

Povezanost simptoma hrkanja s nalazom cjelonoćne polisomnografije s obzirom na dob, spol i antropometrijska obilježja

Bošnjak, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:576829>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikolina Bošnjak

**POVEZANOST SIMPTOMA HRKANJA SA NALAZOM CJELONOĆNE
POLISOMNOGRAFIJE S OBZIROM NA DOB, SPOL I ANTROPOMETRIJSKA
OBILJEŽJA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić

Split, srpanj 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikolina Bošnjak

**POVEZANOST SIMPTOMA HRKANJA SA NALAZOM CJELONOĆNE
POLISOMNOGRAFIJE S OBZIROM NA DOB, SPOL I ANTROPOMETRIJSKA
OBILJEŽJA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Fiziologija spavanja	2
1.2. Fiziologija disanja tijekom spavanja	4
1.2.1. Fenomen hrkanja	4
1.3. Poremećaji spavanja	6
1.3.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja	7
1.3.1.1. Epidemiologija OSA	7
1.3.1.2. Etiologija OSA	8
1.3.1.3. Predisponirajući anatomske čimbenici za OSA	8
1.3.1.4. Patofiziologija OSA	8
1.3.1.5. Klinička slika i dijagnosticiranje OSA	9
1.3.1.6. Liječenje OSA	10
1.4. Dentalna medicina u medicini spavanja	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	14
3. ISPITANICI I POSTUPCI	16
3.1. Organizacija i opis istraživanja	17
3.2. Ispitanici	17
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	26
6. ZAKLJUČAK	30
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	32
8. SAŽETAK	38
9. SUMMARY	40
10. ŽIVOTOPIS	42

1. UVOD

1.1. Fiziologija spavanja

Spavanje se opisuje kao reverzibilno stanje svijesti koje karakteriziraju smanjeni pokreti tijela, zatvorene oči, ležeći položaj i smanjen odgovor na osjetne podražaje. Smatra se temeljom promjena ponašanja koje je praćeno fiziološkim promjenama te promjenama moždane električne aktivnosti (1). Spavanje se može opisati i kao prekid svjesnosti, dok se elektrofiziološki očituje prikazom specifičnih moždanih valova tijekom snimanja elektroencefalografskog zapisa (EEG). Čovjek provede gotovo trećinu života spavajući (2). EEG zapis tijekom budnosti karakteriziraju beta-valovi niske amplitude i alfa-ritam, dok karakterističan nalaz spavanja obilježavaju theta valovi, vretena spavanja te spori delta valovi visoke amplitude u ovisnosti o specifičnom stadiju spavanja u kojem se tijekom noći i spavanja nalazimo.

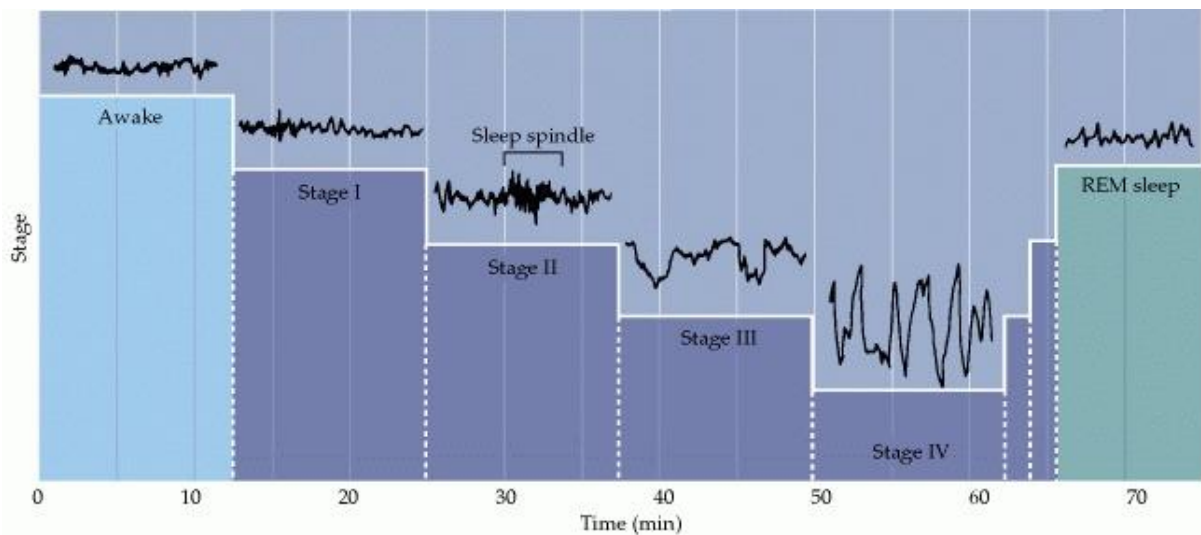
Razlikujemo dva stadija spavanja:

- stadij s prisutnošću brzih pokreta očiju (engl. *Rapid eye movement*, REM)
- stadij bez brzih pokreta očiju (engl. *non-rapid eye movement*, non-REM)

Američko društvo za poremećaje spavanja (engl. *American Sleep Disorders Association*, ASDA) modificirala je standardne smjernice za klasifikaciju spavanja prethodne klasifikacije po Rechtschaffen i Kalesu te su napravljene nove smjernice za terminologiju, metode snimanja i pravila vrednovanja elektrofizioloških signala koji su povezani sa spavanjem (3). Prema smjernicama ASDA, non-REM dijelimo dalje na tri stadija, uz napomenu da su u stadiju tri združeni stadiji tri i četiri te na REM stadij spavanja (3). Na EEG zapisu razlikujemo te stadije po karakterističnim vrstama elektroencefalografskih valova. Prvi stadij non-REM spavanja je najplići stadij spavanja, koji traje od jedne do pet minuta što čini 5% udjela u ukupnom vremenu spavanja. U tom stadiju prisutan je tonus skeletnih mišića, a disanje se odvija na uobičajenoj razini slično budnom stanju. Drugi stadij non-REM spavanja predstavlja dublji stadij spavanja prilikom kojeg se tjelesna temperatura smanjuje kao i broj srčanih otkucaja. U tom stadiju provodimo najviše vremena i čini 45% udjela u ukupnom vremenu spavanja. Karakteriziraju ga K-kompleksi te vretena spavanja za koja su studije pokazale da imaju važnu ulogu u konsolidaciji pamćenja, posebno proceduralnog i deklarativnog. Također, u tom stadiju spavanja često se javlja bruksizam, odnosno škrgutanje zubima. Stadij tri spavanja non-REM spavanja je stadij najdubljeg spavanja. Čini 25% udjela u ukupnom vremenu spavanja, a karakteriziraju ga spori valovi niskih frekvencija i visokih amplitude koje nazivamo delta valovi. Prag za dosezanje budnosti je najviši u ovom stadiju

što objašnjava činjenicu da se ljudi najteže probude iz tog stadija spavanja. Taj stadij spavanja često je karakteriziran pojavom specifičnih ponašanja tijekom spavanja koji spadaju u tzv. parasomnije poput mjesečarenja i noćnog mokrenja (4).

REM spavanje zauzima 25% udjela u ukupnom vremenu spavanja (4). Karakterizirano je brzim, nesinkroniziranom EEG aktivnošću niske amplitude, brzim pokretima očiju te mišićnom atonijom (1). EEG zapis REM stadija nalikuje zapisu u stanju budnosti (4). Taj stadij se pojavljuje 90 minuta nakon početka spavanja, a izmjenjuje se s non-REM stadijem tijekom cijele noći otprilike svakih 90 minuta u obliku ciklusa, Slika 1 (1). Zastupljenost dubokog stadija (N3) non-REM spavanja najveća je u prvoj trećini noći, dok REM spavanje više dominira tijekom druge dvije trećine spavanja (1).



Slika 1. Prikaz EEG zapisa kroz vrijeme tijekom prvih 70 minuta spavanja. Preuzeto iz (60).

Spavanje nedvojbeno utječe na cjelokupni središnji živčani sustav te na druge organske sustave u tijelu. Možemo pretpostaviti da spavanje obnavlja normalnu razinu moždane aktivnosti te da održava ravnotežu između različitih funkcija središnjeg živčanog sustava (6).

1.2. Fiziologija disanja tijekom spavanja

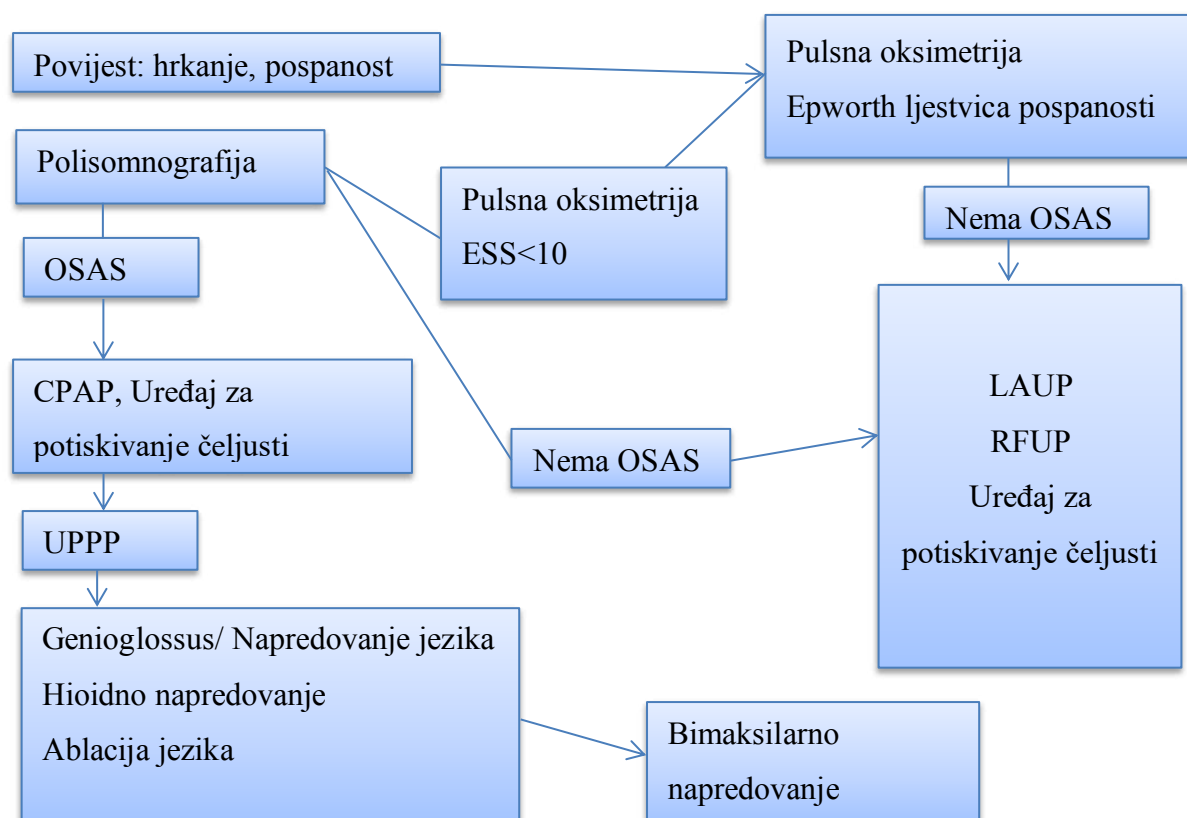
Disanje se kao temeljna fiziološka funkcija, kontrolira aktivnošću neuronskih mreža koje su smještene u produženoj moždini. Radi se o specifičnim neuronskim mrežama tzv. respiracijskih neurona koji se dijele na inspiracijske i ekspiracijske. Ti su neuroni sinaptički povezani s motoneuronima respiracijskih mišića kojima šalju elektrofiziološke signale i tako izravno nadziru fazu udisaja (inspirij) i izdisaja (ekspirij) respiracijskog ciklusa. Brojna endogena i egzogena stanja mogu utjecati na ritam disanja, tj. na frekvenciju i dubinu disanja. Pri tome se može dogoditi da u nekim stanjima dođe do potpunog prekida disanja te posljedično i promjena u kretanjama prsnog koša. Aktivnost respiracijske mreže ovisi o toničkom nagonu koji proizlazi iz retikularne formacije koja zaprima brojne aferentne projekcije iz kralježnične moždine, ali i silazne eferentne projekcije iz različitih područja kore velikog mozga. Spavanje dovodi do promjene aktivnosti retikularne formacije što posljedično utječe na ritam disanja koji se razlikuje u različitim stadijima non-REM i REM spavanja. Za vrijeme non-REM spavanja frekvencija i amplituda disanja su neznajno niže u odnosu na budnost, dok za vrijeme REM spavanja disanje postaje neredovito uz smanjen mišićni tonus (16,18).

1.2.1. Fenomen hrkanja

U književnosti tijekom 19. stoljeća Charles Dickens pomno i na iznimno slikovit način opisuje spavanje te poremećaje spavanja koji su danas prepoznatljivi medicini. The Pickwick Papers, točnije poglavlja 4, 11, 28, 54, sadrže detaljan opis hipersomnije sa simptomima glasnog hrkanja, proždrljivosti i pretilosti u dječaka po imenu Joe. Hrkanje je dugo vremena privlačilo pozornost književnika i u prošlosti se smatralo normalnom pojavom ili u najgorem slučaju buka koja je ometala usnule partnere (20). Hrkanje se danas definira kao respiracijski zvuk koji se obično javlja tijekom udisaja (inspirija) ili izdisaja (ekspirija), a formira se u gornjim dišnim putovima tijekom spavanja kao posljedica vibracija stjenki orofarinksa kada je prohodnost gornjih dišnih puteva promijenjena (19).

ASDA (engl. *American Sleep Disorders Association*) opisuje hrkanje kao glasno disanje u gornjim dišnim putovima bez prisustva apneje i hipopneje uzrokovano vibracijama tkiva ždrijela, koji se dijele u tri glavne skupine: mišići mekog nepca, mišići dorzuma jezika te uvularni mišići ždrijela. Čimbenici koji su neophodni za nastanak hrkanja su spavanje, ograničavanje protoka, vibrirajuća struktura (meka tkiva orofarinksa), smanjenje poprečnog presjeka područja gornjih dišnih puteva i torakalni usisni tlak. Mehanizam nastanka zvuka

hrkanja se najčešće opisuje pomoću dva modela za tumačenje zvukova hrkanja. Prvi model je oscilacija otpuštanja gdje oscilacije proizvode potpuno ili djelomično zatvaranje lumena dišnog puta s maksimalnim suženjem koji se kreće uzvodno. Zatvaranje pa zatim otvaranje lumena s naglim izjednačavanjem uzvodnog i nizvodnog tlaka moglo bi proizvesti eksplozivan zvuk. Drugi model zasnovan je na teoriji treperenja elastičnih stjenki gdje zvuk hrkanja nastaje kao posljedica kolapsa stjenki bronha i ždrijela i ograničenja protoka kroz gornje dišne putove. Hrkanje se može opisati kvalitativno kao jedan od karakterističnih simptoma OSA (Slika 2), ali i kvantitativno preciznim mjerenjem te kao mjernu jedinicu koristimo decibele (dB). Hrkanje se može podijeliti na blago, umjereno i teško hrkanje na temelju učestalosti, položaja tijela i ometanja partnera (20).



Slika 2. Prikaz ključnih značajki apneje tijekom spavanja. ESS - Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*). LAUP - laserska uvuloplastika (engl. *Laser-Assisted Uvuloplasty*). RFUP - radiofrekventna uvuloplastika (engl. *Radio Frequency Uvuloplasty*). CPAP - (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*). UPPP - uvulopalatofaringoplastika (engl. *uvulopalatopharyngoplasty*) Preuzeto iz (19).

1.3. Poremećaji spavanja

Poremećaje spavanja s obzirom na treće izdanje Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (engl. *International Classification of Sleep Disorders*, ICDS-3) dijelimo na sljedeće skupine:

- Insomnija
- Poremećaji disanja tijekom spavanja
- Parasomnije
- Centralni poremećaji hipersomnolencije
- Cirkadijani poremećaji ritma spavanja i budnosti
- Poremećaji pokreta vezani za spavanje

Poremećaji disanja tijekom spavanja (engl. *Sleep Disordered Breathing*, SBD) naziv je koji koristimo za skup poremećaja koji uključuju prekid disanja tijekom spavanja. Ovi poremećaji mogu imati ulogu u pojavi povišenog arterijskog tlaka, koronarne bolesti srca, kongestivnog zatajenja srca, aritmija, infarkta, intolerancije glukoze i šećerne bolesti tipa 2 (7).

Prema istraživanjima, problemi sa spavanjem, koji mogu biti jednostavne smetnje, ali i po život opasna stanja, pojavljuju se češće u starijih pacijenata (2). Glavni simptom poremećaja disanja tijekom spavanja je pretjerana dnevna pospanost (7).

Većini odraslih potrebno je između sedam i osam sati spavanja, iako ovaj broj varira među pojedincima. Starenjem, ljudi spavaju pliće i kraće i to često nadoknađuju kratkim epizodama spavanja tijekom dana. Ukoliko se premalo spava, stvara se „dug spavanja“ (engl. *sleep debt*) koji se mora nadoknaditi tijekom sljedećih dana. Ukoliko se spavanje ne nadoknadi i nastavi s nakupljanjem nespavanih noći i sati nespavanja sposobnost prosuđivanja, vrijeme reakcije kao i sposobnosti učenja, pamćenja i više kognitivne funkcije postaju smanjene u zavisnost od veličine nastalog duga spavanja. Posljedično, fenomen spavanja, neurobiologija i neurofiziologija spavanja kao i značaj spavanja u razvoju brojnih bolesti i stanja u kliničkoj medicini još uvijek su predmet brojnih istraživanja koja još uvijek traže odgovor na pitane zašto i kako spavamo (2).

Nadalje, poremećaje disanja tijekom spavanja dijelimo na četiri skupine:

- Opstruktivska apneja tijekom spavanja
- Centralna apneja tijekom spavanja
- Poremećaj hipoventilacije povezan sa spavanjem
- Poremećaj hipoksemije povezan sa spavanjem (8).

1.3.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

OSA je karakterizirana ponavljajućim djelomičnim ili potpunim kolapsom gornjeg dišnog puta tijekom spavanja, što dovodi do poremećaja normalne arhitekture spavanja i obično je povezano sa smanjenom zasićenošću arterijske krvi kisikom (9). To je heterogeno stanje u kojem je glavni patofiziološki čimbenik opstrukcija gornjeg dišnog puta tijekom spavanja koje se ne pojavljuje tijekom budnosti (10). Apneja je definirana kao potpuni prekid strujanja zraka kroz nos i usta, a traje najmanje deset sekundi uz stalan napor prsnog koša i abdomena za udisaj, te je praćen desaturacijom od 3% i više (11).

Etiologija OSA-e je kompleksna, nije ograničena samo na disfunkciju mišića dišnih putova, već nastaje kao posljedica brojnih međusobno povezanih patologija i čimbenika rizika. Najvažniji čimbenici rizika su pretilost, starija dob i muški spol (10). Hipopneja je respiracijski događaj koji rezultira smanjenim protokom zraka kroz gornje dišne putove, te je u skladu s AASM definirana kao smanjenje nazalnog tlaka za 30% tijekom 10 sekundi ili duže te uz desaturaciju od 3% ili više (15). Apneja i hipopneja mogu se ponavljati veliki broj puta tijekom svih stadija spavanja, dok se za procjenu stupnja OSA definira Apneja Hipopneja Indeksom (AHI) kao prosječan zbroj pojedinačnih epizoda apneja i hipopneja u satu spavanja (17). U kliničkoj praksi i istraživanjima koristimo AHI kao ključan kriterij u dijagnostici OSA i koji nam daje uvid u težinu bolesti na temelju tri stupnja:

1. AHI 0-4,9 nema dijagnoze OSA
2. AHI 5-14,9 blaga OSA
3. AHI 15-29,9 umjerena OSA
4. AHI ≥ 30 teška OSA

1.3.1.1. Epidemiologija OSA

Prema istraživanjima OSA se pojavljuje prosječno u 1 od 20 odraslih i često nije dijagnosticirana ni prepoznata kao poremećaj spavanja. S obzirom na tu činjenicu, provedena su brojna istraživanja i sastavljeni testovi s pitanjima pomoću kojih se pokušava pobliže razumjeti znakove, simptome i čimbenike rizika za dijagnostiku OSA. Rezultati Wisconsin Sleep Cohort Study pokazuju kako na uzorku od 626 ispitanika u dobi od 30 do 60 godina 24% muškaraca i 9% žena ima AHI vrijednost ≥ 5 , dok 9% muškaraca i 4% žena ima AHI vrijednost ≥ 15 što potvrđuje dijagnozu opstruktivske apneje tijekom spavanja (21).

1.3.1.2. Etiologija OSA

Postoje brojni rizični čimbenici koji uzrokuju nastanak OSA. Nazalne strukturalne opstrukcije poput polipa, devijacija septuma, tumora i stenoza predispozicija su za razvoj OSA. Također, kraniofacijalne anomalije iznimno su važan rizični čimbenik za razvoj OSA, posebice u djece i pacijenata koji nisu pretili. Nadalje, pretilost, muški spol, starija dob, postmenopauzalni status i pušenje su nestrukturalni faktori koji dovode do promjena strukture mekih tkiva gornjih dišnih putova koji djelomično ili potpuno smanjuju protok zraka i posljedično uzrokuju nastanak OSA (22).

Istraživanja provedena na 52 gena za kojih se smatra da imaju utjecaj na razvitak OSA pokazala su da C reaktivni protein (CRP) djeluje kao medijator upale povećanjem mukoznog edema i sužavanjem gornjeg dišnog puta, dok neurotrofni faktor iz glijalne stanične linije (GDNF) utječe na kontrolu ventilacije djelovanjem na mišiće koji uzrokuju dilataciju dišnih puteva (22).

1.3.1.3. Predisponirajući anatomske čimbenici za OSA

Otvaranje dišnih putova odvija se pasivno, bez mišićne aktivnosti, dok se zatvaranje aktivno odvija pomoću mišića orofarinksa. Nadalje, mišićni tonus održava prohodnost gornjih dišnih putova i očuvanje funkcije disanja. Cefalometrijska mjerenja pokazuju kako velika većina pacijenata koji imaju dijagnosticiranu OSA imaju barem 2 različitosti u odnosu na normalan cefalometrijski nalaz. Nadalje, povećan opseg vrata (>41 cm), povećan indeks tjelesne mase (>30 kg/m²), starija dob i muški spol povećavaju vjerojatnost za postavljenje dijagnoze OSA (21).

1.3.1.4. Patofiziologija OSA

Patogeneza OSA složena je i multifaktorijalna te promjene u strukturi mekih tkiva u gornjim dišnim putovima doprinose razvoju poremećaja disanja koji su obilježene smanjenom zasićenošću krvi kisikom te povišenim razinama ugljikovog dioksida. Hipoksija i hiperkapnija doprinose aktivaciji simpatikusa što rezultira kontrakcijom mišića orofarinksa. Nadalje, te promjene uzrokuju nastanak opstrukcije u dišnim putovima te posljedično javljanje cikličnih epizoda opstrukcijske apneje koje skraćuju vrijeme provedeno u non-REM i REM stadiju spavanja, fragmentiraju spavanje, smanjuju učinkovitost spavanja i dovode do nastanka prekomjerne dnevne pospanosti (23).

1.3.1.5. Klinička slika i dijagnosticiranje OSA

OSA se može manifestirati u svakodnevnom životu dnevnim i noćnim znakovima i simptomima kao što su hrkanje, dnevna pospanost, noćno znojenje, nemirno spavanje, žgaravica, jutarnje glavobolja te nesanica. Težina simptoma mijenja se tijekom godina što često dovodi do zakašnjele dijagnoze poremećaja, nakon što je bolest već utjecala na zdravlje. Uz poznavanje anatomije, simptoma i kliničke slike OSA, za dijagnozu je potrebna iscrpna anamneza te primjena upitnika, a najčešće se primjenjuju STOP i STOP/BANG upitnik, Epworthova ljestvica pospanosti, Berlinski upitnik te Pittsburgh upitnik o kvaliteti spavanja (engl. *Pittsburg Sleep Quality Index*, PSQI) (24).

STOP upitnik sadrži pitanja o hrkanju (engl. *Snoring*), dnevnom umoru (engl. *Tiredness*), zamijećenim zastoјima disanja tijekom spavanja (engl. *Observed apnea*) i povećanom arterijskom tlaku (engl. *high blood Pressure*), dok STOP BANG upitnik, proširena verzija STOP upitnika sadrži dodatna pitanja o indeksu tjelesne mase (engl. *Body mass index*, $>35 \text{ kg/m}^2$), dobi (engl. *Age*, >50 godina), opsegu vrata (engl. *Neck* >43 cm za muškarce te >41 cm za žene) te spolu (engl. *Gender*). Oba upitnika karakteriziraju jednostavnost primjene i sažetost, dobra osjetljivost i specifičnost te se koriste za probir osoba sa povećanim rizikom za OSA (14). Epworthova ljestvica pospanosti je upitnik u kojemu ispitanici subjektivno procjenjuju dnevnu pospanost tokom obavljanja svakodnevnih životnih aktivnosti. Sastoji se od osam pitanja na koja ispitanik odgovara s jednim od četiri ponuđena odgovora. Ukupan zbroj bodova može biti od 0 do 24, a za ispitanike sa zbrojem većim od 9 smatra se da imaju visoku razinu dnevne pospanosti (12). Berlinski upitnik sadrži 11 pitanja organizirana u tri kategorije. Ako ispitanik ima dva ili više potvrdnih odgovora u prvoj i drugoj kategoriji pitanja, smatra se da osoba ima rizik za OSA, dok treća kategorija pitanja pozitivna je u slučaju jednog ili oba potvrdna odgovora (26). Pittsburgh indeks kvalitete spavanja instrument je koji se koristi za mjerenje kvalitete i obrazaca spavanja u odraslih. Mjerenjem sedam područja (subjektivna kvaliteta spavanja, latencija spavanja, trajanje spavanja, uobičajena učinkovitost spavanja, poremećaji spavanja, korištenje lijekova za spavanje i dnevnu disfunkcija tijekom posljednjeg mjeseca) dobivamo rezultate o kvaliteti spavanja koja može biti očuvana ili pak smanjena (27).

S obzirom na rezultate upitnika te na teške simptome koje pacijent ili njegov partner navode, oni pacijenti u kojih je zabilježen povećan rizik za dijagnozu OSA bit će upućeni na daljnju obradu u centar za spavanje ili specijalizirani laboratorij. „Zlatni standard“ za postavljanje

dijagnoze OSA je cjelonoćno polisomnografsko snimanje. Tijekom pretrage cjelonoćne polisomnografije bilježimo podatke elektroencefalografije (EEG), elektromiografije (EMG) mišića brade i nogu, elektrookulografije (EOG), elektrokardiografije (EKG), zasićenost arterijske krvi kisikom, protok zraka kroz gornje dišne putove te učestalost hrkanja tijekom spavanja uz video nadzor. Svaku epizodu apneje i hipopneje u trajanju od 10 sekunda ili više, uz desaturaciju krvi kisikom od $>3\%$ te polisomnografskim zapisom mikrobuđenja smatramo klinički značajnom te ovisno o broju ponavljanja pojedinačnih epizoda apneja i/ili hipopneja u jednom satu spavanja prema vrijednostima AHI postavljamo ili isključujemo dijagnozu OSA kao najvažnijeg poremećaja disanja tijekom spavanja ali i druge moguće poremećaje spavanja (24, 25).

1.3.1.6. Liječenje OSA

Liječenje poremećaja OSA zahtjeva multidisciplinarni pristup te prije odluke o načinu liječenja pojedinog pacijenta potrebno je definirati etiologiju nastanka opstruktivske apneje tijekom spavanja. Metode liječenja možemo najjednostavnije podijeliti u dvije skupine: konzervativnu i kiruršku. Konzervativna metoda liječenja sastoji se od terapije smanjenja tjelesne mase koja je vrlo učinkovita kod pretilih pacijenata, poboljšanja higijene spavanja izbjegavanjem alkohola i lijekova sa sedirajućim učinkom prije spavanja, izbjegavanje položaja tijela na leđima tokom spavanja kako bismo smanjili broj opstrukcija te hrkanje i uklanjanje svih predisponirajućih čimbenika za razvoj OSA (19).

Temeljni kriterij kojom određujemo metodu izbora liječenja pacijenta od OSA je AHI vrijednost. Za pacijente kojima je dijagnosticirana blaga ili umjerena OSA, metoda izbora liječenja uz konzervativnu terapiju je i intraoralna udlaga, koja je izrađena po mjeri od strane doktora dentalne medicine. Riječ je o individualiziranoj napravi koja djeluje na principu pomaka donje čeljusti prema naprijed i samim time održava stalan protok zraka kroz dišni put tijekom spavanja (28). Najučinkovitija metoda izbora liječenja teške OSA ($AHI > 30$) je redovita i trajna primjena CPAP uređaja (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*). CPAP uređaj putem nosne ili oronazalne maske pozitivnim tlakom zraka širi kolabirane gornje dišne putove tijekom spavanja i učinkovit je ako se koristi svakodnevno tijekom barem 4 sata, a optimalno tijekom 6 sati. Liječenje CPAP uređajem smanjuje broj epizoda apneje i hipopneje, smanjuje AHI vrijednost, povećava zasićenost hemoglobina kisikom, utječe na smanjenje ili nestanak dnevne pospanosti i smanjuje rizik od nastanka kardiovaskularnih incidenata čime normalizira arhitekturu spavanja i smanjuje rizik od brojnih kardiovaskularnih ali i

metaboličkih posljedica koje se mogu dovesti u svezu sa OSA (28). Nažalost značajan broj bolesnika, njih 20-40%, odustaje od tog oblika liječenja zbog nuspojava poput: suhoće sluznice gornjih dišnih puteva, nazalne kongestije, rinoreje, disfunkcije Eustahijeve tube, aerofagije i buke aparata (19, 28).

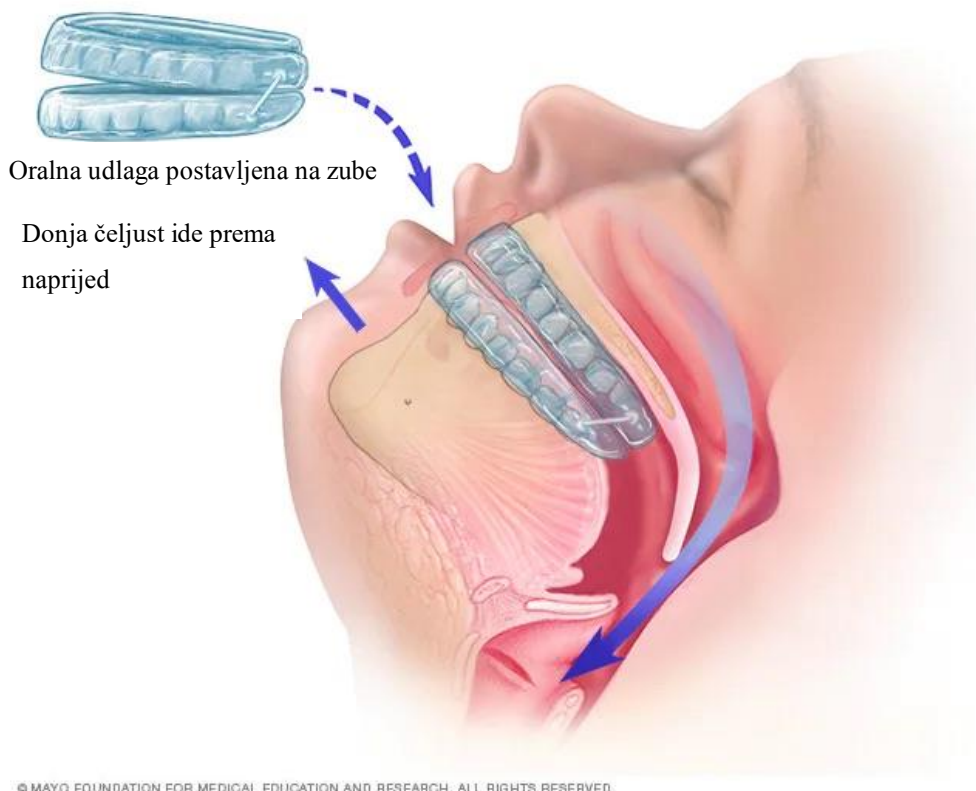
Kirurško liječenje najbolje je primijeniti u pacijenata koji imaju patološku anatomsku promjenu koja uzrokuje opstrukciju, a obuhvaća metode redukcije tkiva gornjih dišnih putova poput uvulopalatofaringoplastike, uvulopalatofaringoplastike pomoću lasera, polipektomije, septoplastike, lingvoplastike, maksilomadibularne osteotomije i traheotomije (28).

1.4. Dentalna medicina u medicini spavanja

Doktori dentalne medicine u svakodnevnom radu imaju uvid u stanje orofarinalnog područja koje često može biti anatomske i patološke izmijenjeno te tako pogodovati razvoju poremećaja disanja tijekom spavanja. S obzirom na tu činjenicu, doktori dentalne medicine imaju veliku ulogu u ranom prepoznavanju pacijenta koji potencijalno ima poremećaj disanja tijekom spavanja, poglavito najčešćeg poremećaja disanja tijekom spavanja a to je OSA. Unatoč tome što su u mogućnosti postaviti vrlo ranu dijagnozu, doktorima dentalne medicine posebno u Republici Hrvatskoj nedostaje edukacija o poremećajima disanja tijekom spavanja. Pacijentima s poremećajima disanja tijekom spavanja potreban je multidisciplinarni pristup, odnosno uz educirane specijaliste medicine spavanja (somnologue) tim koji bi u idealnim uvjetima najbolje skrbio o pacijentima s poremećajima disanja tijekom spavanja uključio bi suradnju sa drugim specijalistima iz različitih područja medicine i psihologije te doktora dentalne medicine (29).

Doktori dentalne medicine mogu sudjelovati u dijagnostici OSA temeljitim pregledima usne šupljine kojima mogu uočiti anatomske anomalije gornjih dišnih putova koji predstavljaju čimbenik rizika za razvoj OSA. Osim toga, mogu prepoznati pacijente koji imaju izražen simptom hrkanja tijekom izvođenja dentalnih zahvata i ti pacijenti uobičajeno imaju uvećano meko tkivo orofarinska. Nadalje, poznato je da OSA u kombinaciji sa hrkanjem pogoduje oralnom disanju, suhim ustima, promjeni pH vrijednosti sline u usnoj šupljini te samim tim ima negativan utjecaj na oralno zdravlje potičući bolesti poput gingivitisa, parodontitisa što su i pokazala brojna nova istraživanja (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51).

Uloga doktora dentalne medicine u dijagnostici i liječenju pacijenata istaknuta je u brojnim smjernicama različitih nacionalnih udruga doktora dentalne medicine diljem svijeta (52, 53, 54). Pacijentima sa simptomima poremećaja disanja tijekom spavanja dijagnozu OSA postavlja doktor medicine, specijalist medicine spavanja, somnolog, dok doktori dentalne medicine nisu kvalificirani za postavu dijagnoze OSA unatoč važnoj ulozi u probiru i prepoznavanju pacijenata s rizikom za razvoj poremećaja. Korištenjem jednostavnih upitnika (STOP, STOP/BANG) u svakodnevnoj praksi, doktor dentalne medicine može pravovremeno prepoznati rizične pacijente i uputiti takve pacijente u specijalizirane centre za liječenje poremećaja spavanja (29, 30).



Slika 3. Prikaz primjene oralne udlage koja sprječava zapadanje jezika te drži dišni put otvorenim. Preuzeto iz (61).

Nakon postavljanja dijagnoze OSA u specijalista somnologa, doktori dentalne medicine mogu sudjelovati u liječenju OSA s pomoću intraoralnih udlaga (Slika 3), posebice u liječenju pacijenata s blagom ili umjerenom OSA ($5 \leq \text{AHI} \leq 30$), te pacijenata koji ne podnose uređaj za potpomognuto disanje (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP). Doktori dentalne medicine mogu liječiti pacijente sa OSA pomoću stabilizatora jezika (engl. *Tongue*

Retaining Device, TRD) i udlaga za pomicanje donje čeljusti prema naprijed (engl. *Mandibular Advancement Device*, MAD) (31). Stabilizatori jezika drže se sprijeda u zagrizu i onemogućavaju zapadanje jezika unatrag, dok MAD pomagala održavaju aktivnu protruziju donje čeljusti tijekom spavanja čime omogućavaju neometan protok zraka kroz dišne putove (31). Istraživanja su pokazala da se prekomjerna dnevna pospanost mjerena s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti, značajno smanjuje nakon liječenja MAD-om (32). Nuspojave intraoralnih udlaga su suhoća usne šupljine, hipersalivacija, iritacije gingive, bol u temporomandibularnom zglobu i miofacijalna bol te tokom prvih par tjedana korištenja udlaga redovite i pravilne uporabe simptomi nestaju (33).

Doktori medicine educirani u medicini spavanja, kao i kvalificirani doktori dentalne medicine, imaju esencijalnu ulogu u dijagnostici OSA. Od iznimne je važnosti njihova suradnja kako bi pacijenti dobili pravovremenu i što učinkovitiju terapiju. Daljnjim istraživanjima i edukacijama nastoji se bolje informirati doktore dentalne medicine o novim metodama koje bi im omogućile lakše prepoznavanje i liječenje poremećaja disanja tijekom spavanja (30).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je istražiti povezanost hrkanja kao jednog od vodećih simptoma opstruktivske apneje tijekom spavanja s obzirom na dob, spol i antropometrijske značajke pacijenata.

Hipoteza je da će pacijenti koji imaju simptom hrkanja imati veću tjelesnu masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg struka, bokova i vrata u odnosu na pacijente koji nemaju simptom hrkanja, kao i da će simptom hrkanja češće biti prisutan u muškaraca nego u žena i da će češće biti prisutan u starijih nego u mlađih pacijenata.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Provedeno je retrospektivno presječno kliničko istraživanje. Obrađeni su podaci o snimanju cjelonoćnih polisomnografija prikupljeni u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta u Splitu tijekom vremenskog razdoblja od 2018.-2021.godine (Klasa 003-08/22-03/003, Ur. Br. 2181-198-03-04-22-0029).

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 795 ispitanika (515 muškaraca i 280 žena). Svi pacijenti bili su u Centru za medicinu spavanja na cjelonoćnoj polisomnografiji koja je načinjena s pomoću uređaja Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska. U istraživanje su uključeni svi ispitanici stariji od 18 godina.

Cjelonoćna polisomnografija (PSG) predstavlja zlatni standard u dijagnostici poremećaja spavanja, a obuhvaća snimanje elektroencefalografije (EEG), elektrookulografije (EOG) desnog i lijevog oka, elektrokardiografije (EKG), elektromiografije (EMG) mišića brade i donjih ekstremiteta obostrano, također, mjeri se protok zraka kroz dišni sustav, pokrete prsnog koša i abdomena, hrkanje te pulsnu oksimetriju pod video nadzorom. Nakon cjelonoćne polisomnografije zapis očitava certificirani tehničar za medicinu spavanja u skladu s najnovijim kriterijima za tzv. skoriranje stadija spavanja (55, 56).

Temeljem analize zapisa cjelonoćne polisomnografije liječnih somnolog određuje dijagnozu i daje preporuke za daljnje postupanje i liječenje. Prije snimanja u večeri dolaska na dijagnostički postupak svi pacijenti ispunili su STOP upitnik (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure*) i Epworthovu ljestvicu pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*) koji je preveden i validiran na hrvatskom jeziku (12). STOP upitnik sastoji se od pitanja na koja pacijenti odgovaraju sa DA ili NE. Pitanja se odnose na podatke o hrkanju, umoru, prestanku disanja tokom spavanja i povišenom arterijskom tlaku (13). Ukoliko ispitanik u STOP upitniku ima dva ili više potvrdnih odgovora, smatra se da ima povećan rizik za OSA. Proširena verzija STOP upitnika, STOP/BANG upitnik sadrži dodatna pitanja koja obuhvaćaju indeks tjelesne mase, dob, opseg vrata i spol (14). Epworthova ljestvica pospanosti je upitnik u kojemu ispitanici subjektivno procjenjuju dnevnu pospanost tokom obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Sastoji se od osam pitanja na koja ispitanik odgovara s jednim od četiri ponuđena odgovora (0-nema nikakvu potrebu za spavanjem, 1-osjeća laganu potrebu za spavanjem, 2-osjeća veliku potrebu za spavanjem, 3-osjeća

neodoljivu potrebu za spavanjem). Ukupan zbroj bodova može biti od 0 do 24, a za ispitanike sa zbrojem većim od 10 smatra se da imaju visoku razinu dnevne pospanosti (12).

Statistička analiza

Vrijednosti kontinuiranih varijabli prikazane su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli broj i postotak. Za statističku obradu korišten je računalni program MedCalc (MedCalc software, Mariakerke, Belgija, verzija 11.5.1.0). Za analizu podataka korišteni su hi-kvadrat test za kategorijske varijable te Studentov t-test za nezavisne uzorke. Logistička regresija korištena je za izradu modela povezanosti simptoma hrkanja s antropometrijskim i polisomnografskim obilježjima. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 795 ispitanika od čega 515 (65%) muškaraca i 280 (35%) žena. Muškarci se nisu značajno razlikovali od žena po dobi ($54,10 \pm 13,17$ vs. $55,19 \pm 13,44$ godine, $P < 0,271$). Demografske značajke ispitanika prikazane su u Tablici 1 pri čemu su muškarci bili značajno viši ($182,35 \pm 25,27$ cm vs. $166,9 \pm 9,74$ cm, $P < 0,001$), teži ($100,03 \pm 18,17$ kg vs. $80,44 \pm 19,84$ kg, $P < 0,001$), imali su veći ITM ($30,63 \pm 10,13$ kg/m² vs. $29,06 \pm 9,06$ kg/m², $P < 0,033$), veći opseg vrata ($42,99 \pm 5,42$ cm vs. $36,70 \pm 3,67$ cm, $P < 0,001$) i struka ($112,10 \pm 53,62$ cm vs. $97,49 \pm 17,05$ cm, $P < 0,001$, Tablica 1) u odnosu na žene.

Tablica 1. Demografske i antropometrijske značajke ispitanika

Varijable	Ukupno N=795	Muškarci N=515	Žene N=280	P*
Dob (godine)	54,74±12,93	54,10±13,17	55,19±13,44	0,271
Visina (cm)	176,96±22,43	182,35±25,27	166,9±9,74	<0,001
Masa (kg)	93,22±20,76	100,03±18,17	80,44±19,84	<0,001
ITM (kg/m ²)	30,10±9,79	30,63±10,13	29,06±9,06	0,033
Opseg vrata (cm)	40,79±5,73	42,99±5,42	36,70±3,67	<0,001
Opseg struka (cm)	106,62±44,48	112,10±53,62	97,49±17,05	<0,001
Opseg bokova (cm)	109,27±12,18	109,04±10,69	109,82±14,58	0,497
ESS zbroj	7,17±4,88	7,21±4,80	7,16±5,02	0,876
STOP, N (%)				
ima rizik	603 (76)	402 (78)	204 (73)	0,119 [†]
nema rizik	187 (24)	113 (22)	76 (27)	

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci)

*Studentov t-test

[†]hi-kvadrat test

ITM indeks tjelesne mase

ESS Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

STOP upitnik za procjenu rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure*)

Od ukupnog broja ispitanika, njih 556 (74%) imalo je subjektivni simptom hrkanja, dok 202 (37%) ispitanika nije imalo simptom hrkanja. S obzirom na prisutnost subjektivnog simptoma hrkanja rezultati istraživanja pokazuju da su ispitanici koji imaju subjektivni simptom hrkanja bili statistički značajno teži ($96,5 \pm 20,5$ kg vs. $84,6 \pm 19,3$ kg, $P < 0,001$), imali su značajno veći ITM ($31,3 \pm 10,9$ kg/m² vs. $27,2 \pm 5,1$ kg/m², $P < 0,001$), veći opseg vrata ($41,5 \pm 6,0$ cm vs. $38,8 \pm 4,5$ cm, $P < 0,001$), veći opseg struka ($107,8 \pm 15,4$ cm vs. $96,9 \pm 15,4$ cm, $P < 0,001$), veći opseg bokova ($110,7 \pm 12,3$ cm vs. $106,0 \pm 11,0$ cm, $P < 0,001$, Tablica 2) u odnosu na pacijente koji nisu imali subjektivni simptom hrkanja. Nadalje, ispitanici koji su imali subjektivni simptom hrkanja bili su značajno pospaniji u odnosu na ispitanike koji nemaju izražen simptom hrkanja mjeren s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti ($7,8 \pm 4,9$ vs. $5,9 \pm 4,2$, $P < 0,001$, Tablica 2). S obzirom na subjektivni simptom hrkanja rezultati istraživanja pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika između učestalosti obolijevanja od kroničnih bolesti i simptoma hrkanja (Tablica 2).

Tablica 2. Demografske i antropometrijske značajke u ispitanika s obzirom na simptom hrkanja

Variable	Hrkanje DA N=556	Hrkanje NE N=202	P*
Dob (godine)	55,9±11,6	51,2±15,4	<0,001
Spol N (%)			
M	377 (67)	119 (59)	
Ž	179 (33)	83 (41)	
Visina (cm)	177,4±25,9	175,9±9,6	0,448
Masa (kg)	96,5±20,5	84,6±19,3	<0,001
ITM (kg/m ²)	31,3±10,9	27,2±5,1	<0,001
Opseg vrata (cm)	41,5±6,0	38,8±4,5	<0,001
Opseg struka (cm)	107,8±15,4	96,9±15,4	<0,001
Opseg bokova (cm)	110,7±12,3	106,0±11,0	<0,001
ESS zbroj	7,8±4,9	5,9±4,2	<0,001
Hipertenzija	265 (48)	64 (32)	15,156 [†]
Dijabetes	73 (13)	18 (9)	2,097 [†]
Depresija	73 (13)	24 (12)	0,074 [†]
Astma	58 (10)	10 (5)	4,738 [†]
GERB	177 (32)	53 (26)	2,220 [†]

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci)

*Studentov t-test

[†]hi-kvadrat test

ITM indeks tjelesne mase

ESS Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

STOP upitnik za procjenu rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure*)

Svi pacijenti bili su na dijagnostičkoj cjelonoćnoj polisomnografiji. Rezultati pretrage cjelonoćne polisomnografije pokazuju da su pacijenti koji su imali izražen subjektivni simptom hrkanja imali veći stupanj OSA mjeren AHI vrijednošću u odnosu na pacijente koji nisu imali simptom hrkanja ($32,8 \pm 26,1$ vs. $15,1 \pm 17,5$, $P < 0,001$). Nadalje, pacijenti koji hrču imali su značajno veću vrijednost AHI u REM stadiju spavanja, ali i u non-REM stadiju spavanja u odnosu na ispitanike koji ne hrču ($35,2 \pm 24,8$ vs. $20,1 \pm 19,3$, $P < 0,001$, Tablica 3). S obzirom na broj i vrstu apneja tijekom spavanja pacijenti koji imaju simptom hrkanja imali su statistički značajno više centralnih, mješovitih i opstruktivskih apneja, kao i hipopneja u odnosu na pacijente koji nemaju simptom hrkanja (Tablica 3).

Pacijenti koji imaju izražen simptom hrkanja provode značajno više vremena u stadiju N2 spavanja u odnosu na pacijente koji nemaju simptom hrkanja ($74,3 \pm 10,7$ vs. $71,1 \pm 9,9$ min, $P < 0,001$), dok pacijenti koji imaju simptom hrkanja provode manje vremena u stadiju N3 spavanja u odnosu na pacijente koji nemaju simptom hrkanja ($7,4 \pm 7,0$ vs. $9,4 \pm 7,8$ min, $P < 0,001$). Nadalje, pacijenti koji imaju subjektivni simptom hrkanja više vremena provode spavajući na lijevom boku i manje vremena na spavaju prsima u odnosu na pacijente koji nemaju simptom hrkanja ($107,4 \pm 96,9$ min vs. $86,4 \pm 84,4$ min, $P = 0,006$, $13,2 \pm 34,6$ min vs. $19,7 \pm 45,1$ min, $P = 0,036$). Pacijenti koji imaju subjektivni simptom hrkanja imali su značajno veću najnižu zabilježenu desaturaciju u odnosu na pacijente koji nemaju simptom hrkanja ($77,9 \pm 14,8$ vs. $86,2 \pm 10,10$ %, $P < 0,001$).

Tablica 3. Polisomnografski nalaz u ispitanika s obzirom na simptom hrkanja

Varijable	Hrkanje DA N=556	Hrkanje NE N=202	P*
AHI	32,8±26,1	15,1±17,5	<0,001
AHI REM	35,2±24,8	20,1±19,3	<0,001
AHI nonREM	31,8±26,8	14,1±18,0	<0,001
Udio stadija spavanja			
Stadij N1	4,0±4,7	4,3±4,9	0,517
Stadij N2	74,3±10,7	71,1±9,9	<0,001
Stadij N3	7,4±7,0	9,4±7,8	<0,001
Stadij REM	14,3±7,0	15,3±6,6	0,088
Vrste apneja			
Centralna apneja (N)	9,1±17,3	5,1±11,6	0,002
Opstruktivna apneja (N)	93,5±119,9	31,1±66,1	<0,001
Mješovita apneja (N)	20,5±46,5	6,8±27,4	<0,001
Hipopneja (N)	90,3±73,4	51,2±52,6	<0,001
Zasićenost krvi kisikom			
Najniža zasićenost krvi kisikom (%)	77,9±14,8	86,2±10,10	<0,001
Položaj spavanja			
Lijevi bok	107,4±96,9	86,4±84,4	0,006
Desni bok	52,6±70,2	59,3±72,3	0,245
Leđa	200,6±115,7	194,3±111,1	0,522
Prsa	13,2±34,6	19,7±45,1	0,036

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci)

*Studentov t-test

AHI apneja-hipopneja indeks

REM stadij spavanja

nonREM stadij spavanja

U logističkoj regresijskoj analizi hrkanje je postavljeno kao zavisna varijabla te rezultati analize pokazuju da se simptom hrkanja najbolje može predvidjeti povećanom vrijednošću indeksa tjelesne mase, potom povećanom vrijednosti AHI te starijom dobi ispitanika dok spol nema značajan doprinos učestalosti hrkanja (Tablica 4).

Tablica 4. Logistička regresija subjektivnog simptoma hrkanja i AHI, dobi spola te indeksa tjelesne mase (ITM) kao prediktora

		OR	CI 95%	P
R ²	14,2%			
P	<0,001			
Varijable				
AHI		1,03	1,02 do 1,04	<0,001
Dob		1,02	1,01 do 1,03	0,006
Spol (muškarci)		1,01	0,70 do 1,47	0,944
ITM		1,06	1,02 do 1,10	0,003

AHI apneja-hipopneja indeks

ITM indeks tjelesne mase

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da ispitanici koji su bili na dijagnostičkoj cjelonoćnoj polisomnografiji i imaju izražen subjektivni simptom hrkanja imaju veću tjelesnu masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg struka, bokova i vrata u odnosu na ispitanike koji nemaju izražen simptom hrkanja. Nadalje, AHI vrijednost ima pozitivnu korelaciju sa subjektivnim simptomom hrkanja.

Hrkanje je jedan od vodećih simptoma kojeg povezujemo sa poremećajima disanja tijekom spavanja. Učestalost simptoma hrkanja u ovom istraživanju temeljenom na pretrazi cjelonoćne polisomnografije bila je veća u muškaraca u odnosu na žene kojima je dijagnosticirana OSA. Dosadašnja istraživanja pokazuju da subjektivni simptom hrkanja može biti povezan s OSA, ali nemaju svi pacijenti sa simptomom hrkanja klinički značajnu OSA (34). Čimbenici rizika za razvoj OSA su pretilost, povišen indeks tjelesne mase te muški spol (22), te smo i nadalje, ovim istraživanjem dokazali da su ispitanici koji imaju povećanu tjelesnu masu, povišen indeks tjelesne mase te ispitanici muškog spola imali izražen subjektivni simptom hrkanja (22). Stoga, pacijenti koji imaju simptom hrkanja imaju veću predispoziciju za nastanak OSA što ukazuje na potrebu provođenja daljnjih specifičnih testova u Centrima i laboratorijima za spavanje kako bi što ranije potvrdili dijagnozu OSA.

Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazuju kako ispitanici sa subjektivnim simptomom hrkanja među antropometrijskim pokazateljima imaju veći opseg vrata, struka i bokova u odnosu na pacijente koji nemaju simptom hrkanja, što ukazuje na važnost fizikalnog pregleda i uzimanja anamneze i heteroanamneze od ljudi koji imaju simptom hrkanja u svrhu pravovremenog prepoznavanja i dijagnosticiranja OSA. Prema istraživanju provedenom na odraslim dentalnim pacijentima, od kojih su 77% činili muškarci gotovo trećina ispitanika bili su pretili, dok je opseg vrata bio značajno veći u muškaraca u odnosu na žene te je dokazalo da promjene u anatomiji gornjih dišnih putova imaju značajan utjecaj na nastanak OSA (35).

Nadalje, istraživanje je pokazalo kako postoji značajna pozitivna korelacija između AHI vrijednosti i opsega vrata te ovaj podatak podržava pretpostavku da je opseg vrata zaseban čimbenik rizika za razvitak, OSA neovisno o pretilosti (37). Istraživanje provedeno na 1166 ispitanika koji su bili na cjelonoćnoj polisomnografiji pokazalo je da je pretilost bila značajno veća u žena u odnosu na muškarce, dok su muškarci imali centralno raspoređenu težinu u odnosu na žene s obzirom na veći opseg vrata te omjer struka i bokova (36). Nadalje,

učestalost hrkanja u ispitanika u ovom istraživanju nije bila značajno različita u muškaraca i žena (36). S obzirom na povezanost simptoma hrkanja i OSA, pacijenti koji imaju izražen subjektivni simptom hrkanja zasigurno bi trebali biti upućeni na detaljnu obradu u akreditiranim Centrima i laboratorijima za poremećaje spavanja kako bi se sa sigurnošću potvrdila ili isključila dijagnoza OSA. Dosadašnja istraživanja pokazuju da pacijenti koji imaju izražen subjektivni simptom hrkanja imaju i izraženu dnevnu pospanost te kada uzmemo u obzir spol, incidencija dnevne pospanosti veća je u muškaraca u odnosu na žene, dok nije dokazana povezanost dnevne pospanosti sa dobi i ITM (57, 58, 59). Uzimanje iscrpne anamneze, potom vrlo važno i heteroanamneze ukoliko pacijent živi s nekim, ispunjavanje upitnika probira za OSA te pretraga cjelonoćne polisomnografije metode su koje uz klinički pregled omogućavaju valjanu dijagnozu OSA. Povećanjem broja osoba s pretilošću i bolestima koje su povezane s pretilošću, povećava se i broj pacijenata koji boluju od OSA.

Pretilost, povećan ITM, -veći opseg vrata, struka i bokova predstavljaju čimbenike rizika za nastanak OSA, dok posljedice poput hipoksemije i stresa uzrokovan OSA dodatno pogoršavaju zdravlje pacijenata (37). Nadalje, simptom hrkanja ukoliko se pojavi bez hipopneja, apneja ili hipoventilacije nazivamo primarno ili habitualno hrkanje te se klasificira kao blagi poremećaj disanja tijekom spavanja koji daljnjim napredovanjem može dovesti do nastanka OSA (42). Prevalencija primarnog hrkanja veća je u muškaraca (26%) u odnosu na žene (20%) u dobi do 24. godine života, dok je frekvencija hrkanja najveća u dobi od 45 do 55 godine (39). Unatoč odsutnosti OSA, neka istraživanja pokazuju da je hrkanje povezano s kardio-metaboličkim čimbenicima rizika poput ateroskleroze i endotelne disfunkcije (42). S obzirom na visoku incidenciju hrkanja te stresa koje ono uzrokuje za pacijenta i partnera tijekom spavanja, potrebno je napraviti iscrpnu obradu pacijenta i odrediti primjerenu terapiju (39).

U skladu sa Američkom akademijom za medicinu spavanja (AASM) terapija koja predstavlja standard za liječenje primarnog hrkanja u odraslih pacijenata su intraoralne udloge koje smanjuju frekvenciju i intezitet hrkanja te poboljšavaju kvalitetu spavanja za pacijenta te njegovog partnera (40, 41). Simptom hrkanje je subjektivan simptom koji se javlja češće u muškaraca nego u žena. Hrkanje negativno utječe na kvalitetu i arhitekturu spavanja što rezultira izraženom dnevnom pospanosti tijekom dana te nemogućnošću obavljanja svakodnevnih aktivnosti koju češće prijavljuju žene nego muškarci (58).

Glavni ograničavajući čimbenik ovog istraživanja je činjenica da pacijenti često nisu svjesni problema kojeg imaju pogotovo ako spavaju sami, što umanjuje mogućnost svjesnosti o prisutnosti jednog od najučestalijih simptoma OSA koji bi pomogao da se pacijent na vrijeme pošalje u ovlaštenu centar gdje će mu se na vrijeme postaviti ili isključiti dijagnoza OSA. S obzirom da pacijenti nisu svjesni da imaju izražen subjektivni simptom hrkanja, mala je vjerojatnost da će zatražiti pomoć i daljnju detaljnu obradu. Nadalje, s obzirom da se izraženost dnevne pospanosti razlikuje u svakog pojedinca, kao subjektivan simptom ograničava provedbu našeg istraživanja.

Hrkanje kao jedan od vodećih simptoma OSA značajno utječe na razvoj i progresiju bolesti. S obzirom da pacijenti često ignoriraju rane znakove poremećaja disanja tijekom spavanja, dijagnoza se postavi tek u uznapređovalom stadiju bolesti. Kontinuiranom suradnjom između doktora dentalne medicine i specijalista medicine spavanja nastoji se detaljnom anamnezom i kliničkim pregledima što ranije postaviti dijagnoza kako bi se započela terapija OSA i samim time spriječiti negativan utjecaj OSA na svakodnevnu kvalitetu života pacijenata.

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako :

1. Ispitanici koji su imali prisutan subjektivni simptom hrkanja imali značajno veću tjelesnu masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata, struka i bokova u odnosu na ispitanike koji nisu imali subjektivni simptom hrkanja.
2. Ispitanici koji su imali subjektivni simptom hrkanja bili su značajno pospaniji u odnosu na ispitanike koji nisu imali subjektivni simptom hrkanja mjeren s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti.
3. S obzirom na subjektivni simptom hrkanja nismo dokazali značajnu razliku između učestalosti obolijevanja od kroničnih bolesti i simptoma hrkanja.
4. Ispitanici koji su imali simptom hrkanja imali su značajno veću vrijednost AHI u REM i non-REM stadiju spavanja u odnosu na ispitanike koji nisu imali simptom hrkanja.
5. Muškarci s dijagnosticiranom OSA imali su veći opseg vrata i struka, veću tjelesnu masu te veći indeks tjelesne mase u odnosu na žene.
6. Simptom hrkanja se najbolje može predvidjeti povećanom vrijednošću indeksa tjelesne mase, potom povećanom vrijednosti AHI te starijom dobi ispitanika dok spol nema značajan doprinos učestalosti hrkanja.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Đanić D. Opstruktivna apneja tijekom spavanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
2. Colwell C, Michel S. Spavanje i budnost. U: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Neuroznanost. 3. izdanje. Oxford University Press, UK. 2004. str. 659-84.
3. Moser D, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Boeck M i sur. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*. 2009;32:139-49.
4. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. Treasure Island FL: StatPearls. 2021.
5. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1387-94 str.
6. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146:1387-94.
7. Colten HR, Altevogt BM. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington (DC): National Academies Press; 2006.
8. Chokroverty S, Ferini-Strambi L. Oxford Textbook of Sleep Disorders. New York, USA. Oxford University Press, UK. 2017. 112 str.
9. Friedman M. Sleep apnea and snoring. Elsevier. 2017.
10. Shaw P, Tafti M, Thorpy MJ. The Genetic Basis of Sleep and Sleep Disorders. New York, USA: Cambridge University Press. 2013.
11. Pack AI. Sleep Apnea. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. 2. izdanje. London, UK: Informa Healthcare. 2011.
12. Pecotic R, Pavlinac Dodig I, 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;16:793-802.
13. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108:812-21.
14. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016;149:631-8.
15. Vensel Rundo J. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86:2-9.
16. Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK. Sleep Apnea: Current Diagnosis and Treatment. Basel: S Karger AG. 2006.

17. Chokroverty S. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects. 4. izdanje. New York: Springer. 2017.
18. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea indeks. *Sleep*. 2009;32:150-7.
19. Sankar V. Physiological Approach in Snoring and Obstructive Sleep Apnea [Internet]. 2021. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/869941-overview>
20. Dalmaso F, Prota R. Snoring: analysis, measurement, clinical implications and applications. *European Respiratory Society*. 1996; 9: 146-59.
21. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-39.
22. Wickramasinghe H. Obstructive Sleep Apnea [Internet]. 2020. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/295807-overview>
23. Jyothi I, Renuka Prasad K, Rajalakshmi R, Satish Kumar RC, Ramphanindra T, Vijayakumar TM i sur. Obstructive Sleep Apnea: A Pathophysiology and Pharmacotherapy Approach. U: Vats M. *Noninvasive Ventilation in Medicine: Recent Updates*. London, UK: Intechopen. 2019.
24. Stansbury RC, Stollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7:E298-310.
25. Kushida CA. *Obstructive Sleep Apnea*. Boca Raton: CRC Press. 2007.
26. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S i sur. 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.
27. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
28. Včeva A, Đanić D, Đanić Hadžibegović A, Šimunjak B, Filipović B, Mihalj H i sur. Smjernice za opstruktivnu apneju u spavanju. *Med Jad*. 2020;50:249-56.
29. Lobbezoo F, De Vries N, De Lange J, Aarab G. A Further Introduction to Dental Sleep Medicine. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:1173-79.
30. Quan SF, Schmidt-Nowara W. The Role of Dentists in the Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Consensus and Controversy. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:1117-19.

31. Conley RS. Management of sleep apnea: a critical look at intra-oral appliances. *Orthod Craniofac Res.* 2015;1:83-90.
32. Galić T. Ishodi liječenja bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja intraoralnom udlagom [doktorska disertacija]. Split: Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet; 2015.
33. Dieltjens M, Vanderveken O. Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea. *Healthcare (Basel).* 2019;7:141.
34. Berstein P, Higga Ebba J. Snoring Versus Obstructive Sleep Apnea: A Case Report. *Perm J.* 2006;10:21-3.
35. Al-Jewair TS, Nazir MA, Al-Masoud NN, Alqahtani ND. Prevalence and risks of habitual snoring and obstructive sleep apnea symptoms in adult dental patients. *Saudi Med J.* 2016;37:183-90.
36. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J i sur. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98:984-9.
37. Yildirim Y, Yilmaz S, Güven M, Kılınç F, Veysel Kara A, Yilmaz Z i sur. Evaluation of Anthropometric and Metabolic Parameters in Obstructive Sleep Apnea. *Pulm Med.* 2015;189761.
38. De Meyer MD, Jacquet W, Vanderveken OM, Marks LA. Systematic review of the different aspects of primary snoring. *Sleep Med Rev.* 2019;45:88-94.
39. Hofauer B, Braumann B, Heiser C, Herzog M, Maurer JT, Plöbßl S i sur. Diagnosis and treatment of isolated snoring-open questions and areas for future research. *Sleep Breath.* 2021;25:1011-7.
40. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM i sur. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:773-827.
41. De Meyer MD, Vanderveken OM, De Weerd S, Marks LA, Cárcamo BA, Chavez AM i sur. Use of mandibular advancement devices for the treatment of primary snoring with or without obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2021;56:101407.
42. Cruz MM, Soca R, Kryger M. How much is too much after all? Primary snoring as a remaining unsolved issue. *J Clin Sleep Med.* 2020;16:991.
43. Mukherjee S, Galgali SR. Obstructive sleep apnea and periodontitis: A cross-sectional study. *Indian J Dent Res.* 2021;32(1):44-50.

44. Chen Y, Chen X, Huang X, Duan Y, Gao H, Gao X. Analysis of Salivary Microbiome and Its Association With Periodontitis in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:752475
45. Al-Jewair TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleepapnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. *SleepBreath.* 2015 Dec;19:1111-20.
46. Khodadadi N, Khodadadi M, Zamani M. Is periodontitis associated with obstructive sleep apnea? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Dent.* 2022;14:e359-e365.
47. Loke W, Girvan T, Ingmundson P, Verrett R, Schoolfield J, Mealey BL. Investigating the association between obstructive sleep apnea and periodontitis. *J Periodontol.* 2015;86:232-43.
48. Keller JJ, Wu CS, Chen YH, Lin HC. Association between obstructive sleep apnoea and chronic periodontitis: a population-based study. *J Clin Periodontol.* 2013;40:111-7.
49. Gunaratnam K, Taylor B, Curtis B, Cistulli P. Obstructive sleep apnoea and periodontitis: a novel association? *Sleep Breath.* 2009;13:233-9.
50. Kale SS, Kakodkar P, Shetiya SH. Assessment of oral findings of dental patients who screen high and no risk for obstructive sleep apnea (OSA) reporting to a dental college - A cross sectional study. *Sleep Sci.* 2018;11:112-7.
51. Stazić P, Roguljić M, Đogaš Z, Lušić Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Valić M, Božić D, Pecotić R. Periodontitis severity in obstructive sleep apnea patients. *Clin Oral Investig.* 2022;26:407-15.
52. Magliocca KR, Helman JI. Obstructive sleep apnea: diagnosis, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(8):1121-9.
53. Ngiam J, Balasubramaniam R, Darendeliler MA, Cheng AT, Waters K, Sullivan CE. Clinical guidelines for oral appliance therapy in the treatment of snoring and obstructive sleep apnoea. *Aust Dent J.* 2013;58:408-19.
54. Bernhardt O, Giannakopoulos NN, Heise M, Meyer A, Norden D, Schlieper J i sur. Mandibular advancement device: prescription in adult dental sleep medicine - guideline of the German Society of Dental Sleep Medicine. *Sleep Breath.* 2022. doi: 10.1007/s11325-022-02601-6.
55. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:323-32.

56. Berry RB, Albertario CL, Harding SM, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF i sur. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.
57. Kalchier-Dekel O, Westreich R, Regev A, Novack V, Goldberg M, Maimon N. Snoring intensity and excessive daytime sleepiness in subjects without obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2016;126:1696-701.
58. Zieliński J, Zgierska A, Polakowska M, Finn L, Kurjata P, Kupś W, Young T. Snoring and excessive daytime somnolence among Polish middle-aged adults. *Eur Respir J*. 1999;14:946-50.
59. Endeshaw Y, Rice TB, Schwartz AV, Stone KL, Manini TM, Satterfield S i sur. Health ABC Study. Snoring, daytime sleepiness, and incident cardiovascular disease in the health, aging, and body composition study. *Sleep*. 2013;36:1737-45.
60. Hobson, J. *Sleep*. New York, NY: Scientific American Library: WH Freeman & Co. 1989.
61. Mayo Clinic: Obstructive sleep apnea [Internet]. 2018. Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obstructive-sleep-apnea/diagnosis/treatment/treatment/txc-20206034>

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je istražiti povezanost hrkanja kao jednog od vodećih simptoma opstruktivske apneje tijekom spavanja s obzirom na dob, spol i antropometrijske značajke pacijenata.

Materijali i metode: U istraživanju je sudjelovalo 795 ispitanika koji su u Centru za medicinu spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu obavili detaljnu dijagnostičku obradu. Od ukupno 795 ispitanika bilo je 515 muškaraca i 280 žena starijih od 18 godina, dok je najstariji ispitanik imao 86 godina. Svim ispitanicima napravljena je cjelonoćna polisomnografija na temelju koje je pacijentima dijagnosticirana OSA pomoću AHI-ja kao ključnog kriterija u dijagnostici OSA koji nam daje uvid u težinu bolesti. Uz cjelonoćnu polisomnografiju, ispitanici su ispunjavali upitnike za procjenu dnevne pospanosti pomoću Epworthove ljestvice pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) u skladu sa smjernicama za dijagnostiku OSA-e koje su propisane od strane Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM).

Rezultati: Pacijenti koji su imali subjektivni simptom hrkanja bili statistički značajno teži ($96,5 \pm 20,5$ kg vs. $84,6 \pm 19,3$ kg, $P < 0,001$), imali su značajno veći ITM ($31,3 \pm 10,9$ kg/m² vs. $27,2 \pm 5,1$ kg/m², $P < 0,001$), veći opseg vrata ($41,5 \pm 6,0$ cm vs. $38,8 \pm 4,5$ cm, $P < 0,001$), veći opseg struka ($107,8 \pm 15,4$ cm vs. $96,9 \pm 15,4$ cm, $P < 0,001$), veći opseg bokova ($110,7 \pm 12,3$ cm vs. $106,0 \pm 11,0$ cm, $P < 0,001$) u odnosu na pacijente koji nisu imali subjektivni simptom hrkanja. Nadalje, ispitanici koji su imali subjektivni simptom hrkanja bili su značajno pospaniji u odnosu na ispitanike koji nisu imali izražen simptom hrkanja mjeren s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti ($7,8 \pm 4,9$ vs. $5,9 \pm 4,2$, $P < 0,001$). Pacijenti koji su imali izražen subjektivni simptom hrkanja imali veći stupanj OSA mjeren AHI vrijednošću u odnosu na pacijente koji nisu imali simptom hrkanja ($32,8 \pm 26,1$ vs. $15,1 \pm 17,5$, $P < 0,001$).

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da su ispitanici koji su imali prisutan subjektivni simptom hrkanja imali značajno veću tjelesnu masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata, struka i bokova te da su bili pospaniji u odnosu na ispitanike koji nisu imali subjektivni simptom hrkanja.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Correlation of snoring symptoms with the findings of all-night polysomnography with regards to age, gender, and anthropometric characteristics.

Objective: The objective of this study was to investigate the association of snoring as one of the leading symptoms of obstructive sleep apnea with age, gender, and anthropometric characteristics of the patients.

Materials and methods: 795 subjects participated in the research and underwent a detailed diagnostic treatment at the Center for Sleep Medicine of KBC Split and the Split School of Medicine. Out of a total of 795 respondents, there were 515 men and 280 women over the age of 18, while the oldest respondent was 86 years old. All subjects underwent an all-night polysomnography, based on which the patients were diagnosed with OSA using the AHI as a key criterion in the diagnosis of OSA, which gives us insight into the severity of the disease. In addition to all-night polysomnography, subjects filled out questionnaires to assess daytime sleepiness using the Epworth Sleepiness Scale (ESS) in accordance with the OSA diagnostic guidelines prescribed by the American Academy of Sleep Medicine (AASM).

Results: Patients who had the subjective symptom of snoring were statistically significantly heavier (96.5 ± 20.5 kg vs. 84.6 ± 19.3 kg, $P < 0.001$), had a significantly higher BMI (31.3 ± 10.9 kg/m² vs. 27.2 ± 5.1 kg/m², $P < 0.001$), greater neck circumference (41.5 ± 6.0 cm vs. 38.8 ± 4.5 cm, $P < 0.001$), greater neck circumference waist (107.8 ± 15.4 cm vs. 96.9 ± 15.4 cm, $P < 0.001$), larger hip circumference (110.7 ± 12.3 cm vs. 106.0 ± 11.0 cm, $P < 0.001$, Table 2) compared to patients who did not have the subjective symptom of snoring. Furthermore, subjects who had a subjective symptom of snoring were significantly sleepier compared to subjects who did not have a pronounced symptom of snoring, measured using the Epworth sleepiness scale (7.8 ± 4.9 vs. 5.9 ± 4.2 , $P < 0.001$). Patients who had a pronounced subjective symptom of snoring had a higher degree of OSA measured by the AHI value compared to patients who did not have the symptom of snoring (32.8 ± 26.1 vs. 15.1 ± 17.5 , $P < 0.001$).

Conclusion: The results of this study confirmed that the subjects who had the subjective symptom of snoring had a significantly higher body mass, a higher body mass index, a larger circumference of the neck, waist, and hips, and that they were sleepier compared to the subjects who did not have the subjective symptom of snoring.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Nikolina Bošnjak

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 13. svibnja 1998. godine, Split

Elektronička pošta: nikolinab373@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2004. – 2012. Osnovna škola Kamen-Šine, Split
- 2005. – 2012. Tečaj engleskog jezika, Privatna škola stranih jezika, Split
- 2012. – 2016. Opća gimnazija Marko Marulić, Split
- 2016. – 2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij Dentalne medicine
- 2019. Tečaj njemačkog jezika, Škola stranih jezika Jantar

MATERINSKI JEZIK:

- Hrvatski jezik

ZNANJA I VJEŠTINE:

- Engleski jezik – u govoru i pismu
- Njemački jezik – razina A2
- Poznavanje rada na računalu: Microsoft Office paket

AKTIVNOSTI:

- ICDE Training, Latest trends in modern aesthetic and restorative dentistry, Schaan, Liechtenstein, voditelj tečaja dr. med. dent. Anton Lebedenko, 2022.