Kraniofacijalna obilježja osoba s opstruktivnom apnejom u spavanju

Vidović, Neven

Doctoral thesis / Disertacija

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:149439

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Neven Vidović

KRANIOFACIJALNA OBILJEŽJA OSOBA S OPSTRUKTIVNOM APNEJOM U SPAVANJU

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2013.

UNIVERSITY OF ZAGREB
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Neven Vidović

CRANIOFACIAL MORPHOLOGY IN SUBJECTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2013.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Neven Vidović

KRANIOFACIJALNA OBILJEŽJA OSOBA S OPSTRUKTIVNOM APNEJOM U SPAVANJU

DOKTORSKI RAD

Mentori: prof.dr.sc. Senka Meštrović
prof.dr.sc. Zoran Đogaš

Zagreb, 2013.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Senki Meštrović i mentoru prof.dr.sc. Zoranu Đogašu na pomoći, savjetima i podršci koju su mi pružili tijekom izrade ove disertacije.

Rad posvećujem supruzi Diani.

SAŽETAK

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) povezana je s prekomjernom pospanošću tijekom dana ili s barem dvama od sljedećih simptoma: iznenadnim buđenjem s osjećajem gušenja, nedovoljno osvježavajućim spavanjem, umorom tijekom dana i problemima u kognitivnoj sferi. Ponavljajuća okluzija gornjeg dišnog puta tijekom spavanja povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih komplikacija.

Trenutačno ne postoje informacije o kraniofacijalnim obilježjima osoba s opstruktivnom apnejom u spavanju u Hrvatskoj. Istraživanje je imalo za cilj antropometrijskom i rentgenkefalometrijskom analizom utvrditi kraniofacijalna obilježja pacijenata s opstruktivnom apnejom u spavanju i njihovu povezanost s apnea hipopneja indeksom (AHI). Kod 20 muških ispitanika s OSA i 20 kontrolnih muških ispitanika uzete su antropometrijske mjere i analizirano je 25 varijabli na latero–lateralnom rentgenkefalogramu. OSA je definirana kad je AHI ≥ 5/h. U usporedbi OSA i kontrolnih ispitanika uočena je statistički značajno povišena srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM), opsega vrata (OV) i indeksa glave (IG), a smanjena srednja vrijednost indeksa lica (IL) kod ispitanika s OSA ($p < 0,01$). Ispitanici s OSA su pokazali statistički značajne razlike u rentgenkefalometrijskim varijablama prema kontrolnim ispitanicima: smanjenu duljinu mandibularne ravnine (MP, $p<0,05$) i prednje kranijalne baze (S−N, $p < 0,01$), povećanu udaljenost jezične kosti od mandibularne ravnine (MP−H, $p<0,05$), povećanu duljinu mekog nepca (PNSP, $p < 0,01$), smanjenu širinu gornjeg dišnog puta na dvije razine: velofarinksu (Up-ppw, P-ppw, $p < 0,01$) i orofarinksu (Tbp-ppw, $p<0,05$; PAS, $p<0,01$), smanjenu udaljenost jezične kosti od stražnjeg zida farinksa (H-ppw, $p<0,01$), povećanu kraniocervikalnu angulaciju (OPT-NSL, $p < 0,01$; CTV-NLS, $p<0,05$), povećan kut između točaka supramentale, menton i jezične kosti (B-Me-H, $p<0,05$) i povećan kut između točaka spina nasalis posterior, supramentale i jezične kosti (PNS-B-H, $p<0,05$). Multivarijatna analiza je pokazala vrlo dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između antropometrijskih prediktorskih varijabli (BMI, IG) i AHI te dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između rengenkefalometrijskih prediktorskih varijabli (H-ppw, SN i OPT-NSL) i AHI.

Ovo istraživanje je pokazalo da između ispitanika s OSA i kontrolnih ispitanika postoje razlike u kraniofacijalnim obilježjima. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu uključivanja specijalista ortodonta u multidisciplinarni tim koji se bavi liječenjem pacijenata s OSA.

EXTENDED SUMMARY

Craniofacial morphology in subjects with obstructive sleep apnea

Introduction:

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated with the excessive drowsiness during the day or with at least two of the following symptoms: sudden awakening with a sensation of suffocation, insufficiently refreshing sleep, tiredness during the day and problems in the cognitive sphere. Repetitive occlusion of the upper airway during sleep is correlated with the increased rates of morbidity and mortality due to cardiovascular complications.

Objectives:

Currently, there is no data available regarding craniofacial morphology in subjects with obstructive sleep apnea (OSA) in Croatia. The aim of the study was to determine the craniofacial characteristics of subjects with OSA and to assess the correlation of anthropometric and cephalometric variables related to craniofacial morphology with the Apnea Hypopnea Index (AHI).

Materials and methods:

Anthropometric measurements and upright lateral cephalometric radiographs were obtained from 20 male subjects with OSA and 20 male controls. Twenty five variables were identified and calculated for each cephalometric radiograph. OSA was defined as AHI ≥ 5/hour.

Results:

The OSA subjects showed significantly higher body mass index (BMI), larger neck circumference (NC) and cranial index (CI) and lower facial index (FI) in comparison with the controls ($p<0,01$). The subjects with OSA showed significant cephalometric features as opposed to the controls: smaller linear distance between gonion and menton (MP, $p<0,05$) and anterior cranial base (S−N, $p<0,01$), greater linear distance from the hyoid bone to the mandibular plane (MP−H, $p<0,05$), and from the posterior nasal spine to the tip of the soft palate (PNSP, $p<0,01$). Furthermore, they showed reduced upper airway width at two levels: the velopharynx (Up-ppw, P-ppw, $p<0,01$), and the oropharings (Tbp-ppw, $p<0,05$; PAS, $p<0,01$) and smaller linear distance from the hyoid bone to the posterior wall of the pharynx (H-ppw, $p<0,01$). They also displayed significantly increased craniocervical angulation (OPT-NSL, $p<0,01$; CTV-NLS, $p<0,05$), larger angle between supramentale, menton and hyoid bone (B-Me-H, $p<0,05$) and larger angle between posterior nasal spine, supramentale and hyoid bone (PNS-B-H, $p<0,05$). Multivariate analysis showed a very good, but not

statistically significant correlation between anthropometric predictor variables (BMI, CI) and AHI, and good, but not statistically significant correlation between cephalometric predictor variables (H-ppw, SN and OPT-NSL) and AHI.

Conclusions:

This study has proved that OSA subjects and controls have different craniofacial morphology. The results of this study suggest the need to include a specialist orthodontist in the multidisciplinary team dealing with the treatment of OSA patients.

Keywords: Sleep Apnea, Obstructive; Cephalometry; Anthropometry

KLJUČNE RIJEČI: opstruktivna apneja u spavanju, rentgenkefalometrija, antropometrija

SADRŽAJ

1. **UVOD**……...……1
1.1. Klasifikacija poremećaja disanja vezanih uz spavanje……..……4
1.2. Sindrom opstruktivne apneje u spavanju……..……5
1.3. Opstruktivna apneja u spavanju…….……6
1.3.1. Prevalencija……...……..8
1.3.2. Etiologija……...……..9
1.3.3. Patogeneza……..……..11
1.3.4. Simptomi opstruktivne apneje u spavanju…….……...……13
1.3.5. Povezanost opstruktivne apneje u spavanju s drugim bolestima……..14
1.3.6. Osnovno o dijagnostici opstruktivne apneje u spavanju……...……15
1.3.7. Rizični čimbenici……...…...20
1.3.7.1. Pretilost……..20
1.3.7.2. Opseg vrata……21
1.3.7.3. Dob……...……21
1.3.7.4. Spol……...……...……21
1.3.7.5. Nasljeđe...…..……22
1.3.7.6. Rasa…...……...……22
1.3.7.7. Kraniofacijalne nepravilnosti……...……...……..22
2. **ISPITANICI I POSTUPCI**……...……24
2.1. Ispitanici……...……25
2.2. Postupci……..……..25
2.2.1. Mjerenje antropometrijskih podataka……..……25
2.2.2. Dijagnosticiranje OSA……...……..…25
2.2.3. Priprema ispitanika i standardizacija snimanja rentgenkefalograma……..…26
2.2.4. Mjerenje kraniofacijalnih indeksa glave i lica……...……...…26
2.2.5. Određivanje Modificiranog Mallampatijeva skora……...……27
2.2.6. Mjerenje krikomentalnog prostora……...……29
2.2.7. Rentgenkefalometrijska analiza……...……29
2.3. Statistički postupci…….……..33
3. **REZULTATI**……...……..35
3.1. Antropometrijske varijable……...……..……36
3.2. Indeksi glave i lica……...……...……37

3.3. Modificirani Malampatijev skor……..……41
3.4. Krikomentalni prostor……...…….…..42
3.5. Rentgenkefalometrijska analiza……...……...…….44
3.6. Multivarijatna analiza……...……...……48
3.6.1. Antropometrijske varijable……...…….48
3.6.2. Rentgenkefalometrijske varijable…….…….50
4. **RASPRAVA**……...……..……..52
4.1. Antropometrijske varijable…….…….53
4.2. Indeksi glave i lica……...……53
4.3. Modificirani Malampatijev skor……...…….……..54
4.4. Krikomentalni prostor……...……...…….54
4.5. Rentgenkefalometrijske varijable……...…….……55
4.5.1. Prednja kranijalna baza…….….……55
4.5.2. Maksila i mandibula……...…….55
4.5.3. Položaj glave i jezične kosti……...…….57
4.5.4. Meko nepce……59
4.5.5. Dimenzije ždrijela……...……60
4.6. Multivarijatna analiza…….....……...…….61
4.6.1. Antropometrijske varijable……61
4.6.2. Rentgenkefalometrijske varijable…….…….……62
5. **ZAKLJUČAK**…….……...……64
6. **LITERATURA**……...…….….……66
7. **PRILOZI**…….……...…….……93
8. **ŽIVOTOPIS AUTORA S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA**……...….……96

POPIS OZNAKA I KRATICA

REM	brzi očni pokreti (eng. rapid eye movement)
OSAS	sindrom opstruktivne apneje u spavanju (eng. obstructive sleep apnea syndrome)
SDB	poremećaji disanja u spavanju (eng. sleep disordered breathing)
UARS	sindrom otpora gornjih dišnih puteva (eng. upper airway resistance syndrome)
CSA	sindrom centralne apneje u spavanju (eng. Central Sleep Apnea)
CompSA	kompleksna apneja u spavanju (eng. Complex Sleep Apnea)
RERA	respiracijski napori vezani za prekid spavanja (eng. respiratory effort related arousals)
AHI	apneja- hipopneja indeks (eng. Apnea Hypopnea Index)
RDI	indeks respiratornog poremećaja (eng. respiratory disturbance index)
IURA	povečani otpor dišnih putova (engl. increased upper airway resistance during sleep)
OSA	opstruktivna apneja u spavanju (eng. Obstructive Sleep Apnea)
EDS	prekomjerna dnevna pospanost (eng. excessive daytime sleepiness)
STOP	(engl. snoring, tired, observed, pressure)
ESS	Epworthova ljestvica pospanosti (engl. Epworth Sleepiness Scale)
EEG	elektroencefalografija
EOG	elektrookulografija
EMG	elektromiografija
CT	kompjuterizirana tomografija (eng. Computed Tomography)
CBCT	kompjuterizirana tomografija konusnog snopa (eng. Cone Beam Computed Tomography)
MRI	magnetska rezonancija (eng. Magnetic Resonance Imaging)
OCT	optička koherentna tomografija (eng. Optical Coherence Tomography)
CPAP	kontinuirani pozitivni tlak zraka (eng. continuous positive airway pressure)
MAD	naprava za protrakciju donje čeljusti (eng. mandibular advancement device)
2D	dvodimenzionalno

BMI	indeks tjelesne mase (eng. Body mass index)
OV	opseg vrata
IG	indeks glave
IL	indeks lica
PSG	polisomnografija
MMS	modificirani Malampathiev skor
CMS	krikomentalni prostor (eng. Cricomental space)
S	sella turcica
G	glabela
Op	opistokranion
Eu	eurion
Gn	gnation
Zy	zigion
N	nasion
ANS	spina nasalis anterior (eng. anterior nasal spine)
PNS	spina nasalis posterior (eng. posterior nasal spine)
Or	orbitale
Po	porion
PV	porion verticale
A	ss, subspinale
B	sm, supramentale
Go	gonion
Me	menton
P	najniža točka mekog nepca
Up	najposteriornija točka mekog nepca
Tb	baza jezika
Tbp	najposteriornija točka baze jezika
ppw	stražnji zid farinksa
PPW	točka na stražnjem zidu farinksa u produžetku maksilarne ravnine
C2 ip	najniža i najposteriornija točka tijela 2. vratnog kralješka
C2 sp	najviša i najposteriornija točka tijela 2. vratnog kralješka
C4 ip	najniža i najposteriornija točka tijela 4. vratnog kralješka

C3	najanteriornija i najniža točka tijela 3. vratnog kralješka
H	najanteriornija i najviša točka tijela jezične kosti
NS	prednja kranijalna baza
FH	frankfurtska horizontala
NL	maksilarna baza (eng. nasal line)
MP	mandibularna ravnina (eng. mandibular plane)
OPT	tangenta odontoidnog nastavka(eng. odontoid process tangent)
CVT	tangenta cervikalnih kralješaka (eng. cervical vertebra tangent)
PAS	eng. posterior airway space
UAL	eng. upper airway lenght

1. UVOD

Sve do otkrića REM (brzi očni pokreti, eng. rapid eye movement) spavanja u pedesetim godinama prošlog stoljeća spavanje se smatralo pasivnim stanjem bez posebnog utjecaja na zdravlje. Pulmolozi i otorinolaringolozi u prošlosti nisu dovoljno primjećivali opstruktivnu apneju u spavanju jer nisu vodili računa o spavanju. Većinu istraživanja u medicini spavanja provodili su neurolozi i psihijatri, ali oni nisu vodili računa o disanju. Najviše pregleda usne šupljine pacijenata s opstruktivnom apnejom u spavanju naprave doktori dentalne medicine, ali nedovoljno znaju o tom poremećaju. To sve ukazuje na nužnost multidisciplinarnog pristupa pacijentu s opstruktivnom apnejom u spavanju. U timu koji brine o osobama koje imaju opstruktivnu apneju u spavanju, uz specijaliste interne medicine, pulmologije, otorinolaringologije, neurologije, psihijatrije i psihologije, je i doktor dentalne medicine (1).

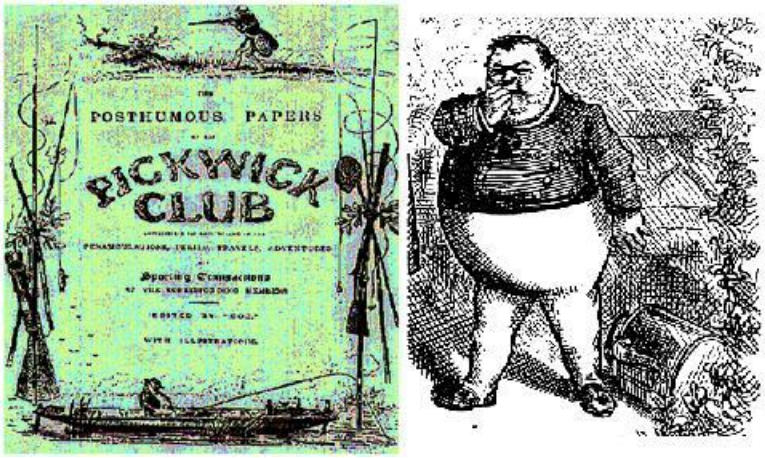
Jedan od najranijih opisa poremećaja disanja u spavanju potječe iz klasične grčke literature koja opisuje Dionizija, tirana iz Herakleje, iz 4. stoljeća prije Krista. Taj izrazito pretili i somnolentni čovjek patio je od straha od gušenja i da bi mu se stimuliralo disanje duge i tanke igle bile su mu zabodene u abdomen (2,3).

Najpoznatiji povijesni opis hrkanja i prekomjerne dnevne pospanosti nalazimo 1837. godine u portretu debelog Joea u romanu Charlesa Dickensa “ Posmrtni spisi Pickwickovog kluba” (Slika 1) (4). Njegovo glasno hrkanje, prekomjerna dnevna pospanost i utonulost u san prilikom obavljanja najjednostavnijih funkcija tijekom dana i danas su prepoznatljivi simptomi opstruktivne apneje u spavanju (5).

Broadbent 1877. godine jasno opisuje temeljne značajke tog poremećaja: »Tijekom dva, tri ili četiri respiracijska razdoblja postojat će apsolutna tišina za vrijeme koje ne dolazi do učinkovitih pomaka prsnog koša; naposljetku zrak ulazi popraćen glasnim hrkanjem, nakon čega uslijedi nekoliko kompenzacijskih dubokih udisaja« (6). 1918. godine Sir William Osler je opisao pojavnost pretilosti i prekomjerne dnevne pospanosti kod svojih pacijenata i takvo stanje nazvao Pickwickov sindrom (5).
1956. godine Burwell i sur. (7) kod svojih su pacijentata uz simptome pretilosti, hipoventilacije i hipersomnolencije opisali i kongestivno zatajivanje srca. Takve pacijente su nazvali “žrtvama Pickwickovog sindroma”. Tada je Pickwickov sindrom po prvi puta klasificiran kao priznat

entitet, ali se, glede tadašnjeg nedovoljno poznatog mehanizma neuromišićne regulacije gornjeg dišnog puta tijekom spavanja, nije dovodio u vezu s poremećajima spavanja. Danas se termin "Pickwickov sindrom" koristi samo za one pretile osobe koje hipoventilaciju imaju i tijekom budnog stanja (8).

1965. godine Gastaut i sur. (9) navode prvi detaljni opis poremećaja disanja vezanih uz spavanje pretilih bolesnika koji su dobiveni polisomnografskom analizom. Uočavaju učestale prekide disanja glede opstrukcije gornjih dišnih puteva i posljedična buđenja nakon uspostavljanja disanja tijekom spavanja.



Slika 1. Naslovnica knjige Dickens C. The posthumous papers of the pickwick club. London: Chapman and Hall; 1836.

Preneseno iz: Rabec C. Leptin, obesity and control of breathing : the new aventures of mr pickwick. Electron J Biomed 2006; 1:3-7 (4)

1973. godine Guilleminault (10) definira naziv sindrom apneje u spavanju (eng. sleep apnea syndrome) i glede uočavanja simptoma i kod nepretilih pacijenata koji su imali anatomska suženja gornjeg dišnog puta naziva je sindromom opstruktivne apneje u spavanju (eng. obstructive sleep apnea syndrome, OSAS).

1.1. Klasifikacija poremećaja disanja vezanih uz spavanje

Poremećaji disanja u spavanju (eng. sleep disordered breathing, SDB) skupni je naziv za različite sindrome karakterizirane patološkim obrascima disanja za vrijeme spavanja (11).
Široki spektar poremećaja disanja vezanih uz spavanje prvi je opisao 1983. godine Lugaresi (12). Postoji kontinuitet u prijelaznim kliničkim fazama između trivijalnog hrkanja i najtežih formi OSAS-a. Hrkanje je početni simptom poremećaja disanja vezanih uz spavanje. Kako bolest napreduje, dolazi do sindroma otpora gornjih dišnih puteva (eng. upper airway resistance syndrome, UARS) i novog simptoma, pospanosti. Pospanost je uzrokovana opetovanim buđenjem tijekom spavanja, ali UARS pacijenti nisu hipoksični. Kontinuitet kliničke slike dovodi do opstruktivne apneje u spavanju (eng. Obstructive Sleep Apnea, OSA).

Poremećaji disanja pri spavanju uključuju poremećaje koji su izazvani disfunkcijom gornjih dišnih putova ili disfunkcijom mehanizama kontrole disanja. Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja Američke akademije za medicinu spavanja iz 2005. godine (11) dijeli ih na:

- Sindrom centralne apneje u spavanju
- Sindromi opstruktivne apneje u spavanju
- Sindrom hipoventilacije/hipoksije vezane uz spavanje
- Drugi poremećaji disanja vezani uz spavanje

Sindrom centralne apneje u spavanju (eng. Central Sleep Apnea, CSA) nastaje potpunim gubitkom respiracijskih poticaja glede disfunkcije centralne kontrole disanja koja dovodi do ponovljenih apneja iako su dišni putovi otvoreni (13). Centralna apneja u spavanju je rijetka i dijagnosticira se u manje od 10% polisomnografskih pretraga. Prevalencija u općoj populaciji iznosi manje od 1% (14).

U novije doba opisana je i kompleksna apneja u spavanju. Kompleksna apneja u spavanju (eng. Complex Sleep Apnea, CompSA) je oblik centralnog tipa apneje koji se identificira kada nestanu opstruktivne smetnje tijekom uporabe CPAP naprava za liječenje apneje u spavanju. Takvi

pacijenti pokazuju opstruktivni ili miješani tip apneje prilikom polisomnografskog ispitivanja (15).

Sindrom centralne alveolarne hipoventilacije uključuje smanjeni nagon za disanjem uslijed neuromišićnih bolesti ili disfunkcija moždanog debla, a dovodi do noćne hipoksije i hiperkapnije. Drugi respiratorni poremećaji sa simptomima vezanim uz spavanje uključuju astmu s napadima bronhospazma u ranim jutarnjim satima i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) s noćnom hipoksijom (11).

1.2. Sindrom opstruktivne apneje u spavanju

Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja Američke akademije za medicinu spavanja iz 2005. godine (11) klasificira sindrom opstruktivne apneje u spavanju na:

- opstruktivna apneja u spavanju
- opstruktivna hipopneja
- sindrom otpora gornjih dišnih putova (eng. upper airway resistance sindrome, UARS)

Karakterizira ih hipotonija mišića gornjih dišnih putova tijekom spavanja, što u različitoj mjeri dovodi do smanjenja protoka zraka i hipoksije i ponavljanih razbuđivanja. Opstruktivnu apneju u spavanju karakteriziraju ponavljajuće opstrukcije gornjeg dišnog puta uz uobičajeno sniženje saturacije hemoglobina kisikom u krvi (6).

Apneja se definira kao prestanak strujanja zraka u respiratornom sustavu dulje od 10 sekunda. Pritom je desaturacija kisika na periferiji varijabilna, no svakako veća od 4%. Smanjenje strujanja zraka za 50% s desaturacijom kisika do 4% u trajanju više od 10 sekunda je hipopneja. Poremećaji disanja tijekom spavanja mogu nastati zbog opstrukcijskih, centralnih ili miješanih apneja ili hipopneja.

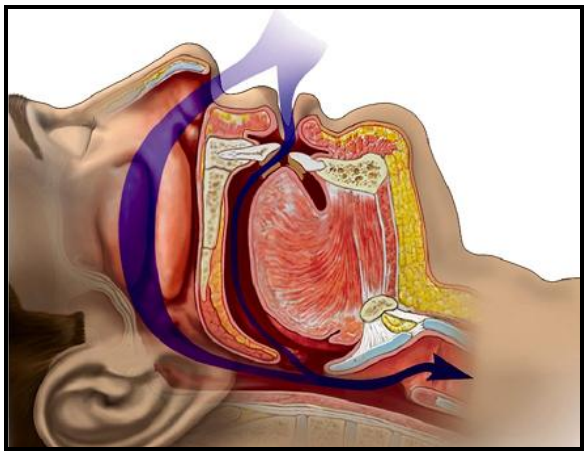
Indeks težine apneja tijekom spavanja (eng. Apnea Hypopnea Index, AHI), izražava se kao omjer apneja i hipopneja prema satu spavanja. OSA se definira blagom ako je AHI 5−15, umjerenom ako je AHI 15−30 i teškom ako je AHI >30 (11).

Događaji koji ne mogu biti po kriteriju klasificirani kao apneja ili hipopneja klasificiraju se kao respiracijski napori vezani uz prekid spavanja (eng. respiratory effort related arousals, RERA). Zbroj AHI i RERA podijeljen s ukupnim vremenom spavanja čine indeks respiratornog poremećaja (eng. respiratory disturbance index, RDI). RDI ukazuje na kompletniji respiratorni status. (16,17).

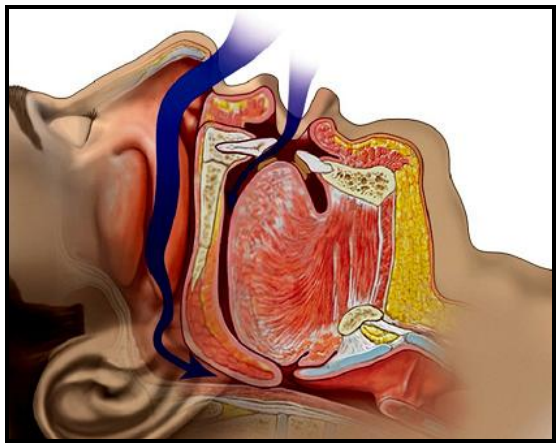
Sindrom povećanog otpora gornjih dišnih putova prvi je opisao Guilleminault (18,19). UARS je karakteriziran učestalim epizodama povećanog otpora dišnih putova (engl. increased upper airway resistance during sleep, IUAR) u trajanju od jednog do tri udisaja. Povećani otpor gornjih dišnih putova definiran je progresivnim rastom negativnog ezofagealnog tlaka (Pes) i paralelnim smanjenjem protoka zraka, a da nisu zadovoljeni kriteriji za apneju ili za hipopneju, niti dolazi do značajne desaturacije. Progresivni rast Pes-a traje minimalno 10 sekundi i završava buđenjem. Ne završavaju sve epizode povećanog otpora dišnih putova buđenjem. U epizodama s buđenjem dolazi do porasta tonusa mišića gornjih dišnih putova, širenja dišnog puta i smanjenja respiracijskih napora. Epizode IUAR-a bez buđenja opasnije su jer imaju mogućnost indukcije oscilacijskog fenomena koji se smatra odgovornim za smanjenje promjera dišnog puta i eventualno razvoj apneje. Epizode IUAR-a prisutne su i kod normalnih asimptomatskih osoba (6).

1.3.Opstruktivna apneja u spavanju

Opstruktivna apneja u spavanju je poremećaj disanja u kojem dolazi do prekida disanja tijekom spavanja zbog ponavljane djelomične ili potpune opstrukcije gornjih dišnih puteva. Opstrukcija može nastati u bilo kojem dijelu gornjega dišnog puta, a moguće je istodobno postojanje više mjesta opstrukcije (Slika 2 i 3). Poremećaj disanja karakteriziran je glasnim hrkanjem, respiracijskim naporima i prekidima disanja zbog opstrukcije gornjeg dišnog puta. Tijekom noći se razdoblja apneje i teškog disanja mogu ponavljati nekoliko stotina puta. Apneje traju najčešće 15-60 sekundi i zbog hipoksemije završavaju naglim buđenjem i početkom spontanog disanja (20).



Slika 2. Normalan protok zraka



Slika 3. Opstruktivna apneja u spavanju

Preneseno i modificirano (Slika 2. i 3.) iz: Madani M. Surgical treatment of snoring and mild obstructive sleep apnea. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2002;14(3):333-50. (21)

Do opstrukcije može doći u bilo kojoj fazi spavanja, ali se češće javlja u REM fazi. Fiziološke promjene regulacije disanja i promjene tonusa mišića gornjega dišnog puta za vrijeme spavanja kod osjetljivih osoba dovode do nemogućnosti održavanja dišnih putova otvorenim u svim stadijima spavanja, osobito u REM fazi. Tijekom spavanja, osobito u REM fazi, aktivnost mišića gornjega dišnog puta mnogo je manja od aktivnosti ošita. Zbog relativnog gubitka tonusa mišića gornjega dišnog puta negativni tlak zraka što ga stvara ošit dovodi do kolapsa zračnog puta za vrijeme udisanja. Anatomske nepravilnosti gornjega dišnog puta također imaju važnu ulogu u nastanku opstrukcije jer smanjuju vrijednost negativnog tlaka koji dovodi do kolapsa dišnog puta. Opstrukcija dovodi do porasta respiracijskih napora s ciljem svladavanja

opstrukcije. Epizoda opstrukcije završava buđenjem tijekom kojeg povećani tonus mišića gornjega dišnog puta osigurava prohodnost dišnih putova. (6)

1.3.1. Prevalencija

Podatci o prevalenciji opstruktivne apneje u spavanju razlikuju se glede probira populacije, dijagnostičkih kriterija OSA i metoda koje su korištene u istraživanjima. Peter i sur. (22) su ukazali na prevalenciju od 40% u grupi hipertenzitivnih, pretilih ljudi srednje životne dobi. U istraživanjima koje su u metodama istraživanja koristile upitnike za probir ispitanika i polisomnografiju prevalencija je iznosila od 0,3-2,7% u muškaraca (23-26) i 0,9-2,5% u žena (27,28). Najcitiranije istraživanje o prevalenciji OSA je Wisconsin Sleep Cohort Study (29). Istraživanje je provedeno u skupini državnih zaposlenika u dobi od 30-60 godina. Ispitanika koji su imali AHI >5 bilo je 9% u žena i 24% u muškaraca. 4% žena i 9% muškaraca imalo je AHI > 15 i prekomjernu dnevnu pospanost (29).

S porastom dobi, prevalencija OSA se povećava. Jačina OSA raste linearno s porastom dobi u nepretilih i pretilih žena i nepretilih muškaraca. (30). U istraživanju ženskih ispitanika i definiranom granicom AHI>15, prevalencija OSA bila je 0,6% u dobnoj skupini od 20-44 godine, 2,0% u dobnoj skupini od 45- 64 godine i 7,0% u dobnoj skupini od 65-100 godina (31). Davies and Stradling (32) su analizom 12 istraživanja OSA u zapadnoj populaciji utvrdili raspon prevalencije od 1 do 5%. Istraživanje Ancoli-Israel i sur. (33) ukazuje da je prevalencija OSA u afroameričkoj populaciji dva i pol puta češća u odnosu na bijelačku populaciju. Ip i suradnici (34) su prijavili prevalenciju OSA od 5% u azijatskoj muškoj populaciji.

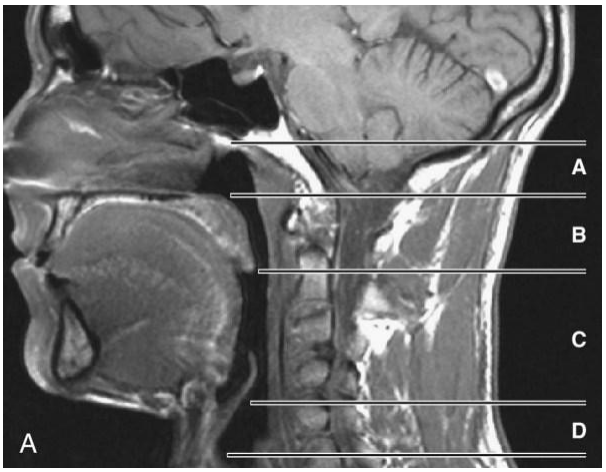
U velikom broju slučajeva OSA ostaje nedijagnosticirana. Young i sur. (35) procjenjuju da 93% žena i 82% muškaraca nije klinički dijagnosticirano. Nekoliko epidemioloških istraživanja ukazuje na veću prevalenciju OSA u muškaraca u odnosu na žene, u omjeru 2-3:1 (29, 31, 36). U kliničkim istraživanjima taj je omjer još i veći i iznosi od 8-10:1 (37,38).
Brojna istraživanja iz SAD-a (39-41), Australije (42), Španjolske (43), Kine (44,45), Koreje (46) i Indije (47) na velikim uzorcima ispitanika reprezentativnim za opću

populaciju izvještavaju o prosječnoj prevalenciji OSA od 3-7% za muškarce i 2-5% za žene.

1.3.2. Etiologija

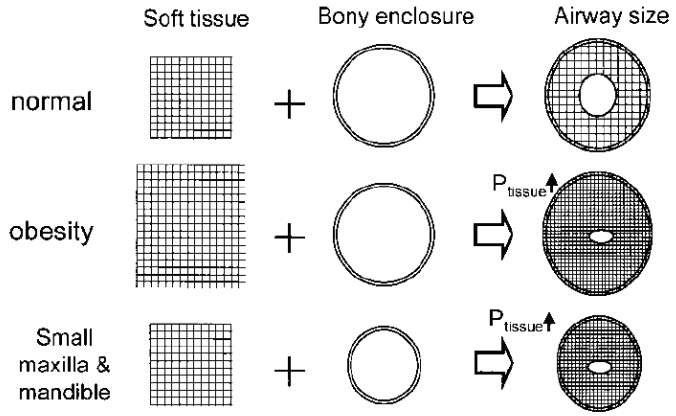
Gornji dišni put počinje u vestibulumu nosa i ide do larinksa gdje se nastavlja u donje dišne puteve. Podijeljen je na nazofarinks, orofarinks i laringofarinks (hipofarinks). Nazofarinks se proteže od otvora hoana do stražnjeg ruba tvrdog nepca. Orofarinks započinje na proksimalnim rubovima mekog nepca i pruža se do baze epiglotisa. Orofarinks se uobičajeno dijeli na dva dijela: retropalatinalni orofarinks (velofarinks) koji leži iza mekog nepca i proteže se od proksimalnog ruba mekog nepca do distalnog vrha uvule i retroglosalni orofarinks koji se proteže od distalnog vrha uvule do baze epiglotisa (48) (Slika 4).

Promjer i duljina gornjeg dišnog puta definirani su koštanom ogradom koju čine mandibula, maksila, jezična kost i cervikalni kralješci. Promjene u relativnim pozicijama bilo koje od tih struktura mogu smanjiti lumen ždrijela i povećati njegovu duljinu. Takve promjene utječu na popustljivot i otpornost gornjeg dišnog puta na strujanje zraka (50) (Slika 5).



Slika 4. Gornji dišni put A- nasopharinx B- velopharinx C- oropharinx D- hypopharinx

Adaptirano i preneseno iz: Kryger M, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000. (49)



Slika 5. Utjecaj odnosa veličina mekih tkiva ždrijela i njegove koštane ograde na lumen gornjeg dišnog puta

Adaptirano i preneseno iz: Watanabe, T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino, T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. Am.J Respir Crit Care Med. 2002;165:260-5. (50)

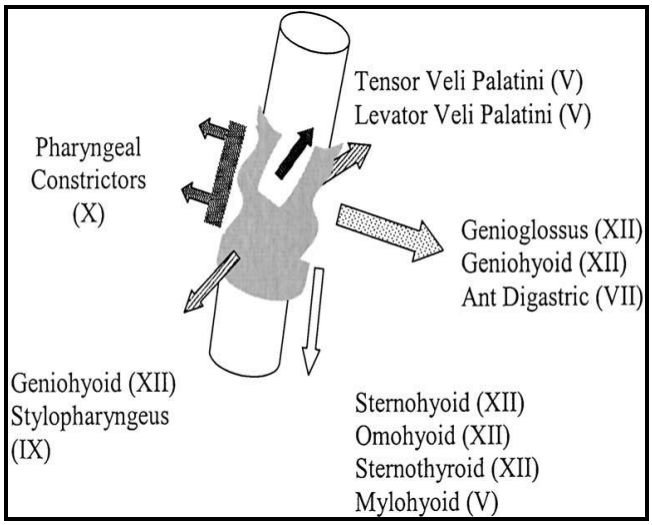
Ljudsko ždrijelo je jedinstvena višenamjenska struktura uključena u obavljanje funkcijskih zadataka kao što su govor, gutanje hrane ili tekućine i prolaz zraka u disanju. Iako je sposobnost gornjeg dišnog puta da trenutačno mijenja oblik nužna za govor i gutanje tijekom budnosti, ova značajka također pruža priliku za kolaps tijekom spavanja. Za razliku od okolnih struktura: nosa, grkljana i dušnika, ždrijelni lumen nije čvrsto osiguran koštanim i hrskavičnim tkivom, uz izuzetak jezične kosti. Zato mišići dilatatori ždrijela imaju glavnu ulogu u održavanju prohodnosti gornjeg dišnog puta. M. tensor palatini, m. levator palatini, m. genioglossus, m. geniohyoideus i m. pterygoideus medialis pomiču meko nepce, donju čeljust, jezik i jezičnu kost prema naprijed i tako ojačavaju i šire lumen ždrijela. Njihova akcija rezultira složenom ravnotežom sila otvaranja i zatvaranja lumena ždrijela, a te sile su i pod utjecajem intraluminarnog tlaka u ždrijelu (51).

Opstrukcija gornjeg dišnog puta najčešća je u čovjeka. Jedan od najvažnijih razloga je činjenica da jezična kost, koja je hvatište faringealnih dilatatornih mišića, nije čvrsto spojena s koštanim strukturama. Kod drugih sisavaca, jezična kost je pričvršćena za stiloidni nastavak lubanje (52).

1.3.3. Patogeneza

Opstruktivna apneja u spavanju uzrokovana je kolapsom gornjih dišnih putova za vrijeme inspirija. Hipotonija mišića povezana je s dubinom spavanja ili s pojavom REM faze spavanja. Neuromuskularna aktivnost gornjeg dišnog puta smanjuje se tijekom spavanja, a kod pacijenata s OSA to je još više izraženo. Relaksacija mišića umanjuje i tonus gornjega respiratornog puta i dilatacijsku aktivnost faringalnih mišića (53-55). Zakazuje također neuromuskularna kontrola disanja u spavanju, normalno poticana negativnim tlakom u respiratornom putu za vrijeme inspirija (56-58). Respiratorni pokreti s općim nemirom pojačani su zbog pokušaja da se prodiše, a spavanje je zbog toga obilježeno čestim razbuđivanjem (59).

Veličina i oblik gornjeg dišnog puta određena je mekim tkivima, naslagama masnog tkiva u parafaringealnim jastučićima te dimenzijama i položajima gornje i donje čeljusti i jezične kosti (60). Ponavljajuće izlaganje mekog nepca vibratornim traumama koje nastaju prilikom hrkanja mogu izazvati izduživanje i zadebljavanje mekog nepca zbog istezanja i edema (61-66). Vibratorna trauma, ponavljajuća upala i hipoksični stres dovode i do faringealne neuropatije i neuralne neuravnoteženosti i u ostalim tkivima ždrijela, koja dovodi do smanjene sposobnosti širenja gornjeg dišnog puta (61,67-70). Kod pretilih pacijenata povećane naslage masnog tkiva u parafaringealnim jastučićima, mekom nepcu i vratu dovode do lakše opstrukcije gornjeg dišnog puta (71-77). Razvoj OSA, naročito kod nepretilih pacijenata, često je povezan uz kraniofacijalne nepravilnosti (78-83).



Slika 6. Shema mišića dilatatora gornjeg dišnog puta.

Slika pokazuje vektore sila prilikom aktivacije mišića. Mišići koji okružuju gornji dišni put imaju potencijal dilatacije ili stenoze gornjeg dišnog puta u mnogo različitih smjerova. Istovremenom aktivacijom mišića s vektorima u različitim smjerovima dolazi do elongacije i širenja lateralnih stijenki farinksa i tako se održava prohodnost i sprječava kolapsibilnost stijenki gornjeg dišnog puta.

Preneseno iz: Veasey SC. Molecular and physiologic basis of obstructive sleep apnea. Clin Chest Med. 2003;24: 179-93. (84)

M. genioglossus vuče jezik naprijed i sprječava faringealni kolaps zbog inspiracijskog negativnog tlaka (85-88). Mišići koji uzrokuju pomicanje jezične kosti prema naprijed (m. geniohyoideus, m. sternohyoideus, m. thyrohyoideus) šire i stabiliziraju gornji dišni put (89). Reducirana aktivnost m. tensor palatini, koji retrahira meko nepce od stražnjeg faringealnog zida i time pomaže u održavanju prohodnosti gornjeg dišnog puta prilikom disanja na nos, ima značajnu ulogu u patogenezi OSA (90-93).

Tonička aktivnost m. tensor palatini smanjuje se tijekom spavanja i povezana je s povećanim otporom gornjeg dišnog puta za vrijeme spavanja (54). Sposobnost gornjeg dišnog puta da se odupre kolabiranju ovisi o anatomskom odnosu donje čeljusti i jezične kosti, koje određuju specifičan oblik i veličinu farinksa i mišića koji utječu na sprječavanje kolapsa (94) (Slika 6.).

Širina lumena ždrijela ovisi o ravnoteži između dilatacijskih sila mišića gornjeg dišnog puta i sila sužavanja lumena glede negativnog tlaka prisutnog u ždrijelu tijekom inspiracije. To je Remmers (95) opisao kao Načelo ravnoteže tlakova.
Mnoga istraživanja ukazuju da je poprečni presjek gornjeg dišnog puta smanjen u ispitanika s OSA. Istraživanja koja su bila provedena na ispitanicima u budnom stanju i uspravnom položaju tijela ukazala su na suženja u retropalatinalnom i retroglosalnom području. Štoviše, konfiguracija gornjeg dišnog puta u pacijenta s OSA pokazuje uzdužnu os u antero-posteriornom smjeru, dok je kod kontrolnih ispitanika prisutan lateralan smjer uzdužne osi. Za vrijeme inspirija ne uočava se značajnije sužavanje gornjeg dišnog puta jer se aktiviraju mišići koji kompenziraju negativni intraluminalni tlak. Kod pacijenata s OSA uočava se značajnije širenje gornjih dišnih putova tijekom inspirija, vjerojatno zbog povećane aktivacije mišića. Za vrijeme ekspiracije promjer gornjeg dišnog puta se inicijalno povećava zbog pozitivnog intraluminalnog tlaka. I to je naglašenije kod pacijenata s OSA, koji pokazuju rastezivljiji farinks. Na kraju ekspirija dišni put se značajno smanjuje, a to je izrazito naglašeno u pacijenata s OSA. U istraživanjima koja su provedena kod ispitanika s OSA u budnom stanju uočeno je da je sužavanje gornjeg dišnog puta najkritičnije na kraju ekspiracijske faze disanja (96, 97).

Aktivnost mišića dilatatora gornjeg dišnog puta u pacijenata s OSA je primjerena i čak intezivnija za vrijeme disanja u budnom stanju (98,99). Takva aktivnost mišića posljedica je refleksne aktivacije uzrokovane negativnim intrafaringealnim tlakom koji je naglašeniji u pacijenata s OSA zbog smanjenih dimenzija gornjeg dišnog puta. Taj refleks je aktivan tijekom budnosti, ali tijekom spavanja, naročito tijekom REM faze, njegova je aktivnost smanjena ili izgubljena (100). Istraživanja provedena nad aktivnošću m. genioglossusa ukazuju da je njegova EMG aktivnost smanjena kod pacijenata s OSA u odnosu na kontrolne zdrave ispitanike što dovodi do sužavanja gornjeg dišnog puta (101). Istraživanja pokazuju da do kompletne opstrukcije gornjeg dišnog puta dolazi na kraju ekspirija i da ta opstrukcija prethodi apnejičkom napadaju (102).

1.3.4.Simptomi opstruktivne apneje u spavanju

OSA narušava kvalitetu noćnog spavanja i tako utječe na kvalitetu života. Simptomi tijekom dana očituju se u jutarnjoj glavobolji, dnevnom umoru, prekomjernoj dnevnoj pospanosti (eng.

excessive daytime sleepiness, EDS), teškoćama koncentracije, zaboravljivosti, promjenama raspoloženja i depresiji, seksualnoj disfunkciji, smanjenom libidu i impotenciji. Prekomjerna dnevna pospanost uzrokovana je teškim održavanjem sna i njegovom fragmentacijom zbog apneičkih napadaja i posljedičnih buđenja iz sna. Simptomi tijekom noći su hrkanje, gušenje i prestanak disanja koji rezultira trenutačnim buđenjem, nocturia i insomnia (20, 103-109).

Hrkanje je najčešći simptom u OSA koji se nalazi u 20% populacije stare između 30 i 35 godina. Nakon šezdesete godine 60% muškaraca i 40% žena hrču (110,111). Periodi tišine obično su alarm za partnera u krevetu da pokuša probuditi osobu koja hrče i time ona opet prodiše. Pacijenti s OSA često slabo odgovaraju na podražaje za buđenje, a prilikom buđenja su dezorijentirani (112). Zbog prekomjerne dnevne pospanosti imaju povećani rizik za prometne nezgode i pokazuju loše rezultate na simulatorima za vožnju (113-119).

1.3.5. Povezanost opstruktivne apneje u spavanju s drugim bolestima

Intermitentna hipoksemija i hiperkapnija, povećanje negativnog intratorakalnog tlaka i buđenje pri kraju apneje odvijaju se svake noći kod bolesnika s OSA. Višekratno prekidanje disanja uzrokuje pojačanu simpatičku aktivnost, skokove srčane frekvencije, sistemskog i plućnog tlaka. Time se pokreću patofiziološki mehanizmi koji mogu dovesti do ozbiljnog narušavanja funkcije kardiovaskualrnog sustava u vidu arterijske hipertenzije, ishemijske bolesti srca, bradiaritmija i tahiaritmija (120-125). Naizmjenični apneični incidenti uz hipoksiju, pojačani inspiratorni napori i buđenje iz sna smatraju se odgovornim za vaskularnu endotelnu disfunkciju, oksidativni stres, upalna stanja i metaboličku disregulaciju kod pacijenata s OSA (123,126). Teži oblici OSA povećavaju rizik za cerebrovaskularni inzult (127-129). Ponavljajući apneični incidenti remete fiziološku ulogu sna u metaboličkoj i hormonalnoj regulaciji. Tako se OSA vezuje i uz razvoj metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa II (130 -134). OSA se povezuje i s gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB) (135,136). Utvrđena je povezanost općeg mortaliteta i umjerenog i teškog oblika OSA (137).

1.3.6. Osnovno o dijagnostici opstruktivne apneje u spavanju

Uobičajena klinička slika OSA je glasno hrkanje, gušenje i hvatanje zraka za vrijeme spavanja, jutarnja glavobolja, prekomjerna dnevna pospanost, umor te teškoće pamćenja i koncentracije. Navedeni simptomi prilikom spavanja obično se dijagnosticiraju na temelju heteroanamnestičkih podataka bolesnikova partnera (osvjedočena apneja, eng. witnessed apneas) (138).

U postupku dijagnosticiranja OSA u upotrebi su mnogi upitnici: Berlin Questionnaire, Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale i Sleep Apnoea Quality of Life Index. Upitnikom Epworthove ljestvice pospanosti (eng. Epworth Sleepiness Scale, ESS) bolesnik subjektivno ocjenjuje vjerojatnost da će zaspati pri izvođenju različitih svakodnevnih aktivnosti (139-143).
Multiple Sleep Latency Test (MSLT) je zlatni standard za dijagnostiku prekomjerne dnevne pospanosti. Sastoji se od serija od minimalno četiri prilike za spavanje u trajanju od dvadeset minuta i razmaku od dva sata uz snimanje minimalno EEG (elektroencefalogram), EOG (elektrookulogram) i EMG (elektromiogram) u visoko standardiziranim uvjetima (144).

Fizikalnim pregledom utvrđuju se tjelesna visina i masa radi izračuna indeksa tjelesne mase (engl. Body Mass Index, BMI) te opseg vrata (OV). Većina pacijenata s OSA je pretila i ima široki opseg vrata. Pregledom orofaringsa uobičajeno se nalaze uvećana uvula, mlohavo i produženo meko nepce, usko orofaringealno ušće, uvećan jezik i obilni sluznični nabori ždrijela (145).
Registracija sna započela je s njemačkim psihijatrom Hansom Bergerom koji je prvi napravio registraciju moždane aktivnosti tijekom spavanja 1929. godine i utvrdio da se EEG nalaz mijenja tijekom budnosti i spavanja (146). Dement i Kleitman su 1957. godine opisali stadije i cikluse spavanja (147). Prvi Centar za istraživanje spavanja osnovan je na Sveučilištu u Stanfordu 1970. godine, a prve kriterije za polisomnografsku analizu dali su Rechtschafen i Kales (148). Današnje smjernice odredila je Američka akademija za medicinu spavanja 1999. i 2007. godine. Prema međunarodno prihvaćenim vodičima (American Electroencephalografic Society Guidelines for polygraphic assessment of sleep-related disorders) polisomnografija snimljena u laboratoriju za spavanje najbolja je dijagnostička metoda za poremećaje disanja tijekom spavanja, posebice za OSA. Tijekom cjelonoćnog snimanja određuje se broj apneja, hipopneja, mjeri se

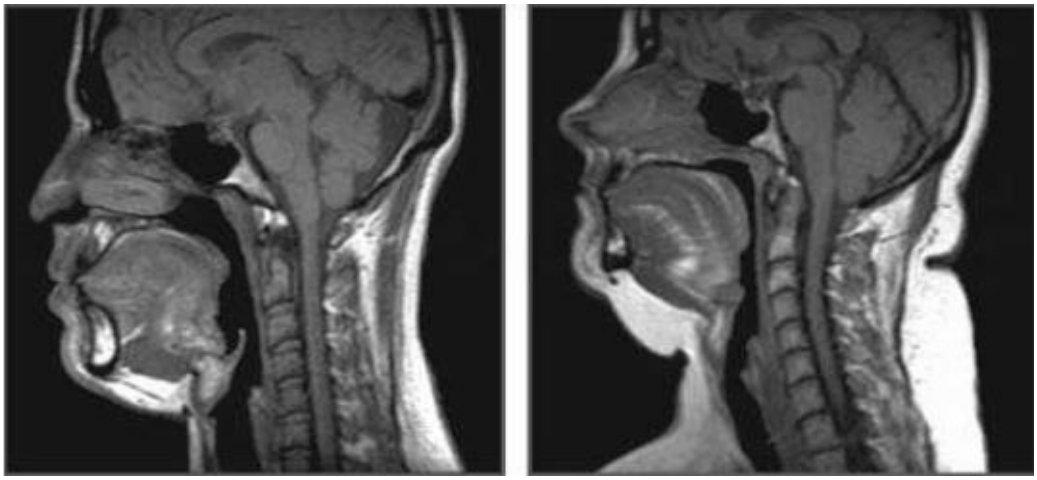
njihovo trajanje i odnos spram položaja tijela i stadija spavanja, nadalje se mjeri razina desaturacije hemoglobina kisikom i postojanje aritmičkih epizoda (6).

Idealna radiologijska metoda za dijagnosticiranje OSA još ne postoji. Ona bi trebala biti neinvazivna, bez radijacije i ekonomski pristupačna. Morala bi biti napravljena u ležećem položaju ispitanika, s mogućnosti dinamičkog snimanja tijekom spavanja i uočavanja apnejičkog trenutka. Trebala bi imati visoku rezoluciju mekih i tvrdih česti gornjeg dišnog puta. Pretrage koje se koriste kao pomoćna sredstva u dijagnostici OSA su: rentgenkefalometrija, nazofaringoskopija, akustična refleksija, kompjuterizirana tomografija (eng. Computed Tomography, CT) i kompjuterizirana tomografija konusnog snopa (eng. Cone Beam Computed Tomography, CBCT) (Slika 7), magnetska rezonancija (eng. Magnetic Resonance Imaging, MRI) i optička koherentna tomografija (eng. Optical Coherence Tomography, OCT). Svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke (149,150).

Walsh i sur.(151) i Armstrong i sur.(152) su korištenjem OCT, koja generira kvantitativne slike u realnom vremenu i omogućava određivanje veličine i oblika, ukazali da je poprečni presjek velofaringealnog područja manji u pretilih pacijenata s OSA u odnosu na kontrolu s podudarnim BMI i dobi. Uočili su da je oblik ždrijela eliptičan i lateralne orijentacije kada su ispitanici u ležećem položaju na leđima, a cirkularnog oblika kad su ispitanici ležali na boku. Zaključili su da je promjena oblika gornjeg dišnog puta značajna za patogenezu OSA i da lateralno orijentiran elipsoidni oblik ždrijela ima uvećanu šansu za kolabiranje u odnosu na cirkularni oblik.

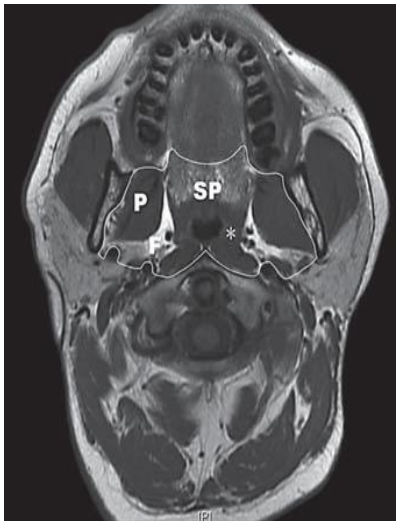
U istraživanjima patologije gornjeg dišnog puta MRI ima prednost u procjeni anatomije mekih tkiva. Promjene veličine promjera u području velofarinksa, naročito tijekom spavanja, veće su u pacijenata s OSA u odnosu na zdrave ispitanike. To ukazuje na veću kolapsibilnost velofarinksa, koja je najznačajniji razlog opstrukcije gornjeg dišnog puta.

Rezultati MRI ispitivanja u pacijenata s OSA ukazuju da transverzalni presjek gornjeg dišnog puta ima okrugli ili eliptičan oblik s uzdužnom osi koja je usmjerena u sagitalnoj ravnini. U zdravih ispitanika oblik je eliptičan, s uzdužom osi koja je usmjerena u frontalnoj ravnini. To ukazuje da je i način promjene oblika ždrijela zbog sužavanja njegovog promjera povezan s rizikom za razvoj OSA (153-163) (Slika 8, 9, 10).



Slika 8. Mediosagitalne MRI osobe bez OSA (lijevo) i pacijenta s OSA(desno). Gornji dišni put je smanjen u retropalatinalnom i u retroglosalnom dijelu. Meko nepce je duže u pacijenta s OSA, kao i količina potkožne masti (bijela područja na podbratku i vratu).

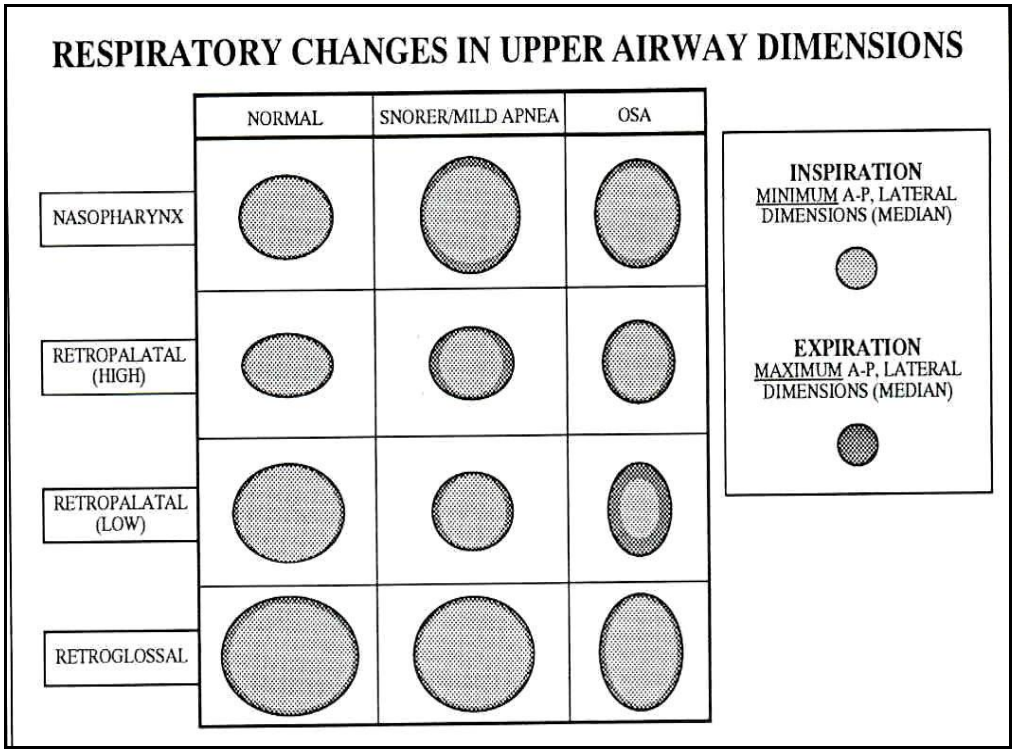
Preneseno iz: Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(5):1673–89. (159)



Slika 9. MRI prikaz mekih tkiva gornjeg dišnog puta okruženih okolnim cervikomandibularnim koštanim okvirom.

* = Lateralne meke česti ždrijela okružene parafaringealnim masnim jastučićima; P = m. pterygoideus medialis; SP = meko nepce; F = parafaringealni masni jastučići.

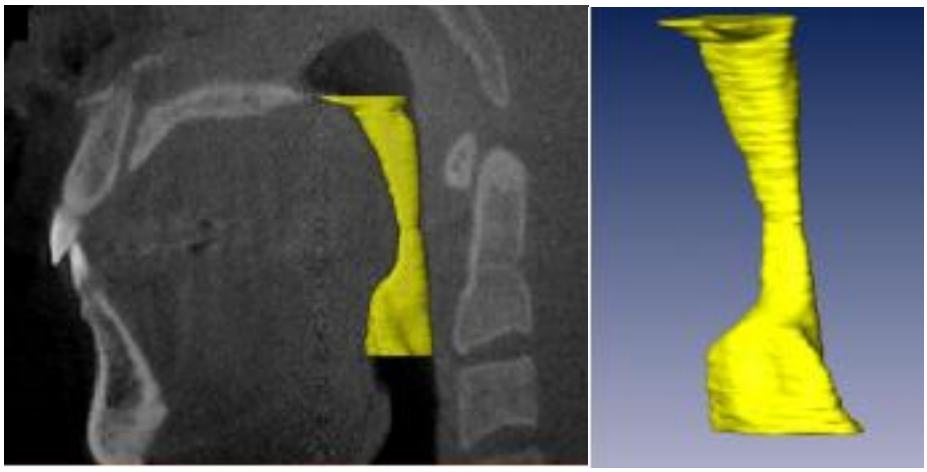
Preuzeto iz: Li Y, Ye J, Li T, Lin N, Wang Z, Liang C, Sperry A, Han D. Anatomic predictors of retropalatal mechanical loads in patients with obstructive sleep apnea. Respiration. 2011; 82(3):246-53. (162)



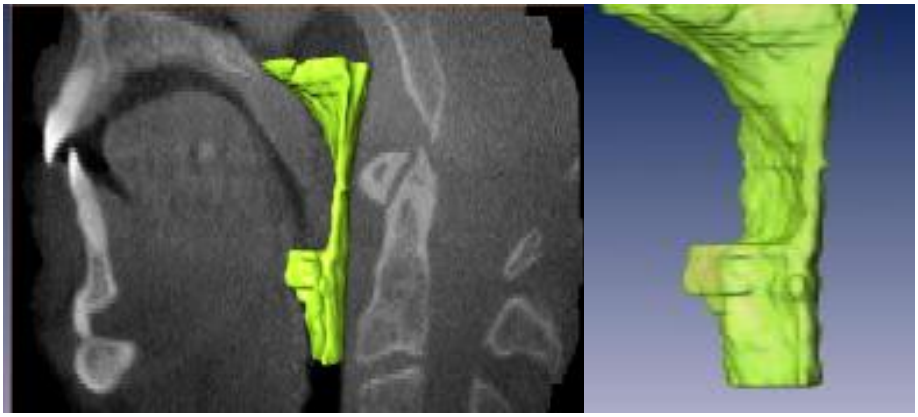
Slika 10. Promjene gornjeg dišnog puta tijekom respiracije.

Gornji dišni put je značajno manji u pacijenata s OSA, naročito u nižem retropalatinalnom i retroglosalnom nivou. U pacijenata s OSA gornji dišni put ima antero-posteriornu konfiguraciju, a u osoba koje nemaju OSA lateralnu konfiguraciju. Kod sve tri skupine ispitanika uočava se sužavanje gornjeg dišnog puta tijekom inspiracije što sugerira da akcija mišića dilatatora gornjeg dišnog puta suzbija efekte negativnog intraluminalnog tlaka. Preuzeto iz: Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic airway imaging during awake respiration in

normal subjects and patients with sleep disordered breathing. Am Rev Respir Dis. 1993; 148(5):1385- 400. (163)



zdrava osoba



Osoba s OSA

Slika 7. Sagitalni presjek i 3D gornjeg dišnog puta zdrave osobe i osobe s OSA dobivene CBCT Adaptirano i preneseno iz: Ogawa T, Enciso R, Shintaku WH, Clark GT. Evaluation of cross-section airway configuration of obstructive sleep apnea. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103(1):102-8. (164)

Prilikom nazofaringoskopije se istražuju patofiziološke promjene u hipotoničnom gornjem dišnom putu i izvode različiti manevri koji pokazuju moguće suženje dišnog puta pri procesu inspirija (102,165).

Riley i sur. (166) su 1983. godine uveli 2D rentgenkefalometrijsku analizu kao pomoćno dijagnostično sredstvo u evaluaciji gornjeg dišnog puta u pacijenata s OSA. Od tada se ona koristi u dijagnostici kraniofacijalnih nepravilnosti pacijenata s OSA (167-178), procjeni uspjeha kirurške terapije (179,180), određivanju titracije količine kontinuiranog pozitivnog tlaka zraka kod liječenja CPAP napravom (eng. continuous positive airway pressure, CPAP) (181,182) i evaluaciji liječenja napravama za protrakciju donje čeljusti (eng. mandibular advancement devices, MAD) (183-185).

1.3.7. Rizični čimbenici

1.3.7.1. Pretilost

U zapadnoj civilizaciji pretilost je ozbiljan javnozdravstveni problem. Pretilost je najvažniji rizični čimbenik za poremećaje disanja u spavanju (29). Prevalencija OSA među pretilim pacijentima je 30% , a 50-98% među izrazito pretilim (186, 187).

BMI veći od 29 desetorostroko povećava rizik za OSA (188-190) i prisutan je u približno 60% pacijenata s OSA (191). Istraživanja ukazuju da je distribucija masti, posebno visceralna pretilost, važniji rizični čimbenik za OSA od opće pretilosti (192-194). Centralni tip gojaznosti je rizični čimbenik za teški oblik OSA i najbolji nezavisni pokazatelj težine bolesti uz obim vrata bolesnika (195). Istraživanja ukazuju da povećanje BMI kod pacijenata s OSA dovodi i do povećavanja AHI (196), a smanjivanje BMI do pada AHI (197,198).

Pretilost može utjecati na gornji dišni put na nekoliko načina: (1) povećane naslage parafaringealnog masnog tkiva sužuju lumen ždrijela (97,199), (2) promjenama neuromuskulatornih kompezatornih mehanizama koji održavaju gornji dišni put otvorenim (200,201), (3) redukcijom funkcionalnog rezidualnog kapaciteta koja dovodi do smanjivanja kaudalne trakcije gornjeg dišnog puta i povećane kolapsibilnosti (202-206).

1.3.7.2. Opseg vrata

Davies i sur. (207) uočili su da je opseg vrata bolji pokazatelj rizika za OSA od BMI. Opseg vrata veći od 40 cm kod žena i 43 cm kod muškaraca povezan je s povećanim rizikom za OSA. Hoffstein i Mateika (208) su u istraživanju uskladili dob i BMI OSA i kontrolnih ispitanika. Opseg abdomena nije pokazao značajnu razliku između skupina, ali su Ispitanici s OSA imali značajno veći opseg vrata. Povećanje opsega vrata povezano je s povećanjem AHI (208,209).

1.3.7.3. Dob

S porastom dobi, prevalencija OSA se povećava. Jačina OSA raste linearno s porastom dobi u nepretilih i pretilih žena i nepretilih muškaraca. (30). U populaciji starijoj od 60 godina prevalencija OSA je veća u usporedbi s osobama srednje životne dobi (14,31,43). Starija životna dob je povezana s povećanom kolapsibilnošću gornjeg dišnog puta, neovisno o spolu i BMI (210).

1.3.7.4. Spol

Muškarci češće boluju od OSA u odnosu na žene zbog razlika u anatomskim i funkcijskim karakteristikama gornjeg dišnog puta koji je kod žena kraći i time manje sklon kolabiranju. Androgeni način distribucije masti po tijelu predisponira muškarce za OSA (75,211-214). Tri velika epidemiološka istraživanja utvrdila su da prevalencija OSA u žena raste nakon menopauze (215-217). U tim studijama žene na nadomjesnoj hormonalnoj terapiji imale su prevalenciju OSA sličnu ženama u premenopauzi. Žene u postmenopauzi imaju 3-4 puta povećanu mogućnost za srednji i teški oblik OSA u usporedbi sa ženama u premenopauzi (31,218). U istraživanjima koja su provedena u laboratorijima za poremećaje spavanja žene imaju niže vrijednosti AHI od muškaraca, uz korigirane antropometrijske varijable BMI i opseg vrata (219,220).

1.3.7.5.Naslijeđe

Fiziološke i morfološke karakteristike osoba s OSA pod utjecajem su naslijeđa (221). Prisustvo OSA u obitelji povećava rizik za OSA 2−4 puta (218,222-225). Strohl i sur. (226) su 1978. godine prvi opisali obitelj kod koje je OSA bila prisutna u više muških srodnika i kod tri brata. Guilleminault i sur. (227) su utvrdili zajedničke kraniofacijalne nepravilnosti u obiteljima s OSA i zaključili da one mogu ukazivati na povećani rizik za OSA.
Pretilost je rizičan čimbenik za OSA, a postoje saznanja da i OSA utječe na povećanje tjelesne težine. U novije vrijeme postoje pokušaji da se odrede zajednički genetski rizični čimbenici za pretilost i OSA (228) te genetska podloga poremećaja disanja vezanih uz spavanje (229).

1.3.7.6. Rasa

Pretilost i kraniofacijalna obilježja su ključne odrednice sklonosti za opstrukciju gornjeg dišnog puta. Njihova uloga u razvoju OSA razlikuje se među rasama. Istraživanja ukazuju da su kod Azijata najčešće prisutne kraniofacijalne nepravilnosti, a kod Afro-Amerikanaca naglašeniji je utjecaj pretilosti i uvećanih mekih tkiva gornjeg dišnog puta. Kod bijelaca je jednako prisutan utjecaj nepravilnosti koštanih i mekih tkiva (230). Kod nebijelačke populacije prevalencija OSA je veća, OSA nastupa u ranijoj životnoj dobi i jačim intezitetom (47,231-235).

1.3.7.7. Kraniofacijalne nepravilnosti

Cakirer i sur. (236) su korištenjem kraniofacijalne antropometrije utvrdili povezanost brahikefalije i povećanog AHI u bijelaca, a Kubota i sur. (237) dolikokefalije u Japanaca. 2D rentgenkefalometrijska analiza korištena je u mnogobrojnim istraživanjima koja su ukazala na smanjenu duljinu prednje kranijalne baze (S - N) (238-243). Tangugsorn i sur. (238) , Li i sur. (244), Solow i sur. (245) i Hou i sur. (246) utvrdili su povećanu kraniocervikalnu angulaciju (NSL/OPT) u ispitanika s OSA. Povećana udaljenost jezične kosti od mandibularne ravnine (MP-H) tumači se rizičnim čimbenikom za OSA (238, 243, 246-253). Bimaksilarni retrognatizam uočen je u istraživanjima Lowea i sur. (79), Kubota i sur. (237), Tangugsorna i sur. (238) i

Cistullija i sur. (254). Istraživanja Tsuchiya i sur. (177), Jamiesona i sur. (255), Lowea i sur. (256) i Lowea i sur. (257) ukazala su na mandibularni retrognatizam. Susarla i sur. (258) su utvrdili znakovitu povezanost između OSA i duljine gornjeg dišnog puta (UAL) ≥ 72 mm. Young i sur. (259) su utvrdili povezanost udaljenosti jezične kosti od selle turcicae (S−H) i AHI. Udaljenost > 120 mm povezana je s teškim oblikom OSA. Smanjena duljina mandibularne baze (Me - Go) uočena je u istraživanjima Houa i sur. (246), Jamiesona i sur. (255), Hochbana i sur. (260) i Milesa i sur. (261). U istraživanjima Lowea i sur. (79), Tangugsorna i sur. (238) i Cistullija i sur. (254) uočena je smanjena duljina maksilarne baze (ANS–PNS). U istraživanjima kraniofacijalnih karakteristika ispitanika s OSA utvrđena je i povećana duljina mekog nepca (PNS−P) (80,172,176,240,255,256,262,263) i smanjen PAS (eng. posterior airway space) (80,255,264). Skeletne kraniofacijalne nepravilnosti značajnije su povezane s OSA u nepretilih ispitanika (78,177,241,265).

Svrha ovog istraživanja je:

1. Rentgenkefalometrijskom i antropometrijskom analizom utvrditi kraniofacijalna obilježja osoba s opstruktivnom apnejom u spavanju.
2. utvrditi postoji li statistički značajna razlika u antropometrijskim i rentgenkefalometrijskim varijablama između ispitanika s OSA i kontrolnih ispitanika.
3. utvrditi postoji li statistički značajna povezanost između antropometrijskih i rentgenkefalometrijskih varijabli i AHI.

2. ISPITANICI I POSTUPCI

2.1. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 20 ispitanika muškog spola koji su bili pacijenti Laboratorija za kliničku neuroznanost - poremećaje spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta Split. Kontrolnu skupinu sačinjavalo je 20 ispitanika muškog spola koji nisu imali simptome poremećaja disanja u spavanju. Istraživanje je provedeno u Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Laboratoriju za poremećaje disanja tijekom spavanja pri Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu. U istraživanje nisu bili uključeni ispitanici s kraniofacijalnim anomalijama, s kirurškim zahvatima na glavi i vratu, ispitanici koji su imali ortodontsku terapiju i bezubi ispitanici. Ispitanici ženskog spola nisu bili uključeni u istraživanje zbog značajnog dismorfizma faringealnog kanala vezanog uz spol i malog broja ispitanika koji ne bi osigurao prikladnu statističku analizu podataka.

Istraživanje je bilo odobreno od Etičkog povjerenstva Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svakom je ispitaniku objašnjena svrha, postupak i ciljevi istraživanja, jednako kao i načelo pridržavanja etici dentalne medicine. Ispitanici su mogli prekinuti svoje sudjelovanje u istraživanju u bilo kojem trenutku. Svi ispitanici su svjesno i bez prisile potpisali informirani pristanak čime su dali svoju suglasnost za sudjelovanje u ovom istraživanju.

2.2. Postupci

2.2.1. Mjerenje antropometrijskih podataka

U Laboratoriju za poremećaje disanja tijekom spavanja na analitičkoj vagi ispitanicima se izmjerila tjelesna masa te pomoću visinomjera tjelesna visina. Opseg vrata je izmjeren u nivou krikotiroidne hrskavice dok je ispitanik bio u stojećem položaju.

2.2.2. Dijagnosticiranje OSA

Opstruktivna apneja u spavanju kod ispitanika s OSA bila je dijagnosticirana polisomnografijom. Ispitanici iz kontrolne skupine nisu bili podvrgnuti polisomnografskom ispitivanju, već su odgovarali na pitanja iz hrvatskih verzija upitnika STOP (engl. snoring, tired, observed, pressure) kojim se ispituje rizik za sindrom apneje u spavanju i Epworthove ljestvice pospanosti (engl. Epworth Sleepiness Scale, ESS), kojom se ispituje prekomjerna dnevna pospanost kao glavni simptom OSA (266).

Prema STOP upitniku ispitanici se svrstavaju u dva razreda: “rizičan razred“ i “niskorizičan razred“. U „rizičan razred“ spadaju ispitanici koji imaju ≥ 2 pozitivna odgovara na prva četiri pitanja u STOP upitniku (Prilog 1). Prema Epworthovoj ljestvici pospanosti ≥ 7 bodova uzeto je kao postojanje prekomjerne dnevne pospanosti (Prilog 2). Temeljem rezultata STOP i ESS upitnika kontrolni ispitanici svrstani su u “niskorizičan razred” za OSA i nisu imali simptome prekomjerne dnevne pospanosti.

2.2.3. Priprema ispitanika i standardizacija snimanja rentgenkefalograma

U rentgenskom laboratoriju ispitanicima je snimljen latero-lateralni rentgenkefalogram na uređaju Orthoceph OC200DT (Instrumentarium Dental, Tuusula, Finland) u trajanju od 10 sekundi s dozom zračenja od 7,25 Sv i 85 kV i 13 mA. Sve rentgenkefalograme snimio je isti rentgenski tehničar. Tijekom snimanja ispitanici su bili u stojećem stavu, s prirodnim položajem glave, na kraju ekspirija, nisu gutali i sa zubima u maksimalnoj interkuspidaciji.

2.2.4. Mjerenje kraniofacijalnih indeksa glave i lica

Kraniofacijalni parametri G - Op (glabela - opistokranion), Eu - Eu (eurion - eurion), Zy - Zy (zigion - zigion) i N - Gn (nazion - gnation), definirani kefalometrijskim točkama prema Martinu i Salleru, koje navode Radović i sur. (267) (Tablica 1) izmjereni su izravno na ispitanicima kefalometrom (GPM Instruments, Zurich, Switzerland).

Tablica 1. Kefalometrijske točke

G – glabela	najprominentnija točka brade
Op – opistokranion	najprominentnija točka okciputa
Eu – eurion	najlateralnija točka glave
N – nazion	točka na korijenu nosa
Gn – gnation	najniža točka simfize brade
Zy – zigion	najlateralnija točka na zigomatičnom luku

Kraniofacijalni indeksi glave i lica izračunati su pomoću formula:

Indeks glave = Eu – Eu x 100 / G – Op

Indeks lica = N – Gn x 100 / Zy – Zy

Za raspodjelu pojedinih kraniofacijalnih tipova primijenjene su sljedeće vrijednosti (267) (Tablica 2) :

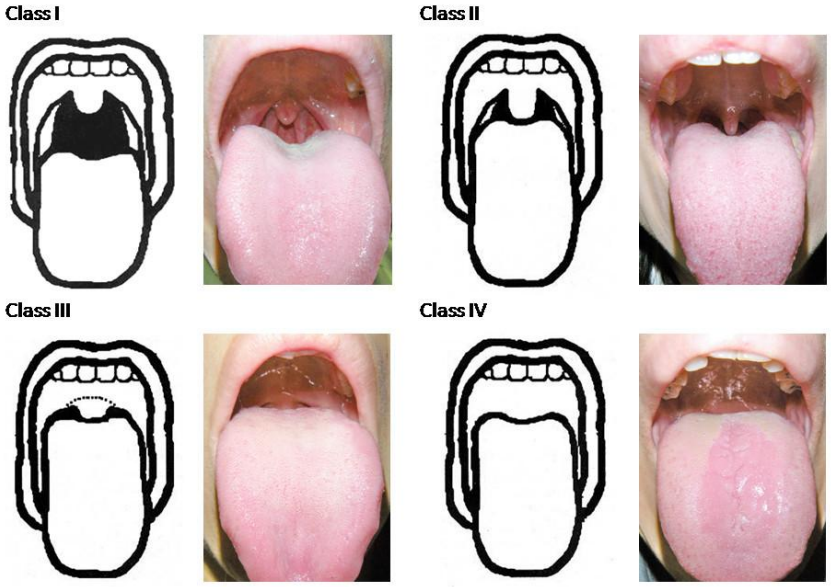
Tablica 2. Vrijednosti indeksa glave i vrata

Indeks glave		Indeks lica	
Dolihokefal	71,0 – 75,9	Euriprozop	79,0 – 83,9
Mezokefal	76,0 – 80,9	Mezoprozop	84,0 – 87,9
Brahikefal	81,0 – 85,4	Leptoprozop	88,0 – 92,9

2.2.5. Određivanje Modificiranog Mallampatijeva skora (eng. Modified Mallampati score, MMS)

Modificirani Mallampatijev skor po Youngu i Samsonu (268) upotrebljavaju anesteziolozi u identifikaciji potencijalno otežanoga dišnog puta. Njime se utvrđuje veličina jezika i vidljivost tkiva ždrijela u odnosu na bazu jezika. Ispitaniku je glava u neutralnom položaju, a usta širom otvorena s maksimalno ispruženim jezikom. Postoje četiri stupnja Modificiranog

Mallampatijeva skora. Veći stupanj je u korelaciji sa smanjenom prohodnošću dišnog puta (Slika 11).



Slika 11. Modificirani Mallampatijev skor

I vidljivost tonzila,uvule i mekog nepca

II vidljivost tvrdog i mekog nepca, gornjeg dijela tonzila i uvule

III vidljivost tvrdog nepca i baze uvule

IV vidljivost tvrdog nepca

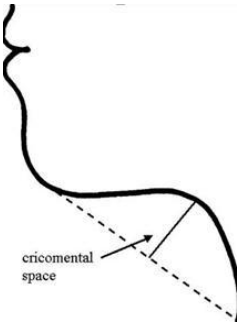
Adaptirano i preneseno iz: Huang HH, Lee MS, Shih YL, Chu HC, Huang TY, Hsieh TY. Modified Mallampati classification as a clinical predictor of peroral esophagogastroduodenoscopy tolerance. BMC Gastroenterol. 2011;11:12. (270)

Uključivanje MMS-a u ovo istraživanje utemeljeno je na istraživanjima Friedmana i sur. (271), Liistra i sur. (272) i Nuctona i sur. (273) koji su MMS naveli kao klinički pokazatelj OSA. Nucton i sur. (273) su utvrdili da je MMS neovisni pokazatelj prisustnosti i jačine OSA. Za povećanje jednog stupnja MMI-a utvrdili su dvostruko veću šansu za prisustvo OSA i porast AHI od 5.

Modificirani Mallampatijev skor utvrditi će se po kriteriju neparametrijske ordinalne skale od 1 - 4.

2.2.6. Mjerenje krikomentalnog prostora (eng. cricomental space ,CMS)

Krikomentalni prostor izmjeren je metodom koju su opisali Tsai i sur. (274). CMS indirektno uključuje karakteristike opsega vrata, BMI, pozicije jezične kosti, položaja glave, položaja donje čeljusti i duljine ždrijela. CMS se mjeri na ispitaniku, kojem je glava u prirodnom položaju, uporabom tankog ravnala kojim se spajaju krikoidna hrskavica i unutrašnji mentum. Tako određena krikomentalna linija podijeli se na pola i od tog mjesta izmjeri okomita udaljenost do kože vrata ispitanika (Slika 12). Prema navodima Tsaia i sur. krikomentalni razmak u iznosu > 1.5 cm isključuje prisustvo OSA u 100% ispitanika.



Slika 12. Krikomentalni prostor

Preneseno iz: Tsai WH, Remmers JE, Brant R, Flemons WW, Davies J, Macarthur C. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(10):1427-32. (274)

2.2.7. Rentgenkefalometrijska analiza

Rentgenefalometrijska analiza izvršena je programom Ax.Ceph (Audax d.o.o.,Slovenija) korištenjem analize koju je ispitivač osobno modificirao potrebitim varijablama koje program standardno ne sadrži. Svi rendgenogrami su u visini točke nasion imali poznatu dužinu preko koje su, zbog povećanja snimke, korigirane mjerene linearne vrijednosti i izvršena kalibracija.

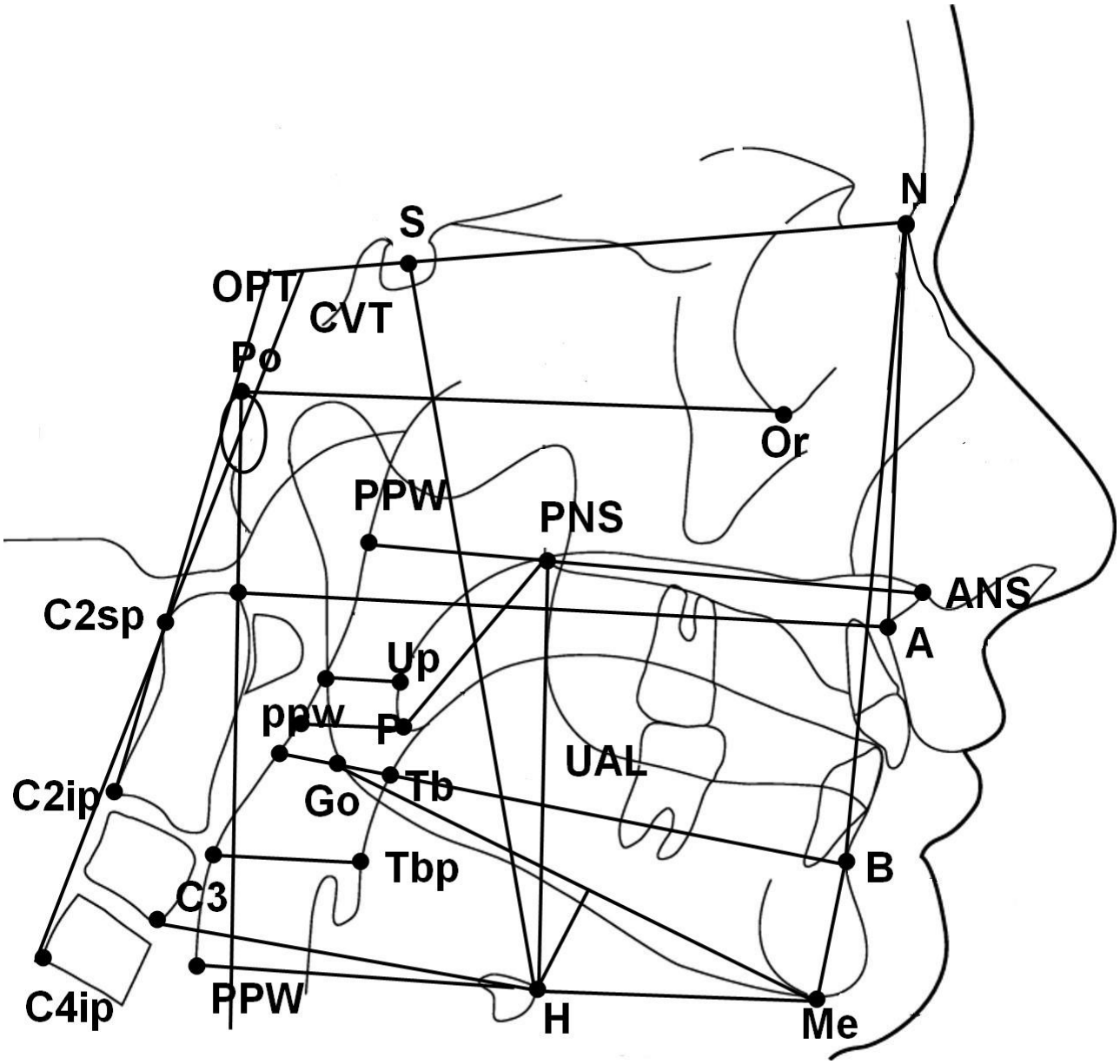
Mjerenje rentgenefalometrijskih varijabli izvršeno je dva puta. U statističkoj analizi prikazane su srednje vrijednosti dva mjerenja. Za svaku varijablu u rentgenkefalometrijskoj analizi relativna standardna devijacija bila je < od 5% .Definicije referentnih točkaka i linija za rentgenkefalometrijsku analizu nalaze se u Tablici 3. Rentgenkefalometrijske varijable koje su korištene u analizi nalaze se u Tablici 4. Analiza sadrži 17 linearnih i 8 kutnih varijabli.

Tablica 3. Definicije referentnih točkaka i linija za rentgenkefalometrijsku analizu

S (sella)	središnja točka sellae turcicae (Broadbent,1975.)
N (nasion)	najanteriornija točka frontonazalne suture (Broadbent,1975.)
ANS (spina nasalis anterior)	najanteriornija točka spine nasalis (Sassouni, 1971.)
PNS (spina nasalis posterior)	najposteriornija točka spine nasalis (Sassouni, 1974.)
Or (orbitale)	najdublja točka infraorbitalnog ruba (Björk,1945.)
Po (porion)	vrh sjene ušnih nastavaka kefalostata, meatus acusticus externus (Moyers,1973.)
PV (porion verticale)	linija od točke Po okomita na FH
A (ss, subspinale)	točka u najdubljem središnjem dijelu konkaviteta maksile između točaka spina nasalis anterior i prosthion (Downs,1948.)
B (sm, supramentale)	točka u najdubljem središnjem dijelu konkaviteta mandibularne simfize između točaka infradentale i pogonion (Björk,1947.)
Go (gonion)	točka na kutu mandibule koja se konstruira kao projekcija sjecišta tangente donjeg rube mandibule i tangente uzlaznag kraka mandibule (Ricketts,1989.)
Me (menton)	najniža točka mandibularne simfize (Graber,1975.)
P	najniža točka mekog nepca
Up	najposteriornija točka mekog nepca
Tb	baza jezika
Tbp	najposteriornija točka baze jezika
ppw	stražnji zid farinksa
PPW	točka na stražnjem zidu farinksa u produžetku maksilarne ravnine (ANS-PNS) (Mazaheri i sur., 1977.)
C2 ip	najniža i najposteriornija točka tijela 2. vratnog kralješka
C2 sp	najviša i najposteriornija točka tijela 2. vratnog kralješka
C4 ip	najniža i najposteriornija točka tijela 4. vratnog kralješka
C3	najanteriornija i najniža točka tijela 3. vratnog kralješka
H	najanteriornija i najviša točka tijela jezične kosti (Tallgren i Solow, 1987)
NSL (eng. nasion-sella line)	prednja kranijalna baza, linija koja spaja točku S i N (Björk, 1947)
FH (frankfurtska horizontala)	linija koja prolazi točkama Or i Po
NL (eng. nasal line)	linija koja prolazi točkama ANS i PNS (Björk, 1947)
MP (eng. mandibular plane)	Ravnina konstruirana kroz točke Me i Go (Björk, 1947)
OPT (eng. odontoid process tangent)	linija koja prolazi kroz točke C2 sp i C2 ip (Björk, 1960)
CVT (eng.cervical vertebra tangent)	linija koja prolazi kroz točke C2 sp i C4 ip (Björk, 1960)
PAS (eng.posterior airway space)	linearna udaljenost točke koja se nalazi na bazi jezika (tb) i točke na stražnjem zidu farinksa (ppw), obje se točke nalaze u produžetku linije koja prolazi kroz točke B i Go (Riley i sur., 1983)
PNS-PPW	linearna udaljenost između točke PNS i točke na stražnjem zidu nazofarinksa (PPW) koja se nalazi na križanju produžetka linije maksilarne baze i stražnjeg zida nazofarinksa (Mazaheri i sur.,1977)
C3-H	linearna udaljenost između točaka C3 i H (Bibby i Preston,1981)
H-ppw	linearna udaljenost između točaka H i ppw (Haralabakis i sur.,1993)
UAL (eng. upper airway lenght)	linearna udaljenost između točaka PNS i H

Tablica 4. Rentgenkefalometrijske varijable

SNA (°)	kut između SN linije i točke A
SNB (°)	kut između SN linije i točke B
ANB (°)	kut između AN i NB linija
S−N (mm)	linearna udaljenost između točaka S i N
ANS−PNS (mm)	linearna udaljenost između točaka ANS and PNS
MP (mm)	linearna udaljenost između točaka Me i Go
S−Go (mm)	linearna udaljenost između točaka S i Go
N−Me (mm)	linearna udaljenost između točaka N i Me
PV−A (mm)	linearna udaljenost između PV linije i točke A
OPT-NSL (°)	kut između OPT i NSL
CVT−NSL (°)	kut između CVT i NSL
B−Me−H (°)	kut između točaka B, Me i H
MP−H (mm)	Okomita linearna udaljenost između točaka H iMP
S−H (mm)	linearna udaljenost između točaka S i H
H−C3 (mm)	linearna udaljenost između H i C3
H−ppw (mm)	linearna udaljenost između točaka H i ppw
PNS−PPW (mm)	linearna udaljenost između točaka PNS i PPW
PNS−B−H (°)	kut između točaka PNS, B i H
S−PNS− C3 (°)	kut između točaka S, PNS i C3
PAS (mm)	linearna udaljenost između točaka Tb i Ppw , obje se točke nalaze u produžetku linije koja prolazi kroz točke B i Go
UAL (mm)	linearna udaljenost između točaka PNS i H
PNS−P (mm)	linearna udaljenost između točaka PNS i P
Up−ppw (mm)	linearna udaljenost između točaka Up i ppw
P−ppw (mm)	linearna udaljenost između točaka P i ppw
Tbp−ppw (mm)	linearna udaljenost između točaka Tbp i ppw



Slika 13. Rentgenkefalometrijske točke i linije korištene u analizi

2.3. Statistički postupci

Za statističku analizu korišten je programski paket Statistica 7.0 (Stat Soft, Inc., Tulsa, USA). Tablice frekvencija za kategoričke varijable (MMS i CMS) i osnovni statistički parametri (srednja vrijednost, standardna devijacija, relativna standardna devijacija, standardna pogreška, medijan, minimalne i maksimalne vrijednosti) izračunati su odvojeno za kontrolnu i OSA skupinu.

D'Agostino-Pearsonov test korišten je za procjenu normalnosti za svaku kontinuiranu varijablu u kontrolnoj i OSA skupini.

T-test korišten je za procjenu mogućih razlika između kontrolne skupine i OSA skupine za sve kontinuirane varijable, dok je za kategoričke varijable korišten Mann-Whitney-U test.

Za procjenu utjecaja prediktorskih varijabli na zavisnu varijablu (apneja hipopneja indeks, AHI) korišteni su: višestruka regresijska analiza, generalni regresijski model (GRM) i kanonička korelacijska analiza.

Rezultati višestruke regresijske analize izraženi su kao beta koeficijenti koji pokazuju pojedinačni doprinos svake prediktorske varijable ukupnoj korelaciji. Njihove razine statističke značajnosti (p-vrijednosti) su također prikazane. Ukupni doprinos svih prediktorskih varijabli ukupnoj korelaciji izražen je višestrukim korelacijskim koeficijentom (R), dok je njegova statistička značajnost izražena pomoću p-vrijednosti.

Rezultati GRM su izraženi u obliku Pareto dijagrama t vrijednosti. Pareto dijagrami predstavljaju niz histograma čije visine odražavaju utjecaj svake prediktorske varijable na zavisnu varijablu. Varijable predstavljene histogramima najveće visine imaju najveći učinak na zavisnu varijablu. Pareto dijagrami su od izuzetne važnosti jer se mogu koristiti za identifikaciju onih čimbenika koji imaju najveći kumulativni učinak na testirani sustav, a time i isključiti manje značajne čimbenike. Statistička značajnost postavljena je na $p < 0,05$ i označena je isprekidanom crtom na svakom grafu.

Kanonička korelacijska analiza korištena je za procjenu utjecaja prediktorskih varijabli na zavisnu varijablu (AHI). Ukupni doprinos svih prediktorskih varijabli na ukupnu korelaciju je izražen pomoću kanoničkog korelacijskog koeficijenta (R) dok p-vrijednost predstavlja njegovu statističku značajnost. Ponderirani doprinos svake prediktorske varijable ukupnoj korelaciji je prikazan pomoću kanoničkih težina. Što je veća apsolutna vrijednost kanoničke težine, veći je utjecaj te varijable na zavisnu varijablu.

3. REZULTATI

Prema rezultatima D'Agostino-Pearson testa sljedeće kontinuirane varijable: starost, IG, PNSPHW, SNA i SNB iz kontrolne skupine i varijable AHI, S-PNS-C3, NME, P-ppw, PVA, SH i SN iz OSA skupine odstupaju od normalne distribucije. Dakle, prije t-testa i multivarijantne analize navedene varijable su logaritamski transformirane u svrhu postizanja normalne raspodjele.

3.1. Antropometrijske varijable

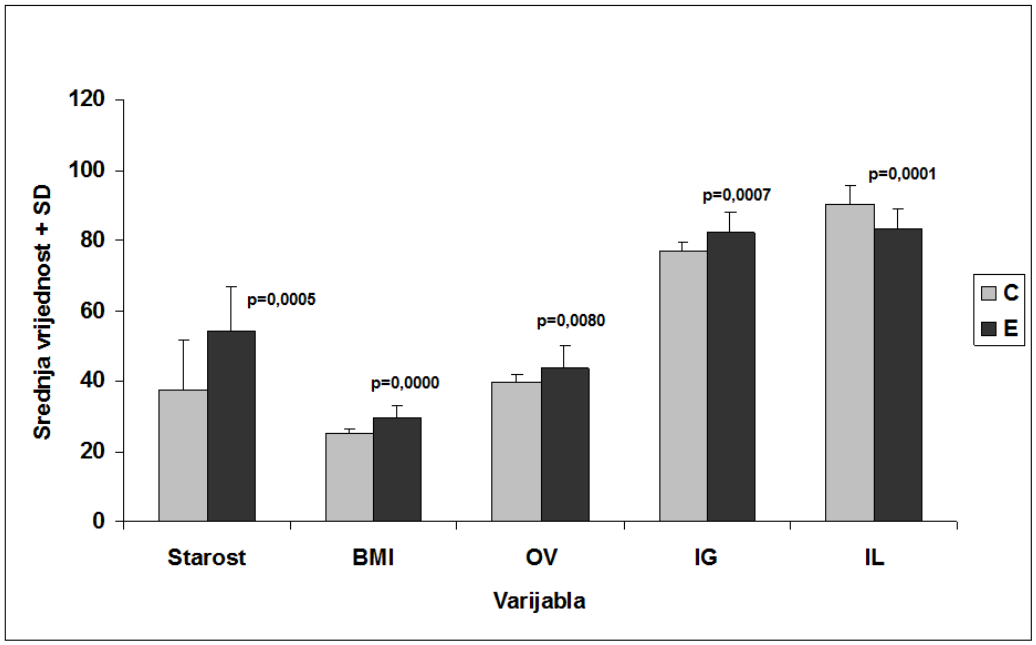
Osnovni statistički parametri za kontrolnu i OSA skupinu za odabrane antropometrijske varijable prikazani su u Tablici 5. Generalno gledajući, OSA skupina je pokazivala veće vrijednosti standardne devijacije, relativne standardne devijacije i standardne pogreške.
Prema rezultatima t-testa sve antropometrijske varijable pokazuju statistički značajnu razliku između kontrolne i OSA skupine. U svim slučajevima p-vrijednosti su bile < 0,01 (Slika 14).

Tablica 5. Osnovni statistički parametri za kontrolnu i OSA skupinu za odabrane antropometrijske varijable

Antropometrijske Varijable	**Kontrolna skupina (N=20)**							**OSA skupina (N=20)**						
	$\bar{X}$	**SD**	**RSD**	**SEM**	**M**	**Min.**	**Max.**	**$\bar{X}$**	**SD**	**RSD**	**SEM**	**M**	**Min.**	**Max.**
Starost	37,25	14,38	0,39	3,22	32,00	24,00	72,00	53,85	12,95	0,24	2,90	53,00	35,00	80,00
BMI	25,12	1,04	0,04	0,23	25,32	23,66	27,04	29,25	3,75	0,13	0,84	28,57	22,21	37,04
IG	76,83	2,89	0,04	0,65	77,10	72,72	82,50	82,11	5,66	0,07	1,26	82,71	70,00	90,00
IL	90,31	4,98	0,06	1,11	89,06	81,25	96,66	82,87	5,83	0,07	1,30	81,25	71,87	96,66
OV	39,45	2,42	0,06	0,54	39,00	36,00	44,00	43,70	6,35	0,15	1,42	44,50	21,50	52,00
AHI	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	34,93	19,46	0,56	4,35	29,45	16,00	89,90

$\bar{X}$-srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; RSD-relativna standardna devijacija; SEM-standardna pogreška srednje vrijednosti; M-medijan, n/a - nije primjenjivo

Kako je prikazano na Slici 14. antropometrijske varijable indeks tjelesne mase, opseg vrata i indeks glave bile su značajno veće (p <0,01) u ispitanika s opstruktivnom apnejom u spavanju u odnosu na kontrolu skupinu, dok je upravo suprotno utvrđeno za vrijednosti indeksa lica.



Slika 14. Srednje vrijednosti i standardne devijacije (SD) za antropometrijske varijable određene u kontrolnoj (C) i OSA (E) skupini ispitanika i razine značajnosti (p) između tih dviju skupina dobivene t-testom. BMI- indeks tjelesne mase; OV- opseg vrata; IG- indeks glave; IL- indeks lica

3.2. Indeksi glave i lica

Prema srednjoj vrijednosti varijable IG, koja u OSA skupini iznosi 82,11, može se zaključiti da u OSA skupini dominiraju brahikefali, za razliku od srednje vrijednosti IG u kontrolnoj skupini, koja iznosi 76,83, gdje prevladavaju mezokefali (Tablica 5.).

Učestalost i postotak osnovnih kraniofacijalnih tipova OSA i kontrolnih ispitanika prema veličini indeksa glave i lica, prikazane su Tablicama 6., 7., 8. i 9. i Slikama 15. , 16., 17., i 18.

Ako se pogledaju relativne frekvencije, onda je u OSA skupini najviše brahikefala (75,0%), zatim dolihokefala (15%), a najmanje mezokefala (10%) (Tablica 6., Slika 15.). U kontrolnoj skupini prevladavaju mezokefali (55%), zatim dolihokefali (35%), a najmanje je brahikefala (10%) (Tablica 7., Slika 16.). U OSA skupini prema veličini IL prevladavaju leptoprozopi sa 75%, zatim slijede jednako zastupljeni mesoprozopi (15%) i europrozopi (15%) (Tablica8., Slika17.). U kontrolnoj skupini jednako su zastupljeni leptoprozopi (50%) i europrozopi (50%) (Tablica 9., Slika 18.).

Tablica 6. Učestalost i postotak osnovnih tipova glave ispitanika s OSA

Indeks glave	N	%
Brahikefal	15	75
Dolihokefal	3	15
Mezokefal	2	10
Ukupno	20	100

Tablica 7. Učestalost i postotak osnovnih tipova glave kontrolnih ispitanika

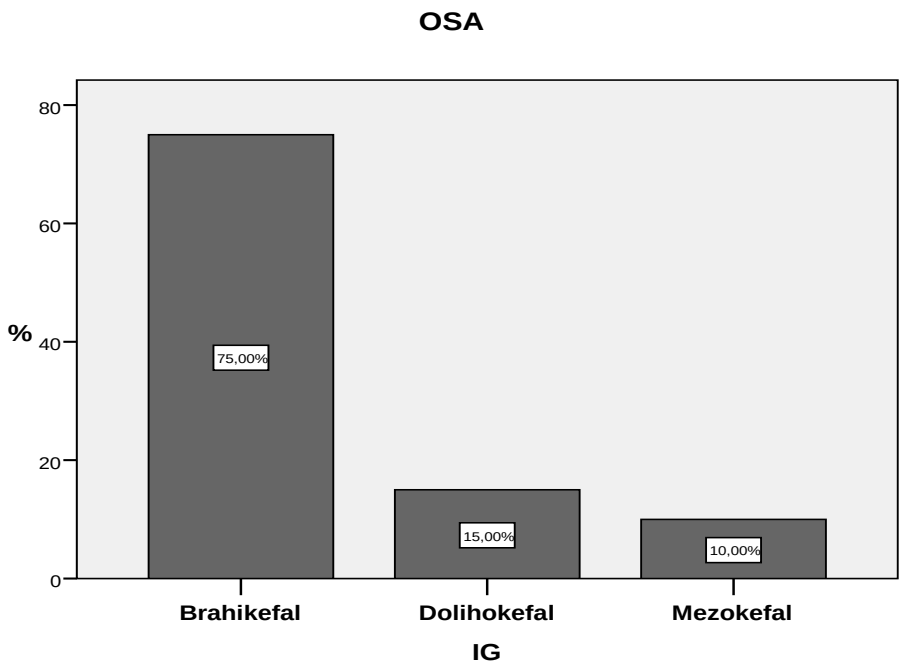
Indeks glave	N	%
Brahikefal	2	10
Dolihokefal	7	35
Mezokefal	11	55
Ukupno	20	100

Tablica 8. Učestalost i postotak osnovnih tipova lica ispitanika s OSA

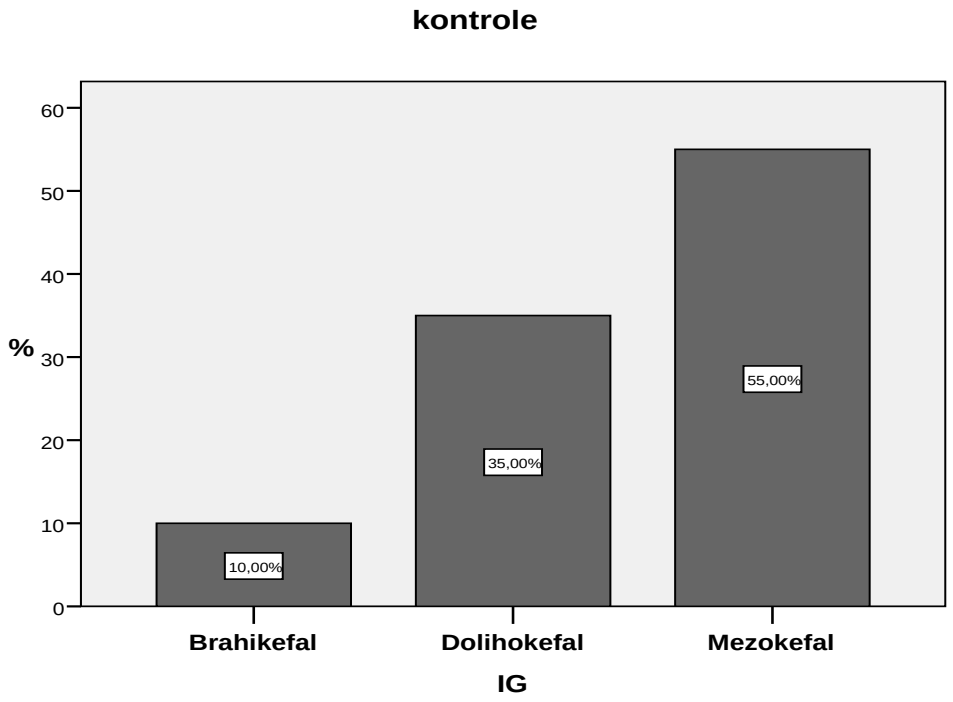
Indeks lica	N	%
Euriprozop	14	70
Mezoprozop	3	15
Leptoprozop	3	15
Ukupno	20	100

Tablica 9. Učestalost i postotak osnovnih tipova lica kontrolnih ispitanika

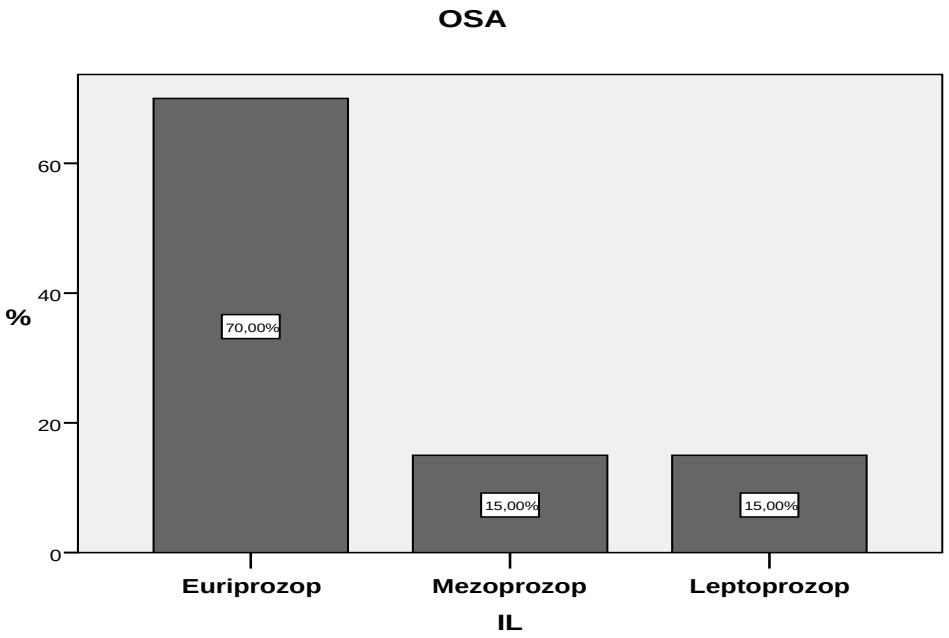
Indeks lica	N	%
Euriprozop	10	50
Mezoprozop	0	0
Leptoprozop	10	50
Ukupno	20	100



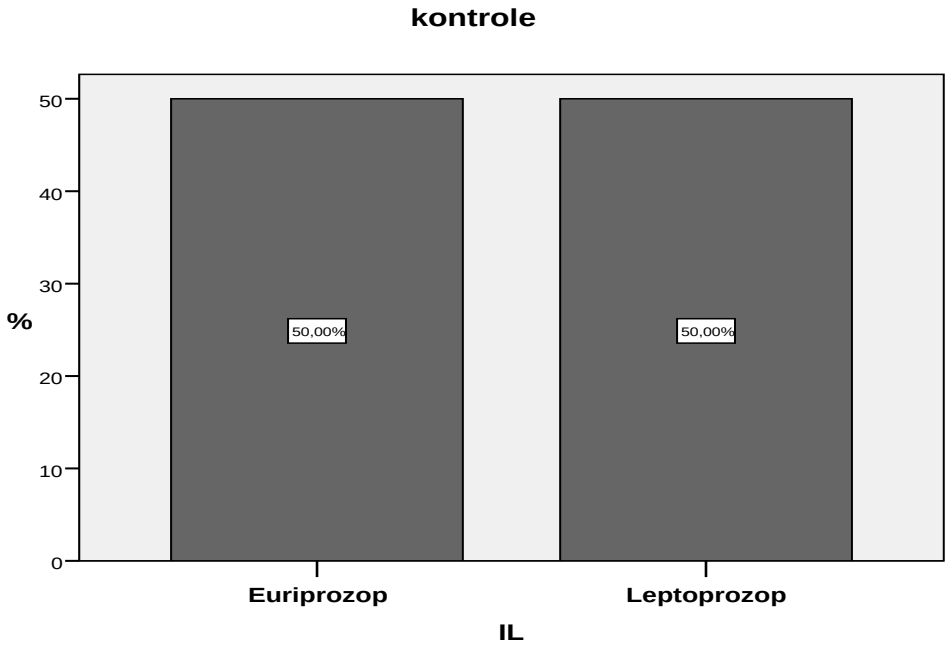
Slika 15. Postotak osnovnih tipova glave ispitanika s OSA



Slika 16. Postotak osnovnih tipova glave kontrolnih ispitanika



Slika 17. Postotak osnovnih tipova lica ispitanika s OSA



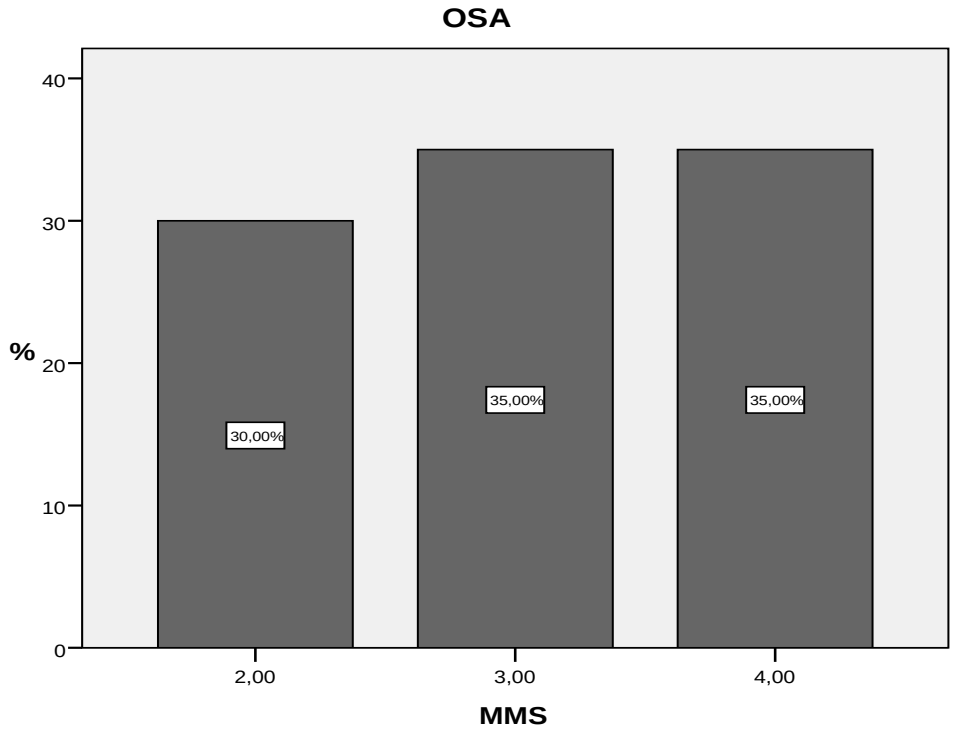
Slika 18. Postotak osnovnih tipova lica kontrolnih ispitanika

3.3. Modificirani Malampatijev skor

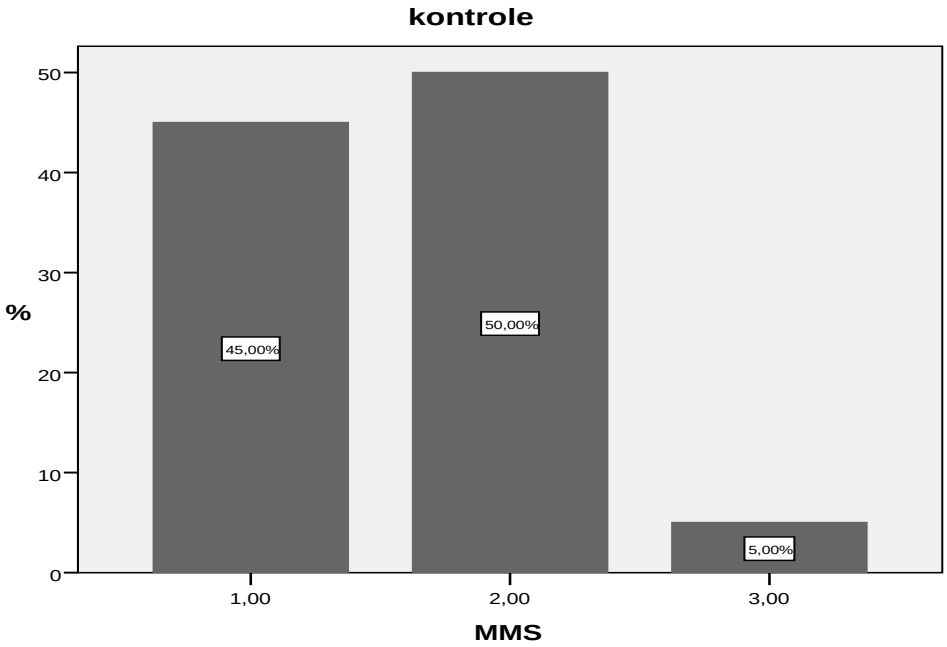
Frekvencije i postoci za varijablu MMS za OSA i kontrolnu skupinu su prikazani u Tablici 10., a rezultat Mann-Whitney U testa u Tablici 11. Varijabla MMS pokazala je statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine.

Tablica 10. Učestalost i postotak vrijednosti za varijablu MMS za OSA i kontrolnu skupinu

MMS	Kontrolna skupina		OSA skupina	
	N	%	N	%
1	9	45,00	0	0
2	10	50,00	6	30,00
3	1	5,00	7	35,00
4	0	0	7	35,00



Slika 19. Postotak stupnjeva MMS ispitanika s OSA



Slika 20. Postotak stupnjeva MMS kontrolnih ispitanika

Tablica 11. Rezultati Mann-Whitney U testa za varijable MMS i CMS.

Varijabla	Suma rangova-kontrola	Suma rangova-OSA skupina	U	Z	P
MMS	249,50	570,50	39,50	-4,34	0,000014*
CMS	570,00	250,00	40,00	4,33	0,000015*

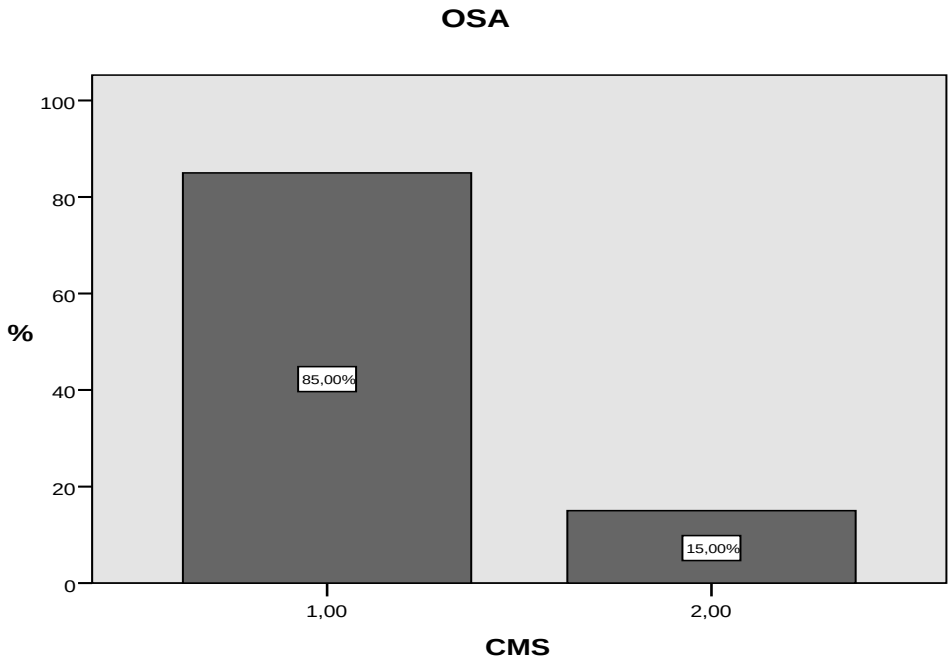
* p <0.05

3.4. Krikomentalni prostor

Frekvencije i postoci za varijablu CMS za OSA i kontrolnu skupinu prikazani su u Tablici 12., a rezultat Mann-Whitney U testa u Tablici 11. Varijabla CMS pokazala je statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine.

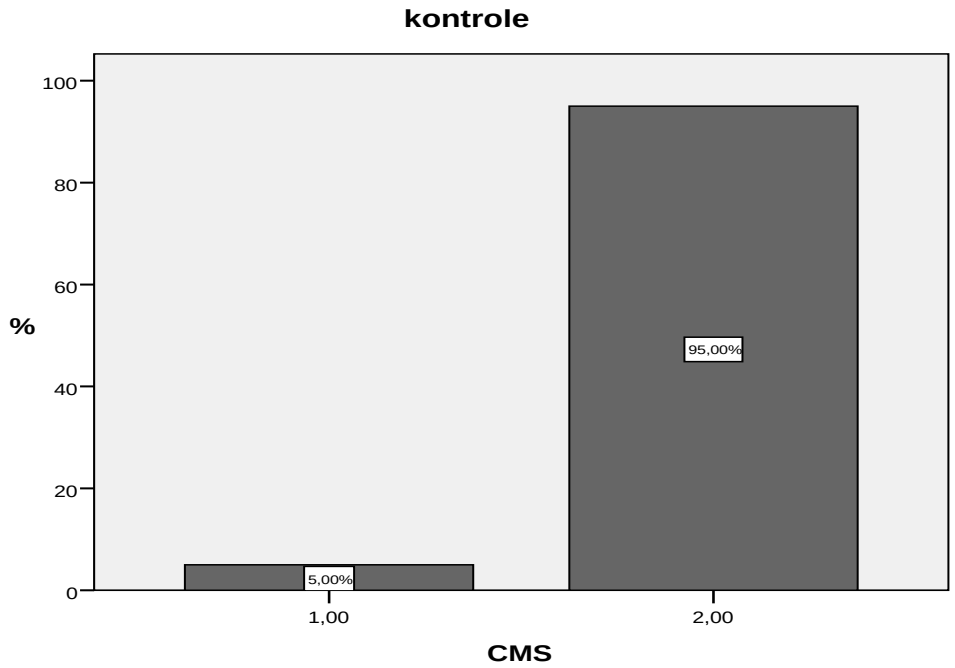
Tablica 12. Učestalost i postotak vrijednosti za varijablu CMS za OSA i kontrolnu skupinu

CMS	Kontrolna skupina		OSA skupina	
	N	%	N	%
1	1	5,00	17	85,00
2	19	95,00	3	15,00



Slika 21. Postotak vrijednosti CMS ispitanika s OSA

1 <1,5 cm; 2>1,5 cm



Slika 22. Postotak vrijednosti CMS kontrolnih ispitanika

1 <1,5 cm; 2>1,5 cm

3.5. Rentgenkefalometrijska analiza

Osnovni statistički parametri za kontrolnu i OSA skupinu za odabrane rentgenkefalometrijske varijable prikazani su u Tablici 13. Prema rezultatima t-testa šest rentgenkefalometrijskih varijabli pokazalo je statistički značajnu razliku na razini značajnosti $p<0,05$, a sedam od njih na razini značajnosti $p<0,01$. Upravo tih sedam varijabli je dalje korišteno u multivarijantnoj analizi.

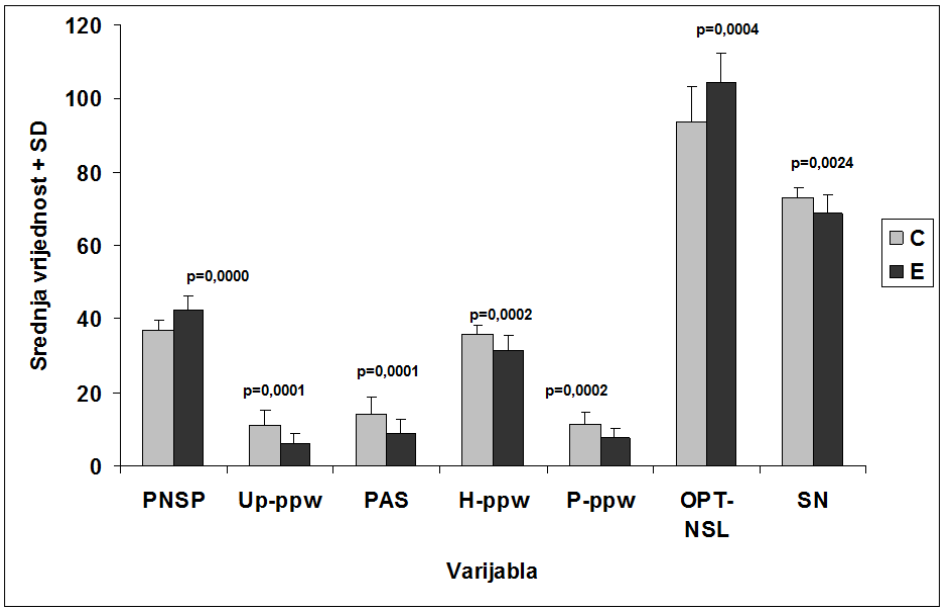
Slijedećih sedam rentgenkefalometrijskih varijabli pokazuju statistički značajnu razliku između kontrolne i OSA skupine na razini značajnosti $p <0,01$: PNSP, Up-ppw, PAS, H-ppw, P-ppw, OPT-NSL i SN. Među njima su srednje vrijednosti varijabli Up-ppw, PAS, H-ppw, P-ppw i SN značajno manje, a varijable PNSP i OPT-NSL značajno više u OSA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu (Slika 23.).

Kako je prikazano na Slici 24. varijable CVT-NLS, MP, MP-H, Tbp-ppw, B-Me-H i PNS-B-H su također pokazale statistički značajnu razliku, ali na razini značajnosti $0,01<p<0,05$. Među njima su varijable CTV-NLS, MP-H, B-Me-H i PNS-B-H pokazale značajno veće vrijednosti u OSA

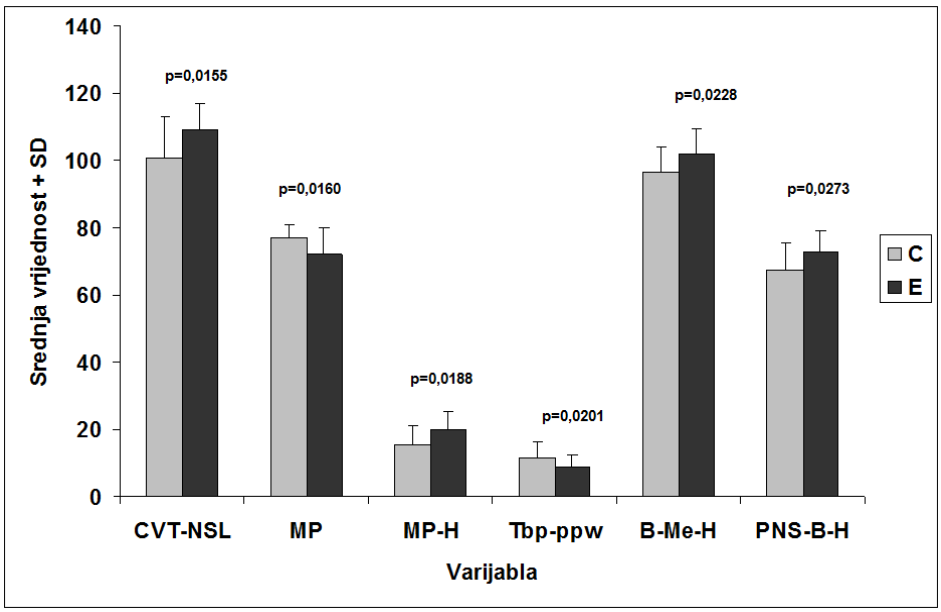
skupini u odnosu na kontrolnu skupinu, dok je suprotno utvrđeno za varijablu MP i Tbp-ppw. Variable prikazane na Slikama 25. i 26. nisu pokazale statistički značajnu razliku na razini značajnosti $p<0,05$.

Tablica 13. Osnovni statistički parametri za kontrolnu i OSA skupinu za odabrane rentgenkefalometrijske varijable. $\bar{X}$-srednja vrijednost; SD-standardna devijacija; RSD-relativna standardna devijacija; SEM-standardna pogreška srednje vrijednosti; M-medijan

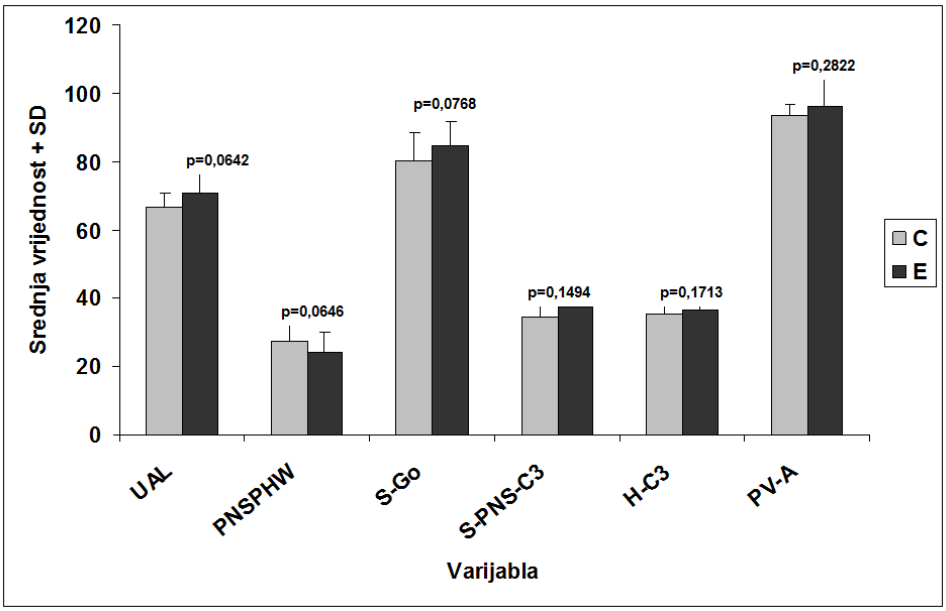
Varijable	Kontrolna skupina (N=20)							OSA skupina (N=20)						
	$\bar{X}$	SD	RSD	SEM	M	Min.	Max.	$\bar{X}$	SD	RSD	SEM	M	Min.	Max.
ANB	3,16	1,39	0,44	0,31	3,60	0,50	4,90	3,30	3,60	1,09	0,81	3,33	-3,44	12,31
ANSPNS	53,58	2,88	0,05	0,64	53,05	49,50	58,40	54,02	5,01	0,09	1,12	53,57	42,26	67,26
BMEH	96,68	7,31	0,08	1,64	97,93	83,90	106,90	102,15	7,26	0,07	1,62	102,37	85,50	116,46
HC3	35,06	2,65	0,08	0,59	35,15	31,30	39,20	36,60	4,16	0,11	0,93	37,32	25,97	43,67
H-ppw	35,79	2,49	0,07	0,56	36,10	30,90	39,20	31,41	4,05	0,13	0,91	31,84	24,00	37,78
MP	77,10	3,86	0,05	0,86	77,25	71,90	83,90	72,24	7,70	0,11	1,72	73,38	56,00	83,60
MPH	15,47	5,70	0,37	1,27	16,30	8,50	27,12	19,84	5,58	0,28	1,25	21,18	8,80	29,17
NME	120,15	7,10	0,06	1,59	117,85	110,60	132,50	121,40	8,74	0,07	1,95	124,17	92,53	130,88
NSLCVT	100,71	12,27	0,12	2,74	99,60	83,30	117,10	109,02	8,02	0,07	1,79	108,59	96,72	123,74
OPT-NSL	93,46	9,60	0,10	2,15	94,20	79,70	109,01	104,43	8,09	0,08	1,81	104,77	89,58	115,54
PAS	14,23	4,39	0,31	0,98	14,45	7,66	21,80	8,68	3,91	0,45	0,87	8,34	3,41	16,11
Tbp-ppw	11,84	4,39	0,37	0,98	11,11	2,40	20,70	8,60	4,05	0,47	0,91	8,60	1,32	14,64
Up-ppw	11,10	4,10	0,37	0,92	11,00	5,30	20,96	6,27	2,37	0,38	0,53	6,53	2,12	11,64
P-ppw	11,50	3,12	0,27	0,70	10,66	7,52	19,69	7,67	2,74	0,36	0,61	7,06	4,27	16,44
PNSPHW	27,49	5,10	0,19	1,14	28,50	9,78	31,90	24,34	5,36	0,22	1,20	24,72	9,78	38,28
PNSBH	67,43	8,05	0,12	1,80	69,55	52,80	80,00	72,72	6,43	0,09	1,44	73,81	61,81	84,33
PNSP	37,11	2,68	0,07	0,60	36,50	32,20	43,85	42,47	3,96	0,09	0,88	43,00	34,47	49,96
PVA	93,48	3,21	0,03	0,72	94,44	86,50	97,30	96,41	11,55	0,12	2,58	94,46	78,10	131,26
SGO	80,40	8,15	0,10	1,82	82,60	67,60	91,00	84,75	6,92	0,08	1,55	85,78	69,15	101,00
SH	112,01	5,09	0,05	1,14	111,30	104,20	121,00	113,20	10,36	0,09	2,32	115,01	83,44	129,76
SN	72,83	2,85	0,04	0,64	73,40	66,22	76,30	68,69	4,93	0,07	1,10	69,25	54,08	78,72
SNA	81,98	4,00	0,05	0,90	81,70	74,70	95,17	82,39	6,60	0,08	1,47	82,58	69,92	95,17
SNB	78,82	3,91	0,05	0,88	79,00	72,10	90,80	79,10	5,07	0,06	1,13	78,95	71,60	90,80
S-PNS-C3	119,11	7,77	0,07	1,74	119,75	102,20	128,30	118,15	4,44	0,04	0,99	117,11	107,77	125,66
UAL	66,92	3,95	0,06	0,88	66,30	62,30	74,20	70,70	7,94	0,11	1,78	72,12	49,39	86,39



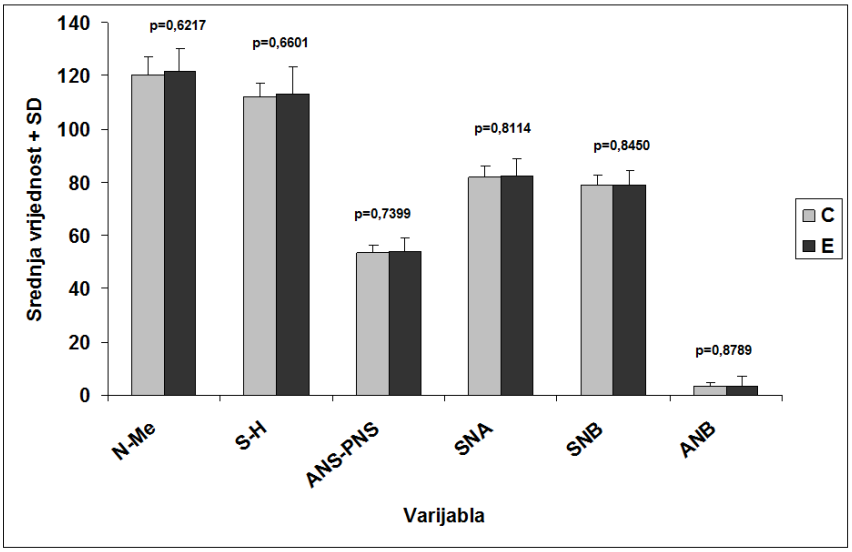
Slika 23. Srednje vrijednosti i standardne devijacije (SD) za rentgenkefalometrijske varijable određene u kontrolnoj (C) i OSA (E) skupini ispitanika i razine značajnosti (p) između tih dviju skupina dobivene t-testom. Prikazane su varijable s p-vrijednostima <0,01.



Slika 24. Srednje vrijednosti i standardne devijacije (SD) za rentgenkefalometrijske varijable određene u kontrolnoj (C) i OSA (E) skupini i razine značajnosti (p) između tih dviju skupina dobivene t-testom. Prikazane su varijable s p-vrijednostima >0,01<0,05.



Slika 25. Srednje vrijednosti i standardne devijacije (SD) za rentgenkefalometrijske varijable određene u kontrolnoj (C) i OSA (E) skupini i razine značajnosti (p) između tih dviju skupina dobivene t-testom. Prikazane su varijable s p-vrijednostima >0,05<0,30.



Slika 26. Srednje vrijednosti i standardne devijacije (SD) za rentgenkefalometrijske varijable određene u kontrolnoj (C) i OSA (E) skupini i razine značajnosti (p) između tih dviju skupina dobivene t-testom. Prikazane su varijable s p-vrijednostima>0,60.

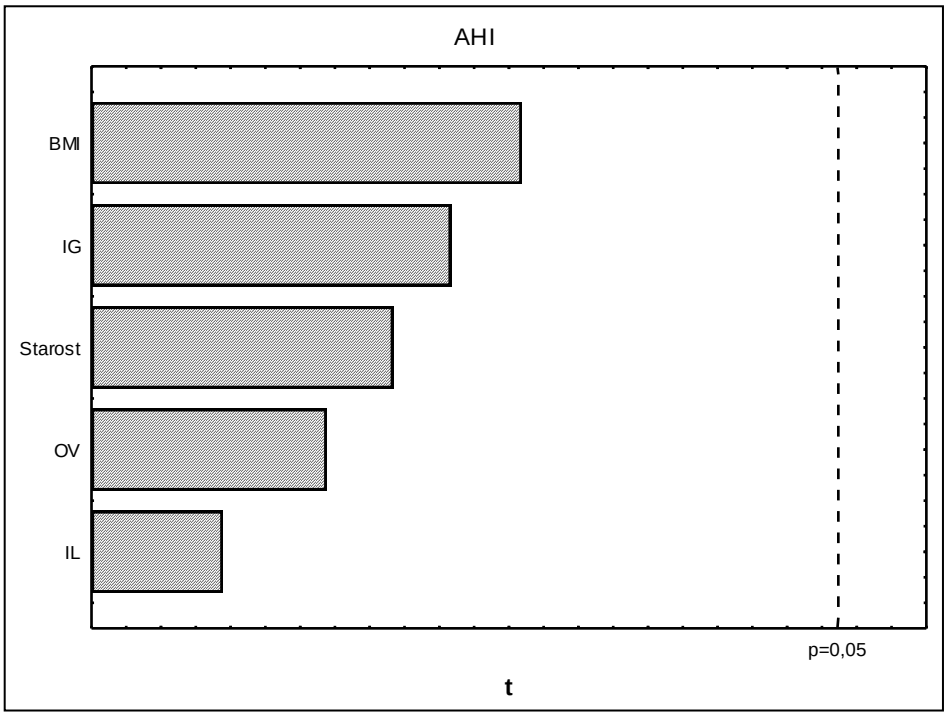
3.6. Multivarijatna analiza

3.6.1. Antropometrijske varijable

Utjecaj starosti i antropometrijskih varijabli na apneja hipopneja indeks (AHI) utvrđen je na temelju triju različitih statističkih metoda kako bi se dala veća težina dobivenim rezultatima. Višestruka regresijska analiza pokazala je vrlo dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između prediktorskih varijabli i AHI (R = 0,63; p = 0,1630) (Tablica 14.). Prema apsolutnoj vrijednosti beta koeficijenata najveći doprinos korelaciji nađen je za varijable BMI, IG i starost. Ti rezultati su u potpunosti potvrđeni generalnim regresijskim modelom. Kao što je prikazano na Pareto dijagramu (Slika 27.), varijable BMI, IG i starost imaju najveći utjecaj na apnea hypopnea indeks. Vrlo dobra, ali ne i statistički značajna korelacija između prediktorskih varijabli i AHI je također utvrđena kanoničkom korelacijskom analizom (kanonički R = 0,63; p = 0,15954). Prema apsolutnim vrijednostima kanoničkih težina varijable BMI, IG i starost imale su najveći doprinos korelaciji (Tablica 15).

Tablica 14. Rezultati multiple regresijske analize za utjecaj starosti i antropometrijskih varijabli na apneja hipopneja indeks (AHI). BMI-indeks tjelesne mase; OV opseg vrata; IG- indeks glave; IL- indeks lica

Prediktorska varijabla	Statistički parametar	
	Beta	p
BMI	0,34	0,236
IG	0,24	0,319
Starost	0,21	0,400
OV	0,17	0,510
IL	0,09	0,711
R=0,63; p=0,1630		



Slika 27. Pareto dijagram t-vrijednosti za utjecaj starosti i antropometrijskih varijabli na apneja hipopneja indeks (AHI). BMI-indeks tjelesne mase; OV opseg vrata; IG- indeks glave; IL- indeks lica

Tablica 15. Rezultati kanoničke korelacijske analize izraženi kao kanoničke težine za utjecaj starosti i antropometrijskih varijabli na apneja hipopneja indeks (AHI). BMI-indeks tjelesne mase; OV opseg vrata; IG- indeks glave; IL- indeks lica

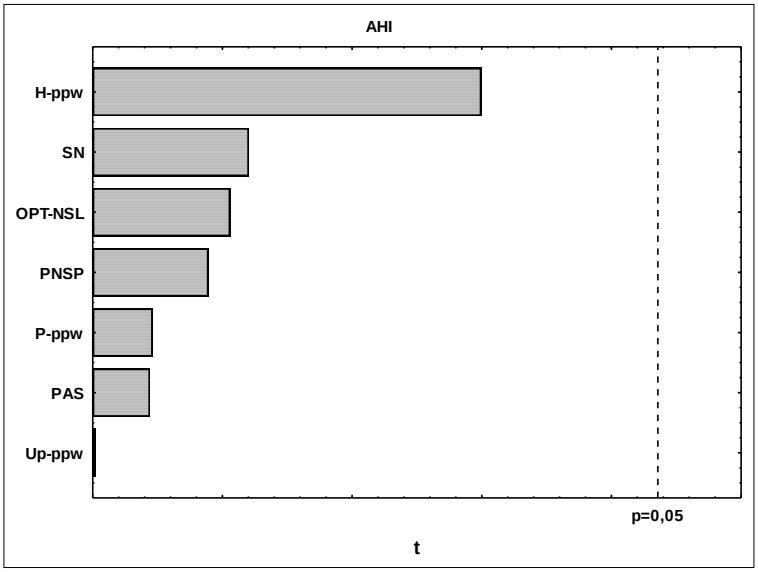
Prediktorska varijabla	Kanoničke težine
BMI	0,54
IG	0,37
Starost	0,33
OV	0,26
IL	0,14
R=0,63; p=0,15954	

3.6.2. Rentgenefalometrijske varijable

Zbog malog broja ispitanika za procjenu utjecaja svih rentgenkefalometrijskih varijabli na Apnea Hypopnea Index uključeno je samo sedam prediktorskih varijabli i to onih koje su pokazale najveću razliku u odnosu na kontrolnu skupinu ($p<0,01$). Višestruka regresijska analiza pokazala je dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između prediktorskih varijabli i AHI ($R=0,53$; $p<0,68344$). Prema apsolutnoj vrijednosti beta koeficijenata najveći doprinos korelaciji dobiven je za varijable H-ppw, SN i OPT-NSL (Tablica 16.). Rezultati dobiveni generalnim regresijskim modelom u skladu su s rezultatima koji su dobiveni višestrukom regresijskom analizom (Slika 28.). Dobra, ali ne i statistički značajna korelacija između prediktorskih varijabli i AHI je također potvrđena kanoničkom korelacijskom analizom (kanonički $R=0,53$; $p=0,6752$). Apsolutne vrijednosti kanoničkih težina pokazale su najveći doprinos korelaciji za varijable H-ppw, SN i OPT-NSL (Tablica 17.).

Tablica 16. Rezultati višestruke regresijske analize za utjecaj odabranih rentgenkefalometrijskih varijabli na apneja hipopneja indeks (AHI)

Prediktorska varijabla	Statistički parametar	
	Beta	p
OPT-NSL	0,21	0,56
SN	0,23	0,61
H-ppw	0,48	0,16
PAS	0,11	0,83
PNSP	0,20	0,66
Up-ppw	0,00	0,99
P-ppw	0,09	0,82
R=0,53; p<0,68344		



Slika 28. Pareto dijagrami t-vrijednosti za utjecaj odabranih rentgenkefalometrijskih varijabli na apneja hipopneja indeks (AHI)

Tablica 17. Rezultati kanoničke korelacijske analize izraženi kao kanoničke težine za utjecaj odabranih rentgenkefalometrijskih varijabli na apneja hipopneja indeks (AHI)

Prediktorska varijabla	Kanoničke težine
OPT-NSL	0,39
SN	0,43
H-ppw	0,90
PAS	0,21
PNSP	0,37
Up-ppw	0,01
P-ppw	0,17
R=0,53; p=0,6752	

4. RASPRAVA

4.1. Antropometrijske varijable

Srednje vrijednosti antropometrijskih varijabli BMI i OV bile su statistički značajno veće (p <0,01) u ispitanika s OSA u odnosu na kontrolnu skupinu. Srednja vrijednost varijable BMI u OSA skupini bila je 29,25, što je na granici pretilosti. Istraživanja Gamija i sur. (188), Schafera i sur. (189), Fishera i sur. (190) i Dixona i sur. (275) ukazuju da BMI > 29 desetorostruko povećava rizik za OSA. Ahbab i sur. (276) su u svom istraživanju utvrdili da je OV neovisan čimbenik rizika za OSA. Srednja vrijednost varijable OV u OSA skupini bila je 43,70 cm. Davies i sur. (207) ukazuju da je opseg vrata veći od 43 cm kod muškaraca povezan s povećanim rizikom za OSA.

4.2. Indeksi glave i lica

Razlike u veličini i obliku lubanje i lubanjske baze zapravo čine anatomski temelj za varijacije u morfologiji lica i gornjeg dišnog puta. Brahikefalni oblik glave je širi u biparijetalnoj dimenziji i kraći u okcipito-frontalnoj dimenziji (IG> 81,0). Ovaj oblik glave povezan je s kranijalnom bazom koja je šira i kraća. Budući da je lice je izgrađeno na bazi lubanje, brahikefali imaju širi i kraći, europrozopni, oblik lica. Dolihokefalni oblik glave ima manju biparijetalnu širinu i relativno veću okcipito-frontalnu dužinu (IG <75,9) što rezultira bazom lubanje koja je također uža i duža i leptoprozopnog oblika lica (277).

U ovom istraživanju srednja vrijednost varijable IG bila je statistički značajno viša (p <0,01) u OSA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. U OSA skupini najviše je brahikefala (75,0%), a u kontrolnoj skupini prevladavaju mezokefali (55%) i dolihokefali (35%).

Cakirer i sur. (236) su u svom istraživanju kraniofacijalnih obilježja bijelaca i Afro-Amerikanaca utvrdili povezanost brahikefalije i povećanog AHI u bijelaca. U istraživanju su uočili i statistički značajnu razliku u IL i OSA i kontrolnih ispitanika, ali ne i povezanost IL i AHI te smatraju da IG bolje predstavlja rizični čimbenik za OSA u bijelaca od IL.

Kod Afro-Amerikanaca nisu uočili razliku između IG i IL između ispitanika s OSA i kontrolnih ispitanika, kao ni povezanost IL s AHI. U ovom istraživanju srednja vrijednost varijable IL bila je značajno niža (p <0,01) u OSA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. U OSA skupini prevladavaju leptoprozopi s 75%, a u kontrolnoj skupini jednako su zastupljeni leptoprozopi

(50%) i europrozopi (50%). Kubota i sur. (237) navode dolihokefaliju kao rizični čimbenik za OSA u Japanaca.

4.3. Modificirani Malampatijev skor

Varijabla MMS pokazala je statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine ($p<0.05$). U ovom istraživanju u OSA skupini I i II stupanj imalo je 30% ispitanika, a III i IV stupanj 70% ispitanika. Kod kontrolne skupine I i II stupanj imalo je 95% ispitanika, a III i IV stupanj 5% ispitanika. I u istraživanju Zonata i sur. (278) utvrđena je razlika u MMS-u između ispitanika s OSA i kontrolne skupine, a uočena je i korelacija MMS-a i AHI. U OSA skupini I i II stupanj imalo je 21,2% ispitanika, a III i IV stupanj 78,8% ispitanika.

I istraživanja Friedmana i sur. (271), Liistra i sur. (272) i Nuctona i sur. (273) navode uočenu korelaciju između MMS-a i AHI. Hukins (279) je u svom istraživanju uočio da IV stupanj MMS-a ima senzitivnost 40% i specifičnost 67% za AHI> 30, a I stupanj MMS-a ima senzitivnost 13% i specifičnost 67% za AHI< 5. On naglašava da stupnjeve MMS-a treba ograničeno koristiti u kliničkoj procjeni pacijenata jer IV stupanj ne mora značiti da ispitanik boluje od teškog oblika OSA, kao što I stupanj ne znači da ispitanik nema OSA.

4.4. Krikomentalni razmak

U OSA skupini je kod 3 ispitanika (15%) izmjeren krikomentalni razmak veći od 1,5 cm. U kontrolnoj skupini je kod 1 ispitanika (5%) izmjeren krikomentalni prostor manji od 1,5 cm. Prema navodima Tsaija i sur. (274) krikomentalni razmak u iznosu > 1.5 cm isključuje prisustvo OSA u 100% ispitanika. Rezultati mjerenja krikomentalnog prostora u OSA i kontrolnoj skupini u ovom istraživanju ne slažu se s navodima Tsaija i suradnika. Iako je varijabla CMS pokazala statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine ($p<0.05$), kod 3 ispitanika (15%) iz OSA skupine izmjeren je krikomentalni razmak veći od 1,5 cm. Uvidom u vrijednosti AHI kod tih ispitanika uočeno je da oni imaju najmanje vrijednosti AHI u skupini (AHI<20). U kontrolnoj skupini jedan ispitanik (5%) imao je krikomentalni prostor manji od 1,5 cm. Ispitanici iz kontrolne skupine nemaju određenu vrijednost AHI jer nisu bili podvrgnuti polisomnografskom

ispitivanju. Temeljem rezultata ESS i STOP upitnika oni nisu imali simptome prekomjerne dnevne pospanosti i bili su svrstani u “niskorizičan razred” za OSA. Sa sigurnošću jedino možemo zaključiti da CMS >1,5 cm nema 100% negativnu prediktivnu vrijednost.

4.5. Rentgenkefalometrijska analiza

Iako je ždrijelo trodimenzionalna struktura i pacijenti se analiziraju u budnom stanju i uspravnom položaju, 2D rentgenkefalometrija se koristi u kliničkoj praksi ispitivanja koštanih struktura i mekih tkiva vezanih za dišni put zbog svoje relativne jednostavnosti, pristupačnosti, niske cijene i minimalne radijacije. Jedna od glavnih prednosti 2D rentgenkefalometrije je njezina standardiziranost.

Rezultati 2D rentgenkefalometrijske analize u ovom istraživanju ukazuju da ispitanici s OSA pokazuju i u budnom stanju i uspravnom položaju razliku u odnosu na kontrolne ispitanike u veličini i odnosu struktura gornjeg dišnog puta.

4.5.1. Prednja kranijalna baza

Battagel i L'Estrange (172) su u istraživanju na 35 OSA i 25 kontrolnih ispitanika, Battagel i sur. (176) na 115 ispitanika, od kojih su 45 bili Ispitanici s OSA, utvrdili od svih skeletnih varijabli značajno smanjenu samo duljinu prednje kranijalne baze (S−N) i duljine mandibularne baze. I Hsu i sur. (240) su na 106 Azijata uočili značajno smanjenu duljinu prednje kranijalne baze .

I Tangugsorn i sur. (238), Lee i sur. (242), Sakakibara i sur. (241), Cuccia i sur. (243), Bacon i sur. (239) i Hsu i sur. (240) navode smanjenu duljinu prednje kranijalne baze u ispitanika s OSA. I u ovom istraživanju je uočena statistički značajno smanjena duljina prednje kranijalne baze (S−N) kod ispitanika s OSA u odnosu na kontrolnu skupinu.

4.5.2. Maksila i mandibula

Bimaksilarni retrognatizam uočen je u istraživanjima Lowea i sur. (79), Kubote i sur. (237), Tangugsorna i sur. (238) i Cistullija i sur. (254). Istraživanja Tsuchiye i sur. (177), Jamiesona i sur. (255), Lowea i sur. (256) i Lowea i sur. (257) ukazala su na mandibularni retrognatizam. Hui i sur. (248) navode maksilarni retrognatizam kod ispitanika s OSA.

Lowe i sur. (79), Tangugsorn i sur. (238), Strelzow i sur. (174), Bacon i sur. (239), Cistulli i sur. (254) i Andersson i Brattström (280) navode značajno kraću duljinu maksilarne baze (ANS – PNS) u ispitanika s OSA.
U ovom istraživanju nije uočena statistički značajno kraća duljina maksilarne baze u ispitanika s OSA u odnosu na kontrolnu skupinu.

Johal i sur. (249) ukazuju na značajno smanjene vrijednosti SNA i SNB kuteva kod ispitanika s OSA i zaključuju da je retrognatizam i mikrognatizam povezan s OSA.
U ovom istraživanju nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima varijabli SNA i SNB između OSA i kontrolne skupine, a srednje vrijednosti kutova SNA (82,39) i SNB (72,39) kod ispitanika s OSA nisu ukazivale na retrognatizam gornje i donje čeljusti.

Utjecaj kraće baze gornje čeljusti na patogenezu OSA nije jasna. Bacon i sur. (239) smatraju da kraća gornja čeljust, koja dovodi do kraće nosne šupljine, uz reducirane koštane dimenzije ždrijela, doprinosi kolabiranju gornjeg dišnog puta.
Bacon i sur. (239), Tangugsorn i sur. (238) i Trenouth i Timms (281) u svojim istraživanjima nisu uočili značajno smanjenu dužinu manbibularne baze kod ispitanika s OSA.
Battagel i sur.(176) su Rtg kefalometrijskom analizom skeletalnih varijabli u skupini od 45 ispitanika s OSA jedino uočili statistički značajno smanjenu dužinu mandibularne baze (MP) kod ispitanika s OSA u usporedbi s kontrolnom skupinom od 46 ispitanika. Smanjena duljina mandibularne baze (Me - Go) uočena je i u istraživanjima Houa i sur. (246), Jamiesona i sur. (255), Hochbana i sur. (260) i Milesa i sur. (261).
Statistički značajno smanjena dužina manbibularne baze kod ispitanika s OSA u odnosu na kontrolnu skupinu uočena je i u ovom istraživanju.

Dempsey i sur. (282) uočili su da vrijednosti varijable PV−A najbolje predviđaju jačinu OSA. Kada je PV−A< 97 mm, mogućnost postojanja umjerene (AHI 15<30) do teške (AHI>30) OSA se povećava peterostruko do sedmerostruko u nepretilih i trostruko u pretilih ispitanika s OSA. U ovom istraživanju nije uočena statistički značajna razlika srednjih vrijednosti varijable PV−A.

4.5.3. Položaj glave i jezične kosti

Hellsing (283) i Davies i Stradling (199) smatraju da fleksija glave utječe na dimenzije gornjeg dišnog puta. Solow i sur. (245) i Tangugsorn i sur. (238) uočili su da je kraniocervikalna angulacija (OPT/NSL, CVT/NSL) u pacijenata s OSA veća u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Povećanu kraniocervikalnu angulaciju u pacijenata s OSA uočili su i Lowe i sur. (257) , Ozbek i sur. (170), Li i sur. (244) i Hou i sur. (246).
I u ovom istraživanju su varijable OPT/NSL i CVT/NSL bile statistički značajno povećane kod ispitanika s OSA u odnosu na kontrolnu skupinu.

Povećana udaljenost jezične kosti od mandibularne ravnine (MP-H) smatra se rizičnim čimbenikom za OSA u velikom broju istraživanja (238, 243, 246-253). I Battagel i sur. (176) , Hui i sur. (248), Albajalan i sur. (247), Johal i sur. (249), Hans i sur. (250), Endo i sur. (251) i Cuccia i sur. (243) navode povećanu udaljenost jezične kosti od mandibularne ravnine (MP-H) kod ispitanika s OSA.
I u ovom istraživanju uočena je statistički značajno veća srednja vrijednost varijable MP-H kod ispitanika s OSA u odnosu na kontrolnu skupinu.

Sforza i sur. (262) smatraju da je pretilost, koja ima za poslijedicu nakupljanje masnog tkiva i u području vrata, uzrok nižeg položaja jezične kosti. Cuccia i sur. (243), Solow i sur. (284) i Young i sur. (259) smatraju da sniženi položaj jezične kosti i ekstendirani položaj glave nisu predisponirajući čimbenici za OSA, već posljedica fiziološke prilagodbe odmicanja baze jezika i mekog nepca od stražnjeg ruba ždrijela, s ciljem ublažavanja opstrukcije gornjeg dišnog puta. Isti zaključak u svom istraživanju navode i Pracharktam i sur. (82) i Davis i Stradling (199). Watanabe i sur. (50) smatraju da je sniženi položaj jezične kosti u ispitanika s OSA posljedica pritiska povećanih mekih tkiva ždrijela na okolne koštane strukture. Chi i sur. (285) su, koristeći MRI, utvrdili da se razlika u položaju jezične kosti između OSA i kontrolnih ispitanika gubi kada se u obzir uzme volumen jezika. Tourne (286) smatra da spušteni položaj jezične kosti u ispitanika s OSA predstavlja pokušaj osiguravanja relativno konstantne anteriorno-posteriorne dimenzije gornjeg dišnog puta. Paoli i sur. (287) smatraju da dugotrajni pritisak tijekom noći dovodi do produljivanja ligamenata jezične kosti.

Tangugsorn i sur. (264) su u svom istraživanju utvrđivali i vertikalni položaj jezične kosti u odnosu na cervikalne kralješke. Oni navode položaj jezične kosti u ispitanika s OSA između četvrtog i šestog vratnog kralješka, a u kontrolnih ispitanika između trećeg i četvrtog vratnog kralješka. Durzon i Brodie (288) navode da jezična kost za vrijeme rasta i razvoja kraniofacijalnog sustava zauzima nižu poziciju i da se u odrasloj dobi nalazi na razini četvrtog vratnog kralješka. U ovom istraživanju je položaj jezične kosti u 70% ispitanika s OSA bio na razini četvrtog, a u 30% ispitanika s OSA na razini petog vratnog kralješka. U kontrolnoj skupini, jezična kost bila je na razini između trećeg vratnog kralješka u 45% ispitanika, a u 55% ispitanika bila je na razini četvrtog vratnog kralješka.

U većini istraživanja pozicija jezične kosti utvrđivala se samo u odnosu na mandibularnu ravninu. Young i McDonald (259) su utvrdili povezanost udaljenosti jezične kosti od selle turcicae (S-H) i AHI. Udaljenost >120 mm povezali su s teškim oblikom OSA. Veću udaljenost je zične kosti od selle turcicae kod ispitanika s OSA navode i Strelzow i sur. (174) i Frohberg i sur. (289). U ovom istraživanju srednja vrijednost varijable S−H ispitanika s OSA iznosila je 113,20 mm i nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na srednju vrijednost kontrolnih ispitanika koja iznosi 112,01.

U istraživanju je mjerena i linearna udaljenost između najanteriornije i najviše točke tijela jezične kosti i najanteriornije i najniže točke tijela 3. vratnog kralješka (H−C3) i nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti te varijable između ispitanika s OSA i kontrolnih ispitanika. Ti se rezultati ne slažu s rezultatima Hoekeme i sur. (290) koji su uočili značajno povećanu udaljenost jezične kosti od 3. vratnog kralješka kod ispitanika s OSA, ali se slažu s rezultatima Battagela i sur. (176).

Akahoshi i sur. (181) utvrdili su da je varijabla BMeH jedna od neovisnih prediktora optimalnog CPAP-a uz AHI i BMI. BMeH varijablu u 2D Rtg kefalometrijsku analizu uveli su Sakakibara i sur. (241) smatrajući da taj kut najbolje opisuje “ptičji” izgled lica ispitanika s OSA. Oni smatraju da je taj izgled određen dvama čimbenicima: retrognatizmom/mikrognatizmom i inferiornim položajem jezika. U istraživanju su uočili značajno povećanu srednju vrijednost varijable BMeH

kod ispitanika s OSA. Njihovo istraživanje provedeno je na japanskoj populaciji s OSA za koje Kubota i sur. (237) navode dolihokefaliju kao karakteristični oblik glave i povezanost smanjenih kutova SNA i SNB s jačinom OSA. Mandibularni retrognatizam kod japanskih ispitanika s OSA uočili su i Tsuchiya i sur. (177) i Miyao i sur. (263). U ovom istraživanju uočena je statistički značajno povećana srednja vrijednost varijable BMeH kod ispitanika s OSA. S obzirom da statistički značajna razlika nije uočena kod varijable SNB, povećani kut BMeH kod ispitanika s OSA u ovom istraživanju posljedica je inferiornijeg položaja jezične kosti. Značajno povećanu srednju vrijednost varijable BMeH kod japanskih ispitanika s OSA uočili su i Yu i sur. (291).

Varijablom H−ppw mjeri se linearna udaljenost između točaka H i Ppw. Linearna udaljenost između jezične kosti i stražnjeg zida ždrijela u ovom istraživanju bila je statistički značajno smanjena kod pacijenata s OSA.

U ovom istraživanju uvedena je nova varijabla PNSBH. To je kut između točaka PNS, B i H. Vrijednost tog kuta može se mijenjati ovisno o sagitalnom položaju gornje i donje čeljusti i vertikalnom položaju jezične kosti. Srednja vrijednost varijable PNSBH bila je značajno povećana kod ispitanika s OSA. S obzirom da značajna razlika između varijabli SNA, SNB i ANSPNS nije uočena, povećani kut PNSBH kod ispitanika s OSA posljedica je inferiornijeg položaja jezične kosti.
Rezultati ovog istraživanja ukazuju da se povećana kraniocervikalna angulacija kod ispitanika s OSA pojavljuje udruženo s posteriornijim položajem jezične kosti u odnosu na stražnji zid ždrijela.

4.5.4. Meko nepce

Značajno povećana duljina mekog nepca (PNS – P) ispitanika s OSA u odnosu na kontrolne ispitanike utvrđena je u mnogim istraživanjima kraniofacijalnih karakteristika OSA. (80,166,172,176,239,240,255,256,260,262,263,292-294).
Bacon i sur. (239) utvrdili su srednju vrijednost duljine mekog nepca kod kontrolnih ispitanika od 38,7 mm. Riley i sur. (166) naveli su duljinu mekog nepca kod kontrolnih ispitanika od 37,0 mm, a Hochban i Brandenburg (260) iznos od 45,1 mm. Srednja vrijednost duljine mekog nepca

kod kontrolnih ispitanika u ovom istraživanju je bila 37,11, a ispitanika s OSA 42,47. Povećana srednja vrijednost duljine mekog nepca kod ispitanika s OSA u odnosu na kontrolne ispitanike u ovom istraživanju bila je statistički značajna.

4.5.5. Dimenzije ždrijela

Riley i sur. (166) su 1983. godine uveli 2D kefalometrijsku analizu kao pomoćno dijagnostičko sredstvo u evaluaciji gornjeg dišnog puta u pacijenata s OSA. Riley je unio i varijablu PAS u 2D kefalometrijsku analizu. Ona je donedavno bila jedina varijabla kojom se procjenjivao samo promjer orofarinksa na nivou baze jezika. U istraživanjima Lyberga i sur. (80), Jamiesona i sur. (255) i Tangugsorna i sur. (264) navodi se značajno smanjen PAS kod ispitanika s OSA, ali Solow i sur. (284) i Yildirim i sur. (295) u svojim istraživanjima nisu uočili značajnu razliku u PAS-u između ispitanika s OSA i kontrolnih ispitanika. U ovom istraživanju uočena je statistički značajno smanjena srednja vrijednost varijable PAS u ispitanika s OSA u odnosu na kontrolne ispitanike.

Varijabla Tbp-ppw, kojom se mjeri promjer orofarinksa na nivou najposteriornije točke baze jezika, pokazala je statistički značajno manju vrijednost kod ispitanika s OSA. To se može tumačiti činjenicom da se opstrukcija gornjeg dišnog puta u pacijenata s OSA događa i na nivou orofarinksa. U analizu su uvrštene i varijable PNSPHW, Up-ppw i P-ppw. Tim varijablama se mjeri širina velofarinksa na tri razine: bazi gornje čeljusti, najposteriornijoj i najnižoj točki mekog nepca.

Srednje vrijednosti varijabli Up−ppw i P−ppw su bile statistički značajno manje kod ispitanika s OSA u odnosu na kontrolne ispitanike. Srednja vrijednost varijable PNSPHW je također bila manja kod ispitanika s OSA, ali blizu statističke značajnosti ($p<0,0646$). Značajno smanjene srednje vrijednosti varijabli PAS, Up−ppw (SPAS, eng. superior-posterior airway space) i P−ppw (MAS, eng. medium airway space) kod ispitanika s OSA uočili su i Miyao i sur (263). Ovi rezultati upućuju na potrebu uvrštavanja varijabli koje mjere širinu dišnog puta na nivou velopharingsa u 2D rentgenkefalometrijsku analizu kod pacijenata s OSA.

Susarla i sur. (258) uočili su da je UAL ≥ 72 mm kod muških ispitanika značajno povezan s OSA. Srednja vrijednost varijable UAL kod ispitanika s OSA iznosila je 70,70 mm, a kod kontrolnih ispitanika 66,92 mm. U ovom istraživanju srednje vrijednosti varijable UAL nisu pokazale statistički značajnu razliku između ispitanika s OSA i kontrolnih ispitanika (p= 0,0642).

4.6. Multivarijatna analiza

4.6.1. Antropometrijske varijable

U ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna korelacija između antropometrijskih varijabli i AHI. Utjecaj antropometrijskih varijabli na AHI utvrđivao se multivarijatnom analizom pomoću višestruke regresijske analize, generalnog regresijskog modela i kanoničke korelacijske analize. Višestruka regresijska analiza je pokazala vrlo dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između prediktorskih varijabli i AHI (R = 0,63; p = 0,1630).

Prema apsolutnoj vrijednosti beta koeficijenata najveći doprinos korelaciji nađen je za varijable BMI, IG i starost. Ti rezultati su u potpunosti potvrđeni generalnim regresijskim modelom. Varijable BMI, IG i starost imaju najveći utjecaj na apnea hypopnea indeks. Vrlo dobra, ali ne i statistički značajna korelacija između prediktorskih varijabli i AHI je također utvrđena kanoničkom korelacijskom analizom (kanonički R = 0,63; p = 0,15954). Prema apsolutnim vrijednostima kanoničkih težina varijable BMI, IG i starost su imale najveći doprinos korelaciji.

Mišljenja smo da je vrlo dobra, ali ne i statistički značajna korelacija između prediktorskih varijabli i AHI posljedica relativno malog broja ispitanika u odnosu na broj ispitivanih varijabli.
Rezultati dobiveni multivarijantnom analizom u ovom istraživanju djelomično se slažu s rezultatima Daviesa i sur. (207), Katza i sur. (208) Yeha i sur. (296) koji su utvrdili da su BMI i opseg vrata prediktori OSA. Cakirer i sur. (236) su u svom istraživanju utvrdili korelaciju između brahikefalije i AHI u bijelaca. I u ovom istraživanju je utvrđena vrlo dobra, ali ne i statistički značajna korelacija između IG i AHI. Prema apsolutnim vrijednostima kanoničkih težina varijabla IG je, uz varijablu BMI, imala najveći doprinos korelaciji.

Uz korelaciju BMI i opsega vrata i AHI, Bouloukaki i sur. (297) i Lam i sur. (298) utvrdili su i korelaciju između starosti i AHI. I u ovom istraživanju je starost, uz BMI i IG, imala najveći doprinos korelaciji.

4.6.2. Rentgenkefalometrijske varijable

U ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna korelacija između rentgenkefalometrijskih varijabli i AHI. Utjecaj rentgenkefalometrijskih varijabli na AHI utvrđivao se multivarijatnom analizom pomoću višestruke regresijske analize, generalnog regresijskog modela i kanoničke korelacijske analize.

Višestruka regresijska analiza je pokazala dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između odabranih rentgenkefalometrijskih varijabli i AHI (R=0,53; p<0,68344). Prema apsolutnoj vrijednosti beta koeficijenata najveći doprinos korelaciji dobiven je za varijable H-ppw, SN i OPT-NSL. Rezultati dobiveni generalnim regresijskim modelom bili su u skladu s rezultatima koji su dobiveni višestrukom regresijskom analizom. Dobra, ali ne i statistički značajna korelacija između rentgenkefalometrijskih prediktorskih varijabli i AHI također je potvrđena kanoničkom korelacijskom analizom (kanonički R=0,53; p=0,6752). Apsolutne vrijednosti kanoničkih težina pokazale su najveći doprinos korelaciji za varijable H-ppw, SN i OPT-NSL.
Mišljenja smo da je dobra, ali ne i statistički značajna korelacija između prediktorskih varijabli i AHI poslijedica relativno malog broja ispitanika u odnosu na broj ispitivanih varijabli.

Chang i Shiao (252) utvrdili su da je udaljenost jezične kosti od mandibularne ravnine (MP−H) i udaljenost od spine nasalis posterior do vrha mekog nepca (PNS−P) u pozitivnoj korelaciji s AHI. I Aihara i sur. (253) uočili su pozitivnu korelaciju između MP−H i AHI. Hou i sur. (246) uočili su korelaciju između AHI i duljine mandibularne baze (Me-Go), udaljenosti jezične kosti od selle turcicae (S−H) i kraniocervikalne angulacije (OPT−NSL). I u ovom je istraživanju varijabla OPT−NSL bila jedna od tri varijable koje su pokazale najveći doprinos korelaciji s AHI. Cistulli i sur. (254) navode korelaciju duljine mandibularne baze i AHI. Young i sur. (259) uočili su povezanost udaljenosti jezične kosti od selle turcicae (S−H) i AHI. Susarla i sur. (258) uočili su korelaciju između OSA i duljine gornjeg dišnog puta (UAL) ≥ 72 mm. Sonsuwan i sur. (299)

navode korelaciju BMI, MP-H i PAS i AHI. Rezultati tih istraživanja se ne slažu s rezultatima koji su dobiveni u ovom istraživanju. Sakakibara i sur. (241) navode korelaciju duljine prednje kranijalne baze (S−N) i duljine mandibularne baze (Me-Go) i AHI. Na korelaciju duljine prednje kranijalne baze i AHI ukazuju i rezultati ovog istraživanja.

Najveći doprinos korelaciji u ovom istraživanju dobiven je za varijablu H−ppw. Ona predstavlja linearnu udaljenost između najanteriornije i najviše točke tijela jezične kosti (H) i stražnjeg zida nazofarinksa (ppw). U rendgenkefalometrijsku analizu uveo ju je Haralabakis 1993. godine (300). U pregledu literature nije nađeno ni jedno istraživanje koje navodi korelaciju varijable H−ppw i AHI. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da se povećana kraniocervikalna angulacija (OPT−NSL) kod ispitanika s OSA pojavljuje udruženo s posteriornijim položajem jezične kosti u odnosu na stražnji zid ždrijela (H−ppw).

Do danas nije provedeno ni jedno istraživanje koje sadrži podatke o kraniofacijalnim obilježjima pacijenata s opstruktivnom apnejom u spavanju u Hrvatskoj, iako se 2D rentgenkefalometrijska analiza koristi od 1983. godine kada ju je Riley (166) uveo kao pomoćno dijagnostičko sredstvo u evaluaciji gornjeg dišnog puta u pacijenata s OSA. 2009. godine Lee i sur. (301,302) su objavili novu fotogrametrijsku metodu za predviđanje OSA. Autori navode da se tom metodom može izvršiti pouzdana kraniofacijalna fenotipizacija pacijenata s OSA, a njena prednost je izostanak potrebe za rendgenskim zračenjem.

Ovo je istraživanje pokazalo da ispitanici s OSA i kontrole pokazuju razlike u kraniofacijalnim obilježjima. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu uključivanja specijalista ortodonta u tim koji se bavi liječenjem pacijenata s OSA. Uloga ortodonta u timu očitovala bi se u upotrebi 2D rengenkefalometrijske analize u dijagnostici kraniofacijalnih nepravilnosti, procjeni uspjeha kirurške terapije, određivanju titracije količine kontinuiranog pozitivnog tlaka zraka kod liječenja CPAP napravom i evaluaciji liječenja MAD napravama za protrakciju donje čeljusti pacijenata s OSA.

5. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata ovog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

1. Antropometrijske varijable BMI i OV bile su značajno veće ($p < 0,01$) u ispitanika s opstruktivnom apnejom u spavanju u odnosu na kontrolu skupinu.
2. Srednja vrijednost varijable IG bila je statistički značajno veća ($p < 0,01$) u OSA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu. U OSA skupini najviše je brahikefala (75,0%), a u kontrolnoj skupini prevladavaju mezokefali (55%) i dolihokefali (35%).
3. Varijabla MMS je pokazala statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine. 95% kontrolnih ispitanika imalo je MMS 1 i 2, a 70% ispitanika s OSA imalo je MMS 3 i 4.
4. Varijabla CMS je pokazala statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine. 15% ispitanika s OSA imali su CMS>1,5 cm i to ukazuje da varijabla CMS nema 100% negativnu prediktivnu vrijednost.
5. Sedam rentgenkefalometrijskih varijabli je pokazalo statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine na razini značajnosti $p < 0,01$: PNSP, Up-ppw, PAS, H-ppw, P-ppw, OPT-NSL i SN. Među njima su srednje vrijednosti varijabli Up-ppw, PAS, H-ppw, P-ppw i SN značajno manje, a varijable PNSP i OPT-NSL značajno veće u OSA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu.
6. Šest rentgenkefalometrijskih varijabli je pokazalo statistički značajnu razliku između OSA i kontrolne skupine na razini značajnosti $0,01<p<0,05$: CVT-NLS, MP, MP-H, Tbp-ppw, B-Me-H i PNS-B-H. Među njima su srednje vrijednosti varijabli CTV-NLS, MP-H, B-Me-H i PNS-B-H značajno veće, a varijable MP i Tbp-ppw značajno manje u OSA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu.
7. Varijable SNA, SNB, ANB, ANSPNS, HC3, NME, PNSPHW, PVA, SGO, SH, S-PNS-C3, UAL nisu pokazale statistički značajnu razliku na razini značajnosti $p<0,05$.
8. Multivarijatna analiza je pokazala vrlo dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između antropometrijskih prediktorskih varijabli i AHI. Najveći doprinos korelaciji je nađen za varijable BMI i IG.
9. Multivarijatna analiza je pokazala dobru, ali ne i statistički značajnu korelaciju između rentgenkefalometrijskih prediktorskih varijabli i AHI. Najveći doprinos korelaciji pokazale su varijable H-ppw, SN i OPT-NSL.

6. LITERATURA

1. Lavigne GJ, Cistulli PA, Smith MZ, editors. Sleep medicine for dentists: A practical overview. Chicago: Quintessence Publishing; 2009.
2. Kryger MH. Sleep apnea: From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. Arch Intern Med. 1983; 143:2301-3.
3. Sher AE. An overview of sleep disordered breathing for the otolaryngologist. Ear Nose Throat J. 1999; 78(9):694-5.
4. Rabec C. Leptin, obesity and control of breathing : the new aventures of mr pickwick. Electron J Biomed. 2006;1:3-7.
5. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea syndromes. Med Clin N Am. 2004; 88: 611–30.
6. Đogaš Z, Valić M, Pecotić R, Ćavar Pupić M, Carev M, Bojić L, Račić. Poremećaji disanja tijekom spavanja. Liječ Vjesn. 2008; 130: 69–77.
7. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: A Pickwickian syndrome. Am J Med. 1956; 21: 811-8.
8. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(1):7-15.
9. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. Rev Neurol. 1965; 112(6):568-79.
10. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. Science. 1973; 181:856–8.
11. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. American academy of sleep medicine. Illinois: Westchester; 2005.
12. Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, Montagna P, Cirignotta F. Staging of heavy snorers' disease. A proposal. Bull Eur Physiopathol Respir. 1983; 19(6):590-4.
13. Javaheri S. Central sleep apnea. In: Lee-Chiong TL, editor. Sleep: a comprehensive handbook. Hoboken, New Jersey; Willey-Liss. 2006.
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157(1):144-8.

15. Gay PC. Complex sleep apnea: It really is a disease. J Clin Sleep Med. 2008; 4(5): 403–5.
16. Svanborg E. Upper Airway Muscles in Obstructive Respiratory Sleep Disorders . In: W.J. Randeraht, B.M. Sanner, V.K. Somers, editors. Sleep apnea: current diagnosis and treatment. Basel: Karger; 2006.
17. Lopez-Jimenez F, Kuniyoshi FHS, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Chest 2008; 133:793-804.
18. GuilleminauIt C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apnea to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. Sleep. 1992; 15(6):13-6.
19. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. Chest. 1993; 104(3):781-7.
20. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5:136–43.
21. Madani M. Surgical treatment of snoring and mild obstructive sleep apnea. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2002; 14(3):333-50.
22. Peter JH, Siegrist J, Podszus T, Mayer J, Selzer K, Wichert P. Prevalence of sleep apnea in healthy industrial workers. Klin Wochenschr. 1985; 63(17):807-11.
23. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men--an epidemiological study. J Clin Epidemiol. 1988; 41(6): 571-6.
24. Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M, Zucconi M, Cristina E, Gerardi R, Cacciatore FM, Lugaresi E. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoeas among 30-69-year-old men in Bologna, Italy. Acta Neurol Scand. 1989; 79(5): 366-72.
25. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. Sleep. 1983; 6(4): 312-8.
26. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax. 1991; 46(2):85-90.
27. Jennum P, Sjol A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30-60. J Sleep Res. 1992; 1(4):240-44.

28. Gislason T, Benediktsdóttir B, Björnsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. Chest. 1993; 103(4):1147-51.
29. 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.
30. Gabbay IE, Lavie P. Age and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2012; 16(2):453-60.
31. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(3): 608–13.
32. Davies RJ, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. Thorax. 1996 ; 51:65-70.
33. Ancoli-Israel S, Klauber M, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:1946–9.
34. Ip M, Lam B, Lauder I, Tsang K, Chung K, Mok Y, Lam W. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. Chest 2001; 119:62–69.
35. 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.
36. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in slee disordered breathing in a community-based sample. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149:722-6.
37. Guilleminault C, Stooh R, Kim Y, Chervin R, Black J, Clerk A. Upper airway sleep-disordered breathing in women. Ann Intern Med. 122: 493-501.
38. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 1988; 93(1): 104-9.
39. 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;328:1230–5.
40. Pagel JF. Obstructive sleep apnea (OSA) in primary care: Evidence-based practice. J Am Board Fam Med. 2007; 20:392–8.

41. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. Sleep Breath. 2002; 6(2):49-54.
42. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:1459–65.
43. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apneahypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3): 685–9.
44. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. Chest. 2001; 119:62–9.
45. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. Chest. 2004; 125: 127–34.
46. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 1108–13.
47. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169:168–73.
48. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a Developmental Perspective. Sleep.2004; 27(5), 997-1019.
49. Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000.
50. Watanabe, T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino, T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:260-5.
51. Di Giovanni G, Chiti-Batelli S, Fusetti M, Fioretti B, Eibenstein A. Neurogenic factors. In: Fabiani M, editor. Surgery for snoring and obstructive sleep apnea syndrome. Hague: Kugler Publications; 2003.

52. Morgan TD, Remmers JE. Phylogeny and animal models: An uninhibited survey. In: Kushida CA, editor. Obstructive sleep apnea. New York: Informa Healthcare USA; 2007.
53. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(1):7-15.
54. Tangel DJ, Mezzanotte WS, Sandberg EJ, White DP. Influences of NREM sleep on the activity of tonic vs. inspiratory phasic muscles in normal men. J Appl Physiol. 1992; 73(3), 1058- 66.
55. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. J Appl Physiol. 1991;70(6), 2574-81.
56. White DP. The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. Am J Respir Cell Mol Biol. 2006; 34(1):1-6.
57. McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. J Appl Physiol. 2008;105(1):197-205.
58. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. J Appl Physiol. 2007; 102(2):547-56.
59. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. Lancet. 2002; 360 (9328): 237–45.
60. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 1996;334:99-104.
61. Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ. Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope. 1991;101:1318-22.
62. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(5): 541-6.
63. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157(2), 586-93.
64. Puig F, Rico F, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. Sleep. 2005;28(10):1312-6.

65. Berger G, Gilbey P, Hammel I, Ophir D. Histopathology of the uvula and the soft palate in patients with mild, moderate, and severe obstructive sleep apnea. Laryngoscope. 2002; 112(2):357-63.
66. Hamans EP, Van Marck EA, De Backer WA, Creten W, Van de Heyning PH. Morphometric analysis of the uvula in patients with sleep-related breathing disorders. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2000; 257(4):232-6.
67. Edström L, Larsson H, Larsson L. Neurogenic effects on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnoea: a muscle biopsy study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992; 55(10): 916-20.
68. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. Respir Physiol Neurobiol J. 2005; 147(2-3):263-72.
69. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(5): 541– 6.
70. Dematteis M, Levy P, Pepin JL. A simple procedure for measuring pharyngeal sensitivity: a contribution to the diagnosis of sleep apnoea. Thorax. 2005; 60(5): 418–26.
71. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? Diabetes Care. 2008; 31:303-9.
72. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, Kales A, Cadieux RJ, Barry JD, Zwillich CW. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1989; 140(3):724-8.
73. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, Guz A. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. Eur Respir J. 1989; 2(7):613-22.
74. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1993; 148(2):462-66.
75. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. Thorax. 1999; 54:323–8.

76. Carrera M, Barbe F, Sauleda J, Tomas M, Gomez C, Santos C, Agusti AG. Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2004; 23:425–9.
77. Ryan CF, Love LL. Mechanical properties of the velopharynx in obese patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:806–12.
78. Partinen M, Guilleminault C, Quera-Salva MA, Jamieson A. Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms. The role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. Chest. 1988;93:1199-205.
79. Lowe AA, Santamaria JD, Fleetham JA, Price C. Facial morphology and obstructive sleep apnea. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1986;90(6):484-91.
80. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: II. Soft tissue morphology. J Laryngol Otol. 1989;103(3):293-7.
81. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. I. Skeletal morphology. J Laryngol Otol. 1989;103(3):287-92.
82. Pracharktam N, Nelson S, Hans MG, Broadbent BH, Redline S, Rosenberg C, Strohl KP. Cephalometric assessment in obstructive sleep apnea. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1996;109(4):410-9.
83. Rodenstein DO, Dooms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culee C, Aubert-Tulkens G. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. Thorax. 1990; 45(10):722-7.
84. Veasey SC. Molecular and physiologic basis of obstructive sleep apnea. Clin Chest Med. 2003;24: 179-93.
85. Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. J Appl Physiol. 1978; 44(6):931-8.
86. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. J Appl Physiol. 1979; 46(4):772–9.
87. Sauerland EK, Harper RM. The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle. Exp Neurol. 1976; 51(1):160-70.
88. Issa FG, Edwards P, Szeto E, Lauff D, Sullivan C. Genioglossus and breathing responses to airway occlusion: effect of sleep and route of occlusion. J Appl Physiol. 1988; 64(2): 543–9.

89. Van de Graaff WB, Gottfried SB, Mitra J, Van Lunteren E, Cherniack NS, Strohl KP. Respiratory function of hyoid muscles and hyoid arch. J Appl Physiol. 1984; 57(1): 197–204.
90. Sauerland EK, Orr WC, Hainston LE. EMG patterns of oropharyngeal muscles during respiration in wakefulness and sleep. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1981; 21: 307–316.
91. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. J Appl Physiol. 1991; 70: 2574–2581.
92. Anch AM, Remmers JE, Sauerland EK, De Groot WJ. Oropharyngeal patency during waking and sleep in the Pickwickian syndrome: electromyographic activity of the tensor veli palatini. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1981; 21: 317–330.
93. Hairston LE, Sauerland EK. Electromyography of the human palate: Discharge patterns of the levator and tensor veli palatini. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1981; 21: 287–97.
94. Strohl KP, Olson LG. Concerning the importance of pharyngeal muscles in the maintenance of upper airway patency during sleep: an opinion. Chest. 1987; 92(5): 918–20.
95. Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. J Appl Physiol. 1978;44(6):931-8.
96. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 1385–400.
97. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack A. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:1673–89.
98. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, White DP. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: mechanisms of muscle control. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 2025–30.
99. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). J Clin Invest. 1992; 89: 1571–9.

100. De Backer W. Upper airway reflexes and obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1993; 6: 9–10.
101. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1880-7.
102. Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, Badr MS. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: 1974–81.
103. Harding SM. Complications and consequences of obstructive sleep apnea. Curr Opin Pulm Med. 2000; 6(6):485-9.
104. Hirshkowitz M., Karacan I, Gurakar A, Williams RL. Hypertension, erectile dysfunction, and occult sleep apnea. Sleep. 1989; 12(3):223-32.
105. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla M, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. Arch Intern Med. 2006; 161: 1709-15.
106. Ohayon MM. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. J Clin Psychiatry. 2003; 64:195-200.
107. Aloia MS, Arnedt JT, Smith L, Skrekas J, Stanchina M, Millman RP. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2005; 6: 115-21.
108. McCall WV, Harding D, O'Donovan C. Correlates of depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2006; 2: 424-6.
109. Deldin P, Phillips LK, Thomas RJ. A preliminary study of sleep-disordered breathing in major depressive disorder. Sleep Med. 2006; 7: 101-3.
110. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidimiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep. 1980; 3(4):221-4.
111. Kales A, Cadieux J, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Misoul CA, Locke TW. Severe obstructive sleep apnea I: onset, clinical course, and characteristics. J Chron Dis. 1985; 38 (5):419-25.
112. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. 1976; (27):465-84.
113. Barbe F, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agusti AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(1): 18-22.

114. Risser MR, Ware JC, Freeman FG. Driving simulation with EEG monitoring in normal and obstructive sleep apnea patients. Sleep. 2000; 23(3): 393-8.
115. Juniper M, Hack MA, George CF, Davies RJ, Stradling JR. Steering simulation performance in patients with obstructive sleep apnoea and matched control subjects. Eur Respir J. 2000; 15(3):590-5.
116. Turkington PM, Sircar M, Allgar V, Elliott MW. Relationship between obstructive sleep apnoea, driving simulator performance, and risk of road traffic accidents. Thorax. 2001; 56(10): 800-5.
117. Philip P, Sagaspe P, Taillard J, Chaumet G, Bayon V, Coste O. Maintenance of wakefulness test, obstructive sleep apnea syndrome, and driving risk. Ann Neurol. 2008; 64(4): 410-6.
118. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1988; 138(2): 337-40.
119. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. Sleep. 2000; 23(3): 383-9.
120. Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. Trends Cardiovasc Med. 2008; 18: 253–60.
121. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet. 2009; 373: 82–93.
122. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. Front Biosci. 2012; 4:1391–403.
123. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. Nat Rev Cardiol. 2010; 7, 677–85.
124. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 19-25.
125. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American heart association/american College of cardiology foundation scientific statement from the American heart association Council for high

blood pressure research professional education Committee, Council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing. In collaboration with the National heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (National institutes of health). Circulation. 2008; 118(10):1080-111.

126. Almendros I, Farre R, Torres M, Bonsignore MR, Dalmases M, Ramirez J, Navajas D, Montserrat JM. Early and mid-term effects of obstructive apneas in myocardial injury and inflammation. Sleep Med. 2011; 12:1037–40.
127. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, and Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 1447-51.
128. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe Sleep Apnea and Risk of Ischemic Stroke in the Elderly. Stroke. 2006; 37(9):2317-21.
129. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, and Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005; 353: 2034-41.
130. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. Respirology. 2012; 17(2):223-36.
131. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome alterations in glucose metabolism and inflammation. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5: 207–17.
132. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Sleep Med Rev. 2005; 9(3):211-24.
133. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax. 2006; 61: 945–50.
134. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the sleep heart health study. Am J Epidemiol. 2004;160: 521–30.
135. Orr WC, Heading R, Johnson LF, Kryger M. Review article: sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux. Aliment Pharmacol Ther. 2004; (20):39–46.
136. Suganuma N, Shigedo Y, Adachi H, Watanabe T, Kumano-Go T, Terashima K, Mikami A, Sugita Y, Takeda M. Association of gastroesophageal reflux with weight gain and apnea, and their disturbance on sleep. Psychiatry Clin Neurosci. 2001; 55(3):255–6.

137. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton health study. Sleep. 2008; 31(8):1079-85.
138. Koening SM, Surrat P. Obstructive sleep apnea: the syndrome. In: Johnson JT, Gluckman JL, Sanders MM, editors. Management of Obstructive Sleep Apnea. London: Martin Dunitz; 2002.
139. Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989; 28(2):193-213.
140. Chervin RD, Aldrich MS, Pickett R, Guilleminault C. Comparison of the results of the Epworth sleepiness scale and the Multiple sleep latency test. J Psychosom Res. 1997; 42(2):145-55.
141. Lacasse Y, Godbout C, Series F. Independent validation of the Sleep apnoea quality of life index. Thorax. 2002; 57(6):483-8.
142. 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.
143. Sagaspe P, Leger D, Taillard J, Bayon V, Chaumet G, Philip P. Might the Berlin sleep questionnaire applied to bed partners be used to screen sleep apneic patients? Sleep Med. 2010; 11(5):479-83.
144. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep. 1986;9(4):519-24.
145. Sanders MH, Givelber RJ. Overview of obstructive sleep apnea in adults. In: Lee-Chiong TL, editor. Sleep: a comprehensive handbook. New Jersey: Willey-Liss; 2006.
146. Berger H. Ueber das elektroenkephalogram des Menschen. J Pschol neurol. 1930; 40:160-79.
147. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body mobility and dreaming. Electroencep Clin Neurophysiol. 1957; 9:673-90.

148. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, Kuwahara H, Kousaka M, Kobayashi T, Tsuji Y, Terashima M, Fukuda K, Fukuda N, Sleep computing Committee of the Japanese Society of sleep research society. Proposed supplements and amendments to 'A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. Psychiatry Clin Neurosci. 2001; 55(3):305-10.
149. Jasani R, Sanders MH, Strollo PJ. Diagnostic studies for sleep apnea/hypopnea . In: Johnson JT, Gluckman JL, Sanders MM, editors. Management of obstructive sleep apnea. London: Martin Dunitz; 2002.
150. Patel NP, Schwab RJ. Upper Airway Imaging. In: Kushida CA, editor. Obstructive sleep apnea: Diagnosis and treatment. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007.
151. Walsh JH, Leigh MS, Paduch A, Maddison KJ, Armstrong JJ, Sampson DD, Hillman DR, Eastwood PR. Effect of body posture on pharyngeal shape and size in adults with and without obstructive sleep apnea. Sleep. 2008; 31(11):1543-9.
152. Armstrong JJ, Leigh MS, Sampson DD, Walsh JH, Hillman DR, Eastwood PR. Quantitative upper airway imaging with anatomic optical coherence tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(2):226-33.
153. Abbey NC, Block AJ, Green D, Mancuso A, Hellard DW. Measurement of pharyngeal volume by digitized magnetic resonance imaging. Effect of nasal continuous positive airway pressure. Am Rev Respir Dis. 1989; 140(3):717–23.
154. Ciscar MA, Juan G, Martínez V, Ramón M, Lloret T, Mínguez J, Armengot M, Marín J, Basterra J. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. Eur Respir J. 2001; 17(1):79–86.
155. Do KL, Ferreyra H, Healy JF, Davidson TM. Does tongue size differ between patients with and without sleep-disordered breathing? Laryngoscope. 2000; 110(9):1552–5.
156. Rodenstein DO, Dooms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culée C, Aubert-Tulkens G. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. Thorax. 1990; 45(10): 722–7.
157. Ryan CF, Lowe AA, Li D, Fleetham JA. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. Am Rev Respir Dis. 1991; 144(4):939–44.

158. Schwab RJ. Imaging for the snoring and sleep apnea patient. Dent Clin North Am. 2001; 45(4):759–96.
159. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152(5):1673–89.
160. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1993; 148(2):462–6.
161. Suto Y, Matsuo T, Kato T, Hori I, Inoue Y, Ogawa S, Suzuki T, Yamada M, Ohta Y. Evaluation of the pharyngeal airway in patients with sleep apnea: value of ultrafast MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1993; 160(2):311–14.
162. Li Y, Ye J, Li T, Lin N, Wang Z, Liang C, Sperry A, Han D. Anatomic predictors of retropalatal mechanical loads in patients with obstructive sleep apnea. Respiration. 2011; 82(3):246-53.
163. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. Am Rev Respir Dis. 1993; 148(5):1385- 400.
164. Ogawa T, Enciso R, Shintaku WH, Clark GT. Evaluation of cross-section airway configuration of obstructive sleep apnea. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103(1):102-8.
165. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. J Appl Physiol. 1997; 82(4):1319–26.
166. Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. Sleep. 1983; 6(4):303-11.
167. Gulati A, Chate RA, Howes TQ. Can a single cephalometric measurement predict obstructive sleep apnea severity? J Clin Sleep Med. 2010;6(1):64-8.
168. Gungor AY, Turkkahraman H, Yilmaz HH, Yariktas M. Cephalometric comparison of obstructive sleep apnea patients and healthy controls. Eur J Dent. 2013; 7(1):48-54.
169. Pae EK, Ferguson KA. Cephalometric characteristics of nonobese patients with severe OSA. Angle Orthod. 1999; 69(5):408-12.

170. Ozbek MM, Miyamoto K, Lowe AA, Fleetham JA. Natural head posture, upper airway morphology and obstructive sleep apnoea severity in adults. Eur J Orthod. 1998; 20(2):133-43.
171. Johns FR, Strollo PJ Jr, Buckley M, Constantino J. The influence of craniofacial structure on obstructive sleep apnea in young adults. J Oral Maxillofac Surg. 1998; 56(5):596-602.
172. Battagel JM, L'Estrange PR. The cephalometric morphology of patients with obstructive sleep apnoea (OSA). Eur J Orthod. 1996; 18(6):557-69.
173. Takai Y, Yamashiro Y, Satoh D, Isobe K, Sakamoto S, Homma S. Cephalometric assessment of craniofacial morphology in Japanese male patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Sleep Biol Rhythms. 2012; 10(3):162-8.
174. Strelzow V, Blanks R, Basile A, Strelzow A. Cepahlometric airway analysis in obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope. 1988; 98:1149-58.
175. Tangugsorn V, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. Obstructive sleep apnea: a canonical correlation of cephalometric and selected demographic variables in obese and nonobese patients. Angle Orthod. 2001; 71(1):23-35.
176. Battagel JM, Johal A, Kotecha B. A cephalometric comparison of subjects with snoring and obstructive sleep apnoea. Eur J Orthod. 2000 ; 22(4):353-65.
177. Tsuchiya M, Lowe AA, Pae E, Fleetham J. Obstructive sleep apnea subtypes by cluster analysis. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1992; 101(6): 533-42.
178. Pepin JL, Ferretti G, Veale D, Romand P, Coulomb M, Brambilla C, and Levy PA. Somnofluoroscopy, computed tomography, and cephalometry in the assessment of theairway in obstructive sleep apnoea. Thorax. 1992; 47:150-6.
179. Kim SJ, Kim YS, Park JH, Kim SW. Cephalometric predictors of therapeutic response to multilevel surgery in patients with obstructive sleep apnea. J Oral Maxillofac Surg. 2012; 70(6):1404-12.
180. Mostafiz W, Dalci O, Sutherland K, Malhotra A, Srinivasan V, Darendeliler MA, Cistulli PA. Influence of oral and craniofacial dimensions on mandibular advancement splint treatment outcome in patients with obstructive sleep apnea. Chest. 2011; 139(6):1331-9.
181. Akahoshi T, Akashiba T, Kawahara S, Uematsu A, Nagaoka K, Kiyofuji K, Okamoto N, Hattori T, Takahashi N, Hashimoto S. Predicting optimal continuous positive airway

pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Respirology. 2009; 14(2):245-50.

182. Sforza E, Krieger J, Bacon W, Petiau C, Zamagni M, Boudewijns A. Determinants of effective continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Role of respiratory effort. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151(6):1852-6.
183. Hammond RJ, Gotsopoulos H, Shen G, Petocz P, Cistulli PA, Darendeliler MA. A follow-up study of dental and skeletal changes associated with mandibular advancement splint use in obstructive sleep apnea. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007; 132(6):806-14.
184. Liu Y, Lowe AA, Fleetham JA, Park YC. Cephalometric and physiologic predictors of the efficacy of an adjustable oral appliance for treating obstructive sleep apnea. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001; 120(6):639-47.
185. Tsuiki S, Lowe AA, Almeida FR, Kawahata N, Fleetham JA. Effects of mandibular advancement on airway curvature and obstructive sleep apnoea severity. Eur Respir J. 2004; 23(2):263–8.
186. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25:669–75.
187. Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, Santiago V, Gallegos J, Campos RM, Gonzalez Gonzalez J, Oseguera J, Garcia-Ramos G, Bliwise DL. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. Obes Res. 2000; 8:262–9.
188. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32:869–94.
189. Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. Chest. 2002; 122:829–39.
190. Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie . Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. Respir Med. 2002; 96:337–43.

191. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger M, Roth T, Dement W, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine . Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
192. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. J Intern Med. 2003; 254(1):32-44.
193. Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. Chest. 2002; 122(3):829-39.
194. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K, Matsuzawa Y. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. J Intern Med.1997; 241(1):11-8.
195. Sharma SK, Kurian S, Malik V, Mohan A, Banga A, Pandey RM, Handa KK, Mukhopadhyay S. A stepped approach for prediction of obstructive sleep apnea in overtly asymptomatic obese subjects: a hospital based study. Sleep Med. 2004; 5(4): 351-7.
196. 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.
197. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. J Intern Med. 1991; 230(2):125-9.
198. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179(4):320-7.
199. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J. 1990; 3(5):509–14.
200. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1991; 144:494–8.

201. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax. 2004; 59(2):159–63.
202. Thut DC, Schwartz AR, Roach D, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Tracheal and neck position influence upper airway airflow dynamics by altering airway length. J Appl Physiol. 1993; 75:2084–90.
203. Series F, Cormier Y, Couture J, Desmeules M. Changes in upper airway resistance with lung inflation and positive airway pressure. J Appl Physiol .1990; 68:1075–9.
204. Rowley JA, Permutt S, Willey S, Smith PL, Schwartz AR. Effect of tracheal and tongue displacement on upper airway airflow dynamics. J Appl Physiol. 1996; 80:2171–8.
205. Series F, Marc I. Influence of lung volume dependence of upper airway resistance during continuous negative airway pressure. J Appl Physiol. 1994; 77: 840–4.
206. Series F, Cormier Y, Desmeules M. Influence of passive changes of lung volume on upper airways. J Appl Physiol. 1990; 68:2159–64.
207. Davies RJ, Ali HK, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. Thorax. 1992; 47(2): 101-5.
208. Katz I, Strading J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? Am Rev Respir Dis. 1990; 141(5):1228-31.
209. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1992; 5(4):377-81.
210. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. Chest. 2007; 131(6): 1702-9.
211. Popovic R, White D. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:725-31.
212. Sforza E, Petiau C, Weiss T, Thibault A, Krieger J. Pharyngeal critical pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159:149-57.
213. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. Chest. 2001; 120(5):1442-7.

214. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, Patel SR, Fogel RB, Malhotra A, White DP. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. J Appl Physiol. 2005;99(5):2020-7.
215. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. Ann Intern Med. 1994; 120(5):382-8.
216. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(9):1186-92.
217. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(9):1181-5.
218. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA. 2004; 291(16):2013-6.
219. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(5):1465-72.
220. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. Sleep. 2000; 23(2):165-70.
221. Polotsky VY, O'Donnell CP. Genomics of sleep-disordered breathing. Proc Am Thorac Soc. 2007; 4: 121-6.
222. Redline S. Genetics of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth R, Dement W, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2005.
223. Skomro RP, Kryger MH. Clinical presentations of obstructive sleep apnea syndrome. Prog Cardiovasc Dis. 1999; 41(5):331-340.
224. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. Sleep Med Rev. 2000; 4(6):583-602.
225. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151(3):682-7.
226. Strohl, K.P., Saunders, N.A., Feldman, N.T., Hallett, M. Obstructive sleep apnea in family members. N Engl J Med. 1978; 299:969-73.
227. Guilleminault, C., Partinen, M., Hollman, K., Powell, N., Stoohs, R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 1995; 107:1545-51.

228. Patel SR. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. J Appl Physiol. 2005; 99(4):1600-6.
229. Larkin EK, Patel SR, Redline S, Mignot E, Elston RC, Hallmayer J. Apolipoprotein E and obstructive sleep apnea: evaluating whether a candidate gene explains a linkage peak. Genet Epidemiol. 2006; 30:101-10.
230. Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnea - impact of ethnicity. Respirology. 2012; 17(2):213-22.
231. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ. Prevalence of sleep disordered breathing in ages 40-64 years: a population based survey. Sleep. 1997; 20:65-76.
232. Li K, Powell N, Kushida C, Riley RW, Adornato B, Guilleminault C. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope. 1999; 109:1937-40.
233. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. Respir Med. 1998; 92:843–8.
234. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. Arch Intern Med. 1990; 150:597–601.
235. Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. Sleep Med Rev. 2005; 9:419–36.
236. Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163: 947-50
237. Kubota Y, Nakayama H, Takada T, Matsuyama N, Sakai K, Yoshizawa H, Nakamata M, Satoh , Akazawa K, Suzuki E, Gejo F. Facial axis angle as a risk factor for obstructive sleep apnea. Intern Med. 2005; 44(8): 805-10.
238. Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part I. Cervico-craniofacial skeletal morphology. Eur J Orthod. 1995;17: 45-56.

239. Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apneas syndrome. Angle Orthod. 1990; 60(2):115-22.
240. Hsu PP, Tan AK, Chan YH, Lu PK, Blair RL. Clinical predictors in obstructive sleep apnoea patients with calibrated cephalometric analysis--a new approach. Clin Otolaryngol. 2005; 30(3):234-41.
241. Sakakibara H, Tong M, Matsushita K, Hirata M, Konishi Y, Suetsugu S. Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1999; 13: 403-10.
242. Lee RWW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. Differences in craniofacial structures and obesity in caucasian and chinese patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2010; 33: 1075-80.
243. Cuccia AM, Campisi G, Cannavale R, Colella G. Obesity and craniofacial variables in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: comparisons of cephalometric values. Head Face Med. 2007; 3:41.
244. 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: 1689-93.
245. Solow B, Ovesen J, Nielsen PW, Wildschiødtz G, Tallgren A. Head posture in obstructive sleep apnoea. Eur J Orthod. 1993; 15: 107-14.
246. Hou HM, Hägg U, Sam K, Rabie AB, Wong RW, Lam B, Ip MS. Dentofacial characteristics of Chinese obstructive sleep apnea patients in relation to obesity and severity. Angle Orthod. 2006; 76: 962-9.
247. Albajalan OB, Samsudin AR, Hassan R. Craniofacial morphology of Malay patients with obstructive sleep apnoea. Eur J Orthod. 2011; 33: 509-14.
248. Hui DS, Ko FW, Chu AS, Fok JP, Chan MC, Li TS, Choy DK, Lai CK, Ahuja A, Ching AS. Cephalometric assessment of craniofacial morphology in Chinese patients with obstructive sleep apnoea. Respir Med. 2003; 97: 640-6.
249. Johal A, Patel SI, Battagel JM. The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: a case-controlled study. J Sleep Res. 2007; 16: 319-26.

250. Hans MG, Nelson S, Pracharktam N, Baek SJ, Strohl K, Redline S. Subgrouping persons with snoring and/or apnea by using anthropometric and cephalometric measures. Sleep Breath. 2001; 5(2):79-91.
251. Endo S, Mataki S, Kurosaki N. Cephalometric evaluation of craniofacial and upper airway structures in Japanese patients with obstructive sleep apnea. J Med Dent Sci. 2003; 50(1):109-20.
252. Chang ET, Shiao GM. Craniofacial abnormalities in Chinese patients with obstructive and positional sleep apnea. Sleep Med. 2008; 9(4): 403-10.
253. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2012; 16: 473-81.
254. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Sullivan CE. Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. Chest. 2001; 120(5):1455-60.
255. Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. Sleep. 1986; 9(4):469-77.
256. Lowe AA, Ono T, Ferguson KA, Pae EK, Ryan CF, Fleetham JA. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structure by skeletal subtype and gender in patients with obstructive sleep apnea. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1996; 110(6):653-64.
257. Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1995; 107(6):589-95.
258. Susarla SM, Abramson ZR, Dodson TB, Kaban LB. Cephalometric measurement of upper airway length correlates with the presence and severity of obstructive sleep apnea. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68: 2846-55.
259. Young JW, McDonald JP. An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. Surgeon. 2004; 2(3):145-51.
260. Hochban W, Brandenburg U. Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome--cephalometric evaluation of 400 patients. J Craniomaxillofac Surg. 1994; 22(4):205-13.

261. Miles PG, Vig PS, Weyant RJ, Forrest TD, Rockette HE Jr. Craniofacial structure and opstructive sleep apnea syndrome: A qualitative analysis and meta-analysis of the literature. Am J Orthod Dentofacial Orthop .1996; 109:163-72.
262. Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(2):347-52.
263. Miyao E, Miyao M, Ohta T i sur. Differential diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome patients and snorers using cephalograms. Psychiatry Clin Neurosciences. 2000; 54:659-64.
264. Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part II. Uvulo-glossopharyngeal morphology. Eur J Orthod. 1995; 17(1):57-67.
265. Tangugsorn V, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. Obstructive sleep apnea: multiple comparisons of cephalometric variables of obese and non-obese patients. J Cranio Maxillofac Surg. 2000; 28(4): 204-12.
266. Pecotic R, Pavlinac I, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth Sleepiness Scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2012; 16(3):793-802.
267. Radović Z, Muretić Ž, Njemirovskij V, Gaži-Čoklica V. Kraniofacijalne posebnosti južnodalmatinske populacije. Acta Stomatol Croat. 2000; 34(4):391-8.
268. Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. Anaesthesia 1987; 42: 487-90.
269. Attanasio R, Bailey DR, editors. Dental Management of Sleep Disorders. New Delhi: Wiley-Blackwell; 2010.
270. Huang HH, Lee MS, Shih YL, Chu HC, Huang TY, Hsieh TY. Modified Mallampati classification as a clinical predictor of peroral esophagogastroduodenoscopy tolerance. BMC Gastroenterol. 2011; 11:12.
271. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, Caldarelli D. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope. 1999; 109(12):1901-7.

272. Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2003; 21(2):248-52.
273. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. Sleep. 2006; 29(7):903-8.
274. Tsai WH, Remmers JE, Brant R, Flemons WW, Davies J, Macarthur C. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(10):1427-32.
275. Dixon J, Schachter L, O' Brien P. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese. Chest. 2002; 123:1134-41.
276. Ahbab S, Ataoğlu HE, Tuna M, Karasulu L, Cetin F, Temiz LU, Yenigün M. Neck circumference, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome; Evaluation of possible linkage. Med Sci Monit. 2013; 19:111-7.
277. Enlow DH, Hans MG. Overview of craniofacial growth and development: the three principal regions of facial and neurocranial development. In: Enlow DH, Hans MG, editors. Essentials of facial growth . Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996.
278. Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, de Oliveira Camponês Brasil O, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. Laryngoscope. 2005; 115(6):1030-4.
279. Hukins C. Mallampati class is not useful in the clinical assessment of sleep clinic patients. J Clin Sleep Med. 2010; 6(6):545-9.
280. Andersson L, Brattström V. Cephalometric analysis of permanently snoring patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. Int J Oral Maxillofac Surg. 1991; 20(3):159-62.
281. Trenouth MJ, Timms DJ. Relationship of the functional oropharynx to craniofacial morphology. Angle Orthod. 1999; 69(5):419-23.
282. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, Goodman B. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. Chest. 2002; 122: 840– 51.
283. Hellsing E. Changes in the pharyngeal airway in relation to extension of the head. Eur J Orthod. 1989; 11(4):359-65.

284. Solow B, Skov S, Ovesen J, Norup PW, Wildschiødtz G. Airway dimensions and head posture in obstructive sleep apnoea. Eur J Orthod. 1996; 18(6):571-9.
285. Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, Chmiewski L, Thorne-FitzGerald MD, Victor UN, Pack AI, Schwab RJ. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. Eur Respir J. 2011; 38:348–58.
286. Tourne LP. Growth of the pharynx and its physiologic implications. Am J Orthod Dentofac Orthop. 1991; 99:129–39.
287. Paoli JR, Lauwers F, Lacassagne L, Tiberge M, Dodart L, Boutault F. Craniofacial differences according to the body mass index of patients with obstructive sleep apnoea syndrome: cephalometric study in 85 patients. British J Oral Maxillofacial Surg. 2001; 39:40-5.
288. Durzon C, Brodie AG. Growth behavior of the hyoid. Angle Orthod. 1962; 32:193-204.
289. Frohberg U, Naples RJ, Jones DL. Cephalometric comparison of characteristics in chronically snoring patients with and without sleep apnea syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995; 80(1):28-33.
290. Hoekema A, Hovinga B, Stegenga B, De Bont LG. Craniofacial morphology and obstructive sleep apnoea: a cephalometric analysis. J Oral Rehabil. 2003; 30(7):690-6.
291. Yu X, Fujimoto K, Urushibata K, Matsuzawa Y, Kubo K. Cephalometric analysis in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 2003;124(1):212-8.
292. Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, Orena C, Zonta S, Smirne S. Habitual snoring with and without obstructive sleep apnoea: The importance of cephalometric variables. Thorax. 1992; 47: 157–61.
293. Maltais F, Carrier G, Cormier Y, Sériès F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. Thorax. 1991; 46:419–23.
294. Julià-Serdà G, Pérez-Peñate G, Saavedra-Santana P, Ponce-González M, Valencia-Gallardo JM, Rodríguez-Delgado R, Cabrera-Navarro P. Usefulness of cephalometry in sparing polysomnography of patients with suspected obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2006; 10(4):181-7.

295. Yildirim N, Fitzpatrick MF, Whyte KF, Jalleh R, Wightman AJ, Douglas NJ. The effect of posture on upper airway dimensions in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. Am Rev Respir Dis. 1991; 144(4):845-7.
296. Yeh PS, Lee YC, Lee WJ, Chen SB, Ho SJ, Peng WB, Tsao CC, Chiu HL. Clinical predictors of obstructive sleep apnea in Asian bariatric patients. Obes Surg. 2010; 20(1):30-5.
297. Bouloukaki I, Kapsimalis F, Mermigkis C, Kryger M, Tzanakis N, Panagou P, Moniaki V, Vlachaki EM, Varouchakis G, Siafakas NM, Schiza SE. Prediction of obstructive sleep apnea syndrome in a large Greek population. Sleep Breath. 2011; 15(4):657-64.
298. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. Thorax. 2005; 60(6):504-10.
299. Sonsuwan N, Suchachaisri S, Chaloeykitti L. The relationships between cephalometric parameters and severity of obstructive sleep apnea. Auris Nasus Larynx. 2011; 38(1):83-7.
300. Athanasiou EA, editor. Orthodontic Cephalometry. London: Mosby – Wolfe; 1995.
301. Lee RW, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Craniofacial phenotyping in obstructive sleep apnea - a novel quantitative photographic approach. Sleep 2009; 32: 37–45.
302. Lee RW, Petocz P, Prvan T, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. Sleep 2009; 32:46–52.

7. PRILOZI

PRILOG 1. Hrvatska verzija upitnika STOP

STOP upitnik

Ime: _____ Prezime: _____

Spol: M Ž

Visina: _____ (cm) Težina: _____ (kg)

Dob: _____(godine)

Veličina ovratnika košulje: S, M, L, XL, XXL, ili _____ (cm)

Opseg vrata: _____ (cm)

Broj telefona ili mobitela: _____

1. Hrkanje:
Hrčete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti iza zatvorenih vrata)?
DA NE

2. Umor:
Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?
DA NE

3. Zamijećenost:
Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja?
DA NE

Zdravstveni poremećaji i bolesti:

4. Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog tlaka (hipertenzije)?
DA NE

5. Imate li ili se liječite od šećerne bolesti (diabetes mellitus)?
DA NE

6. Imate li ili se liječite od depresije?
DA NE

7. Imate li ili se liječite od astme?
DA NE

8. Imate li ili se liječite od gastroezofagealnog refluksa (GERB) (u narodu: često imati žgaravicu)?
DA NE

PRILOG 2. Hrvatska verzija Epworthove ljestvice pospanosti

Koliko često Vam se događa da osjetite potrebu za spavanjem u niže navedenim situacijama? U ovim se primjerima radi o uobičajenim dnevnim aktivnostima. Čak i ako se u skoro vrijeme niste našli u nekoj od niže navedenih situacija, pokušajte zamisliti kako biste se osjećali. Uporabite predložene brojeve kojima ćete najbolje ocijeniti kako se u datom trenutku osjećate.

0 = neću osjećati potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
1 = imat ću laganu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
2 = imat ću veliku potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
3 = imat ću neodoljivu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)

Prilika:

Sjedite i čitate	0	1	2	3
Gledate TV	0	1	2	3
Sjedite na sastanku (predstavi ili sl. na kojemu aktivno ne sudjelujete	0	1	2	3
Vozite se u automobilu kao putnik sat vremena neprekidne vožnje	0	1	2	3
Ležite i odmarate se u dnevnom boravku kad Vam prilike dopuste	0	1	2	3
Sjedite i razgovarate s nekim	0	1	2	3
Sjedite nakon obroka bez da ste popili alkoholno piće	0	1	2	3
Nalazite se u automobilu zaustavljeni i stojite u gužvi nekoliko minuta	0	1	2	3

Zbroj_____

8. ŽIVOTOPIS AUTORA S POPISOM OBJAVLJENIH RADOVA

Neven Vidović rođen je 1964. godine u Splitu. Na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao je 1989. godine.

Od 1990. do 1993. godine zaposlen je u Domu zdravlja Split, a od 1993. do 2007. godine u Stomatološkoj poliklinici Split. Od 2007. do 2010. godine zaposlen je u Privatnoj ordinaciji dentalne medicine Diana Vidović, dr.med.dent. u Splitu. Godine 2010. postao je vlasnik Privatne specijalističke ordinacije dentalne medicine za ortodonciju u Splitu. Iste godine izabran je u suradničko zvanje naslovnog asistenta za područje biomedicine i zdravstva, polje dentalna medicina, grane ortodoncija i dječja i preventivna dentalna medicina za potrebe Studija dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Specijalist je dječje i preventivne stomatologije od 1996. godine i specijalist ortodoncije od 2000. godine.

Predsjednik je područnog sjedišta Split Hrvatske komore dentalne medicine u mandatnim razdobljima od 2007. do 2017. godine i predsjednik Upravnog vijeća Hrvatske komore dentalne medicine u mandatnom razdoblju od 2011. do 2017. godine. Odlikovan je zahvalnicom Hrvatskog liječničkog zbora za 2007. godinu i poveljom Hrvatske komore dentalne medicine za 2009. godinu.

1. Kovacic I, Badrov J, Vidovic N, Celebic A. Preliminary clinical report of satisfaction with prosthodontic rehabilitation of intellectually disabled young adults provided by parents or caregivers. Int J Prosthodont. 2011; 24(4):303-5.
2. Kovacic I, Tadin A, Petricevic N, Mikelic B, Vidović N, Palac A, Filipovic-Zore I, Celebic A. Changes of the dental service delivered to patients with intellectual disability under general anaesthesia in Dental Polyclinic Split, Croatia, during the years 1985-2009. Coll Antropol. 2012; 36(3):785-9.
3. Vidovic N, Mestrovic S, Dogas Z, Bukovic D, Brakus I, Boric Brakus R, Kovacic I. Craniofacial Morphology of Croatian Patients with Obstructive Sleep Apnea. Coll Antropol. 2013;37(1): 271-9.