



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**VALIDACIJA STANDARDIZOVANIH UPITNIKA ZA
PROCENU SINDROMA POREMEĆAJA DISANJA
TOKOM SPAVANJA**

- Doktorska disertacija -

Mentor: **Prof. dr Ivan Kopitović**

Kandidat: **dr Mirjana Jovančević Drvenica**

Novi Sad, 2015.

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije:	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada: VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Mirjana Jovancević Drvenica
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof dr sc med Ivan Kopitović, Vanredni profesor
Naslov rada: NR	Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 9, stranica: 131, slika: 21, grafikona: 21, tabela: 36, referenci:131.
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina:	Interna medicina-pulmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Sleep apnea sindromi; Respiratorni poremećaji; Upitnici; Polisomnografija; Dijagnoza, Faktori rizika
UDK	616.24-008.4:612.821.7
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad,
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Poremećaji disanja tokom spavanja (<i>Sleep disordered breathing – SDB</i>) obuhvataju spektar bolesti koje nastaju usled povećanog otpora u gornjem disajnom putu i reflektuje se na spavanje. Najveća podgrupa SDB su prekidi disanja tokom spavanja ili sleep apnea sindrom (<i>Sleep Apnea Syndrome – SAS</i>). SDB su prisutni kod 20% opšte populacije, dok je 82% muškaraca i 93% žena koje imaju umerenu i tešku OSA nedijagnostikovano. Kako osnovna dijagnostička metoda, polisomnografija, zahteva stručan kadar i adekvatnu laboratorijsku opermu nameće se potreba za brzom, efikasnom i jeftinom skrining metodom pri dijagnostici SAS. Cilj ove studije jeste da se uradi validacija i prevođenje “STOP BANG“ upitnika sa engleskog na srpski jezik i utvrdi njegova specifičnost i senzitivnost u odnosu na vrednosti AHI indeksa kod odraslih ispitanika pri dijagnostikovanju SAS i da se utvrdi senzitivnost i specifičnost “STOP BANG“ upitnika i Efortove skale</p>

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

	<p>pospanosti zajedno. Istraživanje je u potpunosti sprovedeno u Centru za patofiziologiju disanja sa medicinom sna Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica. Studijsku grupu sačinjavala od 102 ispitanika koji su popunjavali oba upitnika, a potom je svima urađena polisomnografija. Testiranje „STOP BANG“ upitnikom, kao i retest nakon mesec dana uradilo 30 ispitanika. Rezultati istraživanja pokazuju da su u uzorku dominirale osobe muškog pola 69,6%. Prosečna starost je iznosila $50,1 \pm 13,8$ godina. Najveći broj ispitanika je imao poremećaj disanja tokom spavanja (73,5%). Prema stepenu težine najveći broj ispitanika (30,4%) je bolovao od teškog oblika (apnea/hipopnea indeks- $AHI > 30$), a prema tipu poremećaja dominirali su opstruktivni poremećaji sa 66,7% u ukupnom uzorku. Prekomerna dnevna pospanost, merena Epfortovom skalom pospanosti, bila je prisutna kod 58,8% ispitanika i korelirala je sa stepenom težine poremećaja ($r=0,43$). Dobijena senzitivnost i specifičnost za „STOP BANG“ upitnik je iznosila 62,7% i 51,9% respektivno. „STOP BANG“ upitnik je preveden na srpski jezik, a zatim je urađen test i retest upitnika gde nije bilo razlike u odgovorima. Dobijena je granična vrednost za „STOP BANG“ upitnik koja iznosi 4.5, a senzitivnost i specifičnost testa za različit stepen težine SAS je zadovoljavajuća i iznosila je 70,7%/66,7% za laku, 78,6%/60,9% za umerenu i 87,4%/ 50,7% za tešku sleep apneu. Pri poređenju oba upitnika zajedno dobijena je bolja specifičnost 85,2%, 76,1%, 69,0% ali lošija senzitivnost 53,3%, 58,9%, 71,0% za laku, umerenu i tešku sleep apneu respektivno u grupi ispitanika koji su imali vrednosti oba upitnika iznad graničnih</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

	<p>vrednosti. U grupi ispitanika gde je jedan od upitnika imao vrednosti iznad granične vrednosti dobijena je bolja senzitivnost ali lošija specifičnost u odnosu na samo „STOP BANG“ upitnik. Istraživanjem je utvrđen skrining metod -“STOP BANG“ upitnik, koji stratifikuje pacijente na osnovu kliničkih simptoma, fizičkog pregleda i prisustva faktora rizika, na one pacijente sa visokim rizikom kojima treba hitno uraditi polisomnografiju i uputiti ih dalje na lečenje i na one kojima polisomnografija nije potrebna.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	7.9.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>Predsednik: Prof. dr Nevena Sečen, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof. dr Vesna Kuruc, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof. dr Branislava Milenković, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u u Beogradu</p> <p>Član: Prof. dr Mirna Đurić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof. dr Ilija Andrijević, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p>

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	Mirjana Jovancević Drvenica
Mentor: MN	Ivan Kopitović, M.D., Ph.D.
Title: TI	Validation of standardized questionnaires for assessing sleep disordered breathing
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Physical description: PD	Number of chapters: 9, pages: 131, images: 21, graphs: 21, tables: 36, references: 131.
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Internal medicine - pulmonology
Subject, Key words SKW	Sleep Apnea Syndromes; Respiration Disorders; Questionnaires; Polysomnography; Diagnosis; Risk Factors
UC	616.24-008.4:612.821.7
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Serbia
Note : N	
Abstract : AB	<p>Sleep disordered breathing (SDB) includes a spectrum of diseases occurring due to an increased resistance in the upper airway, which affects sleeping. The major SDB subgroup is sleep apnea syndrome (SAS). SDB is present in 20% of the general population, and among the subjects with a moderate or severe SAS, 82% of males and 93% of females remain undiagnosed. Since polysomnography - the basic diagnostic method, requires a well-trained staff and adequate laboratory equipment, the need for a fast, efficient and cheap screening method in the diagnosis of SAS has been imposed. Objectives of the study are to evaluate and translate the "STOP BANG" questionnaire from English to Serbian, establish its specificity and sensitivity in relation to the apnea hypopnea index (AHI) values while diagnosing SAS in adults, and to assess the cumulative sensitivity and specificity of the "STOP BANG" questionnaire and Epworth Sleepiness Scale. The investigation</p>

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

	<p>has been entirely carried out in the Lung Function and Sleep Medicine Centre of the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica. The study cohort included 102 subjects who were all, having answered both questionnaires first, submitted to polysomnography. Thirty subjects were tested by the „STOP BANG“ questionnaire, and retested a month later. Results of the investigation show the male sex predominated in the study sample (69.6%). The subjects' mean age was 50.1 ± 13.8 years. Most subjects had SDB (73.5%). The majority of ther subjects (30.4%) had a serious SDB form (AHI>30). Obstructive disorders prevailed, registered in 66.7% of the study population. Excessive daily sleepiness, measured by the Epworth sleepiness scale, was registered in 58.8% of the examined subjects, correlating well to the disorder severity level ($r=0.43$). Sensitivity and specificity obtained for the „STOP BANG“ questionnaire amounted to 62.7% and 51.9% respectively. The „STOP BANG“ questionnaire was translated to Serbian first, followed by testing an retesting using the questionnaire, providing no differences in the obtained answers. The obtained cut-off value for the „STOP BANG“ questionnaire was 4.5, and the test sensitivity and apecificity for different SAS severity levels were satisfactory, amounting to 70.7%/66.7% for mild, 78.6% /60,9% for moderate, and 87.4%/50.7% for severe sleep apnea. The cumulative comparation of the two questionnaires has disclosed a better specificity of 85.2%, 76.1%, and 69.0%, but a worse sensitivity of 53.3%, 58.9%, and 71.0% for a mild, moderate and severe sleep apnea respectively in the group of subjects whose values for both</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

	<p>questionnaires exceeded the cutoffs. In the group of subjects with one of the questionnaire values exceeding the cutoffs, a better sensitivity but a worse specificity were obtained related to only the „STOP BANG“ questionnaire. The investigation has established the screening method – the “STOP BANG“ questionnaire which (on the basis of the clinical symptoms, physical examination and present risk factors) stratifies the patients into the high risk group requiring urgent polysomnography and referral for further treatment, and to those requiring no polysomnography.</p>
Accepted on Scientific Board on AS	10.02.2015.
Defended : DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: Nevena Sečen, M.D., Ph.D.</p> <p>Member: Branislava Milenković, M.D., Ph.D.</p> <p>Member: Vesna Kuruc, M.D., Ph.D.</p> <p>Member: Mirna Đurić, M.D., Ph.D.</p> <p>Member: Ilija Andrijevic, M.D., Ph.D.</p>

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

SADRŽAJ

1.	UVOD	3
1.1.	POREMEĆAJI DISANJA TOKOM SPAVANJA	3
1.1.1.	Definicija	3
1.1.2.	Epidemiologija	5
1.1.3.	Istorija	8
1.1.4.	Fiziologija sna i njegov uticaj na disanje	9
1.1.5.	Patofiziologija OSA	14
1.1.6.	Patofiziološke posledice OSA	22
1.1.7.	Rizikofaktori za nastanak SDB	28
1.1.8.	Dijagnostika SDB	29
1.1.8.1.	<i>Polisomnografija</i>	32
1.1.9.	Terapija	40
1.1.9.1.	<i>Oralni aplikatori</i>	41
1.1.9.2.	<i>CPAP terapija</i>	42
1.1.9.3.	<i>Hirurška terapija respiratornih poremećaja tokom spavanja</i>	47
1.1.9.4.	<i>Stimulacija hipoglosalnog nerva</i>	48
1.1.9.5.	<i>Farmakoterapija</i>	49
1.1.10.	Socioekonomski aspekt respiratornih poremećaja tokom spav	49
1.2.	UPITNICI	50
1.2.1.	Opšti pregled upitnika	50
1.2.2.	Epfortova skala pospanosti	57
1.2.3.	„STOP BANG“ upitnik	58
2.	CILJEVI I HIPOTEZE	60
3.	MATERIJAL I METODE	61
3.1.	Prevođenje stop „STOP BANG“ upitnika	61
3.2.	Mesto istraživanja	61
3.3.	Način i veličina konstrukcije uzorka	61

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

3.4.	Protokol istraživanja.....	62
3.5.	Statistička obrada podataka	68
4.	REZULTATI	69
4.1.	Opšta statistika.....	69
4.2.	AHI.....	74
4.3.	Epfortova skala pospanosti	78
4.4.	„STOP BANG“ upitnik.....	88
4.4.1.	Oba upitnika zajedno: „STOP BANG“ upitnik i Epfortova skala pospanosti	100
5.	DISKUSIJA	105
6.	ZAKLJUČAK	113
7.	PRILOZI	115
8.	SKRAĆENICE	117
9.	LITERATURA	120

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1. UVOD

1.1 POREMEĆAJI DISANJA TOKOM SPAVANJA

1.1.1. DEFINICIJE

Poremećaji disanja tokom spavanja (*Sleep disordered breathing – SDB*) obuhvataju spektar bolesti koje nastaju usled povećanog otpora u gornjem disajnom putu i reflektuje se na san. Prema Internacionalnoj klasifikaciji bolesti, SDB obuhvataju nekoliko velikih grupa poremećaja spavanja: opstruktivni sleep apnea sindrom (*Obstructive sleep apnoea syndrome OSAS*), centralni sleep apnea sindrom (*Central sleep apnoea syndrome CSAS*), centralni alveolarni hipoventilacioni sindrom, primarno hrkanje, sleep apnea dečjeg uzrasta i urođeni centralni hipoventilacioni sindrom. Sinonimi koji se koriste u kliničkoj praksi su navedeni u Tabeli 1 (1).

Tabela 1 – Respiratorni poremećaji tokom spavanja (Sleep-related breathing disorders)

Opis	Sinonimi	ICD-9-CM code
Opstruktivni sleep apnea sindrom (<i>Obstructive sleep apnoea syndrome OSAS</i>)	Hipoventilacioni sindrom kod gojaznih (<i>Obesity hypoventilation syndrome</i>)	
	Pikvikov sindrom (<i>Pickwickian syndrome</i>)	780.53-0
Centralni sleep apnea sindrom (<i>Central sleep apnoea syndrome CSAS</i>)	Neopstruktivna sleep apnea (<i>Nonobstructive sleep apnoea</i>)	
	Čejn – Štoksovo disanje (<i>Cheyne-Stokes respiration</i>)	780.51-0

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Centralni alveolarni hipoventilacioni sindrom (<i>Central alveolar hypoventilation syndrome</i>)	Primarna alveolarna hipoventilacija (<i>Primary alveolar hypoventilation</i>)	
	Neapneična alveolarna hipoventilacija (<i>Nonapnoeic alveolar hypoventilation</i>)	780.51-1
Primarno hrkanje (<i>Primary snoring</i>)	Hrkanje (<i>simple snoring</i>)	780.53-1
Sleep apnea dečjeg uzrasta (<i>Infant sleep apnoea</i>)	Apnea kod prevremeno rođene dece (<i>Apnoea of prematurity</i>)	
	Apnea dečjeg uzrasta (<i>Apnoea of infancy</i>)	
	Iznenadni životno ugrožavajući događaji (<i>Apparent life-threatening event</i>)	
	Opstruktivni sleep apnea sindrom (<i>Obstructive sleep apnoea syndrome</i>)	770.8
Urođeni centralni hipoventilacioni sindrom (<i>Congenital central hypoventilation syndrome</i>)	Primarni alveolarni hipoventilacioni sindrom (<i>Primary alveolar hypoventilation syndrome</i>)	
	Ondinina kletva (<i>Ondine's curse</i>)	770.81

ERS TASK FORCE, 2002 (1)

Najveća podgrupa SDB su prekidi disanja tokom spavanja ili *sleep apnea sindrom (Sleep Apnea Syndrome – SAS)* (1). Ona se deli na: centralni sleep apnea sindrom (*Central Sleep Syndrome – CSAS*) i opstruktivni sleep apnea/hipopnea sindrom (*Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome – OSAHS ili OSAS*). U novije vreme se prepoznaje i kompleksna sleep apnea (*Complex sleep apnea*) koja obuhvata mali broj pacijenata koji imaju OSAS, a tokom primena kontinuiranog pozitivnog pritiska (*Continuous Positive Airway Pressure-CPAP*) razvijaju centralne apnee. Kao poseban entitet se izdvaja sindrom povećanog otpora u gornjim disajnim putevima (*Upper Airway Resistance Syndrome – UARS*). OSAHS i UARS spadaju u

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

opstruktivne poremećaje spavanja. OSAHS karakterišu rekurentne epizode kolapsa i opstrukcije gornjih disajnih puteva tokom sna, praćene desaturacijom i mikrobuđenjima (*arousals*), kao i ekscesivnom dnevnom pospanošću. Ukoliko dnevna pospanost nije prisutna, onda govorimo o entitetu koji se naziva opstruktivna sleep apnea/hipopnea (OSAH). UARS se karakteriše prisustvom svih simptoma i znakova karakterističnih za OSAHS, a odsustvom opstruktivnih događaja. CSA se karakteriše odsustvom ili smanjenjem pokreta mišića grudnog koša, što uzrokuje prestanak disanja tokom sna, koje se periodično ponavlja, a posledica je nesavršenosti refleksno-metaboličke regulacije disanja iz centara u moždanom stablu (2).

1.1.2. EPIDEMIOLOGIJA POREMEĆAJA DISANJA TOKOM SPAVANJA

SDB su prisutni kod 20% opšte populacije (3). OSAS se javlja u 2-26% opšte populacije u zavisnosti od pola, starosti i indeksa telesne mase. Kod muškaraca srednjih godina je prisutna u $\geq 4\%$ slučajeva, a kod žena u $\geq 2\%$ slučajeva. Odnos OSAS između muškog i ženskog pola iznosi 2:1. Kod osoba starijih od 65 godina je češća nego u osoba srednje životne dobi. Prevalenca SDB u sredinama gde je pretežno starija populacija iznosi 62% (4,5). Prevalenca varira u zavisnosti od populacije. Tako je u Engleskoj prisutna sa samo 0.3%, a u Izraelu i Australiji sa 20-25% (6,7). Ne postoje značajne razlike prema različitim etničkim grupama: prevalenca OSA i OSAS iznosi 9.3% (95% CI 8.2-10.5%) i 2.8% (2.1-3.4%) u populaciji urbanih Indijanaca, a kod Indijske populacije je veoma sličan odnos, 13.74% za OSA i 3.57% za OSAS (8,9). Prevalenca OSA raste sa povećanjem broja gojaznih u svetu. Prevalenca OHS iznosi u USA populaciji 0.15-0.3%, u sleep laboratorijama 11-20%, a na programu barijatrijske hirurgije 7-22 (10,11,12). Sa druge strane, smatra se da 90% pacijenata koji imaju OHS, boluju i od opstruktivne sleep apneee (13).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

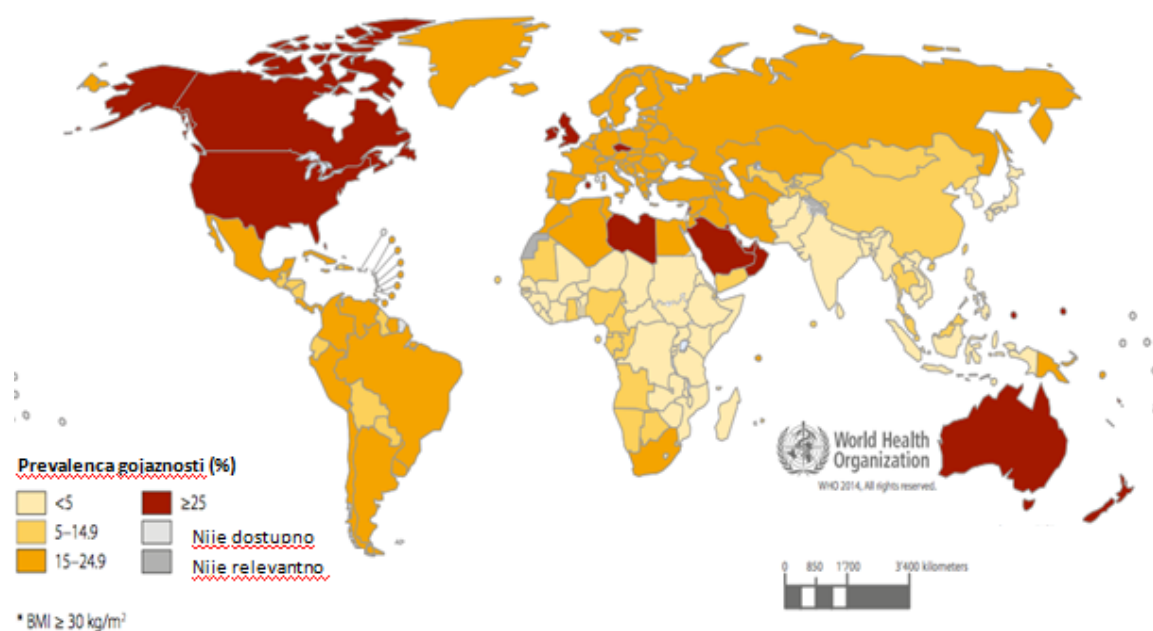
Hrkanje, kao osnovni simptom koji upućuje na postojanje SAS, prisutan je kod 9-50% muškaraca i 4-17% žena (3). Prevalenca OSA je mnogo veća u pojedinim populacijskim grupama kao naprimer kod pacijenata sa kardiološkim ili metaboličkim komorbiditetima, gde je $\geq 50\%$ nego u opštoj populaciji (6).

HypnoLaus studije (14), objavljenje ove godine, ukazuju na značajno veću prevalencu SDB u odnosu na prethodno objavljene studije. Prevalenca umerenih i teških SDB, klasifikovanih prema kriterijumima Američke akademije za sleep medicinu (*American Academy of Sleep Medicine -AASM*) iz 2012. godine, iznosi 24.3% kod žena i 49.7% kod muškaraca u Švajcarskoj populaciji. Studija je sprovedena na velikom broju ispitanika ($n=2121$).

Porast prevalencije u prethodnoj dekadi je pre svega rezultat poboljšanja dijagnostičkih tehnika snimanja i njihove interpretacije, ali isto tako doprinos daju i drugi faktori, kao što je indeks telesne mase (*body-mass index-BMI*). Uprkos različitosti u načinu ishrane između kultura i regiona, gojaznost predstavlja problem svetskih razmera. Razmatrajući gojaznost, koja je u porastu, moramo uzeti u obzir i komorbiditete koje ona uzrokuje (15, 16, 17).

Prema poslednjim istraživanjima koje je objavio IZJZS (Institut za javno zdravlje Srbije) iz 2000. godine epidemiološki podaci za našu zemlju ukazuju da više od polovine odraslog stanovništva Srbije (54 %) ima problem prekomerne uhranjenosti (predgojaznost i gojaznost), pri čemu je 36.7 % odraslih predgojazno, dok je 17.3% gojazno. Najveću ukupnu prevalenciju (pregojaznost+gojaznost) ima Vojvodina (58.5%). Prosečna vrednost BMI u populaciji odraslog stanovništva Srbije je 26 ± 4.74 kg/m². U ruralnim predelima je nešto viši prosečan BMI. Prosečan BMI u ruralnim predelima iznosi 26.3 ± 4.93 kg/m² u odnosu na urbane sredine gde je 25.8 ± 4.61 kg/m² (18).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Slika 1. Prevalenca gojaznosti u svetu prema izveštaju WHO (World Health Organization) 2014. godine kod muškaraca sa BMI 30 kg/m²

(Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf)

Pre gotovo 20 godina utvrđeno je da 82% muškaraca i 93% žena koje imaju umerenu i tešku OSA nije dijagnostikovano. Smatra se da i danas nije mnogo drugačija situacija, naročito u zemljama koje nemaju visoko razvijen sistem zdravstvene zaštite (19).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.3. ISTORIJA RESPIRATORNIH POREMEĆAJA DISANJA TOKOM SPAVANJA

Interesovanje za san i snove datira još iz davnih vremena, kada su veliki istorijski mislioci Aristotel, Hipokrat, Frojd i Pavlov pokušali da objasne fiziološku i psihološku osnovu spavanja i snova.

Prva izučavanja su predstavila spavanje kao pasivno stanje, da bi u knjizi „Filozofija sna“ (*The Philosophy of Sleep*) autora Robert McNish-a, objavljenoj 1834. godine u Americi, san bio opisan kao dihotomna pojava: aktivan i pasivan proces. Tek otkrićem REM faze sna (*Rapid Eye Movement*- brzi pokreti očnih jabučica) to se naučno potvrđuje, što predstavlja prekretnicu u istraživanjima iz oblasti spavanja (20, 21). Allan Hobson 1989. godine piše da san nije samo odsustvo budnosti već predstavlja dinamičku aktivnost mozga kontrolisanu složenim i preciznim mehanizmima. Berger je 1928. godine snimio električnu aktivnost mozga, načinivši prvi elektrocefalogram. On je prvi uočio razliku u električnoj aktivnosti mozga tokom sna i budnosti (2). Opstruktivni sleep apnea sindrom, koji se smatra predstavnikom poremećaja spavanja dvadesetog veka, opisao je još 1836. godine Charles Dickens u svom delu „Posmrtni spisi Pikvikovog kluba“ (*The Posthumous Papers of the Pickwick Club*). Dickens u ovom delu opisuje lik kočijaša Džoa koji je gojazan, glasno hrče i karakteriše ga preterana dnevna pospanost. Potom, 120 godina kasnije, ekstremna gojaznost, udružena sa alveolarnom hipoventilacijom biva nazvana „Pikvikov sindrom“ (*A Pickwickian Syndrome*) po ugledu na istoimeni roman (22, 23).

Sleep apnea sindrom su, na način na koji ga i danas definišemo, 1965. godine, nezavisno jedna od druge, utvrdile i definisale dve grupe autora: francuski (Gastaut H., Tassinari C. i Duron B.) i nemački autori (Jung R. i Kuhlo W.) (23, 24).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.4. FIZIOLOGIJA SNA I NJEGOV UTICAJ NA DISANJE

Biološke funkcije spavanja nisu potpuno razjašnjene. Čovek provede 30% svog život spavajući. Zna se da ono nastaje u mozgu i da postoji zbog mozga jer je to jedini organ za koji je utvrđeno da ima koristi od spavanja. Smatra se da je najbitnija uloga spavanja restorativna, što obuhvata oporavak integriteta neurona i maturaciju sinapsi, čime se omogućava konsolidacija pamćenja i olakšava učenje. Spavanje je prirodno, periodično, fiziološki reverzibilno stanje umanjene budnosti koje karakterišu smanjena percepcija i reagovanje na spoljašnje draži. Ono je praćeno kompleksnim bihevioralnim (hrkanje, mrmljanje, okretanje u krevetu itd.) i biološkim procesima (izmena srčane frekvencije, disanja, lučenja hormona itd.). Respiratorni sistem je jedini vitalni funkcionalni sistem koji je u određenom opsegu pod direktnom kontrolom kore velikog mozga, što nam omogućuje da svojom voljom menjamo dubinu i frekvenciju disanja i tako direktno utičemo na minutni volumen ventilacije. Kontrolisana ventilacija je ograničena promenom acido-baznog statusa. Pokretanje disajne muskulature je pod uticajem kore velikog mozga i emocionalnih uticaja iz limbičkog sistema što modulira aktivnost primarnih respiratornih centara u moždanom stablu. Smanjen obim ventilacije tokom spavanja, kao posledica smanjenog tonusa respiratorne muskulature, fiziološka je pojava i dovodi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Smanjenje klonične stimulacije mišića smanjuje obim disajnih pokreta, tj. disajni volumen, i minutnu ventilaciju što uzrokuje sniženje parcijalnog pritiska kiseonika (PaO_2) u krvi (*hipoksemiju*) i porast parcijalnog pritiska ugljen-monoksida (PaCO_2) (*hiperkapniju*). Senzitivnost na CO_2 je tokom sna smanjena, ali ukoliko dođe do većeg porasta CO_2 i remećenja acido-baznog statusa raste obim ventilacije (25).

Aktivnost retikularnog sistema održava nas budnim, kontroliše *pospanost* i povećava svoju aktivnost sa produženjem vremena koje provodimo budni. Pod uticajem RS pospanost je adaptivna, u zavisnosti od spoljašnjeg okruženja i prisustva

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

refleksnih odgovora na senzorne stimulacije. Suprahijazmatično jedro hipotalamusa je odgovorno za cirkardijalni ritam, tj. održavanje odnosa budnosti/sna u skladu sa spoljašnjim okruženjem, ali ne inicira san. *Melatonin* je taj koji inicira san i menja cirkardijalni ritam, istovremeno smanjujući temperaturu tela. On se oslobađa iz pinealne žlezde kao odgovor na tamu, noć i naziva se „*hormon tame*“.

U zavisnosti od odgovora na nadražaje iz spoljašnje sredine, opštu fiziologiju, elektroencefalogramskog (EEG) nalaza, tonusa mišića i mentalne aktivnosti □ fiziološki san se sastoji iz dva dela spavanja: faza spavanja bez brzih pokreta očnih jabučica (*NREM -non-rapid eye movement*) i faza spavanja sa brzim pokretima očnih jabučica (*REM-rapid eye movement*). NREM faza sna se karakteriše varijabilnom kortikalnom aktivnošću sa karakterističnim EEG (sleep spindles, K-kompleksi i spori talasi), slabim tonusom mišića i minimalnom psihološkom aktivnošću. REM faza se karakteriše nesinhronizovanim EEG, mišićnom atonijom i sanjanjem. San započinje NREM fazom i ciklično se smenjuju NREM i REM faze u periodu od 90 min. Prosečna dužina sna je kod odraslih 7.5 h. NREM faza sna traje 75-80% ukupnog sna i ima 4 stadijuma. San započinje sa prvim stadijumom (S1), koji je tranzicionalni stadijum (ukupno 2-5% sna), stadijum dva (S2) je najzastupljeniji i traje 10- 25 minuta (ukupno 45-55% sna), stadijum tri (S3) koji je prisutan samo nekoliko minuta u prvom ciklusu sna (ukupno 3-8% sna) i stadijum četiri (S4) prisutan u ukupno 10-15% sna. S3 i S4 se karakterišu sporom moždanom aktivnošću i prema podeli AASM iz 2007. godine S3 i S4 su N3 stadijum (slika 2).

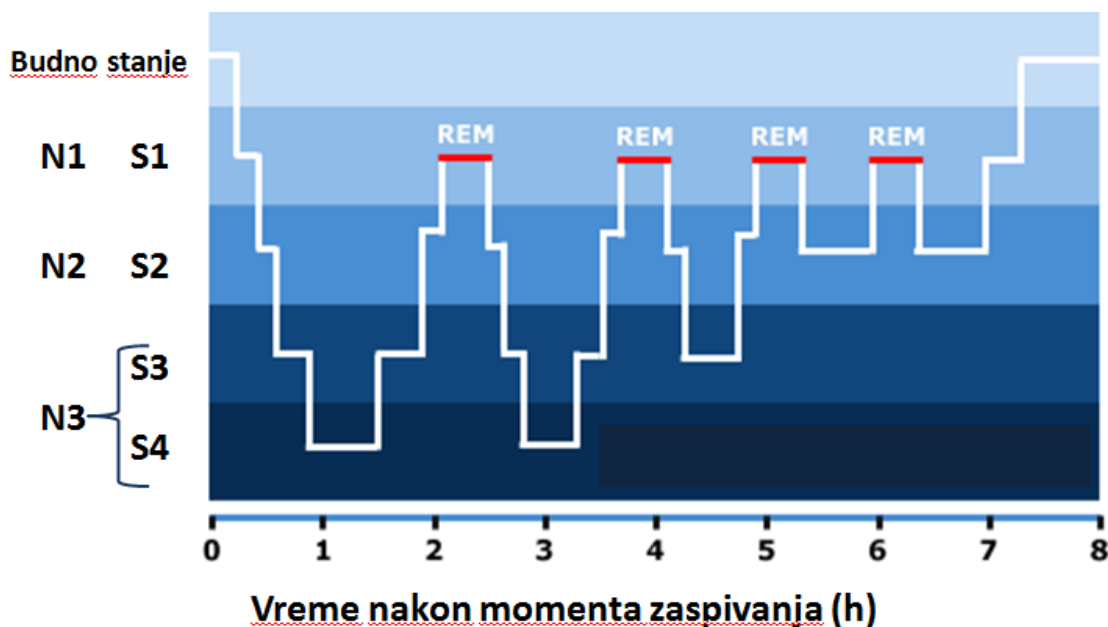
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Tabela 2. Osnovne karakteristike REM i NREM faze sna.

REM san	NREM san
EEG desinhronizacija (iregularnost, niska voltaža, visokafrekvenca talasa)	EEG sinhronizacija (spori talasi)
Gubitak mišićnog tonusa	Umeren mišićni tonus
Brzi pokreti očnih jabučica	Spori ili bez pokreta očnih jabučica
Genitalna aktivnost	Gubitak genitalne aktivnosti, snovi
Sanjanje	
Povećana aktivnost autonomnog nervnog sistema	

REM faza sna traje 20-25% ukupnog sna, raspoređenih u 4-6 ciklusa. U prvom ciklusu ona traje 1-6 minuta, a u svakom narednom se produžava. Na produženje REM faze utiče starost, upotreba sedativa i konzumiranje alkohola. Ova faza sna doprinosi razvoju mozga, pomaže učenju i jača memorijske sposobnosti mozga (tabela 2). Arhitektonika sna se tokom godina menja.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



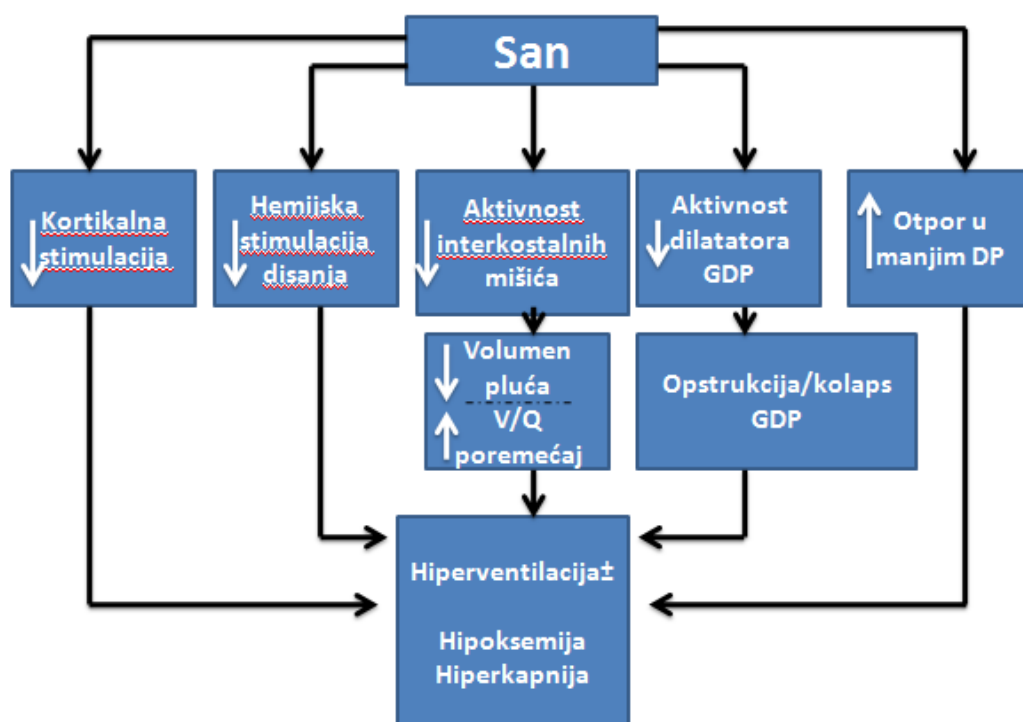
Slika 2. Ciklusi i stadijumi tokom normalnog sna

(Preuzeto i adaptirano iz: <http://sleepsync.com/how-it-works.htm>)

San smanjuje hemijski i mehanički nagon za disanjem i smanjuje respiratorni odgovor preko *nervusa frenikusa*, i drugih motornih jedara, ka kičmenoj moždini. U NREM fazi sna aktivnost dijafragme je uobičajena, dok je aktivnost interkostalnih mišića povećana što utiče na povećanje grudnog koša i aktivira dijafragmu. U REM fazi sna aktivnost dijafragme je povećana, a interkostalnih mišića je smanjena što dovodi do smanjenja plućne komplajanse i smanjenja plućnih volumena. Sve to remeti odnos ventilacije i perfuzije (*V/Q mismatch*) i favorizuje abdominalni tip disanja. Rezultat svih navedenih promena je *smanjenje ventilacije*. Zbog toga se u snu razvija blaga hipoksemija i hiperkapnija. Nivo metabolizma se smanjuje za 10-15%, parcijalni pritisak kiseonika (PaO_2) se smanjuje za 0.5-2 kPa, a parcijalni pritisak ugljenmonoksida (PaCO_2) se povećava za 0.5 kPa. Ritam disanja zavisi od nivoa PaCO_2 u krvi i on mora biti održavan iznad vrednosti koja izaziva apneju (*hipokapnijski*

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

apneični prag). Tokom sna hipokapnijski apneični prag je senzitivniji. Zbog povećanja PaCO₂ i delom zbog hipoventilacije, kapacitet mišića dilatatora gornjih disajnih puteva se smanjuje (26).



Slika 3. Mehanizam regulacije disanja tokom sna.

GDP-gornji disajni putevi, DP-disajni put, V/Q-odnos ventilacije i perfuzije

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.5. PATOFIZIOLOGIJA OSA

OSA nastaje zbog kolapsa mekih struktura farinksa u kojem učestvuju anatomske i neuromuskularne faktori. Anatomske faktori koji doprinose kolapsu su: uvećane tonzile, povećan volumen jezika i mekih tkiva, uvećanje bočnih zidova ždrebla, dužina mekog nepca i abnormalno pozicioniranje maksile. Neuromuskularni faktori su: smanjena neuromuskularna aktivnost u farinksu, uključujući refleksne aktivnosti, i hipotonija mišića dilatatora farinksa. Farinks je skloniji kolapsu ukoliko postoji suženje disajnog lumena, povećanje ekstralumenalnog i smanjenje intralumenalnog pritiska.

Genioglossus je najveći i najznačajniji mišić dilatator faringealnog dela disajnog puta i on je kod pacijenata sa OSA povećanog tonusa. Na dilataciju mišića u farinksu utiče pozicija:

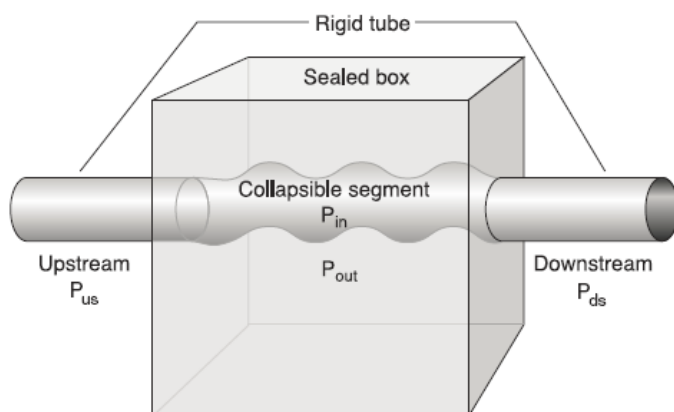
- hioidea (odgovoran m. geniohyoideus),
- jezika (odgovoran m. genioglossus)
- mekog nepca (odgovoran m. tensor palatini).

Mišići m.geniohyoideus i m.genioglossus svoju inspiratornu dilatatornu aktivnost održavaju tokom NREM faze sna, dok se tonična aktivnost m.tensor palatini redukuje tokom sna. Dilatatore faringosa aktivira negativan intraluminalni pritisak koji stimuliše receptore u nosu i larinksu. Njihovu aktivnost povećava i serotonin i progesteron, a smanjuje hipoksija. Smatra se da je u osnovi nastanka OSA interakcija između vulnerabilnosti patoanatomskih struktura ždrebla i nesposobnosti dilatatora ždrebla da, uprkos fiziološkoj hipotoniji, disajni put drži otvorenim.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

OSA nastaje kao posledica smanjenog tonusa mišića dilatatora faringosa koji je posebno ispoljen tokom spavanja kada je tonus mišića inače oslabljen. Deo disajnog puta koji se proteže od tvrdog nepca do larinksa je kolapsibilan što u budnom stanju omogućava govor i gutanje, ali u snu dozvoljava kolaps disajnog puta kao nepoželjni događaj. Sa druge strane, veća količina masnog tkiva koje okružuje meka tkiva povećava mogućnost nastanka kolapsa gornjeg disajnog puta tokom sna. Pritisak pri kome nastaje kolaps, tj. zatvaranje faringealnog dela disajnog puta tokom sna (P_{crit}), je pokazatelj odnosa anatomskih struktura i smanjenja kalibra disajnih puteva. On je značajno manji kod pacijenata sa OSA u odnosu na zdravu populaciju. Prilikom inspirijuma se negativan intraluminalni pritisak dodatno snižava u odnosu na pritisak u okolnim tkivnim strukturama ždrela (ekstraluminalni pritisak - ELP), potencirajući dalje smanjenje lumena disajnog puta. Sa povećanjem brzine strujanja vazduha usled progredijentnog suženja prouzrokuje *dinamski kolaps ždrela*. Mehaniku dešavanja u gornjim disajnim putevima su predstavili Schwartz i koautori **Starlingovim modelom** otpornika opstruktivne apnee za vreme spavanja, koji se sastoji od zatvorene kutije kroz koju prolazi cev (slika 4.). Deo koji prolazi kroz kutiju je kolapsibilni, dok je deo cevi van kutije rigidan. Pritisak u kutiji odgovara pritisku okolnog tkiva na kolapsibilni deo disajnog puta □ ekstraluminalni pritisak (P_{out}), a pritisak unutar kolapsibilnog dela cevi odgovara intraluminalnom pritisku (P_{in}). P_{crit} je P_{in} na kojem se javlja kolaps. Gradijent pritiska tokom protoka vazduha kroz sistem je definisan razlikom: $P_{us} - P_{crit}$ i nezavisan je od P_{ds} . P_{us} odgovara atmosferskom pritisku, a P_{ds} odgovara pritisku u traheji. Kada je P_{crit} značajno manji od P_{ds} i P_{us} moguć je protok kroz cev, a kada je P_{us} manji od P_{crit} nastaje potpuni kolaps cevi tj. disajnog puta. Ukoliko tokom inspirijuma P_{ds} padne ispod P_{crit} nastaje stanje parcijalnog kolapsa koje ne zavisi od daljeg snižavanja P_{ds} (27).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Slika 4. Starlingov model otpornika opstruktivne apnee za vreme spavanja.

1. P_{in} - intraluminalni pritisak, P_{out} -ekstraluminalni pritisak P_{ds} -pritisak distalno od kolapsibilnog fragmenta, pritisak u traheji, P_{us} , -pritisak iznad kolapsibilnog dela farinksa, atmosferski pritisak.

(Preuzeto iz Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. Proceedings of the American Thoracic Society. 2008;5(2): 144-153.)

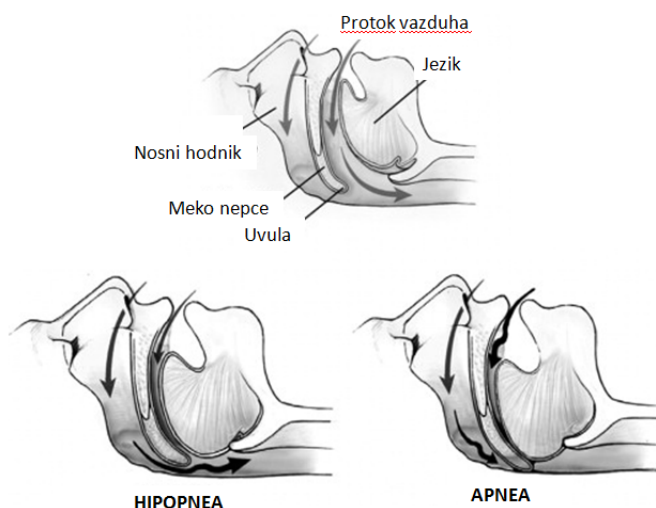
Retropalatalni region je mesto najsklonije kolapsu, ali, kako je to dinamički proces, često uključuje retroglosalni i hipofaringealnu regiju. Bitan je oblik disajnog puta. Ovalan oblik je podložniji kolapsu.

Redukcija veličine kranijalnih koštanih struktura je predispozicija za nastanak OSA. Faringealni prostor redukuju smanjenje dužine tela mandibularne kosti, nisko pozicionirana hioidna kost, retropozicija maksile i visokopozicionirano tvrdo nepce.

Supinalna pozicija tela takođe doprinosi nastanku kolapsa GDP jer se mandibula i jezik pomeraju unazad i to zbog smanjenja tonusa miškulature i uticaja gravitacionih sila. Promene su izraženije u REM fazi sna (slika 5).

Gojaznost doprinosi stvaranju naslaga masnog tkiva u strukturama GDP i oko njih, što uvećava meko nepce i strukture lateralnog faringealnog zida.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Slika 5. Patoanatomski odnosi u OSA.

(Preuzeto i adaptirano iz : Hahn PY, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. In: Lip GYH, Hall JE, eds. *Comprehensive Hypertension*. St. Louis, MO: Mosby; 2007:201–207.)

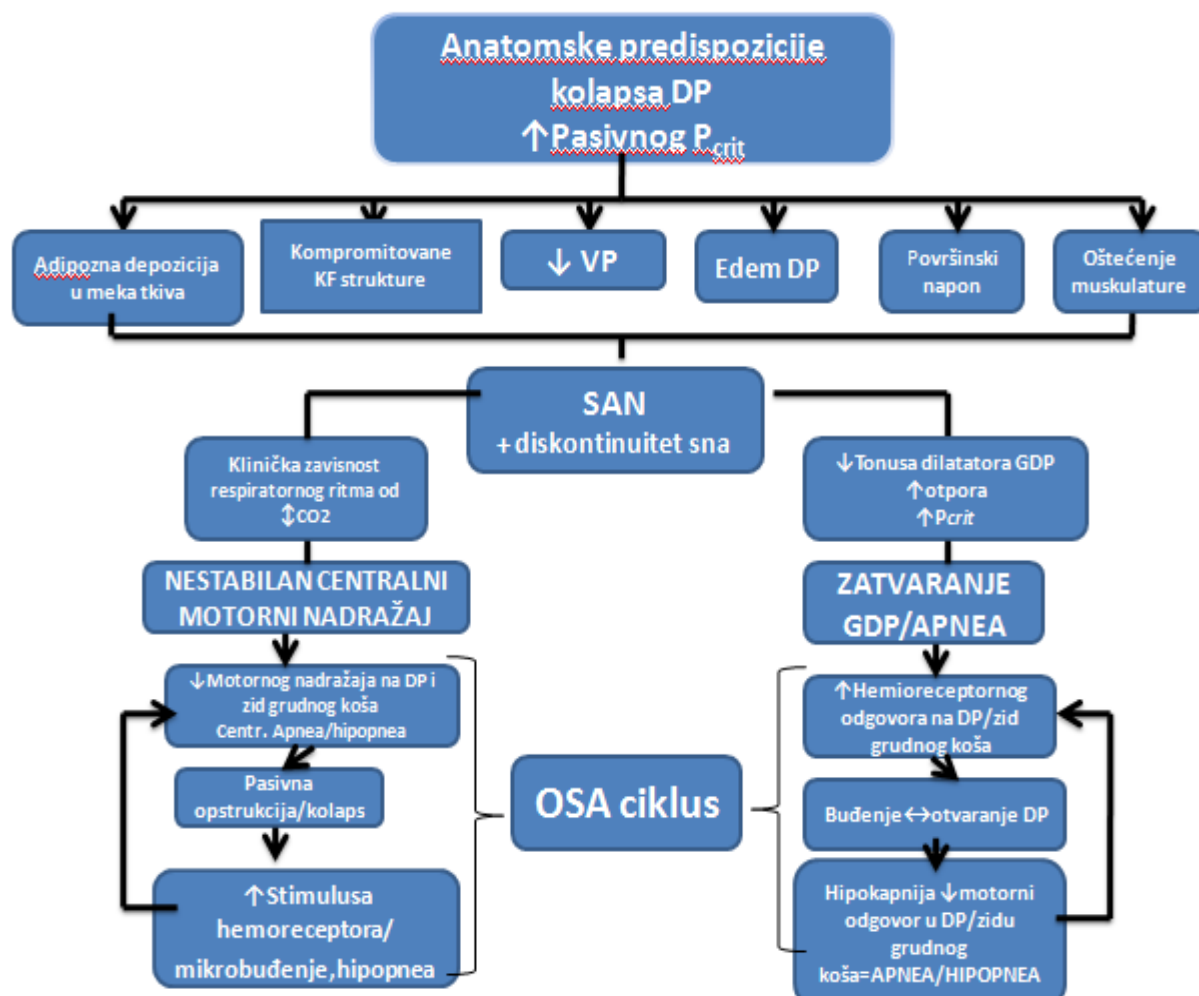
Pored uticaja na strukturne promene kao predispozicija za nastanak OSA, gojaznost utiče i na funkcionalna dešavanja. Smanjenjem pokretljivosti dijafragme i smanjenjem disajnog volumena na kraju ekspirijuma, a povećanom tkivnom konzumpcijom kiseonika dovodi do značajno veće desaturacije kiseonikom tokom apnee. Sa druge strane, adipociti su bogat izvor humoralnih medijatora i citokina (proinflamatorni citokini: TNF- α i IL-6) i utiču na neuralne puteve važne za kontrolu disanja. Najznačajniji faktor, kojeg luče adipociti je *leptin*. On se vezuje za receptore u hipotalamusu, koji ima ulogu u *stimulaciji ventilacije*, pored toga što reguliše sitost i povećava metabolizam.

Edem GDP i površinski napon takođe doprinose kolapsu GDP. Akumulacija malih količina edemskih tečnosti (100-200 ml) značajno uvećava mekotkivne strukture farinksa. Kod pacijenata sa OSA postoji povećan površinski napon zida GDP.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Kod dece uvećanje tonzila ima značajnu ulogu.

Pregled opisanih dešavanja tokom OSA ciklusa su prikazani na slici 6 (27).



Slika 6. Patogeneza ciklusa opstruktivne sleep apnee. P_{crit} -inspirijumski pritisak na kojem se javlja kolaps, DP-disajni put, KF-kraniofacijalne, VP-volumen pluća, GDP-gornji disajni putevi.

(Preuzeto i adaptirano iz: Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.*2010;90(1):47-112.)

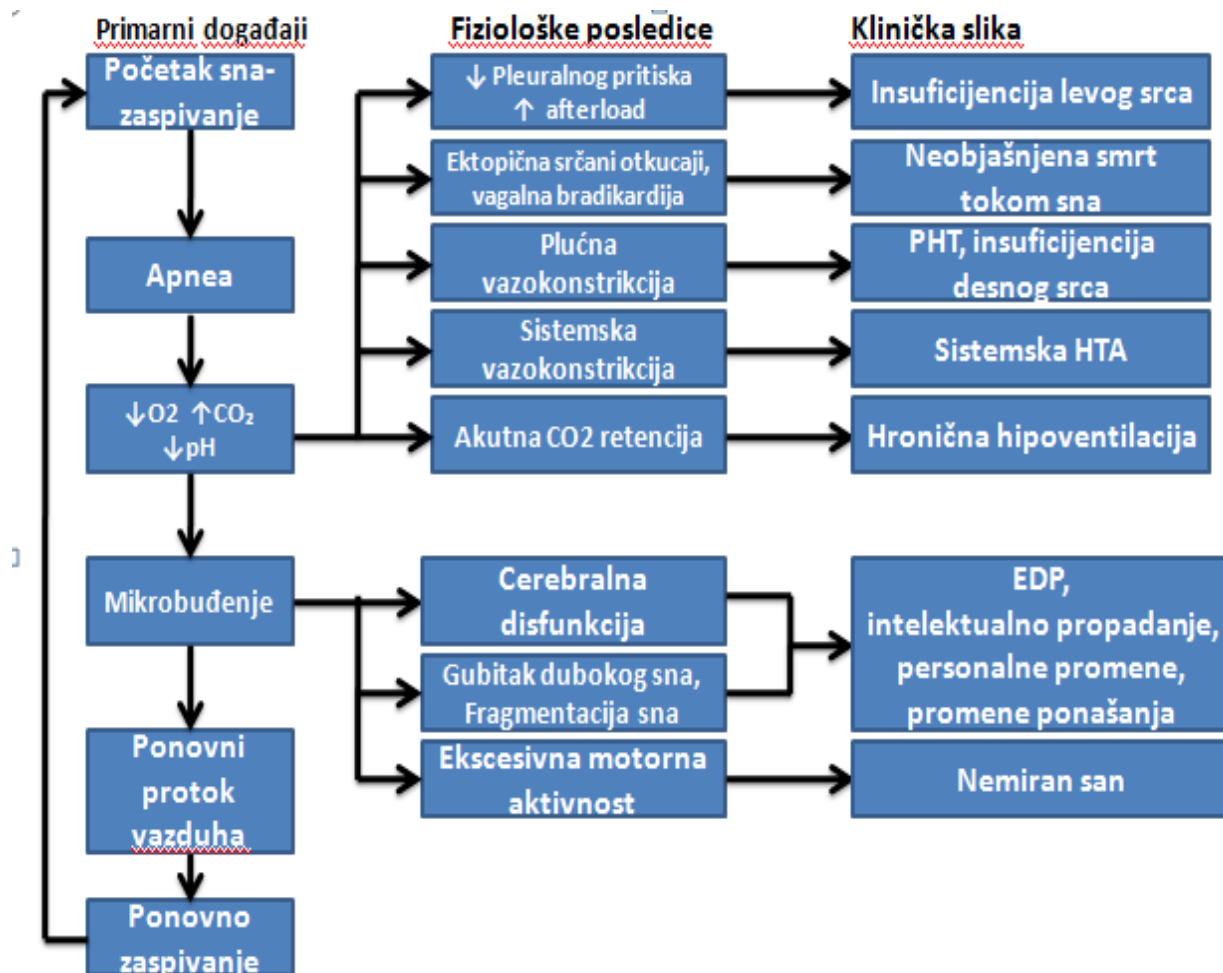
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Slika 7. Ciklus dešavanja u OSA.

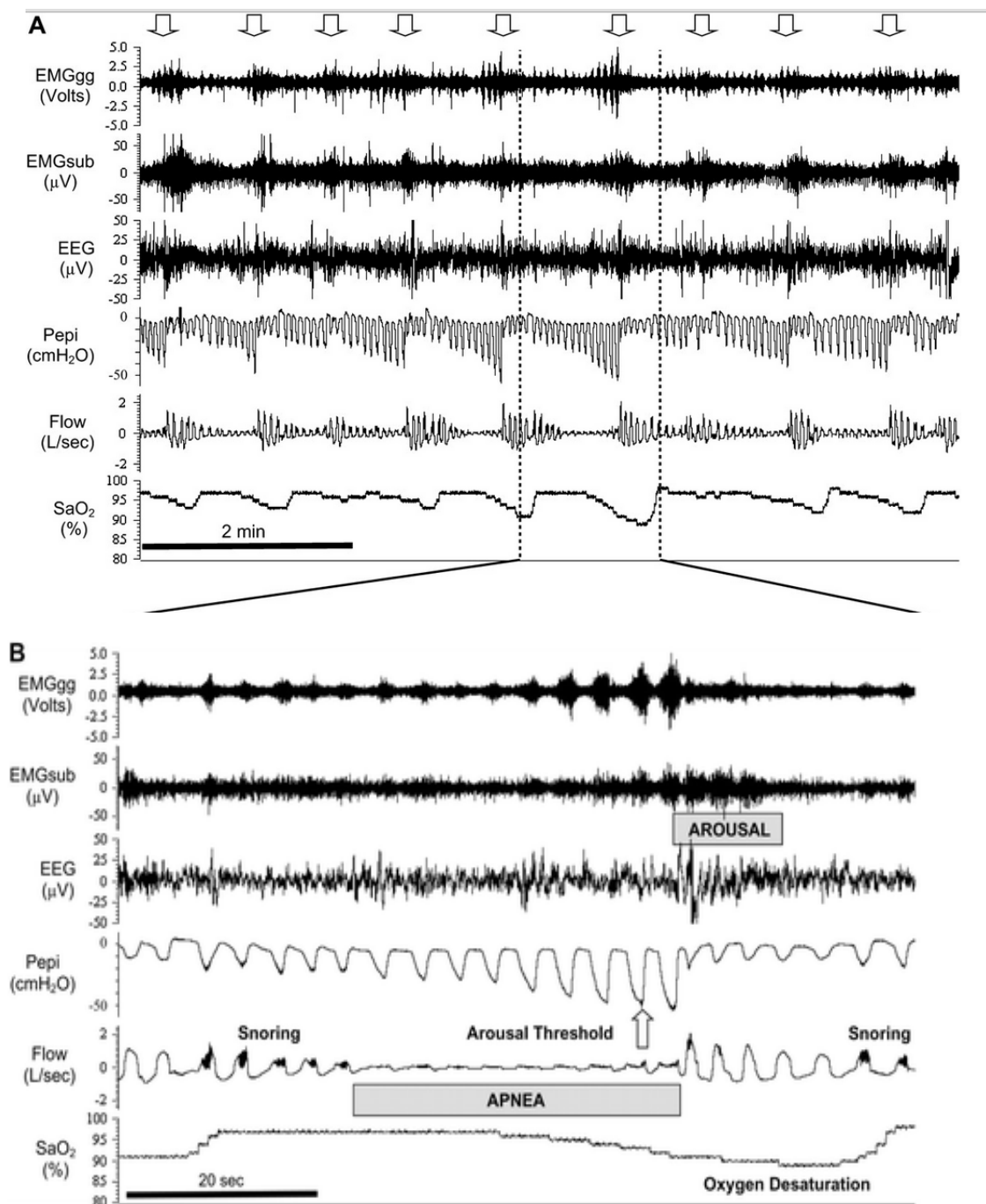
Patofiziološki mehanizam u OSA se može predstaviti ciklusom dešavanja (slika 7) koja započinju zaspivanjem, potom se razvija hipotonija mišića GDP i kolaps-*apnea/hipopnea*, što rezultira hipoksijom, hiperkapnijom i acidozom, koje dovode do alarmnog mehanizma odbrane organizma □ mikrobuđenja (*arousals*), kojih najčešće nismo svesni. Posledica mikrobuđenja je povećavanje tonusa muskulature GDP, čime se reguliše protok vazduha kroz disajne puteve i nastavlja san. Patofiziološke konsekvence su prikazane na slici 8, a polisomnografski prikaz na slici 9 (29).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Slika 8. Patofiziološke posledice i klinička slika OSA. HTA-arterijska hipertenzija, EDS-ekscesivna dnevna pospanost

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



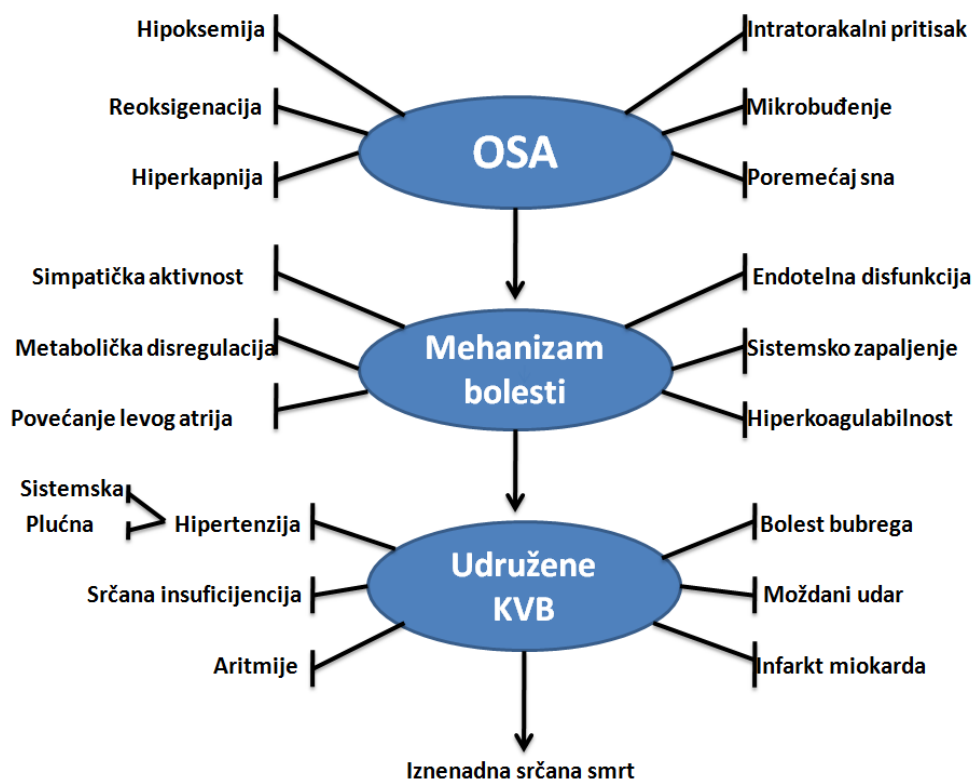
Slika 9. Polisomnografski prikaz dešavanja tokom OSA ciklusa. (Preuzeto iz Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. Proceedings of the American Thoracic Society. 2008;5(2): 144-153.)

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.6. PATOFIZIOLOŠKE POSLEDICE OSA

Opstruktivna SA može izazvati tešku intermitentnu hipoksemiju sa hiperkapnijom tokom sna, praćenu teškim desaturacijama $\leq 60\%$, i na taj način remetiti fiziološke strukturne i hemodinamske reakcije tokom sna. Apnee koje se ponavljaju tokom sna iniciraju povišenje simpatičke aktivnosti perifernih krvnih sudova, što izaziva vazikonstrikciju putem hemorefleksne reakcije. Na kraju apnee arterijski krvni pritisak može iznositi i do 240/130 mmHg. Nivo hemodinamskog stresa, koji nastaje kao posledica intermitentne hipoksemije, hiperkapnije, acidoze, adrenergijske aktivacije i inflamacije, može biti veoma ozbiljan i težak i dovesti do razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB), pa čak i iznenadne smrti (slika 10) (30).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



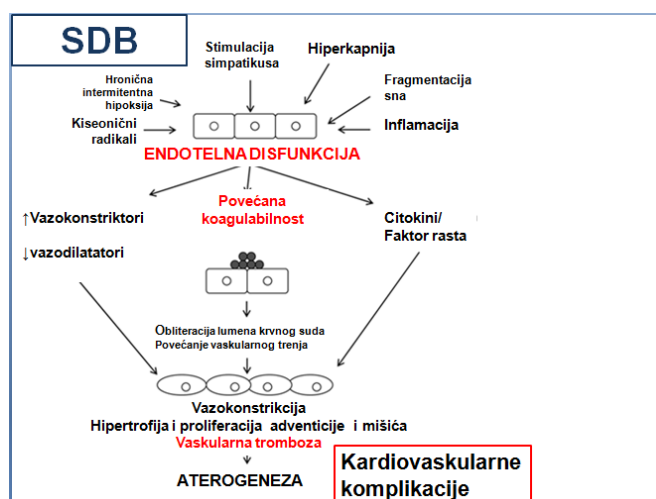
Slika 10. Uticaj poremećaj koji se javljaju tokom OSA na nastanak KVB.

(Preuzeto i adaptirano iz: Somers V et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;118:1080-1111.)

Apnea sa sledstvenom hipoksemijom dovodi do povećane simpatičke aktivnosti i u budnom stanju, te se kao rezultat toga javljaju KV promene uopšte, kao na primer dnevna tahikardija u mirovanju. Dodavanjem 100% O₂ smanjuje se simpatička aktivnost i samim tim smanjuje se srčana frekvenca i arterijski krvni pritisak, kod pacijenata sa OSA, jer se eliminiše hemoreceptorni odgovor. Intermitentna hipoksemija takođe indukuje oslobađanje vazoaktivnih supstanci koje izazivaju vazokonstrikciju koja traje satima. Endotelin se tokom hipoksemije oslobađa iz ćelija i smatra se da je odgovoran za povećanje arterijskog krvnog pritiska kod pacijenata sa OSA (31). Utvrđena je pozitivna korelacija između nivoa aldosterona i težine OSA kod hipertenzivnih osoba, što nije slučaj sa

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

normotenzivnim osobama (32). Intermitentna hipoksemija indukuje nastanak sistemske inflamacije povećanjem nivoa citokina, adhezionih molekula, serumskog amiloida A i C-reaktivnog protein (CRP). Povećanje nuklearnog faktora- κ B i tumorskog nekrotizirajućeg faktora α (TNF- α) se nakon terapije neinvazivnom ventilacijom normalizuje. Intermitentna hipoksemija je okidač za pojavu oksidativnog stresa. Studije su utvrdile povišenje nivoa tiobarbituratne kiseline, izoprostana i oksidisanog lipoproteina niske gustine kod pacijenata sa OSA. Ukoliko je nivo NO smanjen, to dovodi do endotelne disfunkcije. Sve navedene konsekvence intermitentne hipoksemije: sistemska inflamacija, aktivacija simpatikusa i oksidativni stres □ dovode do disfunkcije endotela. Disfunkcija endotela ima za posledicu povećanje nivoa vazokonstriktora (enditelin 1) i smanjenje nivoa vazodilatatora (NO), povećava lučenje citokina i faktora rasta i dovodi do hiperkoagulabilnosti. Hiperkoagulabilnost izaziva obliteraciju lumena krvnog suda i povećanje vaskularnog otpora. Sve to zajedno sa vazokonstriktorima i citokinima dovodi do konstrikcije glatke muskulature, hipertrofije adventiciuje, proliferacije adventicije i tromboze krvnog suda, te pojave aterogeneze i razvoja KVB (slika 11).

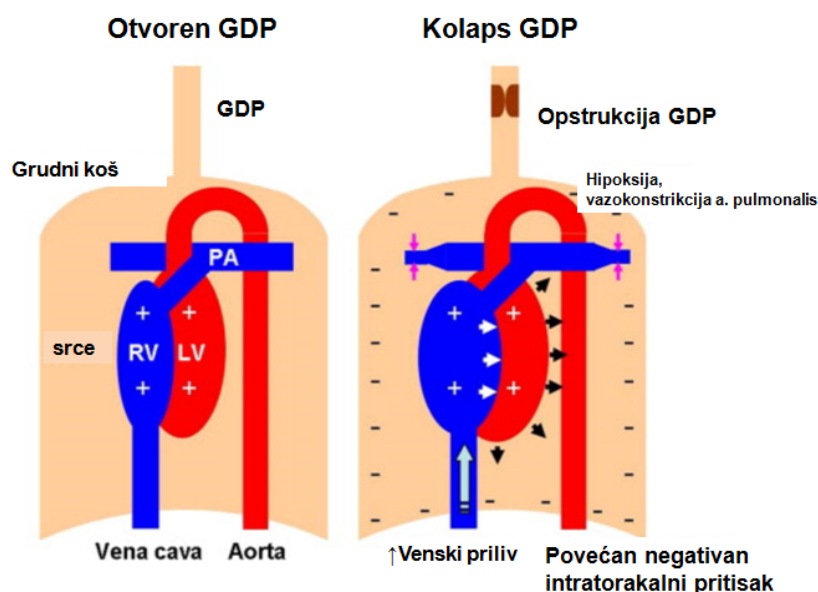


Slika 11. Mehanizam nastanka kardiovaskularnih komplikacija kod SDB.

Preuzeto i adaptirano iz: Somers V et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;118:1080-1111.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Mehanički gledano kontinuirani pokušaji inspirijuma protiv zatvorenog disajnog puta značajno povećavaju negativnost pritiska u toraksu (simulacija *Milereovog manevra*, tj. pokušaja udaha sa zatvorenim glotisom). Javlja se početno povećanje opterećenja srca na kraju diastole (*preload*) usled rastezanja šupljih vena, ali i izraženo povećanje naknadnog opterećenja srca (*afterload*). Arterijski pritisak koji komora nadvladava tokom kontrakcije može da rezultira sa ishemijom miokarda i čestim aritmijama. Mehaničkim nadražajem se izaziva snažna vagalna reakcija prerastegnutih receptora u plućima sa izraženom bradikardijom, koja u izvesnim slučajevima može dovesti do srčanog zastoja (slika 12) (25, 30).



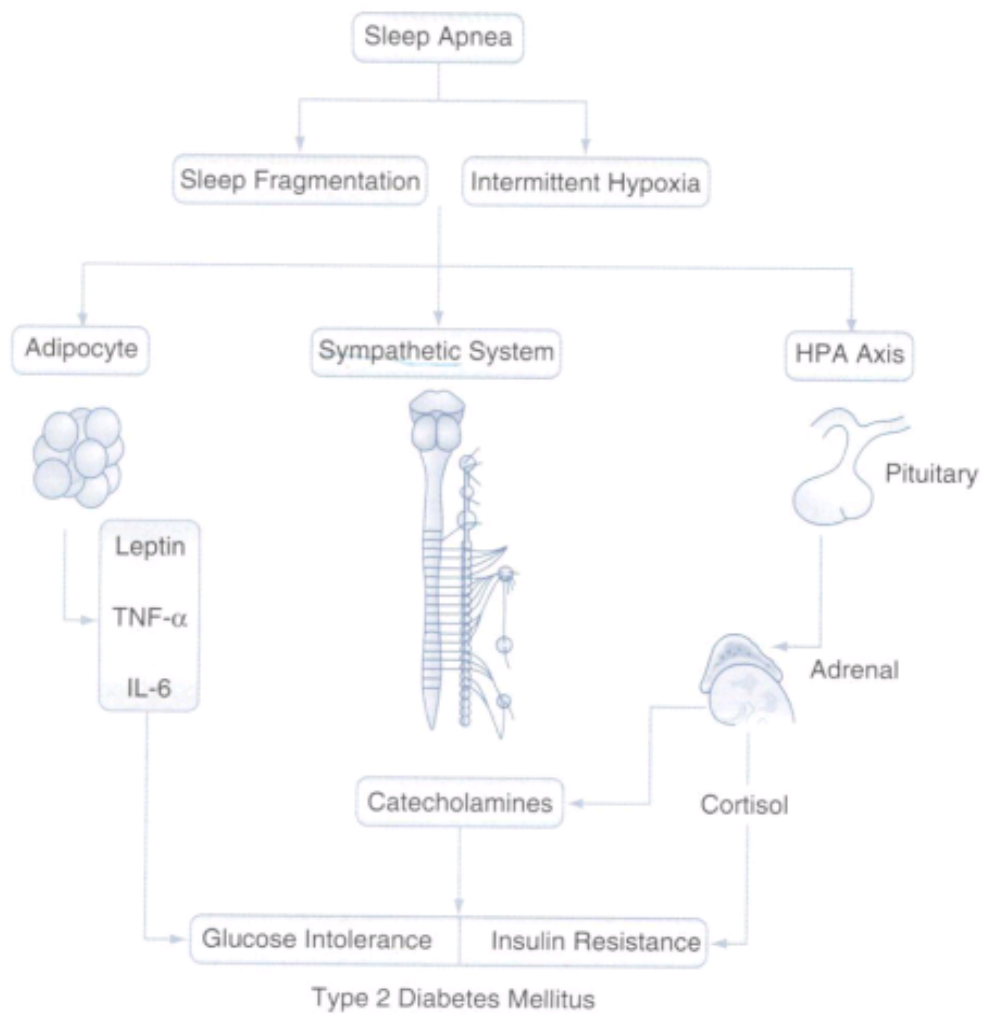
Slika 12. Mehanički uticaj OSA na srčanu funkciju.

Insulinska rezistencija je veoma značajna u patofiziološkom mehanizmu SDB. Intermitentna hipoksemija i fragmentacija sna dovodi do povišene simpatičke aktivnosti tokom sna i budnosti. Simpatička aktivnost utiče na homeostazu glukoze

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

tako što povećava glikogenolizu iz mišića i oslobađanje glukoze iz jetre. Simpatička aktivnost utiče i na oslobađanje slobodnih masnih kiselina što može da indukuje perifernu insulinsku rezistenciju. SA utiče na hipotalamo-pituitarno adrenergičnu osovinu povećavajući nivo kortizola u krvi, a on utiče na nivo glukoze, nivo insulina i njegovu sekreciju. Uloga glukokortikosteroida je da smanji preuzimanje glukoze i poboljša glukoneogenezu u jetri. To vodi insulinskoj rezistenciji i glukoznoj intoleranciji, te razvoju dijabetesa tip 2. Sa druge strane, adipociti, lučeći leptin i inflamatorne medijatore IL-6 i TNF- α , takođe doprinose insulinskoj rezistenciji i glukoznoj intoleranciji. Leptin utiče na hipotalamus dovodeći do smanjenja apetita i povećanja potrošnje energije, stimuliše ventilaciju i smanjuje sekreciju insulina iz β -ćelija pankreasa. Nivo serumskog IL-6 korelira sa insulinskom rezistencijom, a njegov visok nivo je rizikofaktor za nastanak dijabetesa melitusa tip 2. TNF- α antagoniše insulinsku aktivnost.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Slika 13. Patofiziološki mehanizam nastanka insulinske rezistencije (2).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.7. RIZIKOFAKTORI ZA NASTANAK SDB

- ✚ *Gojaznost* kao rizikofaktor se evaluira kroz indeks telesne mase (*BMI - body mass index*). Ukoliko je BMI veći od 25 kg/m² postoji velika verovatnoća da pacijent ima i SAS, pri čemu je senzitivnost 93%, a specifičnost 74%.
- ✚ *Godine* – 65% pacijenata, koji imaju SAS, su stariji od 65 godina.
- ✚ *Pol* – češće obolevaju muškarci (što se može povezati i sa androidnim tipom gojaznosti, tj. nakupljanjem masnoće u vratu i abdomenu), iako broj obolelih žena raste nakon menopauze. Odnos obolelih muškaraca i žena je (2-3):1.
- ✚ *Genetika* – pozitivna porodična anamneza je značajna. Rođaci prvog stepena imaju 21-84% šanse da dobiju SAS.
- ✚ *Kraniofacijalne osobine i abnormalnosti* – retrognacija, mikrognacija, makroglosija, tonzilarna hipertrofija tonzila itd.
- ✚ *Alkohol i sedativi* – smanjuju mišićni tonus i utiču na razvoj većeg broja apnea u snu, naročito ako se koriste u večernjim časovima.
- ✚ *Edem GDP* □ respiratorne alergije i nazalna kongestija mogu prouzrokovati hrkanje i SDB (2,6).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.8. DIJAGNOSTIKA I POLISOMNOGRAFIJA

Dijagnostika SDB se uvek započinje dobijanjem odgovarajućih anamnestičkih podataka i kliničkim pregledom. To omogućava postavljanje dijagnoze OSA sa zadovoljavajućom senzitivnošću (80%), ali sa niskom specifičnošću (50%) (6). SDB se karakterišu postojanjem dnevnih i noćnih simptoma.

Dnevni simptomi su: dnevna pospanost, umor, jutarnje glavobolje, personalne i psihološke promene, smanjenje libida, impotencija.

Tokom noći se javljaju: hrkanje, posvedočeni prestanci disanja, nemiran san, noćna dispnea □ gušenje, kratko dahtanje, suva usta i žeđ, ezofagealni refluks, nokturija i bruksizam.

Hrkanje je najčešći simptom. Prevalenca kod muškaraca je 5-86%, a kod žena 2-57%. Utvrđeno je da 95% pacijenata koji imaju OSA hrču, a da 46% supružnika koji hrču spava odvojeno. Trećina trudnica hrče. Hrkanje je simptom koji najviše smeta pacijentima. Ovaj simptom je posledica suženja i vibracija mekih struktura nepca. To je karakteristično za inspirijum i može se javiti u svim stadijumima sna, ali najčešće se javlja u 2, 3. i 4. stadijumu sna. Hrkanje spada u veoma subjektivne parametre, te su studije pokazale da 15 % pacijenata koji su tvrdili da ne hrču, hrkali su više od 50% noći, a 15% onih koji su tvrdili da hrču nije uopšte hrkalo tokom snimanja (2, 6).

Klinički patognomoničan je podatak o prestanku disanja tokom sna, posvedočen od strane partnera i prisutan je u 75% slučajeva, ali se isto tako javlja i u 6% zdrave populacije.

Dnevna pospanost je ubikvitaran fenomen karakterističan za veliki broj somatskih, psihijatrijskih i primarnih bolesti spavanja. ali i kao normalno fiziološko stanje. Dnevna pospanost može biti veoma suptilna, kada pacijenti ne ustaju ujutro osveženi, ali isto tako i veoma teška (*EDS – Excessive Daytime Sleepiness*), kada

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

pacijenti zaspivaju dok voze. Posledice dnevne pospanosti su skraćenje vremena zaspivanja (latenca sna), smanjenje pažnje, smanjenje kognitivnih funkcija, koncentracije i reaktivnog vremena. Sve to utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i na smanjenje radne sposobnosti (2, 6). EDS se subjektivno može proceniti na osnovu Epfortove skale pospanosti (*Epworth sleepiness scale - ESS*) ili na osnovu Stanfordove skale pospanosti (*Stanford Sleepiness Scale - SSS*), dok se objektivno može izmeriti merenjem latence sna više puta tokom jednog dana (*Multiple Sleep Latency Test - MSLT, Maintenance Wakefulness Test - MWT* i *OSLEROV test*).

Jutarnje glavobolje su karakterističan simptom kod polovine pacijenata sa SAS. One su generalizovane i mogu da traju 1-2 sata.

Pacijenti sa SAS su često nemirni, pa čak mogu biti i nasilni tokom sna.

Nokturnalna dispnea nastaje kao posledica respiratornih pokreta grudnog koša pri apnei i veće negativizacije pritiska u grudnom košu. Ovaj tip dispnee karakteriše brz oporavak nakon buđenja, za razliku od dispnee drugog porekla (naprimer srčana insuficijencija) koja se znatno sporije povlači (2, 6).

Može se javiti ezofagealni refluks kao posledica povišenja intraabdominalnog pritiska i veće negativizacije intratorakalnog pritiska, što dovodi do nastanka gorušice. Nokturija nastaje kao posledica povećenog lučenja natriuričnog peptida i, takođe, povećanja intraabdominalnog pritiska (2, 6).

Kod pacijenata sa SAS nisu prisutni svi znaci, već pojedini od navedenih.

Klinički pregled podrazumeva:

- merenje telesne težine, telesne visine i računanje BMI;
- merenje arterijskog pritiska (TA);
- merenje obima vrata (OV);

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

- određivanje Mallampati konfiguracije ždrela (ovaj skor je godinama korišćen radi identifikacije pacijenata koji su rizični za trahealnu intubaciju); Mallampati skor se određuje na osnovu prikaza konfiguracije ždrela (slika 14), kada pacijent otvori usta i ispruži jezik izvan usne duplje ili fonira,
- utvrđivanje prisustva kraniofacijalnih abnormalnosti.



Slika 14. Mallampati konfiguracija ždrela, prikaz stadijuma.

(Brodsky J and Margaron M. Weighing in on surgical safety. 2010.

Dostupno na: <http://webmm.ahrq.gov/case.aspx?caseID=221>)

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.8.1 POLISOMNOGRAFIJA

„Zlatni standard“ za postavljanje dijagnoze SAS je polisomnografija (PSG), koja podrazumeva neinvazivno merenje vitalnih parametara tokom sna. Naziv vodi poreklo od grčkih i latinskih reči: πολύς (*polus*) što znači mnogo, puno i upućuje na mnogo odvoda koji se koriste pri snimanju, *somnus* što na latinskom znači spavati i γράφειν (*graphein*) - pisati. Nalaz koji se dobija PSG studijom naziva se *polisomnogram*. Monitorisanje pacijenata, kod kojih se sumnja na postojanje SDB, moguće je na više načina prikazanih u tabeli 3 (33).

Tabela 3. Parametri koji se prate pri različitim tipovima monitorisanja SDB.

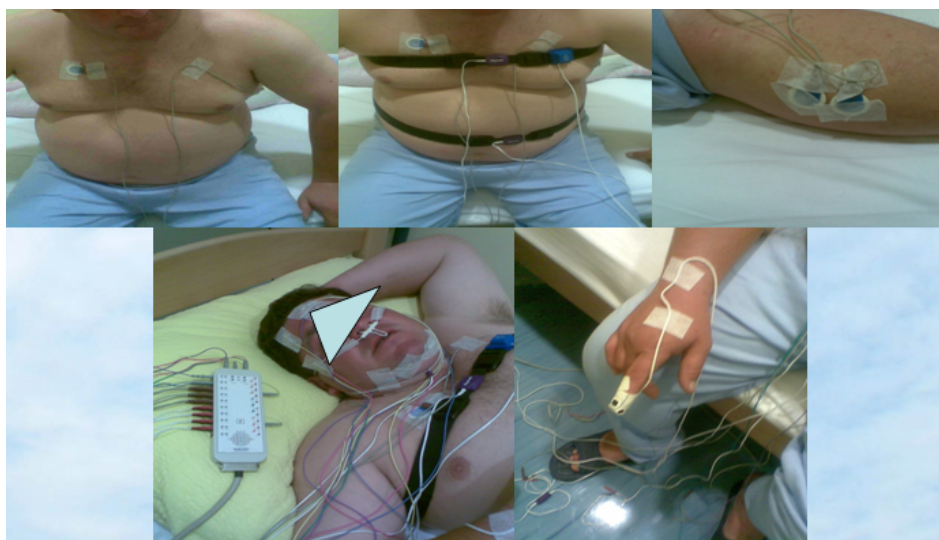
Tip	Sistem monitorisanja	Parametri
1	Standardna PSG u laboratorijskim uslovima	Min 7 kanala: EEG, EOG, EMG, ECG, protok vazduha, respiratorni pokreti i saturacija
2	Sveobuhvatni prenosni sistem	Min 7 kanala: EEG, EOG, EMG, ECG, protok vazduha, respiratorni pokreti i saturacija
3	Modifikovani prenosni sistem	Min 4 kanala: protok vazduha, respiratorni pokreti, srčana frekvenca i saturacija
4	Kontinuirani jednocanalni ili dvocanalni sistem	1 ili 2 kanala: saturacija i/ili protok vazduha

elektroencefalogram-EEG, elektrookulogram-EOG, elektromiogram-EMG, elektrokardiogram-ECG

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Monitorisanje može biti jednostavno, bez praćenja moždane aktivnosti (EEG sa EOG) i tada se po nomenklaturi naziva *poligrafija* (PG). Poligrafski parametri su bazično oni koji tokom spavanja prate: disanje (protok vazduha – *flow*) što se sprovodi preko oronazalne kanile i/ili termistorske sonde (ne preporučuje se za detekciju hipoventilacija), pokrete (*effort*) zida grudnog koša (primarno) i abdomena (sekundarno) pomoću elastičnih pojaseva sa sensorima i pulsnu oksimetriju (merenje saturacije i frekvencije pulsa). Za praćenje intenziteta hrkanja koristi se mikrofoni. Kao bazični minimum neophodno je imati trijas: *protok vazduha-pokreti disanja-saturacija (flow-effort-satO₂)* (tabela 3) (6).

EEG-om se prate i određuju faze sna. Za REM fazu potreban je i EOG uz EMG, najčešće submentalne regije (tonus mišića, važan za REM fazu). EMG se može raditi i na donjim ekstremitetima za dijagnostikovanje sindroma nemirnih nogu (*RLS - Restless Legs Syndrome*) ili kao bolest periodičnih pokreta ekstremiteta (*PLMD - Periodic Limb Movement Disorder*) (2,6).



Slika 15. Osnovni polisomnografski odvodi

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

AASM vodič definiše *vrstu senzora* koji se koriste u detekciji respiratornih događaja:

- za detekciju apnee oronazalna termistorska sonda;
- za detekciju hipopneee nazalni senzor na bazi promene pritiska;
- za respiratorne pokrete ezofagealna manometrija ili induktivna pletizmografija;
- za saturaciju pulsni oksimetar sa brzim odgovorom (<3s).

Nakon postavljanja elektroda, potrebno je proveriti njihove otpore, koji moraju takođe da zadovoljavaju kriterijume AASM.

Indikacije za PSG, prema AASM (*American Academy of Sleep Medicine* – Američka akademija za medicinu sna) iz 2005. godine, su (34):

- postavljanje dijagnoze SDB;
- titracija pozitivnim vazdušnim pritiskom (PAP) kod pacijenata sa SDB;
- preoperativna evaluacija kod pacijenata koji su planirani za hirurgiju gornjih disajnih puteva zbog hrkanja ili OSA;
- procena rezultata lečenja nakon terapije umerene i teške OSA oralnim aplikatorima ili nakon hirurgije;
- praćenje odgovora na aplikovanu terapiju OSA: kod signifikantne promene telesne težine i ponovne pojave simptoma;
- pri evaluaciji pacijenata sa značajnim komorbiditetima kao što su kongestivna srčana insuficijencija, srčana sistolna i dijasolna insuficijencija sa noćnim simptomima, neuromuskularne bolesti dijagnostika i evaluacija narkolepsije;
- dijagnostika i evaluacija poremećaja periodičnih pokreta nogu tokom sna (*Periodic limb movement disorder - PLMD*).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Osnovni parametri i interpretacija polisomnografije prema AASM preporukama:

APNEA je prekid disanja tokom spavanja koje traje najmanje 10 s.

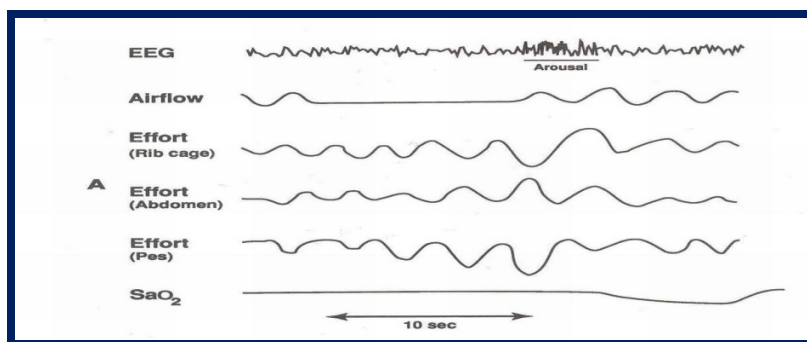
Postoje tri tipa apnea:

1. *Opstruktivna apnea* – nastaje kao posledica parcijalne ili totalne okluzije gornjih disajnih puteva. Opstruktivna apnea predstavlja smanjenje amplitude oronazalne termistorske sonde više od 90 %, koje traje duže od 10 s. Ona je povezana sa povećanjem respiratornih pokreta, najčešće paradoksalnih, a isto tako je često povezana sa desaturacijom (slika 5)

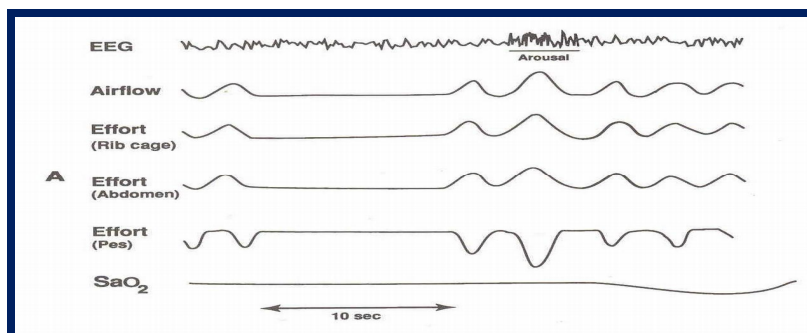
2. *Centralna apnea* – je posledica prekida centralnog nadražaja na respiratorne mišiće. Ona predstavlja smanjenje termistorskog protoka više od 90 % koje traje duže od 10 s. Respiratorni pokreti su odsutni u potpunosti i prisutan je pad SaO₂ veći od 3%. (slika 5)

3. *Mešovita apnea* – obično počinje kao centralna apnea, a nastavlja se kao opstruktivna apnea. Ona predstavlja smanjenje termistorskog protoka više od 90 % koje traje duže od 10 s. Respiratorni pokreti su odsutni u potpunosti u početku apnee, a potom se postepeno povećavaju, da bi nakon toga paradoksalno prekidali apneu. Pri svemu tome prisutan je pad SaO₂ veći od 3%.

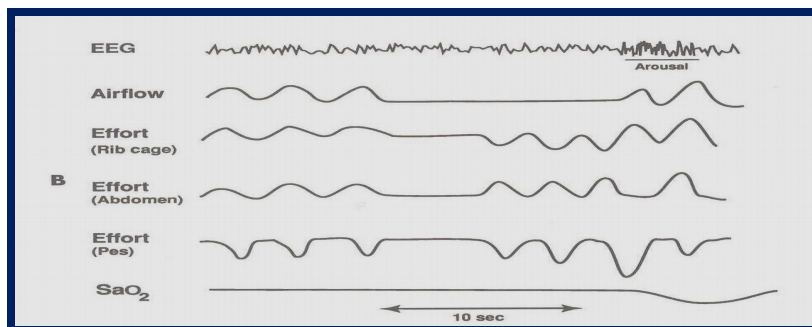
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



A) Opstruktivna apnea



B) Centralna apnea



C) Mešovita apnea

Slika 17. Tipovi apnee: opstruktivna , centralna i mešovita apnea (35).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Hipopnea je smanjenje protoka vazduha za više od 30% udruženo sa desaturacijom.

Hipopnea se klasifikuje najčešće samo kao opstruktivni događaj.

Prema AASM preporukama (*Medicare* definicija hipopnee) hipopnea je:

- smanjenje amplitude nazalnog pritiska više od 30% u trajanju od najmanje 2 udisaja;
- pad SaO₂ od najmanje 3% u odnosu na bazalnu vrednost pre nastanka respiratornog događaja ili prisutno mikrobuđenje;
- ukoliko je prisutno: hrkanje, zaravnanje nazalnog inspiratornog pritiska ili pojava paradoksalnih torakoabdominalnih pokreta koji nisu bili prisutni pre opstruktivnog događaja;

Ukoliko nijedan od navedenih nalaza nije prisutan događaj se može interpretirati kao centralna hipopnea.

Alternativna definicija hipopnee prema AASM:

- smanjenje amplitude pritiska više od 50 % u odnosu na bazalnu vrednost;
- pad SaO₂ veći od 3% ili mikrobuđenja.

Apnea/hipopnea indeks (AHI) je broj prekida disanja i/ili smanjenja ventilacije za preko 50%, dužih od 10 sekundi na jedan sat spavanja.

Desaturacija je smanjenje SaO₂ za 3% ili 4% u odnosu na bazalne vrednosti.

ODI je indeks desaturacije koji predstavlja broj desaturacija na jedan sat spavanja.

Mikrobuđenje (arousal) traje od 3-15s nakon najmanje 10 s prethodnog stabilnog sna, a pacijent ih najčešće nije svestan. Mikrobuđenje je udruženo sa apneama, hipopneama i respiratornim događajima i utiče na fragmentaciju sna. Da bi se

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

mikrobuđenje u REM fazi sna kvantifikovalo kao arousal potrebno je da postoji EMG aktivnost najmanje 1s.

Postoji tri vrste mikrobuđenja (33):

1. Mikrobuđenje vezano za respiratorne događaje (*RERA - respiratory effort -related arousal*) je sekvenca opstruktivnog respiratornog događaja koja dovodi do mikrobuđenja, ali ne zadovoljava kriterijume za apneju i hipopneju i traje najmanje 10s, a javlja se unutar 5s od opstruktivnog respiratornog događaja. Ovaj tip mikrobuđenja se meri brojem arousala na jedan sat spavanja vezanih za opstruktivne događaje.
2. Mikrobuđenje vezano za pokrete nogu – kada postoji preklapanje ova dva događaja (pokretanje nogu i mikrobuđenje) ili je prošlo <0.5s između događaja, bez obzira koji se događaj prvi desio.
3. Spontana mikrobuđenja – kada ni jedan od gore navedenih kriterijuma nije prisutan.

Buđenja (Awakenings) je buđenja koja traju duže od 15 s.

Periodični pokreti ekstremiteta tokom sna (PLMS– Periodic Limb Movements of Sleep) su periodični pokreti ekstremiteta koji mogu da variraju od malih pokreta u zglobovima i nogama, do nekontrolisanog pokretanja sva četiri ekstremiteta. Ovi pokreti, koji su češće u nogama nego u rukama traju od 0.5- 5s, a javljaju se u 1. i 2. fazi sna, sa periodičnošću svakih 5-90 sekundi. Češće se javljaju kod starije populacije i u sklopu sindroma nemirnih nogu – RLS ili kao PLMD. PLMS se dijagnostikuje kada su pokreti češći od 15/sat kod odraslih (*PLMS index*) (36).

Indeks respiratornih događaja (RDI) je broj apneja, hipopneja i RERA na jedan sat spavanja.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Snimanje parametara traje najmanje 6 sati, kako bi se izbegla varijabilnost vezana za stadijume sna i poziciju tela tokom sna.

Dijagnostički kriterijumi za OSAS su postojanje jednog od kriterijuma A ili B i obavezno kriterijum C: (13,33)

- A. prisustvo ekscesivne dnevne pospanosti;
- B. prisutna 2 ili više kriterijuma od sledećih: noćna dispnea (dahtanje, gušenje), česta buđenja, san koji ne osvežava, umor preko dana, oslabljena koncentracija;
- C. $RDI \geq 5$.

Analizom parametara, koji se svrstavaju u 4 grupe (respiratorni, neurološki, kardiološki, pomeranje tela) i ponaosob evaluiraju, utvrđuje se tip poremećaja i stepen težine poremećaja. Na osnovu AHI indeksa SA može biti blaga: (5-15 AHI), umerena: (15-30 AHI) i teška (>30 AHI).

Monitorisanje SDB može se izvoditi i u kućnim uslovima (*portable monitoring* - PM). Prednost ovog testiranja je jednostavnost i praktičnost u izvođenju testa, niska cena i bolji kvalitet sna pacijenta u realnim uslovima. Iako je testiranje PSG referentni standard za dijagnozu poremećaja disanja tokom sna dokazano je da se OSA može dijagnostikovati prenosnim sistemima za monitorisanje u definisanim uslovima. Snimak mora da sadrži minimum 4 kanala. (tabela 3). Prenosni monitoring je pouzdan ako se obavlja pod nadzorom obučenog osoblja i kod pacijenata kod kojih postoji velika verovatnoća prisustva SDB-a. Mana PM je zapis sa manje parametara i nižom rezolucijom signala, kao i neprisustvo medicinskog osoblja za slučaj uklanjanja tehničkih problema merenja (25). Pored toga pacijenti ne bi trebalo da pate od poremećaja spavanja i drugih komorbiditeta (srčana insuficijencija, moždani udar, dijabetes, opstruktivne ili restriktivne plućna bolest ili teška srčana aritmija) (37, 38). Metaanaliza koju je objavio Ross et al. (2000. godine) pokazuje prisustvo 17% lažno negativnih rezultata, a lažno pozitivnih rezultata do 31%. Sistemi sa manje kanala

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

moгу se koristiti za skrining pacijenata, ali nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze (13, 37, 39).

1.1.9. TERAPIJA POREMEĆAJA DISANJA TOKOM SPAVANJA

Princip terapije poremećaja disanja tokom spavanja je neinvazivna ventilacija, odnosno primena kontinuiranog pozitivnog pritiska (*Continuous Positive Airway Pressure-CPAP*) preko maske tokom spavanja. Oralni aplikatori su takođe preporučeni kod pojedinih grupa pacijenata koji ne mogu koristiti CPAP, prvenstveno kod blage SA. Druge terapijske opcije: gubitak telesne težine, hirurgija GDP i stimulacija hipoglosalnog nerva, preporučene su u pojedinim, tačno definisanim, slučajevima.

Higijena sna i higijenski režim života (tabela 4) treba da bude sastavni deo svakodnevnog života pacijenta, nezavisno od modaliteta terapije koji se sprovodi kod pacijenta sa dijagnostikovanom SA.

<i>Tabela 4. Higijena spavanja</i>
Pred spavanje sprovoditi rituale koji dovode do relaksacije (tuširanje, masaža, lagana šetnja)
Svakodnevno zaspivanje i buđenje u isto vreme-poštovati cirkardijalni ritam °
Izbegavati alkohol i kofein
Izbegavati teške obroke pre spavanja °
Upražnjavati bočni položaj pri spavanju
Izbegavanje gledanja televizora i čitanja u krevetu
Zabrana pušenja
Izbegavanje upotrebe sedativa
Lečiti nosnu opstrukciju i alergiju
Gubitak telesne težine dijetom i vežbanjem

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

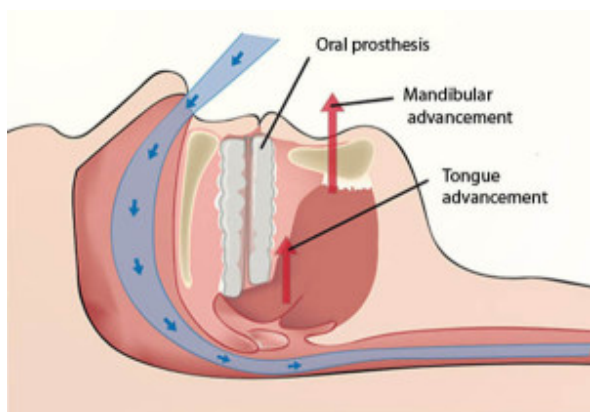
1.1.9.1. ORALNI APLIKATORI

Uloga oralnih aplikatora (OA) zasniva se na repoziciji donje vilice i/ili jezika i okolnih mekotkivnih struktura, u takav položaj da su gornji disajni putevi oslobođeni i prošireni, a sklonost istih da se tokom spavanja sužavaju i kolabiraju je ublažena (40). Interindividualne varijacije u anatomiji i funkciji objašnjavaju nepostojan klinički efekat ovog tretmana. Američka akademija za sleep medicinu je 2006. godine preporučila oralne aplikatore u terapiji blage i umerene OSA, koji nisu imali adekvatan odgovor na CPAP ili je nisu preferirali.

Utvrđen je bolji odgovor na terapiju OA ukoliko su pacijenti mlađe životne dobi, nižeg BMI, imaju prisutnu OSA u supinalnom položaju, imaju manji orofarinks, kraće meko nepce i manji obim vrata. Bolji odgovor na terapiju imaju takođe pacijenti koji imaju blagu i umerenu OSA. *Prediktori* za odgovor na terapiju OA su cefalometrijske varijable: kraće meko nepce, duža gornja vilica, smanjena udaljenost između mandibularne linije (*mandibular plane*) i hioidne kosti. Pokazalo se da pomeranje mandibule za 2 mm korelira sa poboljšanjem broja i težine desaturacija tokom noći za oko 20%. Predloženi su protokoli za titraciju OA, ali zlatni standard nije još utvrđen. Terapija OA smanjuje RDI i samim tim popravlja oksigenaciju tokom sna, fragmentaciju i strukturu sna. Jedanaest randomizovanih kontrolisanih studija je poredilo terapijski efekat OA i CPAP i u devet studija je favorizovan efekat CPAP terapije na respiratorne događaje tokom sna. OA smanjuje pospanost tokom dana, popravlja neurokognitivne funkcije i kvalitet života uopšte. Studije su pokazale da smanjuje arterijski dijastolni pritisak tokom 24 h. Neželjeni efekti terapije OA su blagi i prolaznog karaktera. Najčešći razlog za prestanak korišćenja OA je nedovoljan efekat na hrkanje. Kao neželjeni efekti prisutni su: pojačana salivacija, suvoća usta, nelagodnost u ustima i na zubima, poremećena funkcija i bol u temporomandibularnom zglobu, kraniofacijalne promene sa uticajem na okluziju i strukturu zuba. *Kontraindikacije* za primenu OA su: nedovoljan broj zuba koji bi držali

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

aplikator, periodontalni problemi i aktivna bolest temporomandibularnog zgloba. Ključnu ulogu u regrutovanju pacijenata za ovakav vid terapije imaju stomatolozi koji, na osnovu prediktivnih faktora, biraju odgovarajuću protezu, te predviđaju i dugoročno prate neželjene efekte terapije OA (40) (slika 16).

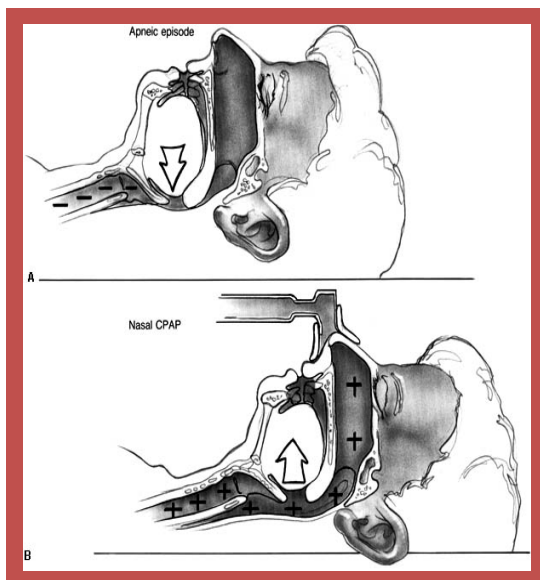


Slika 16. Funkcija oralnog aplikatora. Dostupno na: <http://tmjtreatment.com.au/treatments-for-snoring-osa/>

1.1.9.2. CPAP TERAPIJA

Uloga CPAP aprata je da neprekidno plasira ambijentalni vazduh praveći pozitivan pritisak u disajnom sistemu i na taj način sprečava kolaps zida farinksa i održava protok vazduha u pluća konstantnim (slika 17). CPAP terapija dovodi do povećanja rezidualnog volumena i bolje ventilacije alveola povećavajući alveolarni pritisak (P_{alv}), što poboljšava oksigenaciju. Pozitivni pritisak u grudnom košu smanjuje transmuralnu tenziju u miokardu i time poboljšava pražnjenje komora i popravlja minutni volumen srca (25). Od 1981. godine CPAP koji se aplicira putem nazalne maske (nCPAP) je prihvaćen kao prva linija terapije, tj. „zlatni standard“ u terapiji OSA (41). Takođe se pokazao efikasan i u terapiji mešovutih i centralnih apnea (2).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Slika 17. Primena kontinuiranog pozitivnog pritiska (25)

Neophodna je upotreba CPAP minimalno 4-5 h tokom sna (42). Studije su pokazale da je uticaj na KVB signifikantan ukoliko se CPAP koristi duže od 4h tokom spavanja. Adherenca, naročito dugoročna, se postavlja kao veoma ozbiljan problem. Studije su pokazale da je adherence veća od 60% za trogodišnju upotrebu CPAP terapije, sa prosečnom dnevnom upotrebom 5.6 ± 1.4 h (2, 42). CPAP smanjuje subjektivnu dnevnu pospanost i popravlja budnost, ali ne utiče na objektivnu pospanost tokom dana. Ne postoje validni dokazi da terapija CPAP-om popravlja kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, ali postoji signifikantan uticaj na smanjene krvnog pritiska i popravljavanje endotelne funkcije (43-46). Pored kontinuiranog pozitivnog pritiska postoje i drugi modovi ventilacije: autotitrirajući kontinuirani pozitivni pritisak (aCPAP), bilevel mod ventilacije (BPAP) i adaptivna servoventilacija (ASV). Pozitivan pritisak se može aplikovati nazalno, oralno ili oronazalno. To određuje i tip maske koja će se koristiti. Da bi se odredilo koliki je pritisak neophodan da se savlada opstrukcija GDP tj. preveniraju apnee i hipopnee, neophodno je sprovesti titraciju. Ona može biti sprovedena na dva načina: tokom cele

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

noći ili „*split-night*“ Obe se evaluiraju polisomnografski. Indikacije za njihovo izvođenje su prikazane u tabeli 5.

„*Split-night*“ titracija podrazumeva da se dijagnostika i titracija sprovede tokom iste noći.

<i>Tabela 5. Indikacije za CPAP titraciju</i>	
„SPLIT-NIGHT,, TITRACIJA	TITRACIJA TOKOM CELE NOĆI
1.Pacijenti sa AHI>40 koje traje duže od 2h	1.Pacijenti sa AI>20
2.Pacijenti sa AHI=20-40 tokom prva 2h sna, ako rizikofaktore:EDS, KVB, HTA i plućno oboljenje	2.Pacijenti sa RDI>15
3.CPAP titracija >3h	3.Pospani pacijenti sa RDI>5
4.PSG utvrđeno da CPAP kupira poremećaje tokom REM i NREM faze	

Prema preporukama AASM iz 2008. godine kriterijumi za izvođenje CPAP titracije su potpuno jednaki za oba tipa titracije (46).

- CPAP se povećava dok se ne eliminiše opstruktivni respiratorni događaj ili postigne maksimalan pritisak, koji iznosi 20 cmH₂O,
- početni pritisak treba da bude 4 cmH₂O, a može se početi i sa većim ukoliko pacijent ima veliki BMI,

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

- povećava se za 1 cmH₂O u intervalu od 5 min ukoliko postoje najmanje 2 opstruktivne apnee ili 3 hipopnee ili najmanje 5 RERA događaja ili najmanje 3 minuta glasnog hrkanja,
- snižavanje pritiska je moguće ukoliko 30 min nema opstruktivnih događaja (snižava se za 1 cmH₂O u intervalima od 10 minuta najmanje).

Auto-CPAP nije pogodan za split-night titraciju i najčešće se koristi da bi se utvrdio adekvatan pritisak koji će se plasirati preko CPAP-a kod pacijenata bez značajnih komorbiditeta.

Bilevel mod se aplikuje kada su potrebni pritisci veći od 20mmHg da bi se savladala opstrukcija u GDP ili kada dominiraju centralne apnee ili su one rezistentne na konvencionalnu terapiju.

Terapija kontinuiranim pozitivnim pritiskom je bezbedna, a neželjeni i sporedni efekti su minimalni i reverzibilnog karaktera. Kontrole pacijenata se preporučuju nakon nekoliko nedelja posle uvođenja terapije CPAP-om, a potom svakih godinu dana.

Bilevel mod ventilacije se koristi prema AASM ukoliko pacijent ne toleriše visoke vrednosti CPAP ili postoje i dalje opstruktivni događaji pri CPAP 15 mmH₂O tokom titracije. Startni pritisci iznose IPAP 8 mmH₂O i EPAP 4 mmH₂O. Maksimalan IPAP je 30 mmH₂O, a opseg ΔIPAP-EPAP iznosi 4-10 mmH₂O. Povećanje pritiska je isto kao kod CPAP. Bilevel sa ST (*spontaneous-timed*) modom i zadatom frekvencom disanja (*backup rate*) se može koristiti u terapiji centralnih apnea.

ASV je indikovana kod pacijenata sa Čejn-Štoksovim disanjem ili prisustvom centralnih apnea tokom titracije (*Complex sleep apnea*-kompleksna sleep apnea).

Oksigenoterapija se dodaje preko T-konektora ukoliko pacijent u budnom stanju ima SaO₂ ≤ 88% ili ako je tokom titracije SaO₂ ≤ 88% duže od 5 minuta, ali bez

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

prisustva opstruktivnih događaja. Započinje se sa protokom 1L/min i povećava se dok se ne postigne SaO₂ između 88-94%.

Titracija je prihvatljiva ukoliko se:

- ili smanji RDI <5 u trajanju najmanje 15 minuta, uključujući REM fazu u supinacionom položaju;
- ili smanji RDI ≤ 10 ili 50% bazalnog RDI koji mora biti <15, uključujući REM fazu u supinacionom položaju;
- ili smanji RDI ≤ 10 ili 75% bazalnog RDI.

Neželjeni efekti CPAP terapije su:

- rinofaringitis (sušenje sluznice, prevazilazi se dodavanjem ovlaživača vazduha);
- konjuktivitis (curenje vazduha u gornjem delu maske);
- ulceracije kože i abrazije (neadekvatno pozicionirana maska ili kompromitovana higijena iste);
- aerofagija, koja je jedini češći neželjeni efekat samog ventilatora, može kompromitovati adherentnost na terapiju (33).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.9.3. HIRURŠKA TERAPIJA POREMEĆAJA DISANJA TOKOM SPAVANJA

Hirurgija respiratornih poremećaja tokom spavanja obuhvata uvulopalatofaringoplastiku (UPPP-*uvulopalatopharyngoplasty*), maksilofacijalnu hirurgiju i barijatriju, a rezervisana je za pažljivo odabrane slučajeve (42).

Cilj **UPPP** je da proširi orofaringealni deo disajnog puta i parcijalno smanji kolapsibilnost tog dela disajnog puta. Uspešno izveden metod je u oko 40% slučajeva (47, 48). Neuspela intervencija je najčešće kod pacijenata sa velikim AHI. Retropalatalni kolaps je prediktor loše prognoze. Indikacije za UPPP treba da budu veoma restriktivne kod pacijenata sa umerenom SA i pretpostavljenom retropalatalnom opstrukcijom. Treba imati u vidu da UPPP povećava izlaženje vazduha preko usta i može kompromitovati primenu CPAP terapije.

Maksilofacijalna hirurgija se pokazala najefikasnijom i najuspešnijom. Maksilofacijalna osteotomija je efikasna u 86% slučajeva (49). Prediktori uspešne intervencije su mlađe životno doba, niži AHI, visok stepan pomeranja maksile i niži BMI. Kao postoperativna komplikacija se može javiti parestezija facijalnog nerva, koja je najčešće prolaznog karaktera.

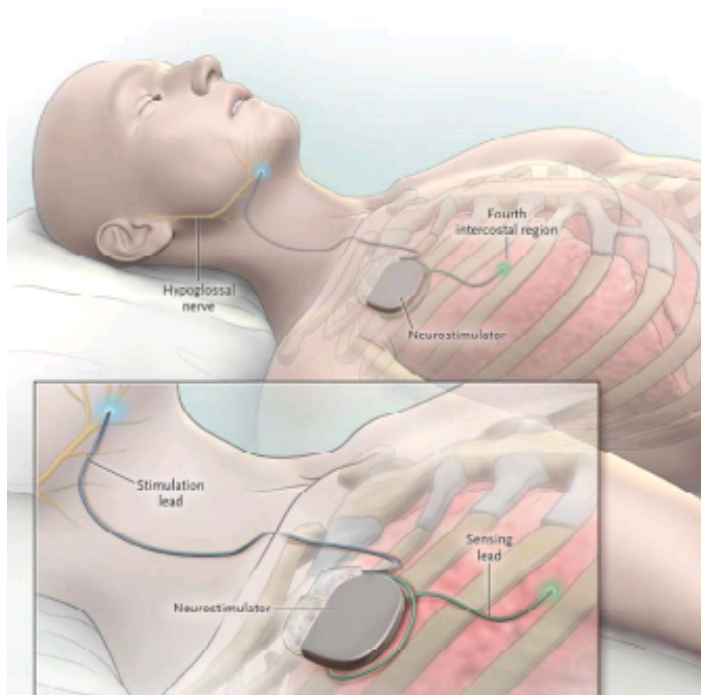
Barijatrijska hirurgija predstavlja masivno gubljenje telesne težine, a pokazala je pozitivan učinak ne samo na SA već i na metaboličke konsekvence i na komorbiditete. Barijatrijskom hirurgijom se smanjuje BMI za prosečno $17,9 \text{ kg/m}^2$, dok se AHI smanjuje za prosečno 38 respiratornih događaja tokom 1h (50). Značajan broj pacijenata će i nakon intervencije morati nastaviti da koristi CPAP. Komplikacije barijatrijske hirurgije mogu biti veoma ozbiljne. Prisustvo OSA uz duboku vensku trombozu je rizikofaktor za ozbiljnu neželjenu reakciju. Zbog toga se preporučuje

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

upotreba CPAP nakon postavljanja dijagnoze, pre planirane intervencije i neposredno postoperativno (51).

1.1.9.4. STIMULACIJA HIPOGLOSALNOG NERVA

Kako je u osnovi SA opstrukcija u DGP električna stimulacija pijedinih mišića dilatatora farinksa i njihovih nerava je u novije vreme je postala fokus istraživanja. Pokušalo se sa različitim pristupima preko površinskih elektroda, intramuskularnih elektroda i stimulacijom XII kranijalnog nerva (52). Pozitivni rezultati koji su prikazani u inicijalnim studijama, nasledile su studije koje ukazuju da je potreban jak stimulus kako bi aktivirao mišiće dilatatore i da pritom takav stimulus dovodi do fragmentacije sna (53). Poslednja istraživanja ukazuju da bi stimulacija hipoglosealnog nerva mogla biti validna terapijska opcija, a buduće studije će to utvrditi (54-58).



Slika 18. Stimulacija hipoglosealnog nerva (55).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.1.9.5. FARMAKOTERAPIJA POREMEĆAJA DISANJA TOKOM SPAVANJA

Veliki broj lekova je testiran kod pacijenata sa SA, ali sa veoma malo uspeha. Utvrđeno je da 6 lekova ima uticaj na stepen težine OSA, a dva leka popravljaju dnevne simptome. Fizostigmin, mirtazapin i paroksetin smanjuju AHI, kao i protriptilin koji je efikasan ali se ne koristi zbog značajnih antiholinergijskih neželjenih efekata (59-62). Intranazalni flutikazom se pokazao korisnim zbog smanjenja edema kod pacijenata koji su imali SA i rinitis (63). Do danas se pokazalo da lekovi imaju zapravo mali uticaj na apnee i hipopnee, te se težište pomera ka istraživanjima u pravcu lokalnog dejstva na anatomske strukture GDP preko neurona, kao što je ispitivanje blokatora specifičnih kalijumskih kanala koji se aplikuje lokalno (64).

Buduća istraživanja bi trebala da idu u pravcu kombinovane terapije OSA i komorbiditeta, tj. korišćenja CPAP terapije ili OA i farmakoterapije istovremeno.

1.1.10. SOCIOEKONOMSKI ASPEKT POREMEĆAJA DISANJA TOKOM SPAVANJA

Prisustvo SAS kod pacijenata dovodi do povećanog rizika za obolevanje od kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih, neurokognitivnih i metaboličkih poremećaja (65-67). Pacijenti sa SAS imaju povećan ne samo kardiovaskularni morbiditet, koji uključuje oboljevanje od hipertenzije, aritmije i infarkta miokarda, već i značajno povećan mortalitet (68). SAS je veoma često oboljenje koje značajno utiče na radnu sposobnost. SAS utiče na pojavu postoperativnih komplikacija, češći boravak pacijenata u jedinicama intenzivne nege, kao i na produženje hospitalizacija (69). Uočeno je da je SAS povezan sa povećanim brojem saobraćajnih nesreća i nesreća na

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

radu. U Sjedinjenim Američkim Državama je 20-30% saobraćajnih nesreća povezano sa SAS. Saobraćajne nesreće su 2-7 puta češće kod pacijenata koji boluju od SAS (70-73). Konvencionalna CPAP terapija, umerenog i teškog SAS, dovodi do značajnog smanjenja rizika za nastanak saobraćajnih nesreća SAS prepoznat kao značajan socio-ekonomski problem (71). U prethodnih dvadeset godina se SAS veoma brzo implementirao u kliničku praksu u zemljama Zapadne Evrope i Amerike, dok je u Srbiji prepoznavanje i lečenje ove bolesti prisutno svega desetak godina. Smatra se da oko 92% žena i 82 % muškaraca sa SAS nije dijagnostikovano u zemljama gde je ova grana medicine dobro razvijena i razgranata (69). Dokle god se dva najčešća simptoma SAS: hrkanje i ekscesivna dnevna pospanost smatraju uobičajenim, pacijenti neće tražiti pomoć lekara, te je potrebno olakšati trijažu pacijenata koji eventualno boluju od ove bolesti.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.2. UPITNICI U DIJAGNOSTICI POREMEĆAJA DISANJA TOKOM SPAVANJA

1.2.1. OPŠTI PREGLED UPITNIKA

„Zlatni standard“ za dijagnostiku SDB je polisomnografija koja zahteva stručan kadar i adekvatnu laboratorijsku opremu. Sa druge strane postoji veliki broj nedijagnostikovanih pacijenata, što jasno ukazuje da kapaciteti postojeće laboratorijske dijagnostike nisu dovoljni. Neophodna je skrining metoda koja bi stratifikovala pacijente na osnovu kliničkih simptoma, fizičkog pregleda i prisustva faktora rizika, na one pacijente sa visokim rizikom, kojima treba hitno uraditi PSG i uputiti ih na dalje lečenje i na one kojima PSG nije potrebna.

Prva istraživanja su išla u pravcu razvoja dijagnostičko-kliničkih modela za predikciju OSA, ali su oni bili komplikovani, zahtevali su matematičke kalkulacije i podršku softvera, dok su današnji upitnici za skrining OSA veoma jednostavni za korišćenje u rutinskoj kliničkoj praksi. U ranom otkrivanju obolelih od SAS koristi se niz upitnika: Berlinski upitnik (*Berlin Questionnaire*), Epfortova skala pospanosti (*Epworth sleepiness scale-ESS*), Upitnik američkog udruženja anesteziologa (*ASA checklist*), Apnea skor (AS), Upitnik sa četiri varijable (*Four-Variable Screening Tool*), Wisconsin-ov sleep upitnik (*Wisconsin Sleep Questionnaire*), Upitnik za poremećaje tokom sna (*Sleep Disorders Questions-SDQ*), Haraldsson-ov upitnik (*Haraldsson's questionnaire*), Sleep apnea skala upitnika za poremećaje tokom sna (*the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire - SA-SDQ*), Pitsburški upitnik (*Pittsburgh Sleep Quality Index-PSQI*), Upitnik za multivarijabilnu predikciju apnee (*Multivariable Apnea Prediction-MAP questionnaire*), G.A.S.P upitnik, Klinički skor SA (*Sleep Apnea Clinical Score-SACS*), „STOP“ upitnik (*STOP questionnaire*) i „STOP BANG“ upitnik (*STOP-BANG questionnaire*). Najčešće upotrebljavani

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

upitnici su Berlinski i Wisconsin-ov sleep upitnik, dok je za procenu dnevne pospanosti najčešće korišćena ESS. Validacija različitih upitnika je sprovedena na različitim populacionim grupama, tako na primer, validacija za Haraldsson-ov upitnik i *SA-SDQ* je sprovedena na pacijentima koji imaju SDB, dok su ASA, „STOP“ i „STOP BANG“ sprovedeni na preoperativnim pacijentima. Validacija Wisconsin-ovog sleep upitnika je sprovedena na opštoj populaciji, a validacija Berlinskog upitnika je sprovedena na tri različite populacije: opštoj populaciji, sleep pacijentima na klinikama i preoperativnim pacijentima.

Pregledom različitih varijabli koje su korišćene u upitnicima (tabela 6) uočavamo da je najsveobuhvatniji „STOP BANG“ upitnik (74).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Tabela 6. Pregled upitnika za skrining OSA prema varijablama.

Upitnik	starost	BMI	M-pol	HT A	OV	Glasno hrkanje	Apne e u snu	Pospanost , umor	Patoanato mski poremeća ji u GDP	ostalo
Berlinski				<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
STOP				<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
“STOP BANG“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
ASA		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wisconsin-ov						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
SA-SDQ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Preznojavanje u snu, pušenje
Haraldsson-ov						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Apnea skor						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Prisustvo adenoidektomije
G.A.S.P		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Senzitivnost i specifičnost pojedinih upitnika se razlikuju u zavisnosti od stepena težine OSA i prisustva simptoma SDB (tabele 7-10). Kod pacijenata koji su imali simptome SDB prevalenca OSA je bila 42-76% (AHI ili AI ili $RDI \geq 5$), dok je kod pacijenata bez SDB bila 21-69%. U prvoj grupi pacijenata senzitivnost upitnika je bila 58-81%, a specifičnost 46-80%. Najbolju senzitivnost i specifičnost ima Haraldssonov upitnik. “STOP BANG“ upitnik nije bio obuhvaćen analizom. Najveću pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) ima takođe Haraldsson-ov upitnik 92%, a najvišu negativnu prediktivnu vrednost (NPV) SA-SDQ upitnik 72% (tabela 7).

Tabela 7. Prediktivni parametri raličitih upitnika kod pacijenata sa SDB(48).

Questionnaire/Study ID	Prevalence	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
AS- Kapuniani 1988	0.51	0.59 (0.39, 0.78)	0.69 (0.48, 0.86)	0.66 (0.47, 0.85)	0.62 (0.44, 0.79)
AS w/o adenectomy	0.42	0.70 (0.50, 0.86)	0.65 (0.44, 0.83)	0.67 (0.50, 0.85)	0.68 (0.49, 0.86)
Berlin- Ahmadi 2008	0.43	0.68 (0.54, 0.80)	0.46 (0.34, 0.58)	0.48 (0.37, 0.59)	0.65 (0.52, 0.78)
Haraldsson 1991	0.76	0.81 (0.64, 0.93)	0.80 (0.44, 0.97)	0.92 (0.83, 1.00)	0.57 (0.31, 0.83)
SA-SDQ- Weatherwax 2003	0.55	0.80 (0.68, 0.88)	0.66 (0.52, 0.78)	0.74 (0.64, 0.84)	0.72 (0.60, 0.84)
Pooled estimates:	—	0.72 (0.66, 0.78) $I^2 = 23.0\%$	0.61 (0.55, 0.67) $I^2 = 43.8\%$	—	—

CI-interval poverenja, PPV- pozitivna prediktivna vrednost, NPV-negativna prediktivna vrednost I^2 – indeks heterogenosti, AS-Apnea skor upitnik

U grupi gde je ispitivana OSA kod pacijenata bez postojanja istorije o respiratornim poremećajima tokom sna, senzitivnost upitnika se kretala u razmaku 66-95%. Wisconsin-ov sleep upitnik je pokazao najveću senzitivnost, a potom Berlinski upitnik i “STOP BANG“ upitnik. Specifičnost je bila opsega 38-95%, a najbolju specifičnost je pokazao Berlinski upitnik (tabela 8). Kod pacijenata koji imaju umerenu OSA (AHI ili AI ili $RDI \geq 15$) “STOP BANG“ upitnik je pokazao najveći stepen senzitivnosti 93%, a Berlinski upitnik najveći stepen specifičnosti 97%. Kod pacijenata sa teškom OSA (AHI ili AI ili $RDI \geq 30$) takođe je “STOP BANG“ upitnik

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

pokazao najveću senzitivnost koje je bila 100%, a Berlinski upitnik najveću specifičnosti 97% (tabela 9 i 10).

Tabela 8. Prediktivni parametri raličitih upitnika kod pacijenata koji nemaju istoriju SDB (48).

Questionnaire/Study ID	Prevalence	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
ASA- Chung 2008	0.69	0.72 (0.63, 0.80)	0.38 (0.25, 0.52)	0.72 (0.64, 0.80)	0.38 (0.25, 0.51)
Berlin- Chung 2008	0.69	0.69 (0.60, 0.77)	0.56 (0.42, 0.70)	0.77 (0.69, 0.85)	0.44 (0.33, 0.56)
Berlin- Netzer 1999	0.68	0.86 (0.75, 0.93)	0.77 (0.59, 0.90)	0.88 (0.79, 0.98)	0.72 (0.54, 0.91)
Berlin- Sharma 2006a	0.60	0.85 (0.74, 0.93)	0.95 (0.84, 0.99)	0.96 (0.91, 1.00)	0.81 (0.70, 0.92)
STOP- Chung 2008	0.69	0.66 (0.56, 0.74)	0.60 (0.46, 0.73)	0.78 (0.69, 0.86)	0.44 (0.32, 0.56)
STOP-Bang- Chung 2008	0.69	0.84 (0.76, 0.90)	0.56 (0.42, 0.70)	0.81 (0.73, 0.87)	0.61 (0.46, 0.74)
Wisconsin- Sharma 2006b	0.25	0.95 (0.82, 0.99)	0.64 (0.54, 0.73)	0.46 (0.35, 0.57)	0.97 (0.93, 1.00)
Wisconsin- Young 1993	0.21	0.79 (0.71, 0.86)	0.46 (0.42, 0.51)	0.28 (0.23, 0.33)	0.89 (0.85, 0.92)
Pooled estimates:	—	0.77 (0.73, 0.80) $I^2 = 78.1\%$	0.53 (0.50, 0.57) $I^2 = 88.8\%$	—	—

CI-interval poverenja, PPV- pozitivna prediktivna vrednost, NPV-negativna prediktivna vrednost I^2 – indeks heterogenosti

Tabela 9. Prediktivni parametri raličitih upitnika kod pacijenata sa umereno teškom OSA koji nemaju istoriju SDB.

Questionnaire/Study ID	Prevalence	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
ASA- Chung 2008	0.40	0.79 (0.67, 0.87)	0.37 (0.28, 0.47)	0.42 (0.36, 0.53)	0.72 (0.60, 0.84)
Berlin- Chung 2008	0.40	0.79 (0.67, 0.87)	0.50 (0.41, 0.60)	0.50 (0.41, 0.60)	0.78 (0.68, 0.87)
Berlin- Netzer 1999	0.70	0.54 (0.41, 0.66)	0.97 (0.83, 1.00)	0.97 (0.92, 1.00)	0.48 (0.35, 0.60)
STOP- Chung 2008	0.40	0.74 (0.62, 0.84)	0.53 (0.43, 0.63)	0.51 (0.41, 0.60)	0.76 (0.64, 0.85)
STOP-Bang- Chung 2008	0.40	0.93 (0.84, 0.98)	0.43 (0.33, 0.53)	0.51 (0.42, 0.60)	0.90 (0.78, 0.96)
Wisconsin- Young 1993	0.08	0.87 (0.76, 0.95)	0.40 (0.36, 0.44)	0.11 (0.08, 0.15)	0.97 (0.95, 0.99)
Pooled estimates:	—	0.77 (0.73, 0.81) $I^2 = 85.6\%$	0.44 (0.41, 0.47) $I^2 = 84.0\%$	—	—

CI-interval poverenja, PPV- pozitivna prediktivna vrednost, NPV-negativna prediktivna vrednost I^2 – indeks heterogenosti,

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Tabela 10. Prediktivni parametri raličitih upitnika kod pacijenata sa teškom OSA koji nemaju istoriju SDB(74).

Questionnaire/Study ID	Prevalence	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	PPV (95%CI)	NPV (95%CI)
ASA- Chung 2008	0.22	0.87 (0.73, 0.96)	0.36 (0.28, 0.45)	0.27 (0.19, 0.35)	0.90 (0.83, 0.98)
Berlin- Chung 2008	0.22	0.87 (0.73, 0.96)	0.46 (0.38, 0.55)	0.31 (0.22, 0.40)	0.92 (0.86, 0.98)
Berlin- Netzer 1999	0.69	0.17 (0.09, 0.28)	0.97 (0.83, 1.00)	0.92 (0.77, 1.00)	0.34 (0.24, 0.44)
STOP- Chung 2008	0.22	0.79 (0.64, 0.91)	0.49 (0.40, 0.57)	0.30 (0.21, 0.40)	0.89 (0.80, 0.95)
STOP-Bang- Chung 2008	0.22	1.00 (0.91, 1.00)	0.37 (0.29, 0.46)	0.31 (0.23, 0.39)	1.00 (0.93, 1.00)
Pooled estimates:	—	0.67 (0.60, 0.73) $I^2 = 96.8\%$	0.45 (0.41, 0.49) $I^2 = 91.9\%$	—	—

CI-interval poverenja, PPV- pozitivna prediktivna vrednost, NPV-negativna prediktivna vrednost I^2 – indeks heterogenosti,

Idealan upitnik bi trebao da zadovolji tri osnovne karakteristike:

1. izvodljivost □ prema proceni lekara i pacijenta upitnik treba da bude jednostavan i razumljiv za korišćenje,
2. tačnost □ treba do postoji validacija koja potvrđuje da su parametri tačni,
3. mogućnost generalizovanja □ validni rezultati treba da se ostvare i kada se upitnik sprovodi u različitim ciljnim populacijama.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.2.2. EPFORTOVA SKALA POSPANOSTI

Epfortova skala pospanosti (*Epworth sleepiness scale-ESS*) je najčešće korišćen upitnik za merenje dnevne pospanosti u skriningu i evaluaciji SAS i drugih poremećaja spavanja. Validaciju upitnika je uradio Johns MV 1991. godine. Upitnik se sastoji od 8 pitanja kojima se određuje stepen pospanosti u određenim životnim situacijama, gde se od pacijenta traži da stepenuje mogućnost zaspivanja u svakoj opisanoj situaciji bodovima od 0 do 3. Raspon bodova je od 0-24, pri čemu je granica (*cutt of*) iznad 10 i ukazuje na postojanje prekomerne dnevne pospanosti. ESS je široko rasprostranjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi i istraživačkim protokolima zbog svoje jednostavnosti, visoke pouzdanosti i interne konzistencije. ESS je originalno kreirana za englesko govorno područje i prevedena je na mnoge jezike sveta. Njena pouzdanost i validnost je dokazana, što je bilo neophodno zbog mogućih kulturoloških, socijalnih i lingvističkih faktora (75-95).

ESS su modifikovali za vozače i nevozače u peruanskoj populaciji. Prema ESS afroamerikanci imaju veći stepen dnevne pospanosti u odnosu na pripadnike bele populacije. Kod starijih osoba, kako muškaraca tako i žena, cirkardijalni ritam i arhitektonika sna se menja. Urađena je i validacija ESS i Pitsburškog upitnika (*Pittsburgh Sleep Quality Index-PSQI*) kod starijih osoba i utvrđena je zadovoljavajuća pouzdanost interne konzistencije i validnosti oba upitnika (96, 97).

Validacija i prevođenje ESS na srpski jezik je urađena 2010. godine na Institutu za plućne bolesti Vojvodine (86). Dosadašnja literatura pokazuje da ESS ima nisku senzitivnost i specifičnost u opštoj populaciji, a ukoliko se uzme u obzir "cut off" 9 i više, postoji visoka senzitivnost, a niska specifičnost testa (76-95). Rezultati ESS su posledica subjektivne percepcije jednog simptoma karakterističnog za SAS. Neophodno je kombinovati ESS sa objektivnim parametrima i metodama pri dijagnostikovanju i praćenju pacijenata sa SAS

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

1.2.3. "STOP BANG" UPITNIK

"STOP BANG" upitnik je bodovni sistem koji se koristi u ranoj dijagnostici opstruktivnog SAS, a konstruisan je za brzu trijažu preoperativnih pacijenata. Nastao je iz „STOP“ upitnika koji predstavlja skraćenu verziju Berlinskog upitnika. Validaciju „STOP“ upitnika je sproveda Chung F. 2008.g. kod preoperativnih pacijenata (98,99). Senzitivnost je iznosila 65.6%, 74.3% i 79.3 % kod pacijenata sa lakom, umerenom i teškom OSA. Da bi se senzitivnost popravila upitnik je proširen za 4 kliničke karakteristike, tako da se "STOP BANG" upitnik stoji od 8 jednostavnih pitanja i počinje sa akronimom "STOP BANG" (Snoring-hrkanje, Tired-umor, Observed-posmatranje; odnosi se na prestanak disanja, Pressure blood- arterijski pritisak, BMI- indeks telesne mase, Age- godine, Neck circumference- obim vrata, Gender-pol) (slika 19).

S noring	-hrkanje
T ired	-umor
O bserved	-posmatranje
P ressure blood	- arterijski pritisak
B MI	
A ge	- godine
N eck circumference	- obim vrata
G ender	- pol

Slika.19- Akronim "STOP BANG" upitnika.

Ispitanik odgovara na prvi deo upitnika (STOP), a dugi deo (BANG) tehničar popunjava iz istorije bolesti ili fizičkog pregleda ispitanika. Bodovanje je zasnovano na *da/ne* odgovorima, pri čemu se "da" obeležava sa 1, a "ne" sa 0. Raspon bodova je

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

0-8, a granična vrednost je ≥ 3 . Test ima visoku senzitivnost u detekciji lakog (83.6%), umerenog (92.9%) i teškog (100%) SAS, dok mu je specifičnost niska zbog velikog broja lažno pozitivnih rezultata (69). Validaciju upitnika sprovela je Chung F. kod pacijenata u toku preoperativne priprema za barijatrijsku intervenciju i objavila je 2008. godine (98). Dokazana je povezanost BMI, obima vrata, povišenog pritiska i konfiguracije ždrela sa oboljevanjem od SAS (99). Najveći broj studija koji je evaluirao i koristio "STOP BANG" upitnik je u početku sproveden na populaciji preoperativnih pacijenata za barijatrijsku hirurgiju. U novije vreme se koristi i kod osoba sa sumnjom na postojanje SAS (74). Utvrđeno je da ima veliku senzitivnost u identifikaciji pacijenata sa umerenom i teškom OSA u poređenju sa drugima upitnicima koji se koriste za rano otkrivanje SAS. Pokazao se veoma koristan za određivanje stepena težine OSA, kao i u trijaži, dijagnostici i evaluaciji pacijenata sa SAS (99, 69, 74, 100). Značajna je i njegova prediktivna uloga u odnosu na povećan rizik za nastanak postoperativnih komplikacije kod pacijenata koji imaju visok "STOP BANG" skor. Slične rezultate pokazao je i ASA upitnik (74, 101, 102). Upotreba upitnika kod nas je u samom začetku, stoga je potrebno prevesti upitnik i uraditi validaciju. Imajući u vidu incidencu bolesti u opštoj populaciji (2-26%), zatim podatak da je veliki broj pacijenata nedijagnostikovani, povezanost sa povećanim oboljevanjem od KVB, nameće se potreba za unapređenjem skrining procedure. Potrebno je pronaći kombinaciju dovoljno jeftine, pouzdane i sveobuhvatne skrining metode. Kombinovanje oba upitnika, omogućuje subjektivnu (ESS), ali i objektivnu ("STOP BANG" upitnik) evaluaciju pacijenata u cilju prepoznavanja ove bolesti. Na taj način će se značajno ubrzati trijaža i dijagnostika pacijenata (69, 74, 99, 100).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj ove studije jeste da se uradi validacija i prevođenje "STOP BANG" upitnika sa engleskog na srpski jezik i utvrdi njegova specifičnost i senzitivnost u odnosu na vrednosti AHI indeksa kod odraslih ispitanika prilikom dijagnostikovanja SAS.

Sekundarni cilj je da se utvrdi senzitivnost i specifičnost oba upitnika zajedno, "STOP BANG" upitnika i ESS, naspram AHI indeksa kod odraslih ispitanika prilikom dijagnostikovanja SAS i ispita korelacija sa stepenom težine SAS.

Hipoteze:

1. Moguće je sprovesti validaciju i prevođenje "STOP BANG" upitnika na srpski jezik.
2. "STOP BANG" upitnik ima visoku senzitivnost i specifičnost kod pacijenata sa SAS.
3. Oba upitnika zajedno, "STOP BANG" upitnik i ESS, imaju visoku senzitivnost i specifičnost kod pacijenata sa SAS i dobro koreliraju sa stepenom težine SAS.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

MATERIJAL I METODE

2.1. PREVOĐENJE “STOP BANG“ UPITNIKA NA SRPSKI JEZIK

“STOP BANG“ upitnik su sa engleskog na srpski jezik prevela dva lekara pulmologa, zatim je upitnik pročitano i popunilo deset ispitanika, kako bi proverili razumljivost upitnika. Potom je profesionalni prevodilac ponovo preveo upitnik na engleski jezik i uporedio ga sa originalnom verzijom, od koje se nije razlikovao. Nakon toga, od nosioca autorskih prava “STOP BANG“ upitnika, dr Frances Chung, dobijena saglasnost da se upitnik prevede i koristi na srpskom jeziku.

2.2. MESTO ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je u potpunosti sprovedeno u Centru za patofiziologiju disanja sa medicinom sna Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija tokom 2013. i 2014. godine.

2.3. NAČIN IZBORA VELIČINE I KONTRUKCIJE UZORKA

Studija je bila delom retrospektivnog, a delom prospektivnog karaktera i uključila je pacijente starije od 18 godina, koji su upućeni u Centar za patofiziologiju disanja sa medicinom sna na konsultativni pregled, a kojima je postavljena indikacija za izvođenje polisomnografije.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su ispunjavali pacijenti koji su:

- upućeni radi reevaluacije i kontrolne polisomnografije

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

- pacijenti sa poremećajima spavanja iz grupe parasomnija i insomnija i/ili neuroloških oboljenja.

Kriterijum za neuključivanje u studiju je:

- neprihvatanje saradnje.

Svi bolesnici koji su odlučili da učestvuju u studiji su informisani o proceduri i svi su potpisali informisani pristanak. Svi bolesnici uključeni u studiju morali su ispunjavati kriterijume za uključivanje, a nisu imali ni jedan kriterijum za isključenje.

Studijsku grupa se sastoji od 102 ispitanika koji su popunjavali oba upitnika, a potom je svima urađena polisomnografija.

Testiranje „STOP BANG“ upitnikom, kao i retest nakon mesec dana uradilo je 30 ispitanika.

2.4. PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

1. Inicijalno su kod svih ispitanika zabeleženi antropometrijski podaci: pol, starost, telesna visina i telesna težina. Ovi podaci su neophodni za popunjavanje „STOP BANG“ upitnika.

2. Kod svih ispitanika su izmereni sledeći klinički parametri: arterijski pritisak i obim vrata. Ovi klinički parametri su takođe neophodni za popunjavanje „STOP BANG“ upitnika.

3. Svi ispitanici su samostalno popunili ESS i prvi deo „STOP BANG“ upitnika koji ispitanik popunjava sam, dok je drugi deo („BANG“) popunio medicinski tehničar.

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom
spavanja**

EPFORTOVA SKALA POSPANOSTI

Ime i prezime: _____ Datum rođenja: _____

Koristite sledeću skalu da najpodesnije ocenite Vaše ponašanje u izvesnim dnevnim situacijama. Ponovite testiranje ako niste sigurni u preciznost odgovora.

0 = nikad ne zadremam niti zaspim

1 = mala mogućnost da zadremam ili zaspim

2 = umerena mogućnost da zadremam ili zaspim

3 = velika mogućnost da zadremam ili zaspim

Situacija mogućnost da se zadrema ili zaspim

1. sedenje i čitanje _____
2. gledanje televizora _____
3. pasivno sedenje na javnom mestu (predavnja ili sastanci) _____
4. prevoženje (putnik) u vozilu duže od sat vremena _____
5. opružiti se poslepodne na krevet _____
6. opušteno sedeti i pričati sa nekim _____
7. sedeti mirno nakon ručka (bez alkohola) _____
8. čekati u saobraćaju više minuta kao vozač _____

Totalni skor (zbir) _____

Datum analize: _____ Potpis pacijenta: _____

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

“STOP BANG“ Questionnaire

Height _____ inches/cm Weight _____ lb/kg

Age _____ Male/Female

BMI _____

Collar size of shirt: S, M, L, XL, or _____ inches/cm Neck circumference* _____ cm

1. Snoring

Do you snore loudly (louder than talking or loud enough to be heard through closed doors)?

Yes

No

2. Tired

Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during daytime?

Yes

No

3. Observed

Has anyone observed you stop breathing during your sleep?

Yes

No

4. Blood pressure

Do you have or are you being treated for high blood pressure?

Yes

No

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

5. BMI

Yes

BMI more than 35 kg/m²?

No

6. Age

Yes

Age over 50 yr old?

No

7. Neck circumference

Yes

Neck circumference greater than 40 cm?

No

8. Gender

Yes

Gender male?

No

High risk of OSA: answering yes to three or more items

Low risk of OSA: answering yes to less than three items

Adapted from:

STOP Questionnaire, A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea

Frances Chung, F.R.C.P.C.,* Balaji Yegneswaran, M.B.B.S.,† Pu Liao, M.D.,‡ Sharon A. Chung, Ph.D.,§
Santhira Vairavanathan, M.B.B.S.,_ Sazzadul Islam, M.Sc.,_ Ali Khajehdehi, M.D.,† Colin M. Shapiro,
F.R.C.P.C.#

Anesthesiology 2008; 108:812–21 Copyright © 2008, the American Society of Anesthesiologists, Inc.
Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

4. Svim ispitanicima je urađena polisomnografija u *Centru za patofiziologiju disanja sa medicinom sna* Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Polisomnografija je rađena standardizovanom procedurom na aparatu SomnoStarPro v7, Viasys Healthcare (slika 20), koja podrazumeva snimanje i analizu: elektroencefalograma, elektrookulograma, elektromiograma, elektrokardiograma, pokretanja abdomena, pokretanje grudnog koša, pokretanje ekstremiteta, praćenje saturacije kiseonika u krvi, snimanje hrkanja i snimanje pozicija tela, uz video nadzor (slika 21).



Slika 20. SomnoStarPro v7, Viasys Healthcare, polisomnografski aparat na kome je urađeno ispitivanje.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



*Cefalo pro i Yoke box
(pojačivač signala sa konektorom elektroda)*



Materijal i oprema za PSG

Slika 21. Delovi aparata SomnoStarPro v7, Viasys Healthcare

Analizirani su sledeći parametri koji utiču na izračunavanje i tumačenje AHI indeksa, određivanje stepena težine i tipa SAS.

- vreme trajanja sna (u minutima), efikasnost sna (u procentima), latenca sna (u minutima), trajanje REM i NREM faze sna (u procentima), prisustvo sporotalasnog spavanja (u procentima),
- AHI indeks ukupni, kao i AHI u REM i AHI u NREM fazi sna,
- opseg saturacije tokom sna, srednja vrednost saturacije,
- opseg pulsa i srednja vrednost pulsa tokom sna.

Na osnovi izračunatog AHI indeksa klasifikovan je stepen težine bolesti: blag, ukoliko je AHI bio 5-15, umeren AHI =15-30 i težak, kada je AHI>30. Na osnovu zastupljenosti tipa apnee/hipopneee određen je tip poremećaja: opstruktivni, centralni i mešoviti tip.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

2.5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prikupljeni podaci su verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno kreiranu bazu podataka. Tokom unosa vršena je dodatna validacija (logička kontrola) prikupljenih podataka. Statistička obrada se vršila uz pomoć programa SPSS ver. 13.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata:

-apsolutni brojevi, relativni brojevi, aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD), opseg vrednosti, medijana i IQR (opseg 25%-75%).

Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata je korišćen:

-Studentov t - test, Mann Whitney U test, c2 test.

Za test-retest analizu je korišćen upareni t-test. U analizi senzitivnosti i specifičnosti se koristila ROC metoda. Povezanost vrednosti skala je testirana korelacionom analizom. Za sve testove su navedeni nivoi statističke značajnosti (p vrednosti). Obrađeni podaci su prezentovani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

3. REZULTATI

3.1. OPŠTA STATISTIKA

Na osnovu anketnih upitnika i podataka sa polisomnografije prikupljeni su podaci za ukupno 102 ispitanika. Bilo je više muškaraca nego žena (69,6% : 30,4%). Prosečna starost ispitanika je bila 50,1±13,8 godine (opseg 20-78 godina). Žene su bile statistički značajno starije ($p= 0,028$) u odnosu na muškarce (54,6±11,0 : 48,11±14,5 godina) (tabela 11).

Tabela 11. Demografski podaci o ispitanicima

Pol	muškarci	71 (69,6%)
	žene	31 (30,4%)
Starost	prosek (SD)	50,1 godina (13,8)
	min-max	20 - 78

Prosečna visina ispitanika je bila 176 cm, prosečna težina 92,7 kg, a prosečan indeks telesne mase (ITM) je bio 30,3 kg/m². Prosečan sistolni pritisak je bio 129, a diastolni 83 mmHg. Prosečan obim vrata je bio 40 cm (opseg 32-53 cm) i 51% ispitanika je imao debeo vrat (>40 cm) (tabela 12). Muškarci su statistički značajno češće ($p= 0,002$) imali debeo vrat (muškarci 62% : žene 26%).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 12. Prosečne vrednosti parametara ispitanika

<i>Parametar</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
<i>TV (cm)</i>	176	9,5	155	205
<i>TT (kg)</i>	93,7	20,1	53	175
<i>ITM (kg/m²)</i>	30,3	6,0	20,2	52,8
<i>TA sistolni (mmHg)</i>	129	14	90	160
<i>TA diastolni (mmHg)</i>	83	8,7	60	105
<i>Obim vrata (cm)</i>	40,0	4,4	32	53

Polisomnografskim ispitivanjem je dobijeno da je prosečna dužina sna bila 7.0 sati (opseg 3,1- 9,15). Prosečna efikasnost sna je bila 77,1% (opseg 42-97), a latenca sna 35,2 (opseg 0 - 129; medijana 28,8; IQR 17 - 47). Prosečno vreme REM sna je bilo 91,6 minuta (opseg 14 - 215; medijana 93; IQR 62-118). Prosečan procenat REM sna je bio 20% (opseg 3 - 43; medijana 20; IQR 12-26). Prosečno vreme sporotalasnog sna je bilo 55,7 minuta (opseg 0 - 154; medijana 54; IQR 22-78). Prosečan procenat sporotalasnog sna je bio 12,2% (opseg 3 - 33; medijana 11,4; IQR 5,8-11,4) (tabela 13).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 13. Prosečne vrednosti parametara polisomnografije

<i>Parametar</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>medijana</i>	<i>IQR</i>
<i>dužina sna (sati)</i>	7,0	1,11	3,16	9,15	7,1	6,4 - 7,9
<i>efikasnost sna</i>	77,1	10,2	42	97	78	69 - 84
<i>latenca sna</i>	35,2	25,6	0	129	28,8	17 - 47
<i>REM (min)</i>	91,6	40,1	14	215	93	62 - 118
<i>REM (%)</i>	20,0	9,6	3	43	20	12 - 26
<i>sporotalasno (min)</i>	55,7	37,7	0	154	54	22 - 78
<i>sporotalasno (%)</i>	12,2	8,2	0	33	11,4	5,8 - 11,4

Polisomnografskim ispitivanjem je dobijeno da je prosečna vrednost AHI u REM fazi sna bila 27,4 sati (opseg 0,0 - 110,3; medijana 20,6; IQR 3,7 - 43,2), a prosečna vrednost AHI u NREM fazi sna je bila 24,7 (opseg 0,0 - 103,9; medijana 13,9; IQR 3,52 - 70,3). Prosečna vrednost AHI ops je bila 20,6 (opseg 0 - 97,6; medijana 14,8; IQR 2,82 - 57,7), a prosečno vrednost AHI cent je bila 2,58 (opseg 0 - 36,9; medijana 0,68; IQR 0,15 - 6,34). Prosečna vrednost AI ops sna je bila 8,27 (opseg 0 - 48,8; medijana 2,72; IQR 0,3-26,7), a prosečna vrednost HI ops sna je bila 11,8 (opseg 0 - 79,4; medijana 6,75; IQR 1,71-28,4). Prosečna vrednost AI cent sna je bila 1,60 (opseg 0 - 37,0; medijana 0,300; IQR 0,0-3,92), a prosečna vrednost HI cent sna je bila 0,91 (opseg 0 - 14,2; medijana 0,150; IQR 0,0-2,29) (tabela 14).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 14. Prosečne vrednosti parametara polisomnografije

<i>Parametar</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>medijana</i>	<i>IQR</i>
<i>AHI REM</i>	27,4	26,7	0,0	110,3	20,6	3,7-43,2
<i>AHI NREM</i>	24,7	27,1	0,0	103,9	13,9	3,52-70,3
<i>AHI OPS</i>	20,6	22,0	0,0	97,6	14,8	2,82-57,7
<i>AHI cent</i>	2,58	5,58	0,0	36,9	0,68	0,15-6,34
<i>AI ops</i>	8,27	12,2	0,0	48,8	2,72	0,30-26,7
<i>HI ops</i>	11,8	13,6	0,0	79,4	6,75	1,71-28,4
<i>AI cent</i>	1,60	4,37	0,0	37,0	0,300	0,0-3,92
<i>HI cent</i>	0,91	2,06	0,0	14,2	0,150	0,0-2,29

Polisomnografskim ispitivanjem je dobijeno da je prosečna minimalna vrednost SaO₂ bila 80,8±10,5% (opseg 41 - 94), prosečna maksimalna vrednost SaO₂ je bila 97,0±2,2% (opseg 87 - 99), dok je prosečna srednja vrednost SaO₂ je bila 91,5±5,19% (opseg 69 - 98). Prosečan procenat SaO₂ manje od 88% je bio 24,1% (opseg 0 - 100; medijana 6,4; IQR 0,30 - 31,3). Prosečna vrednost minimalnog pulsa je bila 51,9±7,50 (opseg 33 - 75), prosečna vrednost maksimalnog pulsa je bila 101,2±17,7 (opseg 56 - 180), a prosečna vrednost srednjeg pulsa je bila 67,7±9,95 (opseg 36 - 91) (tabela 15).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 15. Prosečne vrednosti parametara polisomnografije

<i>Parametar</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>medijana</i>	<i>IQR</i>
<i>SaO₂ min</i>	80,8	10,5	41	94	83	76,8-88,0
<i>SaO₂ max</i>	97,0	2,20	87	99	98	96,0-98,0
<i>SaO₂ srednja</i>	91,5	5,19	69	98	93	90,8-95,0
<i>SaO₂ < 88%</i>	24,1	33,5	0,0	100	6,4	0,30-31,3
<i>Puls - min (otk/min)</i>	51,9	7,50	33	75	51	48-55,2
<i>Puls - max (otk/min)</i>	101,2	17,7	56	180	100	90-110
<i>Puls - srednji (otk/min)</i>	67,7	9,95	36	91	68	61-74

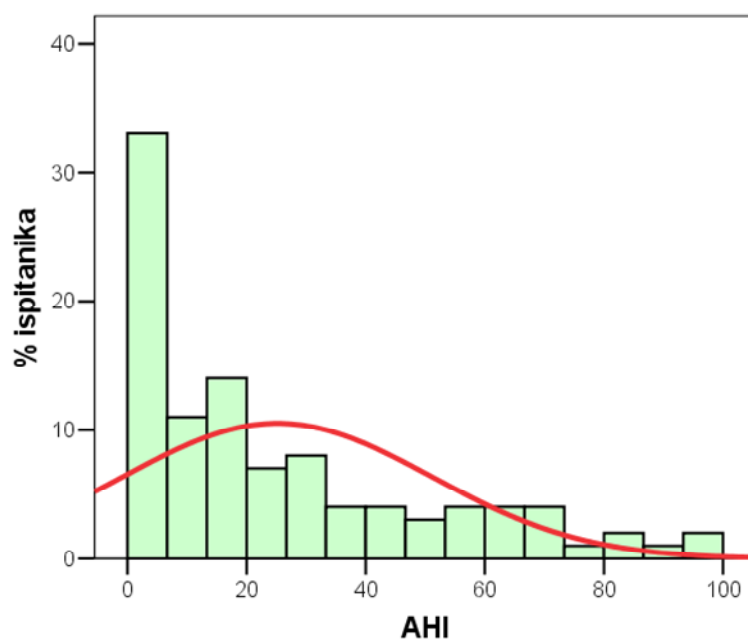
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

3.2. AHI skor

Prosečna vrednost AHI skora je bila 25,1 (opseg 0,1 - 98,5; medijana 16,4; IQR 3,6 - 68,0). Distribucija AHI skora nema normalnu raspodelu i dominantni su skorovi blizu vrednosti 0 (tabela 16 i grafikon 1).

Tabela 16. Prosečne vrednosti AHI

<i>Parametar</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>medijana</i>	<i>IQR</i>
<i>AHI</i>	25,1	25,8	0,1	98,5	16,4	3,8-68,0



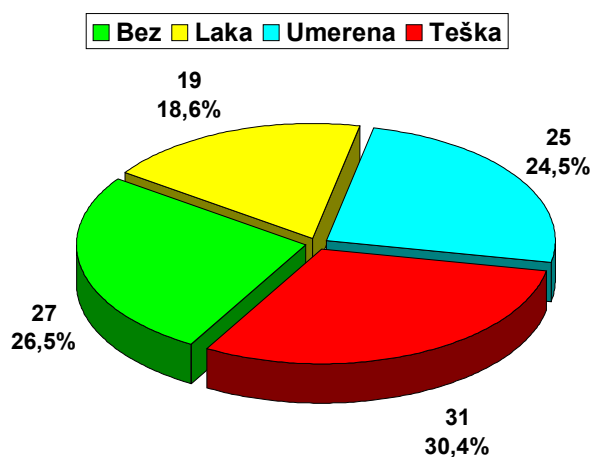
Grafikon 1. Distribucija AHI skora

Na osnovu polisomnografskih ispitivanja na 102 ispitanika utvrđen je stepen sleep apnea sindroma: 27 ispitanika (26,5%) nema SAS, laku SAS ima 19 ispitanika

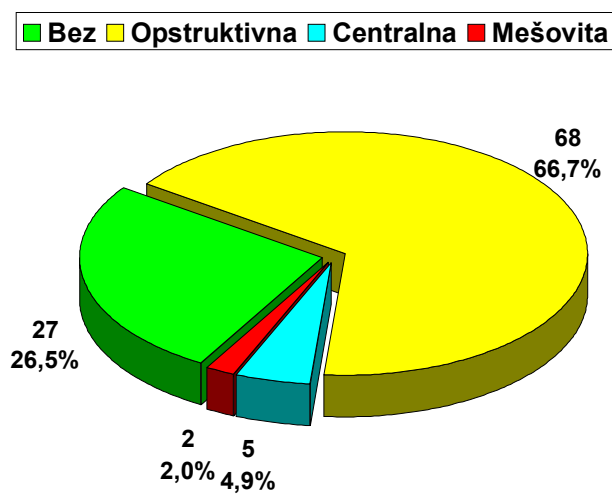
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

(18,6%), umerenu SAS je imalo 25 ispitanika (24,5%) i tešku SAS 31 ispitanik (30,4%) (grafikon 2).

Najčešći tip SAS je opstruktivna (66,7%), zatim centralna (4,9%) i mešovita (2%) (grafikon 3).



Grafikon 2. Stepen težine sleep apnea sindroma (SAS)



Grafikon 3. Tip sleep apnea sindroma (SAS)

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Najčešći tip i stepen apnee u posmatranoj grupi ispitanika je bila teška opstruktivna (27 - 26,5%) i umerena opstruktivna (24 - 23,5%) (tabela 17).

Tabela 17. Tip i stepen težine sleep apnee sindroma (SAS)

Tip SAS	Stepen težine SAS			
	<i>nema</i>	<i>laka</i>	<i>umerena</i>	<i>teška</i>
<i>nema</i>	27	0	0	0
<i>opstruktivna</i>	0	17	24	27
<i>centralna</i>	0	1	1	3
<i>mešovita</i>	0	1	0	1

Broj ispitanika sa AHI skorom većim od 5, tj. oni koji imaju SAS iznosio je 75 ispitanika - 73,5%. Među ispitanicima mladim od 65 godina 73,3% ima SAS, a kod ispitanika starijih od 65 godina 75,0% ima SAS. U odnosu na starost ispitanika nema statistički značajne razlike ($p= 1,000$) u pojavi SAS (tabela 18).

Tabela 18. Procenat ispitanika sa SAS (AHI > 5) u odnosu na starost ($p= 1,000$)

Grupe ispitanika	AHI < 5 (%)		AHI > 5 (%)	
<i>Mlađi od 65 godina</i>	24	26,7	66	73,3
<i>Stariji od 65 godina</i>	3	25,0	9	75,0
<i>Ukupno</i>	27	26,5	75	73,5

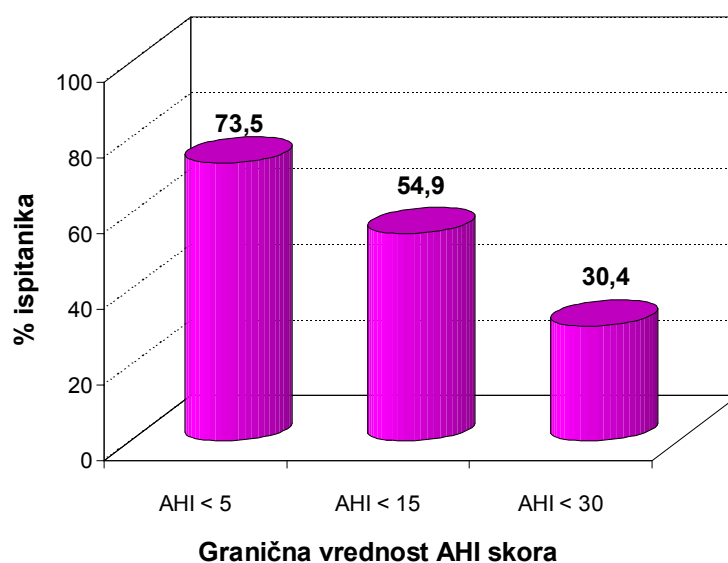
Među ženama ima 74,2% sa SAS, a kod muškaraca 73,2% ima SAS. U odnosu na pol ispitanika nema statistički značajne razlike ($p= 1,000$) u pojavi SAS (tabela 19).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 19. Procenat ispitanika sa SAS (AHI > 5) u odnosu na pol (p= 1,000)

<i>Grupe ispitanika</i>	<i>AHI < 5 (%)</i>	<i>AHI > 5 (%)</i>
<i>Žene</i>	8 25,8	23 74,2
<i>Muškarci</i>	19 26,8	52 73,2
<i>Ukupno</i>	27 26,5	75 73,5

Sa AHI skorom većim od 5 je bilo 73,5% ispitanika. Ako je granica AHI skora pomeri na 15 tada je 54,9% ispitanika preko ove granice, a ako se AHI granica pomeri na 30 tada je 30,4% ispitanika ima AHI veći od ove vrednosti (grafikon 4).



Grafikon 4. Procenat ispitanika sa vrednostima AHI skora većim od 5, 15, 30.

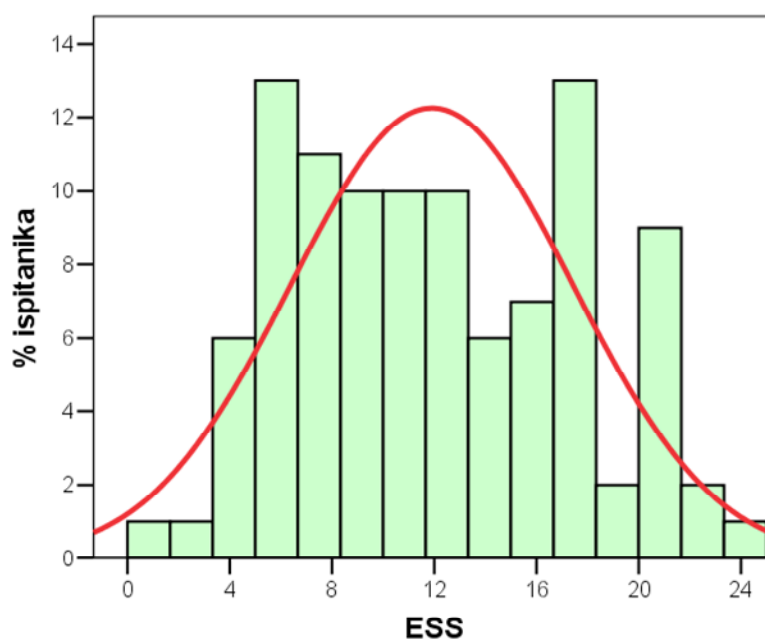
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

3.3. ESS upitnik

Prosečna vrednost ESS skora je bila $11,9 \pm 5,5$ (opseg 1 - 24; medijana 11; IQR 7 - 17). Distribucija ESS skora nema normalnu raspodelu jer su skorovi skoro ravnomerno distribuirani u opsegu od 5 do 17, pa su u daljoj analizi korišćeni neparametarski testovi (tabela 20 i grafikon 5).

Tabela 20. Prosečne vrednosti ESS

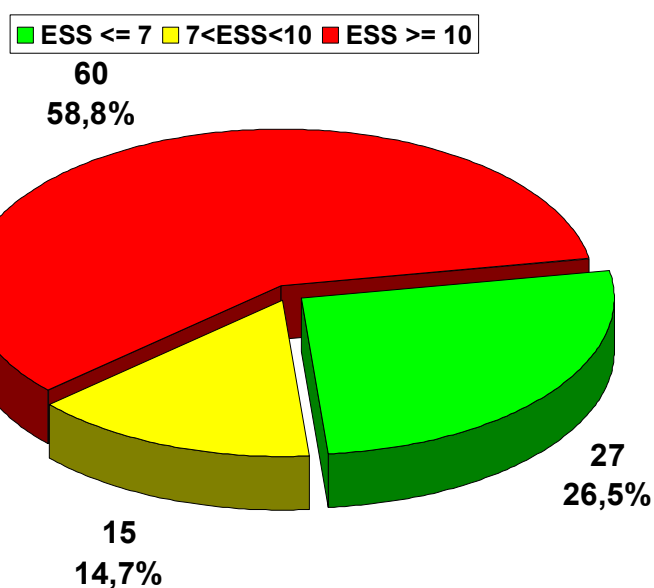
<i>Parametar</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>medijana</i>	<i>IQR</i>
ESS	11,9	5,5	1	24	11	7-17



Grafikon 5. Distribucija ESS skora

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

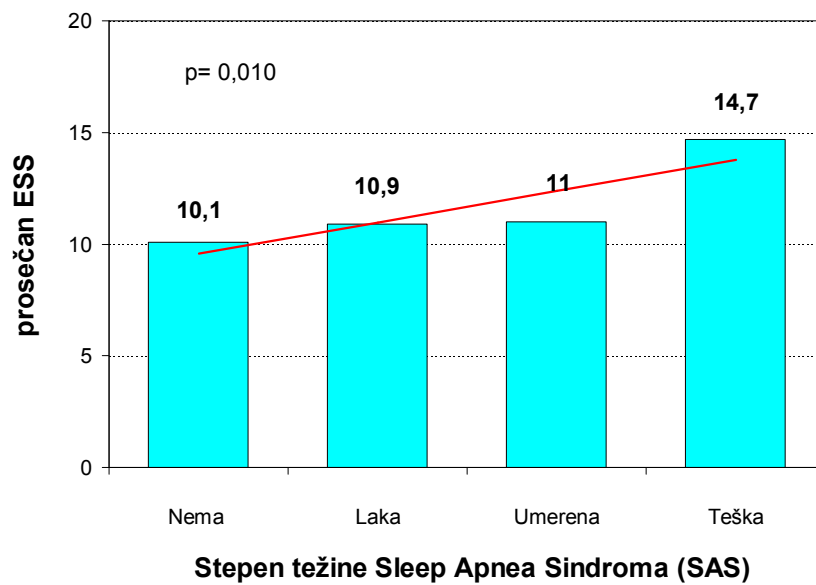
Blaga pospanost ($ESS \leq 8$) je registrovana kod 27 ispitanika (26,5%), umerena pospanost ($7 < ESS < 10$) kod 15 ispitanika (14,7%) i izražena pospanost ($ESS \geq 10$) kod 60 ispitanika (58,8%) (grafikon 6).



Grafikon 6. Grupe ispitanika prema vrednostima ESS

Prosečna vrednosti ESS se u odnosu na stepen težine SAS statistički značajno razlikuju ($p = 0,010$ - Kruskal Wallis Test), jer je kod teške SAS prosečna vrednost ESS 14,7 dok je kod ostalih grupa podjednaka (bez SAS 10,1; laka SAS 10,9; umerena SAS 11,0) (grafikon 7).

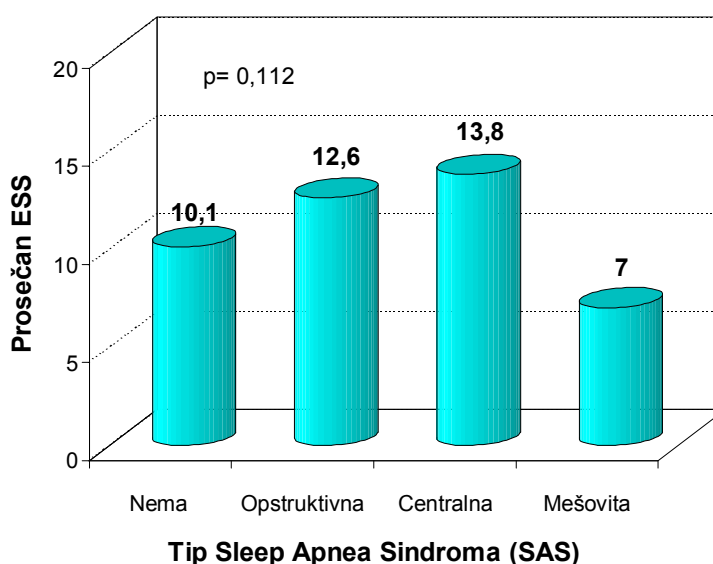
**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**



Grafikon 7. Prosečne vrednosti ESS u odnosu na stepen težine SAS

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

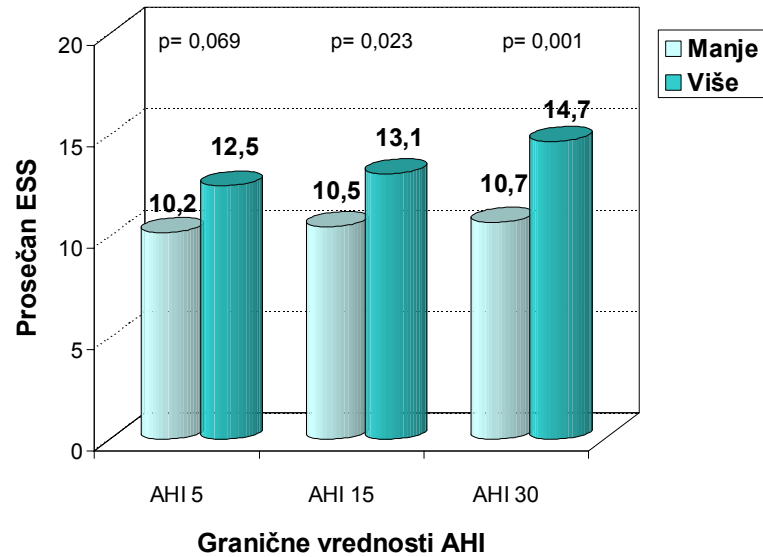
Prosečna vrednosti ESS se u odnosu na tip SAS statistički značajno ne razlikuju ($p=0,123$ Kruskal Wallis Test), jer su pojedine grupe izuzetno male. Prosečna vrednost ESS je najveća kod centralnog tipa SAS (13,8), kod opstruktivnog tipa je nešto manja (12,6), kod mešovitog tipa je 7, a kod ispitanika bez SAS je 10,1 (grafikon 8).



Grafikon 8. Prosečne vrednosti ESS u odnosu na tip SAS

Posebno su analizirane prosečne vrednosti ESS za različite granične vrednosti AHI (5, 15 i 30). Za graničnu vrednost od AHI 5 statistička razlika prosečnih vrednosti ESS nije statistički značajna (Mann-Whitney U $p=0,069$; AHI < 5: 10,2; AHI > 5: 12,5). Za graničnu vrednost od AHI 15 statistička razlika prosečnih vrednosti ESS je statistički značajna (Mann-Whitney U $p=0,023$; AHI < 15: 10,5; AHI > 15: 13,1). Za graničnu vrednost od AHI 30 statistička razlika prosečnih vrednosti ESS nije statistički značajna (Mann-Whitney U $p=0,069$; AHI < 30: 10,7; AHI > 30: 14,7) (grafikon 9).

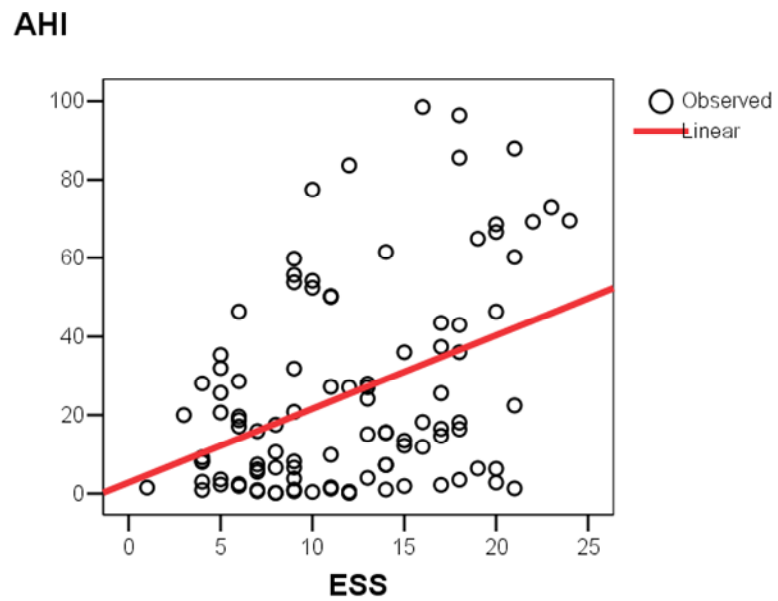
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Grafikon 9. Prosečne vrednosti ESS u odnosu vrednosti AHI 5, 15, 30

Dijagram (grafikon 10) pokazuje da sa povećanjem vrednosti ESS dolazi i do povećanja vrednosti AHI skora ($p < 0,001$), ali je rasipanje jako veliko tako da je koeficijent korelacije $r = 0,403$.

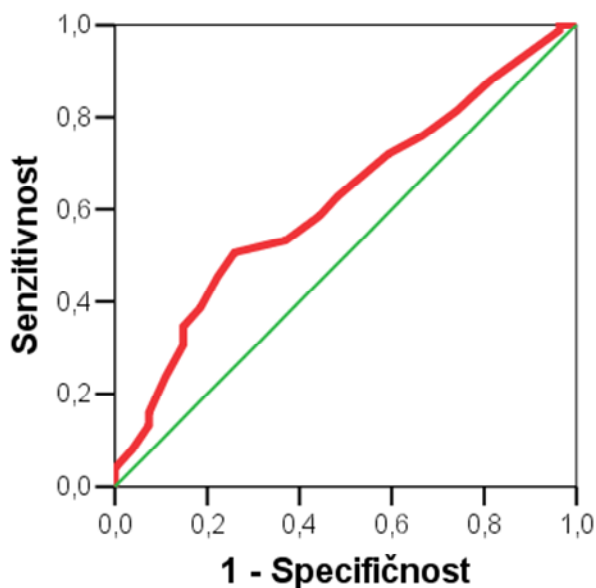
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Grafikon 10. Dijagram vrednosti ESS i AHI skora

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

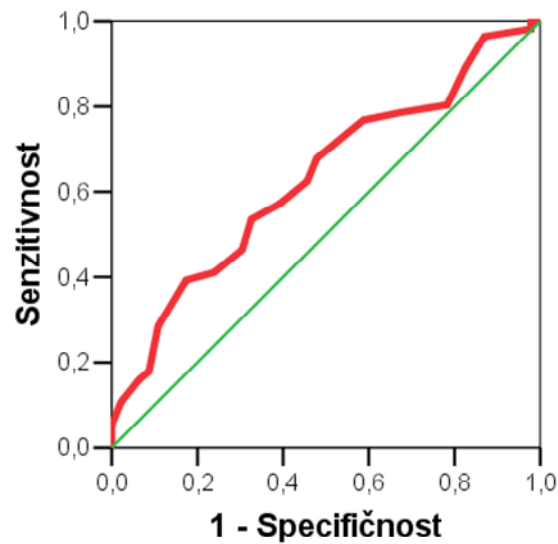
Pri definicije prisustva SAS, kada je vrednost AHI >5 ROC analiza je pokazala da je vrednost AUC (area under curve - površina ispod krive) 0,618 (grafikon 11).



Grafikon 11. ROC analiza ESS i SAS (vrednost AHI > 5) (ROC area = 0,618)

Pri definicije prisustva SAS, kada je vrednost AHI > 15 ROC analiza je pokazala da je vrednost AUC (area under curve - površina ispod krive) nešto veća i da iznosi 0,631 (grafikon 12).

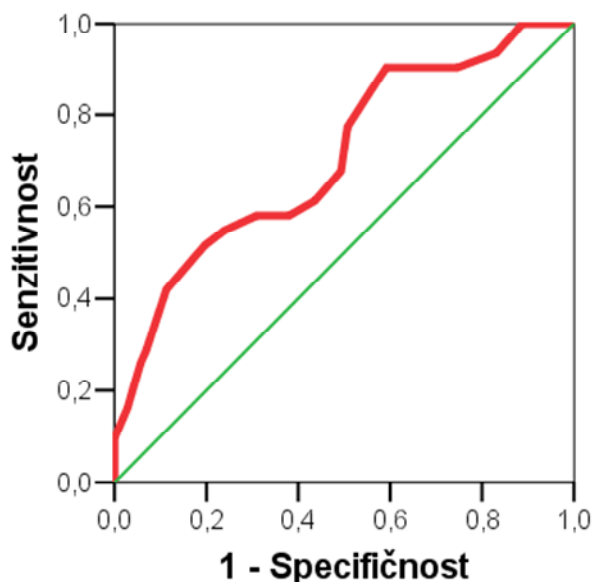
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Grafikon 12. ROC analiza ESS i SAS (vrednost AHI > 15) (ROC area = 0,631)

Pri definicije prisustva SAS, kada je vrednost AHI > 30 ROC analiza je pokazala da je vrednost AUC (area under curve - površina ispod krive) nešto veća i da iznosi 0,707 (grafikon 13).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Grafikon 13. ROC analiza ESS i SAS (vrednost AHI > 30) (ROC area = 0,707)

Kada se za graničnu vrednost ESS uzme 10, a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 5 dobija se senzitivnost od 62,7% (47/75) i specifičnost 51,9% (14/27) (tabela 21).

Kada se za graničnu vrednost ESS uzme 10, a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 15 dobija se senzitivnost od 67,9% (38/56) i specifičnost 52,2% (24/46) (tabela 22).

Kada se za graničnu vrednost ESS uzme 10, a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 30 dobija se senzitivnost od 77,4% (24/31) i specifičnost 49,3% (35/75) (tabela 23).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 21. Senzitivnost i specifičnost za ESS >10 i za AHI > 5

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 5</i>	<i>> 5</i>	
<i>ESS</i>			
<i>< 10</i>	14	28	42
<i>> 10</i>	13	47	60
<i>Ukupno</i>	27	75	102

SENZ= 47/75= 62,7%

SPEC= 14/27= 51,9%

Tabela 22. Senzitivnost i specifičnost za ESS >10 i za AHI > 15

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 15</i>	<i>> 15</i>	
<i>ESS</i>			
<i>< 10</i>	24	18	42
<i>> 10</i>	22	38	60
<i>Ukupno</i>	46	56	102

SENZ= 38/56= 67,9%

SPEC= 24/46= 52,2%

Tabela 23. Senzitivnost i specifičnost ESS za AHI > 30

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 30</i>	<i>> 30</i>	
<i>ESS</i>			
<i>< 10</i>	35	7	42
<i>> 10</i>	36	24	60
<i>Ukupno</i>	75	31	102

SENZ= 24/31= 77,4%

SPEC= 35/75= 49,3%

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

4.4. „STOP BANG” upitnik

U procesu prevođenja STOP BANG upitnika sa engleskog i validacije prevedene verzije na srpskom prvo je od nosioca autorskih prava „STOP BANG“ upitnika dr Frances Chung dobijena je saglasnost da se upitnik prevede i koristi na srpskom jeziku.

Zatim su „STOP BANG“ upitnik sa engleskog na srpski jezik nezavisno prevela dva lekara pulmologa u usaglasila jedinstvenu verziju na srpskom. Nakon toga je upitnik pročitao i popunilo deset ispitanika, kako bi se proverila razumljivost upitnika i eventualne slovne i gramatičke greške (Prilog 1). Potom je profesionalni prevodilac za engleski jezik preveo srpsku verziju upitnika na engleski jezik. Ovako prevedena verzija je upoređena sa originalnom engleskom verzijom STOP BANG upitnika i nije bilo razlike.

Provera validnosti STOP BANG” upitnika je vršena testi-retest metodom na 30 ispitanika koji nisu bili deo studijske grupe. Retest je obavljen nakon mesec dana i nije bilo razlike u odnosu na odgovore prilikom inicijalnog testiranja (tabela 24).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 24. Podaci o test-retest analizi

<i>Pol</i>	muškarci	16 (53,3%)
	žene	14 (46,7%)
<i>Starost</i>	prosek (SD)	44,6 godina (12,3)
	min-max	19 - 69
<i>SB</i>	prosek (SD)	2,4 (1,86)
	min-max	0 - 8
<i>% potvrdnih odgovora na pitanja</i>	SB1 - 46,7%	SB2 - 40,0%
	SB3 - 10,0%	SB4 - 23,3%
	SB5 - 13,3%	SB6 - 36,7%
<i>STOP BANG</i>	SB7 - 16,7%	SB8 - 46,7%

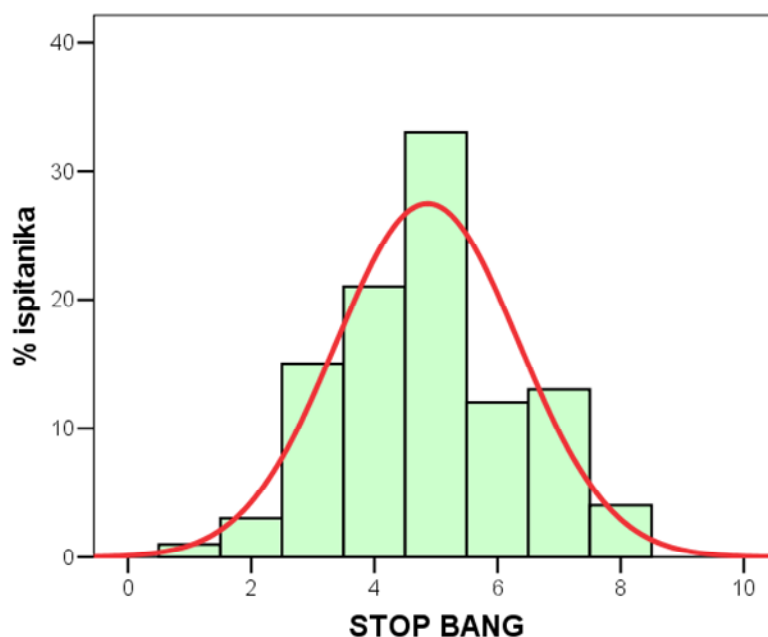
Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Prosečna vrednost STOP BANG skora u ispitivanoj grupi je bila $4,86 \pm 1,48$ (opseg 1 - 8; medijana 5; IQR 4 - 6). Distribucija STOP BANG skora ima normalnu raspodelu

(Skewness= 0,092 i Kurtosis= -0,276) (tabela 25 i grafikon 14).

Tabela 25. Prosečne vrednosti STOP BANG upitnika

<i>Parametar</i>	<i>Prosek</i>	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>medijana</i>	<i>IQR</i>
STOP BANG	4,86	1,48	1	8	5	4 - 6



Grafikon 14. Distribucija STOP BANG skora

Najčešći pozitivan odgovor na pitanja iz STOP BANG upitnika je bilo hrkanje (89,2%), zatim umor (77,5%), primećen zastoj u disanju tokom sna (74,5%), muški pol (69,6%), starost preko 50 godina (54,9%), povišen krvni pritisak (52,9%), obim vrata preko 40 cm (50,0%) i BMI > 35 kg/m² (19,6%) (tabela 26).

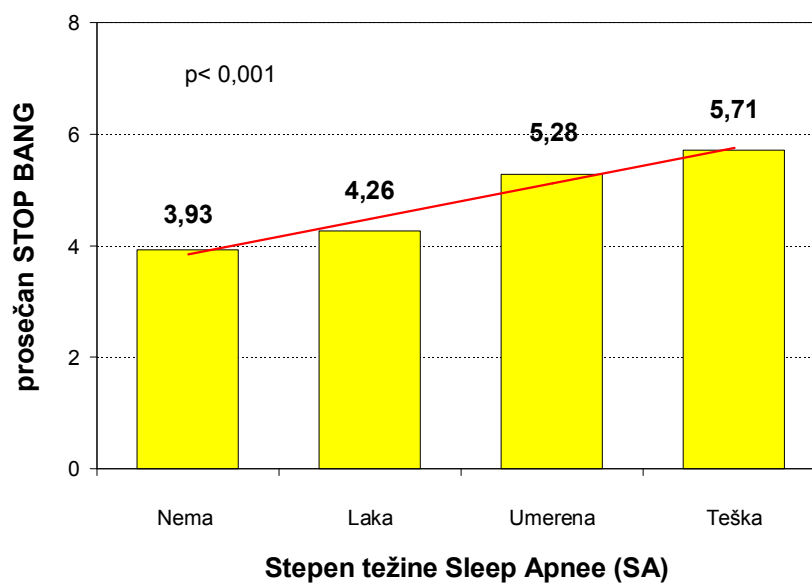
**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 26. Odgovori na pitanja iz upitnika STOP BANG

<i>Pitanje</i>	<i>Ne (%)</i>	<i>Da (%)</i>
<i>Hrkanje</i>	11 10,8	91 89,2
<i>Umor</i>	23 22,5	79 77,5
<i>Zastoj disanja u snu</i>	26 25,5	76 74,5
<i>Povišen krvni pritisak</i>	48 47,1	54 52,9
<i>BMI > 35 kg/m²</i>	82 80,4	20 19,6
<i>Starost preko 50 god</i>	46 45,1	56 54,9
<i>Obim vrata preko 40 cm</i>	51 50,0	51 50,0
<i>Muški pol</i>	31 30,4	71 69,6

Prosečna vrednosti STOP BANG se u odnosu na stepen težine SAS statistički značajno razlikuju ($p < 0,001$ - ANOVA Test), jer je kod teške SAS prosečna vrednost STOP BANG 5,71 dok je kod ostalih grupa linearno opada (umerena SAS 5,28; laka SAS 4,26; bez SAS 3,93). Postoji i odlična korelacija ($r^2 = 0,960$) prosečne vrednosti STOP BANG skora i stepena težine SAS, što govori o eksternoj validnosti STOP BANG upitnika (grafikon 15).

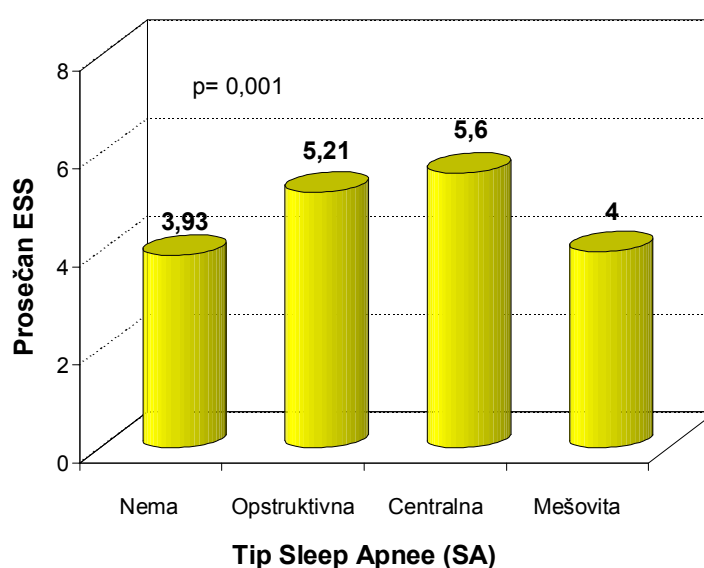
**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**



Grafikon 15. Prosečne vrednosti STOP BANG u odnosu na stepen težine SA

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Prosečna vrednosti STOP BANG se u odnosu na tip SAS statistički značajno razlikuju ($p < 0,001$ ANOVA Test). Prosečna vrednost STOP BANG je najveća kod centralnog tipa SAS (5,60), kod opstruktivnog tipa je nešto manja (5,21), kod mešovitog tipa je 4,0, a kod ispitanika bez SAS je 3,93 (grafikon 16).



Grafikon 16. Prosečne vrednosti STOP BANG u odnosu na stepen težine SAS

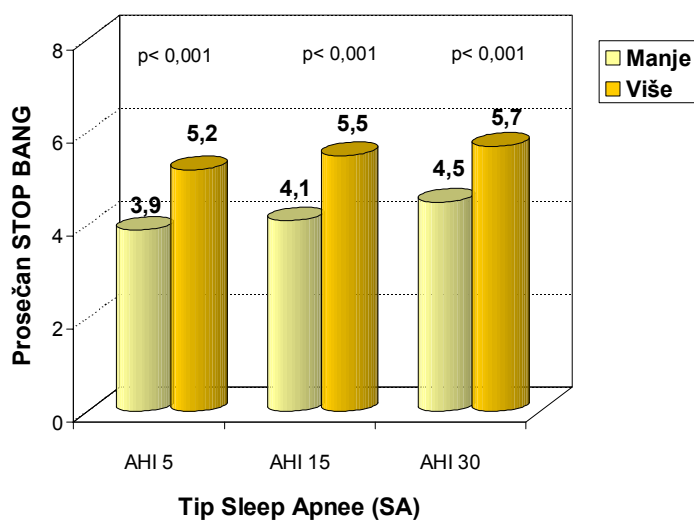
Posebno su analizirane prosečne vrednosti STOP BANG za različite granične vrednosti AHI (5, 15 i 30).

Za graničnu vrednost od AHI 5 statistička razlika prosečnih vrednosti STOP BANG je statistički značajna (t-test $p < 0,001$, AHI < 5: 3,9; AHI > 5: 5,2).

Za graničnu vrednost od AHI 15 statistička razlika prosečnih vrednosti STOP BANG je statistički značajna (t-test $p < 0,001$; AHI < 15: 4,1; AHI > 15: 5,5).

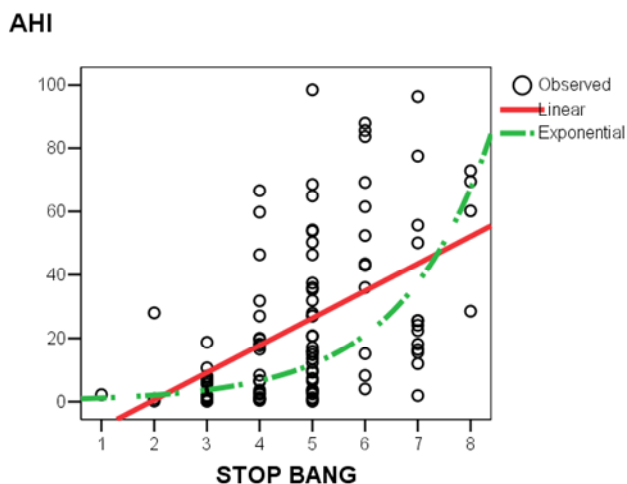
Za graničnu vrednost od AHI 30 statistička razlika prosečnih vrednosti STOP BANG je statistički značajna (t-test $p < 0,001$; AHI < 30: 4,5; AHI > 30: 5,7) (grafikon 17).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja



Grafikon 17. Prosečne vrednosti STOP BANG u odnosu vrednosti AHI 5, 15, 30

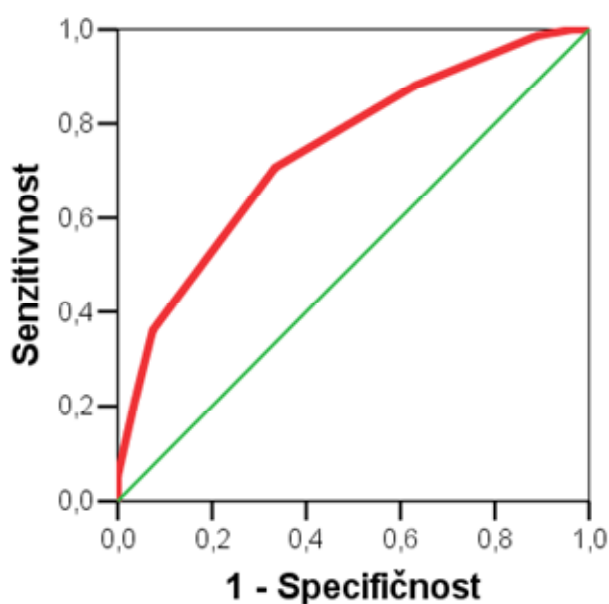
Dijagram (grafikon 18) pokazuje da sa povećanjem vrednosti STOP BANG dolazi i do povećanja vrednosti AHI skora ($p < 0,001$), ali je rasipanje jako veliko tako da je koeficijent linearne korelacije $r = 0,494$, a eksponencijalne $r = 0,525$.



Grafikon 18. Dijagram vrednosti STOP BANG i AHI skora

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

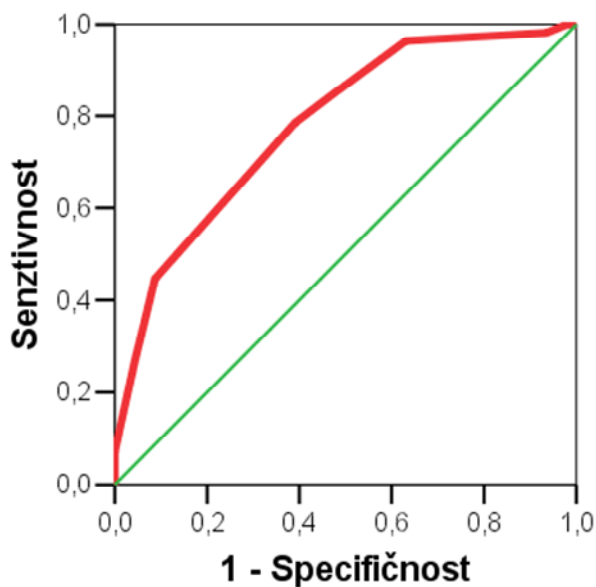
Pri definicije prisustva SAS, kada je vrednost AHI >5 ROC analiza je pokazala da je vrednost AUC (area under curve - površina ispod krive) 0,741 (grafikon 19).



Grafikon 19. ROC analiza STOP BANG i SAS (vrednost AHI > 5) (AUC = 0,741)

Pri definicije prisustva SAS, kada je vrednost AHI > 15 ROC analiza je pokazala da je vrednost AUC (area under curve - površina ispod krive) nešto veća i da iznosi 0,781 (grafikon 20).

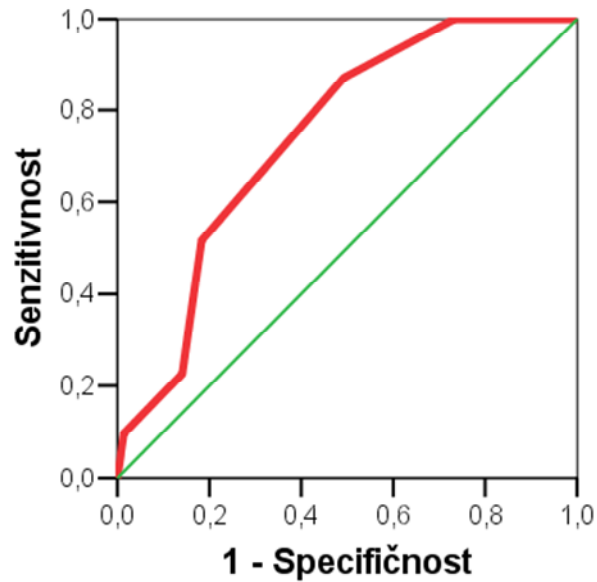
**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**



Grafikon 20. ROC analiza STOP BANG i SAS (vrednost AHI > 15) (AUC = 0,781)

Pri definicije prisustva SAS, kada je vrednost AHI > 30 ROC analiza je pokazala da je vrednost AUC (area under curve - površina ispod krive) nešto veća i da iznosi 0,743 (grafikon 21).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**



Grafikon 21. ROC analiza STOP BANG i SAS (vrednost AHI > 30) (AUC = 0,743)

Kada se za graničnu vrednost STOP BANG uzme >4,5, a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 5 dobija se senzitivnost od 70,7% (53/75) i specifičnost 66,7% (18/27) (tabela 27).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 27. Senzitivnost i specifičnost za STOP BANG > 4,5 i za AHI > 5

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 5</i>	<i>> 5</i>	
<i>STOP BANG</i>			
<i>< 4,5</i>	18	22	40
<i>> 4,5</i>	9	53	62
<i>Ukupno</i>	27	75	102

SENZ = 53/75 = 70,7%

SPEC = 18/27 = 66,7%

Kada se za graničnu vrednost STOP BANG uzme > 4,5, a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 15 dobija se senzitivnost od 78,6% (44/56) i specifičnost 60,9% (28/46) (tabela 28).

Tabela 28. Senzitivnost i specifičnost za STOP BANG > 4,5 i za AHI > 15

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 15</i>	<i>> 15</i>	
<i>STOP BANG</i>			
<i>< 4,5</i>	28	12	40
<i>> 4,5</i>	18	44	62
<i>Ukupno</i>	46	56	102

SENZ = 44/56 = 78,6%

SPEC = 28/46 = 60,9%

Kada se za graničnu vrednost STOP BANG uzme >4,5, a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 30 dobija se senzitivnost od 87,4% (27/31) i specifičnost 50,7% (36/75) (tabela 29).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 29. Senzitivnost i specifičnost za STOP BANG > 4,5 i za AHI > 30

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 30</i>	<i>> 30</i>	
<i>STOP BANG</i>			
<i>< 4,5</i>	36	4	40
<i>> 4,5</i>	35	27	62
<i>Ukupno</i>	71	31	102

SENZ = 27/31 = 87,1%

SPEC = 36/71 = 50,7%

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

4.5. Oba upitnika zajedno: ESS i „STOP BANG“ upitnik

U cilju ispitivanja mogućnosti da udruženim dejstvom ESS i STOP BANG upitnik postignu bolje prediktivne osobine u proceni postojanja slep apne simptoma izvršena je dodatna analiza. Za granične vrednosti ESS upitnika je korišćena vrednost 10, a za STOP BANG upitnik 4,5. Najviše je bilo ispitanika (44 - 43,1%) sa kombinacijom ESS >10 i STOP BANG > 4,5 (tabela 30).

Tabela 30. Kombinacije vrednosti ESS i STOP BANG upitnika

<i>Parametar</i>	<i>ESS</i>		<i>Ukupno</i>
	<i><10</i>	<i>> 10</i>	
<i>STOP BANG < 4,5</i>	24 (23,5%)	16 (15,7%)	40 (39,2%)
<i>STOP BANG > 4,5</i>	18 (17,6%)	44 (43,1%)	62 (60,8%)
<i>Ukupno</i>	42 (41,2%)	60 (58,8%)	102 (100%)

Kada se za graničnu vrednost koristi vrednost ESS upitnika > 10 ili vrednost STOP BANG upitnika > 4,5 (ili oba), a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 5 dobija se senzitivnost od 80,4% (60/75) i specifičnost 33,3% (9/27) (tabela 31).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 31. Senzitivnost i specifičnost kombinacije ESS i STOP BANG za AHI > 5

Parametar	AHI		Ukupno
	< 5	> 5	
<i>ESS ili STOP BANG</i>			
<i>ESS < 10 i STOP BANG < 4,5</i>	9	15	24
<i>ESS > 10 ili STOP BANG > 4,5</i>	18	60	78
<i>Ukupno</i>	27	75	102

SENZ= 60/75= 80,0% SPEC= 9/27= 33,3%

Kada se za graničnu vrednost koristi vrednost ESS upitnika > 10 ili vrednost STOP BANG upitnika > 4,5 (ili oba), a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 15 dobija se senzitivnost od 87,5% (49/56) i specifičnost 37,0% (17/29) (tabela 32).

Tabela 32. Senzitivnost i specifičnost kombinacije ESS i STOP BANG za AHI > 15

Parametar	AHI		Ukupno
	< 15	> 15	
<i>ESS i / ili STOP BANG</i>			
<i>ESS < 10 i STOP BANG < 4,5</i>	17	7	24
<i>ESS > 10 ili STOP BANG > 4,5</i>	29	49	78
<i>Ukupno</i>	46	56	102

SENZ= 49/56= 87,5% SPEC= 17/29= 37,0%

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Kada se za graničnu vrednost koristi vrednost ESS upitnika > 10 ili vrednost STOP BANG upitnika > 4,5 (ili oba), a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 30 dobija se senzitivnost od 93,5% (29/31) i specifičnost 31,0% (22/71) (tabela 33).

Tabela 33. Senzitivnost i specifičnost kombinacije ESS i STOP BANG za AHI > 30

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 30</i>	<i>> 30</i>	
<i>ESS i / ili STOP BANG</i>			
<i>ESS < 10 i STOP BANG < 4,5</i>	22	2	24
<i>ESS > 10 ili STOP BANG > 4,5</i>	49	29	78
<i>Ukupno</i>	71	31	102
<i>SENZ= 29/31= 93,5%</i>	<i>SPEC= 22/71= 31,0%</i>		

Kada se za graničnu vrednost koristi vrednost ESS upitnika > 10 i istovremeno vrednost STOP BANG upitnika > 4,5 (ili oba), a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 5 dobija se senzitivnost od 53,3% (40/75) i specifičnost 85,2% (23/27) (tabela 34).

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Tabela 34. Senzitivnost i specifičnost istovremeno ESS i STOP BANG za AHI > 5

Parametar	AHI		Ukupno
	< 5	> 5	
<i>ESS i STOP BANG</i>			
<i>ESS < 10 ili STOP BANG < 4,5</i>	23	35	58
<i>ESS > 10 i STOP BANG > 4,5</i>	4	40	44
<i>Ukupno</i>	27	75	102

SENZ= 40/75= 53,3% SPEC= 23/27= 85,2%

Kada se za graničnu vrednost koristi vrednost ESS upitnika > 10 i istovremeno vrednost STOP BANG upitnika > 4,5 (ili oba), a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 15 dobija se senzitivnost od 58,9% (33/56) i specifičnost 76,1% (35/46) (tabela 35).

Tabela 35. Senzitivnost i specifičnost istovremeno ESS i STOP BANG za AHI > 15

Parametar	AHI		Ukupno
	< 15	> 15	
<i>ESS i STOP BANG</i>			
<i>ESS < 10 ili STOP BANG < 4,5</i>	35	23	58
<i>ESS > 10 i STOP BANG > 4,5</i>	11	33	44
<i>Ukupno</i>	46	56	102

SENZ= 33/56= 58,9% SPEC= 35/46= 76,1%

**Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja
tokom spavanja**

Kada se za graničnu vrednost koristi vrednost ESS upitnika > 10 i istovremeno vrednost STOP BANG upitnika > 4,5 (ili oba), a za pojavu SAS granična vrednost AHI od 30 dobija se senzitivnost od 71,0% (22/31) i specifičnost 69,0% (49/71) (tabela 36).

Tabela 36. Senzitivnost i specifičnost istovremeno ESS i STOP BANG za AHI > 30

<i>Parametar</i>	<i>AHI</i>		<i>Ukupno</i>
	<i>< 30</i>	<i>> 30</i>	
<i>ESS i STOP BANG</i>			
<i>ESS < 10 ili STOP BANG < 4,5</i>	49	9	58
<i>ESS > 10 i STOP BANG > 4,5</i>	22	22	44
<i>Ukupno</i>	71	31	102
<i>SENZ= 22/31= 71,0%</i>	<i>SPEC= 49/71= 69,0%</i>		

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

4. DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je "STOP BANG" upitnik adekvatan za skrining pacijenata kod kojih je prisutan SAS u našoj populaciji. Zajedno sa ESS ovaj upitnik pokazuje veliku specifičnost za postojanje bolesti, a pozitivnost jednog od njih upućuje na malu verovatnoću subdijagnostike pacijenata. Prilikom test - retest ispitivanje "STOP BANG" upitnika dobijene su identične vrednosti kako sumarnog skora tako i odgovora na pojedinačna pitanja iz upitnika.

Prosek godina ispitanika je bio 50,1 godina, dok je muški pol bio zastupljeniji i prisutan kod 69,6% ispitanika, što i jesu osnovne karakteristike bolesti. BMI je iznosio 30.3 kg/m². Slični podaci su objavljeni u prethodno rađenim studijama (99, 105-108). Među ispitanicima koji su imali SAS 73,3% su bili mladi od 65 godina. Ispitivana grupa se karakteriše prisustvom pretežno opstruktivnog tipa sleep apnee sa dominacijom hipopnee. Prisutna je relativno ujednačena raspoređenost prema stepenu težine SAS, ali je najviše bilo pacijenata koji su imali težak stepen SAS, jednako prisutan među polovima.

Utvrđivanje prisustva i stepena dnevne pospanosti je esencijalno za dijagnostiku i praćenje pacijenata sa respiratornim poremećajima tokom spavanja. **Epfortova skala pospanosti** je najčešće korišćen upitnik za merenje dnevne pospanosti u skriningu i evaluaciji SAS i drugih poremećaja spavanja. Etničke i lingvističke razlike, razlike u načinu života i životnim navikama, kao i socijalni i kulturološki faktori su ukazali na potrebu sprovođenja validacije testa. Validacija i prevođenje ESS na srpski jezik je urađena 2010. godine na Institutu za plućne bolesti Vojvodine. Rezultati su pokazali dobru internu konzistenciju (Chronbach's alpha sa 0.88 u grupi sa AHI>5 i 0.72 u grupi AHI <5) i signifikantno veći skor ESS kod pacijenata koji su imali SAS (AHI>5) u odnosu na kontrolnu grupu (AHI <5). Postojala je dobra korelacija AHI sa svim pojedinačnim pitanjima, izuzev za pitanje koje se odnosi na poslepodnevni odmor. Odgovor na to pitanje je imalo veću srednju vrednost u kontrolnoj grupi, što se može objasniti "mediteranskom siestom". Dobijena senzitivnost 71% i

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

specifičnost 87% je veća nego u našem istraživanju, dok je prosečna vrednost AHI bila značajno manja (86).

Korelacija **stepena težine SAS** i ESS je pokazala da su vrednosti ESS kod teške SAS veće i prosečna iznosi 14.7 dok su u ostalim grupama dobijene ujednačene vrednosti. Bertolazi i saradnici su objavili slične rezultate analizirajući 114 pacijenata, od kojih je 59 imalo SAS. ESS skor je bio signifikantno viši kod pacijenata koji su imali tešku SAS u odnosu na one koji su imali umerenu i laku. Nije postojala signifikantna razlika u vrednosti skora ESS između pacijenata koji su imala laku i umerenu SAS (96). Izci i saradnici objavili rad koji se odnosi na validaciju EES u turskoj populaciji i prema njihovim rezultatima postoji signifikantna razlika u ESS skoru kod pacijenata koji imaju blag SDB u odnosu na pacijente koji imaju umeren i težak SDB. To znači da ESS nije u mogućnosti da razlikuje pacijente sa umerenim od onih sa teškim respiratornim poremećajima tokom spavanja. To nije moguće i ukoliko se pospanost meri ne samo ESS već i MSLT (81).

Boaril i saradnici su ustanovili da ESS može poslužiti za detekciju teškog stepena SA i isključi prisustvo SAS. ESS nije u mogućnosti da predvidi blagu i umerenu SA i zbog toga ne može biti zamena za polisomnografiju (109).

Tsara i saradnici, pri evaluaciji ESS na grčki jezik, su objavili da postoji korelacija između stepena težine SAS i ESS skora: pri teškoj sleep apnea ESS skor je bio $12,4 \pm 5,1$, pri umerenoj $10,5 \pm 5,3$ a pri lakoj $9,3 \pm 4,4$ (80).

U našoj studiji smo uočili da sa povećanjem AHI raste i skor ESS, ali postoji veliko rasipanje vrednosti. Velika studija Chen i saradnika (N=1035) je pokazala da se skor ESS progresivno povećava sa povećanjem stepena težine SAS. Jedna od studija u okviru *Sleep Heart Health Studies* je objavila da ESS skor progresivno raste sa porastom AHI, od 7.1 kod ispitanika koji su imali $AHI < 1,5$ do 8.8 kod ispitanika sa $AHI > 15$ (110).

Postoji korelacija između ESS i AHI (78).

Postoje studije koje pokazuju da je korelacija između skora ESS i stepena težine SAS negativna (95, 111). ESS nije u mogućnosti da stepenuje pospanost u odnosu na stepen težine SDB. Fong i saradnici su utvrdili da pacijenti sa teškom SAS imaju kraće vreme zaspavanja

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

(MSL=6.26+/-4.90 min) nego pacijenti koji boluju od umerene (8.26+/-4.57 min) ili lake SAS (8.07+/-4.37 min). U istoj studiji nije bilo statistički značajne razlike vrednosti ESS skora (N=166 ispitanika). Chervin je u studiji koja je obuhvatala 237 ispitanika ispitivao koliko ESS objektivno meri pospanost (uz pomoć MSLT) i koliko korelira sa stepenom težine SAS. Zaključio je da odlično meri subjektivnu pospanost, ali da ne korelira sa objektivnim merenjem pospanosti MSLT-om, niti sa stepenom težine SAS. Srednja vrednost ESS u ovim studijama (12,3±5,1; 12,26±5,35), kao i u našoj (11,9±5,5) je bila visoka (112, 113).

Bausmer U. i autori u studiji koja je obuhvatala 130 ispitanika su pokazali da nema korelacije između ESS i AHI kod pacijenata sa suspektom opstruktivnom SA. Kod svih ispitanika je bio prisutan patološki nalaz u gornjim disajnim putevima: devijacija nosne pregrade, hipertrofija donje nazalne konhe, uvećana uvula, hipertrofija tonzila, makroglosija, hipertrofija baze jezika i slično (114).

U odnosu na inicijalno objavljenu senzitivnost (93,5%) i specifičnost (100%) ESS koja je bila visoka za skor veći od 10, naše vrednosti su niže. Dobije vrednosti u našem istraživanju su slične studijama koje su naknadno objavljivane. Senzitivnost ESS se povećavala sa porastom stepena težine SAS, dok specifičnost nije korelirala i čak je bila niža kod pacijenata sa teškom SAS. Senzitivnost i specifičnost ESS u odnosu na stepen težine SAS je bila sledeća: za vrednost AHI od 5 dobija se senzitivnost od 62,7% (47/75) i specifičnost 51,9% (14/27), za graničnu vrednost AHI od 15 dobija se senzitivnost od 67,9% (38/56) i specifičnost 52,2% (24/46), a za graničnu vrednost AHI od 30 dobija se senzitivnost od 77,4% (24/31) i specifičnost 49,3% (35/75). Rosenthal i saradnici su za vrednost AHI od 5 dobili nešto bolju senzitivnost (66%) pri *cut-off* 10 za ESS. Kada su smanjili *cut-off* na 8 senzitivnost su popravili na 76% (115). Ulasli je objavio nižu senzitivnost 46%, a bolju specifičnost 60% u svojoj studiji (116).

Za područje Centralne Kine Zang J.N. i saradnici su kreirali modifikovanu ESS sa još dva dodata pitanja (igranje igrice i kasni popodnevni odmor). Ovom izmenom su poboljšali internu konzistenciju (Chronbach's alpha sa 0,83 na 0,86) kod pacijenata sa EDS, ali ne kod zdravih subjekata (117).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Prosečne vrednosti ESS u odnosu na **tip** SAS se statistički značajno ne razlikuju, što bi značilo da je prekomerna dnevna pospanost jednako zastupljena u opstruktivnom, centralnom i mešovitom tipu SA, te da je san jednako narušen nezavisno od porekla apnee/hipopnee. Bloch i saradnici su pri validaciji ESS na nemački jezik (N=174 SDB pacijenata i N=159 zdravih) objavili da pacijenti koji imaju tešku opstruktivnu SAS imaju signifikantno veći ESS skor u odnosu na pacijente sa centralnom SA i u odnosu na zdravu populaciju (90).

Analizirajući performanse ESS skora kao prediktivnog testa za postojanje SAS dobili smo da ROC area iznosi 0,618 za predikciju AHI>5, a slične rezultate su dobili, već pominjani, Bloch i saradnici. To sugerise da je neophodno da se ESS mora kombinovati sa dodatnim objektivnim parametrima kako bi bila adekvatan prediktor postojanja SAS (118).

Iako je “**STOP BANG**“ upitnik inicijalno kreiran za preoperativni skrining i validacija je sprovedena na preoperativnim pacijentima, postojala je sumnja da neće biti adekvatan za upotrebu u sleep laboratorijama i u opštoj populaciji. Ovu sumnju su opovrgle studije koje su sledile (99, 101, 102, 103, 105-8, 119-129), kao i naša studija koja je sprovedena na populaciji pacijenata koji su upućeni u sleep laboratoriju na pregled. “**STOP BANG**“ upitnik je veoma jednostavan i zahteva svega nekoliko minuta da bi se popunio, te je veoma pogodan za skrining velikog broja ispitanika naročito u opštoj populaciji. U našoj studiji je deo upitnika popunjavalo medicinsko osoblje radi preciznosti podataka (SB4, SB5, SB7), iako je opravdano prihvatiti podatke koje pacijent sam popuni (107).

Prosečna vrednost “**STOP BANG**“ upitnika u našoj studiji je iznosila 4.86. Pojedine studije su imale značajno manju prosečnu vrednost skora jer su obuhvatale veliki broj ispitanika koji nisu imali SAS (101, 102, 107). U velikom broju dostupnih studija prosečna vrednost nije iskazivana. (99, 103, 105, 106, 108, 119-128).

Kako je hrkanje osnovni simptom zbog koga se pacijent obraća lekaru i upućuje u naš Centar radi polisomnografije za očekivati je bilo da će **najčešći pozitivan odgovor** na pitanja iz “**STOP BANG**“ upitnika biti hrkanje (SB1-89,2%). Sa druge strane mali broj pacijenata je

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

bio gojazan i imao BMI > 35 kg/m² (SB5-19,6%). Slični rezultati su dobijeni i pri validaciji ovog upitnika kod preoperativnih pacijenata (99). Farney i saradnici su kao najzastupljeniji simptom utvrdili umor (SB2- 89%), dok je hrkanje bilo zastupljeno sa 62% (101). Pojedine studije su korigovale peto pitanje (SB5) koje se odnosi na BMI i pomerile granične vrednosti na >30 kg/m² u sklopu "STOP BANG" upitnika. Na taj način su dobili bolju senzitivnost i specifičnost upitnika. Ova činjenica se može objasniti time da su studije sprovedene u azijskoj populaciji, gde je gojaznost značajno manje zastupljena (WHO) <15% u odnosu na zapadne zemlje sveta (više od 25%) (119-121).

U odnosu na stepen težine SAS prosečna vrednosti "STOP BANG" upitnika se statistički značajno razlikuje za sve granične vrednosti AHI (5, 15 i 30). Tako sa porastom skora "STOP BANG" upitnika raste i vrednosti AHI indeksa ali uz veliko rasipanje podataka i slabim koeficijentom korelacije. U analizi Ha i saradnika, pri validaciji "STOP BANG" upitnika na kineskoj populaciji, dobijeni su slični rezultati. U istoj studiji je prosečna vrednost "STOP BANG" skora u grupi sa teškom SA se statistički značajno razlikovala u odnosu na umerenu i laku SA. Postoji i odlična korelacija ($r^2 = 0,960$) prosečne vrednosti "STOP BANG" skora i stepena težine SAS, što govori o eksternoj validnosti "STOP BANG" upitnika.

Prosečna vrednosti "STOP BANG" upitnika se u odnosu na tip SAS statistički značajno razlikuje. Za opstruktivni tip SAS i centralni tip SAS je prosečna vrednost veća i iznosi 5.21 i 5.06, dok je za pacijente koji su imali mešoviti tip SAS ili nisu imali SAS bio niži (4,0 i 3,93). To ukazuje da se "STOP BANG" upitnik pored toga što je korišćen za skrining pacijenata koji imaju OSA, može koristiti i za skrining CSA. U pomenutom upitniku su samo dva pitanja usko povezana sa karakteristikama pacijenata sa OSA, a to su veći BMI i obim vrata.

U našoj studiji senzitivnost upitnika raste sa porastom stepena težine SAS, dok se specifičnost smanjuje. Granična vrednost "STOP BANG" upitnika u našem istraživanju iznosila je 4,5. Ako se za graničnu vrednost "STOP BANG" uzmu vrednosti >4,5 za vrednost AHI od 5, 15 i 30 dobija se senzitivnost od 70,7%, 78,6% i 87,4% respektivno. Pojedine studije su pokazale veću senzitivnost (> 90%) za sve stepene težine, ali treba imati u vidu da su se studije odnosile na opstruktivni tip sleep apnea sindroma, dok su u našoj studiji

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

razmatrani svi tipovi SAS, kako opstruktivni, tako i centralni i mešoviti poremećaji. To je moglo uticati na smanjenje senzitivnosti testa, jer pojedina pitanja u testu impliciraju parametre koji utiču pre svega na opstruktivni tip SA, kao što su obim vrata i BMI (106, 109, 119, 122-126). Inicijalna validacija upitnika sprovedena je kod pacijenata u toku preoperativne priprema za barijatrijsku intervenciju u cilju otkrivanja pacijenata koji imaju OSA i koji bi imali povećan rizik za nastanak perioperativnih komplikacija. U ovoj grupi ispitanika utvrđenja je visoka senzitivnost, naročito za tešku OSA koja je iznosila 100%. Kod umerene OSA je bila 92.9%, a kod lake 83.6% (99). Maksimalnu senzitivnost testa koja je iznosila 100% objavili su *Yu i saradnici* kod pacijenata sa teškom OSA prilikom validacije testa na kineskoj populaciji. U Velikoj Britaniji *Cowan sa svojim saradnicima* je objavio studiju u kojoj je senzitivnost 100% dobio za pacijente koji imaju AHI>15 za umerenu i tešku OSA (127). Visoku senzitivnost testa su dobili i *Ha i saradnici* za pacijente koji imaju AHI>5, kao i za predikciju teške OSA (AHI >30), koji je iznosio 81% i 86%. Validacija "STOP BANG" upitnika koja je sprovedena na azijskoj populaciji je pokazala takođe porast senzitivnosti sa porastom stepena težine OSA i iznosila je 84,7% za AHI>5, 91,1% za AHI >15 i 95,4% za AHI>30. Kada je granična vrednost za BMI smanjena na 30 kg/m² povećana je senzitivnost za AHI>15 sa 91,1% na 94% (128).

Specifičnost "STOP BANG" upitnika u dostupnoj literaturi je niska jer postavljena pitanja u upitniku nisu patognomonična za SAS i mogu biti simptomi i klinički nalazi u više različitih bolesti. Specifičnost se u studijama kretala od 19% do 56% za AHI>5. Ukoliko je AHI>15 specifičnost je bila između 11% i 43%, dok je za AHI>30 bila između 17,9 % i 37%, a samo u pojedinačnoj studiji *Silve i autora* je iznosila 59% (99, 101, 102, 103, 105-8, 119-129). Sa porastom AHI se smanjivala i specifičnost, što je i za očekivati, jer se radi o opštem tipu pitanja u upitniku. Naša studija se svojim rezultatima uklapa u dosada objavljivane podatke, specifičnost testa je nešto veća nego u dostupnim studijama, ali se takođe smanjivala sa porastom stepena težine SAS i iznosila 66,7%, 60,9% i 50,7% respektivno za AHI>5, AHI>15 i AHI>30. *Boynton i saradnici* su pokušali da promenom granične vrednosti za "STOP BANG" upitnika poprave senzitivnosti i specifičnost. Ukoliko se za graničnu vrednost skora uzme >4 specifičnost je bila bolja. Ona je iznosila 66%, 59.5%

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

i 52.9% respektivno za $AHI > 5$, $AHI > 15$ i $AHI > 30$. Veoma slične rezultate smo dobili u našoj studiji gde je granična vrednost iznosila 4,5 (107).

U dostupnim studijama površina ispod ROC (receiver operating characteristic) krive-AUC, koja pokazuje koliko je test tačan i precizan, iznosila je za $AHI > 5$ od 0,69-0,815, za $AHI > 15$ od 0,64 do 0,779, a za $AHI > 30$ se kretala od 0,66 do 0,76. U našoj studiji je AUC iznosila 0.741, 0.781 i 0.743 za $AHI > 5$, $AHI > 15$ i $AHI > 30$ respektivno. Bolje vrednosti su dobili Luo i saradnici pri validaciji upitnika na kineskoj populaciji (0.815, 0.746 i 0.751), kao i Sedehgnia-Haghighi i saradnici (123) pri validaciji na persijskoj populaciji (0,85, 0,779 i 0,755). Ipak, uopšteno gledano može se reći da je test umereno precizan i tačan pri procenjivanju stepena težine SAS , iako je najbolji za predikciju postojanja SAS ($AHI > 5$) a ne stepena težine.

“STOP BANG“ upitnik u našem ispitivanju je pokazao bolju senzitivnost i bolju specifičnost pri skriningu pacijenata sa SAS. Slične rezultate je objavio *Luo i saradnici*, dok je u većini studija objavljena bolja specifičnost ESS. Senzitivnost “STOP BANG“ upitnika je u svim dostupnim studijama superiornija u odnosu na ESS kod pacijenata sa OSA (102, 119, 130, 131).

U cilju poboljšanja skrininga pacijenata sa SAS ispitivane su mogućnosti da se udruženim dejstvom ESS i “STOP BANG“ upitnika postignu bolje prediktivne osobine u proceni postojanja sleep apnea simptoma. Za granične vrednosti ESS upitnika je korišćena vrednost 10, a za “STOP BANG“ upitnik 4.5. Kada smo analizirali ispitanike kod kojih je jedan od testova, “STOP BANG“ ili ESS, bio pozitivan dobili smo bolju senzitivnost, nego samo za “STOP BANG“ upitnik. Za AHI od 5, 15 i 30 dobijena je sledeća senzitivnost respektivno: 80.4%, 87.5% i 93.5%. Specifičnosti je bila niža u odnosu samo na “STOP BANG“ upitnik i iznosila je 33.3%, 37.0% i 31.0% respektivno za AHI od 5, 15 i 30. Kada smo analizirali subgroupu ispitanika kod kojih su oba upitnika bila pozitivna dobili smo daleko bolju specifičnost 85.2%, 76.1%, i 69.0%, ali lošiju senzitivnost 53,3%, 58,9% i 71,0%. U dostupnoj literaturi nisu rađena slična istraživanja i nema podataka sa kojima bi se mogli komparirati rezultati naše studije. U svakoj kombinaciji upitnika senzitivnost raste, a specifičnost opada sa porastom stepena težine SAS.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

Pataka i autori (124) su komparirajući različite upitnike (Upitnik sa četiri varijable, STOP upitnik, "STOP BANG" upitnik i ESS) objavili da kombinacija upitnika nije popravila prediktivne vrednosti za OSA.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

ZAKLJUČCI

1. Na osnovu polisomnografskih ispitivanja na 102 ispitanika utvrđeno je prisustvo sleep apnea sindroma u 73,5% ispitanika, pretežno opstruktivnog tipa sa dominacijom hipopnea, a najzastupljenija je bila teška sleep apnea sa 30,4%.
2. Prilikom test-retest ispitivanje "STOP BANG" upitnika dobijene su identične vrednosti kako sumarnog skora, tako i odgovora na pojedinačna pitanja iz upitnika.
3. ROC analizom "STOP BANG" skora i pojave sleep apnea sindroma dobijena je najveća vrednosti AUC za $AHI > 15$ i iznosila je 0.781 što pokazuje da je preciznost i tačnost testa najveća za umerenu sleep apneu.
4. ROC analizom ESS skora i pojave sleep apnea sindroma dobijene su niže vrednosti AUC, što ukazuje na manju preciznost i tačnost ESS testa pri dijagnostici.
5. Senzitivnost "STOP BANG" upitnika sa granicom 4.5 za različit stepen težine je zadovoljavajuća i iznosila je 70.7%, za laku, 78.6% za umerenu i 87.4% za tešku sleep apneu.
6. Specifičnost je niska i smanjuje se sa porastom stepena težine bolesti. Iznosi 66.7%, 60.9% i 50.7% respektivno za lak, umeren i težak sleep apnea sindrom.
7. Senzitivnost ESS se povećavala sa porastom stepena težine SAS, dok specifičnost nije korelirala i bila je niža kod pacijenata sa teškom sleep apneom.
8. Senzitivnost i specifičnost ESS skora sa granicom 10 za predikciju $AHI > 5$ je bila 62.7% / 51.9%, za $AHI > 15$ je bila 67.9% / 52.2% i za $AHI > 30$ je bila 77.4% / 49.3%.
9. Senzitivnost i specifičnost udruženog "STOP BANG" i ESS skora (ESS ili "STOP BANG") za predikciju $AHI > 5$ je bila 80.0% / 33.3%, za $AHI > 15$ je bila 87.5% / 37.0% i za $AHI > 30$ je bila 93.5% / 31.0%.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

10. Senzitivnost i specifičnost udruženog “STOP BANG“ i ESS skora (ESS i “STOP BANG“) za predikciju AHI > 5 je bila 53.3% / 85.2%, za AHI > 15 je bila 58.9% / 76.1% i za AHI > 30 je bila 71.0% / 69.0%.
11. Koeficijent linearne korelacije AHI skora i “STOP BANG“ skora ($r= 0.494$) je umereno pozitivan i bolji od koeficijenta korelacije ESS i AHI skora ($r= 0.403$).

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

5. PRILOZI

5.1. PRILOG 1. "STOP BANG" upitnik - verzija na srpskom

"STOP BANG" upitnik

Ime i prezime: _____

Datum rođenja: ___ . ___ . ____

- | | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| 1. | Hrkanje:
Da li glasno hrčete (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da vas mogu čuti iza zatvorenih vrata)? | DA | NE |
| 2. | Umor:
Osećate li se često umorno, zamarate li se ili ste pospani tokom dana? | DA | NE |
| 3. | Prestanak disanja:
Da li je neko primetio da ste prestali disati tokom spavanja? | DA | NE |
| 4. | Arterijski pritisak
Da li imate ili se lečite od povišenog pritiska ? | DA | NE |
| 5. | BMI (BMI=body mass index):
Da li je BMI veći od 35 kg/m ² ? | DA | NE |
| 6. | Starost:
Da li imate 50 godina ili više ? | DA | NE |

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

7. **Obim vrata** **DA NE**
Da li je obim vrata veći od 40cm?

8. **Pol** **DA NE**
Da li ste muškog pola?

ZBIR (broj potvrdnih odgovora) : _____

Datum ankete: _____

Potpis ispitanika:

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

6. SKRAĆENICE

SDB- *Sleep disordered breathing* (poremećaji disanja tokom spavanja)

SAS-sleep apnea sindrom

OSAS-opstruktivni sleep apnea sindrom

OSA-opstruktivna sleep apnea

CSAS-centralni sleep apnea sindrom

CSA- centralna sleep apnea

OSAHS- opstruktivni sleep apnea/hipopnea sindrom

CPAP-*Continuous Positive Airway Pressure* (primena kontinuiranog pozitivnog pritiska)

UARS -*Upper Airway Resistance Syndrome* (sindrom povećanog otpora u gornjim disajnim putevima)

AASM -*American Academy of Sleep Medicine* (Američka akademija za sleep medicinu)

BMI -*body-mass index* (indeks telesne mase)

IZJZS-Institut za javno zdravlje Srbije

WHO-*World Health Organization* (Svetska zdravstvena organizacija)

REM-*Rapid Eye movement* (brzi pokreti očnih jabučica)

NREM -*non-rapid eye movement*(faza spavanja bez brzih pokreta očnih jabučica)

PaO₂-parcijalni pritisak kiseonika

PaCO₂-parcijalni pritisak ugljendioksida

EEG-elektroencefalogram

EMG-elektromiogram

ECG- elektrokardiogram

V/Q -odnos ventilacije i perfuzije

GDP-gornji disajni putevi

DP-disajni put

ELP- ekstraluminalni pritisak

P_{in}- intraluminalni pritisak

P_{out}-ekstraluminalni pritisak

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

P_{ds} -pritisak distalno od kolapsibilnog fragmenta,

P_{us} -pritisak iznad kolapsibilnog dela farinksa

TNF- α - tumor nekroza factor alfa

IL-6- interleukin šest

KF-kraniofacijalne

VP-volumen pluća

HTA-arterijska hipertenzija

EDP-ekscesivna dnevna pospanost

EDS-*Excessive Daytime Sleepiness* (ekscesivna dnevna pospanost)

KVB -kardiovaskularne bolesti

CRP- C-reaktivni protein

NO-azotmonoksid

SSS -*Stanford Sleepiness Scale* (Stanfordova skala pospanosti)

MSLT -*Multiple Sleep Latency Test*

MWT- *Maintenance Wakefulness Test*

PSG-polisomnografija

PG-poligrafija

RLS - *Restless Legs Syndrome*(sindrom nemirnih nogu)

PLMD - *Periodic Limb Movement Disorder* (bolest periodinih pokreta ekstremiteta)

PAP -pozitivni vazdušni/atmosferski pritisak

AHI-Apnea/hipopnea indeks

RERA - *respiratory effort -related arousal* (mikrobiđenje vezano za respiratorne događaje)

OA-oralni aplikatori

BPAP-bilevel mod ventilacije

ASV-adaptivna servoventilacija

IPAP-inspiratorni pozitivni vazdušni pritisak

EPAP- ekspiratorni pozitivni vazdušni pritisak

RDI-respiratory disturbance index

UPPP-*uvulopalatopharyngoplasty* (uvulopalatofaringoplastika)

ESS -*Epworth sleepiness scale*(Epfortova skala pospanosti)

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

ASA checklist -(upitnik američkog udruženja anesteziologa)

AS -apnea skor

SDQ -*Sleep Disorders Questions* (upitnik za poremećaje tokom sna)

SA-SDQ *the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire* (Sleep apnea skala upitnika za poremećaje tokom sna)

PSQI-*Pittsburgh Sleep Quality Index* (Pitsburški upitnik)

PPV-pozitivnu prediktivnu vrednost

NPV-negativnu prediktivnu vrednost

“STOP BANG“- Snoring-hrkanje, Tired-umor, Observed-posmatranje; odnosi se na prestanak disanja, Pressure blood- arterijski pritisak, BMI, Age- godine, Neck circumference-obim vrata, Gender-pol

IQR-interquartile range

SD-standardna devijacija

AUC-*area under the curve* (površina ispod krivulje)

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

7. LITERATURA

1. McNicholas WT, Krieg J. Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002; 20: 1594–1609.
2. Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders;2005:1043-1052.
3. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009;33:907–914.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*.1998;157:144–148.
5. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486–495.
6. Tkacova R, Dorkova Z. Clinical presentations of OSA in adults. *Eur Respir Mon*. 2010;50:86-103.
7. McNikolas WT, Bonsignore MR. Introduction. *Eur Respir Mon*. 2010;50:7-9.
8. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*. 2006;130(1):149-56.
9. Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, Sreenivas V, Handa KK, Sinha S, Sharma SK. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med*. 2009;10(8):913-8.
10. Laaban JP et al. Daytime Hypercapnia in Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome in France, Before Initiating Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Chest*. 2005;127(3):710-715.
11. Mokhlesi B et al. Obesity Hypoventilation Syndrome: A State-of-the-Art. Review *Respir Care*. 2010;55:1347.
12. Lecube A et al. Asymptomatic Sleep-disordered Breathing in Premenopausal Women Awaiting Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2010;20:454.
13. ASTA/ASA Commentary on AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events [Internet]. 2010;1–38. Available from: <http://www.sleep.org.au/documents/item/217> Accessed 16/05/2015.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

14. Haba-Rubio J, Marques-Vidal P, Andries D, Tobback N, Preisig M, Vollenweider P, Waeber G, Luca G, Tafti M, Heinzer R. Objective sleep structure and cardiovascular risk factors in the general population: the HypnoLaus Study. *Sleep*. 2015;38(3):391-400.
15. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015; published online Feb 12. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0).
16. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11: 441–46.
17. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 685–89.
18. Jean-Louis G, Zizi F, Brown DB, Ogedegbe G, Borer JS, Mcfarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. *Minerva pneumol*. 2009 ; 48(4): 277–293.
19. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20:705-6.
20. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118:273-274.
21. Aserinsky E, Kleitman N. Two types of ocular motility occurring in sleep. *J Appl Physiol*. 1955;8:11-18.
22. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956;21(5):811–818.
23. Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol*. 1965;112:568-579.
24. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res*. 1965;18:140-159.
25. Kopitović I. Respiratorni poremećaji tokom spavanja. Monografija. Medicinski fakultet, Novi Sad. 2011.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

26. Xie A, Skatrud JB, Dempsey J. Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO₂ in sleeping humans. *Journal of Physiology*, 2001; 535(1):269–278.
27. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
28. Hahn PY, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. In: Lip GYH, Hall JE, eds. *Comprehensive Hypertension*. St. Louis, MO: Mosby; 2007:201–207.
29. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2): 144-153.
30. Somers V et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008;118:1080-1111.
31. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:44 –52.
32. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131:453– 459.
33. Soose RJ, Yetkin O, Strollo PJ. Laboratory evaluation of OSA. *Eur Respir Mon*. 2010;50:121-35.
34. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman JR, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep*. 2005; 1;28(4):499-521.
35. Baldwin CM, Quan SF. Sleep disordered breathing. *Nurs Clin North Am*. 2002;37:633-654.
36. Thorpy MJ. Restless legs syndrome and periodic limb movements. ACCP sleep medicine board review: course syllabus. 2007;223-31.
37. Penzel T, Blau A, Schöbel C, Fietze I et al. Ambulatory diagnosis of OSA and new technologies. *Eur Respir Mon*. 2010;50:136-49.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

38. Kuna ST, Badr S, Kimoff JR, Kushida C, Lee-Chiong T et al. An official ATS/AASM /ACCP/ERS workshop report: research priorities in ambulatory management of adults with obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:1-16.
39. Ross SD, Sheinhait IA, Harrison KJ et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep.* 2000;23:519–32.
40. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Marklund M, Lowe AA. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with mandibular repositioning appliances. *Sleep Med Rev.* 2004; 8:443–457.
41. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1: 862–865.
42. Leavy P, Pepin JL, Tamisier R and Lainois-Rollinat S. Overall treatment strategies. *ERS Monograph.* 2015;67:305-325.
43. Barnes M, McEvoy RD, Banks S et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 656–664.
44. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep.* 2004; 27: 934–941.
45. Itzhaki S, Dorchin H, Clark G et al. The effects of 1-year treatment with a Herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. *Chest.* 2007; 131: 740–749.
46. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P et al. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med.* 2009; 10: 746–752.
47. Pepin JL, Veale D, Mayer P et al. Critical analysis of the results of surgery in the treatment of snoring, upper airway resistance syndrome (UARS), and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep* 1996; 19: Suppl. 9, S90–S100.
48. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996; 19: 156–177.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

49. Holty JE, Guilleminault C. Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 287–297.
50. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 535–542.
51. Flum DR, Belle SH, King WC et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 445–454.
52. Kezirian EJ, Boudewyns A, Eisele DW et al. Electrical stimulation of the hypoglossal nerve in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 299–305.
53. Guilleminault C, Powell N, Bowman B et al. The effect of electrical stimulation on obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 67–73.
54. Eisele DW, Smith PL, Alam DS et al. Direct hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 57–61.
55. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139–149.
56. Mwenge GB, Rombaux P, Dury M et al. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J* 2013; 41: 360–367.
57. Rodenstein D, Rombaux P, Lengele B et al. Residual effect of THN hypoglossal stimulation in obstructive sleep apnea: a disease-modifying therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1276–1278.
58. Schwartz AR, Barnes M, Hillman D et al. Acute upper airway responses to hypoglossal nerve stimulation during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 420–426.
59. Hedner J, Kraiczi H, Peker Y et al. Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1246–1251.
60. Carley DW, Olopade C, Ruigt GS et al. Efficacy of mirtazapine in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007; 30: 35–41.
61. Kraiczi H, Hedner J, Dahlof P et al. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 61–67.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

62. Smith PL, Haponik EF, Allen RP et al. The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 8–13.
63. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004; 59: 50–55.
64. Wirth KJ, Steinmeyer K, Ruetten H. Sensitization of upper airway mechanoreceptors as a new pharmacologic principle to treat obstructive sleep apnea: investigations with AVE0118 in anesthetized pigs. *Sleep* 2013; 36: 699–708.
65. Leavie P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *Eur Respir Rev*. 2007; 16(106):203-210.
66. Harsch I. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev* 2007; 16(106):196-202.
67. Javaheri S. Treatment of obstructive and central sleep apnoea in heart failure: practical options. *Eur Respir Rev* 2007; 16(106):183-188.
68. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep – disordered breathing. *European Respiratory Journal*. 2009;33(4):907-14.
69. Farny R, Walker B, Farny R, Snow G, Walker J. The STOP – Bang Equivalent Model and Prediction of Severity of Obstructive Sleep Apnea: Relation to Polysomnographic Measurements of the Apnea/ Hypopnea Index. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011; 5 (7).
70. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*.2004; 27(3):453-8.
71. Yamamoto H, Akashiba T, Kosaka N, Ito D, Horie T. Long-term effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2000; 94: 87–90.
72. Birleanu LA, Rusu G, Mihaescu T. Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and traffic accidents. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010; 114(3):700-6.
73. Krieger J. Sleep apnoea and driving: how can this be dealt with? *Eur Respir Rev* 2007; 16: 106,189-185.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

74. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ. Standards of Practice Committee of the AASM; American Academy of Sleep Medicine. Practice Parameters for the Use of Autotitrating Continuous Positive Airway Pressure Devices for Titrating Pressures and Treating Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Update for 2007 - Evidence Tables. *Sleep*. 2008;31(1):141-7.
75. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57:423-438.
76. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
77. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration*. 1999;66(5):440-7.
78. Chen NH, Johns MW, Li HY, Chu CC, Liang SC, Shu YH, Chuang ML, Wang PC. Validation of a Chinese version of the Epworth sleepiness scale. *Qual Life Res*. 2002, 11(8):817-21.
79. Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, D'Alessandro R. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurol Sci*. 2003;23(6):295-300.
80. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2004;8(2):91-5.
81. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12(2):161-8.
82. Beiske KK, Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. Reliability and validity of a Norwegian version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath*. 2009;13:65-72.
83. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, Fukuhara S. Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep Med*. 2009;10:556-65.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

84. Gander PH, Marshall NS, Harris R, Reid P. The Epworth Sleepiness Scale: influence of age, ethnicity, and socioeconomic deprivation. *Epworth Sleepiness scores of adults in New Zealand. Sleep.* 2005;28:249-53.
85. Sanford SD, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Taylor DJ, Bush AJ. The influence of age, gender, ethnicity, and insomnia on Epworth sleepiness scores: a normative US population. *Sleep Med.* 2006;7:319-26.
86. Kopitovic I, Trajanovic N, Prodic S, Drvenica MJ, Ilic M, Kuruc V, Kojicic M. The Serbian version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.* 2011;15(4):775-80.
87. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2012;16(3):793-802.
88. Ahmed AE, Fatani A, Al-Harbi A, Al-Shimemeri A, Ali YZ, Baharoon S, Al-Jahdali H. Validation of the Arabic version of the Epworth Sleepiness Scale *Journal of Epidemiology and Global Health.* 2012;4(4):297-302.
89. Sandoval-Rincón M, Alcalá-Lozano R, Herrera-Jiménez I, Jiménez-Genchi A. Validation of the Epworth sleepiness scale in Mexican population. *Gac Med Mex.* 2013;149(4):409-16.
90. Surani AA, Ramar K, Surani AA, Khaliqdina JS, Subramanian S, Surani S. Validation of the Urdu version of the Epworth Sleepiness Scale. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(9):986-8.
91. Rosales-Mayor E, Rey de Castro J, Huayanay L, Zagaceta K. Validation and modification of the Epworth Sleepiness Scale in Peruvian population. *Sleep Breath.* 2012;16(1):59-69.
92. Cho YW, Lee JH, Son HK, Lee SH, Shin C, Johns MW. The reliability and validity of the Korean version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath.* 2011;15(3):377-84.
93. Banhiran W, Assanasen P, Nopmaneejumruslers C, Metheetrairut C. Epworth sleepiness scale in obstructive sleep disordered breathing: the reliability and validity of the Thai version. *Sleep Breath.* 2011;15(3):571-7.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

94. Sadeghniaat Haghighi K, Montazeri A, Khajeh Mehrizi A, Aminian O, Rahimi Golkhandan A, Saraei M, Sedaghat M. The Epworth Sleepiness Scale: translation and validation study of the Iranian version. *Sleep Breath*.2013;17(1):419-26.
95. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-83.
96. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(9):422-7.
97. Pira AP, Beaudreau SA, Stone KL, Kezirian EJ, Lui LY, Redline S, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Stewart A. Osteoporotic Fractures in Men Study. Reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(4):433-9.
98. Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A, Kezirian EJ, Lui LY, Ensrud K, Redline S, Ancoli-Israel S, Stone KL. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women.; Study of Osteoporotic Fractures.*Sleep Med*. 2012;13(1):36-42.
99. Chung F. STOP Questionnaire. A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2008; 108:812-21.
100. Chung F, Subramanyan R, Liao P, Sasaki E, Chapiro C, Sun Y. High STOP – Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *British Journal of Anaesthesia*. 2012; 108(5):768–75.
101. Farny R, Walker B, Farny R, Snow G, Walker J. The STOP – Bang Equivalent Model and Prediction of Severity of Obstructive Sleep Apnea: Relation to Polysomnographic Measurements of the Apnea/ Hypopnea Index. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;7(5): 459–465.
102. Silva G, Vana K, Goodwin J, Sherrill D and Quan S. Identification of patients with Sleep Disordered Breathing : Comparing the Four-Variable Screening Tool, STOP, STOP- Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011; 7(5): 467–472.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

103. Vasu T, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, Markov D, Reiter D, Kraft W, Witkowski T. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Postoperative Complications Clinical Use of the STOP-BANG Questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(10):1020-1024.
104. Chung F, Yegneswaran B, Liao P et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology.* 2008;108:822-30.
105. Borsini E, Ernst G, Salvado A, Bosio M, Chertcoff J, Nogueira F, Nigro C. Sleep Breath. Utility of the STOP-BANG components to identify sleep apnea using home respiratory polygraphy. 2015 Apr 24. [Epub ahead of print]
106. Cowan DC, Allardice G, Macfarlane D, Ramsay D, Ambler H, Banham S, Livingston E, Carlin C. Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004519.
107. Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RDJ. Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Disord Treat Care.* 2013;23:2(4).
108. Reis R, Teixeira F, Martins V, Sousa L, Batata L, Santos C, Moutinho J. Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2015;21(2); 61-68.
109. Boari L, Cavalcanti C, Bannwart S, Sofia O, Dolci JE. Evaluation of Epworth Sleepiness Scale in patients with obstructive sleep apneahypopnea syndrome. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004;70(6);752-6.
110. Daniel JG, Yao Q, Redline S, Ali T, Mark WM. Does Snoring Predict Sleepiness Independently of Apnea and Hypopnea Frequency? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2000;162(4):1512-17.
111. Kaminska M, Jobin V, Mayer P, Amyot R, Perraton-Brillon M, Bellemare F. The Epworth Sleepiness Scale: self-administration versus administration by the physician, and validation of a French version. *Can Respir J.* 2010;17(2):27-34.

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

112. Fong SY, et al. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res.* 2005;58(1):55-60.
113. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology.* 1999;52(1):125-31.
114. Bausmer U, Gouveris H, Selivanova O, Goepel B, Mann W. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(10):1645-8.
115. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis.* 2008;196(5):429-31.
116. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S, Unlu M. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J.* 2014;8(3):292-6.
117. Zhang JN, Peng B, Zhao TT, Xiang M, Fu W, Peng Y. Modification of the Epworth Sleepiness Scale in central China. *Qual Life Res.* 2011; 20:1721–1726.
118. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration.* 1999;66:440–447.
119. Vana KD, Silva GE, Goldberg R. Predictive abilities of the STOP-Bang and Epworth Sleepiness Scale in identifying sleep clinic patients at high risk for obstructive sleep apnea. *Res Nurs Health.* 2013;36(1):84-94.
120. Banhiran W, Durongphan A, Saleesing C, Chongkolwatana C. Diagnostic properties of the STOP-Bang and its modified version in screening for obstructive sleep apnea in Thai patients. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(6):644-54.
121. Kim B, Lee EM, Chung YS, Kim WS, Lee SA. The utility of three screening questionnaires for obstructive sleep apnea in a sleep clinic setting. *Yonsei Med J.* 2015;56(3):684-90.
122. Alhouqani S, Al Manhali M, Al Essa A, Al-Houqani M. Evaluation of the Arabic version of STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2015 Mar 11. [Epub ahead of print].

Validacija standardizovanih upitnika za procenu sindroma poremećaja disanja tokom spavanja

123. Sadeghniaat-Haghighi K, Montazeri A, Khajeh-Mehrizi A, Ghajarzadeh M, Alemohammad ZB, Aminian O, Sedaghat M. The STOP-BANG questionnaire: reliability and validity of the Persian version in sleep clinic population. *Qual Life Res.* 2015 Jan 23. [Epub ahead of print]
124. Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G, Fekete Passa K, Argyropoulou P. Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. *Sleep Med.* 2014;15(7):776-81.
125. Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlin questionnaire, and STOP questionnaire in screening obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(17):3065-70.
126. Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. Value of STOP-Bang questionnaire in screening patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in sleep disordered breathing clinic. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(10):1843-8.
127. Yu Y, Mei W, Cui Y. Primary evaluation of the simplified Chinese version of STOP-Bang scoring model in predicting obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2012; 26(6):256-9.
128. Ong TH, Raudha S, Fook-Chong S, Lew N, Hsu AA. Simplifying STOP-BANG: use of a simple questionnaire to screen for OSA in an Asian population. *Sleep Breath.* 2010;14(4):371-6.
129. Ha SC, Lee DL, Abdullah VJ, van Hasselt CA. Evaluation and validation of four translated Chinese questionnaires for obstructive sleep apnea patients in Hong Kong. *Sleep Breath.* 2014;18(4):715-21.
130. El-Sayed IH. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2012;61: 433–441.
131. Smith C, Waldhorn R, O'Donnell A. Predictive Performance of the STOP-Bang, Epworth Sleepiness Scale, and Modified Flemons Score in Identifying Sleep Center Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2014;146(4):939A.