су вредности укупног назалног протока пре капи статистички значајно мање, а укупни назални отпор статистички значајно већи у фази овулације у поређењу са лутеалном фазом (Графикон 2,3).

**Графикон 2.** Средње вредности укупног назалног протока пре и после апликовања капи (0,1% ксилометазолин) у испитиваним фазама менструалног циклуса.



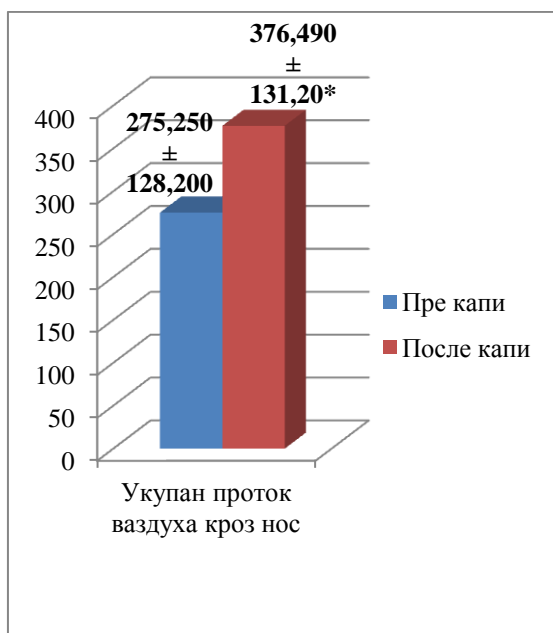
**Графикон 3.** Средње вредности укупног назалног отпора пре и после апликовања 0,1% ксилометазолина у испитиваним фазама менструалног циклуса.



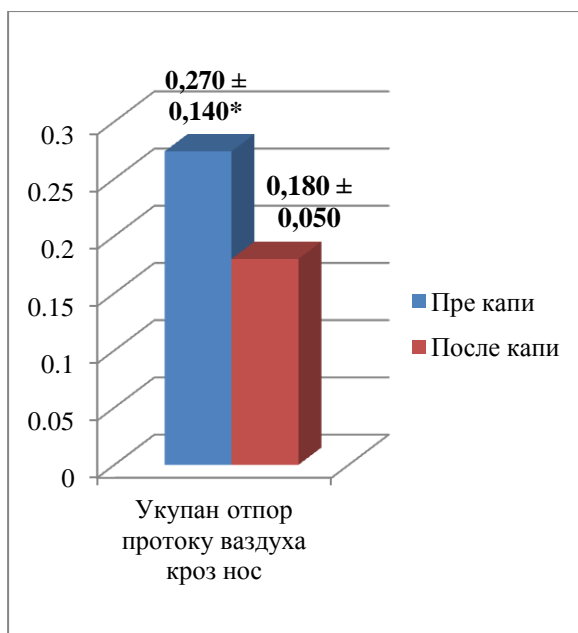
Вредности укупног назалног протока и отпора протоку ваздуха кроз нос пре и после апликовања деконгестивних капи су се статистички значајно разликовале код жена у постменопаузи ( $p < 0,05$ ) (Графикон 4а,4б).

**Графикон 4.** а) Средње вредности укупног назалног протока пре и после капи у постменопаузи; б) Средње вредности укупног назалног отпора пре и после капи у постменопаузи.

а)



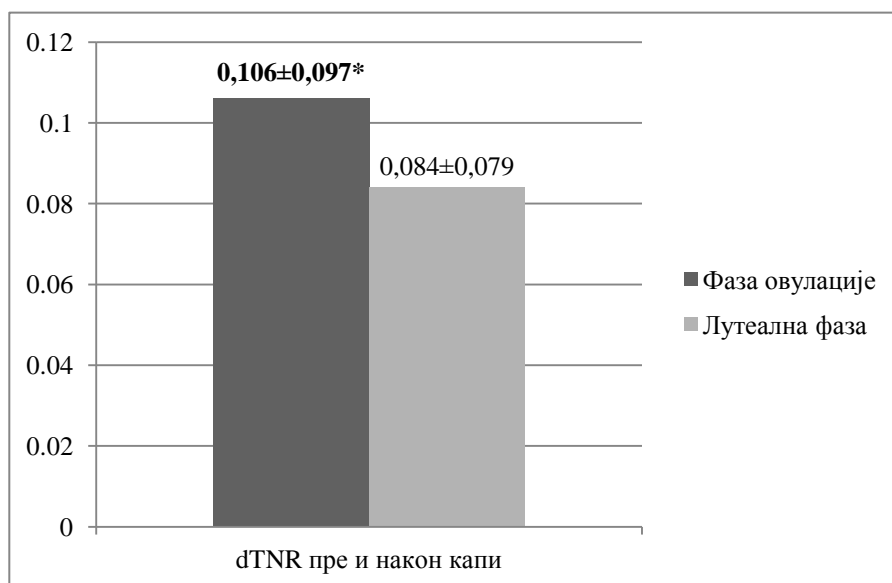
б)



\* - статистички значајно веће вредности датог параметра

Упоредјујући разлику укупног отпора протоку ваздуха кроз нос пре и након апликовања деконгестивних капи уочено је да је у фази овулације ( $0,106 \pm 0,097$ ;  $p < 0,05$ ) иста статистички значајно већа у односу на лутеалну фазу менструалног циклуса ( $0,084 \pm 0,079$ ) (Графикон 5).

**Графикон 5.** Разлика укупног отпора протоку ваздуха кроз нос (*dTNR*) пре и након апликовања капи 0,1% ксилометазолина у различитим фазама менструалног циклуса.





Упоредјујући вредности укупног назалног протока пре и након деконгестије 0,1% ксилометазолином између жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи нису добијене статистички значајне разлике ( $p = 0,766; 0,519; p > 0,05$ ) (Табела 6).

**Табела 6.** Резултати анализе Студентовог Т теста за укупан назални проток између испитиваних популација пре и након деконгестије.

Параметри	<i>TNF</i> ( $cm^3/s$ )	p
Постменопауза – Овулаторна пре деконгестије	275,256 ± 128,167 vs 270,169 ± 86,269	p > 0,05
Постменопауза – Лутеална пре деконгестије	275,256 ± 128,167 vs 285,970 ± 84,874	p > 0,05
Постменопауза – Овулаторна после деконгестије	376,493 ± 131,237 vs 387,388 ± 92,225	p > 0,05
Постменопауза – Лутеална после деконгестије	376,493 ± 131,237 vs 406,203 ± 107,659	p > 0,05

П – постменопауза  
 О – овулаторна фаза  
 Л – лутеална фаза

Упоредјујући вредности укупног назалног отпора протоку ваздуха кроз нос пре деконгестије између жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи није добијена статистички значајна разлика ( $p = 0,053; 0,678; p > 0,05$ ). Међутим, поређењем вредности назалног отпора након деконгестије уочена је висока статистички значајна разлика између жена у постменопаузи и жена у фази овулације ( $p < 0,001$ ), а статистички значајна између жена у постменопаузи и жена у лутеалној фази менструалног циклуса ( $p < 0,05$ ) (Табела 7).

**Табела 7.** Резултати Студентовог Т теста за параметар укупан назални отпор између испитиваних популација пре и након деконгестије 0,1% ксилометазолином.

Параметри	<i>TNR (Pa/cm<sup>3</sup>/s)</i>	<b>p</b>
Постменопауза – Овулаторна пре деконгестије	0,274 ± 0,143 vs 0,311 ± 0,107	p > 0,05
Постменопауза – Лутеална пре деконгестије	0,274 ± 0,143 vs 0,281 ± 0,084	p > 0,05
Постменопауза – Овулаторна после деконгестије	0,180 ± 0,049 vs 0,205 ± 0,051	<b>p &lt; 0,001*</b>
Постменопауза – Лутеална после деконгестије	0,180 ± 0,049 vs 0,197 ± 0,050	<b>p &lt; 0,05*</b>

\* - статистички значајна разлика

У табели 8 је приказана разлика између укупног назалног отпора пре и након апликовања 0,1% ксилометазолина у различитим фазама менструалног циклуса и у постменопаузи, која није била статистички значајна (p > 0,05).

**Табела 8.** Резултати Студентовог Т теста за параметар разлика укупног назалног отпора пре и после капи између испитиваних популација.

Параметри	<i>dTNR (Pa/cm<sup>3</sup>/s)</i> ( <i>x ± SD</i> )	<b>p</b>
Постменопауза - Овулаторна	0,095 ± 0,128 vs 0,106 ± 0,097	p > 0,05
Постменопауза - Лутеална	0,095 ± 0,128 vs 0,084 ± 0,079	p > 0,05

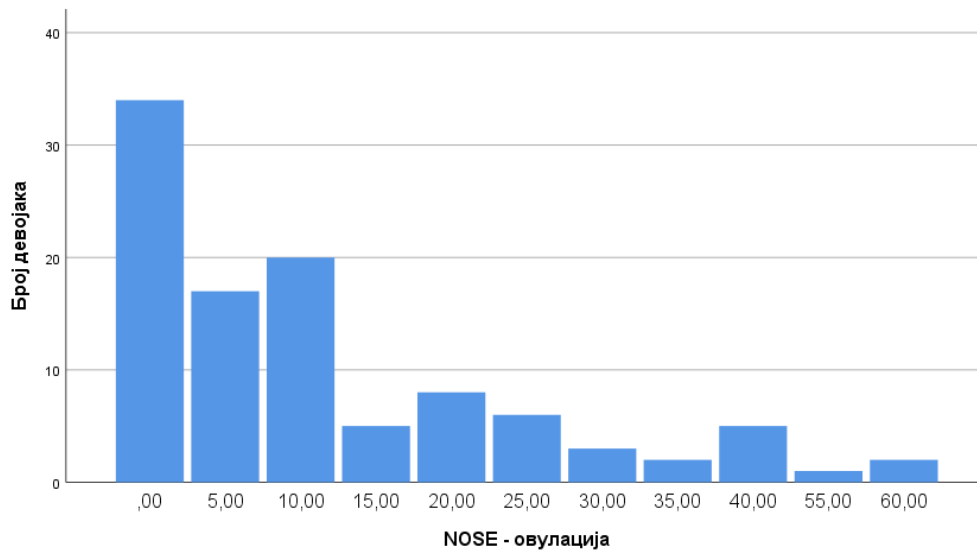
*dTNR* - разлика укупног назалног отпора пре и након апликовања деконгестивних капи

\* статистички значајно већа вредност

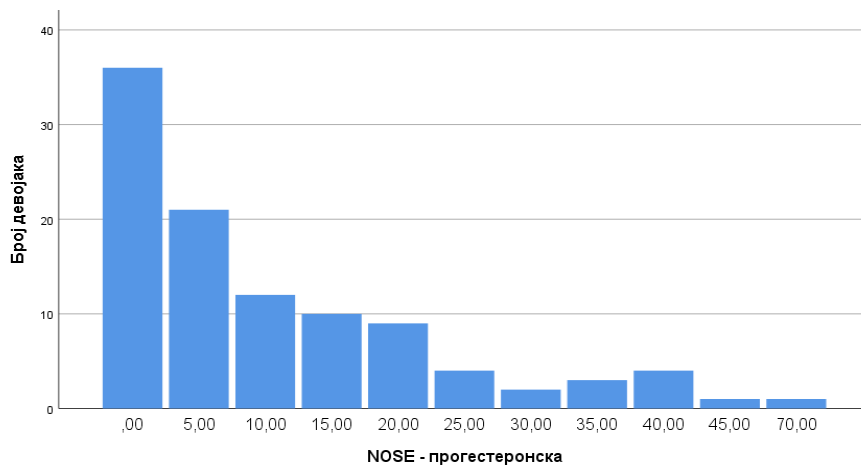
#### 4.4 Анализа резултата Студентовог Т теста за субјективне параметре назалне опструкције у тестираним популацијама.

Код 33% жена у фази овулације укупан *NOSE* скор износио је 0, код 16,5% 5, док је код 19,4% 10. У лутеалној фази код 35% жена вредност *NOSE* скорa износила је 0, код 20,4% 5, а код 11,7% жена 10 од 100, што представља максималну вредност скорa (Графикон 6,7).

**Графикон 6.** Вредности укупног *NOSE* скорa код жена у фази овулације менструалног циклуса.



**Графикон 7.** Вредности укупног *NOSE* скорa код жена у лутеалној фази менструалног циклуса.



У популацији жена средња вредност укупног скорa *NOSE* упитника у фази овулације износио је  $11,699 \pm 13,925$ , а у лутеалној фази  $10,631 \pm 12,998$ , међутим разлика није достигла статистичку значајност ( $p > 0,05$ ). Такође, упоређујући средње вредности укупног скорa визуелне аналогне скале (*VAS*) у испитиваним фазама менструалног циклуса није добијена статистички значајна разлика ( $p > 0,05$ ). Упоређујући вредности *NOSE* и *VAS* скорa између жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи није добијена статистички значајна разлика ( $p > 0,05$ ) (Табела 9).

**Табела 9.** Приказ резултата Студентовог Т теста за параметре *NOSE* и *VAS* скор у различитим фазама менструалног циклуса и постменопаузи.

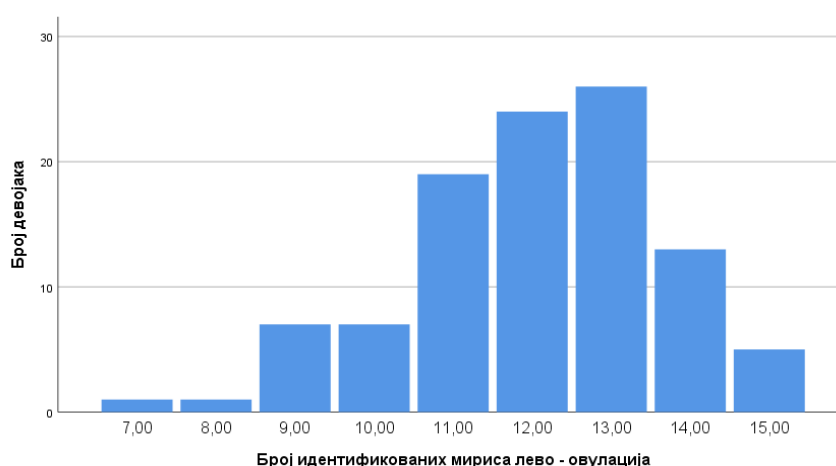
Параметри	<i>NOSE</i> скор ( $x \pm SD$ )	<i>VAS</i> скор ( $x \pm SD$ )	<b>p</b>
П - О	12,228 $\pm$ 13,991 vs 11,699 $\pm$ 13,925	1,238 $\pm$ 1,882 vs 1,155 $\pm$ 1,577	p > 0,05
П - Л	12,228 $\pm$ 13,991 vs 10,631 $\pm$ 12,998	1,238 $\pm$ 1,882 vs 1,039 $\pm$ 1,384	p > 0,05
О - Л	11,699 $\pm$ 13,925 vs 10,631 $\pm$ 12,998	1,155 $\pm$ 1,577 vs 1,039 $\pm$ 1,384	p > 0,05

#### 4.5 Анализа резултата Студентовог Т теста за параметре мирисне функције код обе испитиване популације.

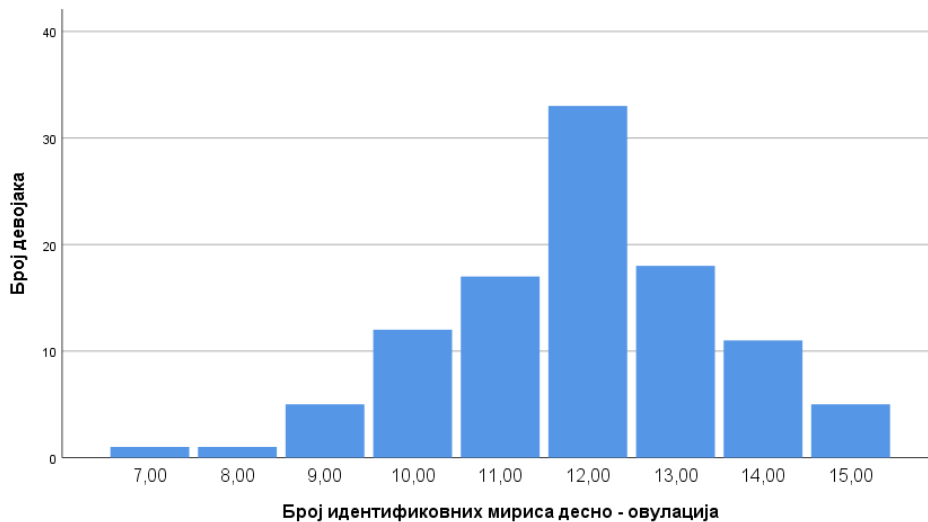
У популацији жена у фази овулације 25,2% имало је 13 тачних одговора на тесту идентификације мириса на левој ноздрви, 23,3% 12 тачних одговора и 18,4% 11 тачних одговора. Број тачних одговора на десној ноздрви у фази овулације износио је 12 код 32% жена, 13 код 17,5% и 11 код 16,5% (Графикон 8а, 8б).

**Графикон 8.** Дескриптивна статистика за параметар идентификација мириса на левој (а) и десној ноздрви (б) код жена у фази овулације менструалног циклуса.

а)



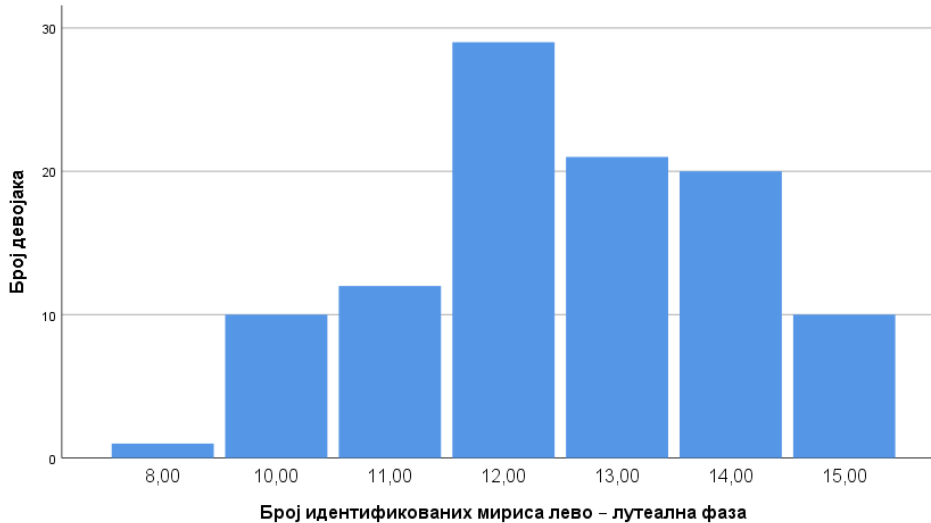
б)



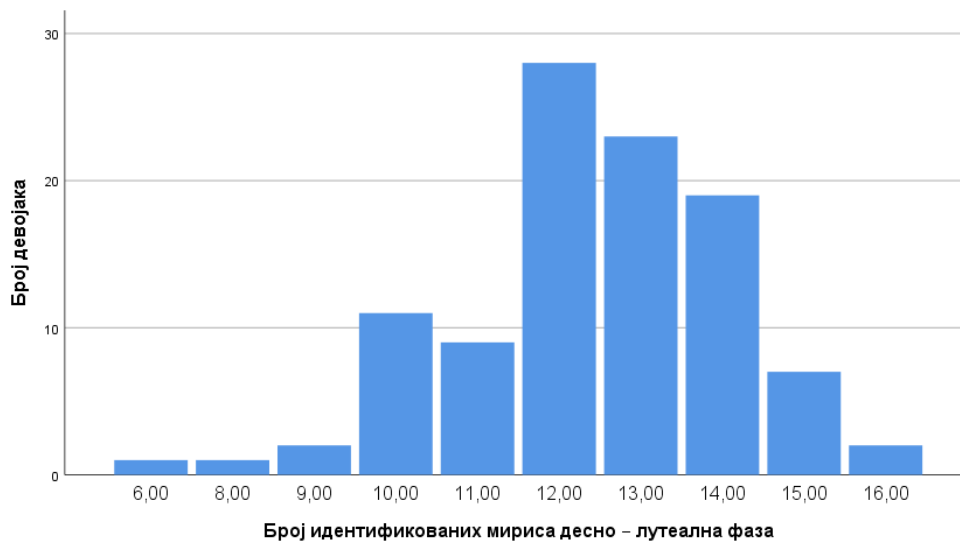
У лутеалној фази 28,2% жена имало је 12 тачних одговара на тесту идентификације мириса на десној ноздрви, 20,4% 13 тачних одговора и 19,4% 14 тачних одговора. Број тачно идентификованих мириса на десној ноздрви у лутеалној фази код 27,2% жена био је 12 , 13 код 22,3% жена и 14 код 18,4% (Графикон 9а, 9б).

**Графикон 9.** Дескриптивна статистика за параметар идентификација мириса на левој (а) и десној ноздрви (б) код жена у лутеалној фази менструалног циклуса.

а)



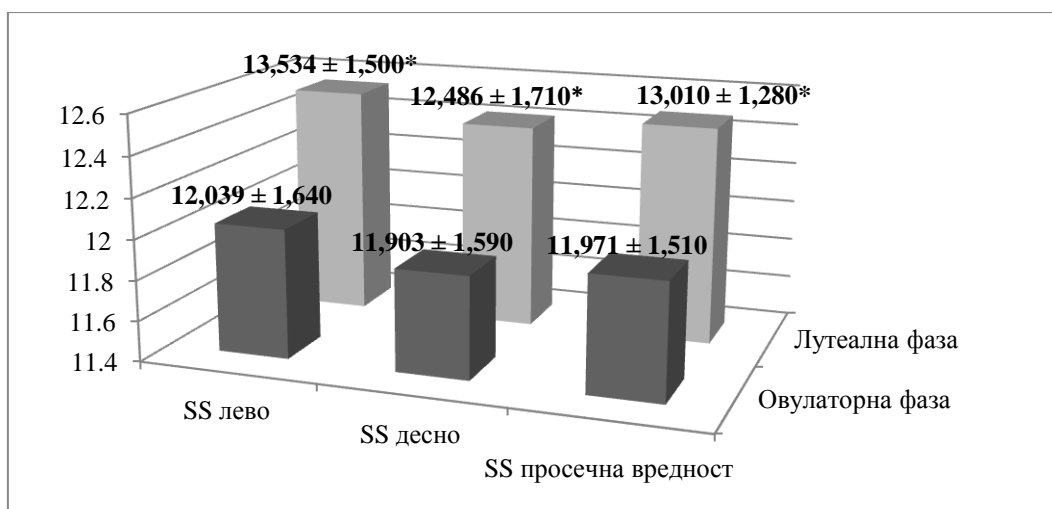
б)



Поређењем способности идентификације мириса леве и десне ноздрве уочено је да је она већа у десној ноздрви, међутим добијена разлика није достигла статистичку значајност ( $p > 0,05$ ) ни у једној фази менструалног циклуса.

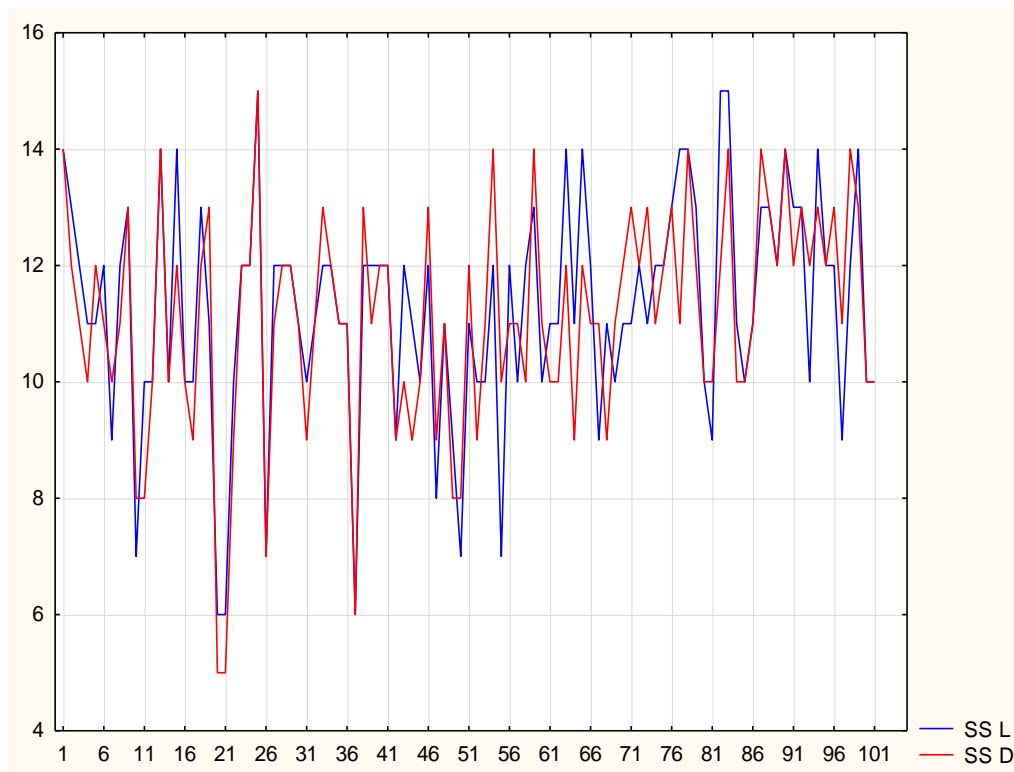
Резултати Студентовог Т теста између броја тачно идентификованих мириса леве и десне ноздрве, као и просечног броја идентификованих мириса у фази овулације и лутеалној фази менструалног циклуса су показали да су вредности статистички значајно веће у лутеалној фази у односу на фазу овулације менструалног циклуса ( $p < 0,05$ ) (Графикон 10).

**Графикон 10.** Способност идентификације мириса леве и десне ноздрве у испитиваним фазама менструалног циклуса.



Тестирајући способност идентификације мириса у левој ( $9,571 \pm 1,972$ ) и десној ноздрви ( $9,951 \pm 1,930$ ) у групи жена у постменопаузи није уочена статистички значајна разлика ( $p > 0,05$ ) (Графикон 11).

**Графикон 11.** Способност идентификације мириса леве и десне ноздрве код жена у постменопаузи.



*SS L* – број тачно идентификованих мириса леве ноздрве; *SS D* – број тачно идентификованих мириса десне ноздрве

Просечан број тачно идентификованих мириса код жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи се статистички значајно разликовао ( $p < 0,05$ ) (Табела 10).

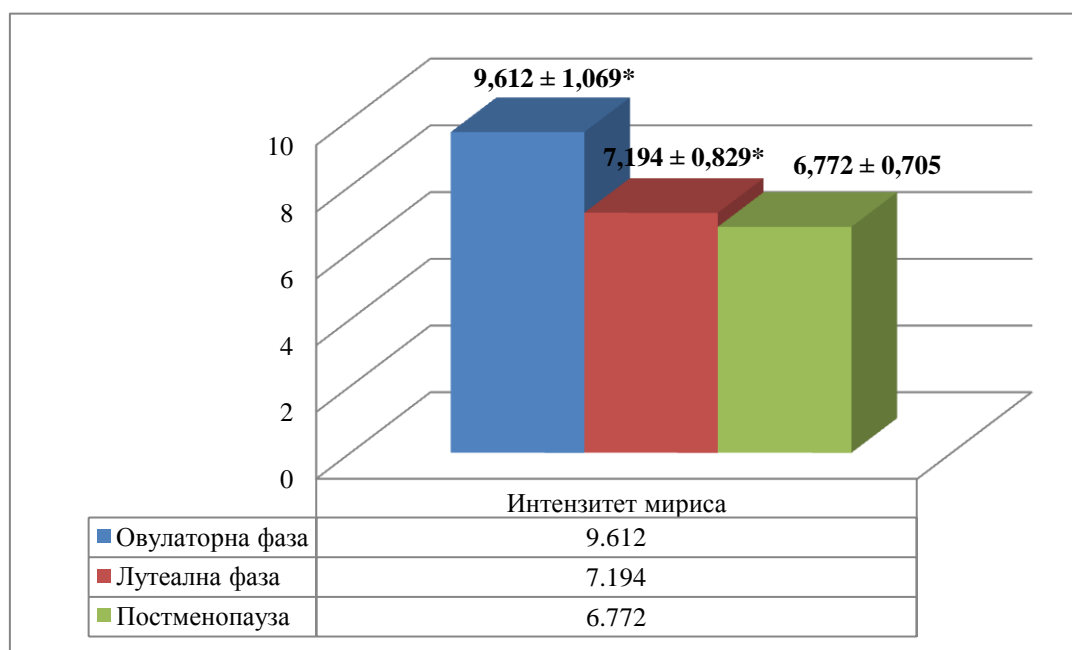
**Табела 10.** Разлика у просечној способности идентификације мириса између жена у испитиваним фазама менструалног циклуса и жена у постменопаузи.

Параметри	Број тачно идентификованих мириса ( $x \pm SD$ )	Постменопауза
Овулаторна фаза	11,971 $\pm$ 1,620	<b>p &lt; 0,001*</b>
Лутеална фаза	13,010 $\pm$ 1,280	<b>p &lt; 0,001*</b>
Постменопауза	9,760 $\pm$ 1,470	-

\* статистички значајна разлика

Вредности скова нумеричке аналогне скале (НАС) за испитивање интензитета мириса биле су умерене у групи жена у постменопаузи, док су у групи жена у обе фазе менструалног циклуса биле високе. Упоредјујући вредности скова између тестираних популација, као и између различитих фаза менструалног циклуса уочена је висока статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) (Графикон 12).

**Графикон 12.** Субјективни осећај интензитета мириса код жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи.



\*статистички значајно веће вредности ( $p < 0,001$ )



## 4.6 РЕЗУЛТАТИ КОРЕЛАЦИОНИХ И РЕГРЕСИОНИХ АНАЛИЗА РЕСПИРАТОРНЕ ФУНКЦИЈЕ НОСА

### 4.6.1 Корелациона анализа између спирометријских и риноманометријских параметара у испитиваним групама.

Повезаност између спирометријских и риноманометријских параметара у обе фазе менструалног циклуса је била веома ниска ( $r = 0,105$ ), без статистичког значаја ( $p > 0,05$ ) (Табела 11).

**Табела 11.** Корелациона анализа између спирометријских и риноманометријских параметара у обе фазе менструалног циклуса.

Параметри		<i>FVC (l)</i>	<i>FEV1 (l)</i>	<i>FEV1%</i>
<i>TNR</i> овулаторна фаза	r	0.056	0.037	-0.027
	p	0.573	0.714	0.789
<i>TNR</i> лутеална фаза	r	-0.102	-0.150	-0.029
	p	0.303	0.129	0.772
<i>TNF</i> овулаторна фаза	r	0.007	-0.045	-0.054
	p	0.947	0.650	0.586
<i>TNF</i> лутеална фаза	r	0.133	0.105	-0.060
	p	0.180	0.290	0.549

Повезаност између спирометријских и риноманометријских параметара у групи жена у постменопаузи је такође била веома ниска ( $r = 0,074$ ) и није достигла статистичку значајност ( $p > 0,05$ ) (Табела 12).

**Табела 12.** Корелациона анализа између спирометријских и риноманометријских параметара у групи жена у постменопаузи.

Параметри		<i>FVC (l)</i>	<i>FEV1 (l)</i>	<i>FEV1%</i>
Назални проток ваздуха	r	0.022	0.017	-0.029
	p	0.825	0.863	0.773
Назални отпор протоку ваздуха	r	0.074	0.063	-0.108
	p	0.459	0.534	0.285

#### 4.6.2 Вишеструка регресиона анализа утицаја антропометријских параметара на спирометријске параметре у испитиваним групама.

Тестирајући вишеструку регресиону анализу утицаја антропометријских параметара на спирометријске код жена у току менструалног циклуса уочено је параметри *BMI* и *BF%* немају значајан утицај на параметре плућне функције ( $B = 0,82$ ;  $r = 0,334$ ;  $p > 0,05$ ). Са друге стране, вишеструка регресиона анализа између ових варијабли у групи жена у постменопаузи показала је статистички значајан утицај антропометријских параметара на параметре плућне функције ( $p < 0,05$ ) (Табела 13).

**Табела 13.** Вишеструка регресиона анализа утицаја параметара *BMI* и *BF%* на параметре плућне функције код жена у постменопаузи (*FVC*, *FEVI*).

Вишеструка регресиона анализа	<i>FEVI(l)</i>			<i>FVC (l)</i>		
	B	r	p	B	r	p
<i>BMI</i> 18.5 - 24.9 $kg/m^2$	-0,102	<b>0,650</b>	0,377	-0,114	<b>0,657</b>	0,346
<i>BMI</i> 25 - 29.9 $kg/m^2$	0,330		<b>0,038*</b>	0,349		<b>0,037*</b>
<i>BMI</i> 30 - 34.9 $kg/m^2$	-0,100		0,417	-0,085		0,506
<i>BF</i> 26 - 32%	0,010		0,771	0,015		0,670
<i>BF</i> 31 - 37%	-0,045		0,668	-0,030		0,782
<i>BF</i> 36 - 40%	-0,006		0,915	-0,004		0,944

#### 4.6.3 Корелациона анализа између субјективних и објективних параметара назалне опструкције у тестираним популацијама.

Тестирајући повезаност између укупног скорa *NOSE* и *VAS* упутника и риноманометријских параметара у групи жена у репродуктивном периоду није добијена статистичка значајност ( $p > 0,05$ ). Вредност коефицијента корелације између датих варијабли у фази овулације била је веома ниска ( $r = 0,109$ ), као и у лутеалној фази менструалног циклуса ( $r = 0,079$ ). (Табела 14).

**Табела 14.** Корелациона анализа између субјективних и објективних параметара назалне опструкције у обе фазе менструалног циклуса.

Параметри		<i>NOSE</i> овулаторна фаза	<i>VAS</i> овулаторна фаза	<i>NOSE</i> лутеална фаза	<i>VAS</i> лутеална фаза
<i>TNR</i> овулаторна фаза	r	0,109	0,043	0,079	0,064
	p	0,273	0,663	0,427	0,523
<i>TNR</i> лутеална фаза	r	0,068	0,022	0,059	0,047
	p	0,495	0,825	0,551	0,639
<i>TNF</i> овулаторна фаза	r	-0,082	0,037	-0,125	-0,066
	p	0,413	0,708	0,210	0,505
<i>TNF</i> лутеална фаза	r	-0,004	0,047	-0,070	-0,119
	p	0,966	0,638	0,482	0,232

Тестирајући повезаност између укупног скорa *NOSE* и *VAS* упутника и риноманометријских параметара при и након деконгестије у групи жена у постменопаузи није добијена статистичка значајност ( $p > 0,05$ ). (Табела 15).

**Табела 15.** Корелациона анализа између субјективних и објективних параметара назалне опструкције у постменопаузи.

Параметри		<i>TNF</i> пре капи	<i>TNR</i> пре капи	<i>TNF</i> после капи	<i>TNR</i> после капи
<i>NOSE</i> скор	r	-0.110	0.089	-0.086	0.163
	p	0.274	0.374	0.392	0.104
<i>VAS</i> скор	r	-0.082	0.092	-0.042	0.193
	p	0.413	0.358	0.678	0.054

#### 4.6.4 Корелациона и регресиона анализа између антропометријских и риноманометријских параметара у тестираним популацијама.

Корелациона анализа између антропометријских параметара (*BMI*, *BF%*) и укупног назалног отпора и протока ваздуха кроз нос се није показала статистички значајном ( $p > 0,05$ ) ни у једној фази менструалног циклуса (Табела 16).

**Табела 16.** Корелациона анализа између антропометријских и риноманометријских параметара у различитим фазама менструалног циклуса.

Параметри		<i>TNF</i> овулаторна фаза	<i>TNR</i> овулаторна фаза	<i>TNF</i> лутеална фаза	<i>TNR</i> лутеална фаза
<i>BMI</i> kg/m <sup>2</sup>	r	0,022	-0,033	-0,097	0,061
	p	0,828	0,743	0,332	0,540
<i>BF%</i> (11-19)	r	0,175	-0,245	0,348	-0,332
	p	0,338	0,177	0,051	0,063
<i>BF%</i> (19-24)	r	0,037	-0,079	0,089	-0,167
	p	0,826	0,643	0,600	0,322
<i>BF%</i> (24-33)	r	0,177	-0,293	-0,020	-0,055
	p	0,318	0,093	0,910	0,758

Анализирајући повезаност укупног назалног протока и отпора протоку ваздуха кроз носа у различитим фазама и узраста уочена је ниска, али статистички значајна корелација датих варијабли у фази овулације ( $p < 0,05$ ). Вредност коефицијента корелације у фази овулације између протока ваздуха кроз нос и узраста износила је  $r = -0,255$ , а између отпора протоку ваздуха и узраста  $r = 0,302$  (Табела 17).

**Табела 17.** Корелациона анализа између узраста и риноманометријских параметара у различитим фазама ментруалног циклуса.

Параметри		<i>TNF</i> овулаторна фаза	<i>TNR</i> овулаторна фаза	<i>TNF</i> лутеална фаза	<i>TNR</i> лутеална фаза	<i>dTNR</i> овулаторна фаза	<i>dTNR</i> лутеална фаза
Узраст	r	-0,255	0,302	-0,089	0,077	0,010	0,180
	p	<b>0,009*</b>	<b>0,002*</b>	0,370	0,437	0,919	0,051

\*  $p < 0,05$

Проста регресиона анализа утицаја узраста на риноманометријске параметре у фази овулације показала је да са годинама статистички значајно расте укупан назални отпор, док се укупан назални проток смањује ( $p < 0,05$ ) (Табела 18).

**Табела 18.** Проста регресиона анализа утицаја узраста на проток и отпор протоку ваздуха кроз нос у фази овулације менструалног циклуса.

Проста регресиона анализа	Узраст		
	В константа	г	р
<i>TNF</i> ( $cm^3/s$ )	- 0,007	0,302	<b>0,002*</b>
<i>TNR</i> ( $Pa/cm^3/s$ )	4,793	0,255	<b>0,009*</b>

\*  $p < 0,05$

Вишеструка регресиона анализа утицаја антропометријских параметара на риноманометријске код жена у постменопаузи указала је да веза између датих варијабли висока ( $r = 0,811$ ;  $r = 0,736$ ) и статистички значајна код жена са високим процентом телесних масти између 36 – 40% ( $p < 0,05$ ) (Табела 19).

**Табела 19.** Вишеструка регресиона анализа утицаја антропометријских на риноманометријске параметара код жена у постменопаузи.

Вишеструка регресиона анализа	<i>TNF</i>			<i>TNR</i>		
	В	г	р	В	г	р
<i>BMI</i> 18.5 - 24.9 $kg/m^2$	16,728	<b>0,811</b>	0,328	-0,013	<b>0,736</b>	0,471
<i>BMI</i> 25 - 29.9 $kg/m^2$	-15,790		0,450	0,002		0,935
<i>BMI</i> 30 - 34.9 $kg/m^2$	11,937		0,508	-0,006		0,775
<i>BF</i> 26 - 32%	8,231		0,114	-0,006		0,284
<i>BF</i> 31 - 37%	31,256		0,067	-0,027		0,142
<i>BF</i> 36 - 40%	22,186		<b>0,030*</b>	-0,017		0,104
Узраст	16,728	0.170	0,328	-0,013	0.040	0,471

\*  $p < 0,05$

#### 4.6.5 Корелациона и регресиона анализа између антропометријских параметара и субјективних параметара носне опструкције у тестираним популацијама.

Испитивањем корелације између *BMI* и *BF%* и укупног скорa *NOSE* и *VAS* скале у менструалном циклусу уочено је да је повезаност наведених варијабли у фази

овулације веома ниска и негативна ( $r = -0,064$ ), а у лутеалној фази менструалног циклуса веома ниска и позитивна ( $r = 0,082$ ), при чему ниједна вредности није достигла статистичку значајност ( $p > 0,05$ ).

У групи жена у постменопаузи уочено је да је повезаност између *BMI* и *BF%* и укупног скорa *VAS* скале била је слаба и негативна ( $r = -0,164$ ), док је корелација између параметра *BMI* и укупног *NOSE* скорa веома ниска и позитивна ( $r = 0,071$ ), а између *BF%* и укупног *NOSE* скорa веома слаба и негативна ( $r = -0,023$ ), при чему ниједна вредност није била статистички значајна ( $p > 0,05$ ) (Табела 20).

**Табела 20.** Корелациона анализа антропометријских параметара и параметара субјективне анализе носне опструкције у различитим фазама менструалног циклуса и постменопаузи.

Параметри		<i>BMI</i> ( $kg/m^2$ )	<i>BF%</i>
<i>NOSE</i> скор у овулаторној фази	r	-0,047	-0,064
	p	0,636	0,521
<i>VAS</i> скор у овулаторној фази	r	-0,037	0,046
	p	0,711	0,646
<i>NOSE</i> скор у лутеалној фази	r	0,007	-0,086
	p	0,947	0,388
<i>VAS</i> скор у прогестеронској фази	r	0,082	0,036
	p	0,412	0,720
<i>NOSE</i> скор постменопауза	r	0,071	-0,023
	p	0,479	0,822
<i>VAS</i> скор постменопауза	r	-0,096	-0,164
	p	0,338	0,102

## 4.7 РЕЗУЛТАТИ КОРЕЛАЦИОНИХ И РЕГРЕСИОНИХ АНАЛИЗА МИРИСНЕ ФУНКЦИЈЕ НОСА

### 4.7.1 Корелациона анализа између способности идентификовања мириса и субјективног осећаја за интензитет мириса у испитиваним популацијама.

Тестирајући повезаност између броја тачно идентификованих мириса и субјективног осећаја интензитета мириса у испитиваним фазама менструалног циклуса уочена је веома ниска корелација, без статистичког значаја ( $r = 0,048$ ;  $p > 0,05$ ) (Табела 21).

**Табела 21.** Корелациона анализа између способности идентификовања мириса и субјективног осећаја интензитета мириса у менструалном циклусу.

Параметри		SS просек	SS просек
		овулаторна фаза	лутеална фаза
НАС овулаторна фаза	r	0,048	-0,054
	p	0,632	0,586
НАС лутеална фаза	r	-0,015	0,056
	p	0,878	0,577

Корелација између броја тачно идентификованих мириса и субјективног осећаја интензитета тестираних мириса у постменопаузи је такође била веома ниска, без статистичког значаја ( $r = -0,036$ ;  $p > 0,05$ ) (Табела 22).

**Табела 22.** Корелациона анализа између способности идентификовања мириса и субјективног осећаја интензитета мириса у постменопаузи.

Параметри		НАС постменопауза
SS просек постменопауза	r	-0,036
	p	0,717

#### 4.7.2 Корелациона и регресиона анализа између способности идентификовања мириса и антропометријских параметара у тестираним популацијама.

У табели 23 приказана је корелациона анализа између антропометријских параметара и просечног скорa теста за идентификацију мириса у менструалном циклусу. У обе фазе менструалног циклуса корелација између датих варијабли је била веома ниска, без статистичког значаја ( $r = -0,036$ ;  $p > 0,05$ ).

**Табела 23.** Корелациона анализа између антропометријских параметара и броја тачно идентификованих мириса у менструалном циклусу.

Параметри		SS просек овулаторна фаза	SS просек лутеална фаза
Узраст	r	0,074	0,137
	p	0,457	0,168
<i>BMI</i> ( $kg/m^2$ )	r	0,112	0,030
	p	0,260	0,760
<i>BF</i> 11 – 19%	r	0,007	0,174
	p	0,969	0,340
<i>BF</i> 19 – 24%	r	-0,066	-0,030
	p	0,699	0,862
<i>BF</i> 24 – 33%	r	0,022	-0,012
	p	0,903	0,945

Корелациона анализа између способности идентификовања мириса и параметра *BF*% у групи жена у постаменопаузи није била статистички значајна, док је између просечног скорa теста идентификације мириса и *BMI* била умерена, негативна и статистички значајна само у групи жена са вредношћу *BMI* између 30 - 34,9  $kg/m^2$  ( $r = -0,447$ ;  $p < 0,05$ ) (Табела 24).

**Табела 24.** Корелациона анализа између антропометријских параметара и броја тачно идентификованих мириса у постменопаузи.



Параметри		SS просек постменопауза
<i>BMI</i> 18.5 - 24.9 kg/m <sup>2</sup>	r	0,193
	p	0,247
<i>BMI</i> 25 - 29.9 kg/m <sup>2</sup>	r	0,285
	p	0,064
<i>BMI</i> 30 - 34.9 kg/m <sup>2</sup>	r	-0,447
	p	<b>0,048*</b>
<i>BF</i> 26 – 32%	r	0,282
	p	0,291
<i>BF</i> 31 – 37%	r	-0,118
	p	0,574
<i>BF</i> 36 – 40%	r	-0,107
	p	0,415

\* статистички значајна разлика  $p < 0,05$

Вишеструка регресиона анализа утицаја узраста и дужине трајања постменопаузе (изражене у годинама) на способност идентификације мириса показала је слабу, али статистички значајну везу између датих варијабли ( $r = 0,310$ ;  $r = 0,286$ ;  $p < 0,05$ ) (Табела 25). Такође, уочено је да се способност идентификације мириса значајно смањује са узрастом и дужином трајања постменопаузе ( $B = -0,104$ ;  $-0,080$ ).

**Табела 25.** Вишеструка регресиона анализа утицаја узраста и броја протеклих година од последње менструације на способности идентификовања мириса.

Проста регресиона анализа	Узраст			Дужина трајања постменопаузе		
	B	r	p	B	r	p
SS просек постменопауза	-0,104	0,310	<b>0,002*</b>	-0,080	0,286	<b>0,004*</b>

\*  $p < 0,05$

Повезаност између мирисне функције и респираторне функције носа тестирана је корелационом анализом код жена у различитим фазама менструалног циклуса. На Табели 26 приказани су резултати корелационе анализе између параметара мирисне и респираторне функције носа у фази овулације. Уочена је слаба повезаност између укупног скорa теста идентификације мириса, укупног НАС скорa за субјективни осећај интензитета мириса, укупног *NOSE* скорa и риноманометријских параметара, која није достигла статистичку значајност ( $r = 0,139$ ;  $p > 0,05$ ).

**Табела 26.** Корелациона анализа између параметара мирисне и респираторне функције носа у фази овулације менструалног циклуса.

Параметри		<i>SS</i> средња вредност	НАС
<i>TNF</i> пре капи	r	-0.025	0.094
	p	0.805	0.346
<i>TNR</i> пре капи	r	0.075	-0.093
	p	0.452	0.351
<i>TNF</i> после капи	r	-0.119	-0.042
	p	0.230	0.674
<i>TNR</i> после капи	r	0.139	0.021
	p	0.162	0.834
<i>dTNR</i> у овулаторној фази	r	0.010	-0.025
	p	0.924	0.800
<i>NOSE</i> скор	r	1.67	-0.110
	p	0.91	0.268

Корелациона анализа између ових параметара није достигла статистичку значајност ни у лутеалној фази менструалног циклуса (Табела 27).

**Табела 27.** Корелациона анализа између параметара мирисне и респираторне функције носа у лутеалној фази менструалног циклуса.

Параметри		SS средња вредност	НАС
<i>TNF</i> пре капи	r	0.017	0.086
	p	0.864	0.386
<i>TNR</i> пре капи	r	0.078	-0.178
	p	0.432	0.073
<i>TNF</i> после капи	r	-0.157	-0.089
	p	0.112	0.373
<i>TNR</i> после капи	r	0.119	0.201
	p	0.233	0.042
<i>dTNR</i> у лутеалној фази	r	0.009	0.049
	p	0.931	0.625
<i>NOSE</i> скор	r	0.114	0.016
	p	0.252	0.874

У популацији жена у постменопаузи корелациона анализа између параметара мирисне и респираторне функције носа показала је статистичку значајност. Повезаност између укупног скорa теста за идентификацију мириса и укупног назалног протока после апликације капи је била слаба, али статистички значајна ( $r = 0,212$ ;  $p < 0,05$ ). Корелација између субјективног осећаја интензитета мириса и риноанометријских параметара пре и после апликације 0,1% ксилометазолина није била статистички значајна ( $r = 0,086$ ;  $p > 0,05$ ) (Табела 28).

**Табела 28.** Корелациона анализа између параметара мирисне и респираторне функције носа код жена у постменопаузи.

Параметри		SS средња вредност	НАС за интензитет мириса
<i>TNF</i> пре капи	r	0.119	-0.073
	p	0.236	0.470
<i>TNR</i> пре капи	r	0.108	0.086
	p	0.281	0.394
<i>TNF</i> после капи	r	<b>0.212</b>	0.004
	p	<b>0.034*</b>	0.971
<i>TNR</i> после капи	r	-0.028	0.048
	p	0.779	0.631
<i>dTNR</i>	r	0.131	0.077
	p	0.191	0.444
NOSE скор	r	0.123	0.095
	p	0.222	0.345
VAS скор	r	0.184	0.087
	p	0.067	0.388

## 5. ДИСКУСИЈА

Данас је познато да поремећаји респираторне и мирисне функције носа могу бити повезани са мултифакторском етиологијом, у којој суделују анатомски, физиолошки и емоционални фактори [61]. Посебно је интересантан утицај полних хормона на функцију носа у физиолошки измењеним хормоналним стањима као што су: менструални циклус, трудноћа, климактеријум и постменопауза, међутим механизам њиховог дејства још увек није у потпуности јасан и представља изазов у научним круговима [93,94,98,99].

Циљ овог истраживања је био да се испита мирисна и респираторна функција горњих дисајних путева и функција доњих дисајних путева у различитим фазама менструалног циклуса и постменопаузи, као и да се утврди њихова међусобна повезаност и повезаност са различитим антропометријским параметрима.

### 5.1 Антропометријски и спирометријски параметри у тестираним популацијама здравих жена

У истраживање је укључено 204 особе женског пола, 103 девојке просечног узраста  $23,126 \pm 4,597$  година у репродуктивном периоду са регуларним менструалним циклусом и 101 жена просечног узраста  $60,069 \pm 5,570$  у постменопаузи.

У групи жена у репродуктивном периоду просечна телесна висина износила је  $169,942 \pm 6,533$  cm, док је средња вредност телесне масе била  $61,379 \pm 7,612$  kg. Средња вредност индекса телесне масе (*BMI*) у групи жена у репродуктивном периоду била је у референтном опсегу за узраст и износила је  $21,220 \pm 2,267$  kg/m<sup>2</sup>. Вредности процената укупних телесних масти су се кретале од минимум 12,01% до максимум 37,67%, док је просечна вредност износила  $22,462 \pm 5,804$  % kg/m<sup>2</sup>, што представља референтну вредност за узраст и пол.

Када је реч о антропометријским параметрима у групи жена у постменопаузи просечна телесна висина била је  $164,019 \pm 5,555$  cm, а телесна маса  $72,861 \pm 15,384$  kg. Просечна вредност индекса телесне масе износила је  $26,697 \pm 4,338$  kg/m<sup>2</sup>, што спада у групу предгојазности, док су се вредности укупног процента телесних масти кретале од минимум 13,67% до максимум 47,73%. Просечна вредност укупног процента телесних масти износила је  $37,381 \pm 6,215$ % што према Светској Здравственој организацији спада у вредности које су изнад просека [109]. Упоређивањем средњих вредности *BMI*

( $21,23 \pm 2,285$  vs  $26,70 \pm 4,338 \text{ kg/m}^2$ ) и  $BF\%$  ( $22,5 \pm 5,838\%$  vs  $37,38 \pm 6,215\%$ ) између жена у репродуктивном периоду и жена у постменопаузи добијена је висока статистички значајна разлика. Резултати наших антропометријских анализа показали су да код особа старије животне доби физиолошки долази до смањења процента телесне воде у телу која се постепено замењује масним ткивом, те су самим тим и физиолошке вредности укупног процента телесних масти више код старијих у односу на млађе особе, што је у складу са подацима Светске здравствене организације. Међутим, постменопауза је посебно физиолошко стање које са собом повлачи одређене метаболичке промене. У литератури је забележено да су  $BMI$  и  $BF\%$  значајно виши код жена у постменопаузи, чак иако су особе исте старосне доби, код којих постоји контрола исхране, нивоа физичке активности и навика везаних за пушење [110]. Многе студије пресека и лонгитудиналне студије показале су да је постменопауза повезана са променама у телесној композицији и метаболичком профилу гојазних жена [111]. Директни ефекат се огледа у томе што се у постменопаузи повећава депоновање масти, појачаном липогенезом и смањењем активност липопротеинске липазе [112]. Такође естроген је повезан са променама понашања и смањење нивоа естрогена у плазми повећава апетит што може да игра значајну улогу у формирању укупне масне масе тела у климактеријуму и постменопаузи [113].

Функцију доњих дисајних путева испитивали смо уз помоћ спирометра. Разлика између параметара плућне функције ( $FVC$ ,  $FEV1$ ,  $FEV1\%$ ) између младих девојака и жена у постменопаузи била је статистички значајна. Средња вредност спирометријских параметара у групи жена у репродуктивном периоду била је статистички значајно већа у односу на жене у постменопаузи. С обзиром на то да вредности плућних параметара зависе од одређених фактора, као што су пол, узраст (код старији особа вредности су ниже), резултати наше студије су у складу са литературним подацима [2,64]. Тестирајући вишеструку регресиону анализу утицаја антропометријских параметара на спирометријске код жена у репродуктивном периоду уочено је да тестирани антропометријски параметри немају значајан утицај на параметре плућне функције, што се може објаснити чињеницом да је група младих девојака била хомогена са физиолошким вредностима свих антропометријских параметара.

Са друге стране, у групи жена у постменопаузи резултати су другачији. Од укупно 101 жене, 37,6% (38) је имало физиолошку вредност  $BMI$ , 42,6% (43) вредности  $BMI$  25 – 29,9  $\text{kg/m}^2$ , а свега 19,8% (20)  $BMI$  између 30 – 34,5  $\text{kg/m}^2$ . Резултати показују да је повезаности између  $BMI$  и спирометријских параметара ( $FEV1$ ,  $FVC$ ) умерена ( $r =$

0,657) и статистички значајна само код жена у постменопаузи са вредностима индекса телесна масе између  $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$  вероватно због тога што је жена са поменутиим вредностима овог индекса било највише. Емами (*Emami AM, et al*) је 2016. године доказао повезаност између спирометријских и антропометријских параметара код особа са хроничном опструктивном болешћу плућа, уочивши да се вредност *FEV1* повећава са порастом *BMI*, што је показано и у нашој студији на здравој популацији жена у постменопаузи [114]. Асал и Камал (*Assal HH and Kamal E*) су такође добили сличне резултате код особа са хроничном опструктивном болешћу плућа [115], док у литератури постоје и другачији подаци који оповргавају поменути повезаност [116]. Када је реч о укупном проценту телесних масти резултати наше студије су показали да постоји тенденција смањења вредности *FVC* при порасту процента укупних телесних масти, међутим корелација није била статистички значајна. Сколс је са сарадницима (*Schols AM, et al*) 2005. године доказао да је проценат телесних масти сензитивнији предиктор озбиљности обољења од *BMI*-а код особа са хроничном опструктивном болешћу плућа [116]. Контраверзност у резултатима у односу на друге ауторе може да се објасни тиме што су у нашу студију укључене здраве особе са физиолошким вредностима спирометријских параметара.

## **5.2 Респираторна функција носа у менструалном циклусу и постменопаузи.**

Респираторну функцију носа смо испитивали методом риноманометрије, односно одређивањем укупног протока и отпора протоку ваздуха кроз нос. Вредности укупног назалног отпора код обе групе испитаница биле су мање од  $1 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$ , што је био један од критеријума за искључивање из студије. Испитујући укупан назални отпор и проток пре и након апликовања деконгестивних капи (0,1% ксилометазолин) добили смо статистички значајну разлику у обе фазе менструалног циклуса. Вредност укупног назалног протока пре апликовања капи у овулаторној фази била је статистички значајно мања, а укупни назални отпор статистички значајно већи у поређењу са лутеалном фазом менструалног циклуса. Што говори у прилог томе да у лутеалној фази жене боље дишу кроз нос у односу на овулаторну фазу менструалног циклуса. Објашњење може да лежи у томе што на нивоу слузнице носа постоје рецептори за естроген (цитоплазма серозних жлезда), који повећава експресију хистаминских  $\text{H}_1$  рецептора, на тај начин изазивајући вазодилатацију, едем слузнице и појачану

секрецију, што индиректно повећава отпор протоку ваздуха кроз нос и назалну конгестију [94,99,101,102]. Други научници су, такође, дошли до закључка да естроген може да модулира функцију носне слузокозе дејством на холинергичне, адренергичне и сензорне пептиде [117], али тачан механизам још увек није у потпуности јасан. Грило (*Grillo C, et al*) и Волстенхолм (*Wolstenholme CR, et al*) су у својим истраживањима доказали да на нивоу слузнице носа постоје и рецептори за прогестерон, али да он нема значајан функционални ефекат на слузницу носа, што је у корелацији и са нашим резултатима [99,118]. Међутим, према новијим подацима на назалној слузници постоје рецептори за естроген и прогестерон који су, како се наводи, мање осетљиви на хормонске промене у току менструалног циклуса у односу на ендометријум материце, стога се респираторна функција носа у току менструалног циклуса заправо значајније не мења [104]. С обзиром на ове контрадикторности у литературним подацима требало би наставити са истраживањима, јер услед неправилног дисања на нос може доћи до поремећаја и других органа и органских система што са собом повлачи лошији квалитет живота.

Када је реч о женама у постменопаузи, наши резултати су показали да се вредности укупног назалног протока и отпора протоку ваздуха кроз нос пре и након апликовања деконгестивних капи статистички значајно разликују, као и у групи жена у репродуктивном периоду. Карусо и сарадници (*Caruso S, et al*) су испитивали функцију чула слуха, мириса и укуса у зависности од функције гонада код жена у постменопаузи, показавши да се и у постменопаузи на нивоу назалне слузнице дешавају одређене хистолошке и хистохемијске промене, које модификују ензимске путеве изазивајући парасимпатичку хиперреактивност која је делом одговорна за емоционалне поремећаје присутне у постменопаузи. Испитујуће цитолошке карактеристике епитела назалне слузнице, дошли су до закључка да постоји сличност са вагиналним епителом, те да хормонска супституциона терапија може да има утицај само у случају примене одговарајуће дозе естрогена и прогестерона [91]. До сличних закључака је дошао Волстенхолм са сарадницима (*Wolstenholme CR, et al*), показавши још и да женски полни хормони егзогено примењени у неадекватним дозама имају занемарљив ефекат на носну слузницу [118]. Међутим, данас се још увек не зна које дозе естрогена и прогестерона треба применити да би се постигао физиолошки ефекат на све органе и органске системе у постменопаузи, без појаве нежељених дејстава, што значи да мултидисциплинарни и индивидуални приступ сваком пацијенту игра најзначајнију улогу. У нашем истраживању нисмо укључили жене у постменопаузи



које су на хормонској супституционој терапији како би на тај начин испитали на који начин физиолошки дефицит естрогена и прогестерона може утицати на функцију носа.

Узимајући у обзир претходна истраживања, у овој студији поређене су вредности риноманометријских параметара између жена у постменопаузи и девојака у две фазе менструалног циклуса (овулаторна и лутеална фаза) пре и након деконгестије 0,1% ксилометазолином. Вредности укупног назалног протока пре и после деконгестије се нису значајно разликовале између тестираних популација. Када је реч о укупном назалном отпору највећа средња вредност пре деконгестије забележена је у овулаторној фази у односу на лутеалну фазу и постменопаузу, али разлика између ових вредности није достигла ниво статистичке значајности. Објашњење може да лежи у малом броју испитаница које смо укључили у истраживање и у томе да су промене епитела назалне слузнице које настају у постменопаузи занемарљиве, како је показао Јилдирим са својим сарадницима (*Yildirim YS, et al*) [104]. Међутим, упоређујући вредности укупног назалног отпора после деконгестије између жена и девојака у обе испитиване фазе менструалног циклуса уочена је статистички значајна разлика. Статистички најнижа вредност укупног назалног отпора после деконгестије забележена је у постменопаузи, у односу на вредности у овулаторној и лутеалној фази менструалног циклуса. Што говори у прилог томе да се на нивоу носне слузнице дешавају одређене значајне промене у зависности од нивоа хормона у плазми.

Реактивност (деконгестивни одговор) носне слузнице у тестираним популацијама, испитали смо уз помоћ разлике у укупном назалном отпору пре и после деконгестије 0,1% ксилометазолином. Резултати су показали да је разлика укупног назалног отпора у овулаторној фази статистички значајно већа у односу на лутеалну фазу менструалног циклуса, што значи да је и реактивност носне слузнице већа, што може да буде од клиничког значаја приликом примене деконгестива у току менструалног циклуса. То се може објаснити већим отпором протоку ваздуха кроз нос у фази овулације, јер је слузница едематознија због дејства естрогена, па је и сама реакција на деконгестивне капи израженија. Колико нам је познато не постоје радови који су на овај начин испитивали деконгестивни одговор слузнице носа у току менструалног циклуса и у постменопаузи. Хигстром и сарадници (*Haeggstrom A, et al*) [119] су на малом броју испитаника процењивали реактивност слузнице носа на примену хистамина не ксилометазолина, на тај начин доказавши хиперреактивност слузнице у фази овулације, што је у складу са нашим резултатима. Разлика укупног назалног отпора пре и после деконгестије 0,1% ксилометазолином између жена у постменопаузи и девојака

у обе фазе менструалног циклуса није била статистички значајна, што значи да се реактивност носне слузнице значајно не разликује између испитиваних популација. Најмањи деконгестивни одговор забележен је у лутеалној фази менструалног циклуса, а највећи у овулаторној фази. На основу ових резултата може да се закључи да естроген игра кључну улогу у физиологији носа у популацији жена, јер се у фази овулације (концентрација естрогена у плазми највећа) дешавају најзначајније промене на нивоу носне слузнице. Због тога је данас потребно обратити пажњу на ефекат супституционе хормонске терапије и оралних контрацептива на респираторну функцију носа и реактивност носне слузнице.

Субјективне симптоме назалне опструкције смо испитали уз помоћ два упитника, визуелне аналогне скале и упитника за евалуацију симптома носне опструкције. Код 33% жена у фази овулације укупан *NOSE* скор износио је 0, код 16,5% 5, док је код 19,4% 10. У лутеалној фази код 35% жена вредност *NOSE* скор износила је 0, код 20,4% 5, а код 11,7% жена 10 од максималне вредности скор 100. У популацији жена у репродуктивном периоду средња вредност укупног скор *NOSE* упитника у фази овулације износио је  $11,699 \pm 13,925$ , а у лутеалној фази  $10,631 \pm 12,998$ . На основу ових резултата можемо закључити да су субјективни симптоми назалне опструкције мање изражени у лутеалној фази менструалног циклуса у односу на овулаторну фазу, међутим разлика није достигла статистичку значајност. Такође, упоређујући средње вредности укупног скор визуелне аналогне скале (*VAS*) у испитиваним фазама менструалног циклуса није добијена статистички значајна разлика. Ако упоредимо вредности ових субјективних параметара носне опструкције између тестираних популација здравих жена можемо уочити да су највеће вредности забележене код жена у постменопаузи, међутим разлика није достигла статистичку значајност. Бавећи се овом тематиком дошли смо на идеју да у истраживање укључимо и корелациону анализу између субјективних и објективних параметара носне опструкције. Претходни аутори су показали да не постоји повезаност између симптома назалне опструкције и укупног назалног отпора [120], што су доказала и новија истраживања [61] и резултати наше студије. Како се наводи, објашњење лежи у томе што риноманометрија мери проток и отпор протоку ваздуха кроз нос, док субјективне методе евалуирају осећај отежаног дисања у целокупном горњем дисајном путу, не само у носу [53]. Такође, чињеница је да назални отпор примарно настаје у пределу носне валвуле, док субјективни осећај носне опструкције може бити повезан са конгестијом у другим деловима горњих дисајних путева, као што је етмоидални регион [121]. Следећи

могући разлог постојеће дискрепанце између објективних и субјективних метода за мерење назалне опструкције може бити и недостатак валидних упитника како се наводи у литератури [62]. Међутим, упитници који су коришћени у овој студији су стандардизовани и валидизовани на адекватан начин и данас се широко примењују у многим земљама света [62,63].

### **5.3 „Уједињени дисајни путеви“ у менструалном циклусу и постменопаузи**

Имајући у виду данас широко прихваћену хипотезу о „уједињеним дисајним путевима“, у овој студији смо испитивали повезаност функције доњих и горњих дисајних путева у здравој популацији девојака у менструалном циклусу и жена у постменопаузи. Захваљујући неуралним везама с респираторним центрима, аутономним нервним системом и спиналним мотонеуронима, назални рецептори могу да суделују у регулацији дисања. Анализом повезаности између објективних параметара респираторне функције носа и спирометријских параметара закључили смо да је корелација веома ниска, без статистичког значаја у обе тестиране популације здравих жена. Са друге стране, Ципранди је са својим сарадницима (*Ciprandi G, et al*) 2004. године верификовао значајну везу између протока ваздуха кроз нос и форсираног експираторног волумена у првој секунди (*FEV1*) посматрајући популацију особа са алергијским ринитисом и астмом [122]. Сличне резултате добили су они који су испитивали утицај хроничног риносинуситиса на плућне параметре код хроничне опструктивне болести плућа [123-125]. Резултати наше студије могу се објаснити чињеницом што је у истраживање укључена здрава популација жена, а циљ је био тестирање физиолошких промена у респираторном систему током менструалног циклуса и у постменопаузи. Концепт повезаности између обољења доњих и горњих дисајних путева заснован је на клиничким, епидемиолошким и имунопатолошким факторима. Отежано дисање на нос може да доведе до неправилности рада плућа, с обзиром на то да у том случају назални рецептори не шаљу потпуне информације о протоку удахнутог ваздуха кроз нос путем назопулмоналног рефлекса. Истраживање Гуере и његових сарадника (*Guerra S, et al*) на великом узорку од 2177 особа доказало је и да неалергијски облици ринитиса могу представљати значајан фактор ризика за појаву хроничне опструктивне болести плућа [31]. Међутим, колико нам је познато нема радова који су се бавили утицајем конкретно овог подтипа неалергијског

ринитиса на функцију доњих дисајних путева, што отвара простор за нове идеје и наставак истраживања ове тематике.

#### 5.4 Респираторна функција носа и антропометријски параметри

У овој студији корелациона анализа између антропометријских параметара, *BMI*, *BF%*, и укупног назалног отпора и протока ваздуха кроз нос се није показала статистички значајном ни у једној фази менструалног циклуса. Супротно од наших резултата, Јохансон и Бенде (*Johansson L and Bende M*) су 2007. године у својој студији у којој је учествовало 1900 одраслих особа, подељених према различитом узрасту и полу, доказали да постоји значајна позитивна корелација између индекса телесне масе и укупног назалног отпора [50]. Разлика у резултатима се објашњава тиме што су у нашој студији учествовале само особе женског пола, при чему је тестирана популација младих девојака била хомогенија по питању узраста и антропометријских параметара односу на претходно поменути студију. Такође, просечне вредности ових параметара биле су у референтном опсегу, што може да буде разлог због чега није доказана статистички значајна повезаности. Сличне резултате добио је Нуминеј (*Numminen J, et al*) 2002. године [126]. Са друге стране, корелација између узраста и риноманометријских параметара у групи жена у репродуктивном периоду се показала као високо статистички значајна само у фази овулације вероватно због тога што је тада ниво естрогена у крви највећи и носна слузница најосетљивија. Користећи се простом регресионом анализом у овом случају доказали смо да се код жена у фази овулације укупан назални отпор је значајно повећава, а проток ваздуха кроз нос смањује са годинама. Међутим, у литератури постоје и подаци супротни нашим [50].

Када је у питању међусобна зависност респираторне функције носа и антропометријских параметара, *BMI* и *BF%*, у групи жена у постменопаузи вишеструком регресионом анализом доказали смо веома јаку статистички значајну повезаност, што је у складу са литературним подацима [50,127]. Повезаност ових варијабли у групи жена је била статистички значајна при вредности *BF%* између 36 и 40%. Механизам којим гојазност, тачније повишене вредности *BMI* и *BF%*, могу да утичу на проток ваздуха кроз нос још увек није у потпуности јасан. Предложено је неколико фактора који би могли да објасне ову корелацију, као што су вишак масноће у пределу врата, масне наслаге на образима и венска стаза са последничним едемом носне слузнице [128]. Са друге стране, носна дупља не садржи масно ткиво које би

директно могло да утиче на геометрију носа и вредности риноменометријских параметара [126]. Због доказане блиске повезаности између гојазности и поремећаја дисања у току спавања, као и отпора протоку ваздуха кроз нос и поремећаја дисања у току спавања, од велике је важности код гојазних пацијента који имају симптоме у виду хркања и прекомерне дневне поспаности (што су неки од симптома поремећаја дисања у току спавања) евалуирати и симптоме носне опструкције и на што објективнији начин проценити респираторну функцију носа [128]. Када је реч о повезаности узраст и риноанометријских параметара у групи жена у постменопаузи интересно је да смо добили другачије резултате у односу на популацију младих девојака, уочивши да респираторна функција носа није у значајној вези са узрастом. Такође, претходно смо показали да се вредности укупног отпора протоку ваздуха кроз нос пре апликовања деконгестивних капи између тестираних популација статистички значајно не разликују, што је у складу са резултатима поменуте корелационе анализе.

Анализом резултата корелације између антропометријских параметара и субјективних параметара носне опструкције у менструалном циклусу уочено је да је повезаност наведених варијабли у фази овулације веома ниска и негативна, а у лутеалној фази менструалног циклуса веома ниска и позитивна, без статистичке значајности, што се показало и у групи жена у постменопаузи. Претходни аутори су добили другачије резултате доказавши да се симптоми носне опструкције јављају код чак 60% гојазних пацијената, те да промене у вредностима *BMI* чак и код здравих особа повећавају субјективни осећај носне опструкције, што може да доведе до поремећаја дисања у току спавања, који представља најзначајнији узрок смртог исхода у току спавања [61]. Међутим, у нашој студији тестирана група жена у репродуктивном периоду била је хомогена са физиолошким вредностима антропометријских параметара и без већих одступања у вредностима, што оправдава добијене резултате. Такође, у групи тестираних здравих жена у постменопаузи просечна вредности индекса телесне масе износила је приближно  $26,7\text{kg/m}^2$ , што представља предгојазност, не гојазност. Ова чињеница може да буде разлог због чега субјективни осећај носне опструкције није значајније изражен код наших испитаница, као и то да је код гојазних особа осећај носне опструкције вероватно повезан са повећањем укупног отпора у целокупним горњим дисајним путевима, не само у носној дупљи.

## 5.5 Мирисна функција носа у менструалном циклусу и постменопаузи

Када је реч у мирисној функцији носа показали смо да постоји значајна разлика у способности идентификације мириса у зависности од нивоа естрогена и прогестерона у одређеним фазама менструалног циклуса. Ле Магнен (*Le Magnen J*) је 1978. године је био први који је запазио да способност детекције мириса варира кроз менструални циклус [129]. С обзиром на то да су у ово истраживање укључене здраве особе, резултати су показали да се способност идентификације мириса између десне и леве ноздрве значајно не разликује ни у једној тестираној популацији. Средња вредност укупног скорa теста идентификације мириса је била значајно већа у лутеалној фази у односу на овулацију, што значи да су испитанице боље идентификовале мирисе у лутеалној фази менструалног циклуса. Објашњење може бити то што у фази овулације естроген вероватно утиче на неуронску пластичност и проводљивост импулса у олфактивном региону. Такође, слузница носа је едематознија, отпор протоку ваздуха већи и последично мањи проценат удахнутог ваздуха долази до олфактивног региона смањујући на тај начин могућност адекватне идентификације мириса [93]. Морамо напоменити да у овом истраживању није праћена способност дискриминације мириса и мирисни праг у тестираним популација здравих жена. У претходним различито дизајнираним студијама и на малом броју испитаника показано је да је у фази овулације мирисни праг значајно нижи у односу на фоликуларну и лутеинску фазу менструалног циклуса [99]. Гуд и сарадници (*Good P, et al*), који су одређивали овулацију помоћу пораста ректалне температуре, приметили су повећану осетљивост назалне слузнице на већину понуђених мириса (анис, цитрат, каранфилић) [88], док су Маир и Боуфард (*Mair RG and Bouffard JA*) 2013. године приметили повећану осетљивост у фази овулације на кумарин и бутират (мошусне мирисе), али не и на амил-ацетат [130]. Интересантно је да су неки научници запазили да је код жена у овулацији мирисни праг значајно нижи, али само за мошусне мирисе, тј. андрогене, што објашњавају потребом за биолошким опстанком врсте [131,132]. Као разлог промене детекције мошусних мириса кроз циклус, Маир [130] наводи да велику улогу игра и њихова испарљивост (волативност) која је обрнуто пропорционална тежини честице.

На основу доступне научне литературе може се приметити да су резултати по питању промене мирисне функције у фазама менструалног циклуса за различите мирисе значајно различити [99,106]. Ипак, како смо претходно споменули научници су

сагласни по питању опадања мирисне функције код жена у постменопаузи што је добијено и у нашем истраживању [78,88,133,134]. Доказано је да се олфактивна функција побољшава током детињства и адолесцентског узраста, али старењем површина олфакторног епитела се смањује и замењује респираторним епителом. У литератури се истиче феномен слабљења мирисне функције код 50% жена између 64 и 80 година, као и више од 50% жена преко 80 година. Савовић и сарадници у свом научном раду истичу и да се пропадање олфактивног епитела дешава највероватније паралелно са нижом концентрацијом женских полних хормона у серуму, што су показали и наши резултати [134]. Јављају се и промене назалне слузнице у виду измењене прокрвљености и повећања вискозности мукуса, што резултира слабљењем осећаја мириса [135-137]. Неки аутори су утврдили да се 1% влакана олфактивног подручја која долазе од рецептора до мозга губе сваком годином живота [137].

Испитујући субјективни осећај интензитета мириса у менструалном циклусу уочили смо да су девојке у фази овулације интензивније осећале мирисе у односу на лутеалну фазу, што је контрадикторно резултатима о способности идентификације мириса. Парадокс између ових резултата потврдили су резултати корелационе анализе између датих параметара, која је била ниска и без статистичког значаја. Корелација између датих параметара у постменопаузи такође није доказана. Разлог може да буде то што се нисмо испитивали све компонентне мирисне функције и што је у овулацији осетљивост мирисних рецептора већа (јачи осећај интензитета мириса), али модификована. То значи да интензивније осећају мирисе, али не могу да их адекватно разликују и идентификују. Субјективни осећај интензитета мириса између жена у постменопаузи и девојака у различитим фазама менструалног циклуса се значајно разликовао, у смислу да су жене имале субјективни осећај смањеног интензитета датих мириса, што је у корелацији са ставовима других аутора [137].

## **5.6 Мирисна функција носа и антропометријски параметри**

Када је у питању повезаност мирисне идентификације и узраста код жена у постменопаузи уочена је статистички значајна негативна корелација, која и објашњава пад мирисне функције са старењем. Ларсон и Бакман (*Larsson M and Bakman L*) су у својој студији поделили испитанике у три старосне категорије: I (19-34 година); II (60-69 година) и III (70-79 година) и уочили да између прве и друге, и прве и треће категорије постоји статистички значајна разлика, док се она не уочава између друге и



треће категорије [138]. Упоредјујући утицај броја протеклих година од последње менструације на способност идентификације мириса доказали смо да се мирисна функција значајно смањује са порастом дужине трајања постменопаузе, што је, можемо слободно рећи, очекивано, с обзиром на претходно поменуте резултате овог истраживања.

Испитујући повезаност између антропометријских параметара и параметара мирисне функције у тестираним популацијама добили смо различите резултате. У обе фазе менструалног циклуса корелација између укупног процента масти, индекса телесне масе и способности идентификације мириса била је веома ниска, без статистичког значаја, за разлику од жена у постменопаузи. Разлог може бити то што је група младих девојака била знатно хомогенија по питању узраста, телесне висине, телесне тежине и процента укупних масти и што су вредности ових параметара биле у референтном физиолошком опсегу за узраст и пол.

У групи жена у постменопаузи вишеструком регресионом анализом доказали смо да се са порастом вредности индекса телесне масе статистички значајно смањује способност идентификације мириса. Пател (*Patel ZM, et al*) [79] је у својој студији испитивао утицај вредности *BMI* на мирисну функцију код особа женског пола старије животне доби и приметио мирисну дисфункцију код 80% испитаница са високим вредностима индекса телесне масе и код 60% испитаница са референтним вредностима *BMI*. У литератури се спомиње и повезаност између укупног процента висцералних маст и смањења мирисне функције, што је контрадикторно нашим резултатима [80]. Објашњење може да буде то што смо ми користили податак о укупном проценту телесних масти, нисмо посебно мерили и упоређивали проценат висцералних масти и укупне телесне воде у организму.

## **5.7 Повезаност мирисне и респираторне функције носа у тестираним популацијама здравих жена**

Водећи се доказима нашег рада о постојању разлике у назалном протоку и отпору протока ваздуха кроз нос између фаза менструалног циклуса, хтели смо да испитамо и повезаност између способности идентификације мириса и риноанометријских параметара. Како смо претходно доказали да је проток ваздуха кроз нос значајно мањи у фази овулације, последично мања запремина ваздуха која долази до олфактивног региона, што може да утиче и на осећај мириса. Међутим, статистички значајна



повезаност између ових параметара није доказана у овој студији, иако у литератури постоје подаци да мирисна функција зависи од протока ваздуха кроз нос [106]. Разлог томе може да буде то што нисмо испитивали све компоненте мириса, укључујући мирисни праг и способност дискриминације мириса. Међутим, у групи жена у постменопаузи доказана је статистички значајна зависност утицаја протока ваздуха кроз нос на способност идентификације мириса након апликовања деконгестивних капи. Објашњење може да лежи у томе да током постменопаузе долази до задебљања и повећања површине респираторног епитела носа, који замењује олфактивни епител, што онемогућава адекватан продор мирисних честица до рецепторских мирисних ћелије на тај начин смањујући мирисну функцију. У том случају када се употреби деконгестивно средство смањује се дебљина носне слузнице што омогућава повећање протока ваздуха кроз нос и побољшање мирисне функције, што смо ми доказали.

Повезаност између субјективног осећаја интензитета мириса и објективних параметара респираторне функције носа у тестираним популацијама такође није била статистички значајна, што може да се објасни чињеницом да је мирисна функција под контролом два механизма (гонадотропин-ослобађајућим и адренкортикотропно-ослобађајућим хормоном), на које могу да утичу поред морфолошких и емоционални фактори и претходно искуство, а који заједно суделују у доживљају мириса [81]. Колико нам је познато у литератури нема података о томе да ли су и на који начин мирисна и респираторна функција носа повезане у популацији здравих жена у репродуктивном циклусу и постменопаузи, као и какав је заиста ефекат хормонске супституционе терапије и оралних контрацептива на исте, што отвара врата новим идејама и научним изазовима.

## 6. ЗАКЉУЧАК

- ❖ Респираторна функција носа је значајно лошија у фази овулације у односу на лутеалну фазу менструалног циклуса, али се значајно не разликује између тестираних популација здравих жена.
- ❖ Субјективни осећај назалне опструкције значајно се не мења током менструалног циклус и не разликује се значајно између тестираних популација здравих жена.
- ❖ Не постоји значајна корелација између субјективних и објективних анализа носне опструкције унутар испитиваних група.
- ❖ Способност идентификације мириса је статистички значајно слабија у фази овулације у односу на лутеинску фазу менструалног циклуса, док је код жена у постменопаузи значајно слабија у односу на жене у репродуктивном периоду.
- ❖ Субјективни осећај интензитета мириса је значајно мање изражен у лутеалној фази менструалног циклуса у односу на фазу овулације, док је код жена у постменопаузи значајно слабији у односу на обе фазе менструалног циклуса.
- ❖ Способност идентификовања мириса и субјективни осећаја интензитета мириса нису значајно повезани ни у једној тестираној популацији.
- ❖ Реактивност носне слузнице значајно је већа у фази овулације у односу на лутеалну фазу менструалног циклуса.
- ❖ Реактивност носне слузнице се значајно не разликује између жена у различитим фазама менструалног циклуса и жена у постменопаузи.
- ❖ Значајна повезаност између функције горњих и доњих дисајних путева у унутар испитиваних група не постоји.
- ❖ Антропометријски параметри немају утицај на субјективни осећај носне опструкције унутар испитиваних популација здравих жена, али значајно утичу на објективне параметре респираторне функције носа код жена у постменапаузи.
- ❖ Антропометријски параметари значајно не мењају способност идентификације мириса у популацији здравих жена у репродуктивном периоду.
- ❖ Повећањем индекса телесне масе способност идентификовања мириса код жена у постменопаузи опада.
- ❖ Са престанком менструације и дужином постменопаузе опада способност идентификације мириса.

- ❖ Способност идентификације мириса није у корелацији са респираторном функцијом носа ни код жена у репродуктивном периоду нити код жена у постменопаузи.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Susan Standring. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. Expert consult. 40 ed., Illustrated by Richard E. M. Moore, Churchill Livingstone 2009.
2. Gayton SA, Hall EJ. Медицинска физиологија. Једанаесто издање, Савремена администрација, Београд 2008.
3. Савовић С. Утицај неких физиолошких параметара на олфакцијску функцију у здравих испитаника. Магистарска теза, Нови Сад; 2001.
4. Томљеновић Дејан. Однос специфичне и неспецифичне носне хиперреактивности у болесника са сезонским алергијским ринитисом. Докторска дисертација, Загреб; 2018.
5. Јовић Р, Влашки Љ, Данкуц Д, Комазец З. Оториноларингологија: хирургија главе и врата. Прво издање, Медицински факултет, Нови Сад 2006.
6. Proctor DF, Andersen IHP. The nose, upper airway physiology and the atmospheric environment: Amsterdam; Oxford: Elsevier Biomedical, 1982
7. Shannahoff-Khalsa D. Lateralized rhythms of the central and autonomic nervous systems. *Int J Psychophysiol.* 1991;11(3):225-51.
8. Ishii J, Ishii T, Ito M. The Nasal Cycle in Patients with Autonomic Nervous Disturbance. *Acta Oto-Laryngol.* 1993;506:51-6.
9. White DE, Bartley J, Nates RJ. Model demonstrates functional purpose of the nasal cycle. *Biomed Eng Online.* 2015;14(1):38.
10. Soane RJ, Carney AS, Jones NS, Frier M, Perkins AC, Davis SS, et al. The effect of the nasal cycle on mucociliary clearance. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(1):9-15.
11. Hanif J, Jawad SS, Eccles R. The nasal cycle in health and disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25(6):461-7.
12. Eccles RB. The nasal cycle in respiratory defence. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):281-6.
13. Scott JW, Sherrill L, Jiang J, Zhao K. Tuning to Odor Solubility and Sorption Pattern in Olfactory Epithelial Responses. *J Neurosci.* 2014;34(6):2025-36.
14. Mainland J, Sobel N. The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses.* 2006; 31(2):181±96.
15. Kahana-Zweig R, Geva-Sagiv M, Weissbrod A, Secundo L, Soroker N, Sobel N. Measuring and Characterizing the Human Nasal Cycle. *PLoS One.* 2016;11(10):e0162918.
16. Williams MR, Eccles R. The nasal cycle and age. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(8):831-4.

17. Shilenkova VV, Kozlov VS. A nasal cycle in healthy children. *Vestnik otorinolaringologii*. 2008;(1):11-6.
18. Werntz DA, Bickford RG, Bloom FE, Shannahoff-Khalsa DS. Alternating cerebral hemispheric activity and the lateralization of autonomic nervous function. *Hum Neurobiol*. 1983;2(1):39-43.
19. Shannahoff-Khalsa DS, Kennedy B, Yates FE, Ziegler MG. Low-frequency ultradian insulin rhythms are coupled to cardiovascular, autonomic, and neuroendocrine rhythms. *Am J Physiol*. 1997;272(3 Pt 2):R962-8.
20. Philpott CM, Wild DC, Wolstensholme CR, Murty GE. The presence of female hormone receptors in the nasal mucosa and their relationship to nasal symptoms. *Rhinology*. 2008;46(3):221-5.
21. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1049-62.
22. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68:1102-16.
23. Ramakrishnan VR, Ferril GR, Suh JD, Woodson T, Green TJ, Kingdom TT. Upper and lower airways associations in patients with chronic rhinosinusitis and bronchiectasis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:921-7.
24. Chawes BL, Kreiner-Moller E, Bisgaard H. Upper and lower airway patency are associated in young children. *Chest*. 2010;137:1332-7.
25. Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis asthma link. *Am J Med Sci*. 2004;327:127-38.
26. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy*. 2006;61:111-8.
27. Perecinsky, S, Legath, L, Orolin, M. Can reversibility of nasal obstruction predict the grade of bronchial hyperreactivity? *Bratisl Lek Listy*. 2013;114:23-6.
28. Celakovsky P, Smatanova K, Kalfert D, Pracharova S, Koblizek V. Nasal symptomatology, obstruction, and paranasal sinus opacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Otolaryngol*. 2015;135:598-601.
29. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy*. 2008;63:261-7.

30. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:71-8.
31. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:419-25.
32. Tasca I, Ceroni Compadretti G, Sorace F. Nasal valve surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33(3):196-201.
33. Zhao K, Jiang J. What is normal nasal airflow? A computational study of 22 healthy adults. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:435-46.
34. Ashok Murthy V, Raghavendra Reddy R, Pragadeeswaran K. Internal nasal valve and its significance. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(Suppl 2):S400–S401.
35. Cole P, Haight JSJ, Love L, Oprysk D. Dynamic components of nasal resistance. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:1229-32.
36. Eccles R. A guide to practical aspects of measurement of human nasal airflow by rhinomanometry. *Rhinology.* 2011;49:2-10
37. Clement PA, Gordts F; Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology.* 2005;43:169-79.
38. Kern EB. Rhinomanometry. *Otolaryngol Clin North Am.* 1973;6:863-74.
39. Vogt K, Jallowayski AA, Althaus W, Cao C, Han D, Hasse W et al. 4-Phase-Rhinomanometry (4PR) - basics and practice 2010. *Rhinol Suppl.* 2010;21:1-50.
40. Merkle, J, Kohlhas, L, Zadoyan, G, Mosges, R, Hellmich, M. Rhinomanometric reference intervals for normal total nasal airflow resistance. *Rhinology.* 2014;52:292-9.
41. Cole P, Fenton RS. Contemporary rhinomanometry. *J Otolaryngol.* 2006;35:83-7.
42. Demirbas D, Cingi C, Cakli H, Kaya E. Use of rhinomanometry in common rhinologic disorders. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(6):769-77.
43. Haavisto, LE, Sipila, JI. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and visual analogue scale before and after septal surgery: a prospective 10-year follow-up. *Clin Otolaryngol.* 2013;38:23-9.
44. Zicari AM, Magliulo G, Rugiano A, Ragusa, G, Celani C, Carbone MP et al. The role of rhinomanometry after nasal decongestant test in the assessment of adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:352-6.

45. Gosepath, J, Amedee, RG, Mann, WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2005;115:512-6.
46. Thulesius HL, Cervin A, Jessen M. Treatment with a topical glucocorticoid, budesonide, reduced the variability of rhinomanometric nasal airway resistance. *Rhinology*. 2014;52:19-24.
47. Kemppainen T, Ruoppi P, Seppa J, Sahlman J, Peltonen M, Tukiainen, H et al. Effect of weight reduction on rhinometric measurements in overweight patients with obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol*. 2008;22:410-5.
48. Toh ST, Lin CH, Guilleminault C. Usage of four-phase high-resolution rhinomanometry and measurement of nasal resistance in sleep-disordered breathing. *Laryngoscope*. 2012;122:2343-9.
49. Tatar A, Altas E. Effects of radiofrequency thermal ablation on the nasal cycle measured using rhinomanometry. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123:771-7.
50. Johansson L, Bende M. Excessive obesity is related to daily symptoms of nasal blockage: The Skövde population based study. *Rhinology*. 2007;45:205-7.
51. Arslan F, Yıldızoğlu Ü, Durmaz A, Çetinkaya S. Improving the rhinomanometry technique using benzoin tincture. *J Laryngol Otol*. 2018;132(5):404-7.
52. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:157-63.
53. Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, Cirillo I. Visual analogue scale assessment of nasal obstruction might define patients candidates to spirometry. *Rhinology*. 2011;49(3):292-6.
54. Karahatay S, Taşlı H, Karakoç Ö, Aydın Ü, Türker T. Reliability and validity of the Turkish Nose Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Turk J Med Sci*. 2018;48(2):212-6.
55. Se Joong K, Ji Ho C, Eun Joong K, Seung Ku L, Seung Hoon L, Young Joon J et al. A Prospective Population-based Study of Total Nasal Resistance in Korean Subjects. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2012;5(1):39-43.
56. Nivatvongs W, Earnshaw J, Roberts D, Hopkins C. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(2):181-2.
57. Salihoglu M, Cekin E, Altundag A, Cesmeci E. Examination versus subjective nasal obstruction in the evaluation of the nasal septal deviation. *Rhinology*. 2014;52:122-6.

58. Thorstensen WM, Sue-Chu M, Bugten V, Cvancarova M, Steinsvag SK. The determining factors of peak nasal inspiratory flow and perception of nasal airflow in asthmatics. *Rhinology*. 2014;52:348-54.
59. Bermüller C, Kirsche H, Rettinger G, Riechelmann H. Diagnostic accuracy of peak nasal inspiratory flow and rhinomanometry in functional rhinosurgery. *Laryngoscope*. 2008;118:605-10.
60. Ottaviano G, Scadding GK, Scarpa B, Accordi D, Staffieri A, Lund VJ. Unilateral peak nasal inspiratory flow, normal values in adult population. *Rhinology*. 2012;50:386-92.
61. Demir N, Sanli A, Demir G, Erdogan BA, Yilmaz HB, Paksoy M. The Evaluation of Relationship Between Body Mass Index and Nasal Geometry Using Objective and Subjective Methods. *J Craniofac Surg*. 2015;26(6):1861-4.
62. Ottaviano G, Fokken WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*. 2016;71(2):162-74.
63. Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:518-25.
64. Којић З, Станојловић О, Бркић П, Ђелић М, Хрнчић Д. Физиологија за студенте медицине: Одабрана поглавља други део. Прво издање, Медицински факултет, Београд 2018.
65. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat*. 2014;27(1):54-60.
66. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):46-52.
67. Bartolo M, Serrao M, Gamgebeli Z, Alpaidze M, Perrotta A, Padua L, et al. Modulation of the human nociceptive flexion reflex by pleasant and unpleasant odors. *Pain*. 2013;154(10):2054-9.
68. Chen D, Haviland-Jones J. Rapid mood change and human odors. *Physiol Behav*. 1999;68(1-2):241-50.
69. Doty RL, Hawkes CH, Good KP, Duda JE. Odor perception and neuropathology in neurodegenerative diseases and schizophrenia. *Handbook of Olfaction and Gustation* (3rd ed.), John Wiley & Sons, Hoboken 2015, pp. 403-52.
70. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(6):839-42.
71. Croy I, Symmank A, Schellong J, Hummel C, Gerber J, Joraschky P, et al. Olfaction as a marker for depression in humans. *J Affect Disord*. 2014;160:80-6.



72. Schubert CR, Fischer ME, Pinto AA, et al. Sensory Impairments and Risk of Mortality in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(5):710-5.
73. Sorokowska A, Oleszkiewicz A, Minovi A, Konnerth CG, Hummel T. Fast Screening of Olfactory Function Using the Q-Sticks Test. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2019;28:1-7.
74. Eggert F, Müller-Ruchholtz W, Ferstl R. Olfactory cues associated with the major histocompatibility complex. *Genetica*. 1998-1999;104(3):191-7.
75. Kibble DJ, Halsey RC. *Medicinska fiziologija - klinički kontekst*. Data status, Beograd 2013.
76. Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: Implications for olfaction. *Chem Senses*. 2004; 29(5):365-79.
77. Mozell MM. Evidence of sorption as a mechanism of the olfactory analysis of vapors. *Nature*. 1964;203:1181-2.
78. Russell MJ, Switz GM, Thompson K. Olfactory influences on the human menstrual cycle. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980;13(5):737-8.
79. Patel ZM, Del Gaudio JM, Wise SK. Higher Body Mass Index Is Associated with Subjective Olfactory Dysfunction. *Behav Neurol*. 2015;2015:675635.
80. Fernandez-Garcia JC, Alcaide J, Aguera Z. An increase in visceral fat is associated with a decrease in the taste and olfactory capacity. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171204.
81. Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD. Endocrine, cardiovascular and psychological correlates of the olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol*. 1981;95:45-60.
82. Маринковић Р. Анатомија централног нервног система. Медицински факултет Нови Сад, 1988, стр. 33-84.
83. Јовић Н. Процена олфактивних поремећаја - неуролошки приступ. *Acta otorhinolaryngologica Serbica*. Beograd, 1998;5(2):517-26.
84. Шерцер А. Оториноларингологија I. Издање и накнада југословенског лексикографског завода, Загреб, 1966, стр. 243.
85. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. Sniffin' Sticks®: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Chem Senses*. 1997;22:39-52.
86. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133:203-6.

87. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:237–43.
88. Good P, Geary N, Engen T. The effect of estrogen on odor detection. *Chem Senses.* 1976;2(1):45-50.
89. Бијелица А, Богавац М, Ђурчић А, Ђурђевић С, Ерак М, Капамација А, и др. Гинекологија. Прво издање. Медицински факултет Нови Сад 2011; стр. 11-6.
90. Плећаш Д, Станимировић Б, Станковић А, Васиљевић М. Гинекологија и акушерство. Прво издање. Медицински факултет Универзитет у Београду 2006; стр. 171-5.
91. Caruso S, Roccasalva L, Di Fazio E, Sapienza G, Agnello C, Ficarra S, et al. Cytological aspects of the nasal respiratory epithelium in postmenopausal women treated with hormone therapy. *Fertil Steril.* 2003;79:543-9.
92. Topozada H. The human nasal mucosa in the menopause (a histochemical and electron microscopic study). *J Laryngol Otol.* 1988;102:314-8.
93. Caruso S, Serra A, Grillo C, De Leo V, Maiolino L, Agnello C, et al. Prospective study evaluating olfactometric and rhinomanometric outcomes in postmenopausal women on 1 mg 17betaestradiol and 2 mg drospirenone HT. *Menopause.* 2008;15:967-72.
94. Philpott CM, El-Alami M, Murty GE. The effect of the steroid sex hormones on the nasal airway during the normal menstrual cycle. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29:138-42.
95. Coksuer H, Ozcura F, Oghan F, Haliloglu B, Coksuer C. Effects of estradiol-drospirenone on ocular and nasal functions in postmenopausal women. *Climacteric.* 2011;14(4):482-7.
96. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:428-33.
97. MacKenzie J. The physiological and pathological relations between the nose and the sexual apparatus of man. *Alienst Neurol.* 1989;19:219-39.
98. Robinson AM, Philpott CM, Gaskin JA, Wolstenholme CR, Murty GE. The effect of female hormone manipulation on nasal physiology. *Am J Rhinol.* 2007;21:675-9.
99. Grillo C, La Mantia I, Triolo C, Scollo A, La Boria A, Intelisano G et al. Rhinomanometric and olfactometric variations throughout the menstrual cycle. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(8):785-9.
100. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;164:213-21.

101. Goldstein G, Govindaraj S. Rhinologic issues in pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2012;3:e13-e15.
102. Bowser C, Riederer A. Detection of progesterone receptors in connective tissue cells of the lower nasal turbinates in women. *Laryngorhinootologie*. 2001;80:182-6.
103. Saxby AJ, Pace-Asciak P, Dar Santos RC, Chadha NK, Kozak FK. The Rhinological Manifestations of Women's Health. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(5):717-31.
104. Yildirim YS, Senturk E, Tugrul S, Ozturan O. Evaluation of the nasal contractility capacity in postmenopausal women. *Rhinology*. 2014;52(4):397-402.
105. Janzen VD. Rhinological disorders in the elderly. *J Otolaryngol*. 1986;15:228-30.
106. Watanabe K, Umezu K, Kurahashi T. Human olfactory contrast changes during the menstrual cycle. *Jpn J Physiol*. 2002;52(4):353-9.
107. Pause BM, Bernfried S, Krauel K, Fehm-Wolfsdorf G, Ferstl R. Olfactory information processing during the course of the menstrual cycle. *Biol Psychol*. 1996;44(1):31-54.
108. Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, Smith T, Coney P, Struble RG. Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies. *Climacteric*. 2002;5:140-50.
109. World Health Organisation (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii,1-253.
110. Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(9):614-21.
111. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, et al. Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril*. 2003;79:1335-40.
112. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229:1127-35.
113. Abdunour JJ, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause*. 2012;19(7):760-7.
114. Emami Ardestani M, Sajadi G, Jazayeri N. Anthropometric Indicators Associated with Dyspnea and Spirometric Parameters in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tanaffos*. 2016;15(3):134-40.
115. Assal HH, Kamal E. Body mass index and its relation to GOLD stage in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2016;65(2):411-4.

116. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):53-9.
117. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Guerra G, Bifulco G, Testa D, Di Carlo C. Functional and morphological evaluation of the nasal mucosa before and after hormone replacement therapy in postmenopausal women with nasal complaints. *Fertil Steril.* 2003; 80: 669-671.
118. Wolstenholme CR, Philpott CM, Oloto EJ, Murty GE. Does the use of the combined oral contraceptive pill cause changes in the nasal physiology in young women? *Am J Rhinol.* 2006;20:238-40.
119. Haeggström A, Östberg B, Stjerna P, Graf P, Hallén H, 2000. Nasal Mucosal Swelling and Reactivity during a Menstrual Cycle. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000;62:39-42.
120. Spilla J, Suonpaa J, Silvoniemi P, Laippala P. Correlation between subjective sensation of nasal patency and rhinomanometry in both unilateral and total nasal assessment. *ORL.* 1995;57:260-3.
121. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvag SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(Suppl 1):S442–S459.
122. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Correlation of nasal inflammation and nasal airflow with forced expiratory volume in 1 second in patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(6):575-80.
123. Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama Y, Haruna T, Ishihara H et al. Chronic rhinosinusitis patients have decreased lung function. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:828-33.
124. Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama Y, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in never-smoker patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:990-5.
125. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy.* 2008;63(3):261-7.
126. Numminen J, Ahtinen M 3rd, Huhtala H, Laranne J, Rautiainen M. Correlation between rhinometric measurement methods in healthy young adults. *Am J Rhinol.* 2002;16:203-8.
127. Crouse U, Laine-Alava MT. Effects of age, body mass index, and gender on nasal airflow rate and pressures. *Laryngoscope.* 1999;109:1503-8.
128. Namysłowski G, Mrówka-Kata K, Scierski W, Wylezół M, Pardela M. The nasal airway evaluation in morbid obesity. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(suppl 6):67-75.

129. Le Magnen J. Les phenomenes olfacto-sexuels chez l'homme. *C R Acad Sci Biol* 1952;6:125-60.
130. Mair RG, Bouffard JA, Engen T, Morton TH. Olfactory sensitivity during the menstrual cycle. *Sens Processes*. 1978;2(2):90-8.
131. Renfro KJ, Hoffmann H. The relationship between oral contraceptive use and sensitivity to olfactory stimuli. *Horm Behav*. 2013;63(3):491-6.
132. Lundström JN, Boyle JA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Functional neuronal processing of body odors differs from that of similar common odors. *Cereb Cortex*. 2008;18(6):1466-74.
133. Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzmán R. Lower olfactory threshold during the ovulatory phase of menstrual cycle. *Biol Psychol*. 2003;63(3):269-79.
134. Savović S, Ivetić V, Lemajić S, Komazec Z, Kljajić V, Pilija V. Uticaj životnog doba na mirisnu funkciju kod zdravih ispitanika. *Med Pregl*. 2012;55(5-6):221-4.
135. Bastos LO, Guerreiro MM, Lees AJ, Warner TT, Silveira-Moriyama L. Effects of age and cognition on a cross-cultural paediatric adaptation of the 'Sniffin Sticks Identification Test'. *PLoS One*. 2015;10(8):e0131641.
136. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsoglou E, Danielides V. Normative Values of Olfactory Function Testing Using the 'Sniffin' Sticks'. *Laryngoscope*. 2007;117(1):114-20.
137. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*. 2014;20(5):1-20.
138. Larsson M, Bäckman L. Age-related Differences in Episodic Odour Recognition: The Role of Access to Specific Odour Names. *Memory*. 1997;5(3):361-78.

*Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.*

## План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
Утицај женских полних хормона на функцију носа у менструалном циклусу и постменопаузи.
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
а) Завод за физиологију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду б) Клиника за болести уха, грла и носа, Клинички центар Војводине, Нови С
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
/
<b>1. Опис података</b>
<b>1.1 Врста студије</b> <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> ____Докторска дисертација____ _____ _____
<b>1.2 Врсте података</b> <b>а) квантитативни</b> <b>б) квалитативни</b>

### 1.3. Начин прикупљања података

а) анкете, упитници, тестови: **NOSE упитник, VAS скала за одређивање субјективног осећаја назалне опструкције, скала за одређивање субјективног осећаја интензитета мириса**

б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи: **медицинска документација, риноманометрија за процену протока ваздуха кроз нос, процена плућне функције методом спирометрије, одређивање индекса телесне масе и процента телесних масти, процена способности идентификације мириса уз помоћ мирисних оловака.**

в) генотипови: навести врсту \_\_\_\_\_

г) административни подаци: навести врсту \_\_\_\_\_

д) узорци ткива: навести врсту \_\_\_\_\_

ђ) снимци, фотографије: навести врсту \_\_\_\_\_

е) текст, навести врсту: **литература**

ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_

з) остало: **одређивање фазе менструалног циклуса уз помоћ урин трачица за одређивање пика лутеинизирајућег хормона у урину, употреба капи за нос ради процене реактивности носне слузнице.**

### 1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

#### 1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека **.xlsx** \_\_\_\_\_

б) SPSS фајл, датотека \_\_\_\_\_

в) PDF фајл, датотека **.pdf** \_\_\_\_\_

г) Текст фајл, датотека **.docx** \_\_\_\_\_

д) JPG фајл, датотека **.jpg** \_\_\_\_\_

е) Остало, датотека \_\_\_\_\_

#### 1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: **15** \_\_\_\_\_

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **велики број** \_\_\_\_\_

### 1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је 20 минута

б) варијабле које се више пута мере односе се **на субјективно и објективно мерење протока и отпора протоку ваздуха кроз нос пре и након примене деконгестивних капи за нос (0,1% ксилометазолин)**

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као \_\_\_\_\_

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

а) *Да*

б) *Не*

*Ако је одговор не, образложити* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

#### 2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип \_\_\_\_\_

б) корелационо истраживање, навести тип корелациона и регресиона анализа прикупљених података, истраживање на здравим људима и упоређивање варијабли

ц) анализа текста: **прикупљање података из литературе** \_\_\_\_\_



д) остало: \_\_\_\_\_

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

\_\_\_Риноманометар, спиromетар, *Sniffin Sticks* мирисне оловке, медицинска децимална вага са покретним теговима и стадиометар, стандардизовани упитници за одређивање субјективног осећаја назалне опструкције \_\_\_\_\_

## 2.2 Квалитет података и стандарди

### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података  
\_\_\_\_\_

### 2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

\_\_\_Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова и одбацивањем екстрема и валидизацијом прикупљених података \_\_\_\_\_

### 2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

\_\_\_Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима \_\_\_\_\_

## 3. Третман података и пратећа документација

### 3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у \_Репозиторијум докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса: <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf> \_\_\_\_\_

3.1.3. DOI \_\_\_\_\_

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---

---

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? \_\_\_\_\_

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

---

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

---

---

---

---

### 3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? \_\_\_\_\_

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

---

---

## 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности ([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

**4.1.2.** Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

\_\_\_\_**Етичка комисија Клиничког центра Војводине и Етичка комисија Медицинског факултета у Новом Саду**\_\_\_\_\_

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

**б) Подаци су анонимизирани**

ц) Остало, навести шта

---

---

## 5. Доступност података

*5.1. Подаци ће бити*

***а) јавно доступни***

*б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области*

*ц) затворени*

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:*

---

---

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:*

---

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

\_\_\_\_\_ Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима \_\_\_\_\_

## 6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

\_\_\_\_\_ **Маја Богдан , маја\_bogdan@yahoo.com** \_\_\_\_\_

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

\_\_\_\_\_ **Маја Богдан , маја\_bogdan@yahoo.com** \_\_\_\_\_

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

\_\_\_\_\_ **Маја Богдан , маја\_bogdan@yahoo.com** \_\_\_\_\_