

# Studija izvedivosti izrade modela za procjenu rizika za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja u djece prema lokalnom nalazu i kliničkim pokazateljima bez cjelonoćne polisomnografije

---

**Kljajić, Zlatko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2020**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:623439>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-12-10**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



*SVEUČILIŠTE U SPLITU*

*MEDICINSKI FAKULTET*

*ZLATKO KLJAJIĆ, dr. med.*

**STUDIJA IZVEDIVOSTI IZRADE MODELA ZA PROCJENU RIZIKA ZA  
OPSTRUKCIJSKU APNEJU TIJEKOM SPAVANJA U DJECE PREMA  
LOKALNOM NALAZU I KLINIČKIM POKAZATELJIMA BEZ  
CJELONOĆNE POLISOMNOGRAFIJE**

*DOKTORSKA DISERTACIJA*

*SPLIT, 2020.*

*Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojoj obitelji koja je moje nadahnuće.*

*Od srca zahvaljujem mojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Željki Roje koja mi je nesebično poklonila zavidnu količinu vremena, truda i znanja te otvorila horizonte prema medicini spavanja.*

*Hvala svim kolegama koji su sudjelovali u ovom istraživanju. Hvala svom osoblju iz Centra za poremećaje spavanja u Splitu na velikodušnoj pomoći.*

*Hvala Kristijanu i Sandru na prijateljstvu i motivaciji.*

*Hvala gospođi Vesni Čapkun i gospodinu Anti Rozgi na velikoj stručnoj pomoći.*

*Hvala kumu Marinu na pomoći pri izradi doktorske disertacije.*

*Hvala medicinskoj sestri Tamari Tomić i dr. Eugeniji Marušić za sudjelovanjem u ovom istraživanju.*

*Hvala cijeloj mojoj obitelji na podršci, razumijevanju i strpljenju.*

*Hvala mojoj supruzi Marii Princessi koja je s ljubavlju podnosila moju posvećenost znanosti i odsutnosti iz obiteljskog života, hvala mome sinu Leu i kćerkici Mii koji su moja potpora i nadahnuće, bez njih ne bi bilo ni ove doktorske disertacije.*

## Sadržaj

<i>POPIS OZNAKA I KRATICA</i> .....	5
1. UVOD .....	7
1.1. Medicina spavanja .....	7
1.1.1. Povijest i razvoj .....	7
1.1.2. Organizacija službe za medicinu spavanja u Republici Hrvatskoj .....	8
1.2. Poremećaji disanja tijekom spavanja.....	8
1.3. Opstruktivna apneja tijekom spavanja .....	9
1.3.1. Definicija OSA-e .....	9
1.3.2. Prevalencija OSA-e .....	13
1.3.3. Opstruktivna apneja u djece .....	14
1.3.4. OSA i popratne bolesti u djece .....	15
1.3.4.1. Kardiovaskularni poremećaji.....	15
1.3.4.2. Poremećaji metabolizma glukoze.....	17
1.3.4.3. Gastroezofagealni refluks i OSA.....	17
1.3.4.4. Poremećaji neurokognitivnih funkcija .....	18
1.3.4.5. Utjecaj na psihološki status roditelja.....	18
1.3.5. Klinički slika OSA-e u djece.....	19
1.3.6. Dijagnostika i metode probira u djece s OSA - om.....	19
1.3.6.1. Anamneza i heteroanamneza .....	19
1.3.6.2. Klinički pregled.....	20
1.3.6.2. Cjelonoćno snimanje i analiza spavanja – polisomnografija.....	22
1.3.6.3. Endoskopija u medikamentozno izazvanom spavanju (DISE).....	25
1.3.6.4. Dosadašnja istraživanja .....	26
1.3.7. Liječenje OSA-e u djece.....	29
1.3.7.1. Konzervativno liječenje.....	29
1.3.7.1.1. Higijensko - dijetetske mjere.....	29
1.3.7.1.2. Položajna terapija .....	29
1.3.7.1.3. Intraoralne udlage.....	30
1.3.7.1.4. Orofacijalna miofunkcionalna terapija .....	30
1.3.7.1.4. Medikamentozna terapija .....	31
1.3.7.1.5. Uređaj za potpomognuto disanje (CPAP) .....	31

1.3.7.2. Kirurško liječenje .....	32
1.3.7.2.1. Adenotonzilektomija .....	32
1.3.7.2.2. Druge metode kirurškog liječenja .....	35
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	39
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	40
3.1. Ispitanici .....	40
3.2. Postupci .....	41
3.2.1. Procjena kliničkog statusa .....	41
3.2.2. Cjelonoćna polisomnografija.....	43
3.2.3. Interpretacija nalaza cjelonoćne polisomnografije .....	43
3.3. Statistički postupci .....	44
4. REZULTATI.....	45
4.1. Deskriptivna statistika .....	45
4.2. Neparametrijske korelacije između ispitivanih kliničkih pokazatelja i apneja-hipopneja indeksa ..	52
4.3. Logistička regresija i ROC krivulja.....	60
4.4. Izračun vjerojatnosti i omjera šansi za novopridošle pacijente .....	66
5. RASPRAVA.....	67
5.1. Ograničenja i nedostaci studije.....	71
6. ZAKLJUČCI .....	74
7. SAŽETAK.....	76
8. SUMMARY .....	78
9. LITERATURA.....	80
10. ŽIVOTOPIS .....	94
11. PRIVITCI.....	100

**POPIS OZNAKA I KRATICA**

**AASM** – Američka akademija za medicinu spavanja (engl. American Academy of Sleep Medicine)

**AHI** – apneja/hipopneja indeks

**CAUP** – koblacijom asistirana uvulopalatoplastika (engl. *Coblation-Assisted UvuloPalatoplasty*)

**CPAP** – uređaj za potpomognuto disanje kontinuiranim pozitivnim tlakom u gornjim dišnim putevima (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)

**CRP** – C-reaktivni protein

**CSA** - centralna apneja tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea*)

**cSBP** – centralni sistolički arterijski krvni tlak (engl. *Central Systolic Blood Pressure*)

**DISE** – endoskopija u medikamentozno izazvanom spavanju (engl. *Drug Induced Sleep Endoscopy*)

**ESADA** – Europska kohortna skupina za apneju tijekom spavanja (engl. *European Sleep Apnea Cohort*)

**ESRS** – Europsko društvo za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*)

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

**HbA1c**- glikolizirani hemoglobin A1c

**HPA** – hipotalamo-hipofizna-adrenalna os (engl. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*)

**ITM** – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

**KOPB** – kronična opstruktivska plućna bolest

**LAUP** – laserom asistirana uvulopalatoplastika (engl. *Laser-Assisted UvuloPalatoplasty*)

**LPR**- laringofaringealni refluks (engl. *Laryngopharyngeal reflux*)

**MAD** – udlaga koja pomiče donju čeljust u prednji položaj (engl. *Mandibular Advancement Device*)

**ODI** – desaturacijski indeks (engl. *Oxygen Desaturation Index*)

**OGTT** – oralni test opterećenja glukozom (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

**OSA** – opstruktivna apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*)

**PG** – poligrafija

**PSG** – polisomnografija

**PSQ** - upitnik o spavanju u djece (engl. *Pediatric Sleep Questionnaire*)

**REM** – stadij brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*)

**RH** – Republika Hrvatska

**SpO<sub>2</sub>** – zasićenje hemoglobina kisikom

**STOP** – Hrkanje, Umor, Zamijećeni prestanci disanja, Povišeni arterijski tlak (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, Pressure*)

**TRD** – pridržač (stabilizator) jezika (engl. *Tongue Retaining Device*)

**UARS** – sindrom povećanog otpora gornjeg dišnog puta (engl. *Upper Airway Resistance Syndrome*)

# 1. UVOD

## 1.1. Medicina spavanja

### 1.1.1. Povijest i razvoj

Medicina spavanja je grana medicine koja se u posljednjih 30-ak godina razvila od pojedinačnih slučajeva i opisa u literaturi kroz različite znanstvene i kliničke specijalnosti do samostalnog znanstvenog područja i ravnopravne kliničke grane (1).

Poremećaji spavanja opisuju se prvi put početkom 19. stoljeća, a jedan od prvih opisa bolesnika sa poremećajem spavanja, odnosno sa hipoventilacijskim sindromom povezanog sa pretilošću (Pickwickov sindrom) opisao je u svojoj knjizi "Pickwickov klub" Charles Dickens "Zaprepašteni činovnik bio je preti dječak koji je stajao uspravno na prostirci, zatvorenih očiju kao u snu. Dječak Joe je bio konstantno gladan, jako crven u licu te bi uvijek zaspao usred obavljanja zadatka. Znao bi izvršiti brzo zadatak a potom bi sjeo za stol te zaspao i hrkao dok je čekao drugi zadatak" (2).

U istom stoljeću Broadbent jasno opisuje temeljne značajke tog poremećaja: "Tijekom dva, tri ili četiri respiracijska razdoblja postojat će tišina za vrijeme koje ne dolazi do učinkovitih pomaka prsnog koša; naposljetku zrak ulazi popraćen glasnim hrkanjem, nakon čega uslijedi nekoliko kompenzacijskih dubokih udisaja (3).

Republika Hrvatska jedna je od zemalja u kojima je među prvima prepoznata medicina spavanja i to najviše zaslugom profesorice Vere Dürigl iz Psihijatrijske bolnice Vrapče u Zagrebu koja je već 1970-ih započela sa cjelonoćnim polisomnografskim snimanjima, a 1981. osnovala prvi Laboratorij za poremećaje spavanja u ovom dijelu Europe (4).

Vrlo važnu ulogu u nastavku daljnjeg razvoja medicine spavanja u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče te u daljnjem razvoju i osnivanju Hrvatskog somnološkog društva imao je prim. dr. sc. Danilo Hodoba koji je uz polisomnografsko snimanje za dijagnosticiranje poremećaja disanja tijekom spavanja za liječenje nesаницe uveo kognitivno-bihevioralnu terapiju (5).

U razvoju splitskog Centra za medicinu spavanja, najveće zasluge pripadaju profesorima Zoranu Đogašu i Goranu Račiću, koji su njegovi pokretači i djelatnici. Centar za medicinu spavanja u



Splitu nastao je 2002. god. kao zajednički projekt Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split, u skladu s najnovijim europskim i svjetskim smjericama. Daljnu ulogu u razvoju medicine spavanja imalo je osnivanje Hrvatskog somnološkog društva čiji je predsjednik profesor Zoran Đogaš koji je ujedno i predsjednik Edukacijskog odbora Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. European Sleep Research Society, ESRS) (6).

Važan dio medicine spavanja bavi se poremećajima disanja tijekom spavanja čija je etiologija multifaktorijalna i zahtjeva multidisciplinarni pristup u dijagnostičkim i terapijskim postupcima (7, 8) i sukladno tome adekvatnu edukaciju na preddiplomskom i poslijediplomskom studiju medicine i stomatologije. Cilj ovakve edukacije je steći kompetencije za probir bolesnika s povećanim rizikom za poremećaje disanja tijekom spavanja, biti sposoban surađivati s liječnicima drugih specijalnosti iz tima, te liječiti bolesnika s poremećajem disanja tijekom spavanja ukoliko za to postoji indikacija. Završetkom poslijediplomskog specijalističkog studija iz medicine spavanja stječu se kompetencije akreditiranog somnologa (7).

### ***1.1.2. Organizacija službe za medicinu spavanja u Republici Hrvatskoj***

U Republici Hrvatskoj postoje tri centra za medicinu spavanja: u Kliničkom bolničkom centru Split, u suradnji s Medicinskim fakultetom Sveučilišta u Splitu, u Dječjoj bolnici Srebrnjak te u sklopu psihijatrijske bolnice Vrapče koja je najstarija i najpoznatija ustanova za liječenje svih oblika poremećaja spavanja (6).

Centar za poremećaje spavanja u Splitu uglavnom se bavi poremećajima spavanja u odraslih dok se dijagnostika poremećaja spavanja u djece obavlja u Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Posljednjih godina Klinika za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split također se aktivno uključuje u dijagnostiku i liječenje poremećaja spavanja.

U sklopu psihijatrijske bolnice Vrapče provodi se dijagnostika poremećaja spavanja u adolescenata i odrasle populacije dok se dječja populacija obrađuje i liječi u Dječjoj bolnici Srebrnjak (6).

### ***1.2. Poremećaji disanja tijekom spavanja***

Poremećaji disanja tijekom spavanja (engl. Sleep Disorder Breathing, SDB) skupni je naziv za različite poremećaje koji su karakterizirani patološkim obrascima disanja tijekom

spavanja (9). Najnovija međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja ICSD3 (engl. International Classification of Sleep Disorders, ICSD) iz 2014. godine podjelila je sve poremećaje spavanja u šest glavnih kategorija: insomnija, poremećaji disanja tijekom spavanja, centralno uzrokovane hipersomnolencije, poremećaje cirkadijalnog ritma spavanja, parasomnije i poremećaje pokreta vezanih uz spavanje (10). Također, posebnoj kategoriji klasifikacije poremećaja spavanja pripadaju "Ostale bolesti spavanja" sa ciljem da pomognu kliničaru odrediti stanja i poremećaje spavanja koja se ne mogu svrstati u nijednu od navedenih kategorija (7). Poremećaji iz pojedinih kategorija ponekad se preklapaju, i to najčešće opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. Obstructive Sleep Apnea, OSA) i centralna apneja tijekom spavanja (engl. Central Sleep Apnea, CSA). CSA je karakterizirana prestankom protoka zraka kroz gornji dišni put i nedostatkom respiracijskih napora grudne i trbušne muskulature što je ujedno glavna razlika tog poremećaja i OSA-e (1).

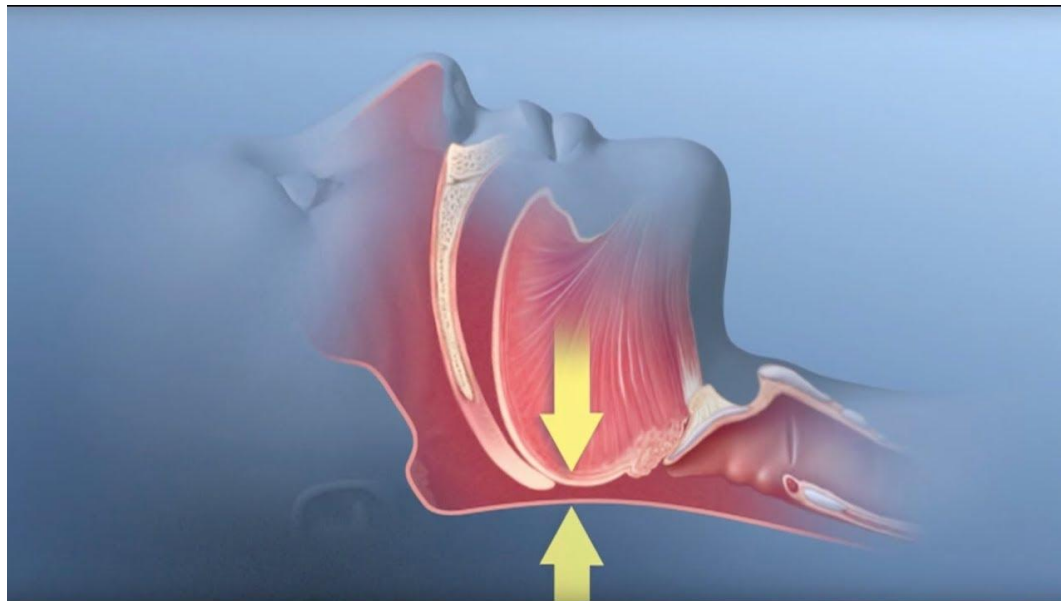
Primarno hrkanje je zaseban poremećaj disanja tijekom spavanja. Iako primarno hrkanje bez zastoja disanja tijekom spavanja predstavlja samo socijalni problem, postoje dokazi da može biti povezano i s prekomjernom dnevnom pospanošću (11). Young i suradnici pokazali su da bolesnici s primarnim hrkanjem bez dokazanih zastoja disanja tijekom spavanja imaju prekomjernu dnevnu pospanost češće nego kontrolni ispitanici koji nisu hrkali (12). Mehanizam koji uzrokuje pojačanu dnevnu pospanost u osoba s primarnim hrkanjem nije u potpunosti razjašnjen, ali ga je moguće povezati sa sindromom povećanog otpora gornjih dišnih puteva (engl. Upper Airway Resistance Syndrome, UARS). UARS je karakteriziran učestalim epizodama pojačanih respiracijskih napora praćenih buđenjem, te je definiran progresivnim povećanjem ezofagealnog tlaka i paralelnim smanjenjem protoka zraka kroz gornji dišni put praćenim buđenjem, a da nisu zadovoljeni kriteriji za apneju ili hipopneju te da ne postoji značajno smanjenje zasićenosti hemoglobina kisikom (13).

### ***1.3. Opstruktivska apneja tijekom spavanja***

#### ***1.3.1. Definicija OSA-e***

Najteži oblik poremećaja disanja tijekom spavanja je opstruktivska apneja. OSA-u karakteriziraju opetovani prekidi disanja tijekom spavanja zbog potpunog (apneja) ili djelomičnog (hipopneja) kolapsa dijela gornjih dišnih puteva, što dovodi do poremećene izmjene plinova u krvi (hipoksemija/hiperkapnija) i isprekidana neokrepljujućeg spavanja (14). Apneja se

definira kao potpuni prestanak protoka zraka kroz gornji dišni put u trajanju od najmanje 10 sekundi. Hipopneja se definira kao smanjenje protoka zraka kroz gornji dišni put za više od 50% u trajanju od najmanje 10 sekundi. Te epizode obično su praćene smanjenjem zasićenosti hemoglobina kisikom za najmanje 3% i najčešće završavaju kratkim mikrobuđenjima koja uzrokuju isprekidano spavanje (1). Opstrukcija može nastati na bilo kojem djelu gornjeg dišnog puta, no većina odraslih bolesnika s OSA-om ima opstrukciju na razini mekog nepca (sl.1) (15-17). U djece je najčešće vezana za hipertrofiju adenotonzilarnog tkiva u epifarinksu i orofarinksu te neadekvatan omjer orofaringealnih struktura i jezika (tzv. Mallampati score) i u odnosu na ukupnu širinu dišnog puta i liječi se kirurški (sl. 2). U odraslih uzrok opstrukcije je složeniji i nedovoljno poznat. Anatomska ravnoteža često je narušena neproporcionalnim odnosima koštanih i mekih struktura. Koštane nepravilnosti, smanjene dimenzije koštanih struktura i povećanje mekih tkiva uzrok su smanjenoj prohodnosti gornjeg dišnog puta. Osim toga za osiguranje prohodnosti dišnog puta ključna je aktivnost mišića gornjeg dišnog puta koji održavaju ravnotežu između opstrukcijskih i dilatacijskih sila te stabiliziraju disanje. Njihova funkcija ovisi o pravovremenoj neuralnoj aktivaciji koja je u tih bolesnika ponekad oštećena. Bolesnici s OSA-om pojačanom aktivnošću mišića gornjeg dišnog puta kompenziraju suženje u tom području kako bi omogućili normalno disanje, ali tijekom spavanja gubi se taj zaštitni mehanizam (16). Zastoji disanja dovode do pojačanih napora respiracijske muskulature sa ciljem svladavanja opstrukcije. Epizoda opstrukcije završava kratkim buđenjem tijekom kojeg povećani tonus mišića gornjeg dišnog puta osigurava prohodnost i normalno disanje (14). Zbog nakupljanja masnog tkiva u okolini gornjeg dišnog puta, primjerice ispod donje čeljusti, u jeziku, mekom nepcu i uvuli pretilost dodatno pogoršava prohodnost gornjeg dišnog puta (17). Rizikni čimbenici za OSA-u u odraslih su starija životna dob, muški spol, prekomjerna tjelesna masa, genetska predispozicija, kraniofacijalne nepravilnosti, pušenje i prekomjerno konzumiranje alkohola (18, 19). U djece čimbenici rizika za razvoj OSA-e su razna sindromska i nesindromska oboljenja prikazana u tablici 1.



**Slika 1.** Shematski prikaz dišnog puta i mjesta opstrukcije u bolesnika s OSA-om

Preuzeto sa: <https://www.google.com/search?q=obstructive+sleep+apnea+photos&source>



**Slika 2a.** Hipertrofija nepčanih tonzila

Preuzeto sa: <https://www.google.com/search?q=adenotonsillar+hypertrophy>



**Slika 2b.** Hipertrofija tkiva adenoidnih vegetacija

Preuzeto sa: <https://www.google.com/search?q=adenotonsillar+hypertrophy>

**Tablica 1.** Sindromska i nesindromska oboljeljenja u djece s povećanim rizikom za OSA-u

<i>Sindromska</i>	<i>Nesindromska</i>
Apertov sindrom	Ahondrodisplazija
Beckwith-Wiedemann sindrom	Cerebralna paraliza
Crouzonov sindrom	Hoanalna atrezija
Downov sindrom	Rascjep nepca
Klippel-Feilov sindrom	Limfangiom
Pierre Robinov sindrom	Mukopolisaharidoza
Pfeifferov sindrom	Pretilost
Prader Willi sindrom	Rascjep ždrijela
Treacher Collins sindrom	Rekurirajuća respiratorna papilomatoza

Prema: Isham S. Pediatric sleep-disorder breathing. In: Jonas J, editor. Bailey`s head and neck otolaryngology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.p.2220-36. Preuzeto i prilagođeno iz (45).

### ***1.3.2. Prevalencija OSA-e***

Razne populacijske studije, provedene u Americi, Europi, Australiji i Aziji, pokazale su da jedna od pet odraslih osoba ima blagi oblik OSA-e, a jedna od 15 umjereni ili teški (20). Procjenjuje se da u Americi više od 15 milijuna odraslih pati od ovog poremećaja, od toga, 15% muškaraca i 5% žena (20). Prevalencija ovisi o učestalosti čimbenika rizika u određenoj populaciji, poput dobi (plato između 55 i 65 godina), rase (kraniofacijalna struktura), indeksa tjelesne mase (40-60% pretilih sredovječnih muškaraca ima OSA-u) te spola (6-9% muškaraca i

3-4% žena). Iako su muški spol (dvostruko) i pretilost (četverostruko) jasni čimbenici rizika, umjereni ili teški stupanj OSA-e nije rijetkost u žena, mršavih ili starih osoba (21). Više od 85% osoba s klinički značajnom i potencijalno liječivom OSA-om nikad nije dijagnosticirano, a neliječena OSA se trajanjem pogoršava (21). U populacijskoj studiji *HypnoLaus* u Švicarskoj, Heinzer i sur. dijagnosticirali su OSA-u u čak 23,4% žena i 49% muškaraca među 3043 ispitanika na kojima je provedena polisomnografija (PSG) (22). Povećanje prevalencije OSA-e u općoj populaciji tumači se i većom osjetljivošću tehničke opreme za dijagnosticiranje poremećaja disanja tijekom spavanja i svjesnosti o ozbiljnosti problema i njegovom utjecaju na zdravlje u cjelini (23). Prevalencija u djece je 1-4% (23) i češća je u muške i afroameričke djece u SAD-u (24).

### **1.3.3. Opstruktivska apneja u djece**

Opstrukcija gornjih dišnih puteva značajniji je problem u djetinjstvu nego u odrasloj dobi zbog posebnosti anatomske građe (uski dišni putovi) i potencijalne štetnosti na cjelokupni psihofizički razvoj djeteta. Mala djeca ne znaju disati na usta, oslabljen im je refleks kašlja, a imaju i veliku sklonost respiratornim infekcijama. Prsni koš dojenčadi je mekan, jer rebra još nisu okoštala te su položena horizontalno, a kako su interkostalni mišići slabo razvijeni, glavni inspiratorni mišić je dijafragma. Pluća dojenčadi u usporedbi s plućima odraslog slabije su rastezljiva, pa je potreban relativno visok negativni intratorakalni tlak da bi se ona rastegla i primila određeni volumen zraka. Frekvencija disanja u mirovanju u djece je veća nego u odraslih, djeca imaju manji funkcionalni rezidualni kapacitet i veću rastezljivost (engl. compliance) stijenke prsnog koša (25). Zračni putovi djeteta mnogo su uži nego u odrasloga, tako da zadebljanje sluznice traheje za 1 mm (npr. upalnim edemom) smanjuje presjek volumena djetetove traheje za 75%, dok u odraslog isto takvo zadebljanje sluznice smanjuje presjek za 20%. U djeteta najveći otpor prolasku zraka pružaju bronhioli, dok je u odraslih otpor kroz bronhiole zanemariv u odnosu prema ukupnom strujanju zraka kroz dišne putove. Bronhioli su skloniji zatvaranju u izdisaju zbog slabijeg elastičnog vlakna okolnih alveola i zbog smanjenja volumena toraksa, npr. u spavanju (26).

OSA se u djece različito prezentira u odnosu na adolescente i odrasle. Dijagnosticiranje OSA-e u djece je otežano zbog činjenice da su djeca puno manje svjesna svojih problema s poremećajem disanja tijekom spavanja nego odrasli. U mnogim slučajevima, roditelji ili skrbnici će biti prvi

koji će zamijetiti simptome poremećaja disanja tijekom spavanja u djece od onih lako uočljivih kao hrkanje, prestanak disanja nekoliko sekundi do povećanog dnevnog umora, povećane želja za spavanjem tijekom dana, teškoća usnivanja, spavanja u neuobičajnim položajima, neokrepljujućeg spavanja, škrgutanja zubima, pojačanog noćnog znojenja, dnevnog psihomotornog nemira i agitacije. Zbog ovih razloga, precizna i stručno vođena heteroanamneza dana kroz iskaz roditelja ili skrbnika uz detaljni klinički pregled od iznimne su važnosti za procjenu poremećaja disanja tijekom spavanja u djece (27).

#### **1.3.4. OSA i popratne bolesti u djece**

Komorbiditeti udruženi s neliječenom i neprepoznom OSA-om koji se pojavljuju u odraslih osoba pojavljuju se i u djece. Ponajprije, to su kardiološke i pulmološke komplikacije te metabolički sindrom koji je češći u djece koja boluju od OSA-e negoli u zdrave djece (28). Osim negativnog utjecaja na fizičko zdravlje, OSA u djece izaziva specifične promjene ponašanja i neurokognitivnih sposobnosti (hiperaktivnost, poremećaj pozornosti i koncentracije, agresivnost) (28). Osim ovog izravnog učinka na zdravlje djece, OSA je i čimbenik rizika za razvoj pojačane anksioznosti u roditelja djece koja boluju od ovog poremećaja tako da mijenja dinamiku života unutar cijele obitelji (29).

##### **1.3.4.1. Kardiovaskularni poremećaji**

Dosadašnja istraživanja pokazuju da je OSA često udružena s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti pri čemu se posebno ističu arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, infarkt miokarda i moždani infarkt (30) što je vjerovatno dijelom posredovano s endotelnom disfunkcijom i povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom (31, 32).

Precizni patofiziološki mehanizmi koji stoje u pozadini povezanosti OSA-e i popratnih bolesti još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni i ne moraju nužno biti uzročno-posljedično povezani. Međutim, poznato je da cikličke epizode hipoksemije i hiperkapnije dovode do pojačane aktivacije simpatikusa, varijabilnosti srčanog pulsa i arterijskog tlaka, lučenja vazoaktivnih tvari (kateholamini, endotelin), upale (citokini, adhezijske molekule, amiloid A, C-reaktivni protein [engl. *C-reactive protein*, CRP], pojačano vezanje monocita, porast TNF- $\alpha$ ), oksidacijskog stresa, disfunkcije endotela, inzulinske rezistencije (porast kateholamina, rezistencija na leptin, metabolički sindrom), tromboze (pojačana aktivacija trombocita, povišen fibrinogen i drugi biljezi trombotičnog rizika), promjene intratorakalnog tlaka (izrazito negativni intratorakalni tlak



zbog opetovana forsiranog inspiriraju kroz zatvorene gornje dišne puteve povisuje transmuralni gradijent preko atrijske, ventrikularne i aorte, time remeti funkciju ventrikula i autonomnu i hemodinamičku stabilnost). Što se tiče mehanizma nastanka cerebrovaskularnog komorbiditeta u bolesnika s OSA-om, opetovani porast negativnog intratorakalnog tlaka, što se događa tijekom svake epizode apneje, dovodi do opetovanih padova brzine protoka u moždanoj cirkulaciji i time do ishemijskih promjena u bolesnika s otprije manjkavom hemodinamičkom rezervom te tako stvara trajno oštećenje bijele tvari mozga (33). U slučaju moždanog udara i OSA-e, nije lako otkriti preegzistentnu OSA-u obzirom na to da moždani udar izaziva vaskularnu leziju respiratornih i drugih centara te može precipitirati OSA-u. Kako se u OSA češće pojavljuje u subakutnoj fazi nakon moždanog udara, odnosno tijekom rehabilitacije, to upućuje na zaključak da se možda radi o preegzistentnoj OSA-i (32).

Oko 50% bolesnika s OSA-om ima hipertenziju, a oko 30% hipertoničara boluje od OSA-e, često nedijagnosticirane. U slučajevima terapijski rezistentne hipertenzije postotak pridružene OSA-e penje se i do 70-80%. Povezanost OSA-e i hipertenzije najviše se očituje u noćnoj hipertenziji (zbog skoka tlaka ili izostanka fiziološkog sniženja tlaka tijekom spavanja - non dipper) (34). Povišeni krvni tlak je zabilježen i u djece sa dijagnosticiranom OSA-om (35). Takva djeca će imati značajno veću šansu za razvijanje hipertenzije i metaboličkog sindroma u odrasloj dobi (36). Apneju u spavanju ima 76% kardijalno dekompenziranih bolesnika (centralna i periferna) (37). Brojne aritmije nastaju u bolesnika s OSA-om, s učestalošću do 50% kod težih oblika i teže hipoksemije: recidivirajuća fibrilacija atrijske (FA), ventrikularna tahikardija (VT), sinusni zastoj, atrioventrikularni blok (AV) 2. stupnja, ventrikularne ekstrasistole (VES). Također je visok postotak bolesnika (59%) s OSA-om i implantiranim elektrostimulatorom srca (bradikardije zbog pojačana vagalnog tonusa) (38). Prevalencija apneje u spavanju dvostruko je veća u bolesnika sa koronarnom bolešću (teška intermitentna hipoksemija, acidoza, povišen tlak i simpatička vazokonstrikcija te promjene u intratorakalnim tlakovima prisutne u OSA-bolesnika, mogući su trigger za ishemiju miokarda (39). OSA može sudjelovati u nastanku koronarne bolesti ili pogoršati već postojeću, no s druge strane, koronarna bolest pogoršava OSA-u.

Elastičnost arterijske stijenke kao jedan od nezavisnih čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, izravno je povezana s OSA-om (40). Smanjena elastičnost arterijske stijenke uzrokovana je strukturnim i dinamičkim promjenama, odnosno poremećajima u funkciji

endotela i tonusa glatkih mišića u stijenkama velikih krvnih žila (40, 41). Poznato je kako intermitentna hipoksija potiče stvaranje reaktivnih spojeva kisika što uzrokuje oksidacijski stres, endotelnu disfunkciju i sistemsku upalu. Oksidacijski stres utječe na smanjeno stvaranje dušikova monoksida (NO) što posljedično smanjuje elastičnost krvnih žila (42).

Najnovije smjernice za kliničko ispitivanje smanjene elastičnosti arterijske stijenke preporučuju procjenu karotidno-femoralne brzine pulsog vala, mjerene aplanacijskom tonometrijom, kao najpouzdaniju neinvazivnu tehniku mjerenja, dok se analiza valne refleksije preporuča kao komplementarna metoda pri interpretaciji elastičnosti arterijske stijenke (43). Najpouzdaniji pokazatelji elastičnosti arterijske stijenke su brzina pulsog vala (engl. Pulse Wave Velocity, PWV), augmentacijski indeks (engl. Augmentation Index, AIx) i centralni sistolički arterijski krvni tlak (engl. Central Systolic Blood Pressure, cSBP) (44).

#### **1.3.4.2. Poremećaji metabolizma glukoze**

Brojna dosadašnja istraživanja pokazuju povezanost OSA-e i nastanka šećerne bolesti tipa 2, inzulinske rezistencije i intolerancije glukoze, kao i mnogih drugih poremećaja metabolizma, primjerice dislipidemije, povećane razine serumskog C-reaktivnog proteina, fibrinogena te drugih upalnih čimbenika (45). Intermitentna hipoksija i isprekidano spavanje također utječu na hipotalamo-hipofiznu-adrenalnu os (engl. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA) što povećava lučenje upalnih citokina i aktivira adipokine, primjerice leptin, koji povećava inzulinsku osjetljivost perifernih tkiva (45). Povećana aktivnost HPA utječe i na povećano lučenje kortizola koji također može uzrokovati promjene metabolizma glukoze (46). Kent. i sur. u svojoj multinacionalnoj populacijskoj studiji (engl. European Sleep Apnea Cohort, ESADA) pokazali su da je težina OSA-e izravno povezana s regulacijom metabolizma glukoze, pri čemu je glikolizirani hemoglobin A1c (HbA1c) izravno povezan s težinom OSA-e (45). Incidencija OSA-e učestalija je u pretilih dijabetičara tipa 2 (87%) (47).

#### **1.3.4.3. Gastroezofagealni refluks i OSA**

Još jedan čimbenik rizika koji se povezuje s opstrukcijskom apnejom u djece je gastroezofagealni refluks (GER). Čest je i u djece rođene na vrijeme i u nedonoščadi te uzrokuje poremećaje disanja koji se pojavljuju isključivo za vrijeme spavanja kao SDB. SDB može biti jedina klinička manifestacija GER-a, koja se prezentira kao sindrom zamiranja. Uzročna veza apneje i GER-a je složena i proturječna. Apneja može nastati zbog jake aktivacije laringalnog

kemorefleksa koji uzrokuje respiratornu pauzu, zatvaranje dišnog puta i gutanje neposredno poslije regurgitacije u gornje dišne putove. OSA sama po sebi može inducirati GER zbog porasta negativnog tlaka u prsnom košu koji uzrokuje otvaranje donjeg ezofagealnog sfinktera i refluksa želučanog sadržaja u ždrijelo. Dijagnoza sekundarnog SDB-a zbog GER-a nije jednostavna i lako se može previdjeti. Čak ph-metrijski dokazani GER u djece s poligrafskim dokazanim SDB-om ne pokazuje nužno da je GER uzrok SDB-a. Da bi se povezanost dokazala potrebna je istovremena PSG i ph-metrija (48).

#### **1.3.4.4. Poremećaji neurokognitivnih funkcija**

Osim negativnog utjecaja na fizičko zdravlje, OSA u djece izaziva specifične promjene ponašanja i neurokognitivnih sposobnosti (hiperaktivnost, poremećaj pozornosti i koncentracije, agresivnost) (27).

Većina studija izvještava o deficitu u izvršnim funkcijama, pozornosti i memoriji u djece sa SDB-om, kao i povećanju pospanosti, smetnjama raspoloženja i uznemirenosti. Roditelji često govore o problemima ponašanja, koji uključuju impulzivnost, smanjenje raspona pozornosti, hiperaktivnost i agresiju u djece. Djeca s kroničnim hrkanjem i drugim simptomima SDB-a imaju češće depresivne simptome (npr. slabo samopoštovanje, negativističko raspoloženje, nesposobnost uživanja u onom u čemu većina djece uživa) i smanjenu kvalitetu života (npr. oštećeno emocionalno i društveno funkcioniranje, naročito u školi). Studije koje su uspoređivale neurofiziološke funkcije u djece s OSA-om dokazale su promjene vremena reakcije, budnosti, pozornosti, izvršnih funkcija, motorne spretnosti, memorije i sveukupnog školskog funkcioniranja. Studije su pokazale značajno poboljšanje u ponašanju i neurofiziološkim funkcijama nakon liječenja (obično adenotonzilektomije) OSA/SDB. Mlađa djeca sa SDB-om mogu imati visoki rizik za loše akademsko funkcioniranje nekoliko godina poslije nestanka simptoma, jer je moguć dugotrajan učinak na intelektualne i kognitivne sposobnosti (27).

#### **1.3.4.5. Utjecaj na psihološki status roditelja**

Osim opisanog izravnog učinka na zdravlje djece, OSA je i čimbenik rizika za razvoj pojačane anksioznosti u roditelja djece koja boluju od ovog poremećaja tako da mijenja dinamiku života unutar cijele obitelji (49). Zbog toga učinkovitost roditelja u pripremi djece za operacijski zahvat može biti narušena jer su i oni sami emocionalno negativno uključeni u novonastalu situaciju (50).

Dosadašnje studije pokazuju da su majke anksioznije nego očevi, najvjerojatnije jer su osjetljivije na razinu stresa uzrokovanog simptomima OSA-e u njihove djece i mogućim posljedicama. Smanjenjem anksioznosti kroz psihološke intervencije i razgovorom s kliničarom može se postići bolja priprema roditelja za operacijski zahvat (29, 49, 50).

### ***1.3.5. Klinički slika OSA-e u djece***

Simptomi OSA-e u djece su podijeljeni na dnevne i noćne simptome. Dnevni simptomi uključuju disanje na otvorena usta, otežano disanje na nos, hiperaktivnost, agresivno ponašanje, poremećaje pažnje, slabi uspjeh u školi i dnevnu pospanost. Noćni simptomi uključuju: učestalo glasno hrkanje, "hvatanje zraka pri udisaju", učestalo noćno znojenje, osvjedočeni zastoji disanja tijekom spavanja, paradoksalno disanje, učestale promjene položaja tijekom spavanja, hiperekstenzija glave i noćno mokrenje (27). U djece s hipertrofijom Waldeyerovog limfnog prstena kao jedan od simptoma može biti i otežano gutanje hrane, poglavito krute kao npr. meso. Ponekad se javljaju simptomi gastro-ezofagusnog refluksa, što se može objasniti pojačanim intratorakalnim tlakom koji nastaje zbog pojačanih napora respiracijske muskulature kako bi prevladali opstrukciju u gornjem dišnom putu (23).

U studiji Li-a i sur. pokazano je kako su hrkanje, noćno disanje na usta i noćno znojenje jako značajni prediktori za postojanje zastoja disanja tijekom spavanja (51). U studiji Božanić i sur. najizraženiji simptomi u djece sa dijagnosticiranim zastojima disanja tijekom spavanja bili su hrkanje i prekidi u disanju (100%), nemirno spavanje (97%), pojačano znojenje (73%) te pospanost tijekom dana (52). U djece s zakašnjelom postavljenom dijagnozom zastoja disanja tijekom spavanja, kardiopulmonalne komplikacije ponekad su nažalost prvi znak bolesti (27).

### ***1.3.6. Dijagnostika i metode probira u djece s OSA - om***

Dijagnostički postupci u odraslih i djece s poremećajima disanja tijekom spavanja podijeljeni su u tri razine a to su: anamneza i heteroanamneza, klinički pregled, cjelonoćna polisomnografija i endoskopija u medikamentozno izazvanom spavanju (DISE).

#### ***1.3.6.1. Anamneza i heteroanamneza***

U djece se uzimaju podatci o simptomima bolesti koji bi mogli ukazivati da se radi o OSA-i. U odraslih uz osnovne anamnestičke podatke koristimo i razne upitnike za probir osoba s povećanim rizikom za OSA-u koji su sve zastupljeniji i u djece. Kvalitetna anamneza i

heteroanamneza uz navedene upitnike od iznimne su važnosti u probiru djece koja zahtjevaju daljnju obradu (cjelonoćnu polisomnografiju) radi potvrde dijagnoze i utvrđivanja stupnja bolesti. Heteroanamnestički roditelji najčešće navode da dijete hrče i opisuju klasičnu kliničku sliku apnejičke faze karakterizirane prekidom disanja od nekoliko sekunda, koja završava velikim udahom uz djetetovo buđenje ili bez njega. Navode i kako dijete nemirno spava te se pojačano znoji, što rezultira razbacanom i vlažnom posteljinom te pospanošću ili hiperaktivnošću tijekom dana (27).

### **1.3.6.2. Klinički pregled**

Suženje zračnog puta gornjeg respiratornog trakta na bilo kojoj razini je primarni razlog zbog kojeg djeca razvijaju SDB i OSA-u. Ono može biti rezultat višestrukih faktora koji uključuju anatomske abnormalnosti. Stoga je kompletni otorinolaringološki pregled (ORL) neophodan u procjeni i identifikaciji mjesta suženja dišnog puta. Klinički pregled obuhvaća podatke o tjelesnoj masi i visini, krvnom tlaku i indeksu tjelesne mase (engl. Body Mass Index, BMI, ITM) u sklopu općeg pregleda te detaljni ORL pregled struktura glave, lica, nosa, usne šupljine, vrata i eventualnih sistemskih abnormalnosti (27). U sklopu pregleda skeleta glave i lica inspekcijom promatramo prisutnost eventualnih malformacija u sklopu sindromskih ili nesindromskih oboljenja ili općenito strukturu lica budući da lična struktura može dati vrlo korisne podatke npr, mikroretrognatija. Izraz lica obilježen uskim korijenom nosa, slabo razvijenim vanjskim nosom u odnosu na lice, visokim nepcem i malformacijom gornje čeljusti, stalno otvorenim ustima s hipersalivacijom naziva se facies adenoidea, karakterističan je za djecu s uvećanim adenoidnim vegetacijama i lako prepoznatljiv. Tijekom pregleda nosa promatramo i bilježimo eventualne vanjske abnormalnosti, nosnu valvulu, nosne školjke, devijaciju nosne pregrade, prisutnost sekreta i inspekciju sluznice nosa. Tijekom pregleda usne šupljine i ždrijela važno je zabilježiti status denticije i okluzije, veličinu jezika, izgled i položaj tvrdog i mekog nepca, veličinu nepčanih tonzila i modificirani Mallampati score (odnos jezika prema strukturama orofarinksa). Status i veličinu tkiva adenoidnih vegetacija te endolaringealni pregled ispitujemo fleksibilnom fiberendoskopijom. Stupanj veličine tkiva adenoidnih vegetacija određuje se prema anatomskim omjerima adenoidnih vegetacija i sljedećih struktura: vomer, meko nepce i torus tubarius:

Veličina 1 - niti jedna anatomska struktura nije u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (< 25 % opstrukcije)

Veličina 2 - torus tubarius je u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (25-50 % opstrukcija)

Veličina 3 - torus tubarius i vomer su u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (50-75 % opstrukcija)

Veličina 4 - torus tubarius, vomer i meko nepce (u mirovanju) su u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (> 75 % opstrukcija) (53).

Modificirani Mallampati score se procjenjuje u sjedećoj poziciji uz maksimalnu protruziju jezika (bez korištenja špatule). Temeljem anatomske omjera jezika prema strukturama orofarinksa određeni su stupnjevi score-a:

1. stupanj - vidljive tonzile, nepčani lukovi i meko nepce
2. stupanj - vidljiva uvula i nepčani lukovi
3. stupanj - vidljiv samo dio mekog nepca
4. stupanj - vidljivo samo tvrdo nepce (54).

Veličina nepčanih tonzila procjenjuje se u položaju otvorenih usta uz potiskivanje jezika špatulom na sredini jezika, bez odizanja nepčanih lukova. Stupnjevi veličine od 0-4 određeni su vidljivošću tonzila u odnosu na nepčane lukove i odnosom prema udaljenosti između medijalnih granica prednjih nepčanih lukova:

Veličina 0 - bez vidljivog tkiva tonzila

Veličina 1 - tonzile su skrivene u tonzilarnim ložama i jedva vidljive iza nepčanih lukova

Veličina 2 - tonzile prominiraju iza prednjih nepčanih lukova i zauzimaju do 50 % prostora ždrijela (udaljenost između medijalnih granica prednjih nepčanih lukova)

Veličina 3 - tonzile zauzimaju između 50 – 75 % prostora ždrijela

Veličina 4 - tonzile zauzimaju više od 75 % prostora ždrijela (53).

Endolaringelanim pregledom fleksibilnim endoskopom bilježimo eventualne urođene ili stečene abnormalnosti u grkljanu kao što su pareza glasnice, laringomalacija, membrana grkljana i endoskopske znakove laringofaringealnog refluksa (engl. Laryngopharyngeal reflux, LPR).

Kod pregleda vrata mjerimo opseg cirkumferencije vrata, položaj jezične kosti i udaljenost od brade do jezične kosti. U sklopu sistemskog pregleda bilježimo i eventualne druge važne abnormalnosti kao npr. koštanu stjenku prsnog koša (27).

Ipak, najčešći razlog opstrukcije u dječjoj dobi je hipertrofija adenoidnih vegetacija i nepčanih tonzila (27).

### 1.3.6.2. Cjelonoćno snimanje i analiza spavanja – polisomnografija

Iako je cjelonoćna polisomnografija zlatni standard u dijagnostici poremećaja disanja tijekom spavanja, često je nedostupna zbog malog broja certificiranih centara za poremećaje disanja tijekom spavanja, visoke cijene opreme te potrebne dodatne edukacije osoblja što je posebno izraženo u zemljama u tranziciji kao što je Republika Hrvatska (55).

Stoga se ustanove koje nemaju mogućnost izvođenja ove pretrage puno više oslanjaju na dobru heteroanamnezu, somnološke upitnike i evaluaciju kliničkih pokazatelja prilikom postavljanja dijagnoze u nastojanju da dođu do modela za procjenu rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja u djece prema lokalnom nalazu i kliničkim pokazateljima bez cjelonoćne polisomnografije.

Cjelonoćna polisomnografija se sastoji od elektroencefalograma (EEG), elektromiograma (EMG), elektrokardiograma (EKG), elektrookulograma (EOG), pulsne oksimetrije, oronazalnog termistora, nazalne kanile te rastezljivih pojaseva sa piezoelektričnim sensorima (56).

Temelj za polisomnografsku ocjenu spavanja je elektroencefalogram (EEG) koji omogućuje razlikovanje faza budnosti od faza spavanja (57). Razumijevanje načela normalnog spavanja od važnosti je za razumijevanje poremećaja spavanja i bolesti povezanih sa spavanjem. Normalno spavanje obuhvaća 2 različita stadija spavanja: pasivno - NREM (engl. *non rapid eye movement*, NREM) koje se sastoji od tri faze- NREM I, NREM II i NREM III i obuhvaća 75-80% spavanja te aktivno - REM (engl. *rapid eye movement*, REM) koje obuhvaća 20-25% ukupnog spavanja. Svaka od navedenih faza karakteristična je po svojim grafoelementima i valnim oblicima, prepoznavanjem kojih se može skorirati zapis i odrediti faze spavanja kroz noć. EMG ukazuje na promjenu mišićne aktivnosti te, kao i EOG koji ukazuje na brze pokrete očiju u spavanju, služi za procjenu faza spavanja, posebno REM faze sa specifičnom atonijom u elektromiogramu i brzim pokretima očiju u elektrookulogramu. U EKG-u se analizira ritam, frekvencija i abnormalnosti srčanog ritma povezane sa centralnim i opstruktivnim respiratornim događajima (57). Analiza disanja uključuje analizu broja i vrste apneja te broja i vrste hipopneja (pad amplitude krivulje izdisaja na nos/ usta za više od 50% uz pad saturacije periferne krvi kisikom barem za 3%). Sensori za praćenje disanja su: oronazalni termistor koji registrira toplinu izdahnutog zraka na nos i/ili usta, nazalna kanila koja registrira pritisak izdahnutog zraka i hrkanje, rastezljivi pojasevi oko prsišta i trbuha sa piezoelektričnim sensorima koji registriraju pomicanje/napor disajne muskulature te senzor pulsne oksimetrije (57).

Apneja može biti opstruktivska, centralna i miješana. U opstruktivskoj apneji postoji prestanak protoka zraka za više od dva udisaja, povećanje respiratornog napora i pad saturacije periferne krvi kisikom za više od 3%. U miješanoj apneji postoji također prestanak protoka zraka za više od dva udisaja, pad saturacije periferne krvi kisikom za više od 3%, ali uz potpuno odsustvo disajnog napora u početku kojeg slijedi postepeno povećanje napora prije kraja događaja. U centralnoj apneji u djece postoji potpuno odsustvo disajnog napora kroz cijeli događaj koji mora trajati više od 20 sekundi ili moraju postojati dva propuštena udisaja udružena s mikrorazbuđivanjem, budnošću ili padom saturacije periferne krvi kisikom za više od 3% (57).

Na temelju ovih podataka izračunava se apneja - hipopneja indeks (engl. *Apnea-Hypopnea Indeks*, AHI) koji predstavlja sveukupni broj apneja i hipopneja tijekom jednog sata spavanja. Osim AHI-ja, analiza disanja uključuje i prosječnu saturaciju periferne krvi kisikom, najnižu zabilježenu saturaciju O<sub>2</sub>, RERA indeks (engl. *Respiratory Effort Related Arousals*, RERA) te ukupan broj apneja po vrstama i ukupan broj hipopneja. U interpretaciji nalaza polisomnografije koristi se i ODI (engl. *oxygen desaturation indeks*, ODI) a definira se kao ukupan broj desaturacija za više od 4% po satu spavanja (58).

Dakle, cjelonoćna polisomnografija daje veliki broj objektivnih podataka relevantnih za procjenu težine bolesti i sukladno tome potrebe za brzom intervencijom (27).

Interpretacija nalaza zahtjeva posebnu vještinu i edukaciju te po završetku snimanja kvalificirani stručnjak ručno skorira polisomnogram služeći se pravilima skoriranja iz AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events priručnika tako što prvo određuje faze spavanja, potom mikrorazbuđivanja i na kraju radi skoriranje respiratornih događaja. Skoriranje disanja u djece razlikuje se od skoriranja u odraslih, jer djeca imaju daleko manji funkcionalni rezidualni kapacitet, veću frekvenciju disanja i manju popustljivost prsnog koša, stoga respiratorne pauze već od 3-4 sekunde mogu dovesti do desaturacija (58).

Zbog svega navedenoga, stupnjevanje težine bolesti na osnovi AHI indeksa razlikuje se u djece u usporedbi s odraslim osobama (27).

U odraslih osoba vrijednost AHI-ja od 5 do 15 označava blagu OSA-u, od 15 do 30 umjereno tešku, a više od 30 tešku OSA-u. U djece stupanj težine bolesti OSA-e je definiran kao:

1. blagi - AHI od 1 do < 5
2. umjereni - AHI  $\geq 5$  do < 10
3. teški - AHI  $\geq 10$  (27).



Za razliku od cjelonoćne polisomnografije, sve ostale metode procjene težine bolesti nemaju tako precizna mjerenja koja objedinjeno i objektivno prikazuju težinu bolesti.

Svaka od njih na manje ili više točan način procjenjuje pojedine elemente koji oblikuju kliničku sliku te je praktički nemoguće naći pravu zamjenu za polisomnografiju.

Ipak, zbog ranije navedene nedostupnosti metode (mali broj centara, skupa oprema), prinuđeni smo u svakodnevnoj praksi koristeći se jednostavnijim metodama doći što bliže procjeni rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja kako bi naša intervencija bila pravovremena (55).

Za razliku od cjelonoćne polisomnografije, nešto jednostavnija dijagnostička metoda je cjelonoćna poligrafija koja predstavlja snimanje ograničenih kardiorespiracijskih pokazatelja bez elektroencefalograma. Dostatna je za dijagnostiku OSA-e u bolesnika bez popratnih kroničnih bolesti (59). Za poligrafiju se koriste prijenosni uređaji, ali kako bi bila valjana, snimanje treba nadzirati stručna osoba - tehničar somnolog, te nalaze treba osobno analizirati u skladu sa smjericama Američkog društva za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS) (59). Razlika u broju snimanih kanala između polisomnografije i poligrafije prikazana je u tablici 2.

Često spominjana noćna oksimetrija u kućnim uvjetima, ili kratka poligrafija jednog ciklusa spavanja, mogu biti od pomoći ako su pozitivne, ali mogu podcijeniti težinu pa čak i moguće postojanja OSA-e jer se OSA najvećim dijelom registrira tijekom REM faze spavanja koja je najizraženija pred jutro. Video snimka spavanja može dati uvid u postojanje OSA-e, ali nije moguće kvantitativno odrediti njenu težinu, a time ni procijeniti mogući perioperativni rizik i postoperativne komplikacije (59).

**Tablica 2.** Prikaz odvoda tijekom polisomnografije i poligrafije

<b>POLISOMNOGRAFIJA</b>	<b>POLIGRAFIJA</b>
Elektroencefalogram	Elektrokardiogram
Elektrookulogram	Pulsna oksimetrija - zasićenje
Elektromiogram - donja čeljust i oba prednja tibijalna mišića	hemoglobina kisikom
Elektrokardiogram	Protok zraka kroz nos i usta
Pulsna oksimetrija- zasićenje hemoglobina kisikom	Respiracijski naponi grudne i trbušne muskulature
Protok zraka kroz nos i usta	Položaj tijela
Respiracijski naponi grudne i trbušne muskulature	
Jačina zvuka hrkanja	
Položaj tijela	
Video nadzor	

Prema: Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P i sur. Standard procedures in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res* 2012;21:357-68. Preuzeto i prilagođeno iz (60).

### **1.3.6.3. Endoskopija u medikamentozno izazvanom spavanju (DISE)**

Endoskopija u medikamentozno izazvanom spavanju (engl. *Drug Induced Sleep Endoscopy*, DISE) predstavlja zlatni standard u određivanju mjesta opstrukcije u odnosu na lokalni nalaz kako u odraslih pacijenata, tako i u djece sa zastojsima disanja tijekom spavanja (61). U odraslih pacijenata je ključna pri donošenju odluke o planu kirurškog liječenja. U djece je rezervirana ponajviše za slučajeve kada tonziloadenoidektomija nije polučila zadovoljavajući

uspjeh u liječenju OSA-e i/ili u slučajevima sindromskih oboljenja te u djece s neuromuskularnim abnormalnostima. Manjkavost metode je da ima prediktivnu vrijednost samo u opstruktivnoj apneji. U studiji Gazzaza MJ. i sur. provedenoj na 558 djece preoperativna endoskopija u medikamentozno izazvanom spavanju je u 35% slučajeva promjenila kirurški plan liječenja (61). Nažalost, vrlo često na raspolaganju nemamo ni DISE te kao osnovne parametre za procjenu rizika od OSA-e u djece koristimo lokalne kliničke pokazatelje i heteroanamnezu za što nije potrebna sofisticirana tehnologija.

#### **1.3.6.4. Dosadašnja istraživanja**

U radu Kumara i sur. istraživana je povezanost modificiranog Mallampati scorea i veličine tonzila s apneja - hipopneja indexom te je pokazano da su oba klinička pokazatelja neovisni prediktori za OSA (62). Druge studije provedene na populaciji djece također su istraživale povezanost različitih kliničkih parametara (uz veličinu nepčanih tonzila i modificirani Mallampati score, analizirani su još i dob, indeks tjelesne mase), kliničkih simptoma i znakova OSA-e te povezanost različitih screening upitnika u svrhu postavljanja dijagnoze OSA-e u djece te određivanja stupnja težine bolesti (63-73).

U istraživanju Chi- Chih Lai i sur. ispitivana je povezanost veličine tonzila, BMI te anatomskog odnosa jezika prema strukturama mekog i tvrdog nepca (modificirani Mallampati score-a) i njihov model je pokazao relativno pouzdanu kliničku uporabu procjenjivanih kliničkih parametara u predikciji stupnja težine bolesti u djece s dijagnosticiranom OSA-om (63).

Brietzke i sur. u istraživanju temeljenom na sistematskom pregledu literature zaključili su da heteroanamneza i klinički pregled nisu dovoljno pouzdani za postavljanje dijagnoze OSA-e u djece. Međutim, navode da iako je cjelonoćna polisomnografija zlatni standard u postavljanju dijagnoze OSA-e, odluka o potrebi kirurškog liječenja djeteta je na otorinolaringologu (64).

U sistematskom pregledu Certala i sur. zaključeno je da je slaba povezanost kliničkih simptoma i znakova u predikciji OSA-e u djece, ali klinički parametri kao što su veličina tonzila, veličina adenoida, modificirani Mallampati score, BMI ili dob nisu uzimani u obzir (65).

Studija Brouillette-a i sur. pokazala je da se uzimajući u obzir znakove i simptome OSA-e u djece može smanjiti potreba za izvođenjem cjelonoćne polisomnografije kao pretrage zlatnog standarda u situacijama kada ona nije dostupna (66).

U istraživanju Villa MP i sur. zaključeno je da bi kombinacija kliničkog pregleda, simptoma OSA-e i heteroanamneze mogla biti pouzdana u procjeni poremećaja zastoja disanja u djece i procjeni težine bolesti (67).

Pojedine studije provedene na populaciji djece ispitivale su povezanost pojedinačnih kliničkih parametara i njihov utjecaj na OSA-u i stupanj težine bolesti.

U studiji Lam i sur. dokazana je povezanost između veličine tonzila i BMI sa AHI-om, odnosno stupnjem težine bolesti (68), dok je studija Sardon O i sur. zaključila da BMI u djece nije povezan sa AHI-om, odnosno stupnjem težine bolesti (69).

U radu Don i sur. zaključeno je da je dob djeteta korelira sa stupnjem težine bolesti, odnosno da su djeca u dobi ispod tri godine u većem riziku za teži stupanj bolesti u odnosu na djecu iznad treće godine života (70).

U istraživanjima Kako i sur te Kadmon i sur. ispitivana je vrijednost raznih *screening* upitnika u postavljanju dijagnoze OSA-e u djece te je zaključeno da upitnici imaju relativno pouzdanu osjetljivost ali i slabu specifičnost u postavljanju dijagnoze OSA-e (71, 72).

Najnovije istraživanje Øverland B i sur. ispitivalo je pouzdanost jednog od standardiziranih *screening* upitnika (engl. *Pediatric Sleep Questionnaire*, PSQ) i kliničkih parametara (dob, Mallampati score i veličina nepčanih tonzila) u predviđanju dijagnoze OSA-e u djece i određivanju stupnja težine bolesti te je zaključeno da osjetljivost i specifičnost navedenog upitnika nije dovoljna za kliničku primjenu, dok stupanj izraženosti ispitivanih kliničkih parametara slabo korelira s dijagnozom OSA-e u djece i stupnjem težine bolesti ako se analiziraju kao nezavisni klinički prediktori. Nije ispitivana povezanost kombinacije navedenih kliničkih parametara (73).

U našem istraživanju ispitivali smo povezanost najvažnijih kliničkih pokazatelja u lokalnom statusu kao što su veličina nepčanih tonzila, modificirani Mallampati score i veličinu tkiva adenoidnih vegetacija te dob i BMI u svrhu izrade modela za procjenu rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja u djece bez potrebe za cjelonoćnom polisomnografijom procjenjujući njegovu pouzdanost i specifičnost uspoređujući rezultate sa cjelonoćnom polisomnografijom što u prethodnim studijama nije rađeno.

U studijama provedenim na odraslim ispitanicima korištene su još i druge kliničke, antropometrijske i kefalometrijske varijable koje nisu korištene u sličnim studijama na dječjoj populaciji kao što su: glasnoća hrkanja, opseg vrata i struka, debljina uvule, prohodnost nosa,

udaljenost od ruba donje čeljusti do jezične kosti, kolapsibilnost ždrijela te povezanost rezultata različitih screening upitnika kao što je Epworthova skala pospanosti sa AHI, odnosno stupnjem težine bolesti (74-80).

U istraživanju Sahin-a i sur. dokazana je snažna korelacija između indikatora pretilosti (opseg vrata i struka te BMI) s AHI-om, odnosno stupnjem težine bolesti (74).

Kim i sur. istraživali su povezanost debljine uvule, udaljenost ruba donje čeljusti do jezične kosti, glasnoća hrkanja i dob. Osjetljivost ispitivanog statističkog modela bila je relativno pouzdana u smislu određivanja probira za daljnju obradu (cjelonoćnu polisomnografiju) (75).

Povezanost između kliničkih, kefalometrijskih i antropometrijskih parametara ispitivana je i u studiji Bouloukaki-a i sur. te je zaključeno da su spol, BMI i opseg vrata značajni nezavisni prediktori OSA-e, a formula temeljena na statističkom modelu bila je dovoljno pouzdana kako bi se moglo razgraničiti koji pacijenti imaju nizak rizik od umjereno teškog ili teškog stupnja bolesti što je značajno pomoglo kliničarima u odluci koje pacijente će upućivati na cjelonoćnu polisomnografiju (76).

Slične studije i slične zaključke autora studija potvrđene su i u istraživanjima Musman-a i sur te Montoya i sur. gdje je također pokazana dobra osjetljivost i specifičnost formula, odnosno statističkih modela temeljenih na kliničkim, kefalometrijskim i antropometrijskim parametrima kao i dobra pozitivna korelacija i sa Epworthovom skalom pospanosti na ispitivanoj populaciji što se tiče probira bolesnika koji su pod povećanim rizikom za težim stupnjem bolesti i koji zahtjevaju daljnju obradu (cjelonoćnu polisomnografiju) i bržu kliničku intervenciju (77, 78).

Najnovije istraživanje Lin HC i sur. provedeno na populaciji odraslih ispitanika pokazalo je da je kombinacija ispitivanih kliničkih parametara (spol, debljina uvule, veličina nepčanih tonzila, opseg vrata, struka i kukova, udaljenost od štitnjače do brade te BMI) pouzdana u predviđanju OSA-e (80).

Kao i u djece, i u odrasloj populaciji istraživani su nezavisni klinički parametri u predviđanju OSA-e i stupnja težine bolesti te je u studiji Liistro-a i sur. pokazano kako je visoki Mallampati score predisponirajući faktor za OSA-u (79).

Kako je opstruktivna apneja u spavanju najčešći razlog za tonziloadenoidektomiju u djece, a dostupnost cjelonoćne polisomnografije kao zlatnog standarda za dijagnozu loša, nametnulo se pitanje studije izvedivosti modela za procjenu rizika kategorije opstruktivne apneje tijekom spavanja u djece prema lokalnom nalazu i kliničkim pokazateljima (dob, BMI, veličina nepčanih

tonzila, veličina adenoida te modificirani Mallampati score). Takav model koji bi imao visoku osjetljivost i specifičnost mogao bi poslužiti kao *screening* metoda prije svega u selekcioniranju djece s visokim stupnjem zastoja disanja tijekom spavanja što bi olakšalo kliničarima (uz kvalitetnu heteroanamnezu) u odlučivanju o brzini i modalitetu liječenja imajući u vidu negativne dugoročne posljedice neprepoznatih i neliječenih zastoja disanja tijekom spavanja u djece.

### **1.3.7. Liječenje OSA-e u djece**

Postoje dva osnovna načina liječenja bolesnika s opstrukcijskim poremećajima disanja tijekom spavanja: konzervativno i kirurško. Razlike u liječenju odraslih i djece su znatne i dok je izbor metoda liječenja u odraslih uistinu širok, u djece se najčešće primjenjuje adenotonzilektomija (81, 82).

#### **1.3.7.1. Konzervativno liječenje**

Konzervativno liječenje uključuje: higijensko- dijetetske mjere, položajnu terapiju, intraoralne udlage, orofacijalna miofunkcionalna terapija, medikamentozno liječenje i uređaj za potpomognuto disanje (27).

##### **1.3.7.1.1. Higijensko - dijetetske mjere**

S rastućim brojem djece i adolescenata koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu, higijensko-dijetetske mjere i redukcija tjelesne težine jedna je od osnovnih mjera u liječenju OSA-e u djece. Odraslim bolesnicima se preporučuje smanjiti konzumiranje alkohola prije spavanja jer alkohol potiče hrkanje i zastoje disanja te učestala buđenja tijekom spavanja (83). Preporuča se izbjegavanje lijekova kao što su benzodiazepini koji imaju miorelaksirajući učinak pa dodatno opuštaju mišiće gornjeg dišnog puta što može pogoršati simptome OSA-e. Potrebno je obratiti pozornost na higijenu spavanja koja uključuje navike redovitog i dostatnog spavanja (83).

##### **1.3.7.1.2. Položajna terapija**

Jedna od metoda koja se koristi u početnim stadijima bolesti je položajna terapija. Preporučuje se bolesnicima u kojih se većina prekida disanja javlja za vrijeme spavanja na leđima, tzv. položajna OSA. Postoje različita pomagala i jastuci koji bolesniku osiguravaju položaj s uzdignutim uzglavljem za vrijeme spavanja što smanjuje mogućnost kolapsa mekih struktura i opstrukciju u gornjem dišnom putu. Moguće je ušivanje loptice u pidžamu bolesnika

ili korištenje različitih vrsta zvučnih alarma koji upozoravaju bolesnika prilikom okretanja na leđa za vrijeme spavanja. Te metode koriste se u bolesnika s blagom položajnom OSA-om ili kao pomoćno sredstvo u bolesnika koji koriste neku drugu vrstu liječenja (84).

#### **1.3.7.1.3. Intraoralne udlage**

Intraoralne udlage se posljednjih godina također koriste u liječenju djece s OSA-om (85). Ove naprave mehaničkim silama mijenjaju konfiguraciju gornjeg dišnog puta i sprječavaju kolaps mekih struktura tijekom spavanja. S obzirom na mehanizam njihova djelovanja mogu se podijeliti u dvije skupine: udlage koje pomiču donju čeljust u prednji položaj (engl. Mandibular Advancement Device, MAD) i tzv. stabilizator jezika (engl. Tongue Retaining Device, TRD). TRD koristi negativni tlak i pomiče jezik prema naprijed tijekom spavanja (86-89). Uporaba intraoralnih udlaga tijekom noći u svrhu pomicanja donje čeljusti u prednji položaj može se razmatrati u starije djece koja imaju razvijenu sekundarnu denticiju kod blage OSA-e. (86). U djece s visoko položenim nepcem i blagom OSA-om, udlage koje se koriste u svrhu proširenja tvrdog nepca mogu također biti terapijska opcija (86).

#### **1.3.7.1.4. Orofacijalna miofunkcionalna terapija**

Orofacijalna miofunkcionalna terapija podrazumjeva izvođenje raznih vježbi sa svrhom aktivacije mišića lica i ždrijela u svrhu razvijanja dobre kordinacije mišića jezika, lica i ždrijela što bi rezultiralo jačanjem mišića, a posljedično poboljšanjem i smanjenjem simptoma u djece koja boluju od poremećaja disanja tijekom spavanja (90). Ova terapija podrazumjeva razne izotonične i izometrijske vježbe mišića usne šupljine, ždrijela i gornjeg dišnog sustava koje sudjeluju u govoru, disanju, puhanju, žvakanju ili gutanju sa svrhom osnaživanja dilatatornih mišića gornjeg dišnog sustava i održavanja tonusa mišića ždrijela. Jačanjem mišića povećava se tonus, napetost i kontrakcija mišića što rezultira većom prohodnošću zračne vrpce na razini ždrijela poglavito za vrijeme spavanja. Također je pokazano da ova terapija može pozitivno utjecati na smanjenje AHI indeksa te redukciju hrkanja kako u djece, tako i kod odraslih. Orofacijalna terapija pokazala se učinkovita i u liječenju rezidualne OSA-e u djece nakon kirurškog liječenja. Glavne prednosti miofunkcionalne terapije su: neinvazivnost, cijena i nemogućnost komplikacija dok je glavni nedostatak loša suradljivost pacijenata i nepridžavanje u sprovođenju terapije budući da terapija treba trajati 6-12 mjeseci. Problem nesuradljivosti se pokušava otkloniti raznim napravama (tzv. *Myobrace treneri*) sa ciljem ispravljanja načina

disanja te jačanjem funkcije orofacijalnih mišića, oblika zubnog luka i položaja zuba te na taj način ujedno i poboljšavaju cjelokupan izgled lica, a zabavnim interaktivnim pristupom potiču djecu da sami ispravljaju nepogodne navike (91).

#### ***1.3.7.1.4. Medikamentozna terapija***

Podatci o uporabi medikamentozne terapije u liječenju OSA-e u djece su relativno ograničeni. Korištenje oralnih i nazalnih kortikosteroida u liječenju blage i umjerene OSA-e u djece su istraživani zadnjih 15-ak godina. U jednoj studiji, korištenje intranazalnih kortikosteroida u trajanju od 6 tjedana na uzorku od 25 djece smanjilo je AHI indeks s 11 na 6. (92). Kratkotrajna uporaba oralnih kortikosteroida nije pokazala smanjenje simptoma niti smanjenje AHI indeksa (93). Što se tiče medikamentozne primjene antagonista leukotrijenskih receptora kao što je montelukast u liječenju OSA-e u djece, jedna studija je pokazala smanjenje u veličini tkiva adenoidnih vegetacija i smanjenje AHI-ja u djece s blagom OSA-om nakon 16-tjednog korištenja (94).

#### ***1.3.7.1.5. Uređaj za potpomognuto disanje (CPAP)***

"Zlatni standard" u liječenju OSA je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima u svrhu sprječavanja kolapsa gornjeg dišnog puta s pomoću uređaja za potpomognuto disanje. Kada se CPAP (engl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) pravilno koristi hrkanje i apneja za vrijeme spavanja bi trebali prestati (95). CPAP se koristi u djece kada operacija nije metoda izbora ili kada operacijom nisu postignuti zadovoljavajući rezultati (95). Sastoji se od malog kompresora zraka uz pomoć cijevi povezanog s maskom. Maske obično pokrivaju samo nos, ali postoje i one napravljene za nos i usta. Forsiranim upuhivanjem zraka pod pozitivnim tlakom u dišne putove izbjegava se suženje i kolaps zračnog prostora. Zbog buke i nelagode pri nošenju aparata suradljivost bolesnika bila je mala. Poboljšanjem tehničkih karakteristika uređaja suradljivost raste i liječenje je uspješnije. Uvriježeno je mišljenje da je zadovoljavajuća suradljivost korištenje CPAP-a najmanje 4 sata tijekom svake noći, barem 5 dana u tjednu (95). Dokazano je da je učinkovitost liječenja puno bolja ukoliko se uređaj koristi 6 sati tijekom svake noći (83). U bolesnika koji dobro podnose CPAP i koriste ga dovoljno dugo tijekom noći, poboljšanje objektivnih i subjektivnih kliničkih simptoma uočljivo je brzo nakon početka liječenja, ponekad već nakon prve noći korištenja uređaja (15). Osim smanjenja simptoma OSA-e brojne studije pokazale su učinkovitost liječenja CPAP-om u poboljšanju



kardiovaskularnih pokazatelja kao što su endotelna funkcija, elastičnost arterijske stijenke, oksidacijski stres i razina upalnih čimbenika u krvi, te poboljšanje u regulaciji metabolizma glukoze (96). Dodatno, liječenje CPAP-om smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost i rizik za prometne nesreće te poboljšava neurokognitivne funkcije i kvalitetu života (97).

### **1.3.7.2. Kirurško liječenje**

Različite kirurške metode dostupne u liječenju odraslih i djece s OSA-om obuhvaćaju korekciju i rekonstrukciju gornjeg dišnog puta ili postupke za premoštenje gornjeg dišnog puta (98). Preduvjet uspjeha kirurškog liječenja SDB-a je pravilna topografska dijagnostika mjesta opstrukcije. Endoskopija u medikamentozno izazvanom spavanju igra važnu ulogu u određivanju mjesta opstrukcije kako u odraslih pacijenata, tako i u djece sa zastojima disanja tijekom spavanja u kojih adenotonzilektomija nije polučila rezultat (61).

Ukoliko je opstrukcija izmjerena na više razina potreban je višestruki operacijski zahvat koji se može napraviti u jednom aktu ili više njih (99). Nakon cjelonoćnog snimanja i analize spavanja potrebno je napraviti detaljnu procjenu anatomskih struktura gornjeg dišnog puta, te medicinskih, psiholoških i drugih komorbiditeta koji bi mogli utjecati na uspjeh kirurškog zahvata (99).

Kirurški zahvati mogu biti samostalna metoda liječenja i dopuna konzervativnim metodama kao pripremni postupak uklanjanja anatomskih nepravilnosti kako bi se omogućila učinkovita upotreba drugih metoda liječenja (100).

#### **1.3.7.2.1. Adenotonzilektomija**

Adenotonzilektomija je kirurška metoda izbora u liječenju SDB-a u dječjoj dobi. Efikasnost je preko 90% jer rješava problem opstrukcije na razini nazofarinksa i orofarinksa (101). Meta analiza iz 2006. godine je pokazala da je adenotonzilektomija postoperativno smanjila AHI ispod 5 ili ispod 1 u 83% slučajeva. Uspjeh kirurškog liječenja ovisi i o drugim komorbiditetima, kao što su npr. prekomjerna tjelesna težina ili kraniofacijalne abnormalnosti koje smanjuju uspješnost liječenja (102).

Najstarija, i u RH općeprihvaćena, tehnika adenotonzilektomije je tupa disekcija s bipolarnom dijatermijskom hemostazom (klasična adenotonzilektomija) kirurškim setovima koji nisu za jednokratnu upotrebu. Druge metode tonzilektomije su: monopolarne dijatermije, tonzilektomija

laserom, ultrazvučnim nožem, mikrodebriderom, CO<sub>2</sub> laserom i radiofrekvencijom (koblacijska tonzilektomija).

Komplikacije tonzilektomije, s obzirom na vrijeme pojavljivanja, mogu se podijeliti na intraoperacijske, rane (< 24 h), kasne (< 2 tjedna) i dugoročne (> 2 tjedna). Najčešća intraoperacijska i poslijeoperacijska komplikacija je krvarenje (99).

Poslijeoperacijski morbiditet uključuje poslijeoperacijsku bol i eventualnu infekciju koja dovodi do kasnog ili odgođenog poslijeoperacijskog krvarenja (99). Za razliku od većine operacijskih postupaka u kojima se rana primarno zatvara, adenotonzilektomija završava otvorenom ranom koja cijeli *per secundam intentionem*, čime se otvara mogućnost za razvoj poslijeoperacijskih komplikacija. Bol je rezultat oštećenja sluznice, mišića i živčanih završetaka IX. i X. moždanog živca, nakon čega dolazi do inflamacije i spazma faringealne muskulature, što dovodi do ishemije i pojačanja osjeta boli. Bol u cijelosti prestaje tek nakon 14. - 21. dana, kada dolazi do potpune reepitelizacije (103).

Adenotonzilektomija je radikalni zahvat kojim se odstranjuje tkivo iznimne imunološke važnosti, što ima pozitivne i negativne posljedice. Indikacije za adenotonzilektomiju još uvijek nisu iste u svim dijelovima svijeta, a prilagođavaju se lokalnoj morbiditetnoj slici populacije. U Republici Hrvatskoj apsolutne indikacije za tonzilektomiju jasno su određene Kliničkim smjericama Ministarstva zdravlja RH, a to su:

- Grlobolja uzrokovana tonzilitisom
- 5 ili više epizoda grlobolja godišnje
- tonzilitis mora biti dijagnostički potvrđen barem jednim od slijedećih kriterija: pozitivan obrisak na BHS-A, gnojni eksudat na tonzilama, tjelesna temperatura >38° C, limfadenitis na vratu s barem jednim čvorom >2 cm
- epizoda grlobolje utječu na opće stanje bolesnika i njegovo normalno funkcioniranje u svakodnevnom životu
- trajanje simptoma barem godinu dana
- komplikacije tonzilitisa (peritonzilarni apsces, septikemija)
- **trajna opstrukcija dišnih putova**
- **OSAS**

- Suspektni malignom tonzile (104)

Relativne indikacije za tonzilektomiju su:

- kronični tonzilitis - ako bolesnik kronično pati od grlobolje i lošeg zadaha i ako se simptomi ne smanjuju tijekom jednogodišnjeg razdoblja
- trajni kliconoše
- poremećaji okluzije (104)

Posljednjih godina u porastu je broj indikacija za tonzilektomiju zbog trajne opstrukcije dišnih putova zbog razvoja svijesti o problemu poremećaja disanja tijekom spavanja (104).

Indikacije za adenoidektomiju su mehanička opstrukcija dišnog puta, disfunkcija Eustahijeve tube, sekretorni otitis i kronična upala tkiva adenoidnih vegetacija (27).

Zbog relativno čestog poslijeoperacijskog morbiditeta nakon tonzilektomije (poslijeoperacijska bol, infekcija i krvarenje) kao metoda izbora u svakodnevnoj praksi se sve više primjenjuje tonzilotomija prilikom koje se uklanja samo dio tkiva tonzile (najčešće laserom i radiofrekvencijom – koblacijom) koji je izvan granica nepčanih lukova i kompromitira disanje. Prednosti koblacijske tonzilotomije su smanjena postoperacijska bol i kraći oporavak, značajno manje termičko oštećenje tkiva, manji gubitak krvi tijekom zahvata što je posebno važno u vrlo male djece koja imaju mali cirkulirajući volumen krvi te ostavljanje dijela tkiva koje i dalje zadržava imunološku funkciju (105, 106). Potencijalni nedostatak tonzilotomije je moguća ponovna hipertrofija ostatnog tkiva nepčanih tonzila te potreba za reoperacijom (106).

U slučaju da kirurško liječenje nije polučilo rezultata nužno je učiniti endoskopiju u meikamentozno izazvanom spavanju (DISE) kako bi se točno procijenila razina opstrukcije dišnog puta te sukladno tome napravio optimalan plan liječenja. Ovisno o nalazima cjelonoćne polisomnografije te endoskopije u medikamentozno izazvanom spavanju (DISE) planiraju se daljnji modaliteti liječenja koji mogu uključivati liječenje orofacijalnom miofunkcionalnom terapijom, kontinuiranim pozitivnim tlakom (CPAP), intranazalnu aplikaciju kortikosteroida ili dodatno kirurško liječenje, a u krajnjem slučaju, iako izrazito rijetko i kiruršku traheotomiju (102). Rizične skupine djece za rezidualnu OSA-u nakon kirurškog liječenja su djeca s prekomjernom tjelesnom težinom, djeca sa drugim komorbiditetima kao što su razne neurološke

bolesti, sindromska i ne-sindromska djeca s raznim kraniofacijalnim abnormalnostima, djeca koja boluju od astme te djeca koja imaju teški stupanj OSA-e (107).

#### ***1.3.7.2.2. Druge metode kirurškog liječenja***

Razvoj i uvođenje novih tehnika u svakodnevnu kiruršku praksu pojednostavnili su neke kirurške metode liječenja OSA te su postale ugodnije za bolesnika. Moguće ih je izvesti u lokalnoj anesteziji u ambulantnim uvjetima i mogu se ponavljati bez posljedica uz izrazito smanjenje poslijeoperacijskog morbiditeta (100). Ipak, većina ovih metoda ne može se provoditi u djece zbog nepotpuno razvijenog viscerokranija i utjecaja na centre za rast u kostima lica.

U tablici. 3 prikazane su neke kirurške metode koje se koriste u liječenju bolesnika s OSA-om.

**Tablica 3.** Kirurške metode koje se koriste u liječenju bolesnika s OSA-om

---

<b>NOSNA KIRURGIJA</b>	Septoplastika
	Rinoplastika
	Operacija nosnih polipa
	Operacija nosnih školjki
<b>ORALNA, OROFARINGEALNA I NAZOFARINGEALNA KIRURGIJA</b>	Uvulopalatofaringoplastika
	Tonzilektomija, tonzilotomija
	Operacija adenoidnih vegetacija
	Ugradnja nepčanih implantata
<b>HIPOFARINGEALNA KIRURGIJA</b>	Suspenzija baze jezika
	Suspenzija jezične kosti
	Ablacija jezika
	Parcijalna glosektomija
	Mandibularna osteotomija
<b>ZAHVATI ČITAVOG DIŠNOG PUTA</b>	Maksilomandibularna osteotomija
	"Multilevel" kirurgija
<b>PREMOŠTENJE GORNJEG DIŠNOG PUTA</b>	Traheotomija

---

Prema: Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malthora A, Patil SP i sur. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Medicine 2009; 5:263-76. Preuzeto i prilagođeno iz (108).

Nosna opstrukcija može biti rezultat insuficijencije nosne valvule, devijacije nosne pregrade, nosne polipoze i hipertrofije donjih nosnih školjki (109).

Klasične kirurške tehnike septoplastike, rinoseptoplastike i polipektomije nisu se puno mijenjale. Osnovni nedostatak brojnih kirurških tehnika redukcije hipertrofičnih donjih nosnih školjki bila je opsežna resekcija sluznice što je rezultiralo stvaranjem sinehija, krusta, suhoćom sluznice s trajnim oštećenjem mukocilijarnog transporta (110). Stoga se preporuča koristiti submukozne tehnike kao npr. koblacijsko tuneliranje donjih nosnih školjki koje je vrlo jednostavno, traje nekoliko minuta, izvodi se u lokalnoj anesteziji, nema postoperacijskih komplikacija, može se ponavljati i ne interferira s mukocilijarnim transportom (111).

Uvulopalatoplastika (engl. *Uvulopalatoplasty*, UPP) koju je uveo Ikematsu a prilagodio za SDB Fujita 1981. godine, jedna je od najstarijih metoda liječenja OSA-e zbog orofaringealne opstrukcije (112). Obuhvaća resekciju uvule, dijela slobodnog ruba mekog nepca te dijela prednjeg i stražnjeg nepčanog luka. Originalna metoda rađena je klasičnim kirurškim instrumentarijem, zahtijevala je opću anesteziju i bila je vezana uz značajni poslijeoperacijski morbiditet (krvarenje, ožiljci, velofaringealna insuficijencija). Danas se primarno primjenjuje laser, tj. LAUP (engl. *Laser Assisted Uvulopalatoplasty*, LAUP) i CAUP (engl. *Coblation Assisted Uvulopalatoplasty*, CAUP) (113, 114). Obje metode imaju dobar postoperacijski rezultat u smislu otvaranja dišnih puteva (učinkovitost veća od 60%), ali prigovor LAUP-u je izrazita poslijeoperacijska bol. CAUP ima najmanje izraženu poslijeoperacijsku bol i stoga je metoda izbora za uvulopalatoplastiku (113). Osim CAUP-a, za liječenje habitualnog hrkanja mogu se postaviti poliesterski umetci u mišić mekog nepca na granici prema tvrdom nepcu što, zajedno s posljedičnom fibrozom okolnog tkiva, daje čvrstoću i strukturnu potporu mekom nepcu i onemogućava njegovu vibraciju i kolaps (115).

Makroglosija je poznata kao uzrok SDB-a od 1978. godine kada je Fujita publicirao svoje rane rezultate UPP čija je uspješnost bila < 50%. Fujita je za neuspjeh "okrivio" upravo korijen jezika što ga je ponukalo da razvije više različitih kirurških metoda u cilju smanjena volumena baze jezika. Nijedna od tih metoda nije dala očekivane rezultate i tek je primjena lasera i radiofrekvencije donijela stanoviti napredak. Ekscizija i/ili tuneliranje baze jezika daje nepredvidive rezultate, često se mora sprovoditi u nekoliko aktova i ima brojne nuspojave (bol uha, vrata, ulceracije jezika, paraliza jezika, gubitak osjeta okusa) o čemu treba informirati bolesnika (116). Mnogo agresivniji pristup je transoralna glosektomija ili lingvoplastika koja se

sprovodi u općoj anesteziji uz preliminarnu privremenu traheotomiju zbog jakog poslijeoperacijskog oticanja u području baze jezika.

Ostale kirurške metode rezervirane su za bolesnike koji imaju morfološke promjene gornje i/ili donje čeljusti i bolesnike čija je opstrukcija u hipofarinksu. Sve zahtjevaju opću anesteziju i dulji poslijeoperacijski oporavak (116).

Modificirana suspenzija hioida je indicirana kada se mjesto opstrukcije nalazi retrolingvalno. Načelo operacije jest oslobađanje hioida od suprahoidnih mišića i fiksiranje hioida ispred rogova tiroidne hrskavice (117).

Suspenzija jezika “repose“ metodom minimalno je invazivna metoda koja je također indicirana kada se mjesto opstrukcije nalazi retrolingvalno. Temelji se na pozicioniranju kružnog šava sa bazom na dva uporišta smještenim na stražnjoj površini baze jezika te hvatištem šava pozicioniranog na titanijski vijak koji se prethodno fiksira na stražnjoj stjenci tijela donje čeljusti. Ovakvom fiksacijom baza jezika se pozicionira prema naprijed, te na taj način onemogućava opstrukciju dišnog puta na razini ždrijela (118).

Rjeđe kirurške metode u liječenju SDB-a su mandibularna osteotomija uz pomicanje m. genioglosusa i hioidnu suspenziju, maksilomandibularna osteotomija i pomicanje dijelova kostiju prema naprijed i suspenzija i baze jezika (119-121).

Definitivno najefikasnija, ali i najneprirodnija metoda liječenja je kirurška traheotomija. Rezervirana je za tešku opstrukciju koja je udružena s drugim stanjima kao što su hipoksija zbog plućnih bolesti, kardiovaskularne bolesti i kad druge metode nisu dale nikakve rezultate ili ih je bilo nemoguće izvesti (122).

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Na osnovu statističkog modela cilj nam je da s osjetljivošću od najmanje 80% te specifičnošću od najmanje 70% klasificiramo teže slučajeve bolesti OSA-e u odnosu na lakše što bi nam pomoglo u selekciji djece koja zahtjevaju bržu kliničku intervenciju u slučajevima kada pretraga zlatnog standarda (cjelonoćna polisomnografija) nije dostupna.

Hipoteze ovog istraživanja su slijedeće:

1. Ispitivani klinički parametri (modificirani Mallampati score, veličina nepčanih tonzila i veličina adenoida) značajno koreliraju s veličinom AHI indeksa (stupnjem bolesti).
2. Predlažemo visoko pouzdani model za klasifikaciju stupnjeva bolesti zastoja disanja tijekom spavanja na lakše i teže slučajeve. Očekujemo minimalnu osjetljivost modela od 80% te specifičnost od 70%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 80%, negativnu prediktivnu vrijednost od 70%. U analizi ROC krivulje očekujemo minimalnu vrijednost AUC od 80%.
3. Na osnovu kliničkih parametara i na osnovu modela logističke regresije možemo za svakog novopridošlog pacijenta utvrditi vjerojatnost da pripada pojedinoj skupini težine opstruktivske apneje.

Očekivani znanstveni doprinos ovog istraživanja jest prijedlog modela za procjenu rizika za OSA-u u djece temeljen na objedinjenim kliničkim pokazateljima i lokalnom nalazu koji bi u nemogućnosti provođenja cjelonoćne polisomnografije imao značajnu specifičnost i pouzdanost.



### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 3.1. Ispitanici

Svi postupci u provođenju ovog istraživanja prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra u Splitu i provedeni su u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik detaljno je pojašnjen ispitanicima. Svaki roditelj ispitanika potpisao je obrazac pristanka informirane osobe za sudjelovanje u istraživanju prije početka istraživanja.

Ispitanici (94 ispitanika, 95 %) su odabrani iz populacije bolesnika (99 bolesnika) koji su se javili na dječju ORL ambulantu zbog sumnje na poremećaje zastoja disanja tijekom spavanja u vremenskom razdoblju od siječnja 2013. do listopada 2018. i kojima je napravljena cjelonoćna polisomnografija. Ispitanici su uključeni u istraživanje po prethodno definiranim kriterijima uključivanja i neuključivanja.

U istraživanje su bila uključena djeca oba spola u dobi od 2. do 18. godine.

Kriteriji uključivanja su: dob > 2 godine, učinjena cjelonoćna polisomnografija

Kriteriji isključenja su: kronična plućna bolest, akutni tonzilitis/faringitis u vrijeme kliničkog pregleda i sindromska oboljenja koja pogađaju disanje kao i ne-sindromska oboljenja kao npr. ahondrodisplazija, rascjep nepca, cerebralna paraliza, hoanalna atrezija i rekurirajuća respiratorna papilomatoza.

Djeca u pratnji roditelja koja su upućena na pregled na dječju ORL ambulantu KBC Split pod sumnjom na zastoje disanja tijekom spavanja obrađena su na sljedeći način: uz detaljnu heteroanamnezu, obavljen je kompletan ORL pregled koji je obuhvaćao: pregled i procjenu veličine tonzila, fiberendoskopski pregled tkiva adenoidnih vegetacija, otoskopski pregled te procjenu anatomskih odnosa jezika prema strukturama mekog i tvrdog nepca. Podaci su unešeni u bazu podataka od strane ispitivača. Heteroanamnestički podaci koji su bili bitni za procjenu sumnje zastoja disanja tijekom spavanja uzimani su na temelju standardizirnog upitnika od 6 pitanja (123). Djeca čiji su roditelji dali pozitivne odgovore na barem dva pitanja u svezi zamješćenosti učestalog glasnog hrkanja, zamješćenih epizoda zastoja disanja tijekom spavanja, prekomjerne dnevne pospanosti, učestalih buđenja tijekom noći, prekomjernoj tjelesnoj težini ili zamješćenom povremenom noćnom mokrenju u krevet su bili upućeni na cjelonoćno polisomnografijsko testiranje te su time i uključeni u studiju. Po obavljenom snimanju te nakon

interpretacije rezultata cjelonoćne polisomnografije od strane kvalificiranog stručnjaka (neuropedijatra), medicinska sestra je unosila dobivene rezultate u bazu podataka.

### 3.2. Postupci

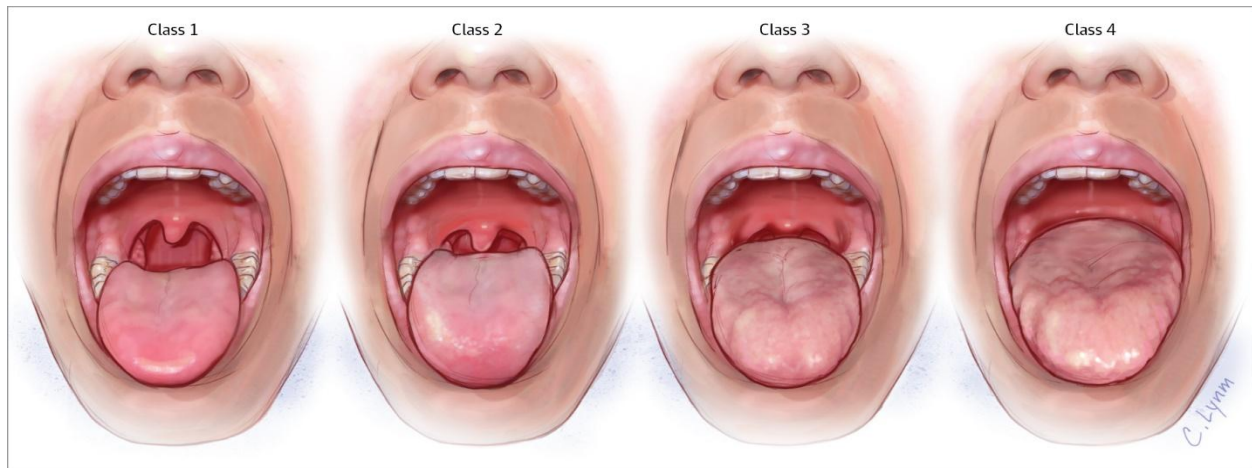
#### 3.2.1. Procjena kliničkog statusa

Procjenu kliničkog statusa određivao je specijalist otorinolaringologije u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC Split (pristupnik).

Uz analizu spola, godina i indeksa tjelesne mase analizirana su tri klinička pokazatelja: modificirani Mallampati score, veličina nepčanih tonzila i veličina adenoidnih vegetacija.

Modificirani Mallampati score se procjenjivao u sjedećoj poziciji uz maksimalnu protruziju jezika (bez korištenja špatule). Temeljem anatomskog omjera jezika prema strukturama orofarinksa određeni su stupnjevi score-a (Slika 3):

1. stupanj - vidljive tonzile, nepčani lukovi i meko nepce
2. stupanj - vidljiva uvula i nepčani lukovi
3. stupanj - vidljiv samo dio mekog nepca
4. stupanj - vidljivo samo tvrdo nepce (54).



**Slika 3.** Prikaz anatomskih odnosa jezika prema strukturama uvule i nepca (modificirani Mallampati score). Preuzeto iz članka: Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*.1987;42(5):487-90. (54)

Veličina nepčanih tonzila procjenjivala se u položaju otvorenih usta uz potiskivanje jezika špatulom na sredini jezika, bez odizanja nepčanih lukova. Stupnjevi veličine od 0-4 određeni su vidljivošću tonzila u odnosu na nepčane lukove i odnosom prema udaljenosti između medijalnih granica prednjih nepčanih lukova (Slika 4):

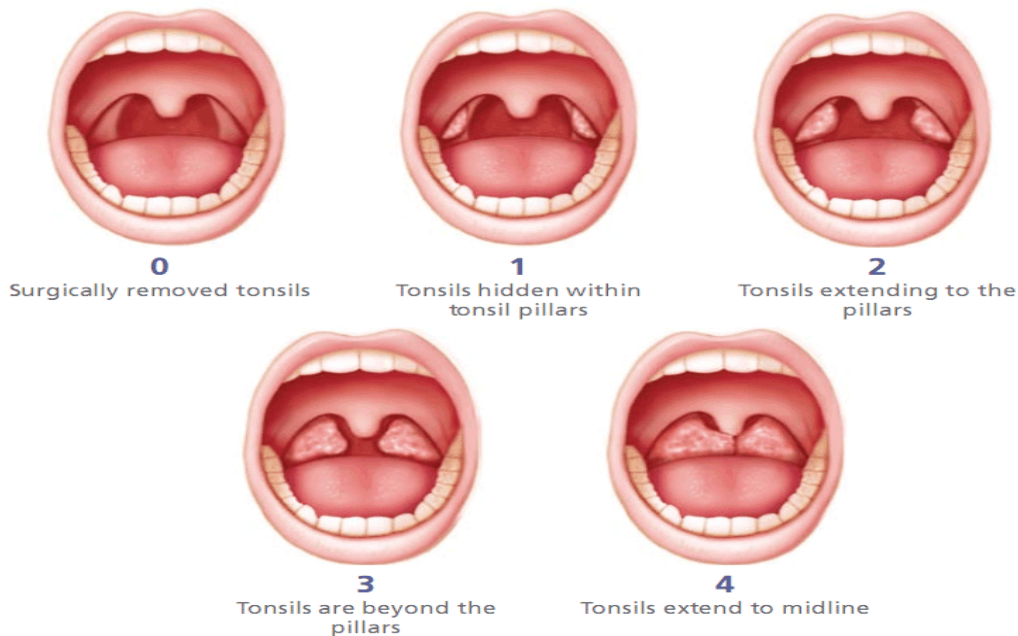
Veličina 0 - bez vidljivog tkiva tonzila

Veličina 1 - tonzile su skrivene u tonzilarnim ložama i jedva vidljive iza nepčanih lukova

Veličina 2 - tonzile prominiraju iza prednjih nepčanih lukova i zauzimaju do 50 % prostora ždrijela (udaljenost između medijalnih granica prednjih nepčanih lukova)

Veličina 3 - tonzile zauzimaju između 50 – 75 % prostora ždrijela

Veličina 4 - tonzile zauzimaju više od 75 % prostora ždrijela (53).



**Slika 4.** Prikaz stupnjavanja veličine nepčanih tonzila. Preuzeto iz članka: Brodsky L. Modern assesment of tonsils and adenoids. *Pediatric clinics of North America*. 1989;36(6):1551-69. (53)

Procjena veličine tkiva adenoidnih vegetacija vršila se fiberoptičkim fleksibilnim endoskopom EXPLORENT, proizvođača OLYMPUS, Tuttlingen, Njemačka prema anatomskim omjerima adenoidnih vegetacija i sljedećih struktura: vomer, meko nepce i *torus tubarius*:

Veličina 1 - niti jedna anatomska struktura nije u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (< 25 % opstrukcije)

Veličina 2 - *torus tubarius* je u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (25-50 % opstrukcije)

Veličina 3 - *torus tubarius* i vomer su u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (50-75 % opstrukcije)

Veličina 4 - *torus tubarius*, vomer i meko nepce (u mirovanju) su u kontaktu s tkivom adenoidnih vegetacija (> 75 % opstrukcije) (53).

BMI se izračunavao temeljem visine i težine, a stupanj uhranjenosti se procjenjivao iz percentilnih krivulja za djecu od 2. do 20. godine:

1. stupanj (pothranjenost) - BMI < 5 percentile
2. stupanj (uredna tjelesna masa) - BMI > 5 - 85 percentile
3. stupanj (pretilost) - BMI > 85 - 95 percentile
4. stupanj (izrazita pretilost) - BMI > 95 percentile (124).

### **3.2.2. Cjelonoćna polisomnografija**

U 94 djece rađena je cjelonoćna polisomnografija u Klinici za dječje bolesti KBC Split na uređaju ELECTROENCEPHALOGRAPH, model EEG-1200K proizvođača NIHON KOHDEN CORPORATION, Tokyo, Japan. Pretraga je obuhvaćala: 16-kanalni elektroencefalogram (EEG), elektrokardiogram (EKG), bilježenje saturacije periferne krvi kisikom pulsnim oksimetrom, elektrookulogram obostrano, elektromiogram sa aktivnom elektrodom na *musculus mentalisu*, mjerenje oronazalnog tlaka, bilježenje aktivnosti hrkanja, torakalni i abdominalni pletizmograf te praćenje položaja i pokreta tijela preko video kamere.

### **3.2.3. Interpretacija nalaza cjelonoćne polisomnografije**

Sve nalaze cjelonoćne polisomnografije očitavao je isti kvalificirani stručnjak-neuropedijatar.

U našem istraživanju kao mjera težine opstrukcije korišten je AHI dok su centralne apneje i hipopneje isključene. Sukladno ovom nalazu u djece stupanj težine OSA-e je definiran kao:

1. blagi - AHI od 1 do < 5
2. umjereni - AHI  $\geq$  5 do < 10
3. teški - AHI  $\geq$  10 (27).

### 3.3. Statistički postupci

Statističke analize su provedene upotrebom IBM SPSS inačica 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY, Sjedinjene Američke Države). Spearmanov koeficijent korelacije i logistička regresija su uporabljene za procjenu povezanosti svake pojedine antropološke karakteristike (veličina adenoida, veličina tonzila, procjena modificiranog Mallampati score-a) ždrijela s AHI vrijednostima. Opisna statistika kvantitativnih varijabli prikazana je standardnim pokazateljima kao što su aritmetička sredina, standardna devijacija i raspon varijacije, također i neparametrijskim statistikama kao što su mod, medijan i kvartili. Kategorijske varijable su prikazane kao cijeli brojevi i postotci dok se hi-kvadrat test upotrebljavao za provjeru značajnosti povezanosti blažeg i težeg oblika OSA-e s gore navedenim varijablama: veličinom adenoida, veličinom tonzila i modificiranim Mallampati score-om. Testiranje značajnosti svih korištenih pokazatelja statističkih testova je  $p < 0.05$  osim kod uporabe logističke regresije metodom backward eliminacije gdje se standardno rabi  $p < 0.10$  zbog toga da se ne bi neoprezno ispustilo neku varijablu koja nam je od praktičnoga i znanstvenog interesa.

Također, učinjen je izračun osjetljivosti i specifičnosti navedenoga modela logističke regresije uz analizu ROC krivulje te su izračunate pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti.

Za testiranje značajnosti korelacije kliničkih parametara tonzila (stupanj I-IV), modificiranog Mallampati score-a (stupanj I-IV), adenoida (stupanj I-IV) s veličinom vrijednosti AHI-ja korišten je Spearmanov koeficijent korelacije.

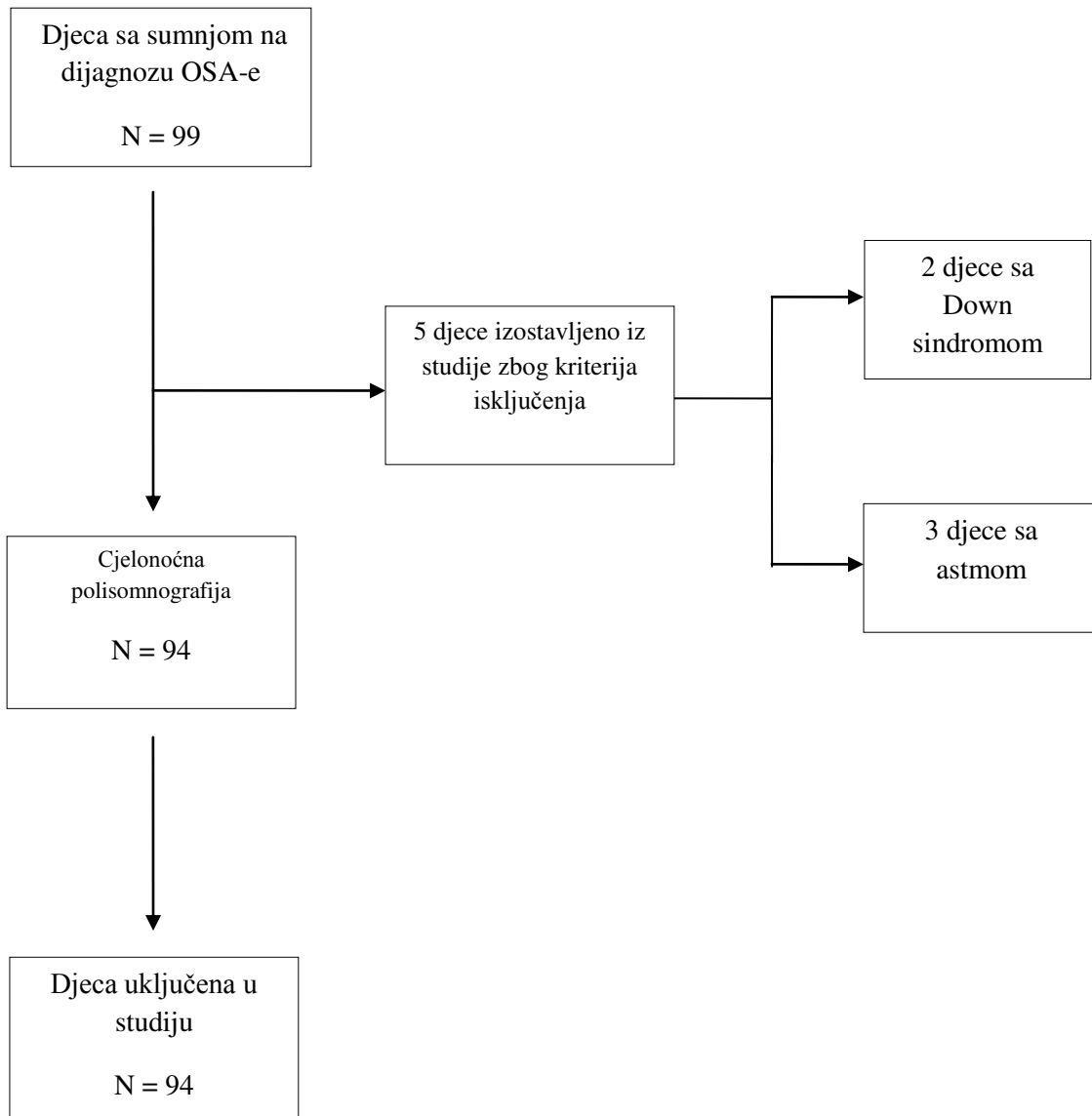
Spearmanov koeficijent korelacije upotrijebili smo kako bi ispitali povezanost dobi djece te indeksa tjelesne mase sa apneja-hipopneja indeksom. T-test smo koristili kako bismo ispitali razlike apneja-hiponeja indeksa prema spolu.

Povezanost svakog pojedinog kliničkog parametra s kategoriziranim stupnjevima bolesti OSA-e (blaga u odnosu na tešku) testirali smo hi kvadrat testom, a za regresijski model koristili smo logističku regresiju (omjer šansi; 95% interval povjerenja). Binarnom logističkom regresijom u kojoj će zavisna varijabla biti lakši i teži stupanj OSA, a nezavisne varijable svi ispitivani klinički parametri (modificirani Mallampati score, veličina tonzila i veličina adenoida) utvrdili smo koji od ispitivanih kliničkih parametara najviše doprinosi u procjeni OSA-e. Također, utvrdili smo koje kombinacije rečenih prediktora s najvećom vjerojatnošću doprinose klasifikaciji pacijenata u teži stupanj bolesti OSA-e.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivna statistika

U istraživanje je prvobitno bilo uključeno 99 bolesnika koji su se javili na dječju ORL ambulantu zbog sumnje na poremećaje zastoja disanja tijekom spavanja. Petoro ispitanika izostavljeno je iz studije zbog kriterija isključenja- dvoje ispitanika zbog Downovog sindroma te troje ispitanika s astmom. Ukupno 94 ispitanika uključeni su u studiju po učinjenoj cjelonoćnoj polisomnografiji (Slika 5).



**Slika 5.** Dijagram tijeka istraživanja

Aritmetičke sredine, medijani, standardne devijacije, minimalne i maksimalne vrijednosti te percentilna raspodjela za dob, indeks tjelesne mase i apneja-hipopneja indeks prikazani su u tablici 4.

**Tablica 4.** Osnovna obilježja djece s OSA-om (N = 94)

		<b>Dob</b>	<b>Indeks tjelesne mase</b>	<b>Apneja-hipopneja indeks</b>
<b>Aritmetička sredina</b>		5,8	16,1	8,2
<b>Medijan</b>		6,0	15,8	6,3
<b>Standardna devijacija</b>		1,8	2,6	8,5
<b>Minimum</b>		2	11	0,2
<b>Maksimum</b>		10	25	58,4
<b>Percentili</b>	<b>25</b>	5,0	14,3	3,2
	<b>50</b>	6,0	15,8	6,3
	<b>75</b>	7,0	17,6	10,8

Prosječna dob djece bila je 5,83 (2-10) godina. Prosječni indeks tjelesne mase iznosio je 16,12 (11-25) dok je prosječni apneja-hipopneja indeks iznosio 8,23 (0,2-58,4).

Broj djece i postotak razdiobe prema spolu prikazan je u tablici 5.

**Tablica 5.** Distribucija frekvencija prema spolu

<b>Spol</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Dječaci</b>	60	63,8
<b>Djevojčice</b>	34	36,2
<b>Ukupno</b>	94	100,0

Od ukupnog broja djece (n=94) bilo je 60 dječaka (63,8%) i 34 djevojčice (36,2%).

Podjela prema kategorijama s obzirom na indeks tjelesne mase za sve ispitanike prikazana je u tablici 6.

**Tablica 6.** Distribucija frekvencija prema indeksu tjelesne mase-kategorizirano

<b>Kategorije indeksa tjelesne mase</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Pothranjenost</b>	15	16,0
<b>Normalna tjelesna masa</b>	56	59,6
<b>Pretilost</b>	12	12,8
<b>Izrazita pretilost</b>	11	11,7
<b>Ukupno</b>	94	100,0

1. stupanj (pothranjenost) - BMI < 5 percentile
2. stupanj (normalna tjelesna masa) - BMI > 5 - 85 percentile
3. stupanj (pretilost) - BMI > 85 - 95 percentile
4. stupanj (izrazita pretilost) - BMI > 95 percentile



Od ukupnog broja ispitanika (n=94), 15 djece (16%) bilo je neuhranjeno, 56 djece (59,6%) je bilo normalne tjelesne mase, 12 djece (12,8%) je bilo pretilo a 11 djece (11,7) izrazito pretilo.

Stupanj veličine tkiva adenoidnih vegetacija i njihova distribucija u ispitanika prikazana je u tablici 7.

**Tablica 7.** Distribucija gradusa veličina tkiva adenoidnih vegetacija

<b>Gradus veličine adenoidnih vegetacija</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>2</b>	7	7,4
<b>3</b>	23	24,5
<b>4</b>	64	68,1
<b>Ukupno</b>	94	100,0

Ukupno 7 djece (7,4%) imalo je gradus 2 veličine tkiva adenoidnih vegetacija, 23 djece (24,5%) imalo je gradus 3 veličine tkiva adenoidnih vegetacija, a 64 djece (68,1%) imalo je gradus 4 veličinu tkiva adenoidnih vegetacija. U našem istraživanju nije bilo djece sa adenoidnim vegetacija gradusa 1.

Gradus veličine nepčanih tonzila i njihova distribucija u djece prikazana je u tablici 8.

**Tablica 8.** Distribucija gradusa veličine nepčanih tonzila

<b>Gradus veličine nepčanih tonzila</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>1</b>	16	17,0
<b>2</b>	28	29,8
<b>3</b>	30	31,9
<b>4</b>	20	21,3
<b>Ukupno</b>	94	100,0

Ukupno 16 djece (17%) imalo je gradus 1 veličine nepčanih tonzila, 28 djece (29,8) imalo je gradus 2 veličine nepčanih tonzila, 30 djece (31,9%) imalo je gradus 3 veličine nepčanih tonzila a 20 ispitanika (21,3%) imalo je gradus 4 veličine nepčanih tonzila.

Gradus modificiranog Mallampati scorea i njihova distribucija u djece prikazana je u tablici 9.

**Tablica 9.** Distribucija gradusa modificiranog Mallampati scorea

<b>Gradus modificiranog Mallampati score-a</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>1</b>	30	31,9
<b>2</b>	44	46,8
<b>3</b>	20	21,3
<b>Ukupno</b>	94	100,0

Ukupno 30 djece (31,9%) imalo je gradus 1 modificiranog Mallampati score-a, 44 djece (46,8%) imalo je gradus 2 modificiranog Mallampati score-a a 20 djece (21,3%) imalo je gradus 3 modificiranog Mallampati score-a. U našem istraživanju nije bilo djece sa modificiranim Mallampati score-om 4.

Broj i udio učinjenih operacijskih zahvata u djece s poremećajima zastoja disanja tijekom spavanja prikazan je u tablici 10.

**Tablica 10.** Udio operacija u djece uključenih u studiju

<b>Vrsta operacijskog zahvata</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Adenotonzilektomija</b>	35	37,2
<b>Adenoidektomija</b>	59	62,8
<b>Ukupno</b>	94	100,0

Od ukupno 94 djece sa poremećajima zastoja disanja tijekom spavanja, 35 djece (37,2%) je bilo podvrgnuto adenotonzilektomiji dok je 59 djece (62,8%) bilo podvrgnuto adenoidektomiji.

Razdioba djece bez dijagnoze OSA te sa blagim stupnjem bolesti u odnosu na djecu sa umjereno teškim i teškim stupnjem bolesti prikazana je u tablici 11.

**Tablica 11.** Udio djece bez dijagnoze OSA i s blagim stupnjem bolesti u odnosu na djecu sa umjereno teškim i teškim stupnjem bolesti

<b>Stupanj težine bolesti OSA-e</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Bez dijagnoze i blaga</b>	38	40,4
<b>Umjereno teška i teška</b>	56	59,6
<b>Ukupno</b>	94	100,0

OSA= Obstructive Sleep Apnea

Bez dijagnoze OSA-e, AHI= <1

Blaga OSA, AHI= 1-5

Umjereno teška OSA, AHI= ≥5-10

Izrazito teška OSA, AHI≥ 10

Ukupno 38 djece ( 40,4%) pripadali su skupini djece bez dijagnoze OSA-e ili skupini djece sa blagom OSA-om, dok je 56 djece (59,6%) pripadalo skupini djece s umjereno teškom i teškom OSA-om.

Broj i udio djece ovisno o stupnju bolesti OSA-e prikazan je u tablici 12.

**Tablica 12.** Udio djece ovisno o stupnju težine bolesti

Stupanj težine bolesti OSA-e	Broj ispitanika	Postotak (%)
Bez dijagnoze OSA-e	9	9,6
Blaga OSA	29	30,9
Umjereno teška OSA	32	34,0
Izrazito teška OSA	24	25,5
<b>Ukupno</b>	<b>94</b>	<b>100,0</b>

OSA= Obstructive Sleep Apnea

Bez dijagnoze OSA-e, AHI= <1

Blaga OSA, AHI= 1-5

Umjereno teška OSA, AHI=  $\geq 5-10$

Izrazito teška OSA, AHI  $\geq 10$

Od ukupno 94 djece, skupini djece bez dijagnoze OSA-e pripadalo je 9 djece (9,6%), 29 djece (30,9%) pripadalo je skupini djece sa blagom OSA-om, 32 djece (34%) pripadalo je skupini djece sa umjereno izraženom OSA-om dok je 24 djece (25,5%) pripadalo skupini djece sa izrazito teškom OSA-om.

#### **4.2. Neparometrijske korelacije između ispitivanih kliničkih pokazatelja i apneja-hipopneja indeksa**

Povezanost svakog pojedinog ispitivanog kliničkog pokazatelja (veličina adenoidnih vegetacija, veličina nepčanih tonzila i modificirani Mallampati score) s apneja-hipopneja indeksom prikazana je u tablici 13.

**Tablica 13.** Korelacija ispitivanih kliničkih pokazatelja u lokalnom statusu s apneja-hipopneja indeksom

			<b>Apneja-hipopneja indeks</b>
<b>Spearmanov koeficijent korelacije ranga</b>	<b>Apneja-hipopneja indeks</b>	<b>Koeficijent korelacije</b>	1,000
		<b>p-vrijednost (jednosmjerno)</b>	.
		<b>N</b>	94
	<b>Veličina adenoidnih vegetacija</b>	<b>Koeficijent korelacije</b>	0,502 <sup>**</sup>
		<b>p-vrijednost (jednosmjerno)</b>	< 0,001
		<b>N</b>	94
	<b>Veličina tonzila</b>	<b>Koeficijent korelacije</b>	0,673 <sup>**</sup>
		<b>p-vrijednost (jednosmjerno)</b>	< 0,001
		<b>N</b>	94
	<b>Modificirani Mallampati score</b>	<b>Koeficijent korelacije</b>	0,723 <sup>**</sup>
		<b>p-vrijednost (jednosmjerno)</b>	< 0,001
		<b>N</b>	94

**\*\*.** Korelacija je signifikantna na razini manjoj od 0,001

Sva tri ispitivana klinička parametra (veličina adenoidnih vegetacija, veličina tonzila i modificirani Mallampati score) statistički značajno i pozitivno koreliraju s apneja-hipopneja indeksom ( $p < 0,001$ ). Najveći utjecaj i korelaciju sa apneja-hipopneja indeksom pokazuje modificirani Mallampati score (koeficijent korelacije = 0,723), potom veličina tonzila (koeficijent korelacije = 0,673), a potom veličina tkiva adenoidnih vegetacija (koeficijent korelacije = 0,502).

Povezanost gradusa modificiranoga Mallampati scorea i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e prikazana je u tablici 14.

**Tablica 14.** Povezanost gradusa modificiranoga Mallampati scorea i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e

Gradus modificiranog Mallampati scorea			Kategorizirani stupnjevi bolesti OSA-e		Ukupno
			Bez dijagnoze i blaga	Umjerena i teška	
Modificirani Mallampati score	1	Broj ispitanika	22	8	30
		% unutar gradusa modificiranog Mallampati scorea	73,3%	26,7%	100,0%
	2	Broj ispitanika	16	28	44
		% unutar gradusa modificiranog Mallampati score-a	36,4%	63,6%	100,0%
	3	Broj ispitanika	0	20	20
		% unutar gradusa modificiranog Mallampati score-a	0,0%	100,0%	100,0%
Ukupno		Broj ispitanika	38	56	94
		% unutar gradusa modificiranog Mallampati score-a	40,4%	59,6%	100,0%

OSA= Obstructive Sleep Apnea

Bez dijagnoze OSA-e, AHI= <1

Blaga OSA, AHI= 1-5

Umjereno teška OSA, AHI= ≥5-10

Izrazito teška OSA, AHI≥ 10



Hi-kvadrat iznosi 27,363 uz 2 stupnja slobode te stoga zaključujemo da postoji statistički značajna povezanost između modificiranoga Mallampati score-a i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e ( $p < 0,001$ ).

Povezanost između veličine nepčanih tonzila i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e prikazana je u tablici 15.

**Tablica 15.** Povezanost veličine nepčanih tonzila i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e

Gradus veličine tonzile			Kategorizirani stupnjevi bolesti OSA-e		Ukupno	
			Bez dijagnoze i blaga	Umjerena i teška		
Veličina tonzila	1	Broj ispitanika	11	5	16	
		% unutar gradusa veličine tonzila	68,8%	31,3%	100,0%	
	2	Broj ispitanika	17	11	28	
		% unutar gradusa veličina tonzila	60,7%	39,3%	100,0%	
	3	Broj ispitanika	10	20	30	
		% unutar gradusa veličina tonzila	33,3%	66,7%	100,0%	
	4	Broj ispitanika	0	20	20	
		% unutar gradusa veličine tonzila	0,0%	100,0%	100,0%	
	Ukupno		Broj ispitanika	38	56	94
			% unutar veličina tonzila	40,4%	59,6%	100,0%

OSA= Obstructive Sleep Apnea

Bez dijagnoze OSA-e, AHI= <1

Blaga OSA, AHI= 1-5

Umjereno teška OSA, AHI= ≥5-10

Izrazito teška OSA, AHI≥ 10

Hi-kvadrat iznosi 24,314 uz 3 stupnja slobode. Signifikantnost manja je od 0,001, pa stoga zaključujemo da postoji statistički signifikantna povezanost između veličine tonzila i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e ( $p < 0,001$ ).

Povezanost između gradusa veličine adenoidnih vegetacija i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e prikazana je u tablici 16.

**Tablica 16.** Povezanost između gradusa veličine adenoidnih vegetacija i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e

Gradus veličine adenoidnih vegetacija		Kategorizirani stupnjevi bolesti OSA-e			
		Bez dijagnoze i blaga	Umjerena i teška	Ukupno	
Veličina adenoidnih vegetacija	2	Broj ispitanika	5	2	7
		% unutar gradusa veličina adenoidnih vegetacija	71,4%	28,6%	100,0%
	3	Broj ispitanika	16	7	23
		% unutar gradusa veličine adenoidnih vegetacija	69,6%	30,4%	100,0%
	4	Broj ispitanika	17	47	64
		% unutar gradusa veličine adenoidnih vegetacija	26,6%	73,4%	100,0%
Ukupno		Broj ispitanika	38	56	94
		% unutar veličina adenoidnih vegetacija	40,4%	59,6%	100,0%

OSA= Obstructive Sleep Apnea

Bez dijagnoze OSA-e, AHI= <1

Blaga OSA, AHI= 1-5

Umjereno teška OSA, AHI= ≥5-10

Izrazito teška OSA, AHI≥ 10

Hi-kvadrat test iznosi 16,010 uz 2 stupnja slobode. Signifikantnost manja je od 0,001 pa stoga zaključujemo da postoji statistički značajna povezanost između veličine adenoidnih vegetacija i kategoriziranih stupnjeva bolesti OSA-e.

Spearmanov koeficijent korelacije upotrijebili smo kako bi ispitali povezanost dobi djece te indeksa tjelesne mase s apneja-hipopneja indeksom. U našem istraživanju nismo dokazali statistički značajnu povezanost između ovih ispitivanih varijabli sa apneja - hipopneja indeksom ( $p > 0,05$ ).

T-test smo koristili kako bismo ispitali razlike apneja-hipopneja indeksa prema spolu te je pokazano da je razlika srednjih vrijednosti apneja - hipopneja indeksa u dječaka u odnosu na djevojčice nije statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

#### **4.3. Logistička regresija i ROC krivulja**

Da bi smo ispitali koliko je model logističke regresije dobro prilagođen koristili smo Hosmer-Lemeshow test. Pouzdanost Hosmer - Lemeshowog testa prikazana je u tablici 17.

**Tablica 17.** Hosmer i Lemeshow test

<b>Hi-kvadrat</b>	<b>Stupnjevi slobode</b>	<b>p-vrijednost</b>
7,110	8	0,525

Signifikantnost je veća od 0.05 te zaključujemo da je model dobar.

Klasifikacijska tablica i izračun osjetljivosti i specifičnosti modela logističke regresije prikazani su u tablici 18.

**Tablica 18.** Klasifikacijska tablica

Prema polisomnografskom nalazu		Prema modelu		
		Kategorizirani stupnjevi bolesti OSA-e		Ispravni postotak
		Bez dijagnoze i blaga	Umjerena i teška	
Kategorizirani stupnjevi dijagnoze i bolesti OSA-e	Bez dijagnoze i blaga	28	10	73,7
	Umjerena i teška	9	47	83,9
Ukupan postotak (%)				79,8

OSA= Obstructive Sleep Apnea

Bez dijagnoze OSA-e, AHI= <1

Blaga OSA, AHI= 1-5

Umjereno teška OSA, AHI= ≥5-10

Izrazito teška OSA, AHI≥ 10

Ukupna vjerojatnost ispravne klasifikacije iznosi 0,798.

Iz gornje tabele proizlaze sljedeće vrijednosti:

**Senzitivnost (osjetljivost)** modela jednaka je 0,839.

**Specifičnost** modela jednaka je 0,737.

**Pozitivni omjer vjerodostojnosti** jednak je 3,19.

**Negativni omjer vjerodostojnosti** jednak je 0,218.

**Pozitivna prediktivna vrijednost** jednaka je 0,824.

**Negativna prediktivna vrijednost** jednaka je 0,757.

Rezultati logističke regresije analize uz omjere šansi i 95% intervale pouzdanosti za svaki ispitivani klinički pokazatelj prikazani su u tablici 19.

**Tablica 19.** Rezultati logističke regresijske analize

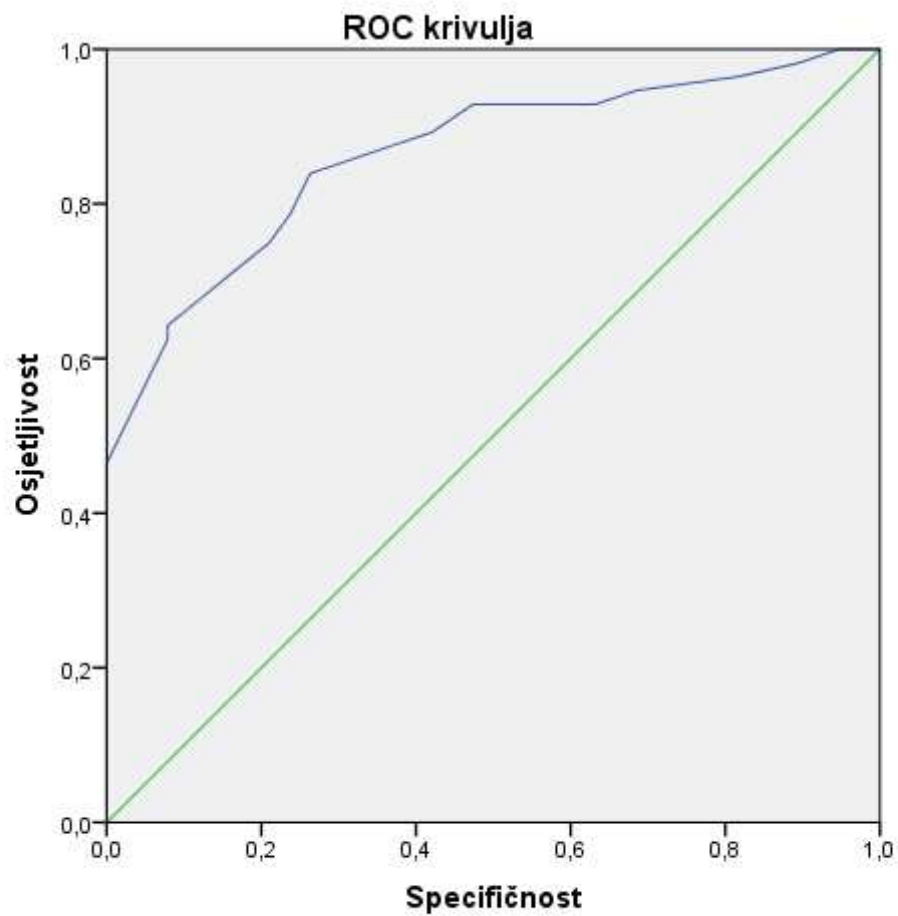
Varijable u modelu	B	S.E.	Wald	df	p-vrijednost	Omjer šansi	95 % interval pouzdanosti	
							Donja gr.	Gornja gr.
Veličina adenoidnih vegetacija	0,810	0,475	2,903	1	0,088	2,247	0,885	5,704
Veličina nepčanih tonzila	0,693	0,318	4,742	1	0,029	2,000	1,072	3,732
Modificirani Mallampati score	1,469	0,486	9,129	1	0,003	4,343	1,675	11,258
Konstanta	-6,847	1,873	13,371	1	< 0,001	0,001		

Primjenili smo Backward eliminaciju kod koje je uobičajena granica signifikantnosti 0,10, te su onda sve tri varijable ušle u model u prvome koraku. Kako se iz gornje tablice vidi, statistički najznačajniji je modificirani Mallampati score. Veličina adenoida ima nešto lošiju signifikantnost, ali joj je omjer šansi veći nego kod varijable “veličina tonzila“ te smo je stoga zadržali u modelu.

Prijašnjom analizom pomoću korelacijske analize i Hi-kvadrat testa ustanovili smo da je ta varijabla značajno povezana s apneja-hipopneja indeksom. To je dodatni argument da rečenu varijablu ne ispustimo iz modela logističke regresije.



Odnos osjetljivost i specifičnost modela logističke regresijske krivulje prikazana kroz ROC krivulju prikazana je na slici 6.



**Slika 6.** Odnos osjetljivosti i specifičnosti modela logističke regresijske krivulje prikazana kroz ROC krivulju

U tablici 20. prikazana je analiza površine ispod krivulje (AUC)

**Tablica 20.** Analiza površine ispod krivulje (AUC)

Površina	Standardna grješka	Asimptotska signifikantnost	Asimptotski 95%-tni interval povjerenja	
			Donja granica	Gornja granica
0,864	0,037	< 0,001	0,792	0,936

Prema većini autora površina ispod ROC krivulje iznosi 0,864 što se može se smatrati vrlo dobrom.

Komentar površine ispod ROC krivulje (većina autora):

0,90 – 1,00 izvrstan,

0,80 – 0,90 vrlo dobar,

0,70 – 0,80 dobar,

0,60 – 0,70 dovoljan,

0,50 – 0,60 nedovoljan.

Ako je površina 0,50 onda je klasifikacija potpuno beskorisna.

Površina ispod ROC krivulje mjeri zapravo diskriminaciju, odnosno sposobnost logističke regresije da razluči osobe na one koji imaju težu dijagnozu i na one koji nemaju težu dijagnozu.

#### 4.4. Izračun vjerojatnosti i omjera šansi za novopridošle pacijente

Na temelju modela logističke regresije možemo za svakog novopridošlog pacijenta utvrditi vjerojatnost da pripada pojedinoj skupini težine opstruktivske apneje.

Jednadžba logističke regresije u našem slučaju glasi:

$$\ln((P(A))/(1-P(A))) = -6,847 + 0,810 \times \text{veličina adenoidnih vegetacija} + 0,693 \times \text{veličina nepčanih tonzila} + 1,469 \times \text{modificirani Mallampati score}$$

Za situaciju gdje pacijent ima veličinu adenoidnih vegetacija = 4, veličinu nepčanih tonzila = 4, a modificirani Mallampati score = 3 to iznosi:

$$\ln((P(A))/(1-P(A))) = -6,847 + 0,810 \times 4 + 0,693 \times 4 + 1,469 \times 3 = 3,572$$

Izraz s lijeve strane jednadžbe zove se logit i predstavlja logaritam relativnoga omjera šansi (to je omjer šansi da pacijent pripada težoj grupi u odnosu na lakšu grupu).

Ako navedeni rezultat antilogaritmiramo dobit ćemo  $OR = 35,587$  (to je omjer šansi = odds ratio), dok je tražena vjerojatnost jednaka:

$$P(Y = \text{teža grupa}) = OR / (1 + OR) = 35,587 / (1 + 35,587) = 0,9727$$

To odgovara izračunu koji je program SPSS izradio baš za toga pacijenta.

To je vjerojatnost da pacijent s gornjim kombinacijama prediktora spada u težu grupu. Najteži slučaj je kad su svi prediktori imaju najveći stupanj, tj. 4. Tada vjerojatnost iznosi 0,9935.

Kod paketa SPSS možemo dobiti za svaku jedinicu iz uzorka vjerojatnost i pripadnost grupi na način kako to model klasificira.

Dakle, logističkom regresijom dobivamo u stvari vjerojatnost da jedinica iz uzorka pripada nekoj grupi. Naravno, na osnovu tih vjerojatnosti logistička regresija svrstava jedinice iz uzorka u grupe, te se na osnovu toga određuje koliko prognozirana klasifikacija odgovara stvarnoj (empiričkoj) klasifikaciji.

## 5. RASPRAVA

Ovo istraživanje potvrdilo je naše hipoteze koje su bile utemeljene na pretpostavci da je suženje zračne vrpce dišnog puta povezano sa većom mogućnosti za poremećaje zastoja disanja tijekom spavanja, odnosno da pozitivno i proporcionalno korelira sa stupnjem bolesti.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali povezanost (pozitivnu korelaciju) u izraženosti veličine ispitivanih lokalnih kliničkih parametara (modificirani Mallampati score, veličina tonzila i veličina tkiva adenoidnih vegetacija) sa stupnjem težine bolesti OSA-e a poglavito ako se analizira povezanost izraženosti navedenih ispitivanih kliničkih parametara u razgraničavanju na lakši u odnosu na teži stupanj bolesti.

U radu Kumara i sur. (62) istraživana je povezanost modificiranog Mallampati scorea i veličine tonzila s apneja-hipopneja indeksom kod dječje populacije te je pokazano da su oba klinička pokazatelja neovisni prediktori za OSA što je u skladu i s rezultatima naše studije.

U istraživanju Villa MP i sur. (67) zaključeno je da bi kombinacija kliničkog pregleda, simptoma OSA-e i heteroanamneze mogla biti pouzdana u procjeni poremećaja disanja u djece tijekom spavanja i procjeni težine bolesti te su između ostalog zaključili da postoji statistički značajna povezanost između veličine nepčanih tonzila i modificiranog Mallampati scorea sa stupnjem težine bolesti OSA-e što je također potvrđeno i u našem istraživanju.

Studija Brietzke-a i sur. (64) temeljena na sistematskom pregledu literature zaključuje da heteroanamneza i klinički pregled nisu dovoljno pouzdani za postavljanje dijagnoze OSA-e u djece, međutim navode da iako je cjelonoća polisomnografija zlatni standard u postavljanju dijagnoze OSA-e, odluka o potrebi kirurškog liječenja je na otorinolaringologu.

Slabija korelacija ispitivanih lokalnih kliničkih parametara (veličina nepčanih tonzila, modificirani Mallampati score) sa stupnjem težine bolesti u dječjoj populaciji pokazana je u studiji Øverlanda B. i sur. (73) ako se analiziraju kao zasebni nezavisni klinički prediktori ali nije ispitivana povezanost kombinacije navedenih kliničkih parametara. Uz to nije uzeta u obzir ni veličina tkiva adenoidnih vegetacija.

Ovo istraživanje nije dokazalo povezanost indeksa tjelesne mase djece sa stupnjem težine bolesti što je u skladu sa studijom Sardon O. i sur. koji su zaključili također da indeks tjelesne mase u djece nije povezan sa AHI-om, odnosno stupnjem težine bolesti (69) dok je u studiji Lam YY i sur. dokazana povezanost između indeksa tjelesne mase i stupnja težine bolesti (68).

Dob djece u većini sličnih studija kao ni u našoj studiji nije korelirala sa stupnjem težine bolesti (62-64, 67), za razliku od studije Don DM i sur. koja je pokazala da dob djeteta korelira sa stupnjem bolesti, odnosno da su djeca u dobi ispod tri godine u većem riziku za teži stupanj bolesti u odnosu na djecu iznad treće godine života (70).

Što se tiče spola, u našem istraživanju nije pokazana statistički značajna razlika stupnja težine bolesti dječaka u odnosu na djevojčice što je u skladu sa prethodno navedenim studijama.

Za razliku od istraživanja provedenih na dječjoj populaciji koje su manje zastupljene, brojna su istraživanja provedena na populacijama odraslih bolesnika s dijagnosticiranom OSA-om te je ispitivana korelacija raznih kliničkih parametara (prediktora OSA-e) sa stupnjem težine bolesti.

U studijama provedenim na odraslim ispitanicima korištene su još i druge kliničke, antropometrijske i kefalometrijske varijable koje nisu korištene u sličnim studijama na dječjoj populaciji kao što su: glasnoća hrkanja, opseg vrata i struka, debljina uvule, prohodnost nosa, udaljenost od ruba donje čeljusti do jezične kosti, kolapsibilnost ždrijela te povezanost rezultata različitih *screening* upitnika kao što je Epworthova skala pospanosti sa AHI indexom, odnosno stupnjem težine bolesti.

U istraživanju Sahin M i sur. dokazana je snažna korelacija između indikatora pretilosti (opseg vrata i struka te BMI) s AHI-om, odnosno stupnjem težine bolesti (74).

Kim ST i sur. istraživali su povezanost debljine uvule, udaljenost ruba donje čeljusti do jezične kosti, glasnoća hrkanja i dob. Osjetljivost ispitivanog statističkog modela bila je relativno pouzdana u smislu određivanja probira koji pacijenti zahtjevaju daljnju obradu (cjelonoćnu polisomnografiju) (75).

Povezanost između kliničkih, kefalometrijskih i antropometrijskih parametara ispitivana je i u studiji Bouloukaki-a i sur. te je zaključeno da su spol, BMI i opseg vrata značajni nezavisni prediktori OSA-e, a formula temeljena na statističkom modelu bila je dovoljno pouzdana kako bi se moglo razgraničiti koji pacijenti imaju nizak rizik od umjereno teškog ili teškog stupnja bolesti što je značajno pomoglo kliničarima u odluci koje će pacijente upućivati na cjelonoćnu polisomnografiju (76).

Slični zaključci autora potvrđeni su i u istraživanjima Musman-a i sur. te Montoya FS i sur. gdje je također pokazana dobra osjetljivost i specifičnost formula, odnosno statističkih modela temeljenih na kliničkim, kefalometrijskim i antropometrijskim parametrima kao i dobra pozitivna korelacija i sa Epworthovom skalom pospanosti na ispitivanoj populaciji što se tiče probira

bolesnika koji su pod povećanim rizikom za težim stupnjem bolesti i koji zahtjevaju daljnju obradu (cjelonoćnu polisomnografiju) i bržu kliničku intervenciju (77, 78).

Kao i u djece, i u odrasloj populaciji istraživani su nezavisni klinički parametri u predviđanju OSA-e i stupnja težine bolesti te je u studiji Liistro-a i sur. pokazano kako je visoki Mallampati score predisponirajući faktor za OSA-u (79).

Najnovije istraživanje Lin HC i sur. provedeno na populaciji odraslih ispitanika pokazalo je da je kombinacija ispitivanih kliničkih parametara (spol, debljina uvule, veličina nepčanih tonzila, opseg vrata, struka i kukova, udaljenost od štitnjače do brade te BMI) pouzdana u predviđanju OSA-e (80).

U našem istraživanju ispitivali smo povezanost najvažnijih kliničkih pokazatelja u lokalnom statusu kao što su veličina nepčanih tonzila, odnos jezika prema strukturama mekog i tvrdog nepca (modificirani Mallampati score) i veličinu tkiva adenoidnih vegetacija te dob i BMI u svrhu objedinjene izrade modela za procjenu rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja u djece bez potrebe za cjelonoćnom polisomnografijom procjenjujući njegovu pouzdanost i specifičnost što u prethodnim situacijama nije rađeno, odnosno tek jedna novija studija iz 2018. god. Lai CC i sur. ispitivala je povezanost veličine tonzila, indeksa tjelesne mase te anatomskog odnosa jezika prema strukturama mekog i tvrdog nepca (modificirani Mallampati score), a njihov model temeljen na navedenim kliničkim i lokalnim parametrima je pokazao relativno pouzdanu kliničku uporabu procjenjivanih kliničkih parametara u predikciji stupnja težine bolesti u djece sa dijagnosticiranom OSA-om (63). Za razliku od našeg istraživanja, u navedenoj studiji veličina tkiva adenoidnih vegetacija nije bila uzimana u obzir, odnosno nije bila ispitivana.

Kako je opstruktivna apneja u spavanju najčešći razlog za tonziloadektomiju u djece, a dostupnost cjelonoćne polisomnografije kao zlatnog standarda za dijagnozu jako loša, nametnulo se pitanje studije izvedivosti za procjenu rizika opstruktivne apneje tijekom spavanja u djece prema lokalnom nalazu i kliničkim pokazateljima (dob, BMI, veličina nepčanih tonzila, veličina tkiva adenoidnih vegetacija te modificirani Mallampati score). Takav model koji bi imao visoku osjetljivost i specifičnost mogao bi poslužiti kao *screening* metoda prije svega u selekcioniranju djece s visokim stupnjem zastoja disanja tijekom spavanja što bi olakšalo kliničarima (uz kvalitetnu heteroanamnezu) u odlučivanju o brzini i modalitetu liječenja imajući u vidu negativne dugoročne posljedice neprepoznatih i neliječenih zastoja disanja tijekom spavanja u djece. Uz kvalitetnu heteroanamnezu, razne *screening* upitnike i klinički pregled, endoskopija u

medikamentozno izazvanom spavanju također ima vrlo važnu ulogu i predstavlja standard u određivanju mjesta opstrukcije u odnosu na lokalni nalaz što je posebno bitno u slučaju rezidualne OSA-e nakon kirurškog liječenja.

Naša druga hipoteza temeljena na studiji izvedivosti modela koji bi imao pouzdanu osjetljivost i specifičnost u smislu razgraničenja djece na lakše i teže slučajeve OSA-e također je potvrđena.

Osjetljivost (senzitivnost) našeg ispitivanog modela iznosi 83,9%. Predstavlja vjerojatnost da osobu model klasificira kao težu dijagnozu ako ona to zaista i jest. Ukoliko bi senzitivnost bila 100% to bi značilo da je model sve pacijente zaista tako i klasificirao, što bi značilo da je model postavljen savršeno. U medicini bi to značili da je sve bolesne osobe model prepoznao kao bolesne što je idealan slučaj glede dijagnostike (na žalost, često daleko od prakse).

Specifičnost modela u našem istraživanju iznosi 73,7% te je kao takva dobra i pouzdana. Predstavlja vjerojatnost da osobu model ne proglasi kao težu dijagnozu ako ona zaista i nije teža dijagnoza. Ako bi specifičnost bila 100% to bi značilo da je model "prepoznao" sve one bolesnike koje ne spadaju u težu skupinu dijagnoze ako ona zaista i nije teža dijagnoza (također idealna situacija).

Pozitivni omjer vjerodostojnosti u našem istraživanju jednak je 3,19. Predstavlja omjer vjerojatnosti da je osoba klasificirana kao teža dijagnoza ako ona to zaista i jest i vjerojatnosti da je osoba klasificirana kao teža dijagnoza ako ona to nije. Negativni omjer vjerodostojnosti jednak je 0,218. Predstavlja omjer vjerojatnosti da osoba nije klasificirana kao teža dijagnoza ako ona zaista jest teža dijagnoza i vjerojatnosti da osoba nije klasificirana kao teža dijagnoza ako ona zaista i nije teža dijagnoza. Pozitivna prediktivna vrijednost jednaka je 0,824. Predstavlja vjerojatnost da osoba zaista ima težu dijagnozu ako ju je model tako klasificirao. Negativna prediktivna vrijednost jednaka je 0,757. Predstavlja vjerojatnost da osoba zaista nema težu dijagnozu ako ju je tako model klasificirao.

Shodno tome, i naša treća hipoteza u kojoj navodimo da je na temelju kliničkih parametara i na osnovu modela logističke regresije moguće utvrditi vjerojatnost da svaki novopridošli pacijent pripada pojedinoj skupini težine bolesti, također je potvrđena uz vrlo dobru pouzdanost.

Naime, iz već navedene jednadžbe logističke regresije koju smo naveli u rezultatima istraživanja moguće je izračunati omjer šansi da pacijent pripada težoj skupini bolesti u odnosu na lakšu grupu. Takvom jednadžbom logističke regresije dobivamo vjerojatnost da pacijent s različitim kombinacijama ispitivanih prediktora iz lokalnog statusa (modificirani Mallampati score, veličina

nepčanih tonzila i veličina tkiva adenoidnih vegetacija) pripada u težu ili lakšu skupinu bolesti, odnosno vjerojatnost da jedinica iz uzorka pripada nekoj grupi. Naravno, na osnovu tih vjerojatnosti logistička regresija svrstava jedinice iz uzorka u grupe, te se na osnovu toga određuje koliko prognozirana klasifikacija odgovara stvarnoj (empiričkoj) klasifikaciji.

Ovakva studija izvedivosti modela za procjenu rizika opstruktivne apneje tijekom spavanja u djece prema lokalnom nalazu i kliničkim pokazateljima bez cjelonoćne polisomnografije sa svim navedenim rezultatima koji su pokazali vrlo dobru pouzdanost modela u smislu osjetljivosti i specifičnosti kao i data jednadžba logističke regresije uz pomoć koje dobivamo relativno dobru pouzdanost u smislu klasifikacije djece u teži u odnosu na lakši stupanj bolesti bi bila od velike pomoći kliničarima u donošenju odluke o načinu i brzini intervencije, odnosno liječenja djece sa poremećajima zastoja tijekom spavanja u slučajevima kada cjelonoćna polisomnografija nije dostupna ili je lista čekanja za obavljanje ove pretrage preduga, odnosno kada je nije moguće obaviti u razumnom vremenskom roku, a što bi se moglo negativno odraziti na zdravlje djece u smislu već opisanih negativnih posljedica neliječene OSA-e u djece što je posebno opasno u slučajevima kada se radi o težim slučajevima bolesti (umjereno teški i teški stupanj bolesti).

### **5.1. Ograničenja i nedostaci studije**

Ograničenje ove studije je nedostatak kontrolne skupine. S obzirom da se radi o snimanju koje traje cijelu noć, izvodi se sofisticiranom opremom i interpretaciju nalaza radi usko specijaliziran i educiran medicinski tim, pretraga je relativno skupa i stoga se radi u strogo indiciranim slučajevima. Ukoliko bi se zdrava djeca uključila u cjelonoćnu polisomnografiju to bi moglo dovesti do zastoja u sprovođenju iste u djece kojoj je uistinu potrebna. Osim toga bilo bi neprihvatljivo i neetično da djecu koja nemaju nikakvih tegoba niti kriterija sukladnih kliničkim smjernicama upućivati na cjelonoćnu polisomnografiju koja se radi u bolničkim uvjetima u kojoj dijete mora prespavati u bolnici povezano na višekanalna snimanja što je za većinu djece zastrašujuće i traumatično iskustvo. Uz to, ta bi snimanja zahtijevala i pisani pristanak roditelja za obavljanje pretrage koja nije nužna za njihovo dijete već bi služila samo u istraživačke svrhe. Druge slične studije također nisu imale kontrolne skupine zbog istih navedenih razloga.

Naš probir djece što se tiče upućivanja na cjelonoćnu polisomnografiju bio je dobar budući da je samo devetoro djece od 94 imali negativan nalaz na cjelonoćnoj polisomnografiji ( $AHI < 1$ ). Budući da nam je glavni cilj istraživanja bio da učinimo studiju izvedivosti modela koji bi nam pomogao u razgraničavanju djece koje imaju blaži u odnosu na srednje teški i teški stupanj



bolesti s vrlo dobrom osjetljivošću i dobrom specifičnošću, razgraničili smo djecu u dvije skupine. Prvu skupinu činili su djeca koji nisu imali OSA-u te djeca koji su imali blagi stupanj bolesti (AHI od 1 do 5) a drugu skupinu činili su djeca sa umjereno teškom i teškom OSA-om. Osim jasnog kliničkog značaja u selekciji djece koja zahtijevaju promptnu dijagnostiku i liječenje u slučaju težeg stupnja bolesti, u isto smo vrijeme dobili i statistički izbalansirane skupine te time i uklonili „nedostatak“ dobrog probira djece budući da je tek manje od 10% djece imalo negativan nalaz.

Drugi potencijalni nedostatak studije se odnosi na slabije balansirane skupine veličina tkiva adenoidnih vegetacija budući da je čak 64% ispitivane djece imalo veličinu 4. Ipak, neovisno o tome naše istraživanje je pokazalo statistički značajnu povezanost između veličine adenoidnih vegetacija i težine stupnja bolesti. Iako se veličina tkiva adenoidnih vegetacija pokazala kao najmanje značajna varijabla u smislu predikcije stupnja težine bolesti ona je također uključena u model logističke regresije.

Za dobivanje još pouzdanijih rezultata, predlažemo da buduće studije imaju još veći broj ispitanika. Kontrolna skupina nažalost nije moguća s obzirom na neetičnost i neprihvatljivost provođenja cjelonoćne polisomnografije ukoliko ne postoji čvrsta indikacija za upućivanje na pretragu a poglavito zbog toga što se radi o dječjoj populaciji što je prethodno diskutirano.

Iako je adenotonzilarna hipertrofija dokazano najveći čimbenik u etiopatogenezi poremećaja zastoja disanja tijekom spavanja kod djece, svakako predlažemo u budućim istraživanjima analizu što više lokalnih i kliničkih parametara kao što je to slučaj u sličnim studijama provedenim na populacijama odraslih bolesnika (opseg vrata, udaljenost od jezične kosti do brade, debljina uvule, ispitivanje prohodnosti nosnih kavuma, opseg trbuha i struka itd.). Čvrsto vjerujemo da bi model temeljen na kombinaciji raznih „*screening*“ upitnika (heteroanamnestičkih i anamnestičkih podataka), lokalnog nalaza i drugih raznih kliničkih pokazatelja bio još bolji putokaz u probiru djece koje zahtijevaju neodgodivu konačnu dijagnostiku (cjelonoćnu polisomnografiju) i potrebu za brzom intervencijom (najčešće kirurškim zahvatom-adenotonzilektomijom) u situacijama kada cjelonoćna polisomnografija nije dostupna, odnosno kada je lista čekanja preduga za sprovođenje ove neophodne dijagnostičke pretrage.

Iako su liste čekanja za provođenje cjelonoćne polisomnografije duge (nekoliko mjeseci), kao i čekanje na operacijski zahvat, zbog tehničko – materijalnih ograničenja koja su ista za sve ustanove koje se bave ovom problematikom diljem svijeta, pa tako i u RH, uporaba našeg modela

probira djece s teškom kliničkom slikom skrenula bi pozornost na onu djecu koja traže hitnu intervenciju. Dobrom suradnjom otorinolaringologa i pedijatara postiže se brza i promptna intervencija kao bi se izbjegle dugoročne posljedice na zdravlje djeteta.

## 6. ZAKLJUČCI

Ova doktorska disertacija upotpunila je dosadašnje znanstvene spoznaje o dijagnostici poremećaja zastoja disanja tijekom spavanja u djece.

Iako je uloga cjelonoćne polisomnografije kao pretrage zlatnog standarda nezamjenjiva u preciznoj i egzaktnoj dijagnostici poremećaja zastoja tijekom spavanja, kako u odraslih, tako i u djece, često je nedostupna. U Republici Hrvatskoj dostupna je u tek nekoliko centara dok je potreba za ovom pretragom gotovo svakodnevna ne samo u smislu dijagnostike poremećaja zastoja disanja tijekom spavanja nego i pri sumnji na sve potencijalne dijagnoze vezane uz poremećaje spavanja.

Imajući u vidu mnogobrojne akutne i dugoročne posljedice neliječenije OSA-e na zdravlje odraslih a poglavito djece, brza intervencija nam je od presudnog značaja. Stanje je poglavito alarmantno što je stupanj bolesti veći te djeca sa umjerenom i teškom OSA-om zahtjevaju promptnu intervenciju (u najvećem broju slučajeva adenotonzilektomiju).

Stoga nam je cilj ovog istraživanja bio istražiti kako ispitivani klinički parametri koreliraju sa nalazom cjelonoćne polisomnografije te učiniti studiju izvedivosti izrade modela kako bi se mogli u slučaju da ovaj model pokaže dobru osjetljivost i specifičnost poslužiti njime kao „screening metodom“ u dijagnostici poremećaja zastoja disanja u djece a poglavito kako bi mogli razgraničiti koja djeca su u rizičnoj skupini, odnosno u kojih postoji velika vjerojatnost da boluje od umjerenom teške ili teške OSA-e budući da su ta djeca najugroženija i zahtjevaju najbržu moguću intervenciju.

Pretpostavljali smo kako stupanj izraženosti ispitivanih kliničkih parametara (modificirani Mallampati score, veličina nepčanih tonzila i veličina adenoida) značajno korelira s veličinom AHI indeksa, odnosno stupnjem bolesti i to se potvrdilo našim istraživanjem.

Visoka pouzdanost ispitivanog modela u smislu visoke osjetljivosti i specifičnosti od 80% i 70% opravdana je te zasigurno može poslužiti u kliničkoj primjeni u smislu selekcije djece koja zahtjevaju bržu intervenciju a kada pretraga zlatnog standarda nije dostupna ili je vrijeme čekanja na pretragu predugo a potreba za brzom intervencijom neodgodiva.

Rezultati ovog istraživanja doprinose najnovijim kliničkim smjernicama koje preporučuju kliničarima da u slučaju nedostupnosti pretrage zlatnog standarda (cjelonoćna polisomnografija) oslanjanje na dobru anamnezu i heteroanamnezu, razne *screening* upitnike i kvalitetan klinički

pregled kako bi mogli izdvojiti djecu koja su pod povećanim rizikom od umjereno teške ili teške OSA-e te ih time odmah uključiti u planiranu intervenciju.

Stoga je ova doktorska disertacija također pridonijela u tom smislu da na osnovu ispitivanih kliničkih parametara i na osnovu modela logističke regresije možemo za svakog novopridošlog pacijenta utvrditi vjerojatnost da pripada pojedinoj skupini težine opstruktivske apneje te time omogućiti kliničarima da što prije dođu do dijagnoze i predvide stupanj težine bolesti, započnu planiranu intervenciju koje će djeci s OSA-om omogućiti uspješno liječenje na vrijeme bez negativnih posljedica na njihovo zdravlje.

## 7. SAŽETAK

Poremećaj disanja tijekom spavanja (engl. *Sleep Disordered Breathing*, SDB) kompleksna je bolest čija je etiologija multifaktorijalna i nedovoljno razjašnjena. Najteži oblik poremećaja disanja tijekom spavanja je opstruktivska apneja.

Za razliku od djece kod kojih je problem opstrukcije zračne struje kroz gornji dišni put u velikoj mjeri vezan uz hipertrofiju adenotonzilarnog tkiva, kod odraslih je etiologija kompleksnija.

Neliječena OSA ima mnogobrojne akutne i dugoročne posljedice na zdravlje odraslih i djece. U odraslih dovodi do brojnih kardiovaskularnih, pulmoloških, endokrinoloških bolesti, uključujući i metabolički sindrom. U djece, uz raniji razvoj komplikacija i bolesti koje su navedene kod odraslih, neliječena OSA, izuzev negativnog utjecaja na fizičko zdravlje izaziva specifične promjene ponašanja i neurokognitivnih sposobnosti (hiperaktivnost, poremećaj pozornosti i koncentracije, agresivnost).

Iako je cjelonoćna polisomnografija zlatni standard u dijagnostici poremećaja disanja tijekom spavanja, često je nedostupna zbog malog broja certificiranih centara za poremećaje disanja tijekom spavanja, visoke cijene opreme te potrebne dodatne edukacije osoblja što je posebno izraženo u Republici Hrvatskoj.

Kako je opstruktivska apneja u spavanju najčešći razlog za tonziloadenoidektomiju u djece, a dostupnost cjelonoćne polisomnografije kao zlatnog standarda za dijagnozu loša, nametnulo se pitanje studije izvedivosti modela za procjenu rizika kategorije opstruktivske apneje tijekom spavanja u djece prema lokalnom nalazu i kliničkim pokazateljima (dob, BMI, veličina nepčanih tonzila, veličina adenoida te modificirani Mallampati score).

Zbog svega prethodno navedenog, cilj ovog istraživanja je bio istražiti kako ispitivani klinički parametri koreliraju s nalazom cjelonoćne polisomnografije te učiniti studiju izvedivosti izrade modela koji bi mogao poslužiti kliničarima o odluci koja djeca su pod povećanim rizikom za teži stupanj bolesti, odnosno koja zahtjevaju brzu neodgodivu intervenciju (najčešće operaciju-adenotonzilektomiju).

Ukupno 94 djece sa sumnjom na poremećaje disanja tijekom spavanja uključeno je u istraživanje. Prije upućivanja na cjelonoćnu polisomnografiju bilježili smo dob, spol i indeks tjelesne mase djeteta a od lokalnih kliničkih pokazatelja odnos jezika prema strukturama orofarinksa (modificirani Mallampati score), veličinu tonzila i veličinu adenoida. Istraživana je povezanost navedenih ispitivanih parametara sa AHI indeksom dobivenim po obavljenom cjelonoćnom

snimanju (PSG) te je analiziran model logističke regresije sa ispitivanim parametrima kao i izračun osjetljivosti i specifičnosti navedenoga modela logističke regresije uz analizu ROC krivulje te su izračunate pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti.

Osjetljivost ovako ispitivanog modela pokazala se vrlo dobra (80%) uz nešto slabiju, ali i dalje dobru specifičnost (70%).

Ispitivani klinički parametri (modificirani Mallampati score, veličina tonzila i veličina adenoida) značajno koreliraju s veličinom AHI indeksa, odnosno stupnjem bolesti.

Na osnovu kliničkih parametara i na osnovu modela logističke regresije možemo za svakog novopridošlog pacijenta utvrditi vjerojatnost da pripada pojedinoj skupini težine opstruktivne apneje.

Zaključno, rezultati ove disertacije i sami znanstveni doprinos očituje se u prijedlogu modela za procjenu rizika za OSA-u u djece temeljen na objedinjenim kliničkim pokazateljima i lokalnom nalazu koji bi u nemogućnosti provođenja cjelonoćne polisomnografije imao značajnu specifičnost i pouzdanost i time olakšao kliničarima u odlučivanju koja djeca s poremećajima disanja tijekom spavanja zahtjevaju bržu intervenciju u slučajevima kada cjelonoćna polisomnografija kao pretraga zlatnog standarda nije dostupna.

## **8. SUMMARY**

### **FEASIBILITY STUDY OF DETERMINING A RISK ASSESSMENT MODEL FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN CHILDREN BASED ON LOCAL FINDINGS AND CLINICAL INDICATORS WITH NO FULL NIGHT POLYSOMNOGRAPHY**

Sleep Disordered Breathing (SDB) is a complex disease which etiology is multifactorial and poorly understood. The most severe form of sleep disturbance is the obstructive apnea.

Unlike children whose problem with the airflow obstruction through the upper airway is largely related to the hypertrophy of the adenotonsillary tissue, in adults is the etiology more complex.

Untreated OSA has many acute and long-term consequences on the health of adults and children. In adults, it leads to the numerous cardiovascular, pulmonary, endocrinological diseases including the metabolic syndrome. In children, together with the earlier development of complications and diseases reported in adults, except for a negative impact on the physical health, untreated OSA causes specific behavioral and neurocognitive changes (hyperactivity, attention and concentration disorder, aggression).

Although the full-night polysomnography is the gold standard in the diagnosis of sleep disorders, it is often inaccessible due to a low number of certified centers for breathing disorders during sleep, high equipment costs and the need for an additional staff training, which is especially pronounced in the Republic of Croatia.

Since the obstructive sleep apnea is the most common reason for tonsilladenoidectomy in children, and the availability of polysomnography as the gold standard for diagnosis is poor, the question of a feasibility study for the risk assessment model of the obstructive sleep apnea category in children according to the local findings and the clinical indicators (age, BMI, palatal tonsils size, adenoid size, and modified Mallampati score) was raised.

For all the foregoing reasons, the aim of this study was to investigate how the examined clinical parameters correlate with the full-night polysomnography findings and to make the feasibility study of a model that could serve clinicians when deciding which children are at increased risk for a severe disease, that is, children who require rapid, prompt intervention. (most commonly surgery – adenotonsillectomy).

A total of 94 children with the suspected respiratory disorders while sleeping were included in the study. Before referring to the full-night polysomnography we recorded the age, sex, and body mass index of a child, and from the local clinical indicators, the relationship of a language to the

oropharyngeal structures (modified Mallampati score), tonsil size and adenoid size. A correlation of the mentioned tested parameters with AHI index obtained after the full-night recording (PSG) was investigated. A logistic regression model was analyzed with the tested parameters as well as the sensitivity and specificity calculation of that logistic regression model with the ROC curve analysis and positive and negative predictive values were calculated.

The sensitivity of the model tested in this way has proved to be very good (80%) with a slightly lower but still good specificity (70%).

The examined clinical parameters (modified Mallampati score, tonsil size and adenoid size) correlate significantly with the size of the AHI index, that is disease degree.

Based on the clinical parameters and on the logistic regression model we can determine for each new patient the probability of belonging to a particular group of the obstructive apnea severity.

In conclusion, the results of this dissertation and the scientific contribution itself are reflected in the proposal of the model for OSA risk assessment in children based on the integrated clinical indicators and local findings which would, in a case of impossibility to conduct the full-night polysomnography, have a significant specificity and reliability, and thus facilitate clinicians in deciding which children with breathing disorders during sleep require faster intervention in cases where the full-night polysomnography as a gold standard research is not available.



## 9. LITERATURA

1. Dogas Z, Valic M, Pecotic R, Pupic MC, Carev M, Bojic L, et al. [Sleep disordered breathing]. *Lijecnicki vjesnik*. 2008;130(3-4):69-77.
2. Kryger MH. Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clinics in chest medicine*. 1985;6(4):555-62.
3. Broadbent WH. On Cheyene- Stokes` respiration in cerebral haemorrhage. *Lancet*. 1877;1:307-9.
4. Enciklopedija.hr. Hrvatski leksikografski zavod Miroslav Krleža; [11/11/2019]. Available from: <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=16700>.
5. Vrapče Kzp. [11/11/2019]. Available from: [http://bolnica-vrapce.hr/web/?page\\_id=91](http://bolnica-vrapce.hr/web/?page_id=91).
6. Splitu MfSu. Centar za medicinu spavanja [11/11/2019]. Available from: <http://sleepmedicine.mefst.hr/centar-za-medicinu-spavanja/>.
7. Penzel T, Pevernagie D, Dogas Z, Grote L, de Lacy S, Rodenbeck A, et al. Catalogue of knowledge and skills for sleep medicine. *Journal of sleep research*. 2014;23(2):222-38.
8. Simmons MS, Pullinger A. Education in sleep disorders in US dental schools DDS programs. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2012;16(2):383-92.
9. Skatvedt O, Akre H, Godtlibsen OB. Nocturnal polysomnography with and without continuous pharyngeal and esophageal pressure measurements. *Sleep*. 1996;19(6):485-90.
10. Zucconi M. Assesment of sleep disorders and diagnostic procedures. In: Basseti C, Dogas Z, Pegineux P, editors. *Sleep medicine text book*. Regensburg: European sleep research society (ESRS); 2014. p. 95-109
11. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993;328(17):1230-5.

12. Guilleminault C, Stoohs R, Skrobal A, Labanowski M, Simmons J. Upper airway resistance in infants at risk for sudden infant death syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1993;122(6):881-6.
13. Puretic H, Pavlisa G, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju. *Medix*. 2014;20(109/110):188-93.
14. Racic G, Busic N, Bojic L, Pintaric I. [Snoring and obstructive sleep apnea]. *Liječnički vjesnik*. 2001;123(3-4):88-92.
15. Sutherland K, Deane SA, Chan AS, Schwab RJ, Ng AT, Darendeliler MA, et al. Comparative effects of two oral appliances on upper airway structure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2011;34(4):469-77.
16. Mostafiz W, Dalci O, Sutherland K, Malhotra A, Srinivasan V, Darendeliler MA, et al. Influence of oral and craniofacial dimensions on mandibular advancement splint treatment outcome in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;139(6):1331-9.
17. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):522-30.
18. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47.
19. RJ R. Sleep-related disorders. In: Basseti C, Dogas Z, Peigneux P, , editors. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014.
20. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):1006-14.
21. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama*. 2004;291(16):2013-6.

22. Heinzer R, Petitpierre NJ, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence and characteristics of positional sleep apnea in the HypnoLaus population-based cohort. *Sleep medicine*. 2018;48:157-62.
23. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):242-52.
24. Johnson EO, Roth T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep*. 2006;29(9):1135-42.
25. Behrman E, Kliegman R, Jenson BH. *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2004.
26. Jennum P, Tonnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. Obstructive sleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality. *Sleep medicine*. 2017;36:62-6.
27. Ishman S. Pediatric sleep-disordered breathing. In: Jonas J, editor. *Bailey` head and neck otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 2220-36.
28. Mitchell RB. Sleep-disordered breathing in children: are we underestimating the problem? *The European respiratory journal*. 2005;25(2):216-7.
29. Kljajic Z, Roje Z, Becic K, Capkun V. Obstructive sleep apnea in children: How it affects parental psychological status? *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2019;117:157-62.
30. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(7):569-76.
31. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet JL, et al. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep medicine*. 2009;10(7):746-52.
32. Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, Stefanadis C, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2013;17(1):19-28.

33. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37(4):967-72.
34. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *Journal of hypertension*. 2012;30(4):633-46.
35. Li AM, Au CT, Sung RY, Ho C, Ng PC, Fok TF, et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax*. 2008;63(9):803-9.
36. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119(2):237-46.
37. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(15):1625-31.
38. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *The American journal of medicine*. 1982;73(3):317-21.
39. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *The European respiratory journal*. 1999;14(1):179-84.
40. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2012;16(1):123-33.
41. Pedrosa RP, Barros IML, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AKL, Carvalho LL, et al. OSA is common and independently associated with hypertension and increased arterial stiffness in consecutive perimenopausal women. *Chest*. 2014;146(1):66-72.

42. Phillips CL, Butlin M, Wong KK, Avolio AP. Is obstructive sleep apnoea causally related to arterial stiffness? A critical review of the experimental evidence. *Sleep medicine reviews*. 2013;17(1):7-18.
43. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
44. Saito T, Saito T, Sugiyama S, Asai K, Yasutake M, Mizuno K. Effects of long-term treatment for obstructive sleep apnea on pulse wave velocity. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(8):844-9.
45. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pepin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. 2014;146(4):982-90.
46. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005;99(5):1998-2007.
47. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*. 2004;160(6):521-30.
48. Marušić E. Poremećaji tijekom spavanja u djece. In: Pavlov N, editor. *Poremećaji tijekom spavanja*. Split: Jedinica za znanstveni rad, KBC Split; 2012. p. 70-80.
49. MacLaren J, Kain ZN. A comparison of preoperative anxiety in female patients with mothers of children undergoing surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2008;106(3):810-3, table of contents.
50. Ievers CE, Drotar D, Dahms WT, Doershuk CF, Stern RC. Maternal child-rearing behavior in three groups: cystic fibrosis, insulin-dependent diabetes mellitus, and healthy children. *Journal of pediatric psychology*. 1994;19(6):681-7.
51. Li AM, Au CT, Ho C, Fok TF, Wing YK. Blood pressure is elevated in children with primary snoring. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(3):362-8.e1.

52. Božanić I, Roje Ž, Račić G. Učinak adenotonzilektomije na saturaciju kisikom u djece s poremećajima disanja tijekom spavanja. *Pediatr Croat.* 2011;55:221-7.
53. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatric clinics of North America.* 1989;36(6):1551-69.
54. Samssoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia.* 1987;42(5):487-90.
55. Kljajic Z, Roje Z, Becic K, Capkun V, Vilovic K, Ivanisevic P, et al. Formula for the prediction of apnea / hypopnea index in children with obstructive sleep apnea without polysomnography according to the clinical parameters: Is it reliable? *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2017;100:168-73.
56. Đogaš Z. Apneja tijekom spavanja- kako je dijagnosticirati i liječiti? In: Pavlov N, Miše K, editors. *Poremećaji ventilacije- "Sleep apneja"*. Split: Klinički bolnički centar Split; 2009. p. 9-19.
57. Rešić B, Marušić E. Indikacije za polisomnografiju. In: Pavlov N, Miše K, editors. *Poremećaji ventilacije- "Sleep apneja"*. Split: Klinički bolnički centar Split; 2009. p. 36-43.
58. Tomić T, Ivković N. Polisomnografija kao dijagnostička metoda izbora za dijagnozu i evaluaciju opstruktivske apneje u spavanju u djece. *Zbornik radova za medicinske sestra.* Split: Hrvatska proljetna pedijatrijska škola; 2017.
59. American Academy of Pediatrics SoPP. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* 2002;4:704-12.
60. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *Journal of sleep research.* 2012;21(4):357-68.
61. Gazzaz MJ, Isaac A, Anderson S, Alsufyani N, Alrajhi Y, El-Hakim H. Does drug-induced sleep endoscopy change the surgical decision in surgically naive non-syndromic children with snoring/sleep disordered breathing from the standard adenotonsillectomy? A retrospective cohort

study. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2017;46(1):12.

62. Kumar HV, Schroeder JW, Gang Z, Sheldon SH. Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2014;10(9):985-90.

63. Lai CC, Lin PW, Lin HC. Clinical Predictors of Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. 2018;127(9):608-13.

64. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004;131(6):827-32.

65. Certal V, Catumbela E, Winck JC, Azevedo I, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2012;122(9):2105-14.

66. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *The Journal of pediatrics*. 1984;105(1):10-4.

67. Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, Vanacore N, Rizzoli A, Miano S, et al. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing. *The European respiratory journal*. 2013;41(6):1355-61.

68. Lam YY, Chan EY, Ng DK, Chan CH, Cheung JM, Leung SY, et al. The correlation among obesity, apnea-hypopnea index, and tonsil size in children. *Chest*. 2006;130(6):1751-6.

69. Sardon O, Perez-Yarza EG, Aldasoro A, Bordoy A, Mintegui J, Emparanza JI. [Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children is not associated with obesity]. *Archivos de bronconeumologia*. 2006;42(11):583-7.

70. Don DM, Geller KA, Koempel JA, Ward SD. Age specific differences in pediatric obstructive sleep apnea. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2009;73(7):1025-8.
71. Kako H, Tripi J, Walia H, Tumin D, Splaingard M, Jatana KR, et al. Utility of screening questionnaire and polysomnography to predict postoperative outcomes in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2017;102:71-5.
72. Kadmon G, Shapiro CM, Chung SA, Gozal D. Validation of a pediatric obstructive sleep apnea screening tool. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2013;77(9):1461-4.
73. Overland B, Berdal H, Akre H. Obstructive sleep apnea in 2-6 year old children referred for adenotonsillectomy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;276(7):2097-104.
74. Sahin M, Bilgen C, Tasbakan MS, Midilli R, Basoglu OK. A clinical prediction formula for apnea-hypopnea index. *International journal of otolaryngology*. 2014;2014:438376.
75. Kim ST, Park KH, Shin SH, Kim JE, Pae CU, Ko KP, et al. Formula for predicting OSA and the Apnea-Hypopnea Index in Koreans with suspected OSA using clinical, anthropometric, and cephalometric variables. 2017;21(4):885-92.
76. Bouloukaki I, Kapsimalis F, Mermigkis C, Kryger M, Tzanakis N, Panagou P, et al. Prediction of obstructive sleep apnea syndrome in a large Greek population. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2011;15(4):657-64.
77. Musman S, Passos VM, Silva IB, Barreto SM. Evaluation of a prediction model for sleep apnea in patients submitted to polysomnography. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2011;37(1):75-84.
78. Santaolalla Montoya F, Iriondo Bedialauneta JR, Aguirre Larracochea U, Martinez Ibarguen A, Sanchez Del Rey A, Sanchez Fernandez JM. The predictive value of clinical and epidemiological parameters in the identification of patients with obstructive sleep apnoea (OSA): a clinical prediction algorithm in the evaluation of OSA. *European archives of oto-rhino-*



laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2007;264(6):637-43.

79. Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 2003;21(2):248-52.

80. Lin HC, Lai CC, Lin PW, Friedman M, Salapatas AM, Chang HW, et al. Clinical Prediction Model for Obstructive Sleep Apnea among Adult Patients with Habitual Snoring. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2019;161(1):178-85.

81. Roje Z, Sevo V, Selimovic M, Racic G. [Adenotonsillectomy as a treatment modality for sleep disordered breathing in children: case report]. *Lijecnicki vjesnik*. 2008;130(3-4):97-100.

82. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *The Laryngoscope*. 2007;117(10):1844-54.

83. Pervenagie D. Sleep-related sleeping disorders. In: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, editors. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014. p. 259-74.

84. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D'Alonzo GE, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(3):238-43.

85. Conley RS. Evidence for dental and dental specialty treatment of obstructive sleep apnoea. Part 1: the adult OSA patient and Part 2: the paediatric and adolescent patient. *Journal of oral rehabilitation*. 2011;38(2):136-56.

86. Villa MP, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2011;15(2):179-84.

87. Holley AB, Lettieri CJ, Shah AA. Efficacy of an adjustable oral appliance and comparison with continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2011;140(6):1511-6.
88. El-Solh AA, Moitheennazima B, Akinnusi ME, Churder PM, Lafornera AM. Combined oral appliance and positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2011;15(2):203-8.
89. Cistulli PA, Palmisano RG, Poole MD. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by rapid maxillary expansion. *Sleep*. 1998;21(8):831-5.
90. de Felício CM, da Silva Dias FV, Folha GA, de Almeida LA, de Souza JF, Anselmo-Lima WT, et al. Orofacial motor functions in pediatric obstructive sleep apnea and implications for myofunctional therapy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2016;90:5-11.
91. de Felício CM, da Silva Dias FV, Trawitzki LVV. Obstructive sleep apnea: focus on myofunctional therapy. *Nature and science of sleep*. 2018;10:271-86.
92. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(6):838-44.
93. Al-Ghamdi SA, Manoukian JJ, Morielli A, Oudjhane K, Ducharme FM, Brouillette RT. Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? *The Laryngoscope*. 1997;107(10):1382-7.
94. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(3):364-70.
95. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(4):1124-9.

96. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62(11):969-74.
97. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-9.
98. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33(10):1396-407.
99. Racic G, Roje Z. [Surgery as a treatment modality for sleep disordered breathing]. *Lijecnicki vjesnik*. 2008;130(3-4):91-7.
100. Sesso D, Powell N, Riley R, Hester J. Obstructive Sleep Apnea - Diagnosis and Treatment. In: Kushida C, editor. *Upper Airway Surgery in Adult*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 191-214.
101. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;134(6):979-84.
102. Kuhle S, Urschitz MS, Eitner S, Poets CF. Interventions for obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep medicine reviews*. 2009;13(2):123-31.
103. Roje Z, Racic G, Dogas Z, Pisac VP, Timms M. Postoperative morbidity and histopathologic characteristics of tonsillar tissue following coblation tonsillectomy in children: a prospective randomized single-blind study. *Collegium antropologicum*. 2009;33(1):293-8.
104. Johnston J, McLaren H, Mahadevan M, Douglas RG. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea versus infectious adenotonsillar hyperplasia in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2019;116:177-80.

105. Belloso A, Chidambaram A, Morar P, Timms MS. Coblation tonsillectomy versus dissection tonsillectomy: postoperative hemorrhage. *The Laryngoscope*. 2003;113(11):2010-3.
106. Back L, Paloheimo M, Ylikoski J. Traditional tonsillectomy compared with bipolar radiofrequency thermal ablation tonsillectomy in adults: a pilot study. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(9):1106-12.
107. Imanguli M, Ulualp SO. Risk factors for residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy in children. *The Laryngoscope*. 2016;126(11):2624-9.
108. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):263-76.
109. Hoijer U, Ejnell H, Hedner J, Petruson B, Eng LB. The effects of nasal dilation on snoring and obstructive sleep apnea. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1992;118(3):281-4.
110. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy: a pilot study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1998;119(6):569-73.
111. Lee KC, Cho JM, Kim SK, Lim KR, Lee SY, Park SS. The Efficacy of Coblator in Turbinoplasty. *Archives of craniofacial surgery*. 2017;18(2):82-8.
112. Yaremchuk K. Palatal Procedures for Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2016;49(6):1383-97.
113. Johnson JT, Pollack GL, Wagner RL. Transoral radiofrequency treatment of snoring. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;127(3):235-7.

114. Camacho M, Nesbitt NB, Lambert E, Song SA, Chang ET, Liu SY, et al. Laser-Assisted Uvulopalatoplasty for Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017;40(3).
115. Choi JH, Kim SN, Cho JH. Efficacy of the Pillar implant in the treatment of snoring and mild-to-moderate obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2013;123(1):269-76.
116. Verse T, Wenzel S, Brus J. Multi-level surgery for obstructive sleep apnea. Lingual tonsillectomy vs. hyoid suspension in combination with radiofrequency of the tongue base. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2015;19(4):1361-6.
117. Miller FR, Watson D, Malis D. Role of the tongue base suspension suture with The Repose System bone screw in the multilevel surgical management of obstructive sleep apnea. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;126(4):392-8.
118. Sorrenti G, Piccin O, Latini G, Scaramuzzino G, Mondini S, Rinaldi Ceroni A. Tongue base suspension technique in obstructive sleep apnea: personal experience. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2003;23(4):274-80.
119. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Inferior mandibular osteotomy and hyoid myotomy suspension for obstructive sleep apnea: a review of 55 patients. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 1989;47(2):159-64.
120. Garreau E, Wojcik T, Bouscaillou J, Ferri J, Raoul G. [Comparative effectiveness of maxillomandibular advancement surgery versus mandibular advancement device for patients with moderate or severe obstructive sleep area]. *L'Orthodontie francaise*. 2014;85(2):163-73.
121. Tantawy AA, Askar SM, Amer HS, Awad A, El-Anwar MW. Hyoid Bone Suspension as a Part of Multilevel Surgery for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *International archives of otorhinolaryngology*. 2018;22(3):266-70.

122. Fray S, Biello A, Kwan J, Kram YA, Lu K, Camacho M. Tracheostomy for paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review. *The Journal of laryngology and otology*. 2018;132(8):680-4.

123. Raman VT, Splaingard M, Tumin D, Rice J, Jatana KR, Tobias JD. Utility of screening questionnaire, obesity, neck circumference, and sleep polysomnography to predict sleep-disordered breathing in children and adolescents. *Paediatric anaesthesia*. 2016;26(6):655-64.

124. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2019.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Zlatko Kljajić

Datum rođenja: 23. rujna 1982.

Adresa stanovanja: Ruđera Boškovića 19

Telefon: 021/470-506

Mobitel:091/535-5121

E-mail:kljajiczlatko1@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

- |               |  |
|---------------|--|
| 1989. – 1997. | Osnovna škola, "Split III", Split  |
| 1997. – 2001. | Srednja škola, V gimnazija „Vladimir Nazor“, Split   |
| 2001. – 2007. | Medicinski fakultet (2001. - 2003. Rijeka, 2003. - 2007 Split)   |
| 2009. - 2014. | Specijalizant na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Split                           |
| 2010. - 2011. | Postdiplomski stručni studij iz otorinolaringologije, Medicinski Fakultet, Sveučilišta u Zagrebu                     |
| 2010. - 2012. | Postdiplomski doktorski studij "Klinička medicina utemeljena na dokazima", Medicinski fakultet, Sveučilišta u Splitu |
| 2015. - 2017. | Subspecijalističko usavršavanje iz audiologije   |

**ZAPOSLENJA I AKTIVNOSTI:**

2007. – 2008.                      Klinički bolnički centar Split (poslovi: redovni pripravnički staž)
2008. - 2012.                      Hrvatski plivački savez, Zagreb (poslovi: liječnik hrvatske plivačke reprezentacije)
2008. - 2009.                      Liječnik na brodu "Palm Beach Princess Casino Line", Florida
2008. - 2009.                      Ordinacija opće medicine Jasminka Žuljević-Kljajić, dr. med., spec.opće medicine
2009. - 2014.                      Klinički bolnički centar Split, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, specijalizant otorinoalringologije
2014. - 2019.                      Klinički bolnički centar Split, Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, specijalist otorinolaringologije
2018. - 2019.                      Klinički bolnički centar Split, Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, specijalist otorinolaringologije, subspecijalist audiologije
2019. -                                Poliklinika Bagatin, Split

**NASTAVNA AKTIVNOST:**

- 2016./ 2017. - Vanjski suradnik na katedri za otorinolaringologiju Medicinskog fakulteta u Splitu



2019. / 2020. – Sveučilište u Splitu, Kineziološki fakultet, predavač, kolegij- Funkcionalna anatomija

**Objavljeni radovi:**

1. Kljajić Z, Bojić L. Visual acuity and acute angle-closure glaucoma in Split-Dalmatia County. *Acta clinica Croatica*. 2008;47(3):137-40. Epub 2009/01/30.
2. Mulić R, Kraljević - Šiško K, Tolić T, Kljajić Z, Puizina - Ivić N, Ropac D. Endemo- epidemic occurrence of *Trychophyton tonsurans* in martial arts athlet Split, Croatia. *HealthMed* 2009;3(4):405-41.
3. Brajević - Gizdić I, Mulić R, Pletikosa M, Kljajić Z. Self-perception of drug abusers and addicts and investigators' perception of etiological factors of psychoactive drug addiction. *Collegium antropologicum*. 2009;33(1):225-31. Epub 2009/05/05.
4. Mulić R, Petričević J, Kljajić Z, Poljak NK, Ropac D. Q fever in Croatia: war-induced changes in epidemiological characteristics. *Collegium antropologicum*. 2010;34(3):859-64. Epub 2010/10/28.
5. Vuković-Baras S, Skopljak V, Kljajić Z, Poljak NK, Stojanović D, Mulić, R. Intravenous Addiction as a Main Transmission Route of HCV Infection in some Counties of Croatia. *HealthMed*. 2010;4(4):728-35.
6. Kljajić Z, Malvić K, Roje Ž, Račić G, Stojanović-Stipić S. Efficacy and safety of perioperative application of anaesthetics and steroids in tonsillar fossa on intensity of pain in first 24 hours after tonsillectomy in adults. *HealthMed Journal*. 2009;6(6):1704-8.
7. Bojić L, Rogošić V, Kovačić Z, Kljajić Z, Poljak NK, Hrgović Z. Incidence of acute angle-closure attacks in Split-Dalmatia County, Croatia. *Acta clinica Croatica*. 2012;51(3):397-401. Epub 2013/01/22.
8. Poljak NK, Kljajić Z, Petričević J, Forempoher G, Šimunić MM, Čolović Z, et al. Polypoid angiofibroma tumor of nasal cavity: case report. *Collegium antropologicum*. 2013;37(1):301-4. Epub 2013/05/24.

9. Lukšić B, Kljajić Z, Roje Ž, Forempoher G, Grgić D, Janković-Katalinić V, et al. Direct molecular detection of *Mycobacterium tuberculosis* suspected to be the specific infection in a case of recurrent tonsillitis. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2013;19(6):1185-7. Epub 2013/04/18.
10. Ivičević N, Roje Ž, Kljajić Z, Bojić L, Kardum G, Omero L, et al. Prevalence and risk factors for developing oral allergy syndrome in adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Acta clinica Croatica*. 2015;54(1):25-9. Epub 2015/06/11.
11. Kljajić Z, Petričević J, Poljak NK, Pranić S, Mulić R. The Epidemiological Characteristics of Hepatitis B in Croatia: The Results of the Prevention. *Collegium antropologicum*. 2015;39(3):809-17. Epub 2016/02/24.
12. Ivanišević P, Čolović Z, Pesutić-Pisac V, Škrabić V, Kontić M, Kljajić Z. [Anaplastic Thyroid Carcinoma in a 17-Year-Old Female Patient]. *Acta medica Croatica : časopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti*. 2016;70(2):139-42. Epub 2016/04/01.
13. Kljajić Z, Roje Ž, Bečić K, Čapkun V, Vilović K, Ivanišević P, et al. Formula for the prediction of apnea / hypopnea index in children with obstructive sleep apnea without polysomnography according to the clinical parameters: Is it reliable? *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2017;100:168-73. Epub 2017/08/15.
14. Kljajić Z, Roje Ž, Vilović K, Ivanišević P, Smoje P. Atypical congenital cartilaginous rest of the neck in a one-year-old female patient. Atipična razvojna malformacija škržnog luka u jednogodišnje djevojčice. *Pediatrics Croatica: časopis Hrvatskog pedijatrijskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora*. 2018; 62 (2): 101-03.
15. Kljajić Z, Roje Ž, Ivanišević P, Bečić K. Adenotonsillectomy in two- year – old boy with extremely severe obstructive sleep apnea. Adenotonzilektomija u dvogodišnjeg dječaka s vrlo teškom opstruktivnom apnejom u snu. *Pediatrics Croatica: časopis Hrvatskog pedijatrijskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora*. 2018; 62 (3): 131- 04.

16. Kljajić Z, Roje Ž, Bečić K, Čapkun V. Obstructive sleep apnea in children- How it affects parental psychological status? *International Journal of Pediatric Othorinolaryngology*. 2019; 117: 157-162.

17. Kljajić Z, Smoje P, Ivanišević P, Ercegović S, Kunac N, Bečić K, Puizina - Ivić N. An incidental finding of nodal neck recurrence of cutaneous malignant melanoma after a 34 - year disease – free period. *Acta Med Croatica*. 2019; 73:199-203.

18. Kljajić Z, Glumac S, Deutsch J, Lupi - Ferandin S, Đogaš Z. Feasibility study of determining a risk assessment model for obstructive sleep apnea in children based on local findings and clinical indicators. *International Journal of Pediatric Othorinolaryngology*. 2020; 135.

**Sudjelovanje na kongresima:**

Aktivno sudjelovanje na 2. hrvatskom oftalmološkom kongresu sa međunarodnim sudjelovanjem, Šibenik 2008. god.

Aktivno sudjelovanje na 6. hrvatskom otorinolaringološkom kongresu, Sveti Martin, 2009. god.

Aktivno sudjelovanje na 7. hrvatskom otorinolaringološkom kongresu, Bol na otoku Braču, 2011. god.

Aktivno sudjelovanje na 3. makedonskom otorinolaringološkom kongresu sa međunarodnim sudjelovanjem, Ohrid 2012. god.

Aktivno sudjelovanje na 8. hrvatskom otorinolaringološkom kongresu, Vodice, 2013. god.

Aktivno sudjelovanje na simpoziju "Akutna stanja u otologiji", Split, 2015. god.

Aktivno sudjelovanje na 9. hrvatskom otorinolaringološkom kongresu, Rovinj 2015. god.

Aktivno sudjelovanje na 10. hrvatskom otorinolaringološkom kongresu, Šibenik 2017. god.

Aktivno sudjelovanje na 11. hrvatskom otorinolaringološkom kongresu, Mali Lošinj 2019. god.

Voditelj tečaja " Bolesti žlijezda slinovnica" , Split 2016. god.

Aktivno sudjelovanje na 21. svjetskom ORL kongresu, Paris, lipanj 2017. god.

Aktivno sudjelovanje na 10. internacionalnom simpoziju o rinosinusitisu i nazalnoj polipozi, Manila, prosinac 2018. god.

Pasivno sudjelovanje na brojnim različitim otorinolaringološkim kongresima i tečajevima.

Pozvani predavač:

Pozvani predavač na tečaju prve kategorije "Nova epoha u dijagnostici vrtoglavica", Split 2017. god.

**ČLANSTVO:**

2008. - Hrvatska liječnička komora

**NAGRADE:**

Diplomirao prvi u generaciji na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, Tijekom 12 godišnjeg treniranja plivanja bio preko 30 puta na pobjedničkom postolju na raznim natjecanjima.

Prvak Hrvatske na 50 m prsno na Prvenstvu Hrvatske za veterane, Split 2015.

Prema ocjenama pacijenata uvršten u listu "Najbolji liječnici u Hrvatskoj" za 2015. god.

Prema ocjenama pacijenata uvršten u listu "Najbolji liječnici u Hrvatskoj" za 2018. god.

Prema ocjenama pacijenata uvršten u listu "Najbolji liječnici u Hrvatskoj" za 2019. god.

Aktivno sudjelovanje i prva nagrada u kategoriji najboljeg znanstvenog istraživanja na 10. internacionalnom simpoziju o rinosinusitisu i nazalnoj polipozi s temom: "OSA u djece: Kako utječe na psihološki status roditelja?", Manila, prosinac 2018.

**OSTALO:**

Recenzent za časopis International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

Aktivno se služi engleski, talijanskim i njemačkim jezikom. Služi se računalom (MS office aplikacije).

Oženjen i otac dvoje djece.

## 11. PRIVITCI

### 1. Upitnik o spavanju kod djece (Pediatric Sleep Questionnaire)

Molim Vas da odgovorite da navedena pitanja koje se odnose na Vaše dijete u zadnjih nekoliko mjeseci:	
<b>1. Tijekom spavanja, je li vaše dijete:</b>	
Hrče više od pola vremena ukupnog spavanja?	<b>Da Ne Ne znam</b>
Uvijek hrče?	<b>Da Ne Ne znam</b>
Glasno hrče?	<b>Da Ne Ne znam</b>
Ima otežano ili glasno disanje?	<b>Da Ne Ne znam</b>
Ima poteškoće u disanju, odnosno „hvata“ zrak dok diše?	<b>Da Ne Ne znam</b>
<b>2. Je li ste ikada primjetili da je Vaše dijete prestalo disati tijekom spavanja?</b>	<b>Da Ne Ne znam</b>
<b>3. Da li Vaše dijete?</b>	
Često diše na usta tijekom dana?	<b>Da Ne Ne znam</b>
Ima suha usta kada se ujutro probudi	<b>Da Ne Ne znam</b>
Povremeno mokri u krevet?	<b>Da Ne Ne znam</b>
<b>4. Je li Vaše dijete?</b>	<b>Da Ne Ne znam</b>

Probudi se ujutro s osjećajem da se nije naspavalo?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
Ima problem sa pospanošću tijekom dana?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
<b>5. Je li su ponekad odgajatelj/učitelj/učiteljica primjetili da Vaše dijete jako pospano tijekom dana?</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
<b>6. Je li je teško probuditi Vaše dijete ujutro?</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
<b>7. Je li se Vaše dijete budi sa glavoboljama ujutro?</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
<b>8. Je li je Vaše dijete zaostajalo u rastu i razvoju tijekom života od rođenja?</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
<b>9. Je li Vaše dijete ima prekomjernu tjelesnu težinu?</b>	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
<b>10. Je li ste često primjećivali da Vaše dijete:</b>			
Da Vas ne sluša dok mu se obraćate?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
Ima poteškoće sa izvršavanjem zadataka i planiranjem aktivnosti?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
Lako izgubi pažnju?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
Učestalo se vrpolji i meškolji kada sjedi?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
Sjedi napeto i kao da želi svaki čas ustati?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>
Prekida i ometa druge?	<b>Da</b>	<b>Ne</b>	<b>Ne znam</b>

Rezultat testa:

Ukupni rezultat= Broj pozitivnih odgovora / Ukupni broj odgovora odgovorenih sa da ili ne

Rezultat  $\geq 0,33$  sugerira visoki rizika da Vaše dijete boluje od OSA-e