

# Izvještavanje o spolu u randomiziranim kontroliranim pokusima za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja

---

Ivanišević, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:778322>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Ivanišević**

**IZVJEŠTAVANJE O SPOLU U RANDOMIZIRANIM KONTROLIRANIM  
POKUSIMA ZA LIJEČENJE OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM SPAVANJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Ivanišević**

**IZVJEŠTAVANJE O SPOLU U RANDOMIZIRANIM KONTROLIRANIM  
POKUSIMA ZA LIJEČENJE OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM SPAVANJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Opstrukijska apneja tijekom spavanja.....	2
1.1.1. Definicija.....	2
1.1.2. Epidemiologija.....	2
1.1.3. Rizični čimbenici.....	3
1.1.4. Komorbiditeti.....	5
1.1.5. Patofiziologija i komplikacije.....	5
1.1.6. Klinička slika.....	9
1.1.7. Dijagnoza.....	10
1.1.8. Liječenje.....	15
1.2. Medicina utemeljena na dokazima.....	19
1.2.1. Hijerarhija dokaza u medicini.....	19
1.2.2. Randomizirani kontrolirani klinički pokus.....	21
1.2.3. Sustavni pregled.....	24
1.3. Izvještavanje o spolu u randomiziranim kontroliranim pokusima.....	26
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	29
3. MATERIJALI I METODE.....	31
3.1. Ustroj istraživanja.....	32
3.2. Strategija pretraživanja.....	32
3.3. Kriteriji uključenja i isključenja.....	32
3.4. Ekstrakcija podataka.....	32
3.5. Statistički postupci.....	33
4. REZULTATI.....	34
5. RASPRAVA.....	46
6. ZAKLJUČCI.....	50
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	52

8. SAŽETAK .....	61
9. SUMMARY .....	63
10. ŽIVOTOPIS.....	66

*Zahvaljujem se svom mentoru izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću na posvećenom vremenu, stručnom vodstvu i prenesenom znanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Hvala svim dragim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane.*

*Najveća hvala mojim roditeljima, bratu, sestri i Frani na bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju i podršci.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

### 1.1.1. Definicija

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea* - OSA) najčešći je poremećaj disanja tijekom spavanja, karakteriziran ponavljajućim epizodama djelomičnog ili potpunog kolapsa gornjeg dišnog puta uz prisutnu aktivaciju dišne muskulature. Kolaps gornjeg dišnog puta rezultira smanjenim (hipopneja) ili odsutnim (apneja) protokom zraka koji traje najmanje 10 sekundi i povezan je s kortikalnim uzbuđenjem (engl. *cortical arousal*) ili s padom saturacije krvi kisikom od 3% ili više (1, 2). Može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, stoga se dijeli na OSA-u u odraslih i na pedijatrijsku OSA-u (3).

Poremećaji disanja tijekom spavanja (engl. *sleep-related breathing disorders*) predstavljaju heterogenu skupinu bolesti koja obuhvaća 17 poremećaja svrstanih u 4 osnovne skupine bolesti: opstruktivska apneja tijekom spavanja, centralna apneja tijekom spavanja, hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja i hipoksemijski poremećaji tijekom spavanja. Mehanizam nastanka ovih bolesti je poremećaj u gornjim dišnim putevima i/ili poremećaj u respiracijskoj kontroli u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Zajedničke karakteristike svih navedenih poremećaja su poremećena struktura spavanja, nepravilna respiracija i izmjena plinova tijekom spavanja (3).

### 1.1.2. Epidemiologija

Prisutnost i ozbiljnost OSA-e obično se kvantificira apneja-hipopneja indeksom (AHI), definiranim kao zbroj apneja i hipopneja po satu spavanja (ili po satu vremena snimanja za kućne testove). Prevalencija OSA-e varira ovisno o definiciji hipopneje (4). Prema definiciji koja zahtijeva smanjenje saturacije krvi kisikom za 4% da bi se definirala hipopneja, kohortna studija spavanja provedena u Wisconsinu (engl. *Wisconsin Sleep Study Cohort*) procijenila je da 17,4% žena i 33,9% muškaraca u SAD-u u dobi od 30 do 70 godina ima najmanje blagu OSA-u, dok je 5,6% žena i 13,0% muškaraca imalo umjerenu ili tešku OSA-u (5). Studija iz 2015. u Švicarskoj izvijestila je da 50% muškaraca i 23% žena ima barem umjerenu OSA-u, dok je *Sleep Heart Health* studija iz 2002. godine izvijestila da 24% muškaraca i 9% žena ima najmanje blagu OSA-u (6, 7). Prevalencija OSA-e povećala se za oko 30% između 1990. i 2010. godine, s apsolutnim porastom od 4,2% u žena i 7,5% u muškaraca (5).

Prevalencija OSA-e raste s godinama i približno je dva puta češća u muškaraca nego u žena. OSA je povezana s prekomjernom tjelesnom masom i pretiilošću te prevalencija u osoba u dobi od 30 do 49 godina s indeksom tjelesne mase (ITM) manjim od 25 kg/m<sup>2</sup> iznosi 7% u



muškaraca i 1,4% u žena, u usporedbi s 44,6% u muškaraca i 13,5% u žena s ITM od 30 kg/m<sup>2</sup> do 39,9 kg/m<sup>2</sup>. Povezanost OSA-e s pretilošću i muškim spolom smanjuje se s godinama (4, 5).

U SAD-u prevalencija OSA-a iznosi približno 26,6% muškaraca i 8,7% žena u dobi od 30 do 49 godina i otprilike 43,2% muškaraca i 27,8% žena u dobi od 50 do 70 godina. Procjenjuje se da je prevalencija slična i u drugim visokorazvijenim zemljama (5). U velikog dijela bolesnika OSA je unatoč visokoj prevalenciji neprepoznata i procjenjuje se da je u SAD-u 93% žena i 82% muškaraca nedijagnosticirano (8).

Procjena prevalencije OSA-e ovisi o dijagnostičkim kriterijima, dobi, rasi, etničkoj pripadnosti te ostalim rizičnim čimbenicima promatrane populacije. Postoji potreba za standardizacijom kriterija za dijagnozu OSA-e, ne samo zbog procjene težine bolesti u pojedinca, već zbog poboljšanja kvalitete u istraživanjima i zbog odlučivanja o terapiji na osnovi polisomnografske dijagnostike (2).

### **1.1.3. Rizični čimbenici**

Rizični čimbenici za OSA-u mogu se podijeliti na nepromjenjive i promjenjive. Nepromjenjivi rizični čimbenici su muški spol, dob i rasa. Genetska predispozicija (pozitivna obiteljska anamneza na OSA-u), kraniofacijalne i mekotkivne anatomske varijacije koje su uzrok suženja gornjih dišnih puteva, također nose povećani rizik za OSA-u. Promjenjivi rizični čimbenici su oni na koje možemo utjecati, a to su: debljina (pogotovo debljina gornjeg dijela tijela), uzimanje lijekova i supstancija koji uzrokuju relaksaciju gornjih dišnih puteva (opijati, benzodiazepini, alkohol), pušenje, endokrini poremećaji (hipotiroidizam, dijabetes, akromegalija, sindrom policističnih jajnika), hipertrofija tonzila, nazalna kongestija i opstrukcije različite etiologije. Dodatni rizični čimbenici koje vrijedi spomenuti su Marfanov sindrom, cerebrovaskularne bolesti, izostanak fiziološkog pada arterijskog krvnog tlaka noću (engl. *non-dipping pattern*), hipertenzija, terminalna faza bubrežnog zatajenja, zatajenje srca, kronična opstruktivna plućna bolest, razni neurološki poremećaji, menopauza, postmenopauza i trudnoća (9-11).

Rizik za OSA-u linearno se povećava s dobi, sve do šestog desetljeća života, a prevalencija bolesti doseže plato između 60 i 65 godina starosti (12, 13). Rizik koji raste sa starenjem može biti povezan sa smanjenjem udjela sporovalnog (dubokog) spavanja u starijoj dobi, koji djeluje protektivno na poremećaje disanja tijekom spavanja i na kolapsibilnost gornjih dišnih puteva (10). OSA je dva puta češća u osoba muškog spola. Navedena se razlika

među spolovima smanjuje u starijoj životnoj dobi, što se podudara s nastupom postmenopausalnog razdoblja u žena. Budući da se razina spolnih hormona dramatično mijenja s menarhom, trudnoćom i menopauzom, vjerojatno je da se tim izmjenama povećava rizik od OSA-e (11).

Rasa i etničko podrijetlo, kao i kraniofacijalne anatomske varijacije (mikrognatija, retrognatija, makroglosija, široka baza lubanje) te poremećaji strukture gornjih dišnih puteva, značajni su nepromjenjivi rizični čimbenici koji dolaze do izražaja u određenim etničkim područjima poput istočne Azije (14). Azijati unatoč nižoj učestalosti prekomjerne tjelesne mase i pretilosti imaju sličnu prevalenciju i teži oblik OSA-e u usporedbi sa bijelom rasom (14, 15). Studija *Sleep Heart Health* otkrila je lagano povećan rizik od umjerene do teške OSA-e u crnaca (20%) i američkih Indijanaca (23%) u usporedbi s bijelcima (17%) (7). Također, postoji studija koja izvještava o većoj prevalenciji OSA-e u mladih crnaca ( $\leq 25$  godina) u usporedbi s bijelcima, iako druga studija nije otkrila razlike utemeljene na rasi u starijih bolesnika. Moguća uloga etničkog podrijetla u patogenezi OSA-e može se poduprijeti činjenicom da Afroamerikanci također imaju veći rizik za kardiovaskularna oboljenja koja su u uzročno-posljedičnoj korelaciji s poremećajima disanja tijekom spavanja (16, 17). Studija iz 2015. iznosi da je prevalencija OSA 30% u bijelaca, 32% u crnaca, 38% u Latinoamerikanaca i 39% u Kineza. Razlike u prevalenciji među rasnim skupinama mogu biti posljedice genetskog nasljeđa i varijacija u kraniofacijalnoj anatomiji (10, 18).

Rastući trend prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u zapadnom svijetu za posljedicu ima porast prevalencije OSA-e. Postoji značajna povezanost između povećanog rizika od OSA-e i pretilosti ( $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$ ), povećanog omjera opsega struka i bokova (engl. *waist-to-hip ratio* - WHR) i opsega vrata (7). Pretilost je značajan rizični faktor za OSA-u jer uzrokuje povećanje mekotkivnih struktura unutar i oko gornjih dišnih puteva što uzrokuje njihovo suženje i sklonost opstrukciji tijekom spavanja kada dolazi do relaksacije mekotkivnih struktura (19, 20). Povećanje tjelesne mase za 10 % rezultira šesterostrukim porastom rizika za razvoj umjerene do teške OSA-e i povećanjem apneja-hipopneja indeksa (AHI) za 32%, dok 10%-no smanjenje tjelesne mase smanjuje AHI za 26% (21). Također, s porastom težine OSA-e raste i udio bolesnika koji imaju povećani ITM, a među populacijom bez OSA-e manji je udio tih bolesnika. Nadalje, smanjenje tjelesne mase prevenira nastanak i dovodi do poboljšanja već postojeće OSA-e, a u bolesnika s blagom OSA-om može dovesti i do izlječenja (22).

Pušenje je mogući čimbenik rizika za OSA-u, a mogući mehanizmi su upala dišnih puteva, nastanak bolesti povezanih s pušenjem te učinak padajuće koncentracije nikotina u krvi na stabilnost spavanja. Smatra se da je učinak reverzibilan nakon prestanka pušenja jer pušači imaju 3 puta veću vjerojatnost od nastanka OSA-e od bivših pušača ili od osoba koje nikad nisu pušile (11, 23). Eksperimentalne studije pokazuju akutni učinak alkohola na apneju i hipopneju, ali učinak dugotrajne upotrebe alkohola na razvoj ili progresiju OSA-e nije poznat (11).

OSA bolesnike treba aktivno tražiti zbog visoke prevalencije nedijagnosticiranih OSA bolesnika koji postaju sve veći zdravstveni problem zbog mnogih akutnih i kroničnih komplikacija koje OSA uzrokuje.

#### **1.1.4. Komorbiditeti**

OSA je povezana s brojnim komorbidnim stanjima uključujući moždani udar, infarkt miokarda, esencijalnu hipertenziju, hiperlipidemiju, intoleranciju glukoze, dijabetes tipa 2, giht, aritmije, uključujući atrijsku fibrilaciju i undulaciju, plućnu hipertenziju, kongestivno zatajenje srca i depresiju. Nabrojani komorbiditeti dijelom mogu biti uzrokovani zajedničkim čimbenicima rizika, a mogu također odražavati ulogu OSA-e u etiologiji ovih stanja (24). Smatra se da su komorbiditeti koji prevladavaju u OSA populaciji naspram opće populacije, najjači indikatori OSA-e. Također, pacijenti s umjerenom ili teškom OSA izloženi su većem riziku njihovog nastanka. Pacijenti s kardiovaskularnom bolešću imaju vrlo visoku prevalenciju OSA-e: hipertenzija (83% blaga, 30% umjerena do teška OSA), zatajenje srca (55% blaga, 12% umjerena do teška OSA), aritmije (50% blaga, 20% umjerena do teška OSA), moždani udar (75% blaga, 57% umjerena do teška OSA) i koronarna bolest srca (65% blaga, 38% umjerena do teška OSA) (25). Povećana svijest i rana dijagnoza OSA presudni su za smanjenje opterećenja kardiovaskularnim bolestima (10). Prevalencija OSA-e u osoba s dijabetesom tipa 2 je između 65% i 85%, a u pacijenata podvrgnutih barijatrijskoj operaciji između 71% i 77% (4).

#### **1.1.5. Patofiziologija i komplikacije**

Patofiziologija OSA-e je multifaktorijalna i može se značajno razlikovati između pojedinaca. Također, OSA dijeli zajedničke čimbenike rizika s brojnim drugim komorbiditetima i patološkim stanjima. Temeljni slijed događaja u OSA-i karakterizira ponavljajući kolaps gornjeg dišnog puta tijekom spavanja, što rezultira znatnim smanjenjem (hipopneja) ili potpunim prestankom (apneja) protoka zraka i tzv. „mikro buđenja“ (engl.

*micro-arousals*) za vrijeme kojih bolesnik održava ili povećava respiracijski napor. Ovi događaji rezultiraju cikličkim uzorkom disanja i fragmentiranim spavanjem dok pacijent oscilira između budnosti i spavanja. Apneja i hipopneja dovode do smanjenja parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (pO<sub>2</sub>) - hipoksemije i povećanja parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida (pCO<sub>2</sub>) - hiperkapnije, te posljedične snažne aktivacije simpatikusa. Navedene promjene dovode do povećanog respiracijskog napora (glasno hrkanje), kratkog buđenja, ponovne aktivacije ždrijelnih mišića, otvaranja dišnog puta te hiperventilacije koja ispravlja hipoksemiju i hiperkapniju. Kratka buđenja bolesnik ne percipira, ali ona snažno narušavaju kvalitetu spavanja i glavni su uzrok pretjerane dnevne pospanosti. U težim slučajevima respiracijski događaji mogu se pojaviti više od 100 puta na sat, a obično svaki događaj traje 20 – 40 sekundi (26).

Tradicionalno, OSA je smatrana prvenstveno problemom gornjih dišnih puteva, gdje kraniofacijalna anatomija, funkcionalni poremećaji ždrijelnih mišića i povećana količina masnoće uzrokuju smanjenje lumena gornjeg dišnog puta, stvarajući tako predispoziciju za opstrukciju tijekom spavanja (27). Gornji dišni put građen je od brojnih mišića uz mekotkivnu potporu, ali s nedostatkom krute koštane potpore i posjedovanjem kolapsibilne komponente koja se proteže od tvrdog nepca do grkljana. Anatomski gledano, uži gornji dišni put skloniji je kolapsu od šireg donjeg dišnog puta (26). Najčešće mjesto opstrukcije u bolesnika s OSA-om je retropalatalna regija, iako često dolazi do opstrukcija i u hipofarinksu te u retroglosnoj regiji (28).

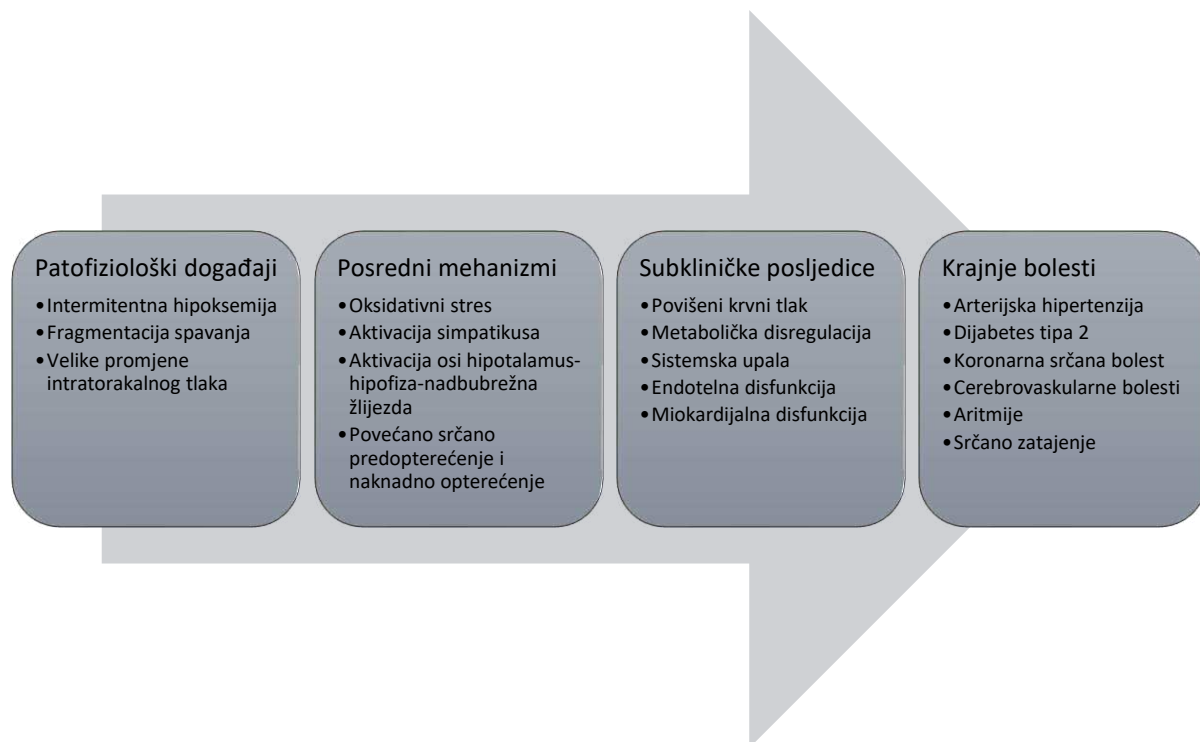
Bilo koji faktor koji uzrokuje promjenu anatomije i funkcije gornjeg dišnog puta može pridonijeti nastanku OSA-e. Najvažniji dilatacijski mišić gornjeg dišnog puta je *m. genioglossus* koji se kontrahira sa svakim udahom i sprječava zapadanje baze jezika tijekom spavanja. Ostali dilatacijski mišići podižu meko nepce (*m. levator palatini* i *m. tensor palatini*) i sprječavaju kolaps lateralnog zida ždrijela (*m. geniohyoideus* i *m. stylopharyngeus*). Neurološke bolesti i miopatije mogu dovesti do slabosti *m. genioglossusa* i tako pridonijeti nastanku OSA-e. Također, oštećenje osjeta u ždrijelu može doprinijeti kolapsu gornjeg dišnog puta (29, 30). Retencija tekućine i pomak tekućine tijekom noći iz nogu u gornje dijelove tijela također ima utjecaj na mehaniku dišnih puteva. Akumulacija tekućine u vratu dovodi do suženja gornjeg dišnog puta, što naročito dolazi do izražaja u pacijenata koji imaju srčano zatajenje, terminalnu fazu bubrežnog zatajenje, hipertenziju te ostale bolesti koje dovode to retencije tekućine, posebno ekstracelularne (31).

Tijekom budnosti lumen gornjeg dišnog puta u pacijenata s OSA-om održava se otvorenim aktivnošću brojnih navedenih mišića dilatatora, ali nakon nastupa spavanja kada dolazi do relaksacije mišića, u osoba koje imaju sklonost kolapsu dišnog puta radi različitih uzroka, dolazi do OSA-e (32). Pad aktivnosti mišića i porast otpora u gornjim dišnim putevima doseže svoj maksimum u REM (engl. *rapid eye movement* - REM) fazi spavanja i općenito se vjeruje da je prosječno trajanje opstruktivske apneje duže u REM od NREM (engl. *non-rapid eye movement* - non-REM) stadija spavanja (33). Iako je ovo vjerojatno najčešći i temeljni slijed događaja, smatra se da postoje i drugi faktori koji utječu na nastanak OSA-e i koji podržavaju progresiju bolesti. Važnost čimbenika koji nisu anatomske ili neuromuskularne dolazi do izražaja u osoba koje imaju prividno normalnu anatomiju gornjeg dišnog puta i normalnu aktivnost mišića dilatatora, a svejedno razvijaju opstruktivsku apneju tijekom spavanja (34).

Smatra se da nestabilnost centra za kontrolu disanja koja se očituje razdobljima smanjene aktivnosti (smanjen promet živčanih impulsa) dovodi do povećanja otpora u gornjem dišnom putu i sklonosti njegovom kolapsu zbog smanjene mišićne aktivnosti dilatatora gornjeg dišnog puta. Stoga, nestabilnost kontrole disanja (engl. *high loop gain*) jedna je od važnih varijabli koja može doprinijeti razvoju OSA-e (35, 36). Drugi potencijalno važan čimbenik je sklonost buđenju zbog niskog praga razbuđivanja (engl. *arousal threshold*), što dovodi do hiperventilacije i hipokapnije koja uzrokuje smanjenje podražaja iz respiracijskog centra i smanjenje aktivnosti mišića dilatatora gornjeg dišnog puta (28). Nadalje, volumen pluća je također povezan s poprečnim presjekom gornjeg dišnog puta i ta se pojava objašnjava njihovom mehaničkom povezanošću. Povećanje volumena pluća dovodi do povećanja poprečnog presjeka gornjeg dišnog puta i obrnuto. Također, smatra se da povećani plućni volumen uzrokuje stabilizaciju centra za disanje zbog većih zaliha dišnih plinova (CO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub>) kojima se puferiraju njihove promjene tijekom poremećaja ventilacije. Iz toga bi se dalo zaključiti da smanjeni funkcionalni rezidualni kapacitet pluća pridonosi razvoju opstruktivske apneje tijekom spavanja u rizičnih pojedinaca (37, 38).

Dakle, OSA rezultira nastankom tri neposredna patofiziološka događaja, a to su intermitentna hipoksemija, fragmentacija spavanja i velike promjene intratorakalnog tlaka, koji pokreću kaskadu interaktivnih procesa i dovode do višeorganskih oštećenja i sistavne homeostatske disregulacije (Slika 1). Intermitentna hipoksemija, posebno uz prisutnost hiperkapnije, uzrokuje pretjeranu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava koja traje i tijekom budnosti. Buđenje koje nastaje zbog povećanih respiracijskih napora protiv začepljenog dišnog

puta i zbog hipoksemije i hiperkapnije, također pridonosi simpatičkoj aktivnosti i aktiviranju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osovine. Intermitentna hipoksemija i reoksigenacija rezultiraju povećanom proizvodnjom slobodnih kisikovih radikala. Simpatička aktivnost i oksidativni stres uzrokuju akutno i kronično povećanju krvnog tlaka, metaboličku disregulaciju, sistemsku upalu i endotelnu disfunkciju. Te abnormalnosti su vjerojatni prekursori komplikacija bolesti, primjerice arterijske hipertenzije, dijabetesa tipa 2 te koronarne i cerebrovaskularne bolesti. Velike promjene u intratorakalnom tlaku, koje su rezultat respiratornih napora uz začepljeni gornji dišni put, povećavaju srčano predopterećenje (engl. *preload*) i naknadno opterećenje (engl. *afterload*) koji zajedno s učincima simpatičke aktivnosti, oksidativnog stresa, sistemske upale i nepravilne izmjene plinova mogu pridonijeti zatajenju srca i poremećajima srčanog ritma (4). Komplikacije OSA-e, primjerice poremećaji metabolizma glukoze, ozbiljnije su što je stupanj bolesti veći (39).



**Slika 1.** Uzročni mehanizmi kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti povezanih s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (4)

U novije vrijeme, istraživači pronalaze sve više čimbenika koji sudjeluju u patofiziologiji OSA-e. Primjerice, preliminarna istraživanja ukazuju na moguću korelaciju između koncentracija adropina i katestatina s težinom bolesti. Adropin je pleiotropni protein s

primarnom ulogom u regulaciji energetske homeostaze i metaboličkoj kontroli, dok je katestatin pleiotropni protein koji je poznat po svojim inhibitornim učincima na oslobađanje kateholamina i simpatičku aktivnost. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dokazala njihova značajna uloga u kompleksnoj patofiziologiji OSA-e i kako bi se mogli koristiti kao pokazatelji stupnja ozbiljnosti bolesti (40, 41).

#### **1.1.6. Klinička slika**

Pacijenti s OSA-om se razlikuju u broju i kombinaciji prijavljenih simptoma, iako postoji nekoliko uobičajenih simptoma koji se javljaju tijekom spavanja, kao i onih koji se javljaju tijekom dana. Hrkanje je nespecifičan, ali je jedan od najčešćih simptoma OSA-e koji se javljaju tijekom spavanja, dok su pretjerana dnevna pospanost ili umor najčešći simptomi koji se javljaju tijekom dana te doprinose smanjenoj kvaliteti života, smanjenom radnom učinku i povećanom riziku od prometnih nesreća. Prekomjerna dnevna pospanost se definira kao osjećaj pospanosti u situacijama u kojima se očekuje da osoba bude budna i alertna, dok se umor definira kao osjećaj smanjene energije i nemotiviranosti. Osjećaj nedovoljne svježine nakon preporučenog spavanja u trajanju od 7-9 sati također se uzima kao simptom OSA-e. Uz hrkanje, ostali uobičajeni simptomi koji se javljaju tijekom spavanja su: dahtanje, prestanak disanja, česta buđenja tijekom noći s osjećajem nedostatka zraka ili gušenja, fragmentirano spavanje, nemirno spavanje, nesanica, nokturija, gastroezofagealni refluks te noćno znojenje. Ostali dnevni simptomi su: osjećaj suhih usta ujutro nakon buđenja, jutarnje bilateralne tenzijske glavobolje, problemi s pamćenjem i koncentracijom, česte promjene raspoloženja, poremećaj pozornosti, osjećaj iritabilnosti, impotencija i smanjen libido (10, 42).

Najčešći simptom, prijavljen od strane 90% pacijenata s OSA-om u klinikama za medicinu spavanja je spavanje koje nije osvježavajuće s pretjeranom pospanosti tijekom dana, dok neke studije iznose kako su umor i nedostatak energije češći simptomi OSA-e od pretjerane dnevne pospanosti. Buđenje popraćeno dahtanjem i gušenjem, najpouzdanijim pokazateljima OSA-e, rjeđe je nego asimptomatsko buđenje (4).

Bračni partneri i ostali članovi obitelji imaju bitnu ulogu u prepoznavanju simptoma OSA-e poput hrkanja i zastoja u disanju tijekom spavanja, a kojih sam pacijent najčešće nije svjestan. Međutim, potrebno je naglasiti da izostanak simptoma hrkanja ne isključuje dijagnozu OSA-e, kao i da je pretjerana dnevna pospanost u slaboj korelaciji s prisutnošću OSA-e. Također, vrlo često u pacijenata postoje drugi razlozi pretjerane dnevne pospanosti kao što su depresija i korištenje psihofarmaka (43). Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth*

*Sleepiness Scale* - ESS) upitnik je koji je preveden na hrvatski jezik i s pomoću kojeg se najbolje može procijeniti pacijentova percepcija dnevne pospanosti (44).

### **1.1.7. Dijagnoza**

Dijagnoza OSA-e uključuje kvalitetno uzetu anamnezu spavanja, jednostavni pregled gornjih dišnih puteva te brzi validirani klinički alat poput STOP-BANG upitnika (engl. *STOP-BANG questionnaire* - SBQ) i Epworthove ljestvica pospanosti pomoću kojih se procjenjuje potreba za testiranjem na OSA-u. Polisomnografija (engl. *polysomnography* - PSG) je zlatni standard za dijagnozu OSA-e, a od nedavno dostupni kućni test apneje za vrijeme spavanja (engl. *home sleep apnea test* - HSAT) prikladan je za odabrane pacijente kao potvrdni test, ali rezultati mogu podcijeniti ozbiljnost poremećaja disanja povezanih sa spavanjem (10).

Zbog visoke prevalencije OSA-e te zbog toga što pacijenti često ne prijavljuju probleme sa spavanjem liječnicima, uzimanje anamneze od strane obiteljskih liječnika i liječnika ostalih specijalnosti bi trebalo uključivati postavljanje pitanja o hrkanju, pauzama disanja tijekom spavanja, pretjeranom umoru ili pospanosti tijekom dana (4).

Detaljna anamneza radi prepoznavanja simptoma, čimbenika rizika i komorbidnih stanja te klinički pregled presudni su za procjenu bolesnika s OSA-om. Anamnezu spavanja treba uzimati uz pomoć bračnog partnera ili članova kućanstva. Dijagnoza OSA-e zahtijeva podudaranje kliničkih simptoma i nalaza polisomnografije, objektivne studije spavanja (45).

Anamneza spavanja započinje određivanjem pacijentovog ukupnog vremena spavanja na temelju informacija o vremenu kada pacijent ide na spavanje, koliko mu treba da zaspi i kada se budi, uključujući i informacije o teškoćama pri usnivanju, održavanju spavanja i spavanju tijekom dana. Spavanje tijekom dana ukazuje na nedostatno spavanje tijekom noći ili na spavanje koje nije osvježavajuće. Pregled simptoma povezanih s OSA-om koje pacijent ima tijekom spavanja i tijekom dana pomaže utvrditi jesu li su prekomjerna dnevna pospanost i spavanje koje nije osvježavajuće neproporcionalni s pacijentovim ukupnim vremenom spavanja. Pretjerana pospanost tijekom vožnje česta je u pacijenata s neliječenom OSA-om i nedostatkom spavanja. Upotreba kofeina tijekom dana također je bitna informacija jer se prekomjerna konzumacija kofeina može koristiti u borbi protiv pretjerane dnevne pospanosti. Također, treba ispitati postojanje kongestije nosa i disanja na usta, obiteljsku anamnezu, postojanje drugih medicinskih stanja, konzumaciju alkohola, duhana i ostalih lijekova koji mogu povećati rizik za OSA-u. Nakon uzete anamneze treba procijeniti pacijentove rizične čimbenike, komorbidna stanja i izračunati ITM (10).



Iako ne postoje specifični fizikalni nalazi koji bi ukazali na OSA-u, znakovi koji u fizikalnom pregledu mogu sugerirati na prisutnost OSA-e su: opseg vrata veći od 43 cm u muškaraca ili 40 cm u žena, ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, pozicija jezika po Friedmanu klasa 3 ili veća, suženi peritonzilarni lukovi, hipertrofične tonzile, povećana uvula, visoko položeno/suženo tvrdo nepce, makroglosija, retrognatija, nazalne abnormalnosti poput polipa, devijacije nosnog septuma i anomalije nosnih valvula te drugi anatomske čimbenici koji mogu pridonijeti nastanku opstrukcije. Normalni nalaz gornjeg dišnog puta ne isključuje postojanje OSA-e (10, 42).

Pomoć u probiru bolesnika na OSA-u pružaju posebno dizajnirani upitnici poput Berlinskog upitnika (engl. *Berlin Questionnaire* - BQ) te STOP-BANG upitnika, dok se Epworthova ljestvica pospanosti koristi za procjenu pretjerane pospanosti (4). Iako navedeni upitnici imaju ograničenu ulogu zbog nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti, pružaju određenu pomoć u isključenju dijagnoze zbog negativne prediktivne vrijednosti. U usporedbi s ostalim upitnicima, STOP-BANG upitnik je točniji alat za otkrivanje blage, umjerene i teške OSA-e. Specijalisti medicine spavanja bi ga trebali upotrebljavati za provođenje intervjua s pacijentima za procjenu rizika za OSA-u u kliničkim okruženjima, posebno u zemljama koje nemaju resurse i klinikama za medicinu spavanja gdje PSG nije dostupan (46).

Berlinski upitnik se sastoji od 11 tvrdnji koje su grupirane u 3 kategorije: hrkanje/apneja (prva kategorija), umor/pospanost (druga kategorija) i pretilost/hipertenzija (treća kategorija). Prva i druga kategorija su pozitivne ukoliko je zbroj pozitivnih tvrdnji  $\geq 2$ , dok je treća kategorija pozitivna ukoliko pacijent ima hipertenziju ili ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Pacijent ima visoki rizik za OSA-u ako su 2 ili više kategorija pozitivne, dok jedna pozitivna ili sve negativne kategorije nose nizak rizik za OSA-u (47).

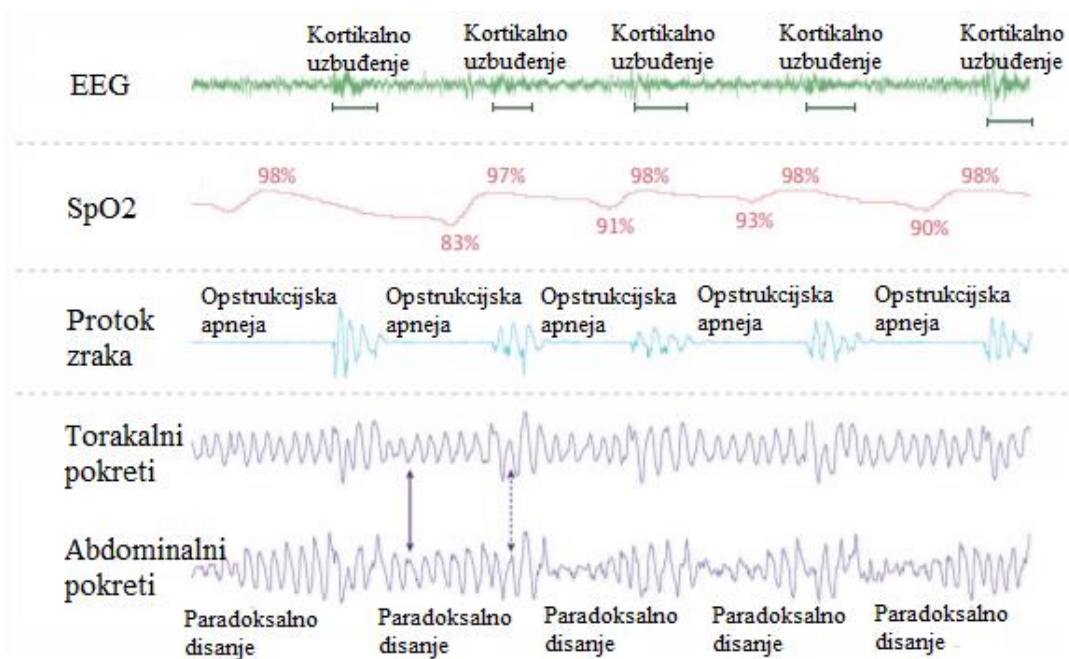
Epworthova ljestvica pospanosti standardizirani je klinički alat za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti koji nudi pacijentu procjenu rizika za pospanost i vjerojatnost da zaspe u tim situacijama tijekom 8 uobičajenih životnih situacija (nikad = 0; neznatno = 1; umjereno = 2, visoko = 3). Ukupni zbroj veći ili jednak 10 smatra se patološkim jer je pacijent pretjerano pospan u usporedbi s većinom ljudi (48). ESS se široko koristi za procjenu dnevne pospanosti i procjenu utjecaja terapije na pospanost, ali sam nije pogodan za probir na OSA-u (4).

STOP-BANG (akronim, engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference, Gender*) upitnik služi za procjenu rizika za OSA-

u te se u slučaju postojanja rizika pacijenta šalje na objektivnu pretragu spavanja. Upitnik sastoji se od 8 da/ne tvrdnji (hrkanje, umor, opažene pauze u disanju tijekom spavanja, visoki krvni tlak, ITM > 35 kg/m<sup>2</sup>, dob > 50 godina, vrat > 40 cm, spol = muškarac) gdje više od dva potvrdna odgovora upućuje na to da je pacijent pod većim rizikom za umjerenu do tešku OSA (93% osjetljivost) (49).

Testiranje na OSA-u je preporučeno u svakog pacijenta koji ima neobjašnjenu prekomjernu pospanost, umor ili spavanje koje nije osvježavajuće. Testiranje bi također trebalo razmotriti kada pacijent ima neobjašnjenu nokturiju, noćni gastroezofagealni refluks, jutarnje glavobolje, česta noćna buđenja, osobito u kombinaciji sa hrkanjem, dokazanim noćnim apnejama ili u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom. Testiranje asimptomatskih bolesnika se ne preporuča zbog odsutnosti jasne koristi od njihovog liječenja, iako bi probir mogao biti koristan u osoba s rezistentnom hipertenzijom i u osoba čije zanimanje uključuje upravljanje motornim vozilima (4).

Cjelonoćna laboratorijska polisomnografija, već spomenuti zlatni standard za dijagnozu OSA-e, monitorirana je studija spavanja koja se provodi u laboratoriju za spavanje s utvrđenim kriterijima bodovanja za respiracijske događaje povezane s OSA-om. PSG se sastoji od nekoliko komponenti kojima se prate važne tjelesne funkcije tijekom spavanja, a to su: videozapis, mjerenje nazalnog i oralnog protoka zraka, praćenje respiracijskih pokreta toraksa i abdomena, pulsna oksimetrija za registraciju saturacije krvi kisikom, zapis hrkanja pomoću mikrofona, zapis EKG-a (elektrokardiografija), stadij spavanja i kortikalno uzbuđenje pomoću EEG-a (elektroencefalografija), EOG-a (elektrookulografija), EMG-a (elektromiografija) bradnog (lat. *musculus mentalis*) i goljeničnog mišića (lat. *musculus tibialis*), te položaj tijela pri spavanju i zapis pokreta nogu (Slika 2). Hipnogram je vrsta polisomnografije koja ilustrira različite stadije spavanja tijekom vremena (budnost, stadij 1, stadij 2, stadij 3 i REM spavanje) te omogućava dijagnozu REM vezanih poremećaja spavanja. Test se može prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno te osim OSA-e, omogućava dijagnozu i ostalih poremećaja disanja tijekom spavanja (1, 10). Osjetljivost PSG-a nije stopostotna zbog međunoćnih varijabilnosti u pojedinca, lijekova koji imaju utjecaj na strukturu spavanja, pozicije tijela tijekom spavanja, okoline i drugih čimbenika, stoga je pri osnovanoj sumnji na prisutnost OSA-e u pacijenta u kojeg pri prvom testiranju nije bilo kriterija za dijagnozu OSA-e potrebno provesti ponovno testiranje (50). Također, valja naglasiti da je PSG metoda koja je dugotrajna, skupa i često nije široko dostupna, stoga se danas koriste i druge metode za dijagnozu OSA-e koje imaju moguće povoljnije karakteristike.



**Slika 2.** PSG (prikazan samo dio komponenti) koji prikazuje fiziološke učinke tijekom opstruktivske apneje tijekom spavanja. Svaku opstruktivsku apneju prati torako-abdominalno paradoksalno disanje i desaturacija krvi kisikom (saturacija krvi kisikom se mjeri pulsnom oksimetrijom te zato desaturacija u prikazu kasni s obzirom na apneju). Kortikalna uzbuđenja dovode do normalnog disanja i prekidaju apneju (4)

Kako bi se ubrzala dijagnoza OSA-e i propisivanje liječenja, jedna od strategija koje su usvojili stručnjaci za spavanje je polunoćna laboratorijska polisomnografija (engl. *split-night in-laboratory polysomnography*) pri kojoj se sigurna dijagnoza OSA-e postavlja u prvom dijelu noći, dok se u drugom dijelu noći titrira terapija kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (engl. *continuous positive airway pressure - CPAP*) (51). Još jedna mogućnost otkrivanja OSA-e je unutarbolničko monitoriranje uz krevet bolesnika (engl. *bedside in-hospital testing*) uz pomoć prijenosnog monitoringa (engl. *portable monitoring*) koje pruža mogućnost testiranja pacijenata koji su u bolnici zbog drugih bolesti. Uloga prijenosnog monitoringa se razvija i trenutno ne može zamijeniti polisomnografiju u dijagnozi OSA-e (52).

Poligrafija ili kućni test apneje bilježi 4 do 7 parametara, uključujući nazalni protok zraka, napore disanja induktivnom pletizmografijom i pulsnu oksimetriju. Idealno je namijenjen odraslim pacijentima koji nemaju većih medicinskih problema (teške kardiorespiratorne bolesti) ili drugih problema sa spavanjem (insomnia), a koji su pod visokim rizikom za umjerenu do tešku OSA-u na temelju STOP-BANG upitnika ili onima sa

pretjeranom dnevnom pospanosti i sa 2 od 3 simptoma koji uključuju hrkanje, apneju i hipertenziju. HSAT ne uključuje elektroencefalografiju, stoga se ne bilježi objektivno vrijeme spavanja, već se pretpostavlja da pacijent spava za vrijeme testa. Također, HSAT nema mogućnost dijagnosticiranja ostalih poremećaja disanja za vrijeme spavanja, osim OSA-e. Respiracijski događaji se bilježe temeljem smanjenja saturacije krvi kisikom, smanjenom protoku zraka i povećanim naporima disanja. Pacijent sam postavlja senzore prema dobivenim uputama, a podatke uređuje, ručno pregledava i bilježi liječnik, specijalist medicine spavanja (53, 54). Rezultati dobiveni HSAT-om najčešće podcjenjuju ozbiljnost poremećaja disanja tijekom spavanja, stoga je HSAT povoljna metoda za dijagnozu OSA-e u pacijenata koji imaju visok rizik za umjerenu do tešku OSA-u procijenjen na temelju anamneze spavanja i rizičnih čimbenika. Negativni ili granični rezultati dobiveni HSAT-om u pacijenata sa visokom sumnjom na postojanje OSA-e, zahtijevaju primjenu PSG-a da bi isključili OSA-u (53).

Dijagnostički kriteriji temelje se na pojavi respiracijskih događaja zabilježenih tijekom spavanja koji se kvantificiraju kao opstruktivna ili mješovita apneja, hipopneja te buđenja vezana uz respiracijski napor (engl. *respiratory effort related arousals* - RERA). Rezultati PSG testiranja se izražavaju kao apneja-hipopneja indeks (engl. *apnea-hypopnea index* - AHI) koji označava broj apneja i hipopneja po satu spavanja te kao indeks respiracijskih poremećaja (engl. *respiratory disturbance index* - RDI) koji označava broj apneja, hipopneja i RERA po satu spavanja, dok se kao mjera za HSAT koristi indeks respiracijskih događaja (engl. *respiratory event index* - REI) koji označava broj apneja i hipopneja po satu monitoriranja. Broj hemoglobinskih desaturacija kisikom od 3% ili više se označava pojmom desaturacijski indeks kisika (engl. *oxygen desaturation index* - ODI). Apneja je respiracijski događaj koji rezultira potpunom opstrukcijom i prestankom protoka zraka kroz gornje dišne puteve, odnosno smanjenje protoka zraka za više od 90% pri mjerenju termalnim senzorom koje traje dulje od 10 sekundi. Apneje mogu biti opstruktivske, centralne i mješovite. Opstruktivska apneja nastaje kada je dišni put zatvoren uz prisutnost respiracijskih napora koji se bilježe na prsima i truhu, dok centralna apneja nastaje kada nema protoka zraka niti zabilježenih respiracijskih napora. Mješovita apneja nastaje pri nedostatku protoka zraka za čije vrijeme trajanja postoji period sa respiracijskim naporima i period bez njih. Hipopneja je respiratorni događaj pri kojem dolazi do djelomičnog zatvaranja gornjeg dišnog puta i smanjenja protoka zraka. Definicija koju Američka udruga medicine spavanja (engl. *American Association of Sleep Medicine*) predlaže tvrdi da je hipopneja smanjenje protoka zraka koje traje dulje od 10 sekundi uz buđenje i/ili prateći pad saturacije krvi kisikom od 3% ili više. Druga definicija koja

je prihvaćena označava hipopneju kao barem 30%-tno smanjenje torakoabdominalnih pokreta ili protoka zraka uz 4%-tni ili veći pad saturacije krvi kisikom. RERA je poremećaj disanja karakteriziran opstruktivnim smanjenjem protoka zraka u gornjim dišnim putevima i postupnim povećanjem respiratornog napora koji dovodi do buđenja. RERA također treba trajati više od 10 sekundi i ne može se klasificirati kao apneja ili hipopneja (10, 55).

Trenutne dijagnostičke kriterije za OSA-u utvrdila je 2014. godine Američka akademija medicine spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*). OSA u odraslih se definira kao postojanje 15 ili više dominantno opstruktivnih respiracijskih događaja po satu spavanja, neovisno o prisustvu znakova, simptoma i komorbiditeta OSA-e. Odraslim osobama koje imaju makar i jedan prisutan znak, simptom i komorbiditet vezan uz OSA-u (dnevna pospanost, spavanje koje nije osvježavajuće, umor i nesanica, buđenje sa zadržavanjem daha, dahtanje ili gušenje, glasno hrkanje, zastoji u disanju ili oboje, hipertenzija, promjene raspoloženja, kognitivna disfunkcija, ishemijska bolest srca, moždani udar, kongestivno srčano zatajenje, atrijska fibrilacija ili dijabetes tipa 2), za dijagnozu je dovoljno 5 ili više dominantno opstruktivnih respiracijskih događaja po satu spavanja (3).

Dijagnoza treba uključiti i stupnjevanje OSA-e prema ozbiljnosti bolesti jer stupanj bolesti određuje liječenje pacijenta. Kao mjera stupnjevanja OSA-e koriste se AHI, RDI te REI. Za bilo koji od 3 indeksa vrijednost 5 do 14,9 se smatra blagom, 15 do 29,9 se smatra umjerenom, a 30 ili više se smatra teškom (55).

Razlike u definiciji hipopneje utječu na AHI vrijednost te nedostatak dosljednosti u definiranju respiratornih događaja otežava tumačenje rezultata testova spavanja i ističe važnost razmatranja simptoma i bolesnikovih komorbiditeta pri donošenju odluka o liječenju (4).

### **1.1.8. Liječenje**

OSA je kronični poremećaj koji zahtijeva individualni pristup i dugotrajno multidisciplinarno liječenje. Bitno je uspostaviti sigurnu dijagnozu OSA-e i njezin stupanj te procijeniti pacijenta individualno da bi odabrali ispravnu metodu liječenja. Mogućnosti liječenja uključuju medicinske uređaje, bihevioralne i kirurške intervencije. Cilj liječenja je ukloniti respiracijske poremećaje tijekom spavanja i posljedičnu intermitentnu hipoksemiju (56). Prije početka terapije, pacijenta je potrebno upoznati sa njegovom bolesti, rizičnim čimbenicima (posebno onima na koje sam pacijent može utjecati) i mogućim komplikacijama bolesti. Također, pacijentu treba detaljno objasniti kako provoditi terapiju jer educirani pacijenti pokazuju bolju suradljivost (4).

Bihevioralna strategija liječenja uključuje povećanje tjelesne aktivnosti, gubitak tjelesne mase, promjenu položaja tijela tijekom spavanja te izbjegavanje alkohola i lijekova koji dovode do depresije SŽS-a (benzodiazepini, barbiturati, antidepresivi, opijati i antihistaminici) prije odlaska u krevet (57). Promjena životnog stila i smanjenje tjelesne mase su mjere koje preveniraju nastanak i dovode do poboljšanja općeg zdravlja i već postojeće OSA-e te se mogu koristiti kao jedina početna terapija asimptomatskih ili minimalno simptomatskih bolesnika (22). Veći gubitak tjelesne mase povezan je s većom dobroti i treba ga preporučiti svim OSA pacijentima koji imaju prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost (4). Tjelesna aktivnost, neovisno o smanjenju tjelesne mase, može poboljšati AHI vrijednost i simptome OSA-e zbog utjecaja na redistribuciju masti, kvalitetu spavanja, smanjenje noćne resorpcije tekućine iz nogu i povećanje tonusa faringealnih mišića (58). Studije izvještavaju kako spavanje na leđima može povećati indeks apneje i hipopneje u bolesnika s OSA-om. Pozicijska OSA se definira kao najmanje dvostruko povećanje AHI vrijednosti pri spavanju na leđima u odnosu prema spavanju na boku koje nastaje zbog gravitacijskog učinaka na gornji dišni put. Čimbenici koji naizgled predisponiraju ovu ovisnost o položaju su mlađa dob te niži stupanj OSA-e i pretilosti (59). Pozicijska terapija predstavlja korištenje različitih improviziranih i specijaliziranih pomagala pomoću kojih se izbjegava spavanje na leđima, no ona se preporuča samo u pacijenata koji imaju dokazanu pozicijsku OSA-u zbog slabe suradljivosti pacijenata (57).

Liječenje pozitivnim tlakom (engl. *positive airway pressure* - PAP) u dišnim putevima primarna je terapija svih bolesnika sa simptomatskom OSA-om i uključuje više modaliteta liječenja: kontinuirani pozitivni dišni tlak, dvorazinski pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. *bilevel positive airway pressure* - BiPAP) te autotitrirajući uređaj s pozitivnim tlakom u dišnim putevima (engl. *autotitrating positive airway pressure* - APAP). Pozitivni tlak djeluje na način da sprječava kolaps dišnog puta tijekom udaha, a put primjene može biti nazalni, oralni ili oronazalni. Najkorišteniji modalitet liječenja pozitivnim tlakom u dišnim putevima je CPAP koji predstavlja zlatni standard liječenja OSA-e i djeluje na način da kontinuirano isporučuje pozitivni tlak iznad kritične vrijednosti kolabiranja dišnog puta. Za identificiranje optimalnog tlaka liječenja potrebna je laboratorijska titracija tlaka (60). CPAP poboljšava kvalitetu života i spavanja OSA pacijenata, smanjuje sistolički i dijastolički krvni tlak, stopu srčanih aritmija i moždanog udara, poboljšava e젝cijsku frakciju lijevog ventrikula u pacijenata sa srčanim zatajenjem te smanjuje stopu fatalnih i nefatalnih srčanih događaja. Rana i kontinuirana edukacija te potpora za korištenje CPAP-a jako povećavaju suradljivost bolesnika koja iznosi

između 17% i 85% prema različitim procjenama (57). Prema smjernicama, CPAP bi trebalo optimalno koristiti 5 dana u tjednu, 6 sati tijekom noći, a najmanje 4 sata jer je učinkovitost terapije proporcionalna vremenu noćne upotrebe (4) BiPAP je uređaj koji isporučuje veći tlak tijekom inspirija nego tijekom ekspirija i pogodan je za pacijente koji trebaju visoki tlak zraka u dišnim putevima, za one koji hipoventiliraju tijekom spavanja te za one pacijente koji teško izdišu uz prisutnosti kontinuiranog pozitivnog tlaka zraka. APAP je uređaj koji prati protok zraka i podešava tlak kao odgovor na promjenu protoka zraka. Nije prikladan za bolesnike u kojih je uobičajena centralna apneja tijekom spavanja (npr. pojedinci s kroničnim zatajenjem srca) ili noćna hipoksemija čiji uzrok možda leži u nekoj drugoj bolesti. Terapija pozitivnim tlakom je učinkovita u većine bolesnika bez obzira na težinu bolesti, razinu kolapsa dišnih putova ili tjelesnu masu, no otprilike jedna trećina pacijenata loše tolerira liječenje. Suhoća sluznice usta, nosna kongestija i iritacija kože su manji štetni učinci koji su uobičajeni (4).

Iako je CPAP preferirani način liječenja OSA-e, oralne udlage u koje spadaju „mandibularni podizači“ (engl. *mandibular advancement devices* - MAD) i „držači jezika“ (engl. *tongue retaining devices*) povoljna su alternativa za pacijente s umjerenom do teškom OSA-om i nuspojavama ili slabom suradljivošću sa CPAP uređajem. MAD je preferirana oralna udlaga jer postoje nedovoljni dokazi o učinkovitosti uređaja za zadržavanje jezika (59). Dokazano je da je CPAP uspješniji od oralnih udlaga u smanjenju apneja-hipopneja indeksa, indeksa budnosti te desaturacije kisika, dok je indeks kvalitete života i učinak na smanjenje krvnog tlaka sličan u oba modaliteta liječenja (61, 62). Novije kohortne studije izvještavaju o poboljšanju kognitivnih i psihomotornih performansi, krutosti stijenki arterija, metabolizma glukoze i inzulinske rezistencije nakon 1 godine liječenja MAD-om u bolesnika s blagom do umjerenom OSA-om (63, 64). Također, u novije vrijeme je dokazano da personalizirane oralne udlage (engl. *custom oral appliance*) imaju bolji učinak na parametre spavanja od nepersonaliziranih, unaprijed proizvedenih (engl. *non-custom oral appliance*) oralnih udlaga (62). Mogući štetni učinci oralnih udlaga su nelagoda u temporomandibularnom zglobu i nastanak malokluzije zbog pomaka zubi (4).

Kirurško liječenje OSA-e prikladno je za odabrane bolesnike i često se preporučuje simptomatskim bolesnicima koji ne mogu tolerirati PAP terapiju. Prema sustavnim pregledima, nema dovoljno dokaza koji bi podržavali operaciju općenito ili bilo koju vrstu operacije kao primarno liječenje OSA-e (65). Kirurškim metodama se pristupa najčešće nakon neuspjeha s drugim modalitetima liječenja ili u pacijenata koji imaju opstruktivske anatomske abnormalnosti glave i gornjih dišnih puteva. Modaliteti kirurškog liječenja OSA-e uključuju

kirurgiju gornjih dišnih puteva (septoplastika, uvulopalatofaringoplastika, smanjenje i stabilizacija jezika, epiglotaloplastika, faringoplastika, maksilomandibularna plastika) i barijatrijsku kirurgiju (42). U pretilih bolesnika barijatrijska kirurgija dovodi do poboljšanja u više od 75% bolesnika i stope remisije od 40% nakon dvije godine (66). Neurostimulacija podjezičnog živca eksperimentalna je kirurška metoda liječenja OSA-e u kojoj implantirana elektroda stimulira podjezični živac i dovodi do poboljšanja u protruziji jezika te stabilizira gornji dišni put tijekom udaha. Iako ova metoda pruža dobre rezultate u odabranim pacijentima (ITM manji od 32 kg/m<sup>2</sup>), zahtijeva kirurški postupak i skuplja je od PAP-a i oralnih udloga (67).

Farmakološko liječenje uključuje sredstva koja stimuliraju centar za disanje (antagonisti adenozičnih receptora, aminofilin, acetazolamid) te sredstva koja povećavaju tonus mišića gornjih dišnih puteva (dezipramin). Ipak, trenutno nema dovoljno dokaza za preporuku farmakološkog pristupa u liječenju bolesnika s OSA-om te su potrebna daljnja istraživanja. Također, nazalni dilatatori se ne preporučuju za smanjenje hrkanja i za poboljšanje poremećaja disanja ili poremećaja spavanja u OSA-i (68).

Suplementarna terapija kisikom ne preporučuje se osobama s OSA-om jer može produžiti respiratorne pauze i pogoršati hiperkapniju. Također, ovakva terapija ne poboljšava AHI ili arhitekturu spavanja u većine bolesnika s OSA-om (4).

Ključni izazov u liječenju OSA-e je razviti prilagođeni pristup u njezi pacijenta u kojem je modalitet liječenja prilagođen fenotipu pacijentove bolesti. Također, potrebna je redovita kontrola uspješnosti, redovitosti primjene i mogućih nuspojava provođenja dugoročnih oblika liječenja te razvoja mogućih komorbiditeta povezanih s OSA-om (62). Liječenje OSA-e u budućnosti vjerojatno će biti usmjereno na uzrok bolesti jer se etiopatogeneza bolesti razlikuje u pojedinaca.



## **1.2. Medicina utemeljena na dokazima**

Izraz medicina utemeljena na dokazima (engl. *evidence based medicine* – EBM) potječe sa sveučilišta McMaster u Kanadi i definiran je kao svjesno, jasno, promišljeno i razumno korištenje najboljih dokaza u donošenju odluka o skrbi za pojedinog pacijenta (69).

Dakle, za praksu medicine utemeljene na dokazima potrebno je integrirati kliničko iskustvo i značajke pojedinog pacijenta s najboljim dokazima iz visokokvalitetnih kliničkih istraživanja. Tradicionalna medicina kao i EBM razmatra dokaze, no razlika je u tome što tradicionalna medicina ne zahtijeva dokaze iz visokokvalitetnih istraživanja koja su temelj EBM-a. EBM od kliničara zahtijeva učenje novih vještina uključujući učinkovito pretraživanje literature i primjenu formalnih pravila pri procjeni informacija u kliničkoj literaturi. Jedno od najvećih dostignuća EBM-a su sustavni pregledi, istraživanja u kojima se sustavnim i unaprijed definiranim postupcima pronalaženja sakupljaju studije o određenoj temi, a zatim se odabiru najbolje studije koje se kritički analiziraju da bi se napravio sažetak sa najboljim dostupnim informacijama. Meta-analiza je statistički postupak kojim se matematički ujedinjavaju rezultati različitih istraživanja. Taj se pojam rabi i kao istoznačnica za sustavni pregled, ako je u okviru sustavnog pregleda proveden statistički postupak meta-analize. Liječnici usmjereni na EBM imaju tri zadatka: koristiti sažetke dokaza u medicinskoj praksi, pomoći u razvoju i ažuriranju odabranih sustavnih pregleda ili smjernica utemeljenih na dokazima iz svog područja stručnosti te uključiti svoje pacijente u studije liječenja, dijagnoze i prognoze na kojima se temelji medicinska praksa (70, 71).

Temelj medicine utemeljene na dokazima je hijerarhijski sustav klasificiranja dokaza koji je osmišljen da odražava metodološku snagu znanstvenih studija i da predstavlja razinu vrijednosti dokaza (72).

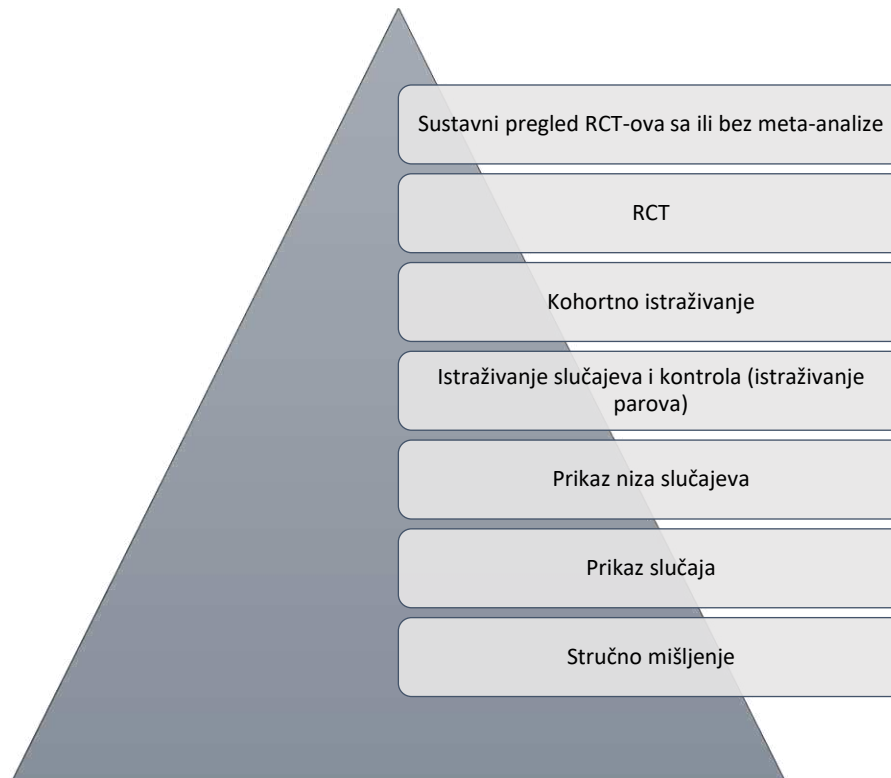
### **1.2.1. Hijerarhija dokaza u medicini**

Dobro je poznato da su neki istraživački dizajni moćniji od drugih u svojoj sposobnosti da odgovore na istraživačka pitanja o učinkovitosti intervencija. Ovo zapažanje je stvorilo koncept „hijerarhije dokaza“. Hijerarhija pruža okvir za rangiranje dokaza koji ocjenjuje zdravstvene intervencije i ukazuje na to koje studije bi trebale dobiti najveću težinu u evaluaciji, kada je isto pitanje ispitano korištenjem različitih vrsta studija (73).

Najbolje uspostavljenu verziju hijerarhije dokaza u medicini izdao je Oxfordski Centar za medicinu utemeljenu na dokazima (engl. *The Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*) 2001. godine. Ta verzija stavlja sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa i

pojedinačne randomizirane kontrolirane pokuse (engl. *randomized controlled trial* - RCT) iznad kohortnih studija, koje su pak rangirane iznad istraživanja slučajeva i kontrola (istraživanje parova) i niza slučajeva, a sve su te metode iznad stručnog mišljenja (72).

Hijerarhija dokaza u medicini najčešće se prikazuje grafički piramidom kojom je naznačen evolucijski poredak, počevši od jednostavnih opažajnih studija na dnu pa sve do strožih metodologija na vrhu (Slika 3). Oblik piramide koristi se za ilustraciju sve veće mogućnosti sustavne pogreške svojstvene dizajnu studije u smjeru od vrha prema dnu. Pristranost (engl. *bias*) je sustavna pogreška, otklon ili odstupanje od istine u rezultatima ili zaključcima kliničkih ispitivanja, a proizlazi iz načina na koje je istraživanje provedeno. Smatra se da randomizirani kontrolirani pokus (RCT) pruža najpouzdanije dokaze o učinkovitosti intervencija jer procesi korišteni tijekom provođenja RCT-a minimiziraju rizik od zbunjujućih čimbenika koji utječu na rezultate. Zbog toga, nalazi generirani RCT-om vjerojatno su bliži stvarnom učinku intervencije od nalaza generiranih drugim istraživačkim metodama. Hijerarhija podrazumijeva da, kada tražimo dokaze o učinkovitosti intervencija, najsnažniji oblik dokaza pružaju pravilno provedeni sustavni pregledi RCT-ova sa ili bez meta-analize ili pravilno provedeni RCT-ovi (74).



**Slika 3.** Hijerarhija dokaza u medicini prikazana grafički piramidom (79)

Mnogi časopisi dodjeljuju razinu dokaza radovima i tako određuju njihovu snagu preporuke i olakšavaju potragu za relevantnim podacima. Korišteni sustav ocjenjivanja može biti različit ovisno o izdavačkom časopisu, ali većina ih dodjeljuje 4 ili 5 razina, pri čemu se razina 1 preporučuje najviše. Međutim, to ne znači da treba zanemariti sve dokaze razine 4 ili 5, a sve dokaze razine 1 prihvatiti kao činjenicu. Razinu dokaza čitatelj treba uzeti kao smjernicu pri tumačenju rezultata istraživanja (75).

### **1.2.2. Randomizirani kontrolirani klinički pokus**

Randomizirani kontrolirani pokus najstroža je znanstvena metoda ispitivanja hipoteza i smatra se zlatnim standardom za ispitivanje učinkovitosti intervencija. Obilježja istraživanja, kvaliteta i pouzdanost rezultata čine RCT-ove osnovom medicine utemeljene na dokazima. RCT počinje definiranjem istraživane populacije – bolesni ljudi (terapeutske RCT) ili zdravi ljudi (preventivni RCT). Uzorak populacije od interesa se nasumično, metodom slučajnog izbora raspoređuje na jednu od dvije ili više intervencija, a skupine se prate tijekom određenog vremenskog razdoblja. Pokusna skupina je ona koja je izložena terapijskom ili preventivnom postupku, a ona koja mu nije izložena je kontrolna skupina. Osim što se uspoređuju intervencije, skupine se tretiraju i promatraju na identičan način. Na kraju studije, skupine se analiziraju prema ishodima intervencije definiranim na samom početku. Kako se skupine tretiraju na isti način osim primljene intervencije, sve razlike u ishodima pripisuju se probnoj terapiji (70, 76). Glavna klinička komponenta RCT-a je kontrolna skupina s kojom se uspoređuje učinak ispitivane tvari koju prima pokusna skupina. Kontrolna skupina sudionika prima placebo, uobičajenu terapiju (zlatni standard) ili ne prima nikakvu terapiju (77).

Snaga RCT-a je u tome što se randomizacijom povećava snaga statističkih testova. Glavna svrha randomizacije je spriječiti pristranost odabira i distribucije pacijenata na temelju njihovih karakteristika u određenu grupu, tako da se svaka razlika u ishodu između grupa može pripisati primijenjenoj intervenciji. Stoga, nasumično raspoređivanje dovodi do vjerojatnije uspostave ravnoteže i homogenosti između intervencijske i kontrolne grupe s obzirom na poznate i nepoznate čimbenike poput dobi, spola, aktivnosti i trajanja bolesti, a koji mogu utjecati na ishod. Tako se razlike između grupa pretvaraju u dva slučajna uzorka iz populacije od interesa (78).

Metode za nasumično raspoređivanje sudionika u grupe uključuju uporabu tablica slučajnih brojeva i računalnog programa koji generira slučajne brojeve. Iako randomizacija može pomoći u uklanjanju sustavne pogreške, to ne jamči uvijek da će skupine biti slične s

obzirom na važne karakteristike pacijenta. U vrlo velikim kliničkim ispitivanjima, jednostavna randomizacija može dovesti do ravnoteže između grupa u broju bolesnika raspoređenih u svaku od skupina i u karakteristikama bolesnika. Međutim, u „manjim“ studijama to ne mora biti slučaj. Blok randomizacija je strategija koja se koristi da se osigura ravnoteža u broju pacijenata dodijeljenih svakoj grupi, dok je stratifikacija ili stratificirano blok uzorkovanje strategija kojom se pokušava postići ravnoteža u karakteristikama bolesnika generiranjem zasebnih randomizacijskih blok lista za različite kombinacije prognostičkih čimbenika koji su važni u mnogim istraživanjima (79, 80).

Sustavna pogreška se osim randomizacijom smanjuje i zasljepljivanjem. Izraz zasljepljivanje (koji se ponekad naziva i maskiranje) odnosi se na praksu sprječavanja sudionika studije, zdravstvenih djelatnika i onih koji prikupljaju i analiziraju podatke da znaju tko je u eksperimentalnoj skupini, a tko u kontrolnoj skupini, sve kako bi se izbjeglo da na njih takvo znanje utječe. Jednostruko-slijepi pokus je onaj u kojem jedna strana, sudionici ili istraživači ne znaju detalje dodijeljenog tretmana. U dvostruko-slijepom pokusu ni sudionici, niti prikupljači podataka (zdravstveni djelatnici, istražitelji) ne znaju detalje tretmana, dok su u trostruko-slijepom pokusu zasljepljene i osobe koje analiziraju podatke. Naravno, veći stupanj zasljepljivanja više umanjuje statističku pogrešku (81). Studija bez zasljepljivanja je otvorena i primjenjuje se u kirurškim zahvatima, kada etička načela ne dozvoljavaju zasljepljivanje u kliničkom istraživanju, kada se ne može koristiti kontrolna grupa ili kada su krajnje točke istraživanja objektivne i ne mogu se tumačiti na različite načine (82). Stoga, zasljepljivanje nije uvijek prikladno ili moguće za razliku od prikrivanja raspodjele (engl. *allocation concealment*) čiji je učinak veći od zasljepljivanja u smanjivanju sustavne pogreške. Prikrivanje raspodjele predstavlja prikrivanje redoslijeda raspodjele sudionika u grupe od onih koji sudionike dodjeljuju skupinama, što znači da osoba koja upisuje sudionike ne zna unaprijed koju terapiju će sljedeća osoba dobiti (79). Prikrivanjem se smanjuje sustavna pogreška prije i do same raspodjele, a zasljepljivanje sprječava da osoblje uključeno u istraživanje i pacijenti znaju kojoj grupi pripadaju nakon raspodjele (83).

Prednosti RCT-a su visoka razina dokaza i sposobnost proučavanja nekoliko ishoda odjednom. Glavni nedostatak je dug vremenski period i velika količina novca potrebna da bi istraživanje bilo uspješno provedeno, stoga je neophodnost dobivanja informacija glavni pokretač provođenja ovakve studije. Ostali nedostaci su potreba za suradljivošću sudionika, komorbiditeti sudionika, kao i mogućnost uključivanja populacije koja nije reprezentativna. RCT-ovi su ograničeni etičkim i praktičnim dvojabama i istraživač bi se uvijek morao preispitati

je li intervencija dovoljno razvijena kako bi omogućila procjenu i postoje li preliminarni dokazi (opservacijske studije) koji ukazuju na to da je intervencija vjerojatno korisna (84).

Statistički značaj odnosi se na vjerojatnost da rezultati dobiveni u studiji nisu bili slučajni. Raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval* - CI) i P-vrijednosti (vjerojatnost = engl. *probability* - P) mogu se koristiti za procjenu statističke značajnosti (79). Razina vjerojatnosti „ $P < 0,05$ “ znači da je vjerojatnost da je opažena razlika između pokusne i kontrolne skupine nastala slučajno manja od 5%. Ta je vjerojatnost dogovorno odabrana kao dostatno mala, tako da se opažena razlika može smatrati stvarnom. Navedeno jasno otkriva zašto i najčistije pojedinačno opažanje ne vrijedi kao dokaz (70). Kada je „ $P < 0,05$ “ rezultat se obično naziva statistički značajnim rezultatom. „ $P > 0,05$ “ označava da se opažena razlika mogla dogoditi slučajno i rezultat nije statistički značajan jer nismo u mogućnosti pokazati razliku između skupina (79). Raspon pouzdanosti (CI) nekog statističkog parametra uzorka jest brojčani raspon vrijednosti unutar kojeg se s određenom vjerojatnošću vrijednost tog parametra nalazi u populaciji (70). Najčešće se prijavljuje 95% CI unutar kojeg smo 95% sigurni da leži pravi učinak liječenja populacije, ali za procjenu se mogu izračunati i drugi intervali, poput 90% i 99% CI (79).

Kako bi se kvaliteta izvještavanja poboljšala, 1996. godine usuglašene su i objavljene CONSORT (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) smjernice za izvještavanje RCT-ova, prema kojima bi autori trebali izvijestiti o glavnim osobinama ustroja i provođenja istraživanja, analizi podataka i mogućnosti generalizacije istraživanja. Cilj smjernica je olakšati pisanje izvještaja o kliničkim pokusima i pomoći njihovoj interpretaciji i kritičkoj procjeni (85). Sažeci su u pravilu prvi, a često i jedini izvor podataka o istraživanju, stoga su 2008. godine objavljene i smjernice za izvještavanje sažetaka RCT-ova (engl. *CONSORT for Abstracts*, CONSORT-A) (86).

Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (engl. *The International Committee of Medical Journal Editors* - ICMJE) od 2005. godine zahtijeva i preporučuje da svi urednici medicinskih časopisa zahtijevaju registraciju kliničkih istraživanja u javnom registru u vrijeme ili prije upisa prvog pacijenta kao uvjet za razmatranje objave istraživanja u časopisu. ICMJE prihvaća javno dostupnu registraciju u bilo kojem registru koji je primarni registar Međunarodne platforme registra kliničkih istraživanja (engl. *International Clinical Trials Registry Platform* - ICTPR) ili registraciju u ClinicalTrials.gov platformi koja je pružatelj podataka ICTPR-u. Svrha registracije kliničkih istraživanja je spriječiti selektivno

objavljivanje i selektivno izvještavanje o rezultatima istraživanja, spriječiti nepotrebno umnožavanje istraživačkih napora te pomoći pacijentima i javnosti da znaju koja su ispitivanja planirana ili su u tijeku (87).

Zaključno, RCT je najstroža znanstvena metoda za ocjenu učinkovitosti intervencija u zdravstvu. Iako bi RCT u teoriji trebao eliminirati sustavnu pogrešku, postoje slučajevi gdje se ona može pojaviti zbog nedostataka u dizajnu i upravljanju studije. Ne bismo trebali pretpostavljati da je pokusna metodologija valjana samo zato što je navedeno da je studija RCT. Svaka pristranost odabira u RCT-u poništava dizajn studije i rezultate ne čini pouzdanijima od opservacijske studije. RCT koji je imao nasumičnu raspodjelu kompromitiranu lošim prikrićanjem raspodjele može imati manju razinu dokaza od nerandomizirane studije u kojoj su statistička analiza i naknadna interpretacija uzele pristranost u obzir (88). Važno je da stručnjaci koji čitaju medicinske članke razviju vještine kritičkog ocjenjivanja RCT-a, a za to je potrebno odgovoriti na nekoliko pitanja koja se mogu sažeti u tri važna područja: valjanost metodologije, veličina mjere i preciznost učinka liječenja i primjenjivost rezultata na vlastitog pacijenta ili populaciju (79).

### **1.2.3. Sustavni pregled**

Od zdravstvenih radnika se sve više zahtijeva da svoju praksu temelje na najboljim dostupnim podacima, a najsnažniji oblik dokaza pružaju pravilno provedeni sustavni pregledi RCT-ova sa ili bez meta-analize (74). Pri pretraživanju literature o određenom kliničkom pitanju možemo naići na velik broj članaka. Važno je da se odluke o zdravstvenoj zaštiti ne temelje samo na jednoj ili dvije studije bez uzimanja u obzir čitavog raspona dostupnih istraživačkih informacija na tu temu jer kvaliteta studija može biti promjenjiva, a pojedinačne studije mogu proizvesti oprečne rezultate. Zdravstveni radnici su oduvijek koristili pregledne članke kao izvor sažetih zapisa o određenoj temi. Pregledni članci u medicinskoj literaturi tradicionalno su bili u obliku „narativnih pregleda“ gdje stručnjaci za određeno područje pružaju ono što bi trebalo biti „sažetak dokaza“ u tom području. Danas se preferiraju „sustavni pregledi“ jer tradicionalni narativni pregledi imaju visoki rizik od pristranosti (89).

Za razliku od narativnog pregleda, sustavni pregled (engl. *systematic review*) je oblik istraživanja koji pruža sažetak medicinskih izvještaja o određenom kliničkom pitanju, koristeći eksplicitne metode za sustavno pretraživanje, kritičku procjenu i sintezu svjetske literature (90). Zbog potrebe za strogošću u pripremi sustavnog pregleda, a da bi se ograničila pristranost i vjerojatnost pogreške, postoji formalni protokol za njegovo provođenje. Taj protokol

uključuje sveobuhvatnu, iscrpnu potragu za primarnim studijama o fokusiranom kliničkom pitanju, odabir studija koristeći jasne i ponovljive kriterije prihvatljivosti, kritičku procjenu kvalitete primarnih studija i sintezu rezultata prema unaprijed određenoj i eksplicitnoj metodi. Kvaliteta sustavnog pregleda koji je sekundarno znanstveno istraživanje ovisi o kvaliteti primarnih istraživanja, kao i o pripremi grupe koja provodi sustavni pregled (91).

Nakon sustavnog pregleda, podaci iz pojedinih studija mogu se kvantitativno objediniti i ponovno analizirati korištenjem utvrđenih statističkih metoda. Ova tehnika se naziva meta-analiza i taj se pojam rabi kao istoznačnica za sustavni pregled, ako je u okviru sustavnog pregleda proveden statistički postupak meta-analize. Obrazloženje meta-analize je da se kombiniranjem uzoraka pojedinih studija povećava ukupna veličina uzorka, poboljšavajući tako statističku snagu analize, kao i preciznost procjena učinaka liječenja (70, 89).

Postoje tri glavna tipa sustavnih pregleda. Jedan od njih je već spomenuti kvantitativni pregled koji uključuje meta-analizu. Kvalitativni pregled je onaj u kojem su rezultati primarnih studija sažeti, ali ne i statistički obrađeni, dok miješani sustavni pregled uključuje kvalitativne i kvantitativne prikaze podataka iz uključenih studija (92).

Kao i u ostalim istraživanjima, vrijednost sustavnog pregleda ovisi o tome što je učinjeno, što je pronađeno te o jasnoći izvještavanja. Smjernice za izvještavanje meta-analiza objavljene su 1996. pod nazivom QUORUM (engl. *Quality Of Reporting Of Meta-analyses*). Smjernice su 2010. godine ažurirane i danas su poznate pod nazivom PRISMA (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). U tim smjernicama poseban je naglasak stavljen na izvještavanje metodologije i procjene pristranosti (93). Također, 2013. godine su objavljene smjernice za izvještavanje sažetaka sustavnih pregleda (engl. *PRISMA for Abstracts, PRISMA-A*) (94).

Međunarodni prospektivni registar sustavnih pregleda (engl. *The International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO*) iz područja zdravstva i socijalne skrbi osnovan je 2011. godine kako bi se povećala transparentnost sustavnih pregleda. Jedini je javno dostupan registar za prospektivnu registraciju sustavnih pregleda. Registracija se treba obaviti na početku u fazi protokola kako bi se izbjeglo neplanirano dupliciranje i omogućila usporedba prijavljenih metoda s onim što je planirano u protokolu (95). Protokoli Cochraneovih sustavnih pregleda se automatski dodaju u PROSPERO nakon objave u Cochrane bazi podataka sustavnih pregleda (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR*) (96).

Cochrane kolaboracija (engl. *The Cochrane Collaboration*) globalna je neprofitna i neovisna organizacija čiji je cilj poboljšati odlučivanje u zdravstvu kroz sustavne preglede učinaka zdravstvenih intervencija. Cochrane sustavni pregledi imaju strogu metodologiju i dobro definirani sustavni pristup u procjeni dostupnih medicinskih informacija, stoga se trenutno smatraju „zlatnim standardom“ medicine utemeljene na dokazima. Objavljaju se u Cochrane bazi podataka sustavnih pregleda unutar Cochrane knjižnice i redovito se ažuriraju kako se pojavljuju novi dokazi. Cochrane preglede provode timovi dobrovoljnih autora koji imaju pristup besplatnim resursima za obuku, referentnim tekstovima i softveru za pripremu i održavanje sustavnih pregleda (97). Hrvatski ogranak Talijanskog Cochrane centra (*Croatian Branch of Italian Cochrane Center* - CBICC) osnovan je 2008. godine pri Medicinskom fakultetu u Splitu i Hrvatskom centru za globalno zdravlje (98). Zbog izvanrednih postignuća u promicanju medicine utemeljene na dokazima, Upravni odbor Cochranea je 2017. Hrvatskom Cochraneu dodijelio status nezavisnog centra - najvišu moguću međunarodnu razinu za neku Cochrane skupinu (99).

### **1.3. Izvještavanje o spolu u randomiziranim kontroliranim pokusima**

Precizno izvještavanje o spolu u zdravstvenim istraživanjima ključno je za donošenje zaključaka o sigurnosti i učinkovitosti provedene medicinske intervencije. Analiza spola je generalno definirana kao pristup koji razmatra kako i zašto različita zdravstvena stanja i medicinske intervencije utječu na različit ili sličan način na subpopulacije temeljene na spolu (100).

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća sve više je rasla svijest medicinskih istraživača i opće javnosti o potrebi shvaćanja kako spol i rod utječu na različite medicinske ishode. Termin spol (engl. *sex*) se obično koristi za označavanje genetskih, bioloških i fizioloških procesa, dok se termin rod (engl. *gender*) obično koristi za označavanje uloga, odnosa, ponašanja, relativne moći i drugih osobina koje društva pripisuju ženama, muškarcima i osobama različitih rodnih identiteta. Smjernice sve više nalažu ili preporučuju rutinsko prikupljanje, izvještavanje i analizu utjecaja spola u znanstvenim istraživanjima. Ova povećana pozornost na razlike vezane uz spol dovela je do skromnog porasta uključivanja oba spola u istraživanja. Veće uključivanje žena u randomizirane kontrolirane pokuse nije dovelo do značajnog poboljšanog izvještavanja o rezultatima stratificiranim po spolu. (100, 101).



Analize podskupina u RCT-ovima obično se koriste kako bi se utvrdilo razlikuju li se učinci liječenja s obzirom na određene karakteristike bolesnika, poput razlike u učinku intervencije s obzirom na spol. Konkretno, muške i ženske podskupine zbog razlike između spolova u fiziologiji, farmakokinetici i farmakodinamici, odgovaraju različito na širok spektar intervencija. Vjerodostojnost i klinička važnost analiza podskupina utemeljenih na spolu moraju se pažljivo ispitati jer postoji rizik od lažnih nalaza zbog korištenja slabih statističkih testova i višestrukog testiranja. Nedavna meta-analiza utvrdila je da su statistički značajni učinci spola na ishod intervencije u randomiziranim ispitivanjima rijetko prijavljeni, a kada su bili prijavljeni, rijetko su potvrđeni u sljedećim ispitivanjima ili meta-analizama, a vrlo su rijetko vodili do preporuke za diferencijalni tretman (102). Posljedica je primjerice, nedovoljno liječenja žena sa simptomima ishemijske srčane bolesti (koji su često atipični) zbog nedostatka podataka i analiza o ženama i koronarnoj srčanoj bolesti (zbog isključenja žena iz nekih kliničkih ispitivanja) (100).

Analiza 60 RCT-ova iz dva ugledna medicinska časopisa objavljena 2016. godine pokazala je da je medijan udjela žena u ispitivanjima koja su uključila oba spola iznosio 41%, što predstavlja poboljšanje s obzirom na 2009. godinu kada je taj udio iznosio 37%. Međutim, ovaj skromni porast sudjelovanja žena i dalje je nedostatan u predstavljanju žena koje čine gotovo 50% svjetske populacije. Nadalje, ista analiza je pokazala da je 48% od 60 RCT-ova prijavilo spolno-specifične analize odjeljku Rezultata, samo 5% studija je komentiralo spolno-vezane razlike u Raspravi, a 10% studija nije ni prijavilo broj i udio muškaraca i žena (103).

Spol i rod djeluju uzajamno i također djeluju na druge karakteristike koje su povezane sa zdravstvenim ishodima (100). Unatoč tim saznanjima, povijesna pristranost prema homogenoj muškoj populaciji u biomedicinskim istraživanjima često ostavlja varijantu spola nedovoljno obrađenu ili u cijelosti neistraženu (103). Na primjer, istraživanje pokazuje da postoje značajne fiziološke razlike u radu srca između muškaraca i žena, kao što su osjetljivost na produženje QT intervala i ozbiljne srčane aritmije, kao i spolne razlike u načinu dijagnosticiranja i liječenja muškaraca i žena koji imaju srčane bolesti. Ako se razlike između muškaraca i žena, kao i druge karakteristike poput dobi, rase/etničke pripadnosti ili socioekonomskog statusa ne analiziraju odvojeno, zbirni rezultati mogu prikriti važne kliničke razlike u učincima intervencija, toksičnosti, simptomima ili štetnim učincima (100). Socijalne osobine se smatraju i ispituju kao neovisne kovarijable koje mijenjaju zdravstvene ishode, a u stvarnosti one djeluju međuovisno i mogu utjecati na gensku ekspresiju, rizik, suradljivost i etiopatogenezu bolesti (104).

OSA je bolest u kojoj postoji niz značajnih razlika u simptomima, dijagnozi, posljedicama i liječenju između muškaraca i žena. Važnost OSA-e u žena se sve više prepoznaje, iako se tradicionalno smatra muškom bolešću. Žene češće imaju niži stupanj OSA-e od muškaraca te kraće trajanje apneje i hipopneje. Epizode povećane rezistencije gornjih dišnih puteva koje se ne mogu klasificirati kao apneja i hipopneja, češće su u žena. Stope prevalencije OSA-e u žena su niže, a proporcionalno manji broj žena dobiva točnu dijagnozu. Istraživanja su također pokazala da postoje spolne razlike u gornjem dijelu dišnih puteva, raspodjeli masti i respiratornoj stabilnosti u OSA-i. Spolni hormoni su zaslužni za neke varijacije povezane sa spolom te je primijećeno da se razlike između muškaraca i žena u učestalosti OSA-e smanjuju kako se dob povećava. Ograničeni raspoloživi podaci sugeriraju da iako su prevalencija i ozbiljnost OSA-e u žena niže nego u muškaraca, posljedice bolesti su barem iste, ako ne i gore za usporedive stupnjeve OSA-e. Zaključno, moguće je da personalizirana, tj. spolno prilagođena terapija OSA-e može pružiti optimalniju njegu s obzirom na razlike između spolova u fiziologiji i prezentaciji bolesti, stoga je bitno da donatori sredstava za istraživanja i urednici medicinskih časopisa zahtijevaju uključanja žena u studije, planiranje i izvođenje spolno-specifičnih analiza i tumačenje spolno-vezanih rezultata (103, 105).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je procijeniti izvještavanje o spolu u randomiziranim kontroliranim pokusima za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. U RCT-ovima objavljenim u promatranom petogodišnjem razdoblju bit će značajno više uključenih muških u odnosu na ženske ispitanike.
2. Manji broj objavljenih RCT-ova prikazat će spolno-specifične rezultate istraživanja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Istraživanje je prema svom ustroju presječno meta-epidemiološko istraživanje objavljenih intervencijskih RCT-ova za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja u razdoblju od 2015. do 2019. godine. Proveli smo analizu javno dostupnih sekundarnih podataka; osobni podaci o pacijentima nisu uključeni, stoga nije bilo potrebno odobrenje Etičkog povjerenstva.

### **3.2. Strategija pretraživanja**

Pretražili smo MEDLINE 3. ožujka 2020. godine koristeći izraz *sleep apnea* i filtere: *Randomized Controlled Trial* (tip studije), *5 years* (studije objavljene u posljednjih 5 godina), *humans* (studije provedene samo na ljudima), *English* (studije samo na engleskom jeziku), *Adult: 19+ years* (studije koje su uključile ispitanike od 19 godina i starije). Rezultati takve pretrage doveli su do 374 članka. Pregledali smo sažetke i pune tekstove tih članaka te smo uključili samo studije s terapijskim intervencijama i samo one studije koje su se odnosile na opstruktivsku apneju tijekom spavanja. Time smo isključili 155 članaka te je ostalo 219 članaka koji su odgovarali našim kriterijima uključenja. Uspjeli smo doći do punih tekstova 212 članaka, dok smo za preostalih 7 poslali zamolbu dopisnim autorima da nam pošalju preprintove. Jedan dopisni autor je odgovorio da nema sačuvan preprint svoga rada, a ostali nisu odgovorili na zamolbu, tako da smo spomenutih 7 radova bez punog teksta isključili iz istraživanja. Na kraju je 212 članaka uključeno u istraživanje.

### **3.3. Kriteriji uključenja i isključenja**

Uključili smo intervencijske RCT-ove za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja objavljene u posljednjih 5 godina od početka ovog istraživanja. Također, uključili smo samo studije provedene na ljudima, studije na engleskom jeziku te studije u koje su uključeni odrasli ispitanici koji imaju 19 ili više godina. Iz istraživanja smo isključili studije za koje nismo uspjeli doći do punih tekstova članaka.

### **3.4. Ekstrakcija podataka**

Pretraživanjem punih tekstova članaka, ekstrahirali smo sljedeće parametre: naslov članka, godina kada je članak objavljen, ime časopisa u kojem je članak objavljen, tip provedene terapijske intervencije, spominjanje spola u naslovu članka, spominjanje spola u Sažetku i dio Sažetka u kojem je spol spomenut, spominjanje spolnih razlika utvrđenih u prijašnjim

istraživanjima u Uvodu, postojanje objašnjenja termina spola u Uvodu ili Metodama, ukupni broj ispitanika, broj ženskih ispitanika, broj muških ispitanika, uključanje ispitanika samo jednog spola, postavljanje jednog spola kao isključnog kriterija, postojanje planiranja spolno-specifične analize u Metodama, postojanje spolno-specifične analize u odjeljku Rezultata, postojanje spolno-vezanih razlika u spolno-specifičnim rezultatima, postojanje komentara na spolno-vezane razlike u Raspravi te centar (država) u kojem je studija provedena. Također, za svaki časopis u kojem su objavljene uključene studije pronašli smo čimbenik odjeka (JIF) prema *Journal Citation Reportu* (JCR) iz 2019. godine te smo prema njemu časopise razvrstali u kvartile. Časopise koji su indeksirani u više kategorija i kojima se razlikuje kvartila smo svrstali prema kategoriji u kojoj pripadaju u višu kvartilu.

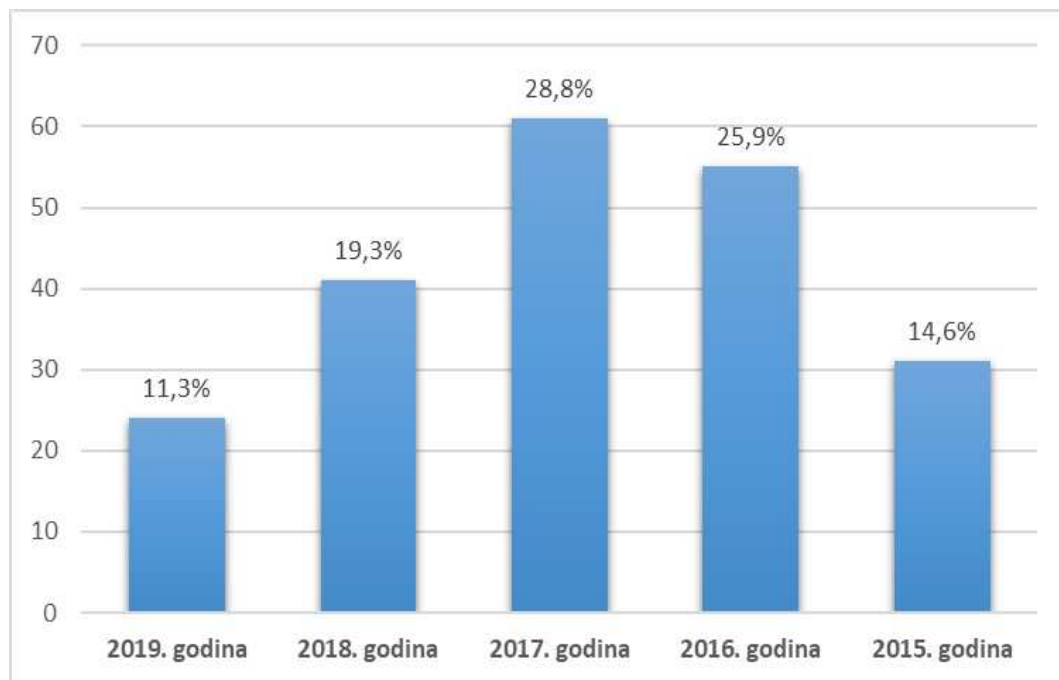
### **3.5. Statistički postupci**

Za statističku analizu korišten je statistički paket MedCalc za Windows, verzija 17.9.4. (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kontinuirani podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotci. Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je hi-kvadrat test, dok je za usporedbu omjera muških i ženskih ispitanika uključenih u istraživanja prema kvartili časopisa korišten Kruskal-Wallisov test. Statistička značajnost postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**



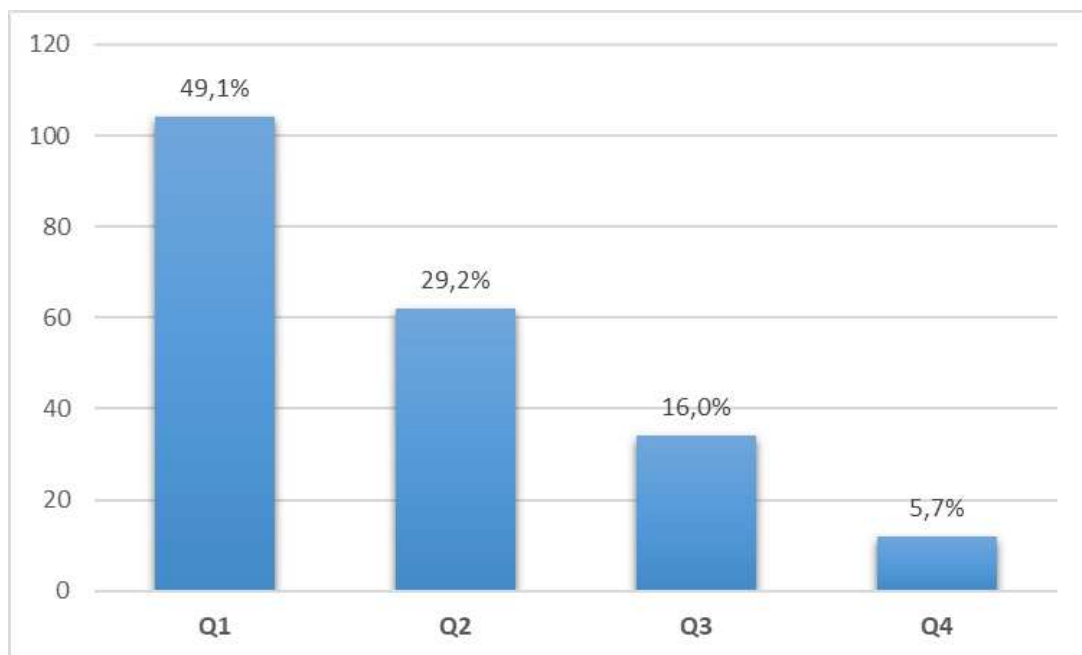
Ovo istraživanje je uključilo 212 RCT-ova za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja objavljenih u razdoblju od 2015. do 2019. godine. Najveći broj studija, 61 (28,8%) je objavljen 2017. godine, a najmanji broj, njih 24 (11,3%) je objavljen 2019. godine (Slika 4). Većina studija je provedena u jednoj državi, dok je 18 studija (8,5%) provedeno u više od jedne države, tj. multicentrično.



**Slika 4.** Prikaz udjela RCT-ova za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja prema godinama objavljivanja

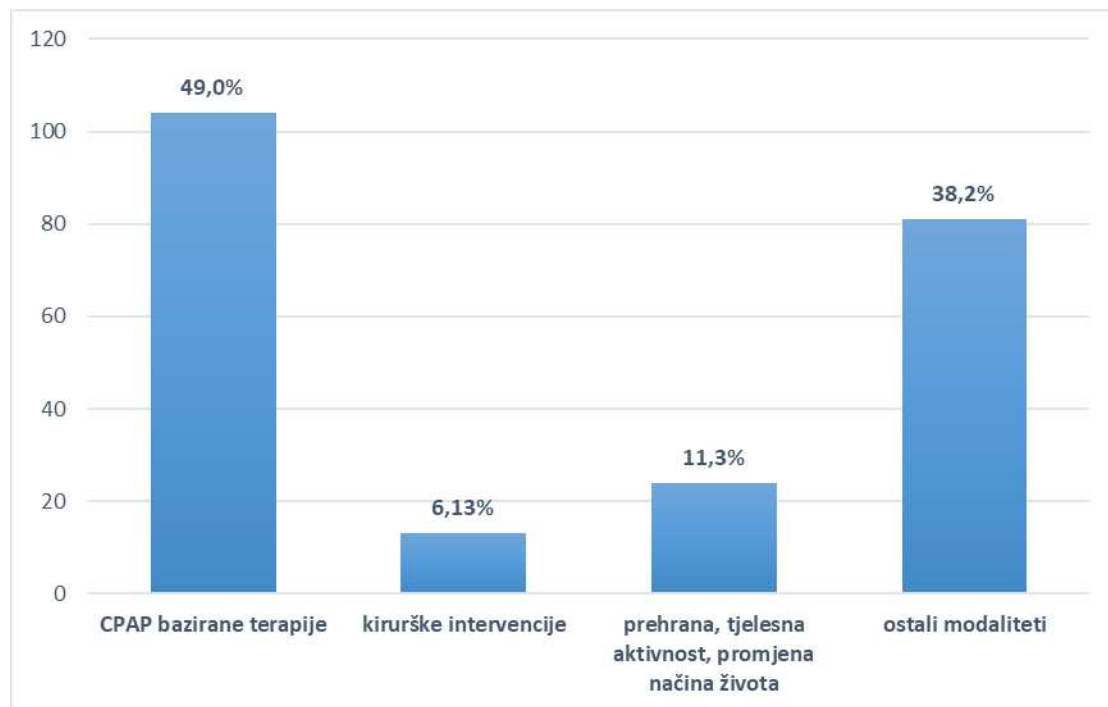
Medijan čimbenika odjeka (engl. *Journal Impact Factor* - JIF) časopisa u kojima su studije objavljene iznosi 3,502 s interkvartilnim rasponom od 2,43 do 9,65 i sa najmanjom vrijednosti od 0,932 i najvećom vrijednosti od 70,67.

Gotovo polovica, 104 (49,1%) studije su objavljene u časopisu prve kvartile - Q1 (engl. *quartile* – Q), 62 (29,2%) studije su objavljene u časopisu druge kvartile - Q2, 34 (16%) studije u časopisu treće kvartile - Q3 te 12 (5,7%) studija u časopisu četvrte kvartile - Q4 (Slika 5).



**Slika 5.** Prikaz udjela studija prema kvartili časopisa u kojem su objavljene

Najčešće ispitivane intervencije u RCT-ovima za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja su CPAP bazirane terapije koje su se koristile u 104 (49%) studije. Kirurške intervencije su ispitivane u 13 (6,13%) studija, dok su prehrana, tjelesna aktivnost i promjena načina života ispitivane u 24 (11,3%) studije. Svi ostali modaliteti liječenja su bili ispitivani u 81 (38,2%) studiji (Slika 6).



**Slika 6.** Prikaz udjela ispitivanih intervencija u RCT-ovima za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja

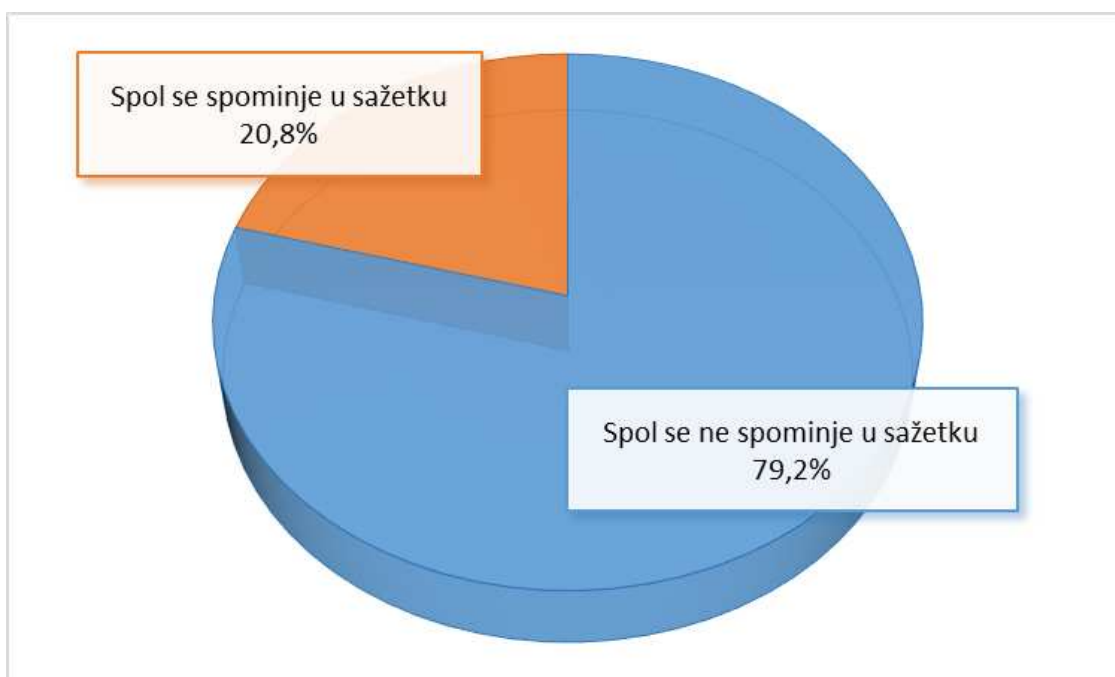
Prosječan broj ispitanika u studijama je 54 s interkvartilnim rasponom od 30 do 117. Broj studija koje su uključile ispitanike oba spola iznosi 184 (87%), a medijan omjera muških prema ženskim ispitanicima iznosi 2,6 sa interkvartilnim rasponom od 1,64 do 4,57. Udio žena u ukupnom broju ispitanika u studijama u kojima je poznat omjer muških prema ženskim ispitanicima (N=184) iznosi 27,8% (17,9% – 37,9%).

Medijan omjera muških prema ženskim ispitanicima u časopisu Q1 iznosi 2,480 (1,660 – 4,292), u časopisu Q2 iznosi 2,710 (1,615 – 5,135), u časopisu Q3 iznosi 3,165 (1,670 – 5,800), a u časopisu Q4 iznosi 2,050 (1,350 – 4,170). Ne postoji statistički značajna razlika u omjeru muških prema ženskim ispitanicima s obzirom na kvartilu časopisa u kojem je studija objavljena ( $P = 0,501$ ).

U 8 (3,77%) studija je navedeno da uključuju ispitanike oba spola, ali nije navedeno u kojem omjeru. Dvije studije uopće ne navode kojeg su spola ispitanici. U 19 (9%) studija su uključeni samo ispitanici jednog spola (14 studija je uključilo samo muške, a 5 studija je uključilo samo ženske ispitanike), dok su ispitanici drugog spola postavljeni kao isključni kriterij.

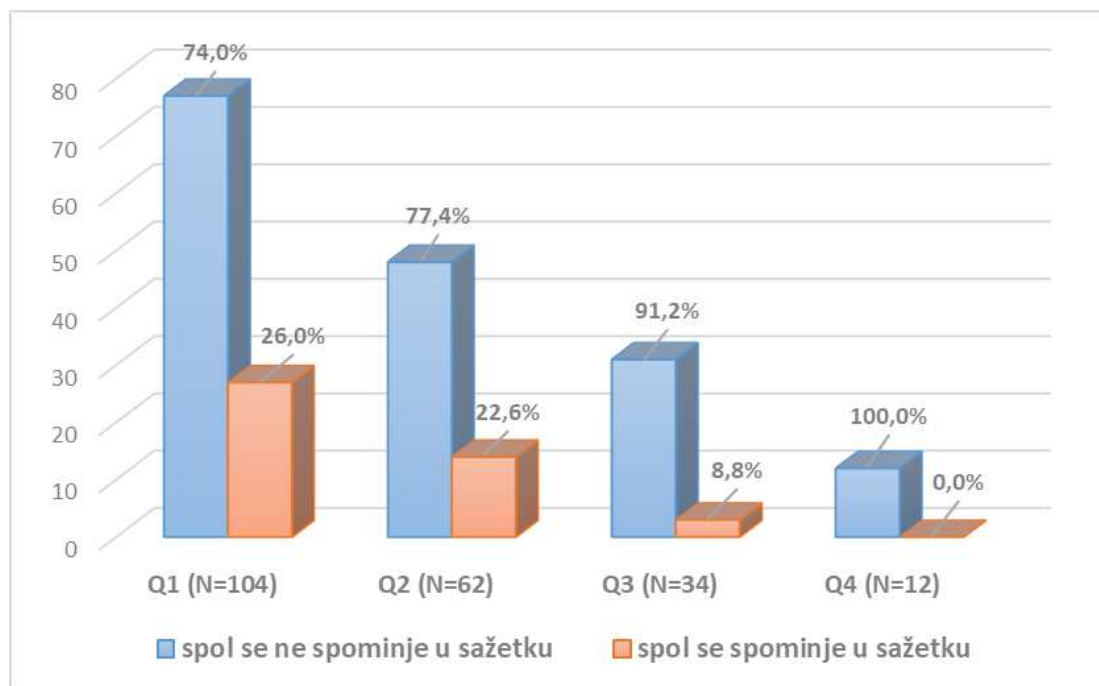
Od ukupno 212 analiziranih RCT-ova za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja, u svega 10 (4,7%) studija je u Naslovu spomenut spol sudionika istraživanja.

Naveden spol ispitanika se nalazi u Sažetku 44 (20,8%) studije, dok preostalih 168 (79,2%) studija ne spominje spol ispitanika u Sažetku (Slika 7). Prema dijelu Sažetka u kojemu je spol ispitanika naveden, broj studija iznosi: 10 studija u Uvodu (4,7%), 25 studija u Metodama (11,8%), 11 studija u Rezultatima (5,2%) te 11 studija u Zaključku (5,2%).



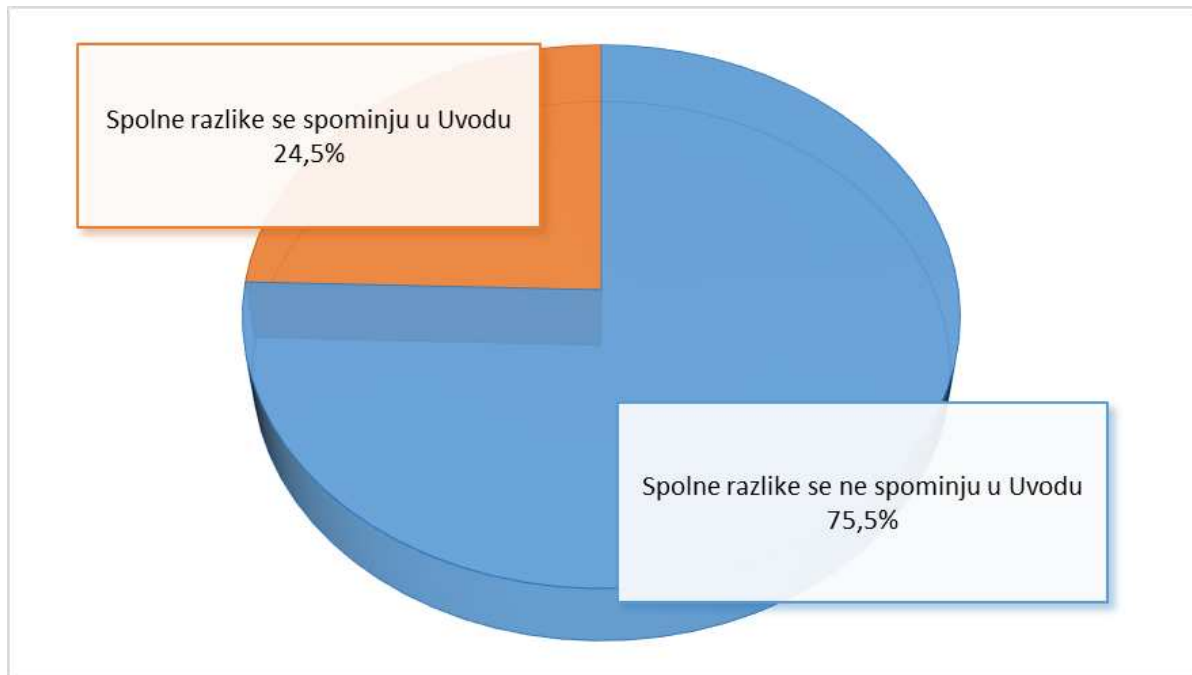
**Slika 7.** Prikaz udjela studija prema spominjanju spola ispitanika u Sažetku

S obzirom na kvartilu časopisa, 27 (26 %) studija objavljenih u časopisima Q1 spominje spol ispitanika u Sažetku, 14 (22,6%) studija objavljenih u časopisima Q2, 3 (8,8%) studije objavljene u časopisima Q3, dok u časopisima Q4 nema studija koje spominju spol u Sažetku (Slika 8). Studije objavljene u časopisima Q1 i Q2 pokazuju statistički značajnu veću učestalost izvještavanja o spolu ispitanika u Sažetku nego studije objavljene u časopisima Q3 i Q4 ( $P = 0,048$ ).



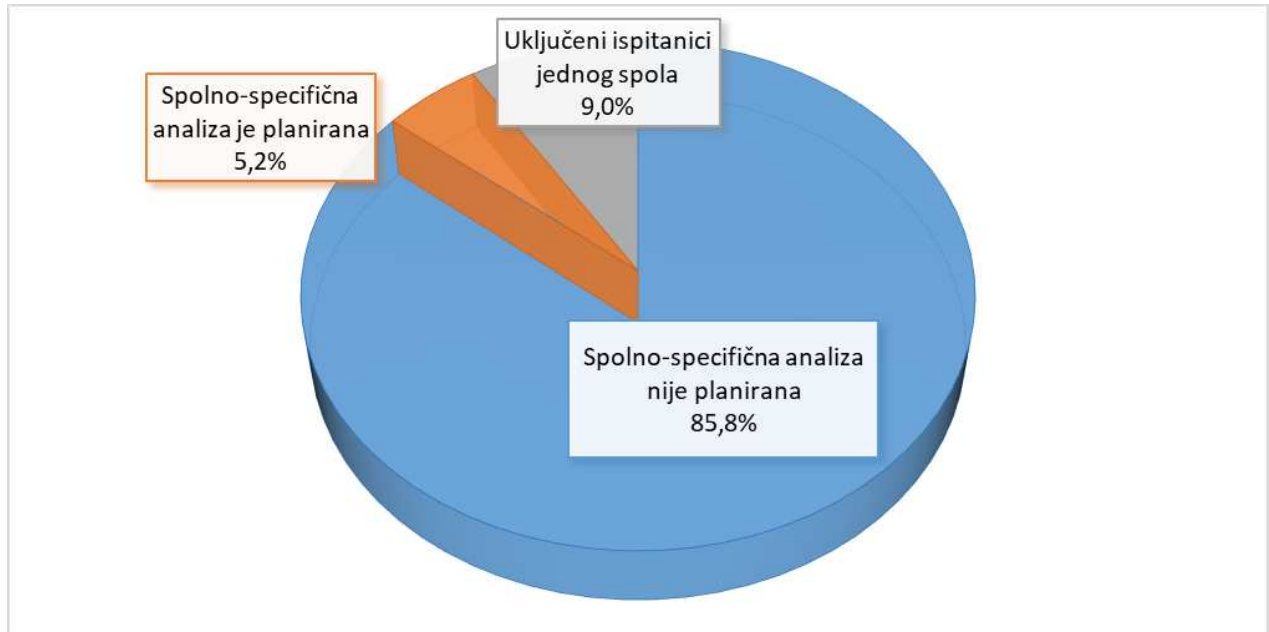
**Slika 8.** Prikaz studija grupiranih prema kvartili časopisa u kojem su objavljene i njihov udio s obzirom na izvještavanje o spolu ispitanika u Sažetku

Spolne razlike utvrđene u prijašnjim studijama o opstrukcijskoj apneji tijekom spavanja spomenute su u Uvodu 52 (24,5%) studije (Slika 9). Niti jedna studija nema objašnjen termin spola u Uvodu ili Metodama.



**Slika 9.** Prikaz udjela studija prema spominjanju spolnih razlika u opstrukcijskoj apneji tijekom spavanja u Uvodu, a koje su utvrđene u prijašnjim studijama

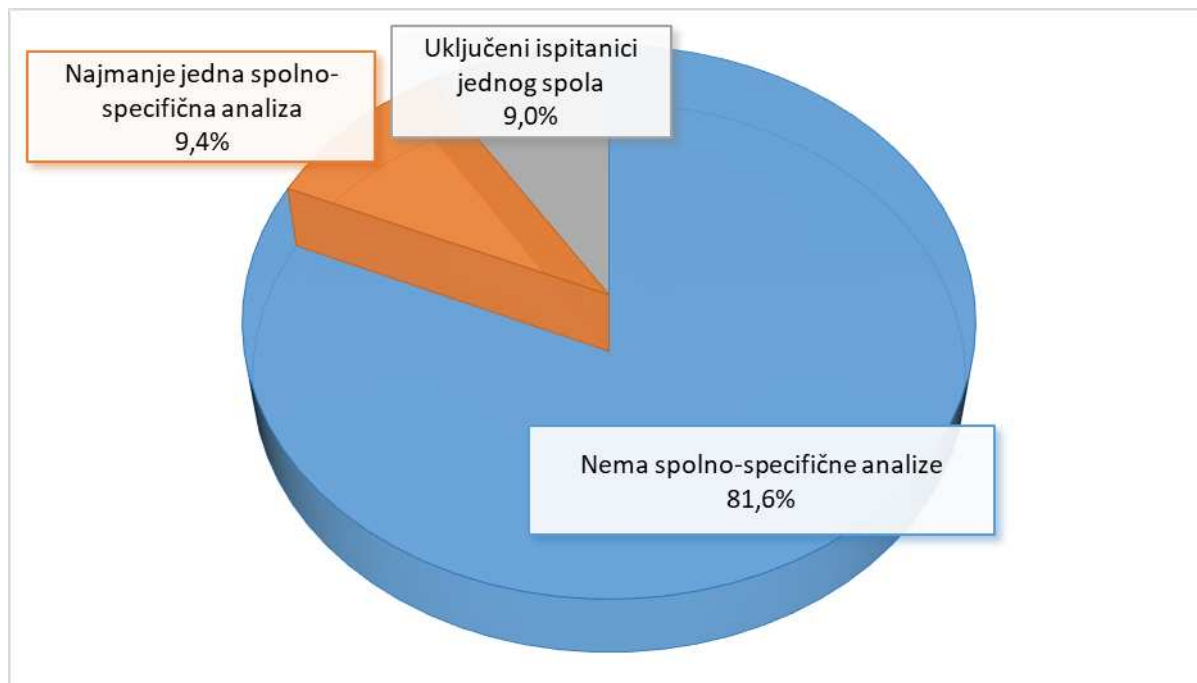
Spolno-specifična analiza je planirana u Metodama 11 (5,2%) studija, dok u 182 studije nije planirana (Slika 10).



**Slika 10.** Prikaz udjela studija prema planiranju spolno-specifične analize u Metodama



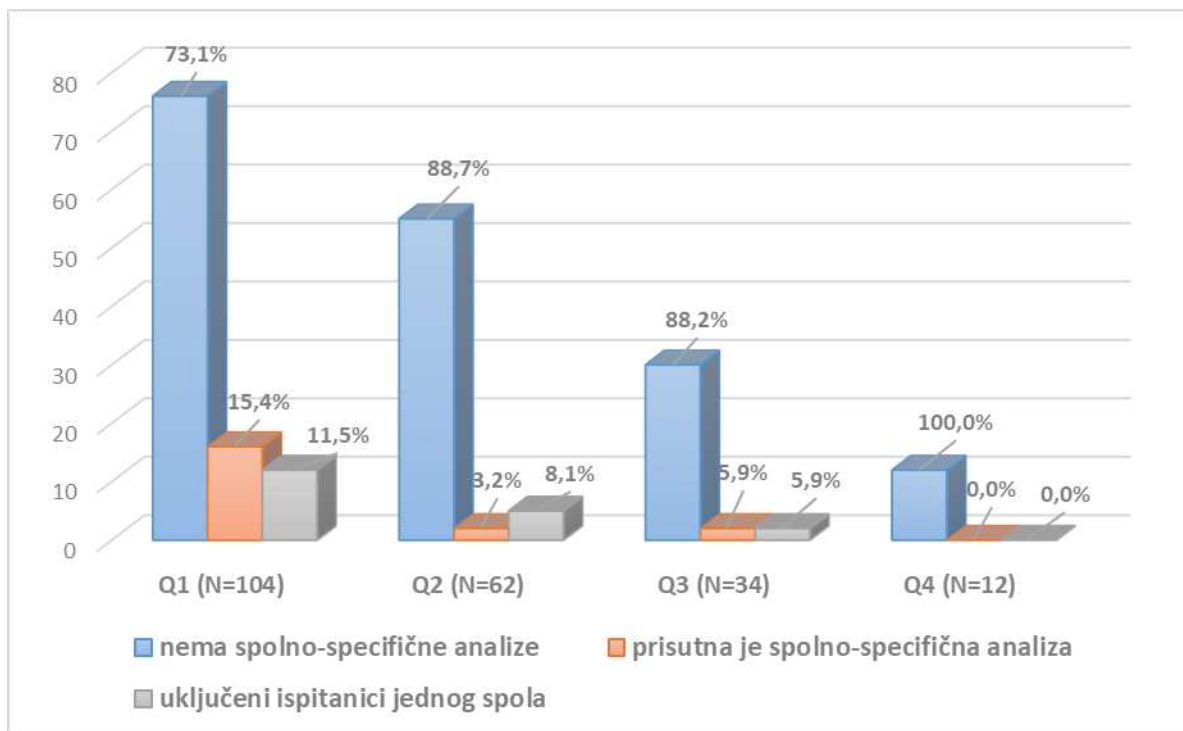
Najmanje jednu spolno-specifičnu analizu u Rezultatima navodi 20 (9,4%) studija, dok 173 (81,6%) studije ne navode niti jednu spolno-specifičnu analizu u Rezultatima (Slika 11).



**Slika 11.** Prikaz udjela studija prema navođenju spolno-specifičnih analiza u Rezultatima

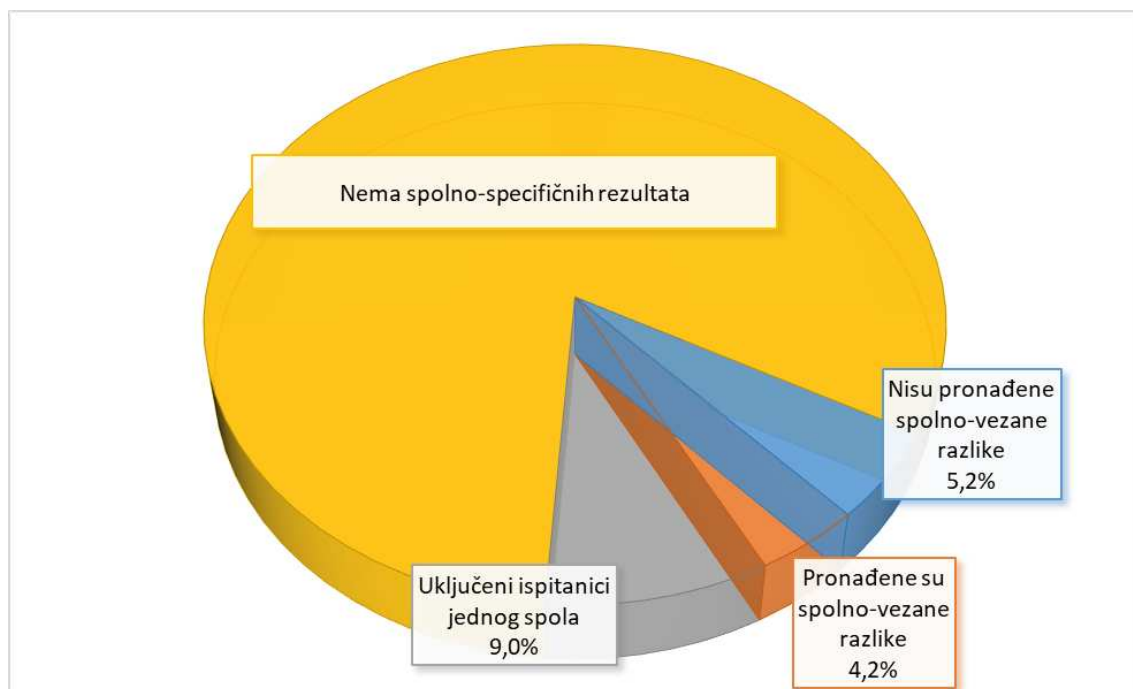
S obzirom na kvartilu časopisa, 16 (15,4%) studija objavljenih u časopisima Q1 ima spolno-specifičnu analizu u Rezultatima, 2 (3,2%) studije objavljene u časopisima Q2, 2 (5,9%) studije objavljene u časopisima Q3, dok u časopisima Q4 nema studija koje imaju spolno-specifičnu analizu u Rezultatima (Slika 12). Studije objavljene u časopisima Q1 pokazuju statistički značajnu veću učestalost izvještavanja o spolno-specifičnoj analizi u Rezultatima ( $P = 0,016$ ).

Također, 12 (11,5 %) studija objavljenih u časopisima Q1 je uključilo ispitanike jednog spola u studiju, 5 (8,1%) studija objavljenih u časopisima Q2, 2 (5,9%) studije objavljene u časopisima Q3, dok u časopisima Q4 nema studija koje su uključile ispitanike jednog spola.



**Slika 12.** Prikaz studija grupiranih prema kvartili časopisa u kojem su objavljene i njihov udio s obzirom na prisutnost spolno-specifične analize u Rezultatima

Spolno-vezane razlike su pronađene u 9 (4,2%) studija što čini 45% studija koje imaju spolno-specifičnu analizu prikazanu u Rezultatima (20 studija), dok u 11 (5,2%) studija koje čine 55% studija sa spolno-specifičnim rezultatima nisu pronađene spolno-vezane razlike (Slika 13). U 11 (5,2%) studija su komentirane spolno-vezane razlike u Raspravi.



**Slika 13.** Prikaz udjela studija sa spolno-specifičnim rezultatima s obzirom na pronađene spolno-vezane razlike

## **5. RASPRAVA**

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje o izvještavanju o spolu u RCT-ovima za liječenje OSA-e. Glavni rezultati donose informacije o izvještavanju o spolu u pojedinim djelovima RCT-ova za liječenje OSA-e, kao i njihove razlike s obzirom na kvartilu časopisa u kojem su studije objavljene.

Iako je većina studija (87%) u ovom istraživanju uključila ispitanike oba spola, tek 11 (5,2%) studija planira spolno-specifičnu analizu u Metodama, 20 (9,4%) studija navodi najmanje jednu spolno-specifičnu analizu u Rezultatima, a u samo 11 (5,2%) studija su komentirane spolno-vezane razlike u Raspravi. U ovom istraživanju nisu analizirani protokoli studija, već samo podaci objavljeni u časopisima, stoga ne možemo donijeti zaključak o tome jesu li uključena ispitivanja možda planirala napraviti spolno-specifičnu analizu koju nisu uspjeli provesti. Spolno-vezane razlike su pronađene u 45% studija sa spolno-specifičnom analizom u Rezultatima. Također, iako je u prijašnjim studijama utvrđeno da postoje znatne spolne razlike u OSA-i, samo 52 (24,5%) studije su ih spomenule u Uvodu. Nadalje, niti jedna studija nije definirala pojam spola i/ili roda koji se često nedosljedno koriste i ponekad se međusobno zamjenjuju. U 8 (3,77%) studija nije naveden omjer muških i ženskih ispitanika, a dvije studije nisu uopće navele kojeg spola su ispitanici.

Usporedivo s navedenim rezultatima, analiza 60 RCT-ova iz dva ugledna medicinska časopisa (*The Lancet* i *The New England Journal of Medicine*) objavljena 2016. godine pokazala je da je 48% studija prijavilo spolno-specifične analize u odjeljku Rezultata, u samo 5% studija su komentirane spolno-vezane razlike u Raspravi, a 10% studija nije ni prijavilo broj i udio muškaraca i žena (103). Slično tome, analiza 57 RCT-ova objavljenih od 2008. – 2013. godine u časopisima visokog čimbenika odjeka, odabranih metodom slučajnog izbora, pokazala je da iako je većina studija uključila ženske ispitanike, samo 22% studija je napravilo spolno-specifičnu analizu, a u nijednoj studiji nisu komentirane spolno-vezane razlike u Raspravi (104). Nadalje, studija koja je 2017. godine analizirala 100 RCT-ova provedenih u Kanadi, pokazala je da je 6 studija provelo spolno-specifičnu analizu, a samo su u jednoj studiji komentirane spolno-vezane rezultate u Raspravi.

U ovom istraživanju, medijan udjela ženskih ispitanika u studijama koje su uključile oba spola i u kojima je poznat udio muških i ženskih ispitanika iznosi 27,8%, što govori o jako malom postotku ženskih ispitanika uključenih u RCT-ove za liječenje OSA-e. Analiza 86 RCT-ova objavljenih 2009. godine u 9 uglednih medicinskih časopisa pokazala je da medijan udjela ženskih ispitanika u studijama koje su uključile oba spola iznosi 37%, dok je već spomenuta analiza RCT-ova iz 2016. pokazala da taj isti udio iznosi 41% (103, 106). Iako je povećana pozornost na razlike vezane uz spol dovela do skromnog porasta uključivanja oba spola u

istraživanja, veće uključivanje žena u randomizirane kontrolirane pokuse nije dovelo do značajnog poboljšanja u izvještavanju o rezultatima stratificiranima po spolu (103). Slične rezultate donosi i meta-analiza iz 2016. godine, koja iznosi da su statistički značajni učinci spola na ishod intervencije u randomiziranim ispitivanjima rijetko prijavljivani, a kada su bili prijavljeni, rijetko su potvrđeni u sljedećim ispitivanjima ili meta-analizama, a vrlo rijetko su vodili do preporuke za diferencijalni tretman (102).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da 10 (4,7%) studija u Naslovu ima spomenut spol sudionika istraživanja te je u svega 44 (20,8%) studije naveden spol ispitanika u Sažetku. Zbog velikog broja i ograničenog pristupa istraživanjima, većina čitatelja u pretraživanju podataka pregleda samo naslove i sažetke istraživanja, stoga je bitno njihovo pravilno izvještavanje koje uključuje i izvještavanje o spolu.

Gotovo polovica studija u ovom istraživanju je objavljena u časopisima prve kvartile, a gotovo trećina studija u časopisima druge kvartile. S obzirom na kvartilu časopisa u kojem su studije objavljene, postoji značajno veća učestalost izvještavanja o spolu ispitanika u Sažetku studija objavljenih u časopisima Q1 i Q2 te značajno veća učestalost izvještavanja o spolno-specifičnoj analizi u Rezultatima studija objavljenih u časopisima Q1. Navedeno se može objasniti time što su časopisi prve, a i druge kvartile časopisi visokog čimbenika odjeka koji imaju znatan utjecaj i potiču istraživače na uključivanja žena u istraživanja i razdvajanje podataka po spolu. Primjerice, neki od glavnih medicinskih časopisa, uključujući BMJ i NEJM, zahtijevaju samo da istraživači prijavljuju spolnu distribuciju, ali ne zahtijevaju provođenje spolno-specifične analize. JAMA upućuje autore da izvijeste distribuciju spola ispitanika u Metodama, a ako su uključeni ispitanici samo jednog spola, autori trebaju objasniti zašto su ispitanici drugog spola isključeni, osim u studijama koje ispituje bolesti koje pogađaju samo jedan od spolova (bolesti prostate u muškaraca ili bolesti jajnika u žena) (103). U ovom istraživanju 9% studija je uključilo ispitanike samo jednog spola, dok su ispitanici drugog spola postavljeni kao isključni kriterij. U tim studijama nismo analizirali razlog isključivanja drugog spola. Nadalje, časopis Lancet izričito potiče, ali ne zahtijeva od istraživača da uključe žene i različite etničke skupine u studije, kao ni da planiraju rasnu i spolno-specifičnu analizu (103). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je u časopisima Q1, 26 % studija spomenulo spol ispitanika u Sažetku, a 15,4% studija je imalo spolno-specifičnu analizu u Rezultatima. Poticanje istraživača od strane časopisa je bitno, ali kao što rezultati ovog istraživanja pokazuju, nije dovoljno.

Urednička udruženja i smjernice su do sada nedovoljno iskoristili svoj potencijal za oblikovanje medicinskih istraživanja i njihovog izvještavanja. Primjerice, preporuke koje je

ICMJE izdao za provođenje, izvještavanje, uređivanje i objavljivanje znanstvenih radova u medicinskim časopisima, a koje mnogi medicinski časopisi podržavaju, preporučavaju razdvajanje podataka prema demografskim varijablama (dob, spol), ali ne zahtijevaju da potonje bude popraćeno analizama koje su unaprijed planirane. Slično tome, vodeće smjernice za izvještavanje u RCT-ovima, CONSORT, zahtijevaju mogućnost generalizacije rezultata, ali spol se ne spominje kao faktor zbog kojeg se generalizacija mora uzeti u obzir (103). Razne inicijative pokušavaju unaprijediti izvještavanje o spolu i uključenje spolno-specifičnih analiza. Primjerice, SAGER (engl. *Sex and Gender Equity in Research*) smjernice uključuju sveobuhvatni postupak prijavljivanja podataka o spolu i rodu u dizajnu studija, analizi podataka, rezultatima i interpretaciji nalaza u svim vrstama znanstvenih publikacija, a razvio ih je Odbor za rodnu politiku (engl. *Gender Policy Committee*) Europskog udruženja znanstvenih urednika (engl. *European Association of Science Editors* - EASE) (107).

Iz rezultata ovog istraživanja možemo zaključiti da iako su u RCT-ove za liječenje OSA-e većinom uključena oba spola, postotak uključenih žena, kao i postotak studija koje imaju spolno-specifične rezultate je malen, što sugerira da su potrebna znatna poboljšanja u izvještavanju o spolu. Ovo istraživanje ima nekoliko limitacija, primjerice: analiziranje samo onih studija koje su objavljene u posljednjih pet godina, uključenje studija samo na engleskom jeziku i samo onih studija čiji su ispitanici imali 19 godina ili više te isključenje studija za koje nismo uspjeli pronaći pune tekstove članaka. Također, potencijalno postoji još veći broj studija koje nisu obuhvaćene u analizi jer smo pretraživali samo bazu MEDLINE.

OSA je bolest u kojoj postoji niz značajnih razlika u simptomima, dijagnozi, posljedicama i liječenju između muškaraca i žena te je precizno izvještavanje o spolu u istraživanjima o OSA-i ključno za donošenje zaključaka o sigurnosti i učinkovitosti provedene medicinske intervencije (100, 105). Da bi u budućnosti OSA-u i ostale bolesti liječili personalizirano, tj. spolno prilagođeno, donatori sredstava za istraživanja i urednici medicinskih časopisa moraju se obvezati na zahtijevanje uključivanja žena u studije i na planiranje i izvođenje spolno-specifičnih analiza i tumačenje spolno-vezanih rezultata. Ovakve obaveze bi zauzvrat omogućile meta-analizama da postignu potrebnu snagu za donošenje statistički značajnih zaključaka o rezultatima intervencija specifičnih za spol, omogućavajući medicinskoj zajednici da prilagodi zdravstvenu zaštitu u skladu s potrebama svih ljudi (103).

## **6. ZAKLJUČCI**



1. U RCT-ovima objavljenim u promatranom petogodišnjem razdoblju značajno je više uključenih muških u odnosu na ženske ispitanike.
2. Većina objavljenih RCT-ova je uključila ispitanike oba spola.
3. Manji broj objavljenih RCT-ova prikazao je spolno-specifične rezultate istraživanja.
4. Ne postoji značajna razlika u omjeru muških prema ženskim ispitanicima s obzirom na kvartilu časopisa u kojem je studija objavljena.
5. Studije objavljene u časopisima Q1 i Q2 pokazuju značajno veću učestalost izvještavanja o spolu ispitanika u Sažetku nego studije objavljene u časopisima Q3 i Q4.
6. Studije objavljene u časopisima Q1 pokazuju značajno veću učestalost spolno-specifičnih analiza u Rezultatima.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47.
2. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):179-86.
3. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
4. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-400.
5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
6. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8.
7. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, i sur. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.
8. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20(9):705-6.
9. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
10. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):2-9.
11. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-6.
12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
13. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
14. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1689-93.
15. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, i sur. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62-9.

16. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):186-92.
17. Song Y, Ancoli-Israel S, Lewis CE, Redline S, Harrison SL, Stone KL. The association of race/ethnicity with objectively measured sleep characteristics in older men. *Behav Sleep Med.* 2011;10(1):54-69.
18. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcántara C, i sur. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2015;38(6):877-88.
19. Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med.* 1989;72(268):719-35.
20. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(2):462-6.
21. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015-21.
22. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, i sur. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med.* 2014;15(3):329-35.
23. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2219-24.
24. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, i sur. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.
25. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, i sur. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-58.
26. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):144-53.
27. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, i sur. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):522-30.

28. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
29. Eckert DJ, Lo YL, Saboisky JP, Jordan AS, White DP, Malhotra A. Sensorimotor function of the upper-airway muscles and respiratory sensory processing in untreated obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 2011;111(6):1644-53.
30. Jordan AS, White DP, Lo YL, Wellman A, Eckert DJ, Yim-Yeh S, i sur. Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2009;32(3):361-8.
31. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, i sur. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010;121(14):1598-605.
32. Malhotra A, Loscalzo J. Sleep and cardiovascular disease: an overview. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):279-84.
33. Peregrim I, Grešová S, Pallayová M, Fulton BL, Štimmelová J, Bačová I, i sur. Does obstructive sleep apnea worsen during REM sleep? *Physiol Res.* 2013;62(5):569-75.
34. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, i sur. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1225-32.
35. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1995;78(5):1806-15.
36. Strohl KP, Butler JP, Malhotra A. Mechanical properties of the upper airway. *Compr Physiol.* 2012;2(3):1853-72.
37. Owens RL, Edwards BA, Sands SA, Butler JP, Eckert DJ, White DP, i sur. Upper airway collapsibility and patterns of flow limitation at constant end-expiratory lung volume. *J Appl Physiol (1985).* 2012;113(5):691-9.
38. Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, Jordan AS. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(2):445-51.
39. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, i sur. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine.* 2016;53(3):730-9.
40. Borovac JA, Dogas Z, Supe-Domic D, Galic T, Bozic J. Catestatin serum levels are increased in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2019;23(2):473-81.

41. Bozic J, Borovac JA, Galic T, Kurir TT, Supe-Domic D, Dogas Z. Adropin and Inflammation Biomarker Levels in Male Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Link With Glucose Metabolism and Sleep Parameters. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1109-18.
42. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, i sur. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
43. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4510-5.
44. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012;16(3):793-802.
45. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):154-60.
46. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, i sur. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70.
47. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
48. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
49. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
50. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006;6(13):1-38.
51. Patel NP, Ahmed M, Rosen I. Split-night polysomnography. *Chest*. 2007;132(5):1664-71.
52. Littner MR. Portable monitoring in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(1):56-67.
53. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, i sur. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of

- obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.
54. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, i sur. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
  55. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, i sur. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
  56. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol*. 2011;46:1-42.
  57. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*. 2016;94(5):355-60.
  58. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung*. 2014;192(1):175-84.
  59. Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):179-84.
  60. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401.
  61. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(21):2280-93.
  62. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, i sur. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827.
  63. Galic T, Bozic J, Ivkovic N, Gunjaca G, Ticinovic TK, Dogas Z. Effects of mandibular advancement device treatment on arterial stiffness and glucose metabolism in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea: a prospective 1 year study. *Sleep Breath*. 2016;20(1):69-77.
  64. Galic T, Bozic J, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, Dogas Z. Improvement of Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Treated with Mandibular Advancement Device: A Prospective 1-Year Study. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(2):177-86.

65. Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):Cd001004.
66. Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg.* 2013;23(3):414-23.
67. Strollo PJ, Jr., Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(2):139-49.
68. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1000-28.
69. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
70. Lukić IK, Sambunjak D. Vrste istraživanja. U: Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 38-55.
71. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta Inform Med.* 2008;16(4):219-25.
72. Borgerson K. Valuing evidence: bias and the evidence hierarchy of evidence-based medicine. *Perspect Biol Med.* 2009;52(2):218-33.
73. Rychetnik L, Hawe P, Waters E, Barratt A, Frommer M. A glossary for evidence based public health. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(7):538-45.
74. Evans D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *J Clin Nurs.* 2003;12(1):77-84.
75. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-10.
76. McGovern DPB, Valori RM, Summerskill WSM, Levi M. *Key Topics in Evidence-Based Medicine*: BIOS Scientific Publishers; 2001.
77. Beckerman H, Becher JG, Lankhorst GJ. Definition of a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2005;19(3):345-6.
78. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309(6954):597-9.
79. Akobeng AK. Understanding randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2005;90(8):840-4.
80. Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ.* 1999;319(7211):703-4.
81. Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ.* 2000;321(7259):504.
82. Karanicolas PJ, Farrokhyar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Can J Surg.* 2010;53(5):345-8.



83. Schulz KF. Assessing allocation concealment and blinding in randomised controlled trials: why bother? *Evid Based Nurs*. 2001;4(1):4-6.
84. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? *BMJ*. 1998;316(7126):201.
85. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, i sur. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-9.
86. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, i sur. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5(1):e20.
87. ICMJE. Recommendations [Internet]. 2020 [citirano 14.6.2020]. Dostupno na: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>.
88. Torgerson DJ, Roberts C. Understanding controlled trials. Randomisation methods: concealment. *BMJ*. 1999;319(7206):375-6.
89. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):845-8.
90. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):376-80.
91. Pai M, McCulloch M, Gorman JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G, i sur. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *Natl Med J India*. 2004;17(2):86-95.
92. Pluye P, Hong QN, Bush PL, Vedel I. Opening-up the definition of systematic literature review: the plurality of worldviews, methodologies and methods for reviews and syntheses. *J Clin Epidemiol*. 2016;73:2-5.
93. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
94. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, i sur. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419.
95. Page MJ, Shamseer L, Tricco AC. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst Rev*. 2018;7(1):32.

96. Guidance notes for registering a systematic review protocol with PROSPERO [Internet]. 2016 [citirano 14.6.2020]. Dostupno na: <https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/documents/Registering a review on PROSPERO.pdf>
97. Henderson LK, Craig JC, Willis NS, Tovey D, Webster AC. How to write a Cochrane systematic review. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(6):617-24.
98. Novak K, Mirić D, Jurin A, Vukojević K, Aljinović J, Carić A, i sur. Awareness and use of evidence-based medicine databases and Cochrane Library among physicians in Croatia. *Croat Med J*. 2010;51(2):157-64.
99. Cochrane Hrvatska. O nama [Internet]. 2020 [citirano 14.6.2020]. Dostupno na: <https://croatia.cochrane.org/hr/o-nama>.
100. Welch V, Doull M, Yoganathan M, Jull J, Boscoe M, Coen SE, i sur. Reporting of sex and gender in randomized controlled trials in Canada: a cross-sectional methods study. *Res Integr Peer Rev*. 2017;2:15.
101. Doull M, Welch V, Puil L, Runnels V, Coen SE, Shea B, i sur. Development and evaluation of 'briefing notes' as a novel knowledge translation tool to aid the implementation of sex/gender analysis in systematic reviews: a pilot study. *PLoS One*. 2014;9(11):e110786.
102. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF, Steyerberg EW, Ioannidis JP. Sex based subgroup differences in randomized controlled trials: empirical evidence from Cochrane meta-analyses. *BMJ*. 2016;355:i5826.
103. Avery E, Clark J. Sex-related reporting in randomised controlled trials in medical journals. *Lancet*. 2016;388(10062):2839-40.
104. Phillips SP, Hamberg K. Doubly blind: a systematic review of gender in randomised controlled trials. *Glob Health Action*. 2016;9:29597.
105. Wimms A, Woehrle H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J. Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1764837.106.
106. Geller SE, Koch A, Pellettieri B, Carnes M. Inclusion, analysis, and reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials: have we made progress? *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(3):315-20.
107. Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Sex and gender equity in research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Res Integr Peer Rev*. 2016;1:2.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Procijeniti izvještavanje o spolu u randomiziranim kontroliranim pokusima za liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja.

**Materijali i metode:** Ovo je presječno meta-epidemiološko istraživanje. Uključene studije smo dobili pretraživanjem baze MEDLINE. Kriteriji uključanja bili su: intervencijski RCT-ovi za liječenje OSA-e objavljeni u posljednjih 5 godina (od 2015. do 2019. godine), studije na engleskom jeziku, studije koje su uključile samo ispitanike odrasle dobi te studije koje su provedene na ljudima. Pretraživanjem punih tekstova članaka ekstrahirali smo podatke o časopisima u kojima je studija objavljena, tipu provedene terapijske intervencije, broju i spolu ispitanika, izvještavanju o spolu ispitaniku u pojedinim djelovima studije, planiranju spolno-specifične analize u Metodama, postojanju spolno-specifične analize u Rezultatima, postojanju spolno-vezanih razlika u spolno-specifičnim rezultatima te postojanje komentara o spolno-vezanim razlikama u Raspravi. Također, za svaki časopis u kojem su objavljene uključene studije smo pronašli čimbenik odjeka (JIF) prema *Journal Citation Reportu* (JCR) iz 2019. godine te smo prema njemu časopise razvrstali u kvartile.

**Rezultati:** Analizirano je 212 RCT-ova. Prosječan broj ispitanika u studijama je 54 (30 – 117). Većina studija, njih 184 (87%) je uključila ispitanike oba spola. Udio žena u ukupnom broju ispitanika u studijama gdje znamo omjer muških i ženskih ispitanika iznosi 27,8% (17,9% – 37,9%), a medijan njihovog omjera iznosi 2,6 (1,64 – 4,57). Spol sudionika istraživanja je spomenut u Naslovu 10 (4,7%) studija te u Sažetku 44 (20,8%) studije. Spolne razlike utvrđene u prijašnjim studijama o opstruktivskoj apneji tijekom spavanja spomenute su u Uvodu 52 (24,5%) studije. Niti jedna studija nema objašnjen termin spola u Uvodu ili Metodama. U svega 11 (5,2%) studija je planirana spolno-specifična analiza u Metodama, 20 (9,4%) studija navodi najmanje jednu spolno-specifičnu analizu u Rezultatima, a u 11 (5,2%) studija su komentirane spolno-vezane razlike u Raspravi. S obzirom na kvartil časopisa u kojem su studije objavljene, postoji značajno veća učestalost izvještavanja o spolu ispitanika u Sažetku studija objavljenih u časopisima Q1 i Q2 ( $P = 0,048$ ) te značajno veća učestalost izvještavanja o spolno-specifičnoj analizi u Rezultatima studija objavljenih u časopisima Q1 ( $P = 0,016$ ).

**Zaključak:** Iako su u RCT-ove za liječenje OSA-e većinom uključena oba spola, postotak uključenih žena, kao i postotak studija koje imaju spolno-specifične rezultate je malen. S obzirom da je poznato kako je OSA bolest u kojoj postoji niz značajnih razlika u simptomima, dijagnozi, posljedicama i liječenju između muškaraca i žena, potrebno je od istraživača zahtijevati uključanja žena u studije, planiranje i izvođenje spolno-specifičnih analiza te tumačenje spolno-vezanih rezultata. Takva praksa bi u budućnosti omogućila da OSA-u liječimo personalizirano, tj. spolno prilagođeno.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Reporting of sex in randomized controlled trials of obstructive sleep apnea treatment

**Objectives:** To estimate reporting of sex in randomized controlled trials of obstructive sleep apnea treatment.

**Materials and methods:** This is a cross-sectional meta-epidemiological study. By searching MEDLINE database we got the included studies. Inclusion criteria were: intervention RCTs of the treatment of OSA published in the last 5 years (from 2015 to 2019), studies written in English language, studies involving only adult participants and studies conducted on humans. By searching full texts of the articles, we extracted journal data, type of therapeutic intervention, number and sex of participants, reporting on sex of participants in individual parts of the study, planning sex-specific analysis in Methods, existence of sex-specific analysis in Results, existence of sex-related differences in sex-specific results and existence of the comments on sex-related differences in Discussion. Also, for each journal in which the included studies were published, we found the journal impact factor (JIF) according to the Journal Citation Report (JCR) from 2019, and according to JIF, we classified the journals into quartiles.

**Results:** 212 RCTs were analyzed. The average number of participants per study is 54 (30 – 117). Most of the studies, 184 (87%) of them, included both sex participants. The proportion of women in total participants number, in studies where the ratio of male to female participants is known, is 27.8% (17.9% – 37.9%), while the median of their ratio is 2.6 (1.64 – 4.57). Sex of the participants is mentioned in 10 (4.7%) studies Titles, and in 44 (20.8%) Abstracts. Sex differences determined in previous studies on OSA were mentioned in 52 (24.5%) Introductions. None of the studies has explained the term sex in the Introduction or Methods. Merely 11 (5.2%) of the studies have planned sex-specific analysis in Methods, 20 (9.4%) of the studies reported at least one sex-specific analysis in Results, while in 11 (5.2%) studies sex-related differences were commented in Discussion. Given the quartile of the journal in which the studies were published, there is significantly higher frequency of reporting on sex of the participants in Abstract of the studies published in Q1 and Q2 journals ( $P = 0.048$ ), and significantly higher frequency of reporting of sex-specific analysis in Results of the studies published in Q1 journals ( $P = 0.016$ ).

**Conclusion:** Although RCTs of OSA treatment mostly include both sexes, the percentage of women included, as well as the percentage of the studies which have sex-specific results is

small. Since it is known that OSA is a disease in which there are a number of significant differences in symptoms, diagnosis, consequences and treatment between men and women, researchers need to be required to include women in studies, to plan and perform sex-specific analysis, and to interpret sex-related results. Such a practice would allow us to treat OSA in a personalized, i.e. sexually adapted way.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Marina Ivanišević

**Datum i mjesto rođenja:** 30. lipnja 1995. godine, Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Poljička cesta 1, 21314 Suhi Potok Jesenice, Republika Hrvatska

**Telefon:** +385993711306

**E-adresa:** ivanisevicmarina1@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2010. Osnovna škola „Jesenice“, Dugi Rat

2010. – 2014. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim jezikom

Osnovno poznavanje talijanskog i španjolskog jezika

Vozačka dozvola B kategorije

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

Dobitnica Dekanove nagrade 2017. godine za izvrstan uspjeh u akademskoj godini 2016./2017.

Sudionica profesionalne IFMSA studentske razmjene u Mađarskoj (Debrecen, odjel gastroenterologije, kolovoz 2018.)

Sudionica znanstvene IFMSA studentske razmjene u Rusiji (Moskva, Moskovski klinički znanstveni centar, rujna 2019.)

Volonter Respiratorno-intenzivističkog centra KBC-a Split u vrijeme pandemije bolesti COVID-19