

# Nalaz cjelonoćne polisomnografije/poligrafije u preklapajućem i alternativnom preklapajućem sindromu

---

**Car, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:171:042571>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-10**



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET  
UNIVERSITAS STUDIOURUM SPALATENSIS  
FACULTAS MEDICA

*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Car**

**NALAZ CJELONOĆNE POLISOMNOGRAFIJE/POLIGRAFIJE U  
PREKLAPAJUĆEM I ALTERNATIVNOM PREKLAPAJUĆEM SINDROMU**

**Diplomski rad**

**Akademска godина:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Ivana Pavlinac Dodig, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Spavanje .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.1. Stadiji spavanja .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.2. Ciklus budnosti i spavanja.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.3. Medicina spavanja.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.4. Poremećaji spavanja .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.4.1. Nesanica.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.4.2. Narkolepsija.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.4.3. Somnambulizam .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.4.4. Sindrom nemirnih nogu .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.4.5. Opstrukcijska apnea tijekom spavanja.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.4.5.1. Komorbiditeti OSA-e .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.4.5.1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.4.5.1.2. Astma .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1.4.5.1.3. Sindrom preklapanja.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.4.5.1.4. Alternativni preklapajući sindrom.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.4.5.1.5. KOPB i astma .....</b>	<b>17</b>
<b>2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1. Cilj istraživanja .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1.1. Specifični ciljevi .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2. Hipoteze.....</b>	<b>20</b>
<b>3. PACIJENTI I POSTUPCI .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Organizacija istraživanja.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2. Pacijenti.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3. Postupci .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....</b>	<b>23</b>
<b>3.5. Primarne mjere ishoda.....</b>	<b>23</b>
<b>3.6. Sekundarne mjere ishoda .....</b>	<b>23</b>
<b>3.7. Etička načela istraživanja.....</b>	<b>23</b>
<b>3.8. Statistička obrada.....</b>	<b>23</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>25</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>31</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>34</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>36</b>

8.	<b>SAŽETAK .....</b>	45
9.	<b>SUMMARY .....</b>	47

## **POPIS KRATICA**

AASM - Američko društvo za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*)

ACO - astma-KOPB preklapanje (engl. *asthma-COPD overlap*)

AHI - apneja/hipopneja indeks (engl. *apnea hypopnea index*)

CBTI - kognitivno-bihevioralnu terapiju za nesanicu (engl. *cognitive behavioral therapy for insomnia*)

CPAP - kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*)

EEG - elektroencefalogram

EKG - elektrokardiogram

EMG - elektromiogram

EOG - elektrookulogram

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

ESRS - Europsko društvo za istraživanje spavanja (eng. *European Sleep Research Society*)

FeNO - frakcija izdahnutog dušičnog monoksida (engl. *fractional exhaled nitric oxide*)

HSAT - testiranje na apneju i kod kuće (engl. *Home sleep apnea testing*)

ICS - inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhaled corticosteroids*)

ICSD - Medunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (engl. *International Classification of Sleep Disorders*)

ISI - Indeksa ozbiljnosti nesanice (engl. *Insomnia Severity Index*)

ITM - indeks tjelesne mase

LABA - dugodjelujući  $\beta_2$  agonisti (engl. *long acting beta agonists*)

LAMA - dugodjelujući antimuskarinski antagonisti (engl. *long acting muscarinic agonists*)

LTOT - dugotrajna terapija kisikom (engl. *long-term oxygen therapy*)

MSLT - test višestruke latencije spavanja (engl. *multiple sleep latency test*)

NREM - spavanje bez brzih pokreta očiju (engl. *non rapid eye movement*)

ODI - desaturacijski indeks (engl. *oxygen desaturation index*)

OSA - opstrukcijska apnea tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*)

PG - poligrafija

PSG - polisomnografija

PVN - paraventrikularna jezgra (engl. *paraventricular nucleus*)

RDI - indeks poremećaja disanja (engl. *respiratory disturbance index*)

REM - spavanje s brzim pokretima očiju (engl. *rapid eye movement*)

RLS - sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome*)

ROS - reaktivnih metabolita kisika (engl. *reactive oxygen species*)

SCN - suprahijazmatska jezgra hipotalamusa (engl. *suprachiasmatic nucleus*)

STOP-BANG - (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apneas, high blood Pressure, Body mass index (BMI), Age, Neck circumference, and Gender*)

*Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Pavlinac Dodig na iskazanoj pomoći, strpljenju i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada. Hvala svim profesorima Medicinskog fakulteta na prenešenom znanju i vještinama.*

*Hvala mojoj obitelji na neizmjernoj ljubavi i podršci koju su mi pružali tijekom studiranja.*

*Na kraju hvala mojim prijateljima koji su pratili svaki moj korak studiranja, podrili me kod svakog ispita i postala mi druga obitelj.*

## **1. UVOD**

## **1.1. Spavanje**

Spavanje je fiziološki privremeni prekid svjesnosti koji sveukupno traje čak jednu trećinu naših života (1). Od drugih stanja sužene svijesti, spavanje se razlikuje po tome što je reverzibilno i samoregulirajuće (2). Spavanje se kroz odrastanje dramatično mijenja, od dječjih 14-20 sati spavanja do 7-9 sati spavanja u odraslih ljudi (3,4).

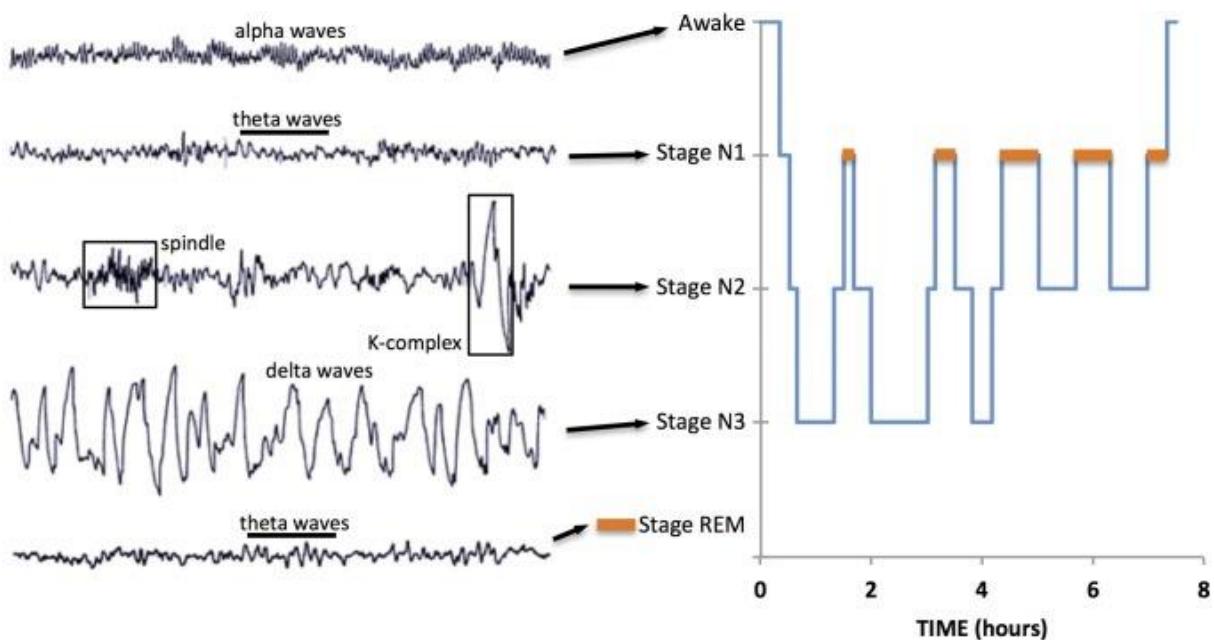
### **1.1.1. Stadiji spavanja**

Spavanje se sastoji od REM (engl. rapid eye movement) spavanja i sporovalnog spavanja ili non-REM spavanja (1). NREM spavanje čine tri stadija koji postupno prelaze jedan u drugi, nakon čega slijedi REM spavanje pa se ciklus ponavlja (Slika 1) (5). Prvi stadija naziva se fazom 'usnivanja' kada se elektroencefalografska (EEG) frekvencija usporava, a amplituda moždanih valova raste (1). Tijekom drugog stadija osoba potpuno gubi svijest, a u EEG zapisu tipično se vide vretena spavanja i K-kompleksi (2). Vretena spavanja čine rastuće i opadajuće oscilacije na EEG zapisu frekvencije od 10 do 16 Hz koje traju 0,5-2 sekunde (6), a njihov je nastanak rezultat međudjelovanja talamičke i kortikalne regije mozga (1). K-kompleks je dvofazni val visoke amplitude koji traje dulje od 0,5 sekundi (7). Treći stadij poznat je kao stadij dubokog sporovalnog spavanja (2). Broj vretena je manji kao i frekvencija, dok je amplituda valova veća (1). Za vrijeme trećeg stadija NREM spavanja u EEG zapisu pojavljuju se delta valovi (2). Delta valovi su valovi vrlo niske frekvencije, otprilike 0,5-4 Hz i karakteristični su za sporovalno spavanje tijekom trećeg stadija spavanja (1). NREM stadij spavanja obično traje oko jedan sat (1), a obilježen je aktivacijom parasimpatikusa uz smanjenje tjelesne temperature i krvnog tlaka (4). Bitna funkcija NREM spavanja je konsolidacija pamćenja (8). Sljedeći stadij je REM spavanje i traje otprilike deset minuta nakon čega se čitav ciklus ponavlja (1). Za vrijeme REM stadija spavanja ujedno i sanjamo (1).

EEG zapis mijenja se iz niskofrekventnog tijekom stadija tri u visokofrekventni zapis tijekom REM stadija koji podsjeća na prvi stadij NREM spavanja i stanje budnosti (Slika 1) (2). Obilježavaju ga valovi različitih frekvencija, kao što su theta (4-8 Hz), beta (16-18 Hz) i gama ( $>35$  Hz) valovi (9). Uz to, elektrookulogram (EOG) zapis bilježi brze pokrete očiju, dok elektromiogram (EMG) bilježi atoniju skeletnih mišića, osim dišne i ekstraokularne muskulature te mišića unutarnjeg uha (2). Atonija mišića, balistički pokreti očiju i aktivirana kora mozga razlikuju REM spavanje od NREM spavanja te stanja budnosti (10). Prema tome, REM stadij možemo podijeliti na fazički i tonički (11). Brzi pokreti očiju i spazam mišića

obilježja su fazičkog REM spavanja, dok je u toničkom REM spavanju prag buđenja niži (11). U odnosu na NREM stadij u kojem prevladava parasimpatikus, tijekom REM stadija dolazi do aktivacije simpatikusa što dovodi do porasta tjelesne temperature i krvnog tlaka te ubrzanja frekvencije srca (4). Brzina metabolizma je uvećana što uzrokuje i povećanu potrošnju glukoze u odnosu na NREM stadij (4). Vjeruje se da je funkcija REM stadija konsolidacija emocionalnog pamćenja i regulacija raspoloženja (11).

Po rođenju, dnevno spavamo otprilike osam sati u REM stadiju, a s godinama se to smanjuje na otprilike dva sata provedenih u REM stadiju u odraslih ljudi (Slika 1) (10). Prilikom osmosatnog spavanja, prolazimo više ciklusa NREM i REM spavanja, s time da je sporovalno spavanje najizraženije u početnim satima spavanja (1). Količina REM spavanja se povećava pri kraju osmosatnog spavanja, a istovremeno se progresivno smanjuje sama potreba za spavanjem (12).



**Slika 1.** EEG značajke stadija spavanja/budnosti (lijevo) i arhitektura spavanja - tipična vremenska organizacija zdravog noćnog spavanja odrasle osobe (desno). REM – engl. *rapid eye movement* (13)

### **1.1.2. Ciklus budnosti i spavanja**

Ciklus spavanja i buđenja može se dijelom objasniti cirkadijanim ritmom spavanja (5). To je ritam koji traje otprilike dvadeset četiri sata (lat. Circa diem = otprilike jedan dan) (14) i podložan je promjenama uzrokovanim vanjskim čimbenicima kao što su prirodni i umjetni izvori svjetla (5, 15). Obilježavaju ga razdoblja velike i male sklonosti spavanju (12). Cirkadijanim ritmom upravlja suprahijazmatska jezgra hipotalamus (SCN) (5), dobivajući signale iz specifičnih neurona u mrežnici (15). Podražena SCN inervira dalje paraventrikularnu jezgru (PVN) hipotalamus, a zatim put ide preko gornjeg cervikalnog ganglija do epifize, nakon čega dolazi do otpuštanja melatonina u krv (16). Funkcija melatonina u ljudskom organizmu je da signalizira mozgu da se nalazimo u mraku (16). Na taj način svjetlo suprimira proizvodnju melatonina i potiče budno stanje (15).

Osim cirkadijanim ritmom, spavanje se može i objasniti homeostatskim procesom spavanja (5). To je sustav koji nastoji održavati homeostazu stanja budnosti i potrebe za spavanjem (5), a odražava potrebu za spavanjem koja se gomila tijekom dana (17). Potreba za spavanjem raste otprilike linearno sa vremenom koje smo proveli u budni (5) i aktivni (18), a smanjuje se tijekom spavanja (19). Još uvijek se ne zna točna anatomska podloga homeostatskog procesa, kao ni točna tvar koja se nakuplja u mozgu (19).

Interakcija cirkadijanog ritma i homestatskog procesa spavanja važna je za održavanje ciklusa budnosti i spavanja (19). U mračnoj fazi ciklusa, oba procesa su pri vrhuncu svojeg djelovanja čime se međusobno poništavaju, ali ubrzo počinje opadati poticanje budnosti od cirkadijanog ritma što povećava potrebu za spavanjem (5). Ujutro, pri kraju spavanja, poticanje na spavanje od strane homeostatskog sustava je dovoljno blago da potakne buđenje (5).

### **1.1.3. Medicina spavanja**

Medicina spavanja interdisciplinarno je područje koje obuhvaća znanje iz psihijatrije, neurologije, pulmologije, kardiologije, otorinolaringologije, itd. (20). Godine 1972. u Europi se osniva Europsko društvo za istraživanje spavanja (eng. European Sleep Research Society – ESRS) koje se u početku fokusira na temeljna istraživanja o spavanju (21). Jedno od najvažnijih "alata" kojim se liječnik služi pri dijagnosticiranju poremećaja spavanja (22) i zlatni standard za postavljanje dijagnoze opstrukcijske apneje tijekom spavanja je polisomnografija (23). Polisomnografija uključuje elektroencefalografiju, elektromiografiju i elektrookulografiju (24).

Time bilježi brojne fiziološke parametre spavanja, poput mišićne aktivnosti, pokreta očiju, električne aktivnosti mozga, ali i zasićenosti kisikom i respiracijske funkcije (23). Snimanje traje cijelu noć u posebnim centrima za medicinu spavanja pod nadzorom educiranog osoblja (23), a na kraju dobivamo zapis dobivenih informacija za daljnju interpretaciju ovisno o razlogu izvođenja polisomnografije (22).

#### **1.1.4. Poremećaji spavanja**

##### **1.1.4.1. Nesanica**

Nesanica je poremećaj spavanja obilježen otežanim uspavljivanjem ili održavanjem stanja spavanja (25). Precipitirajući čimbenici za nastanak nesanice su ženski spol, osobito početkom menstrualnog ciklusa i ulaskom u menopauzu (26), starija životna dob te psihosocijalni čimbenici poput stresa na poslu ili smrti voljene osobe (27). Navedeni precipitirajući čimbenici ne uzrokuju nesanicu sami po sebi, već je precipitiraju u osoba predisponiranih za razvitak nesanice (26). Osobe koje pate od nesanice pod povećanim su rizikom obolijevanja od depresije i anksioznih poremećaja, prometnih nesreća i mogućih imunoloških disfunkcija (27). Patofiziološku podlogu nesanice objašnjava preveliko uzbuđenje koje čovjek doživi tijekom dana, a koje potom ometa njegovo spavanje (26). Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (engl. *International Classification of Sleep Disorders*, ICSD) nesanicu možemo podijeliti na kronični poremećaj nesanice, kratkotrajni poremećaj nesanice i druge poremećaje nesanice (27). Prate je simptomi poput iritabilnosti i dnevnog umora (25) te problemi u ponašanju i smanjena kognitivna funkcija (28). Zbog povećanog dnevnog umora, smanjuje se produktivnost na poslu kao i cjelokupna kvaliteta života (27). Kronična nesanica povezana je s bolestima krvožilnog sustava, šećernom bolešću tipa dva, astmom i alergijskim rinitisom (27).

Prema smjernicama ESRS-a, preporučeni dijagnostički postupak u svrhu dijagnosticiranja nesanice uključuje uzimanje osobne anamneze i klinički pregled pacijenta, pregled psihijatrijske povijesti bolesti ukoliko ona postoji, povijest spavanja tj. poremećaji spavanja ako postoje te ispitivanje higijene spavanja i obrasca spavanja i budnosti te aktigrafiju i polisomnografiju (29). Također je bitno ispitati i uporabu supstanci poput alkohola ili kofeina

(29). Preporuča se vođenje dnevnika spavanja u trajanju do dva tjedna i rješavanje upitnika poput Indeksa ozbiljnosti nesanice (eng. Insomnia Severity Index – ISI) (29).

Liječenje nesanice može biti farmakološko i/ili nefarmakološko (27). Nefarmakološka terapija uključuje educiranje pacijenta o higijeni spavanja, terapiju restrikcijom spavanja, terapiju kontrole podražaja, tehnike opuštanja i kognitivno-bihevioralnu terapiju za nesanicu (engl. *cognitive behavioral therapy for insomnia*, CBTI) (27). CBTI je preporučena kao prva linija liječenja kronične nesanice, ali nije široko dostupna (30). Nesanica se farmakološki liječi lijekovima koji djeluju na GABA<sub>A</sub> receptore (benzodiazepin i agonisti benzodiazepinskih receptora), agonistima melatoninskih receptora i antihistaminicima te eventualno antidepresivima, atipičnim antipsihoticima i antikonvulzivnim lijekovima ukoliko postoje terapijske indikacije (27).

#### **1.1.4.2. Narkolepsija**

Narkolepsija je kronični poremećaj spavanja obilježen prekomjernom dnevnom pospanošću i epizodičnim gubitkom tonusa u mišićima potaknut jakom emocijom (katapleksija) (31). Smatra se da od narkolepsije boluje 1 od 2000 ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi (32). Uzrok narkolepsije je visokoselektivan gubitak neurona koji proizvode oreksin (32). Sam oreksin je neuropeptid koji postoji u dva oblika, kao oreksin-A i oreksin-B, a stvara se u lateralnim i dorzomedijalnim regijama hipotalamus (33). Prema tome, narkolepsija se može podijeliti u dva tipa, tip 1 koji je uzrokovani gubitkom neurona koji proizvode oreksin, te tip 2 za koji se smatra da je riječ o djelomičnom gubitku neurona koji proizvode oreksin (32). Tip 1 karakteriziran je jače izraženim simptomima uz vrlo niske razine oreksina u cerebrospinalnoj tekućini, dok tip 2 ima slabije izražene simptome, a razine oreksina u cerebrospinalnoj tekućini su u normali (32). Uz iznimnu dnevnu pospanost i katapleksiju, u kliničkoj slici narkolepsije javlja se i fragmentirano spavanje, paraliza spavanja i hipnagogne halucinacije te je moguće dobivanje na tjelesnoj masi i pridružena opstrukcijska apnea tijekom spavanja (34).

Prilikom postavljanja dijagnoze narkolepsije važno je uzeti detaljnu anamnezu pacijenta i procjeniti subjektivnu dnevnu pospanost uporabom upitnika poput Epworthove ljestvice pospanosti. Također, provodi se aktinografija, polisomnografija i test višestruke latencije spavanja (engl. *multiple sleep latency test*, MSLT) (34).

Liječenje narkolepsije može biti farmakološko i nefarmakološko, a najčešće se koristi njihova kombinacija (34). Nefarmakološko liječenje uključuje educiranje o higijeni spavanja, stvaranje rasporeda spavanja i dnevna spavanja u trajanju 15-20 minuta (34). Prvu liniju farmakološkog liječenja čini modafinil (34). U farmakološkom liječenju mogu se koristiti i metilfenidrat i amfetamini (34).

#### **1.1.4.3. Somnambulizam**

Somnambulizam ili mjesečarenje je pojam kojim opisujemo pojavu u kojoj osoba radi neke složene radnje poput hodanja za vrijeme NREM sporovalnog spavanja (35). Češće se javlja u djece i povezan je sa drugim poremećajima u spavanju poput noćnog straha i bruksizma (35). Glavni uzrok somnambulizma još uvijek je nepoznat, ali moguće je da postoji genetska podloga (36). Naime, rođaci u prvom koljenu imaju deset puta češću pojavu mjesečarenja u odnosu na opću populaciju (36). Neki lijekovi poput benzodiazepina mogu izazvati pojavu mjesečarenja u osoba koje do tada nisu nikad to iskusile (35). Simptomi mogu biti raznoliki, od rutinskog ponašanja poput spremanja za školu do trčanja (36). Epizode se uglavnom odvijaju tijekom prve trećine spavanja i traju nekoliko minuta (36).

Dijagnosticiranje somnambulizma započinje uzimanjem detaljne anamneze i heteroanamneze od ukućana te ako je potrebno, provodi se video snimanje spavanja u centru za medicinu spavanja (36). Najčešće nije potrebno liječiti somnambulizam, ali u slučajevima gdje mjesečarenje značajno utječe na život ukućana preporučuje se buđenje oboljelog 15-20 minuta prije nego što uobičajeno započinje epizoda (35). Preporučuje se i postupak hipnoze pacijenta kojim ga se uči da se probudi kada mu noge dotaknu pod (35). Od lijekova se preporučuje terapija benzodiazepinima poput diazepamima ili klonazepamima (37), ali nijedan lijek još uvijek nije odobren za liječenje mjesečarenja (35).

#### **1.1.4.4. Sindrom nemirnih nogu**

Sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome*, RLS) je neurološki poremećaj kretanja obilježen neobuzdanom željom za kretanjem (38) obično navečer i tijekom noći što dovodi do poremećenog spavanja uz dnevne posljedice (39). Bolest se češće javlja starenjem, osobito nakon 40 godina života te u žena (40). Etiološki RLS možemo podijeliti na primarni (idiopatski) i sekundarni (38). Primarnom RLS-u je uzrok nepoznat, ali patofiziološki je, uz

dopaminsku disregulaciju i poremećaj količine željeza u mozgu, bitan i utjecaj šest različitih gena (BTBD9, MEIS1, PTPRD, MAP2K5, SKOR1, TOX3) (38). Sekundarni RLS je najčešće uzrokovani anemijom zbog nedostatka željeza, trudnoćom i završnim stadijem zatajenja bubrega (38). Simptomi bolesti obično su ograničeni na dio noge, najčešće distalno od koljena i to bilateralno (39). Potreba za kretnjom se može javiti i na drugim dijelovima tijela poput ruku, lica i abdomena (40). Zbog otežanog spavanja dolazi do promjene u raspoloženju, kognitivnim sposobnostima i dnevnim aktivnostima (40).

Uz uzimanje pacijentove anamneze i neurološkog statusa, važno je isključiti moguće poremećaje perifernog živčanog sustava i bolesti krvnih žila (38). U svrhu dijagnostike bitno je laboratorijski analizirati pacijentovu krv kako bi se isključila anemija kao uzrok RLS, a ako je uz RLS prisutna i nesanica, može se izvesti i polisomnografija u centrima za medicinu spavanja (38).

Liječenje RLS-a ovisi o jakosti i učestalosti simptoma (38). Nefarmakološko liječenje, poput masaže ili rastezanja, preporučuje se za pacijente sa blažom kliničkom slikom (40). Nefarmakološko liječenje uključuje i promjene životnog stila, npr. izbjegavanje unosa kofeina navečer, i adekvatnu higijenu spavanja (38). Manjak željeza u krvi može se liječiti dodacima prehrane koji sadržavaju željezo i na taj način ublažiti simptome RLS-a (39). Pacijentima sa kroničnim oblikom bolesti savjetuje se farmakološka terapija (40). U tu svrhu koriste se dopaminski agonisti (pramipeksol, rotigotin), levodopa, ligandi alfa-2-delta kalcijskih kanala (pregabalin, gabapentin), opioidi i benzodiazepini (klonazepam) (41). Gabapentin i pregabalin preporučeni su za pacijente sa osrednjim simptomima, dok se teški RLS tretira dopaminergičnom terapijom i opiodima (40). Tijekom trudnoće preporučuje se nefarmakološko liječenje, a ako je potrebna farmakološka terapija mogu se sigurno koristiti benzodiazepini tijekom drugog i trećeg tromjesečja (39).

#### **1.1.4.5. Opstrukcijska apnea tijekom spavanja**

Opstrukcijska apnea tijekom spavanja (engl. *Obstructive sleep apnea*, OSA) poremećaj je koji obuhvaća epizodično suženje gornjeg dišnog puta tijekom spavanja što dovodi do prekida ventilacije (42, 43). OSA je najčešći poremećaj disanja u spavanju (44) koji ima oko milijardu ljudi na svijetu (45). Prevalencija bolesti visoka je u oba spola, ali je bolest nešto češća u muškaraca (44). Obično se pacijent s OSA opisuje kao muškarac srednje životne dobi koji boluje od povišenog krvnog tlaka i pretilosti (45). Prevalencija OSA u žena kada uđu

u menopauzu se udvostruči u odnosu na žene koje još nisu ušle u menopauzu (46). U djece je najčešća u dobi od dvije do osam godina (47). Čimbenici rizika za nastanak OSA-u su brojni i mogu biti akutne naravi poput nazalne začepljenosti uslijed prehlade ili kroničan problem poput pretilosti (48). Hipertrofija tonsila i/ili adenoida najčešći je uzročnik OSA-e u djece (47). To dovodi do disanja na usta, nazalne začepljenosti, hrkanja i kroničnog sinuitisa (47). Čimbenik rizika za nastanak OSA-e su i kraniofacijalne malformacije i drugi genetički sindromi (47). Pojavu apneje može potencirati nesanica (49). Stanje pretjeranog uzbuđenja kakvo je prisutno u nesanici pogoduje mogućnosti nastanka apneje (49).

U žena je osobito važan protektivan utjecaj spolnih hormona (estrogeni, progesteroni i androgeni) (44). Menopauza smanjuje poticaj za disanje i povećava mogućnost kolapsa mekog tkiva što dovodi do opstrukcije gornjeg dišnog puta (46). Ipak, zbog povećane količine estrogena tijekom trudnoće dolazi do retencije tekućine i nazalne kongestije što također pogoduje nastanku OSA-e (46). Uz to smanjen je funkcionalni kapacitet i rezidualni volumen pluća (46). Tijekom trudnoće postoje i protektivni čimbenici za nastanak OSA-e (46). To su visoke razine progesterona koje dovode do povećane dilatacije mišića gornjeg dišnog puta (46). Žene koje boluju od sindroma policističnih ovarija imaju visoke razine androgena čime im se povećava rizik za OSA-u prije menopauze (44).

U OSA-i tijekom spavanja dolazi do potpunog ili djelomičnog zatvaranja ždrijela, a time i do smanjenja dotoka kisika dok se oboljeli ne probudi i dišni putevi se opet otvore (50). Na rizik od kolapsa ždrijela utječu kraniofacijalne malformacije ili pretilost uz smanjeni mišićni tonus tijekom spavanja (48). Razdoblja slabijeg respiracijskog nagona povezana su s niskom aktivnošću mišića koji šire dišne puteve, povećanim otporom dišnih putova te kolapsom dišnih puteva (48). Prekomjerno nakupljanje tekućine u vratu i pomak tekućine iz nogu u vrat može djelovati na mehaniku dišnih puteva (48). Takvo stanje nalazimo prilikom zatajenja srca, krajnjeg stadija zatajenja bubrega i hipertenzije (48). Pretilost može smanjiti funkcionalni rezidualni kapacitet pluća na rezidualni volumen, osobito ako oboljeli leži (48).

Osobe koje boluju od OSA-e imaju smanjenu kvalitetu života. Mnogi pate od jutarnjih glavobolja, depresije, neurokognitivnih poremećaja, smanjenog libida i prekomjerne dnevne pospanosti (4). Prilikom dijagnosticiranja OSA-e, važno je uzeti detaljnu anamnezu i heteroanamnezu (51). Pacijenti navode osjećaj gušenja tijekom noći, dnevni umor, slabiju koncentraciju i iritabilnost tijekom dana (51). Njihovi partneri navode hrkanje ili epizodu

apneje. U odnosu na muškarce, žene rjeđe navode hrkanje kao simptom (46). U žena se mogu javiti i atipični simptomi poput nesanice, refluksa i noćne enureze (51).

U fizikalnom pregledu uviđamo pretilost, devijaciju nazalnog septuma ili hipertrofiju nosnih školjki (51). Razvijeni su brojni upitnici kako bi se provjerilo ima li osoba povišen rizik za poremećaj disanja tijekom spavanja (44). Primjer takvog upitnika je i STOP-BANG (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apneas, high blood Pressure, Body mass index (BMI), Age, Neck circumference, and Gender*) koji ispituje hrkanje, umor, zamijećene apneje, hipertenziju, indeks tjelesne težine, životnu dob, opseg vrata i spol (52). Upitnik se sastoji od osam pitanja na koja se odgovara sa da ili ne (52). Svaki potvrđan odgovor donosi jedan bod, a za negativan odgovor se ne dobivaju bodovi (52). Moguće je ostvariti najviše osam bodova (52). Rezultat sa više od tri boda ukazuje da osoba ima visok rizik za OSA-u (53). Ako pacijent postigne rezultat između 0 i 2, smatra se da je rizik za OSA-u nizak (52). Postoji je i Berlinski upitnik kao metoda probira u primarnoj zaštiti (44). Sastoji se od deset pitanja podijeljenih u tri kategorije (hrkanje/apneje, dnevna pospanost i prisustvo pretilosti ili hipertenzije) (44). Kategorija hrkanja ocjenjuje se pozitivnom ako pacijent prijavi česte simptome (više od 3-4 puta tjedno) u dva ili više pitanja iz te kategorije; kategorija dnevne pospanosti pozitivna je ako pacijent prijavi česte simptome pospanosti tijekom buđenja ili vožnje ili oboje; kategorija pretilosti ili hipertenzije je pozitivna ako pacijent navodi povijest povišenog krvnog tlaka ili ima ITM veći od  $30 \text{ kg/m}^2$  ili oboje (54). Ako pacijent ima pozitivne dvije od tri kategorije, ima povećan rizik za nastanak OSA-e (54).

Zlatni standard u dijagnozi OSA je polisomnografija (51). Polisomnografija mjeri indeks apneje-hipopneje (engl. *Apnea-hypopnea indeks*, AHI) i/ili indeks poremećaja disanja (engl. *Respiratory disturbance indeks*, RDI) (55). AHI čini zbroj apneja i hipopneja po satu spavanja (55). Apneja označava potpuni prestanak protoka zraka deset ili više sekundi, a hipopneja je smanjenje protoka zraka za više od 50% uz smanjenje saturacije od tri posto ili više (55). Američka akademija medicine spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) klasificira OSA-u ovisno o AHI-u na blagu (5-15 događaja po satu), umjerenu (15-30 događaja po satu) i tešku (30 i više događaja po satu) (56). Alternativni parametar AHI-ju je desaturacijski indeks (engl. *oxygen desaturation indeks*, ODI) (57). ODI mjeri prosječan broj epizoda desaturacije po satu (57). Desaturacijski epizode se opisuju kao smanjenje zasićenosti kisikom za 3% ili više i traju više od deset sekundi (57). ODI uz AHI koristimo kao još jedan parametar za procjenu ozbiljnosti OSA-e (57). RDI je zbroj apneja, hipopneja i razbuđivanja vezanog uz respiracijski napor po satu spavanja (55). Prilikom polisomnografskog snimanja

mjerimo i respiracijski napor, protok zraka i zasićenost krvi kisikom (48). EMG se postavlja na bradu i na prednji goljenični mišić kako bi se mjerila mišićna aktivnost tijekom spavanja (48).

Moguće je provesti testiranje na apneju i kod kuće (engl. *Home sleep apnea testing*, HSAT) (43) što se naziva i poligrafijom (engl. Polygraphy, PG) (58), ali budući da se pri tome ne koristi EEG, ne može se sa sigurnošću znati vrijeme trajanja spavanja (43).

Liječenje OSA-e uključuje brojne kirurške i nekirurške opcije (56). Mijenjanje životnih navika zapravo smanjuje djelovanje rizičnih čimbenika za nastup OSA-e (56). To su primjerice smanjenje konzumacije alkohola i sedativa te gubitak tjelesne mase vježbanjem (56). Pretpostavlja se da tjelovježba utječe na mišiće gornjih dišnih puteva jer dovodi do strukturalnih i metaboličkih prilagodbi, dok vježbe izdržljivosti dovode do smanjenja otpora i povećanja promjera gornjih dišnih puteva te sprječavaju kolaps ždrijela (4). Aerobna tjelovježba smanjuje i količinu tekućine koja se nakuplja u vratu te tako smanjuje pritisak na grkljan (4). Glavna prednost tjelovježbe je smanjenje dnevne pospanosti i ozbiljnosti stanja te povećanje učinkovitosti spavanja i maksimalne potrošnje kisika (59).

Prvu liniju liječenja čini terapija uređajem za kontinuirani protok pozitivnog tlaka (engl. *Continuous positive airway pressure*, CPAP) (56). CPAP održava pozitivan faringealni transmuralni tlak i povećava volumen pluća na kraju izdisaja (59). Najučinkovitiji je oblik liječenje OSA-e (60). Smanjuje dnevnu pospanost i krvni tlak (60) te poboljšava ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (61).

Oralni aparati poput udlaga i ortodontskih ili drugih naprava za mezijalizaciju mandibule pomažu održavati gornji dišni put prohodnim tako što mijenjaju položaj jezika i povezanih struktura gornjeg dišnog puta (56). Jedna od kirurških intervencija u liječenju OSA-e je uvulopalatofaringoplastika koja uključuje uklanjanje tonsila, uvule i posteriornog veluma (56).

#### **1.1.4.5.1. Komorbiditeti OSA-e**

Uz OSA-u vežu se brojne štetne posljedice, poput povиšenog krvnog tlaka, pretilosti, šećerne bolesti (62), respiratornih bolesti poput kronične opstruktivne bolesti pluća i astme (63). U pacijenata s hipertenzijom, čest komorbiditet je OSA (64). Obje bolesti imaju višestruke uzroke nastanka, a OSA se osobito veže sa rezistentnom hipertenzijom (64) (stanje u kojem pacijent ima povиšeni krvni tlak unatoč terapiji s najmanje tri maksimalno dozirana

antihipertenzivna lijeka) (65). Zbog opstruiranog protoka zraka dolazi do ponavljanja prolazne hipoksije i hiperkapnije što potiče aktivaciju simpatikusa i skokove krvnog tlaka (65). Prevalencija OSA-e veća je u pacijentima koji imaju šećernu bolesti tip 2 nego u onih koji nemaju šećernu bolest (66). Moguće je da aktivacija simpatikusa i sustavna upala dovode do disfunkcije  $\beta$  stanica gušterače i inzulinske rezistencije (67). Pretili pacijenti često pate od OSA-e zbog nakupljanja masnog tkiva u blizini gornjeg dišnog puta što dovodi do njegova kolapsa (48).

#### **1.1.4.5.1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest**

U kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB) dolazi do progresivne opstrukcije dišnih puteva (68). KOPB je trenutno treći uzrok smrti u odraslim ljude (69). To je heterogena skupina bolesti koja uključuje kronični bronhitis i plućni emfizem (68). Kronični bronhitis se dijagnosticira u slučaju kroničnog produktivnog kašla koji traje tri mjeseca godišnje najmanje dvije uzastopne godine (70). Plućni emfizem obilježen je destrukcijom alveolarne pregrade i ograničenjem protoka zraka (71). Pretpostavlja se da dvije trećine pacijenata s KOPB-om imaju još jedan ili dva komorbiditeta, npr. kardiovaskularne bolesti, rak bronha, tromboembolijski poremećaj, povišen krvni tlak itd (68). Rizični čimbenici za nastanak KOPB-a su aktivno i pasivno pušenje, zagađenje zraka, niska porođajna masa, česte infekcije pluća, slabiji socioekonomski status te deficijencija  $\alpha_1$ -antitripsina (72). Važan je i intenzitet izloženosti određenom rizičnom čimbeniku, tako se za pušenje koriste engl. "pack years", odnosno količina popušenih cigareta tijekom dužeg razdoblja (73).

Patogeneza KOPB-a je složena i povezana je sa uzajamnim djelovanjem oksidativnog stresa, upalnih čimbenika te prekomjernom ekspresijom ili aktivacijom signalnih puteva (74). Dim ili prašina uzrokuju oštećenje plućnih stanica i početak upalnog odgovora predvođen neutrofilima (74). Stvara se velika količina reaktivnih metabolita kisika (engl. *Reactive oxygen species*, ROS), a nakupljanje neutrofila u plućnom tkivu dovodi do stvaranja upalnih čimbenika što još više potiče stvaranje ROS-a (74). Uz stvaranje ROS-a, povećano je i izlučivanje sluzi što pridonosi nastanku oksidativnog stresa u plućima (74). Neutrofili u plućima luče i enzime serin proteaze čime dovode do preoblikovanja dišnih puteva (74). Takva jedna serin protaza je i matrik metaloproteinaza (MMP) koja je povećana u pacijenata sa plućnim emfizemom (74). Za upalni odgovor u KOPB-u važni su i makrofagi, i to i M1 i M2 makrofagi (74). M1

makrofagi potiču upalni odgovor, dok M2 makrofagi pomažu u remodeliranju dišnih puteva i popravljanju oštećenog tkiva (74).

Klinička slika osoba s KOPB-om uključuje kroničnu i progresivnu zaduhu u naporu, kronični kašalj, pojačano stvaranje sputuma, umor i stezanje u prsim (75). Postoji bimodalna distribucija simptoma tijekom dana (75). Simptomi su teži rano ujutro te kasno navečer (75). KOPB obilježavaju i povremeno pogoršanje simptoma, odnosno akutne egzacerbacije (75). Najčešći uzrok egzacerbacija su virusne i bakterijske respiratorne infekcije (76). Neinfektivni uzročnici egzacerbacija KOPB-a uključuju zagađenje zraka, promjena temperature okoliša te komorbiditeti poput plućne embolije i kongestivnog zatajenja srca (76). Tijekom egzacerbacije nastaje edem dišnih puteva, stvaranje sluzi i bronhokonstrikcija (75).

Dijagnoza KOPB-a započinje uzimanjem anamneze i pregledom pacijenta (76). Važan test za dijagnozu KOPB-a je spirometrija (75). Dijagnoza je potvrđena ako je omjer volumena forsiranog izdisaja u jednoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta (FEV<sub>1</sub>/FVC) manji od 0,7 nakon udisanja bronhodilatatora (75). Kompjuterizirana tomografija nam može poslužiti za razlikovanje plućnog emfizema od drugih bolesti, poput bronhiekstazija ili raka pluća (75).

Liječenje KOPB-a započinje prestankom pušenja što može promijeniti prirodan tijek bolesti i smanjiti upalu dišnih puteva (70). Za pomoć u prestanku pušenja koristi se vareniklin, bupropion i nikotinski pripravci u obliku žvakačih guma, spreja za nos, flastera i inhalatora (77). Vježbe izdržljivosti poput hodanja poboljšavaju dispneju pri naporu (78). Nefarmakološko liječenje KOPB-a uključuje i plućnu rehabilitaciju te cijepljenje protiv gripe i pneumokoka (75). Farmakološka terapija usmjerenja je na poboljšanje protoka zraka i smanjenje upale (75). Najčešće se koriste dugodjelujući  $\beta_2$  agonisti (engl. *long acting beta agonists*, LABA) i dugodjelujući antimuskarinski antagonisti (engl. *long acting muscarinic agonists*, LAMA) kao bronhodilatatori te inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS) (77). Primjenom oralnih makrolida može se smanjiti rizik od egzacerbacija KOPB-a (75). Jedan od čestih farmakoloških oblika liječenja KOPB-a je i dugotrajna terapija kisikom (engl. *Long-term oxygen therapy*, LTOT) (79), koja traje preko petnaest sati na dan (75). LTOT poboljšava preživljjenje bolesnika s teškom hiposkemijom u mirovanju (75). Cilj LTOT-a je održavanje zasićenja u rasponu 88-92% (80).

#### **1.1.4.5.1.2. Astma**

Astma je heterogeni sindrom obilježen kroničnom upalom dišnih puteva (81). Karakterizirana je epizodičnom restrikcijom dišnog puta i upalom kao odgovorom na razne

okidače (82). Prevalencija astme veća je u zemljama s višim prihodima (83). U dječaka do trinaest godina prevalencija astme je veća nego u djevojčica, no u odrasloj dobi dolazi do veće prevalencije u žena nego u muškaraca (84). U žena se može razviti i teži oblik astme u odnosu na muškarce (84). Sklonost astmi ima snažnu genetsku komponentu, ali bi i prenatalni čimbenici poput pušenja majke mogli biti važni pokretači epigenetičkih promjena (85). Astma je povezana sa drugim komorbiditetima poput opstrukcijske apneje tijekom spavanja, alergijskog rinitisa, gastroezofagealne refluksne bolesti i nosne polipoze (86).

Astma obično započinje u djetinjstvu, ali može se razviti tijekom odrasle dobi u težem obliku (87). Astma s početkom u djetinjstvu povezana je s alergijom i odgovorima T pomoćnih stanice (Th2) (87). Pri susretu sa alergenima (primjerice pelud, žohari, prašina) Th2 stanice proizvode citokine tipa 2 (interleukin IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13) što dovodi nakupljanja eozinofila u stijenki dišnog puta, prekomjerne proizvodnje sluzi i sinteze imunoglobulina E (IgE) (87). Astma koja započinje kasnije u životu nije povezana sa alergijama, te je dijelimo na Th2 i ne-Th2 posredovanu astmu (87). U osoba u kojih se kasnije javlja astma, Th2 oblik astme prati rekurentni i kronični rinosinuitis s nosnim polipima i preosjetljivošću na aspirin, dok je ne-Th2 posredovana astma povezana s pretilošću, pušenjem i starenjem (87).

Klinička prezentacija osobe sa astmom uključuje kratkoču dah, tahikardiju, piskanje ili zviždanje prilikom disanja i druge popratne simptome alergije (81). Egzacerbacije astme mogu pokrenuti infekcije rinovirusima i virusima gripe (82). Okidači mogu biti i iritansi poput dima cigareta ili parfemi, nagla promjena vremena, jake emocije i vježbanje (82).

U djece je astma pretežno klinička dijagnoza, osobito ako postoji obiteljska povijest astme i epizode stezanja u prsim i kašljanja na određene okidače (82). Pri auskultaciji možemo čuti karakteristično zviždanje, ali uglavnom prilikom egzacerbacije astme (82). Za djecu stariju od pet godina predlaže se spirometrija (82). Za dijagnozu astme važno je dokazati reverzibilnost bronhopstrukcije primjenom bronhodilatatora (82). Moguće je izvesti i metkolinski test bronhoprovokacije (82).

Cilj liječenja astme je dobra kontrola bolesti prema kojoj se astma može podijeliti na kontroliranu, djelomično kontroliranu i nekontroliranu astmu (88). Početak liječenja započinje sa zajedničkim postavljanjem cilja liječenja od strane pacijenta i liječnika ovisno o životnom stilu (88). Nefarmakološko liječenje astme uključuje edukaciju pacijenta o bolesti, vježbe disanja, prestanak pušenja, izbjegavanje alergena, itd. (88). Vježbanje može poboljšati simptome i kontrolu astme te kvalitetu života (89). Farmakološki, astma se lijeći "kontrolerima"

i "olakšivačima" (90). "Kontroleri" su protuupalni lijekovi poput inhacijskih kortikosteroida, dok su "olakšivači" kratko djelujući  $\beta_2$  agonisti (90). Kao protuupalni lijek može se koristiti i antagonist leukotrijenskih receptora (82). Predložen je stupnjevit pristup liječenju astme, gdje se lakši oblici liječe kombinacijom ICS-a i formoterola (dugodjelujućeg  $\beta_2$  agonista) ili SABA-om po potrebi sve do kontinuiranog liječenja ICS-om ovisno o težini astme sa ili bez  $\beta_2$  agonista (88). Posebno teški oblici astme liječe se imunomodulirajućim lijekovima poput omalizumaba, monoklonskog protutijela koje se veže na IgE (82).

#### **1.1.4.5.1.3. Sindrom preklapanja**

Sindrom preklapanja označuje da osoba istovremeno boluje od KOPB-a i OSA-e (91). Naziv "sindrom preklapanja" stvoren je kada se pretpostavilo da zajedničko pojavljivanje KOPB-a i OSA-e ima štetnije učinke nego te bolesti zasebno (92). KOPB u pacijenata povećava osjetljivost na poremećaje spavanja (93) i smatraju se trećim najčešćim čimbenikom koji utječe na kvalitetu života bolesnika s KOPB-om (94). Sindrom preklapanja povezan je sa muškim spolom, starijom dobi, pušenjem, konzumiranjem alkohola i smanjenom tjelesnom aktivnošću (95). Ovisno o podtipu KOPB-a razlikuje se i sklonost nastanku OSA-e, tako je OSA učestalija u osoba sa kroničnim bronhitisom jer te osobe imaju i povećani ITM pa time i veći rizik razvoja OSA-e (95). Rizik od kardiovaskularnih događaja i smrti veći je u pacijenata sa sindromom preklapanja, nego što je sa pojedinačnom bolesti (96). Ostali rizični čimbenici su hipertenzija, šećerna bolest, pretilost, fibrilacija atrija, itd. (96).

Pacijenti s KOPB-om više se oslanjaju na kontrakciju pomoćnih međurebrenih mišića pri disanju kako bi održali ventilaciju (97). Zbog opuštanja međurebrenih mišića i smanjene pokretljivosti stijenke prsnog koša u REM stadiju spavanja, bolesnici s KOPB-om doživljavaju noćnu hipoksemiju i hipoventilaciju (94). Alveolarnu ventilaciju dodatno smanjuje nakupljanje sluzi u dišnom putu uzrokovano smanjenim refleksom kašljana kakvog imamo u pacijenata s KOPB-om (94). Ako je stanje dovoljno teško, hipoventilacija tijekom spavanja može resetirati kemoreceptorski prag što rezultira dnevnom hiperkapnjom (91). Neke fiziološke promjene u osoba s KOPB-om mogu djelovati protektivno na pojavu OSA-e, npr. gubitak tjelesne težine i trahealna trakcija (96). Bolesnici sa sindromom preklapanja mogu razviti težu noćnu hipoksiju nego pacijenti samo s OSA-om ili KOPB-om (98). U osoba s preklapajućim sindromom razvija se ponavljanja desaturacija koja može biti izraženija zbog niske početne vrijednosti saturacije (97).

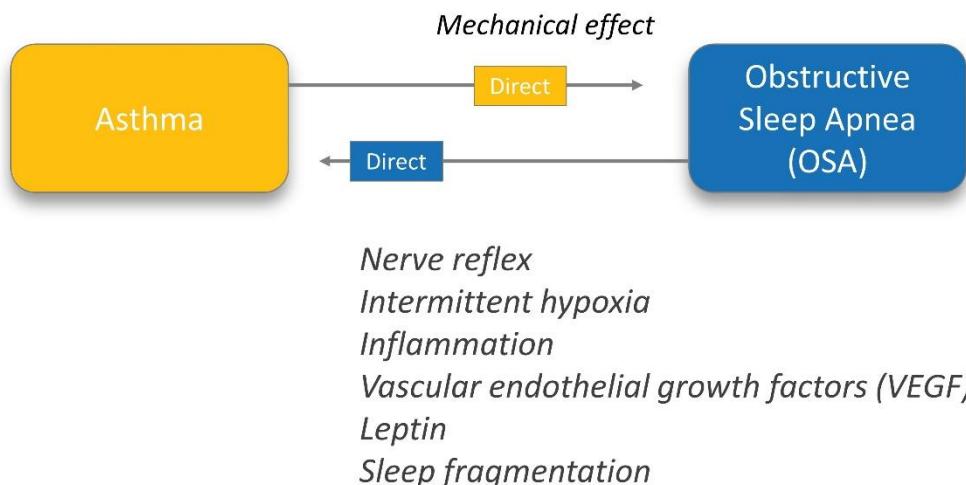
Dijagnoza se obično postavlja kada već imamo pacijenta koji ima ili KOPB ili OSA-u kojeg naknadno procjenjuje liječnik obiteljske medicine ili specijalist pulmolog (99). Važno je uzeti detaljnu anamnezu i povijest pušenja te izvršit sprometrijsko testiranje (99). Savjetuje se da se pacijenti koji se žale na smetnje tijekom spavanja ili imaju klasične simptome OSA-e upute na polisomnografiju (99).

Liječenje sindroma preklapanja ne razlikuje se previše od liječenja osnovnih bolesti (99). Nefarmakološko liječenje usmjeren je na smanjenje tjelesne težine (99). Bronhdilatatori i kortikosteroidna terapija poboljšavaju noćnu saturaciju kisikom (99). Liječenje CPAP-om poboljšalo je preživljjenje i smanjilo broj hospitalizacija zbog egzacerbacija KOPB-a (100).

#### **1.1.4.5.1.4. Alternativni preklapajući sindrom**

Alternativnim preklapajućim sindromom opisuјemo poremećaj u kojem osoba boluje od astme i OSA-e istovremeno (92). Najčešće je riječ o ne-Th2 posredovanom tipu astme (96). Osobe koje boluju od astme imaju povećan rizik za nastanak OSA-e, dok epizode apneje mogu povećati kolinergički tonus što posljedično dovodi do bronhokonstrikcije (Slika 2) (96). Prisustvo OSA-e uz astmu povezano je s duljom hospitalizacijom i potrebom za invazivnom respiratornom terapijom (92). Zajednički čimbenici rizika za nastanak astme i OSA-e su rinitis, gastroezofagealni refluks, pretlost (101) i pušenje (102).

Sama akutna hipoksemija koja se događa tijekom apneja pogoršava reaktivnost bronha (92). Izmjenjivanje hipoksije i reoksigenacije povećava nastanak ROS-a što dovodi do nastanka oksidacijskog stresa i upale te pogoršanja astme (103). Smanjenje promjera dišnih puteva kod noćne astme povezano je sa fragmentacijom spavanja, otežanim održavanjem spavanja, prekomjernim dnevnim umorom i ranojutarnjim buđenjima (104). Prepostavlja se da kortikosteroidna terapija kojom se liječi astma može dovesti do taloženja masnog tkiva u području vrata i izazvati miopatiju mišića dilatatora čime se dodatno sužava dišni put (102).



*Slika 2. Izravni učinci u dvosmjernoj interakciji astme i OSA-e (102)*

Simptomi i astme i OSA-e teži su rano ujutro ili tijekom noći te klinička slika oba poremećaja uključuje noćnu zaduhu (105) pa je dijagnoza otežana (103).

Liječenje OSA-e CPAP-om može poboljšati i kliničku sliku astme tako što smanjuje otpor u dišnim putevima i tako sprječava njihov kolaps (103). CPAP smanjuje i hipoksiju koju uzrokuje OSA (103). Liječenje OSA-e u pacijenata s težim oblikom astme može dovesti do bolje kontrole astme i poboljšati cjelokupnu kvalitetu života pacijenta (106).

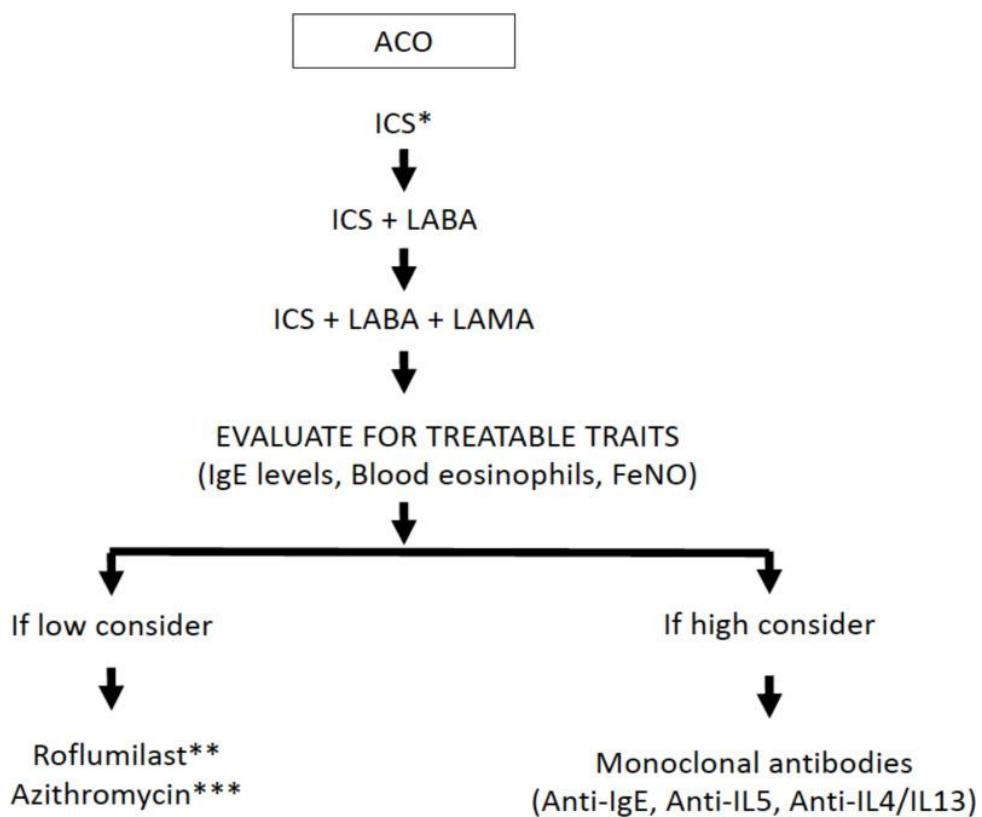
#### **1.1.4.5.1.5. KOPB i astma**

Astma i KOPB klinički su entiteti koje obilježava promjenjiva prohodnost i kronična upala dišnih puteva (107), a mogu se pojaviti istovremeno u jedne osobe što se naziva astma-KOPB preklapanje (engl. asthma-COPD overlap, ACO) (108).

Astma i KOPB dijele međusobno brojne rizične čimbenike (107), a sa starenjem im se simptomatologija preklapa (109). Simptomi u osoba koji imaju i astmu i KOPB teži su nego kad se te bolesti pojavljuju zasebno (108). Češće se javlja zviždanje i veća je proizvodnja sluzi, a povećana je i učestalost egzacerbacija (108). Upala dišnih puteva u astmi i KOPB-u vođena je drugaćijim mehanizmima (109). U astmi dominira Th2 upalni odgovor i infiltracija

eozinofilima, dok u KOPB-u upalni odgovor vode neutrofili (109). U svrhu dijagnoze ACO-a, predlaže se mjeriti razinu eozinofila u krvi u odnosu na testove plućne funkcije (110).

Trenutni pristup liječenju ACO-a ovisi o težini simptoma i koji je poremećaj izraženiji (108). Za pacijente s ACO preporučuje se terapija kombinacijom LABA-e i ICS-a, budući da monoterapija LABA-om nosi povećani rizik za smrtni ishod povezan sa astmom (108). Trostruka terapija koja uključuje ICS-e, LABA-e i LAMA-e poboljšava plućnu funkciju u astmatičara i smanjuje egzacerbacije KOPB-a zbog čega se uvodi ako su česte egzacerbacije (108). U slučaju da trostruka terapija nije dovoljna za kontrolu ACO-a, mogu se uvesti roflumilast (inhibitor fosfodiesteraze 4), montelukast, azitromicin ili monoklonalna protutijela (Slika 3)(108).



**Slika 3.** Algoritam liječenja ACO-a. ACO - engl. *asthma-COPD overlap* (astma-KOPB preklapanje), ICS - engl. *inhaled corticosteroids* (inhalačijski kortikosteroidi), LABA - engl. *long acting beta agonists* (dugodjelujući  $\beta_2$  agonisti), LAMA - engl. *long acting muscarinic antagonists* (dugodjelujući muskarinski antagonist), FeNO – engl. *fractional exhaled nitric oxide* (frakcija izdahnutog dušičnog monoksida) (108)

Astma i KOPB uz aktivno pušenje i kroničnu upalu sluznice pridonose nastanku OSA-e zbog povećanja otpora gornjeg dijela dišnog puta (111). Također smanjuju i funkciju mišića gornjeg dijela dišnog puta što pridonosi smanjenoj prohodnosti (111).

## **2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja bio je proučiti nalaze cijelonoćne PSG/PG u pacijenata s preklapajućim i alternativnim preklapajućim sindromom.

### **2.1.1. Specifični ciljevi**

Specifični ciljevi ovog istraživanja su istražiti parametre zasićenosti krvi kisikom (indeks desaturacije, najnižu i srednju zasićenost, vrijeme provedeno sa zasićenošću manjom od 90%) i težinu OSA-e iskazanu vrijednošću AHI tijekom cijelonoćne PSG/PG u oboljelih od preklapajućeg i alternativnog preklapajućeg sindroma te dobivene nalaze usporediti s nalazima pacijenata koji imaju samo OSA-u.

## **2.2. Hipoteze:**

1. Pacijenti koji osim OSA-e imaju i KOPB (tzv. preklapajući sindrom) imat će lošije nalaze cijelonoćne PSG/PG nego pacijenti koji imaju samo OSA-u, neovisno o težini OSA-e mjerene vrijednošću AHI.
2. Pacijenti koji osim OSA-e imaju i astmu (tzv. alternativni preklapajući sindrom) imat će lošije nalaze cijelonoćne PSG/PG nego pacijenti koji imaju samo OSA-u, neovisno o težini OSA-e mjerene vrijednošću AHI.
3. Pacijenti koji imaju preklapajući sindrom imat će lošije nalaze cijelonoćne PSG/PG nego pacijenti s alternativnim preklapajućim sindromom.

### **3. PACIJENTI I POSTUPCI**

### **3.1. Organizacija istraživanja**

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split.

### **3.2. Pacijenti**

U istraživanju je sudjelovalo 220 sudionika, u dobi od 18 do 90 godina. Od 220 sudionika, 22 ih je bolovalo od preklapajućeg, 80 od alternativnog preklapajućeg sindroma i šest od OSA-e, KOPB-a i astme istovremeno, dok ih je 112 bilo u kontrolnoj skupini koji su imali samo OSA-u. Muškaraca je bilo 145, a žena 75. Pacijentima je obavljena dijagnostička pretraga cjelonoćne PSG/PG u Centru za medicinu spavanja koja je zlatni standard pri dijagnosticiranju poremećaja disanja tijekom spavanja. Prilikom dolaska u Centar, pacijenti su potpisali suglasnost za dijagnostičku pretragu. Kriterij uključenja u istraživanje je dijagnoza OSA-e, odnosno preklapajućeg, odnosno alternativnog preklapajućeg sindroma za svrstavanje u ispitnu skupinu. Kontrolna skupina pacijenata formirana je odabirom pacijenata iz baze podataka Centra za medicinu spavanja. Svi su imali potvrđenu dijagnozu OSA-e te su morali odgovarati po dobi, spolu i ITM. Isključeni su bili pacijenti koji su mlađi od 18 godina ili su bili nesuradljivi.

### **3.3. Postupci**

Istraživanje je provedeno na pacijentima Centra za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split. Cjelonoćna PSG uključuje EEG, EKG, EMG, pulsnu oksimetriju, mikrofon za snimanje hrkanja te termistor za mjerjenje protoka zraka kroz nos, dok cjelonoćnu PG čini pulsna oksimetrija, mikrofon za snimanje hrkanja te termistor za mjerjenje protoka zraka kroz nos. PSG je snimana pomoću uređaja Alice 5LE i Alice 6 (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska), a za snimanje PG korišteni su uređaji PolyMesam (MAP, Martinsried, Njemačka), Embleta GOLD (ON, Kanada), SOMNOcheck2, (Weinmann, Njemačka), i Alice1Night (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska). Prije snimanja pacijentima je neinvazivno izmjerен arterijski tlak, prikupljeni su demografski i antropometrijski podatci te anamnestički podatci o dosadašnjim bolestima i lijekovima ako ih uzimaju što čini uobičajen dijagnostički algoritam Centra za medicinu spavanja Split.

Istraživanje je započelo je u travnju 2023. te je trajalo do srpnja 2023. godine.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

U svrhu izrade diplomskog rada svi podatci o pacijentima preuzeti su iz digitalne baze podataka Centra za medicinu spavanja Split, a dostupni su bili u šifriranom obliku kako bi se identitet pacijenta zaštitio.

### **3.5. Primarne mjere ishoda**

Primarne mjere ishoda su vrijednosti AHI i ODI. AHI predstavlja zbroj epizoda apneje i hipopneje tijekom spavanja podijeljen s brojem sati spavanja. Koristimo ga za opisivanje respiracijskih poremećaja tijekom spavanja. ODI je vrijednos koja pokazuje koliko puta na sat se razina kisika u krvi smanjuje od početne vrijednosti za 3 ili više % tijekom spavanja.

### **3.6. Sekundarne mjere ishoda**

Sekundarne mjere ishoda istraživanja su najniža i srednja zasićenost kisikom u krvi te vrijeme provedeno sa zasićenošću manjom od 90%.

### **3.7. Etička načela istraživanja**

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu rješenjem br. 2 181-198-03-04-22-007 4. Rad je napravljen u skladu sa Etičkim normama i smjernicama za pravilno provođenje i sigurnost sudionika u znanstvenom istraživanju, što uključuje Helsinšku deklaraciju, Kodeks medicinske etike i deontologije (NN 55/08 i 139/15), Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN 14/10, 127/10, 25/15 i 124/15), Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 100/18) te Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08). Sigurnost i anonimnost pacijenata očuvana je korištenjem šifiranih podataka.

### **3.8. Statistička obrada**

Statistička obrada podataka rađena je u programima Microsoft Excel za Windows, verzija 11.0 (Microsoft Corporation, Washington, SAD) i MedCalc za Windows, verzija 19.1.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Kategoriskske varijable prikazane su kao apsolutne i

relativne učestalosti, a kontinuirane varijable kao aritmetička sredina ± standardna devijacija. Pri statističkoj analizi koristili smo  $\chi^2$  test za ispitivanje spolne zastupljenosti i učestalosti pušenja u skupinama te jednosmjernu analizu varijance (one-way ANOVA) za sve ostale statističke raščlambe. Vrijednost  $P < 0,05$  smatrana je statistički značajnom.

## **4. REZULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo 220 sudionika, u dobi od 18 do 90 godina. Muškaraca je sveukupno bilo 141, a žena 75. Prosječna dob pacijenata je  $57,67 \pm 10,68$  godina. Tablica 1 prikazuje demografska i antropometrijska obilježja pacijenata. Skupina pacijenata s preklapajućim sindromom je starija u odnosu na pacijente s alternativnim preklapajućim sindromom ( $P=0,006$ ). Drugi parametri opisani u tablici nisu statistički značajno različiti između pojedinih skupina (Tablica 1).

**Tablica 1.** Demografska i antropometrijska obilježja pacijenata

	Kontrolna skupina N=108	Pacijenti s preklapajućim sindromom N=22	Pacijenti s alternativnim preklapajućim sindromom N=80	Pacijenti s OSA-om, KOPB-om i astmom N=6	P
Spol					
Muškarci	76 (70,37%)	16 (72,73%)	45 (56,25%)	4 (66,67%)	0,199*
Žene	32 (29,63%)	6 (27,27%)	35 (43,75%)	2 (33,33%)	
Dob (godine)	$57,67 \pm 10,68$	$62,14 \pm 9,99$	$55,23 \pm 11,56$	$67,50 \pm 4,51$	0,006 <sup>‡</sup>
Visina (cm)	$177,45 \pm 10,54$	$174,64 \pm 10,72$	$176,00 \pm 9,31$	$173,00 \pm 10,00$	0,455 <sup>†</sup>
Masa (kg)	$95,10 \pm 16,01$	$101,73 \pm 27,86$	$96,76 \pm 22,22$	$89,50 \pm 18,63$	0,490 <sup>†</sup>
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	$30,27 \pm 3,38$	$33,00 \pm 6,85$	$31,24 \pm 6,91$	$29,69 \pm 3,98$	0,140 <sup>†</sup>
Opseg vrata (cm)	$41,69 \pm 4,16$	$43,91 \pm 5,69$	$41,30 \pm 4,34$	$41,17 \pm 4,49$	0,104 <sup>†</sup>
Opseg struka (cm)	$108,00 \pm 11,81$	$116,12 \pm 19,27$	$108,66 \pm 15,72$	$109,40 \pm 14,94$	0,184 <sup>†</sup>
Opseg bokova (cm)	$110,43 \pm 8,81$	$115,73 \pm 13,39$	$113,16 \pm 13,09$	$106,60 \pm 8,96$	0,166 <sup>†</sup>
Pušenje	25 (23,15%)	9 (40,91%)	17 (21,25%)	2 (33,34%)	0,260*

OSA - opstruktcijska apneja tijekom spavanja, KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest. Podaci o spolu i pušenju su prikazani kao apsolutne i relativne učestalosti, a svi ostali podaci kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardne devijacije.

\*hi kvadrat test, <sup>†</sup>jednosmjerna ANOVA

<sup>‡</sup> Razlike između kontrolne skupine i skupine s preklapajućim sindromom te skupine s alternativnim preklapajućim sindromom i skupina s preklapajućim sindromom i skupine pacijenata sa OSA-om, KOPB-om i astmom

Između pojedinih skupina nema statistički značajnih razlika u sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku te srčanoj frekvenciji (Tablica 2).

**Tablica 2.** Prikaz sistoličkih i dijastoličkih tlakova te frekvencije rada srca po skupinama

Kontrolna skupina N=108	Pacijenti s preklapajućim sindromom N=22	Pacijenti s alternativnim preklapajućim sindromom N=80	Pacijenti s OSA-om, KOPB-om i astmom N=6	P*	
Sistolički tlak (mmHg)	133,81±17,32	133,81±21,72	134,25±19,46	140,33±14,38	0,870
Dijastolički tlak (mmHg)	82,39±11,30	85,56±16,22	84,88±12,12	84,50±14,27	0,555
HR (otkucaji/min)	73,99±9,60	79,87±12,76	75,02±10,01	81,25±7,46	0,126

OSA - opstrukcijska apneja tijekom spavanja, KOPB - kronična opstrukтивна plućna bolest, HR - frekvencija srca. Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.

\*jednosmjerna ANOVA

Pacijenti s preklapajućim sindromom imaju nižu srednju zasićenost kisikom ( $P=0,006$ ) i duže vrijeme provode sa zasićenošću ispod 90% u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P=0,008$ ). Skupina pacijenata s alternativnim preklapajućim sindromom provodi kraće vrijeme sa zasićenošću ispod 90% u odnosu na skupinu sa preklapajućim sindromom ( $P=0,008$ ). AHI, ODI i najniža zasićenost kisikom nisu statistički značajno različite između pojedinih skupina (Tablica 3).

**Tablica 3.** Nalazi polisomnografije/poligrafije

	Kontrolna skupina N=108	Pacijenti s preklapajućim sindromom N=22	Pacijenti s alternativnim preklapajućim sindromom N=80	Pacijenti s OSA-om, KOPB-om i astmom N=6	P*
AHI	28,24±19,13	36,38±26,98	30,47±26,36	24,90±21,42	0,464
ODI	24,38±19,76	34,20±28,38	28,50±29,29	24,53±18,57	0,330
Srednja zasićenost kisikom (%)	93,95±2,46	91,88±3,92	93,06±3,63	90,80±4,96	0,006†
Najniža zasićenost kisikom (%)	79,79±10,26	75,18±13,23	78,34±13,20	71,67±16,61	0,179
Vrijeme zasićenosti ispod 90% (min)	41,97±82,07	157,57±170,66	59,89±102,32	106,08±209,56	0,008‡

OSA - opstrukcijska apneja tijekom spavanja, KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest, AHI - apneja/hipopneja indeks, ODI – desaturacijski indeks. Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.

\*jednosmjerna ANOVA

†Razlike između kontrolne skupine i skupine s preklapajućim sindromom

‡Razlike između kontrolne skupine i skupine s preklapajućim sindromom te skupine s preklapajućim sindromom i alternativnim preklapajućim sindromom

Ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih skupina s obzirom na ukupno vrijeme spavanja, učinkovitost spavanja te udjele pojedinih stadija spavanja (Tablica 4).

**Tablica 4.** Kvaliteta spavanja i dnevna pospanost

	Kontrolna skupina N=108	Pacijenti s preklapajućim sindromom N=22	Pacijenti s alternativnim preklapajućim sindromom N=80	Pacijenti s OSA-om, KOPB-om i astmom N=6	P*
ESS	7,63±4,67	8,36±5,32	7,14±4,64	10,17±6,74	0,388
Ukupno vrijeme spavanja (min)	375,12±52,31	367,63±57,38	379,76±58,89	411,33±20,13	0,672
Učinkovitost spavanja	76,83±11,02	73,35±9,65	75,94±12,35	79,80±6,46	0,812
Stadij (%)					
1	3,85±3,91	6,28±3,75	3,69±3,87	7,07±5,04	0,184
2	71,36±9,70	73,30±15,25	72,55±12,32	69,37±16,42	0,912
3	10,26±7,60	6,84±10,20	9,81±9,98	8,77±7,65	0,790
REM	14,91±6,22	18,51±9,91	13,93±7,90	14,80±6,15	0,431

OSA - opstrukcijska apneja tijekom spavanja, KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest, ESS - Epworthova ljestvica pospanosti, REM - spavanje s brzim pokretima očiju. Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.

\*jednosmjerna ANOVA

Ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih skupina u učestalosti respiracijskih i spontanih buđenja i mikrobuđenja (Tablica 5).

**Tablica 5.** Razlozi buđenja i mikrobuđenja

Kontrolna skupina N=108	Pacijenti s preklapajućim sindromom N=22	Pacijenti s alternativnim preklapajućim sindromom N=80	Pacijenti s OSA-om, KOPB-om i astmom N=6	P*
<b>Respiracijski buđenja</b>				
indeks buđenja	10,53±11,75	13,94±14,98	11,51±15,73	1,23±1,12
<b>Indeks buđenja</b>				
spontanog buđenja	5,50±7,35	4,59±4,56	3,32±3,01	6,37±10,68

OSA - opstrukcijska apneja tijekom spavanja, KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest. Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.

\*jednosmjerna ANOVA

## **5. RASPRAVA**

OSA je visokoprevalentna bolest opće populacije koju prate brojni komorbiditeti (63). Budući da se OSA često javlja u bolesnika sa KOPB-om ili astmom (63), cilj našeg istraživanja bio je proučiti nalaze cijelonoćne PSG/PG u pacijenata s preklapajućim i alternativnim preklapajućim sindromom te istražiti parametre zasićenosti krvi kisikom kao što su indeks desaturacije, najniža i srednja zasićenost te vrijeme sa zasićenošću manjom od 90% i težinu OSA-e iskazanu AHI indeksom. Nadalje, dobivene nalaze željeli smo usporediti s nalazima pacijenata koji imaju samo OSA-u. Naši rezultati pokazali su da je skupina pacijenata s preklapajućim sindromom starija je u odnosu na pacijente s alternativnim preklapajućim sindromom. Skupina pacijenata koji boluju od alternativnog preklapajućeg sindroma mlađa je i od skupine koja istovremeno boluje od OSA-e, KOPB-a i astme. U usporedbi s tim, Ioachimescu i sur. nisu zamjetili značajnu razliku u dobi pacijenata u skupinama pacijenata sa OSA-om, preklapajućim i alternativnim preklapajućim sindromom te u skupini pacijenata sa OSA-om, KOPB-om i astmom astmom (92). Međutim, njihova studija je uključivala kohortno praćenje 4980 veterana, većinom muškaraca astmom (92), što razlikuje istraživanje od našeg.

U ovom istraživanju skupine pacijenata međusobno se nisu značajno razlikovale po težini OSA-e mjerene AHI-jem. Ipak, pacijenti s preklapajućim sindromom imali su nižu srednju zasićenost kisikom i duže vrijeme su provodili sa zasićenošću ispod 90% u odnosu na kontrolnu skupinu. Rizzi i sur. usporedili su skupinu pacijenata sa OSA-om sa skupinom pacijenata koja boluje od preklapajućeg sindroma i uvidjeli da skupina pacijenata sa preklapajućim sindromom ima statistički značajnu nižu srednju saturaciju kisikom u odnosu na skupinu pacijenata sa OSA-om, dok je AHI bio veći u skupini pacijenata sa OSA-om (112). Smatra se da su potencijalni mehanizmi izraženije desaturacije u pacijenata s KOPB-om alveolarna hipoventilacija, smanjena usklađenost ventilacije i perfuzije pluća te smanjen volumen pluća na kraju izdisaja (99). Skupina pacijenata s alternativnim preklapajućim sindromom provodi kraće vrijeme sa zasićenošću ispod 90% u odnosu na skupinu sa preklapajućim sindromom što djelomično potvrđuje hipotezu da pacijenti sa preklapajućim sindromom imaju lošije nalaze PSG/PG u odnosu na pacijente sa alternativnim preklapajućim sindromom. Poput našeg istraživanja Sundom i sur. nisu zapazili razlike u AHI-ju i ODI-ju između skupina samo sa OSA-om i alternativnim preklapajućim sindromom, kao ni u vremenu spavanja provedenom sa zasićenošću ispod 90% (113). Astma na OSA-u djeluje putem brojnih čimbenika poput mehaničkih, npr. povećan otpor dišnih puteva u REM stadiju te putem kortikosteroida koji se koriste u liječenju što uzrokuje miopatiju dišnih puteva i taloženje masti (114).

Parametri kvalitete spavanja i dnevne pospanosti nisu se statistički značajno razlikovali među pojedinim skupinama pacijenata. Međutim, Orr i sur. pokazali su da skupina pacijenata sa preklapajućim sindromom ima statistički značajnu nižu učinkovitost spavanja u odnosu na skupinu pacijenata koji boluju samo od OSA-e (115). Smatra se da smanjenu učinkovitost spavanja u pacijenata s preklapajućim sindromom uzrokuje hiperinflacija pluća zbog koje je, osobito u ležećem položju pri spavanju, povećan rad disanja (116). Shrestha i sur. uvidjeli su da pacijenti s OSA-om imaju veći AHI u odnosu na pacijente s alternativnim preklapajućim sindromom, no nižu subjektivnu dnevnu pospanost mpreenu Epworthovom ljestvicom pospanosti (114). Povećan AHI u skupini sa OSA-om pripisuju većem udjelu muškog spola i pacijenata starije životne dobi u toj skupini (114).

Naše je istraživanje imalo nekoliko ograničenja. Istraživanje je retrospektivno i pacijenti nisu dugoročno praćeni. Pojedine skupine su se znatno razlikovale po broju pacijenata, primjerice skupina s alternativnim preklapajućim sindromom imala je 80 pacijenata dok je skupina pacijenata oboljelih istovremeno od OSA-e, KOPB-a i astme imala tek šest pacijenta. Također, za skupinu s preklapajućim sindromom nismo imali podatke o vrsti KOPB-a koji su pacijeti imali. To otvara potrebu za istraživanjem na većem broju pacijenata, uz uzimanje u obzir vrste KOPB-a te uključivanje više pacijenata koji istovremeno boluju od OSA-e, KOPB-a i astme. Tijekom istraživanja nismo radili razliku između dobro kontroliranih i slabije kontroliranih respiratornih poremećaja i koliki utjecaj kontrola bolesti ima na npr. zasićenost kisikom tijekom spavanja.

## **6. ZAKLJUČI**

Istraživanje ima sljedeće zaključke:

1. Pacijenti s preklapajućim sindromom imaju nižu srednju zasićenost kisikom i duže vrijeme provode sa zasićenošću ispod 90% u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Nema razlike između kontrolne skupine i skupine pacijenata koji boluju od alternativnog preklapajućeg sindrom s obzirom na provedeno vrijeme sa zasićenošću ispod 90%.
3. Promatrane skupine pacijenata ne razlikuju se značajno po težini OSA-e mjerene AHI-jem.
4. Nalaz PSG/PG-a gori je u skupini pacijenata s preklapajućim sindromom nego u skupini pacijenata sa alternativnim preklapajućim sindromom.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, White L. Neuroznanost. 5. Medicinska naklada; 2016. 625-45. str.
- Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *J Biol Rhythms*. 2006;21(6):482–93.
- Mason GM, Lokhandwala S, Riggins T, Spencer RMC. Sleep and human cognitive development. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101472.
- Sejbuk M, Mirończuk-Chodakowska I, Witkowska AM. Sleep Quality: A Narrative Review on Nutrition, Stimulants, and Physical Activity as Important Factors. *Nutrients*. 2022;14(9):1912.
- Smith PC, Mong JA. Neuroendocrine Control of Sleep. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019;43:353–78.
- Andrillon T, Nir Y, Staba RJ, Ferrarelli F, Cirelli C, Tononi G i sur. Sleep Spindles in Humans: Insights from Intracranial EEG and Unit Recordings. *J Neurosci*. 2011;31(49):17821–34.
- Gandhi MH, Emmady PD. Physiology, K Complex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 27. lipnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557469/>
- Hutchison IC, Rathore S. The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Front Psychol*. 2015;6:1439.
- Cowdin N, Kobayashi I, Mellman TA. Theta frequency activity during rapid eye movement (REM) sleep is greater in people with resilience versus PTSD. *Exp Brain Res*. 2014;232(5):1479–85.
- Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC. What is REM sleep? *Curr Biol CB*. 2020;30(1):R38–49.
- Szűcs A, Mutti C, Papp A, Halász P, Parrino L. REM sleep, REM parasomnias, REM sleep behaviour disorder. *Clin Neurosci* [Internet]. 2022 [citirano 27. lipnja 2023.]; Dostupno na: <https://elitmed.hu/en/publications/clinical-neuroscience/rem-sleep-rem-parasomnias-rem-sleep-behaviour-disorder>
- Barbato G. REM Sleep: An Unknown Indicator of Sleep Quality. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):12976.
- Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2016;29(1):5–9.
- Telias I, Wilcox ME. Sleep and Circadian Rhythm in Critical Illness. *Crit Care*. 2019;23:82.
- Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10):3480.

16. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):53–74.
17. Radwan B, Yanez Touzet A, Hammami S, Chaudhury D. Prolonged Exposure to Social Stress Impairs Homeostatic Sleep Regulation. *Front Neurosci*. 2021;15:633955.
18. Martin SC, Monroe SK, Diering GH. Homer1a and mGluR1/5 Signaling in Homeostatic Sleep Drive and Output. *Yale J Biol Med*. 2019;92(1):93–101.
19. Taillard J, Gronfier C, Bioulac S, Philip P, Sagaspe P. Sleep in Normal Aging, Homeostatic and Circadian Regulation and Vulnerability to Sleep Deprivation. *Brain Sci*. 2021;11(8):1003.
20. Penzel T, Pevernagie D, Bassetti C, Peigneux P, Paunio T, McNicholas WT, et al. Sleep medicine catalogue of knowledge and skills – Revision. *J Sleep Res*. 2021;30(3):e13394.
21. McNicholas WT. Sleep medicine in Europe: 50 years of evolution. *Breathe*. 2022;18(3):220206.
22. Patil SP. What Every Clinician Should Know About Polysomnography. *Respir Care*. 2010;55(9):1179–95.
23. Kukwa W, Migacz E, Lis T, Ishman SL. The effect of in-lab polysomnography and home sleep polygraphy on sleep position. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2021;25(1):251–5.
24. Huang H, Zhang J, Zhu L, Tang J, Lin G, Kong W i sur. EEG-Based Sleep Staging Analysis with Functional Connectivity. *Sensors*. 2021;21(6):1988.
25. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA J Am Med Assoc*. 2013;309(7):706–16.
26. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2007;3(5 Suppl):S7–10.
27. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019;116(1):68–75.
28. Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol Rev*. 2021;101(3):995–1046.
29. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG i sur. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700.
30. Dopheide JA. Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(4 Suppl):S76–S84
31. Longstreh W, Ton TGN, Koepsell T, Gersuk VH, Hendrickson A, Velde S. Prevalence of Narcolepsy in King Count, Washington, USA. *Sleep Med*. 2009;10(4):422–6.
32. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(2):83–93.

33. Mavanji V, Pomonis B, Kotz CM. Orexin, serotonin, and energy balance. *Wires Mech Dis.* 2022;14(1):e1536.
34. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(12):959–69.
35. Zergham AS, Chauhan Z. Somnambulism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 27. lipnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559001/>
36. Arnulf I. Sleepwalking. *Curr Biol.* 2018;28(22):R1288–9.
37. Harris M, Grunstein RR. Treatments for somnambulism in adults: assessing the evidence. *Sleep Med Rev.* 2009;13(4):295–7.
38. Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med.* 2016;16(4):379–82.
39. Didato G, Di Giacomo R, Rosa GJ, Dominese A, de Curtis M, Lanteri P. Restless Legs Syndrome across the Lifespan: Symptoms, Pathophysiology, Management and Daily Life Impact of the Different Patterns of Disease Presentation. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3658.
40. Gossard TR, Trott LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):140–55.
41. Lv Q, Wang X, Asakawa T, Wang XP. Pharmacologic Treatment of Restless Legs Syndrome. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(3):372–82.
42. West SD, Turnbull C. Obstructive sleep apnoea. *Eye.* 2018;32(5):889–903.
43. Singh P, Bonitati A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome - A Review for Primary Care Physicians and Pulmonologists. *R I Med J* 2013. 2021;104(7):10–3.
44. Geer JH, Hilbert J. Gender Issues in Obstructive Sleep Apnea. *Yale J Biol Med.* 2021;94(3):487–96.
45. Martinez-Garcia MA. Multidimensional approach to obstructive sleep apnea. *Pulmonology.* 2022;28(3):158–60.
46. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154):190030.
47. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, de Vincentiis M i sur. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18):3235.
48. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383(9918):736–47.
49. Adekolu O, Zinchuk A. Sleep Deficiency in Obstructive Sleep Apnea. *Clin Chest Med.* 2022;43(2):353–71.

50. Silverberg DS, Iaina A, Oksenberg A. Treating Obstructive Sleep Apnea Improves Essential Hypertension and Quality of Life. *Am Fam Physician*. 2002;65(2):229–37.
51. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2017;189(48):E1481–8.
52. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *CHEST*. 2016;149(3):631–8.
53. Zheng Z, Zhang Y, Chen M, Chen X, Li C, Wang C, i sur. Application value of joint STOP-Bang questionnaire and Epworth Sleepiness Scale in screening for obstructive sleep apnea. *Front Public Health*. 2022;10:950585.
54. O'Brien LM, Levine RS, Dunietz GL. The Berlin Questionnaire in pregnancy predominantly identifies obesity. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2021;17(8):1553–61.
55. Medical Advisory Secretariat. Polysomnography in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006;6(13):1–38.
56. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7–12.
57. Varghese L, Rebekah G, N P, Oliver A, Kurien R. Oxygen desaturation index as alternative parameter in screening patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Sci*. 2022;15(Spec 1):224–8.
58. Chiner E, Cánovas C, Molina V, Sancho-Chust JN, Vañes S, Pastor E i sur. Home Respiratory Polygraphy is Useful in the Diagnosis of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(7):2067.
59. Andrade FMD, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):457–64.
60. Batool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols DA i sur. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res*. 2016;25(6):731.
61. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*. 2016;94(5):355–60.
62. Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AF da S, Duarte C, Freitas GS. Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(2):145–50.
63. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8.
64. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N i sur. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56–67.

65. Brown J, Yazdi F, Jodari-Karimi M, Owen JG, Reisin E. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Updates to a Critical Relationship. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(6):173–84.
66. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):991–7.
67. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes. *Chest.* 2017;152(5):1070–86.
68. Raherison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):213–21.
69. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology.* 2015;20(8):1160–71.
70. Kim V, Criner GJ. Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):228–37.
71. Lin CR, Bahmed K, Kosmider B. Impaired Alveolar Re-Epithelialization in Pulmonary Emphysema. *Cells.* 2022;11(13):2055.
72. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson R. Davidson's Principles and Practice of Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences; 2018. str. 545-628.
73. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology.* 2016;21(1):14–23.
74. Guo P, Li R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:1565–75.
75. Sandelowsky H, Weinreich UM, Aarli BB, Sundh J, Høines K, Stratelis G i sur. COPD – do the right thing. *BMC Fam Pract.* 2021;22:244.
76. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW i sur. Acute exacerbation of COPD. *Respirol Carlton Vic.* 2016;21(7):1152–65.
77. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med [Internet].* 2020 May 1 [citirano 27. lipnja 2023.];166. Dostupno na: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30078-0/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30078-0/fulltext)
78. Zeng Y, Jiang F, Chen Y, Chen P, Cai S. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2013–23.
79. Branson RD. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care.* 2018;63(6):734–48.
80. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA i sur. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 2021;26(6):532–51.

81. Rehman A, Amin F, Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2018;68(12):1823–7.
82. Patel SJ, Teach SJ. *Asthma. Pediatr Rev.* 2019;40(11):549–67.
83. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med.* 2019;149:16–22.
84. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210067.
85. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2412.
86. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances [Internet]. [citirano 27. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16250>
87. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 20218;184(6):1469–85.
88. Lommatsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Dtsch Ärztebl Int.* 2020;117(25):434–44.
89. Lu KD, Forno E. Exercise and Lifestyle Changes in Pediatric Asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(1):103–11.
90. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [citirano 27. lipnja 2023.]. 2022 GINA Main Report. Dostupno na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
91. Laghi F, Owens RL. COPD+OSA: can two bad things be good for you? *Thorax.* 2017;72(3):204–5.
92. Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, Howard M, Warnock MV. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2020;16(2):267–77.
93. Clímaco DCS, Lustosa TC, Silva MV de FP, Lins-Filho OL, Rodrigues VK, de Oliveira-Neto L de AP i sur. Sleep quality in COPD patients: correlation with disease severity and health status. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210340.
94. Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. The Overlap Syndrome. *Cureus.* 2018;10(10):e3453.
95. Arvan W, Bird K. COPD and Sleep Apnea Overlap. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 27. lipnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589658/>
96. Locke BW, Lee JJ, Sundar KM. OSA and Chronic Respiratory Disease: Mechanisms and Epidemiology. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5473.

97. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190064.
98. Zhang XL, Gao B, Han T, Xiang BY, Liu X. Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Function Impairment in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1813–22.
99. Owens RL, Malhotra A. Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome. *Respir Care*. 2010;55(10):1333–46.
100. Sterling KL, Pépin JL, Linde-Zwirble W, Chen J, Benjafield AV, Cistulli PA i sur. Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(2):197–205.
101. Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap: What Has the Evidence Taught Us? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1345–57.
102. Abdul Razak MR, Chirakalwasan N. Obstructive sleep apnea and asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(4):265–71.
103. Qiao YX, Xiao Y. Asthma and Obstructive Sleep Apnea. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(20):2798–804.
104. Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A, Cruz ÁA. Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2013;39(5):604–12.
105. Trivedi M, Mallah ME, Bailey E, Kremer T, Rhein LM. Pediatric Obstructive Sleep Apnea and Asthma: Clinical Implications. *Pediatr Ann*. 2017;46(9):e332–5.
106. Ragnoli B, Pochetti P, Raie A, Malerba M. Interrelationship Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Severe Asthma: From Endo-Phenotype to Clinical Aspects. *Front Med*. 2021;8:640636.
107. Dey S, Eapen MS, Chia C, Gaikwad AV, Wark PAB, Sohal SS. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2022;322(1):L64–83.
108. Mekov E, Nuñez A, Sin DD, Ichinose M, Rhee CK, Maselli DJ i sur. Update on Asthma–COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1783–99.
109. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1241–9.
110. Roman-Rodriguez M, Kaplan A. GOLD 2021 Strategy Report: Implications for Asthma–COPD Overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1709–15.
111. Owens RL, Macrea MM, Teodorescu M. The overlaps of asthma or COPD with OSA: A focused review. *Respirology*. 2017;22(6):1073–83.

112. Rizzi M, Palma P, Andreoli A, Greco M, Bamberg M, Antivalle M i sur. Prevalence and clinical feature of the “overlap syndrome”, obstructive sleep apnea (OSA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in OSA population. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 1997;2(3):68–72.
113. Sundbom F, Janson C, Malinovschi A, Lindberg E. Effects of Coexisting Asthma and Obstructive Sleep Apnea on Sleep Architecture, Oxygen Saturation, and Systemic Inflammation in Women. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2018;14(2):253–9.
114. Shrestha B, Mukhtar O, Kandel S, Bhatrai B, Dattar P, Amgai B i sur. Polysomnographic variables in Alternate overlap syndrome: data from sleep heart health study. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(2):108–12.
115. Orr JE, Schmickl CN, Edwards BA, DeYoung PN, Brenna R, Sun XS i sur. Pathogenesis of obstructive sleep apnea in individuals with the COPD + OSA Overlap syndrome versus OSA alone. *Physiol Rep.* 2020;8(3):e14371.
116. Kwon JS, Wolfe LF, Lu BS, Kalhan R. Hyperinflation is associated with lower sleep efficiency in COPD with co-existent obstructive sleep apnea. *COPD.* 2009;6(6):441–5.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Ciljevi ovog istraživanja bili su proučiti nalaze cijelonoćne polisomnografije/poligrafije (PSG/PG) u pacijenata s preklapajućim i alternativnim preklapajućim sindromom te istražiti parametre zasićenosti krvi kisikom (indeks desaturacije, najnižu i srednju zasićenost, vrijeme provedeno sa zasićenošću manjom od 90%) i težinu OSA-e iskazanu vrijednošću AHI te dobivene nalaze usporediti s nalazima pacijenata koji imaju samo OSA-u.

**Pacijenti i postupci:** Istraživanje je uključivalo 220 pacijenata, u dobi od 18 do 90 godina. Muškaraca je bilo 145, a žena 75. Od 220 sudionika, 22 ih je bolovalo od preklapajućeg, 80 od alternativnog preklapajućeg sindroma i šest od OSA-e, KOPB-a i astme istovremeno, dok ih je 112 bilo u kontrolnoj skupini koji su imali samo OSA-u. Pacijentima je obavljena dijagnostička pretraga cijelonoćne PGS/PG u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split. Prije snimanja pacijentima je neinvazivno izmjerena arterijski tlak, prikupljeni su demografski i antropometrijski podaci te anamnastički podaci o dosadašnjim bolestima i lijekovima ako ih uzimaju što čini dijagnostički algoritam Centra za medicinu spavanja Split. Svi podaci pacijenata bili su arhivirani u anonimiziranom obliku u digitalnom arhivu Centra za medicinu spavanja. Istraživanje je započelo je u travnju 2023. te je trajalo do srpnja 2023. godine.

**Rezultati:** Od promatranih skupina, pacijenti s preklapajućim sindromom ( $N=22$ , 10%) bili su stariji ( $62,14\pm9,99$  godina) u odnosu na pacijente s alternativnim preklapajućim sindromom ( $N=80$ , 36,36%) ( $55,23\pm11,56$  godina,  $P=0,006$ ). Oni su bili mlađi i od skupine koja istovremeno boluje od OSA-e, KOPB-a i astme ( $N=6$ , 2,73%) ( $67,50\pm4,51$  godina,  $P=0,006$ ). Pacijenti s preklapajućim sindromom imali su nižu srednju zasićenost kisikom ( $91,88\pm3,92\%$ ,  $P=0,006$ ) i duže vrijeme su tijekom spavanja proveli sa zasićenošću krvi kisikom ispod 90% ( $157,57\pm170,66$  min) u odnosu na kontrolnu skupinu ( $N=108$ , 49,09%) ( $93,95\pm2,46\%$ ,  $41,97\pm82,07$  min,  $P=0,008$ ). Skupina ispitanika s alternativnim preklapajućim sindromom provela je tijekom spavanja kraće vrijeme sa zasićenošću krvi kisikom ispod 90% ( $59,89\pm102,32$  min) u odnosu na skupinu sa preklapajućim sindromom ( $P=0,008$ ). AHI, ODI i najniža zasićenost kisikom nisu se statistički značajno razlikovale između pojedinih skupina.

**Zaključak:** Pacijenti s preklapajućim sindromom imali su nižu zasićenost kisikom i tijekom spavanja duže vrijeme proveli su sa zasićenošću krvi kisikom ispod 90% u odnosu na kontrolnu skupinu. Nadalji ti pacijenti imali su lošiji nalaz PSG/PS u odnosu na skupinu pacijenata s alternativnim preklapajućim sindromom.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Findings of full-night polysomnography/polygraphy in overlap and alternative overlap syndrome

**Objectives:** The objectives of this study were to study the findings of full-night polysomnography/polygraphy (PSG/PG) in patients with overlap and alternative overlap syndromes and to investigate parameters of blood oxygen saturation (desaturation index, lowest and mean saturation, time spent with saturation less than 90%) and severity of OSA expressed by the AHI index, and to compare the obtained findings with the findings of patients who only have OSA.

**Patients and methods:** The research included 220 patients, aged 18 to 90 years. There were 145 men and 75 women. Of the 220 patients, 22 suffered from overlap, 80 from alternative overlap syndrome and six from OSA, COPD and asthma simultaneously, while 112 of them were in the control group who only had OSA. Full-night PSG/PG was performed on the patients at the Sleep Medicine Center of the University of Split School of Medicine and KBC Split. Before PSG/PG, patients' arterial pressure was measured non-invasively, and demographic, anthropometric data and medical history were taken, which makes up the diagnostic algorithm of the Sleep Medicine Center. All patient data were archived in an anonymized form in the digital archive. The research began in April 2023 and lasted until July 2023.

**Results:** Of the observed groups, patients with overlap syndrome ( $N=22$ , 10%) were older ( $62,14\pm9,99$  years) compared to patients with alternative overlap syndrome ( $N=80$ , 36.36%) ( $55,23\pm11,56$  years,  $P=0.006$ ). They were also younger than the group suffering from OSA, COPD and asthma ( $N=6$ , 2.73%) ( $67,50\pm4,51$  years,  $P=0.006$ ). Patients with overlap syndrome had lower mean oxygen saturation ( $91,88\pm3,92\%$ ,  $P=0.006$ ) and spent longer time with saturation below 90% ( $157,57\pm170,66$  min) compared to the control group ( $N=108$ , 49.09%) ( $93,95\pm2,46\%$ ,  $41,97\pm82,07$  min,  $P=0.008$ ). The group of patients with alternative overlap syndrome spent a shorter time saturated below 90% compared to the group with overlap syndrome ( $59,89\pm102,32$  min,  $P=0.008$ ). AHI, ODI and lowest oxygen saturation were not statistically significantly different between the groups.

**Conclusion:** Patients with overlap syndrome had lower oxygen saturation and spent a longer time with saturation below 90% compared to the control group. They had worse PSG/PG results compared to the group of patients with alternative overlap syndrome.

