

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mia Tranfić Duplančić, dr. med. dent.

**SALIVARNI PARAMETRI I PARODONTNA UPALA U PACIJENATA
S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA**

DOKTORSKI RAD

Split, 2024.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mia Tranfić Duplančić, dr. med. dent.

**SALIVARNI PARAMETRI I PARODONTNA UPALA U PACIJENATA
S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA**

DOKTORSKI RAD

Komentorice:

izv. prof. dr. sc. Kristina Peroš

prof. dr. sc. Renata Pecotić

Split, 2024.

Istraživanje uključeno u ovaj doktorski rad provedeno je u *Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split* gdje je pacijentima obavljena polisomnografija i/ili poligrafija, uzeti uzorci sline te određen parodontološki status. Biokemijska analiza uzoraka sline izvršena je pri *Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb*.

Voditeljice istraživanja bile su izv. prof. dr. sc. Kristina Peroš i prof. dr. sc. Renata Pecotić.

Zahvale

Od srca zahvaljujem svojim mentoricama izv. prof. dr.sc. Kristini Peroš i prof. dr. sc. Renati Pecotić na strpljenju, pomoći i savjetima u izradi doktorskog rada.

Hvala svim prijateljima koji su bili uz mene tijekom ovog znanstvenog puta, iz kojeg se rodilo i jedno novo prijateljstvo: hvala Petri na zajedničkim trenucima tuge i radosti kroz pisanje znanstvenih radova.

Zahvaljujem i svom mužu Roku što je bio uz mene i doprinio završnim detaljima uređivanja ovog doktorskog rada. Zadnje i najveće hvala mojim roditeljima, Nikši i Sandri, što su mi pružili svu podršku i ljubav ovoga svijeta i omogućili mi da postanem osoba kakva sam danas.

Mia Tranfić Duplančić

POPIS OZNAKA I KRATICA

AASM	Američka akademija za medicine spavanja (engl. <i>American Academy of Sleep Medicine</i>)
AADSM	Američka akademija za dentalnu medicinu spavanja (engl. <i>American Academy of Dental Sleep Medicine</i>)
AHI	apneja hipopneja indeks (engl. <i>Apnea Hypopnea Indeks</i>)
BoP	krvarenje pri sondiranju (engl. <i>Bleeding on Probing</i>)
CAL	gubitak kliničkog pričvrstka (engl. <i>Clinical Attachment Level</i>)
CAR	Reakcija rasta kortizola (engl. <i>Cortisol Awakening Response</i>)
CPAP	pomagalo za kontinuirano potpomognuto disanje tijekom spavanja (engl. <i>Continous Positive Airway Pressure</i>)
EDS	prekomjerna dnevna pospanost (engl. <i>Excessive Daytime Sleepiness</i>)
EEG	elektroencefalogram
EMG	elektromiografija
EOG	elektrookulografija
ESSR	Europsko društvo za istraživanje spavanja (engl. <i>European Society for Sleep Medicine</i>)
GR	gingivalna recesija
ICDS-3	međunarodna klasifikacija poremećaja disanja tijekom spavanja (engl. <i>International Classification of Sleep Disorders</i>)
MAD	intraoralna udlaga za pomicanje donje čeljusti (engl. <i>Mandibular Advancement device</i>)
Non-REM	stadij bez brzih pokreta očiju (engl. <i>Non-rapid Eye Movement</i>)
OSA	opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. <i>Obstructive Sleep Apnea</i>)
PAP	potpomognuto disanje tijekom spavanja (engl. <i>Positive Airway Pressure, PAP</i>)
PG	poligrafija
PISA	površina parodontne upale (engl. <i>Periodontal inflamed surface area</i>)
PPD	dubina parodontnih džepova (engl. <i>Periodontal Probing Depth</i>)
PSG	polisomnografija
REM	Stadij brzih pokreta očiju (engl. <i>Rapid eye movement</i>)
RERA	raspiracijski napor (engl. <i>Respiratory Effort Related Arousal</i>)
SRDB	poremećaj disanja tijekom spavanja (engl. <i>Sleep-related breathing disorder</i>)

Sadržaj

1.	UVOD	3
1.1.	Fiziologija spavanja	3
1.2.	Poremećaji disanja tijekom spavanja	5
1.2.1.	Opstruktivska apneja tijekom spavanja: definicija	6
1.2.1.1.	Epidemiologija OSA-e i faktori rizika	6
1.2.1.2.	Patofiziologija OSA-e	7
1.2.1.3.	Klinička slika i dijagnosticiranje OSA-e	9
1.2.1.4.	OSA i kardiometabolički komorbiditeti	12
1.2.1.5.	Liječenje OSA-e	13
1.3.	Slina	14
1.3.1.	Biološka uloga i sastav sline	15
1.3.2.	Smanjena količine sline, utjecaj OSA-e na oralno zdravlje	16
1.4.	Parodontitis	18
1.5.	Salivarni parametri i parodontna upala kao ključne značajke oralnog zdravlja u pacijenata s OSA-om	19
2.	CILJEVI I HIPOTEZE	21
3.	ISPITANICI I POSTUPCI	23
3.1.	Organizacija i opis istraživanja	24
3.2.	Procjena spavanja	24
3.3.	Upitnici	25
3.4.	Prikupljanje uzoraka sline, protok i pH sline	25
3.5.	Biokemijska analiza uzoraka sline	26
3.6.	Parodontološki status	26
3.7.	Salivarni parametri nakon korištenja CPAP pomagala	27
3.8.	Statistička analiza podataka	28
4.	REZULTATI	29
4.1.	Demografske značajke, subjektivni osjećaj suhoće usta i oralna higijena	30
4.2.	Salivarni parametri i parodontna upala prema AHI vrijednosti	32
4.3.	Salivarni parametri i parodontna upala prema količini nestimulirane sline	36
4.4.	Promjene sastava sline nakon korištenja CPAP pomagala	40
5.	RASPRAVA	42
6.	ZAKLJUČCI	49
7.	SAŽETAK	51
8.	SUMMARY	53
10.	LITERATURA	55
11.	PRIVITAK	66
12.	ŽIVOTOPIS	69

1. UVOD

1.1. Fiziologija spavanja

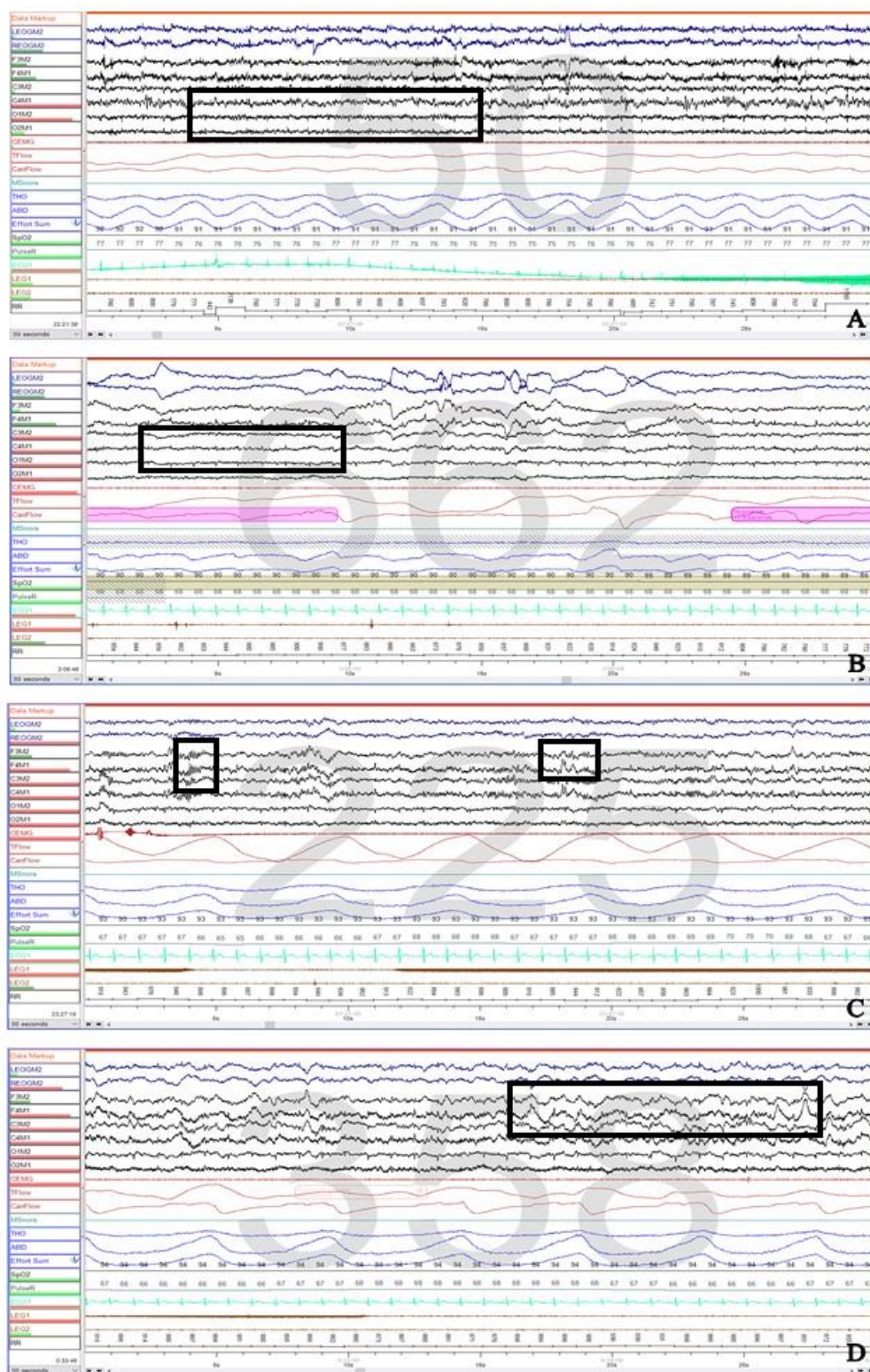
Spavanje se definira kao stanje reverzibilnog prekida svjesnosti koje karakteriziraju zatvorene oči, ležeći položaj, smanjeni pokreti te smanjen odgovor na vanjske i unutarnje podražaje (1). Stanje spavanja može se dokazati snimanjem elektroencefalogramom (EEG) te se očituje pojavom specifičnih moždanih valova koji su rezultat odraza postsinaptičkih potencijala piramidalnih neurona u površinskim slojevima kore velikog mozga. Različiti EEG valovi pronađeni tijekom spavanja i budnosti razlikuju se na temeljem amplitude i frekvencije. Alfa ritam i beta-valovi karakteriziraju stanje budnosti dok u stanju spavanja EEG zapis karakteriziraju theta-valovi niske amplitude, vretena spavanja, K-kompleksi te spori delta-valovi visoke amplitude, ovisno o stadiju spavanja (1, 2).

Postoje dva stadija spavanja koja se međusobno izmjenjuju:

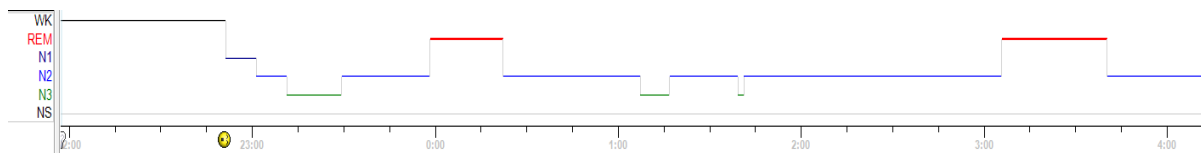
- stadij brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*, REM)
- stadij bez brzih pokreta očiju (engl. *Non-rapid Eye Movement*, non-REM).

Non-REM stadij dalje se može podijeliti u 3 stadija. Prvi stadij (N1) ili razdoblje usnivanja iznosi 5% udjela u ukupnom spavanju te je karakteriziran gubitkom alfa ritma i pojavom theta- valova. Prelaskom u drugi stadij (N2) dolazi do smanjenja frekvencija theta- valova i povećanja amplitude te pojave vretena spavanja, šiljastih valova visoke amplitude, i K-kompleksa. Stadij N2 iznosi 50-60% ukupnog vremena spavanja. Duboko non-REM spavanje ili sporovalno spavanje (stadij N3), koje iznosi 20-25% ukupnog vremena spavanja, karakterizirano je smanjenjem broja vretena spavanja i pojavom delta valova (Slika 1) (1). Tijekom non-REM stadija puls je usporen, arterijski tlak smanjen, a disanje pravilno i duboko (1). Nakon navedenih stadija spavanja Non-REM spavanja u prvom ciklusu spavanja slijedi REM stadij čiji EEG obrasci nalikuju onome u budnom stanju. REM stadij pojavljuje se nakon 30 do 90 minuta non-REM stadija, karakteriziran je oštrim theta- valovima, mišićnom atonijom i brzim pokretima očiju (1).

Ciklus noćnog osmosatnog spavanja započinje s razdobljem non-REM stadija, nakon kojeg slijedi REM stadij. Promjena između non-REM i REM stadija odvija se oko 4 do 5 puta tijekom noćnog spavanja. Prvi REM stadij može trajati 10 minuta, dok posljednji može potrajati i duže od 60 minuta (Slika 2) (3).



Slika 1. Prikaz moždanih valova tijekom stanja budnosti i spavanja. **A** Stadij budnosti s označenim alfa valovima. **B** REM- stadij s označenim theta valovima. **C** Drugi stadij (N2) s označenim vretenima spavanja i K-kompleksima. **D** Treći stadij (N3) s označenim delta valovima. Preuzeto iz Centra za medicinu spavanja Split Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split.



Slika 2. Prikaz arhitekture spavanja. Izmjena stadija budnosti (WK) te stadija spavanja: REM-stadij, stadij jedan (N1), stadij 2 (N2), stadij 3 (N3) (preuzeto iz Centra za medicinu spavanja Split Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split).

1.2. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja (engl. *Sleep-related breathing disorders*, SRBD) su stanja karakterizirana patološkim obrascima disanja tijekom spavanja zbog kojih dolazi do ponavljanih zastoja disanja te samim time i smanjenja trajanja spavanja (4). Dnevna pospanost, umor, depresija, smanjena radna učinkovitost i glavobolja simptomi su nedovoljne količine spavanja koji mogu značajno ugroziti kvalitetu života. Pacijenti s poremećajima disanja tijekom spavanja imaju povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih poremećaja poput hipertenzije, moždanog udara, zatajenja srca, a mogu doprinijeti i razvoju metaboličkih poremećaja posebno šećerne bolesti tipa 2 (5).

Klasifikacija poremećaja spavanja potrebna je kako bi se poremećaji razlikovali i kako bi se olakšalo razumijevanje simptoma, etiologije i patofiziologije što omogućuje odgovarajuće liječenje (6). Prema trećem izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (engl. *International Classification of Sleep Disorders*, ICDS-3) (7) Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) poremećaji disanja tijekom spavanja dijele se u pet skupina:

- Opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive sleep apnea*, OSA)
- Sindrom centralne apneje tijekom spavanja (engl. *Central sleep apnea syndrome*, CSA)
- Poremećaj hipoventilacije tijekom spavanja (engl. *Sleep-related alveolar hypoventilation*)
- Poremećaj hipoksemije tijekom spavanja. (engl. *Sleep-related hypoxemia disorder*)
- Izolirani simptomi (hrkanje, katarenija).

1.2.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja: definicija

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive sleep apnea*, OSA) karakterizirana je kratkotrajnim ponavljanim epizodama opstrukcije gornjih dišnih putova tijekom spavanja (8). Opstrukcije mogu biti potpune ili djelomične i manifestiraju se kao apneje i hipopneje. Apneja se definira kao potpuni prestanak protoka zraka u trajanju od deset sekunda ili više, dok se hipopneja definira kao smanjenje protoka zraka za više od 50% u trajanju od deset sekunda ili više, a praćene su klinički značajnom desaturacijom, tj. smanjenjem zasićenosti krvi kisikom od 3% ili više (7). Zbroj prosječnog broja epizoda apneja i hipopneja tijekom jednog sata spavanja označava se kao apneja-hipopneja indeks (engl. *Apnea-Hypopnea Index*, AHI), te se određuje nakon provedene cjelonoćne polisomnografije i/ili cjelonoćne poligrafije koje su najvažniji dijagnostički postupci u medicini spavanja (8). Temeljem AHI vrijednosti mogu se odrediti tri stupnja OSA kako slijedi:

- AHI 0-4,9 - isključuje dijagnozu OSA,
- AHI 5-14,9 - blagi stupanj OSA,
- AHI 15-29,9 - umjereni stupanj OSA,
- AHI ≥ 30 - teški stupanj OSA.

Prema ICSD-3 klinički značajna OSA, osim što je određena stupnjem AHI vrijednosti (AHI ≥ 5), popraćena je s jednim ili više sljedećih simptoma: pospanost, mučnina, gušenje, hrkanje, prestanak disanja tijekom spavanja, dijagnosticirana sistemska hipertenzija, promjena raspoloženja, šećerna bolest tipa 2 (4). Također, apneje i hipopneje u pacijenata s OSA-om mogu biti popraćene i nizom udisaja karakteriziranih povećanjem respiracijskog napora (engl. *Respiratory Effort Related Arousal*, RERA) koji dovodi do mikrobuđenja i/ili potpunih kratkotrajnih buđenja (2).

1.2.1.1. Epidemiologija OSA-e i faktori rizika

Opstruktivska apneja tijekom spavanja je najčešći poremećaj disanja tijekom spavanja te se navodi kao važan uzrok medicinskog morbiditeta i mortaliteta (9). Postoje brojna istraživanja koja su koristila velike uzorke opće populacije kako bi prikazali prevalenciju OSA-e (10). Uzimajući u obzir rizične faktore za razvoj OSA-e, poput pretilosti, starosti, te podatke o regionalnoj prevalenciji, gotovo jedna milijarda ljudi na svijetu boluje od OSA-e (10). Podatci iz *Wisconsin Sleep Cohort Study* dokazali su prevalenciju OSA-e u 14% muškaraca i 5% žena

u dobnoj skupini od 30 do 70 godina (11). Veća prevalencija OSA-e u muškaraca nego u žena može se objasniti djelovanjem hormona: androgeni stimuliraju opstrukciju gornjih dišnih putova, dok progesteron ima protektivni učinak (12) što ujedno objašnjava i razlog veće prevalencije OSA-e u žena nakon menopause (13). Nadalje, istraživanja su dokazala učestalost OSA-e od preko 30% u pacijenata starijih od 65 godina (14) zbog promjene kolagena vezivnog tkiva koja onda uzrokuje kolabiranje gornjih dišnih putova (15).

Jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika OSA-e je pretilost. Utvrđeno je da gotovo 58% pacijenata s OSA-om ima problem s pretilošću (16). Povećan opseg vrata, kao jedan od pokazatelja povećanog indeksa tjelesne mase, čest je nalaz u pacijenata s OSA-om. Pacijenti s opsegom vrata većim od 44 cm imaju veći rizik od nastanka OSA-e (2). Zbog povećanog parafaringealnog nakupljanja masnog tkiva dolazi do mehaničke opstrukcije u gornjim dišnim putovima što otežava protok zraka i rezultira pojavom hipoksije, odnosno apneje tijekom spavanja. Podaci iz dosadašnjih istraživanja pokazali su da je povećanje tjelesne mase od 10% može dovesti do vrijednosti AHI za 32%, dok se smanjenjem tjelesne mase od 10% smanjuje i vrijednost AHI za 26% te se smanjuju i simptomi OSA-e (16). Osim pretilosti, suženju orofarinska mogu pridonijeti povećane tonzile, makroglosija, nisko položena jezična kost i kraniofacijalne abnormalnosti poput mikrognatije i retrognatije (17).

Ostali čimbenici koji mogu utjecati na pojavu i razvoj OSA-e su genetska predispozicija (18), kardiovaskularne bolesti poput arterijske hipertenzije, srčanog zatajenja i moždanog udara, te metabolički poremećaji poput šećerne bolesti tipa 2 (9).

1.2.1.2. Patofiziologija OSA-e

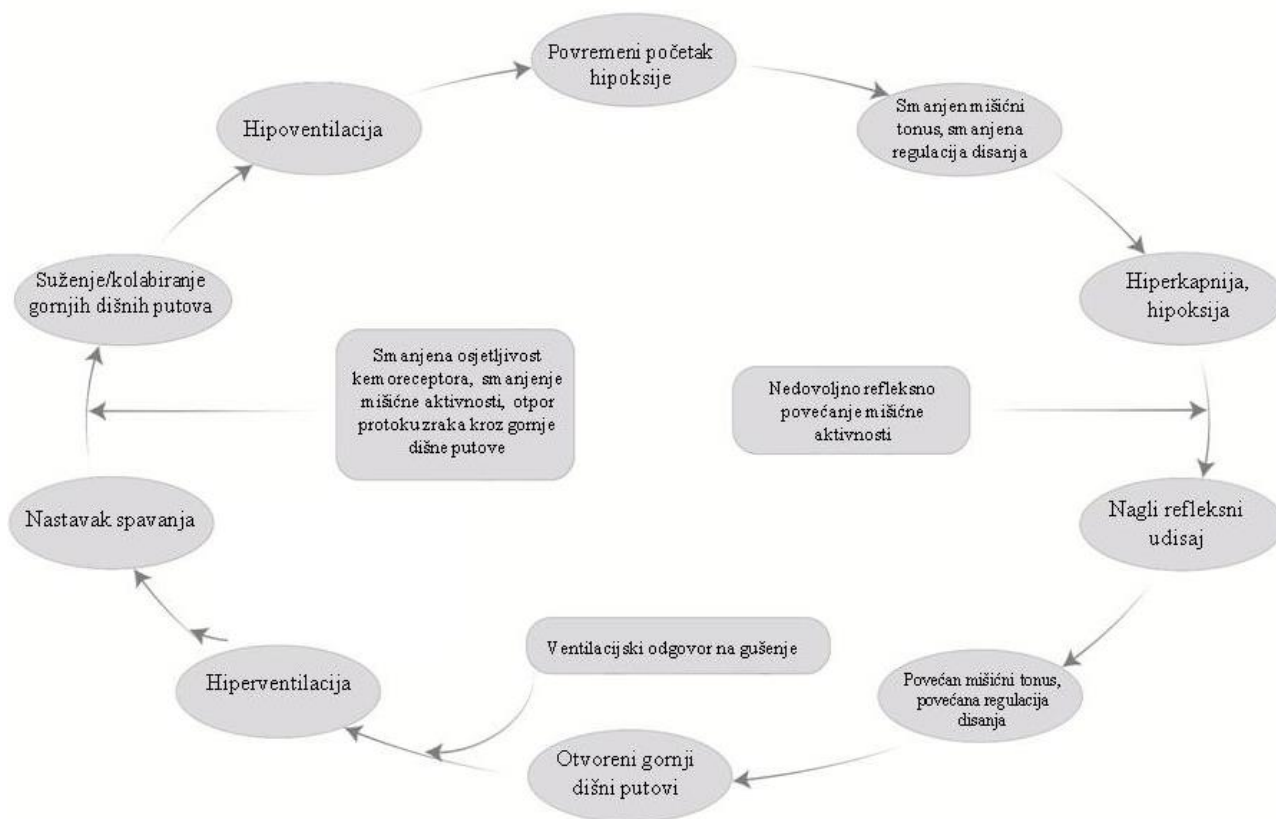
Patofiziologija OSA-e temelji se na promjenama u prohodnosti gornjih dišnih putova tijekom spavanja, gdje u slučaju suženja istih dolazi do nemogućnosti prolaska zraka, a posljedično time i do desaturacije kisika, izlučivanja hormona stresa i buđenja (2).

Gornji dišni putovi u području ždrijela okruženi su mišićima koji pružaju potporu prolaska zraka tijekom disanja u svim položajima, kako bi se omogućila odgovarajuća izmjena plinova i ventilacija pluća. Tijekom udisaja, mišići se kontrahiraju te na taj način podupiru stjenke ždrijela i sprječavaju sužavanje gornjih dišnih putova. Međutim, tijekom spavanja dolazi do smanjenja tonusa mišića koji okružuju ždrijelo. Posljedično dolazi do suženja gornjih dišnih putova. U zdravih ljudi disanje se stabilizira zahvaljujući kompenzacijskom mehanizmu gdje, zbog smanjenog mišićnog tonusa i opstrukcije gornjih dišnih putova, dolazi do refleksnog

povećanja mišićne aktivnosti. Ukoliko kompenzacijski mehanizam nije dovoljan, dolazi do smanjenja razine kisika, hipoksemije, i povećanja razine ugljikovog dioksida, odnosno, hiperkapnije (19). Dosadašnje studije su dokazale da veću atrofiju mišića koji okružuju gornje dišne putove imaju pacijenti kojima je dijagnosticirana OSA nego kontrolna skupina (20). Svi čimbenici koji dopridonose suženju gornjih dišnih putova dovode do pojave hrkanja čije vibracije na epitelne stanice dišnih putova mogu uzrokovati upalu (21).

Važnu ulogu u razvoju OSA-e ima anatomski predispozicija, odnosno oblik gornjih dišnih putova koji utječe na inspiracijski protok zraka. Smjer pružanja i prohodnost gornjih dišnih putova razlikuje se među pojedincima i može imati utjecaj na razvoj OSA-e (22). Suženje gornjih dišnih putova može se javiti i kao posljedica nakupljanja masnog tkiva u području vrata čime pretilost postaje jednim od najznačajnijih rizičnih faktora za razvoj OSA-e (23). Međutim, povećan jezik, zadebljanje stijenki ždrijela, povećana uvula i tonzile mogu predstavljati samostalni rizični faktor za razvoj OSA-e, što ukazuje da OSA nije povezana samo s pretilošću već vrlo često postoji preklapajući učinak više različitih fenotipskih obilježja koja povećavaju rizik za OSA-u (24).

Zbog smanjenog protoka zraka kroz gornje dišne putove, dolazi do nakupljanja ugljikovog dioksida koji onda, stimulirajući kemoreceptore, uzrokuje ventilacijski odgovor. Ponovno otvaranje gornjih dišnih putova nakon apneje ili hipopneje dovodi do naglog refleksnog udisaja što može uzrokovati prekid spavanja, odnosno tzv. mikrobuđenje kojeg pacijent s OSA-om često i nije svjestan, a koje se može dokazati snimanjem tijekom cjelonoćne polisomnografije (Slika 3) (25). Mišićna atonija, smanjena osjetljivost kemoreptora i smanjen ventilacijski odgovor karakteristični su za REM stadij spavanja. Apneje i hipopneje javljaju se u 5-15% pacijenata s OSA-om u REM stadiju spavanja, dok se stabilnije disanje pacijenata odvija u non-REM stadiju (2). Zbog ponavljanih epizoda buđenja, pacijenti s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja ubrzo razviju simptome poput prekomjerne dnevne pospanosti, manjka koncentracije, umora i glavobolje što narušava zdravlje i doprinosi lošoj kvaliteti života (26).



Slika 3. Ciklus patofiziologije opstruktivske apneje tijekom spavanja. Preuzeto iz (19).

1.2.1.3. Klinička slika i dijagnosticiranje OSA-e

Poznavanje čimbenika rizika za opstruktivsku apneju tijekom spavanja važno je za pravilno usmjeravanje dijagnostike i liječenja bolesti. Kako bi se OSA mogla dijagnosticirati i razlikovati od drugih poremećaja spavanja potrebna je iscrpna anamneza koja bi trebala sadržavati pitanja o prekomjernoj dnevnoj pospanosti, hrkanju, zastojsima disanja i ostalim noćnim i dnevnim simptomima. Osim simptoma potrebni su podaci iz fizikalnog pregleda koji uključuju, tjelesnu masu, opseg vrata, pregled usne i nosne šupljine, procjenu morfološke strukture gornjih dišnih putova, uz podatke o upotrebi lijekova, te kardiovaskularni i pulmonološki status pacijenta (2).

Jedan od najčešćih noćnih simptoma je glasno hrkanje koje se javlja u 95% pacijenata kojima je dijagnosticirana OSA-a (2). Iako je u općoj populaciji učestalost hrkanja velika, nije dovoljan pokazatelj rizika za OSA-u kao neovisnog faktora (2). Pojava osjećaja suhoće usta tijekom spavanja ili nakon buđenja te osjećaj nelagode u grlu česti su popratni simptomi kao posljedica hrkanja i spavanja otvorenih usta (27). Nagli pokreti tijela tijekom spavanja,

duboko disanje, osjećaj gušenja, insomnija i gastroezofagealni refluks, još su neki od noćnih simptoma koji se često javljaju u pacijenata s dijagnosticiranom OSA-om (2).

Kao posljedica poremećaja spavanja, ponavljajućih buđenja sa smanjenjem udjela REM stadija spavanja, javljaju se dnevni simptomi poput prekomjerne dnevne pospanosti (engl. *Excessive Daytime Sleepiness*, EDS), umora, manjak koncentracije, mučnine, glavobolje i promjene raspoloženja. EDS se najčešće javlja u situacijama smanjenog utjecaja vanjskih podražaja ili monotonih situacija poput gledanja televizije, sastanaka, upravljanja vozilom u situacijama neposredno nakon obroka, u poslijepodnevnim ili ranim jutarnjim satima i prilikom vožnje u sumraku (28) (29). Pacijenti s OSA-om često podcijene dnevnu pospanost i ostale dnevne simptome smatrajući ih normalnim posljedicama lošeg načina života, međutim OSA se lako može dijagnosticirati nakon uzimanja opće i somnološke anamneze, fizikalnog pregleda i snimanja cjelonoćne polisomnografije u ovlaštenim centrima za medicinu spavanja (30).

Osim iscrpne opće anamneze, potrebno je obaviti i somnološku anamnezu, koja uključuje primjenu jednostavnih brzih upitnika temeljem kojih se može procijeniti kvaliteta higijene spavanja, kvaliteta spavanja općenito kao i rizik za OSA-u koja predstavlja najčešći i klinički značajan poremećaj disanja tijekom spavanja. Nadalje, važno je procijeniti razinu dnevne pospanosti koja se dovodi u svezu s različitim poremećajima spavanja pa tako i OSA-om. Najčešće korišteni upitnik za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti je Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth sleepiness scale*, ESS) (31). Tim upitnikom pacijentu se subjektivno procjenjuje pospanost u uobičajenim svakodnevnim životnim situacijama. Upitnik se sastoji od osam pitanja u kojima pacijent subjektivno ocjenjuje kolika je vjerojatnost za usnivanje u svakoj pojedinačnoj situaciji (32). Upitnik je preveden i validiran na brojne jezike kao i na hrvatski jezik te se sada koristi kao jedini mjerni instrument za pospanost (32). Kako bi se cjelovito procijenio rizik za najčešći poremećaj disanja tijekom spavanja, a to je OSA, koriste se Berlinski upitnik te STOP i STOP/BANG upitnik (33). Berlinski upitnik sadrži sveukupno 10 pitanja o dnevnoj pospanosti, arterijskoj hipertenziji i indeksu tjelesne mase grupiranih u tri kategorije. Dvije ili tri pozitivne kategorije upućuju na visoki rizik za poremećaj disanja tijekom spavanja s osjetljivošću za prepoznavanje klinički značajne OSA-e od 82% (33). Nadalje, STOP upitnik, prvobitno osmišljen za procjenu rizika za OSA-u među pretilim kirurškim pacijentima (34), ima visoku osjetljivost za prepoznavanje klinički značajne OSA-e od 94% (33). Kasnije se, upravo zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti, te brzine i jednostavnosti, STOP upitnik pokazao kao dobar upitnik za procjenu rizika za OSA-u i među općom populacijom, odnosno izvan populacije specifičnih kirurških

pacijenata (33). Početna verzija upitnika s vremenom je proširena na način da su osim četiri ključna pitanja o hrkanju (engl. *Snoring*), umoru (engl. *Tiredness*), zamijećenih zastoja disanja tijekom spavanja (engl. *Observed apnea*) te povećanom arterijskom tlaku (engl. *high blood Pressure*) dodana još četiri parametra o indeksu tjelesne mase (engl. *Body Mass Indeks*), dobi (engl. *Age*), opsegu vrata (engl. *Neck circumference*) i spolu (engl. *Gender*) pri čemu se muški spol smatra čimbenikom rizika za OSA-u (29). Dosadašnja istraživanja pokazala su da upitnici, koji zadovoljavaju kriterije dobre specifičnosti i osjetljivosti, predstavljaju primarni instrument za probir pacijenata s rizikom za OSA u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao i u preoperativnim obradama pacijenata (33).

Na temelju rezultata anamneze, primjenu i rezultate upitnika i procjene rizika za OSA-u, pacijent se upućuje na daljnju obradu u centre za poremećaje spavanja na dijagnostičku pretragu cjelonoćne polisomnografije (PSG) koja je „zlatni standard“ za postavljanje dijagnoze poremećaja disanja tijekom spavanja uključujući OSA-u (2). PSG je neinvazivna tehnika koja uključuje praćenje nekoliko fizioloških parametara tijekom spavanja poput električne aktivnosti mozga (elektroencefalografija, EEG) za procjenu stadija spavanja i njihovo trajanje, pokreta očiju (elektrookulografija EOG), pokreta mišića brade (elektromiografija EMG) kao i praćenje parametara poput protoka zraka kroz nos, respiracijskih napora, zasićenosti hemoglobina kisikom, položaja tijela te učestalost hrkanja tijekom spavanja uz video nadzor (2). Dijagnosticiranje OSA-e može se obaviti i pomoću cjelonoćne poligrafije (PG) koja, za razliku od PSG-a, ne prati moždanu aktivnost mjerenu s pomoću EEG-a i EOG-a već uključuje mjerenja zasićenosti kisika u krvi, protoka zraka, napora disanja te srčani ritam (2). PG se koristi u slučaju dobro odrađene opće i somnološke anamneze koja jasno ukazuje na postojanje simptoma i/ili kliničkih znakova koji pobuđuju sumnju na rizik od OSA-e. Poligrafija je tehnički jednostavnija i za pacijenta ugodnija pretraga jer spava kod kuće te objektivno i klinički daje dovoljno pouzdanih mjerenja i podataka za vrednovanje stupnja zastoja disanja tijekom spavanja (2). Neovisno o tome je li pacijent bio na PSG ili PG, klinički se u oba slučaja svaka epizoda apneje i hipopneje u trajanju od deset sekunda ili više, koja je praćena klinički značajnom desaturacijom, tj. smanjenjem zasićenosti krvi kisikom od 3% ili više tijekom spavanja, smatra klinički značajnom (2, 4). Prema trenutno važećim dijagnostičkim kriterijima u području medicine spavanja upravo prosječan zbroj pojedinačnih epizoda apneja i/ili hiponeja u jednom satu spavanja, AHI vrijednost, smatra se vodećim dijagnostičkim kriterijem za postavljanje dijagnoze stupnja OSA-e. Vrijednost AHI za sada predstavlja glavnu mjeru temeljem koje se određuju daljnje terapijske preporuke za pacijenta kojem je dijagnosticirana OSA. Međutim,

postoje kritičke sumnje i rasprave u kliničkoj medicini vezano za valjanost i pouzdanost AHI vrijednosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi (33). Naime, AHI vrijednost ne pokazuje uvijek korelaciju sa simptomima (umor, hrkanje, prekomjerna dnevna pospanost), a na varijabilnost AHI vrijednosti utječu mnogi čimbenici poput stadija spavanja, položaja spavanja te okoline i učestalost buđenja tijekom spavanja (33). Stoga se u nedavno objavljenom preglednom radu Chang JL. i suradnika (33) ukazuje na važnost pronalaska novog indeksa koji se ne bi temeljio samo na AHI vrijednosti već na kombinaciji AHI vrijednosti s drugim mjernim pokazateljima koji proizlaze iz složenih patofizioloških mehanizama bolesti poput brzine i ozbiljnosti desaturacije te dnevnih i noćnih simptoma koji pokazuju veliku individualnu varijabilnost. U budućnosti bi takav pristup omogućio precizniju dijagnozu i procjenu stupnja bolesti, te bi dao mogućnost individualiziranog pristupa u izboru terapijskih postupaka prilagođenih svakom pacijentu s OSA-om (33).

1.2.1.4. OSA i kardiometabolički komorbiditeti

Opstruktivna apneja tijekom spavanja karakterizirana je pojavama apneja i hipopneja s posljedičnom hiperkapnijom i hipoksijom zbog nedostane prohodnosti gornjih dišnih putova. Ponavljane hipoksije dugoročno povezujemo s oksidativnim stresom, pojačanom simpatičkom aktivnosti, pojavom sistemske i lokalne upale, te endotelne i metaboličke disfunkcije (35). Uz takav složeni patofiziološki mehanizam u podlozi OSA-e s vremenom dolazi do razvoja brojnih komorbiditeta poput arterijske hipertenzije, ateroskleroze koja nastaje nakupljanjem plaka i zadebljanjem stijenki karotidnih arterija (36) s posljedičnim aritmijama te srčanim i moždanim udarima (37). Osim kardiovaskularnih problema, istraživanja su dokazala značajnu povezanost OSA-e i metaboličkih poremećaja, posebice u kontekstu šećerne bolesti tipa 2 (2, 38-40).

Najvažniji javnozdravstveni problem je činjenica da OSA često nije prepoznata u osoba s jasno izraženim simptomima i čimbenicima rizika. Stoga se OSA često ne dijagnosticira, pravovremeno se ne liječi, te tako može dovesti do povećanog morbiditeta i mortaliteta povezanog s nekontroliranim kardiometaboličkim bolestima (41).

1.2.1.5. Liječenje OSA-e

Pacijente, kojima je dijagnosticirana opstruktivna apneja tijekom spavanja, potrebno je savjetovati o prednostima liječenja te upozoriti na rizike bolesti ukoliko se primjena terapija ne provede. Osnovno, odnosno konzervativno liječenje pacijenata s OSA-om sastoji se od tretmana koji rješavaju čimbenike koji mogu uzrokovati pogoršanje bolesti. Svim pacijentima se preporučuje izbjegavanje štetnih navika poput pušenja i alkohola, savjetuje se gubitak tjelesne težine i izbjegavanje spavanja u položaju tijela na leđima čime se omogućuje prohodnost dišnih putova, a time i smanjenje hrkanja i učestalosti pojave smetnji disanja tijekom spavanja (42). Pacijentima kojima je, nakon cjelonoćne polisomnografije, dijagnosticirana OSA, određuje se stupanj bolesti, odnosno AHI vrijednost temeljem koje se procjenjuje metoda liječenja koja je najprimjerenija za pacijenta. Osim konzervativnog liječenja, pacijentima s dijagnosticiranom blagom (AHI 5-14,9) i umjerenom (AHI 15-29,9) OSA-om preporučuje se primjena oralnih pomagala (43). Za liječenje OSA-e koriste se različita oralna pomagala poput intraoralnih udlaga, naprava za držanje jezika te ortodontskog aparata za osobe s retrognatijom ili mikrognatijom. Učinak ovakvih pomagala temelji se na promijeni položaja donje čeljusti i jezika kako bi se omogućila prohodnost zraka kroz gornje dišne putove (33). Osim što su intraoralne udlage jednostavne i ugodne za korištenje, njihovom primjenom znatno se smanjuje vrijednost AHI, učestalost hrkanja te simptome prekomjerne dnevne pospanosti (33).

Potpomognuto disanje tijekom spavanja (engl. *positive airway pressure*, PAP) terapija je koja omogućuje poboljšanje protoka zraka do pluća. Redovita i trajna primjena pomagala za kontinuirano potpomognuto disanje tijekom spavanja (engl. *continous positive airway pressure* CPAP) metoda je izbora u liječenju pacijenata s dijagnosticiranim teškim stupnjem OSA-e ($AHI \geq 30$) koja ima stopu uspješnosti od približno 75% (33). Pomagalo CPAP fiksnim ili varijabilnim pozitivnim tlakom zraka putem nosne maske omogućava prohodnost kroz kolabirane gornje dišne putove tijekom spavanja (33). Na taj način negativne posljedice djelomične ili potpune opstrukcije gornjeg dišnog puta bivaju umanjene, smanjuje se rizik od pojave ponavljane hipoksije koja je glavni okidač za neželjene patofiziološke posljedice neprepoznate i neliječene OSA-e. Odgovarajuća uporaba CPAP pomagala i redovito nošenje CPAP maske tijekom spavanja učinkovito smanjuje AHI vrijednost, a time i simptome prekomjerne dnevne pospanosti uz značajno poboljšanje kvalitete života (44). Klinički dokazi upućuju da je za optimalno liječenje uređaj potrebno koristiti svakodnevno najmanje četiri

sata tijekom spavanja, dok korištenje uređaja više od šest sati tijekom noći smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta (45, 46).

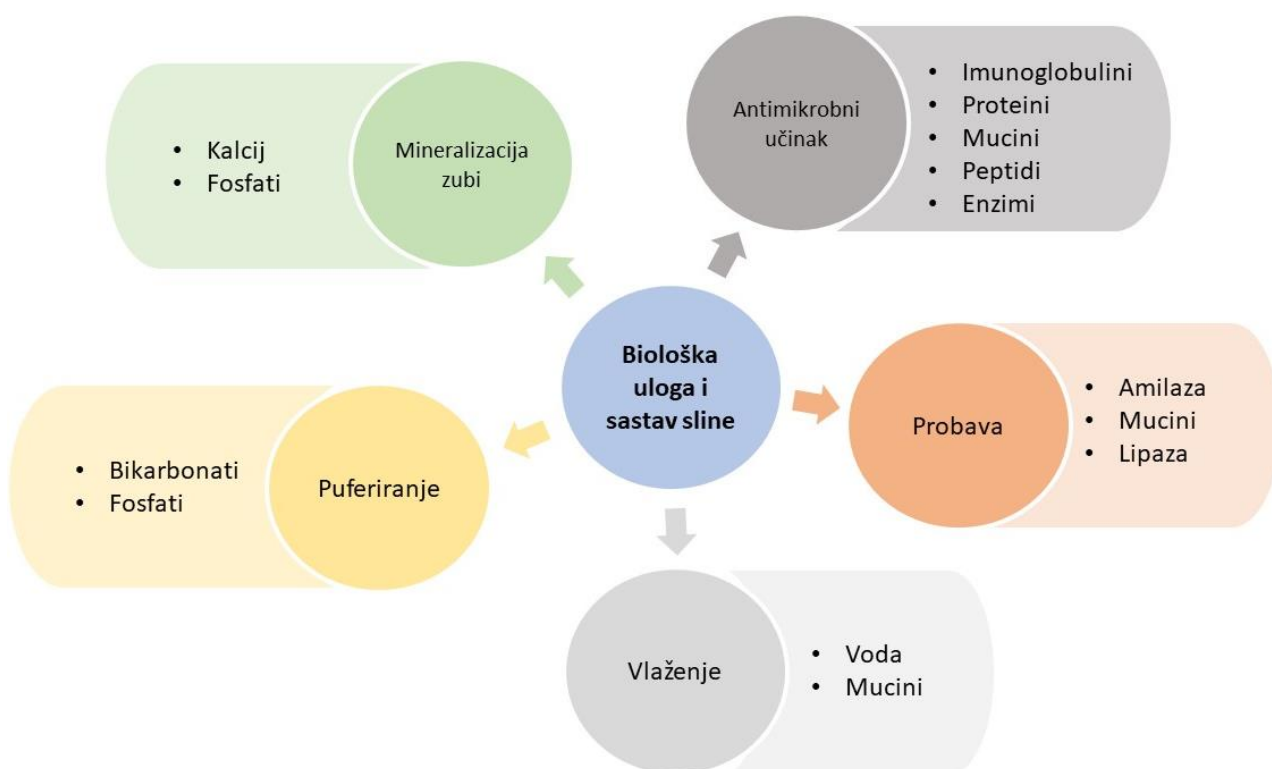
Iako su navedena oralna CPAP pomagala vrlo učinkoviti u liječenju opstruktivske apneje tijekom spavanja, mnogi pacijenti nažalost ne koriste pomagala redovno zbog nuspojava poput iritacije kože, ulceracija, nelagode (2) te pojave suhoće usta (47). Dosadašnja istraživanja o učinkovitosti terapije pomagalom CPAP na količinu i sastav sline su nedostatna, no postoji manji broj istraživanja gdje je dokazana veća suhoća usta tijekom terapije CPAP pomagalom, dok u drugim istraživanjima nije pronađena razlika u suhoći usta s obzirom na uporabu CPAP pomagala (47, 48).

1.3. Slina

Slina je prozirna muko-serozna tekućina koju žlijezde slinovnice izlučuju u usnu šupljinu. Žlijezde slinovnice mogu se podijeliti ovisno o anatomskoj veličini (velike ili male) i ovisno o sastavu sline koju izlučuju. Unutar samih žlijezda slinovnica dolazi do stvaranja tekućine koja nalikuje krvnoj plazmi. Prolaskom kroz sekretorne završne dijelove koji se sastoje od mukoznih, seroznih ili mješovitih stanica, dolazi do promjene u sastavu sline, ovisno o kojoj se žlijezdi slinovnici radi. U početku slina je izotonična, međutim prolaskom kroz izvodni sustav žlijezda slinovnica, postaje hipotonična (49). Najveća žlijezda slinovnica, doušna žlijezda, izlučuje seroznu, vodenastu slinu, dok druge dvije velike žlijezde, podjezična i podčeljusna, te male žlijezde slinovnice smještene po cijeloj sluznici usne šupljine, izlučuju mukoznu, viskoznu slinu bogatu glikoproteinima (50). Osim različitog sastava sline, žlijezde slinovnice različito i doprinose ukupnoj količini sline (engl. *whole saliva*) unutar usne šupljine, pa tako doušne žlijezde doprinose 20-25%, dok podčeljusna i podjezična doprinose 60-65% količine nestimulirane sline. Stimuliranoj slini najviše doprinosi doušna žlijezda s 50-70% ukupne sline. Kako male žlijezde slinovnice doprinose svega 10% ukupne količine sline, njihova glavna uloga je vlaženje i zaštita sluznice usne šupljine zbog mukozne sline koju izlučuju (50). Normalna ukupna količina nestimulirane sline je 0,3-0,4 ml/min, dok je stimulirana, potaknuta nekim mehaničkim, mirisnim, okusnim ili farmakološkim podražajem, 1,5-2,0 ml/min (49).

1.3.1. Biološka uloga i sastav sline

Slina je biološka tekućina važna za održavanje zdravlja i zaštite svih struktura usne šupljine. Osim toga slina također ima važnu ulogu u procesima žvakanja, gutanja, probave i artikulacije govora. Sastav sline je 99% voda, dok ostatak čine anorganske i organske molekule (49). Sve komponente sline međusobno su povezane i zajedno doprinose djelovanju sline (Slika 4) (51). Voda je ključna za održavanje hidratacije usne šupljine i očuvanje oralnih struktura. Slina doprinosi vlaženju sluznice i zubi prekrivajući te strukture zaštitnim biofilmom koji omogućuje vezanje mikroorganizama potrebnih za održavanje zdrave mikrobiološke flore usne šupljine. Osim toga, prisutnost sline omogućava glatko klizanje hrane prema jednjaku, olakšavajući proces gutanja. Ključnu ulogu u vlaženju sluznice usne šupljine imaju mucini, molekule visoke viskoznosti i jake ljepljivosti. Zbog tih svojstava mucini doprinose i učincima žvakanja, gutanja i govora. Slina također štiti sluznicu od mehaničkih, toplinskih i kemijskih iritacija (52).



Slika 4. Sastav sline i biološka uloga sline u očuvanju oralnog zdravlja. Preuzeto iz (51).

Organske molekule značajan su dio sastava sline te imaju važnu ulogu u probavi i održavanju zdravlja usne šupljine. Različite skupine proteina u slini sudjeluju u probavi, imunološkim reakcijama i percepciji okusa (53). Salivarna amilaza je jedan od enzima kojim već u ustima započinje razgradnja hrane. Veći dio ovog enzima sintetizira se u doušnim, a manji u podčeljusnim žlijezdama slinovnicama (50). U slini se nalaze i imunoglobulini, a najzastupljeniji je IgA dok se ostali imunoglobulini poput IgM i IgG pojavljuju u manjim količinama. Imunoglobulini djeluju kao antitijelo za bakterijske antigene što onemogućuje prijanjanje bakterija na oralna tkiva održavajući tako zdravu mikrobiološku floru (54).

Slinu karakterizira prisutnost elektrolita poput natrija, kalija, kalcija, klorida, magnezija, bikarbonata i fosfata. Zbog puferskog sastava, kojem doprinose bikarbonati i fosfati, slina pomaže u održavanju pH 6,0-7,5 koji je kao takav optimalan za zdravu ravnotežu mikroorganizama u usnoj šupljini, a sprječava i demineralizaciju zubne cakline do koje može doći ukoliko je pH ispod 5,5 (49, 55). Osim održavanja pH ravnoteže, elektroliti poput fosfata i kalcija sudjeluju u procesu remineralizacije zubi svojim taloženjem u zubnu caklinu te ih time održavaju zdravima (56).

1.3.2. Smanjena količine sline, utjecaj OSA-e na oralno zdravlje

Slina je biološka tekućina koja se istražuje u kliničkim studijama koja se bave oralnim zdravljem zbog relativno lakog uzorkovanja kako za istraživača tako i za ispitanika. Prikupljanje uzorka je brzo, jednostavno, neinvazivno, reproducibilno i jeftino dok sam uzorak nije zahtjevan za skladištenje (57). Dodatnim istraživanjem kvalitativnih i kvantitativnih salivarnih parametara širi se baza podataka dobivenih iz sline, a time se proširuje dijagnostika bolesti, otkriva se potencijalna interakcija, tj. povezanost različitih patoloških stanja (53).

Količina sline može se lako odrediti, subjektivnim i objektivnim metodama. Subjektivne metode mjerenja količine sline uključuju ispunjavanje upitnika o osjećaju suhoće usta (58). Objektivno mjerenje količine nestimulirane sline uključuje prikupljanje sline ispitanika u za to predviđene epruvete standardnim metodama korištenima u dosadašnjim istraživanjima (59). Postavljanjem takvih smjernica za prikupljanje sline, olakšava se reprodukcija rezultata te se smanjuje varijabilnost rezultata među istraživanjima i ispitivanim populacijama.

Hiposalivacijom se smatra smanjenjena količina nestimulirane sline u vrijednosti manjoj od 0,1 ml/min (59). Hiposlivacija, čija prevalencija u općoj populaciji iznosi 22%, može izazvati

oštećenja sluznice zbog nedostatnog vlaženja iste, pojavu halitoze, poteškoća u govoru, žvakanju i gutanju te tako time narušiti kvalitetu života (60). Hiposalivacija može nastati zbog prisutnosti sistemskih bolesti poput autoimunih bolesti, šećerne bolesti tipa 2, neuroloških poremećaja te arterijske hipertenzije. Još jedan važan faktor kada je riječ o hiposalivaciji je utjecaj određenih lijekova na smanjenje količine sline u ustima poput antidepresiva, diuretika i antihipertenziva (53).

Suhoća usta nakon buđenja, jedan je od čestih simptoma smanjene količine sline u pacijenata s OSA-om (61). Razlog tome može biti hrkanje i disanje na usta tijekom spavanja, te su oba navedena simptoma vrlo učestala u pacijenata oboljelih od OSA-e (62). Nadalje, suhoća usta može biti potaknuta prisutnošću učestalih komorbiditeta dijagnosticiranih u pacijenata s OSA-om, poput arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 (56, 63).

Dosadašnje studije pokazale su da se hiposalivacija češće javlja u pacijenata s OSA-om nego u zdravih ispitanika (58, 62), te se prevalencija suhoće usta nakon buđenja povećava proporcionalno sa stupnjem OSA-e (blaga, umjerena, teška) (61).

Osim što smanjena količina sline utječe na poteškoće u govoru, žvakanju i gutanju, može dovesti i do promjena u sastavu sline, odnosno promjena u koncentraciji salivarnih elektrolita (53). Tako se osim određivanja kvantitativnih svojstava sline, mogu odrediti i koncentracije kvalitativnih komponenti sline poput salivarnih elektrolita, proteina i ostalih molekula pomoću određenih analitičkih tehnika u posebnim laboratorijskim ustanovama.

Smanjenjem bikarbonata, koji sudjeluju u održavanju pH ravnoteže u ustima, dolazi do smanjenja pH vrijednosti, odnosno povećanja kiselosti koja je pogodna za razvoj patogenih bakterija (64). Promjene u koncentracijama kalcija, fosfata i magnezija mogu utjecati na mineralizaciju cakline zubi, ali i na formiranje i nakupljanje plaka. Kalcij i fosfati jedni su od glavnih salivarnih elektrolita koji utječu na mineralizaciju plaka te na taj način omogućuju stvaranje kamenca (65, 66). Salivarni magnezij može povećati adheziju bakterija na površinu zuba te time potaknuti stvaranje plaka, dok su povećane koncentracije salivarnog kalcija i magnezija pronađene u slučajevima kroničnog parodontitisa (67, 68).

Promjene sastava sline uzrokovane smanjenjem količine sline uzrokuju stvaranje i nakupljanje plaka, a time i stvaranje kamenca što dovodi do infekcija gingive te upalnih promjena usne šupljine (55).

1.4. Parodontitis

Gingivitis i parodontitis predstavljaju najčešće upalne promjene usne šupljine. Dok gingivitis predstavlja ireverzibilnu upalu parodontnih tkiva, parodontitis podrazumijeva ireverzibilne promjene koje rezultiraju redukcijom potpornih tkiva (69). Parodontitis je jedna od najčešćih imuno-upalnih bolesti usne šupljine koja zahvaća potporna tkiva zuba, uključujući gingivu, parodontalni ligament i alveolarnu kost (69). U težim oblicima parodontitisa, ova tkiva postupno propadaju, što dovodi do trajnog smanjenja ili gubitka funkcije žvakanja. Etiologija parodontitisa je multifaktorijalna i uključuje različite demografske i okolišne čimbenike rizika (dob, pušenje, loša oralna higijena), infektivne agense (kronična izloženost bakterijama i endotoksinima iz mikrobne biofilma na površini zuba) i genske karakteristike domaćina (genetske i epigenetske) (70, 71). Teži oblici parodontitisa jedne su od najčešćih kroničnih infektivnih bolesti u svijetu, s procijenjenom svjetskom prevalencijom od 11% (72). Parodontni klinički parametri poput razine kliničkog pričvrška (engl. *Clinical Attachment Level*, CAL), krvarenja pri sondiranju (engl. *Bleeding on probing*, BoP) i dubine sondiranja džepova (engl. *Periodontal Probing Depth*, PPD) važni su za procjenu ozbiljnosti parodontitisa (73). Za informacije o samoj težini parodontalne upale koristi se novi parametar, površina parodontne upale (engl. *Periodontal Inflamed Surface Area*, PISA) kako bi se kvantificirala količina upaljenog područja (74). Također, osim kliničke procjene, parodontna upala također se može utvrditi putem biokemijskih markera (74). Promjene u koncentracijama kalcija i fosfata u slini, kao i neravnoteža u omjeru magnezija i kalcija te promjene količine sline, mogu biti povezane s parodontitisom (75, 76). Određivanje sastava sline i količine sline može se smatrati opcijom za proširenu dijagnostiku lokalnih i sistemskih upala (74, 77, 78). Uznapredovali oblici parodontitisa uzrokuju gubitak zubi te brojni dokazi iz literature ukazuju na povezanost sistemskim stanjima i najčešćim kroničnim bolestima današnjice (79). Nedavne sistematske analize i meta-analize (80, 81) potvrdile su povezanost OSA i parodontitisa. Moguća povezanost ove dvije bolesti može biti poremećaj imunološkog sustava, budući da prekidanje kontinuiteta spavanja uslijed ponavljanih hipoksija, kao jedna od ključnih značajki OSA, negativno utječe na imunološki sustav i stoga može pridonijeti razvoju parodontne upale (82).

1.5. Salivarni parametri i parodontna upala kao ključne značajke oralnog zdravlja u pacijenata s OSA-om

Osim dijagnosticiranja i liječenja OSA-e, potrebno je uzeti u obzir i stanje oralnog zdravlja pacijenata s OSA-om. Doktori dentalne medicine imaju važnu ulogu u sveobuhvatnom pristupu liječenja pacijenata s poremećajima disanja tijekom spavanja. Uloga doktora dentalne medicine jasno je definirana i usuglašena od strane dvije strukovne organizacije: Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i Američke akademije za dentalnu medicinu spavanja (engl. *American Academy of Dental Sleep Medicine*, AADSM) (83).

Doktori dentalne medicine mogu biti dio multidisciplinarnog tima te na taj način pridonijeti terapiji pacijenata s umjerenom i blagom OSA-om pomoću izrade i primjene intraoralnih udlaga za pomicanje donje čeljusti prema naprijed (engl. *Mandibular Advancement Device*, MAD) kako bi se olakšao protok zraka kroz gornje dišne putove (84, 85). Nadalje, stomatološkim pregledom doktor dentalne medicine može, osim općeg pregleda mekih i tvrdih tkiva usne šupljine i prepoznavanja hiposalivacije kao jednog od čestih simptoma u pacijenata s OSA-om, utvrditi i neke od rizičnih čimbenika opstruktivske apneje povezanih s anatomskim obilježjima poput velikog jezika, produljene uvule, retrognatije i migrognatije (86). Prepoznavanjem potencijalnih rizika za OSA-u, doktori dentalne medicine mogu pacijente s poremećajima disanja tijekom spavanja uputiti na dodatne pretrage čime im omogućuju pravovremenu dijagnostiku i liječenje, a samim time i poboljšanje kvalitete života i općeg zdravlja (83). Uz pregled usne šupljine, doktori dentalne medicine mogu pružiti edukaciju pacijentima o važnosti održavanja oralne higijene kako bi prevenirali razvoj parodontne upale. Procjena sastava sline, količine sline i parodontalne upale može olakšati dijagnozu i praćenje napredovanja bolesti usne šupljine koje se mogu pojaviti i s vremenom pogoršati u pacijenata s OSA-om.

Pacijenti s OSA-om podložni su različitim bolestima i zdravstvenim komplikacijama koje mogu biti uzrokovane poremećajima disanja tijekom spavanja, te su skloni prekomjernoj tjelesnoj masi i pretilosti zbog nezdravih životnih i prehrambenih navika (87, 88). Pojava različitih zdravstvenih stanja, poput kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti, uzimanje lijekova i sklonost lošim životnim navikama, može utjecati na pogoršanje općeg zdravstvenog stanja u pacijenata s OSA-om što ujedno doprinosi i narušavanju oralnog zdravlja (89). Slina, kao važan faktor u očuvanju oralnog zdravlja, pridonosi kontroli mikroorganizama, održava pH ravnotežu, doprinosi očuvanju mineralizacije tvrdih zubnih tkiva te omogućava vlaženje

sluznice. Smanjena količina sline često se javlja u pacijenata s OSA-om najčešće zbog oralnog disanja i hrkanja uzrokovanog opstrukcijom gornjih dišnih putova (62). Većina istraživanja o suhoći usta u pacijenata s OSA-om temelji se na subjektivnom osjećaju suhoće koju su pacijenti procijenili ispunjavanjem upitnika (58, 61). Posljedično zbog hiposalivacije, dolazi i do promjene u sastavu sline, točnije promjene koncentracija salivarnih elektrolita (53), jednog od ključnih elemenata u definiranju funkcije i uloge sline, što na posljeticu može dovesti do pojave plaka, karijesa te upale i infekcije sluznice i gingive (55). Unatoč važnosti ovih promjena, dosadašnja istraživanja nisu obuhvatila mjerenje elektrolitskog sastava sline u pacijenata s OSA-om.

Hiposalivacija u kombinaciji loših životnih navika i popratnih komorbiditeta u pacijenata s OSA-om doprinosi razvoju lošeg oralnog zdravlja, a time i mogućnosti razvoja parodontne upale (90). Procjena objektivne količine i sastava sline, stupnja i raširenosti parodontne upale te njihove međusobne povezanosti mogla bi imati značajnu ulogu u praćenju oralnog zdravlja oboljelih od OSA-e koje se može povezati s većim stupnjem OSA-e.

Slijedom navedenog, naše istraživanje temelji se na objektivnom ispitivanju količine sline i koncentracija salivarnih elektrolita, kao i procjeni parodontne upale, u pacijenata s različitim stupnjem OSA-e. Nadalje, cilj nam je bio istražiti promjene salivarnih parametara u pacijenata s teškom OSA-om nakon šestomjesečnog korištenja CPAP pomagala koji može imati utjecaj na količinu i sastav sline. Dosadašnja istraživanja o učincima OSA-e na oralno zdravlje nisu dala dovoljno dokaza o važnosti objektivne promjene količine i sastava sline koja može imati važnu ulogu u oralnom zdravlju. Stoga je važno doprinijeti razumijevanju tog međudnosa kako bi se unaprijedila dentalna skrb za pacijente s poremećajima disanja tijekom spavanja.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Ovo istraživanje uključuje subjektivno i objektivno mjerenje suhoće usta na osnovu skupljenih uzoraka sline u pacijenata s različitim stupnjem OSA-e. Osim količine sline, istraživanje će uključivati i ispitivanje promjena salivarnih elektrolita i pH sline u pacijenata s OSA-om, te procjenu veličine upale prisutne na potpornim parodontnim tkivima, odnosno izračun PISA vrijednosti. Nadalje u ovom istraživanju će se u pacijenata kojima je nakon dijagnostičke pretrage cjelonoćne polisomnografije i/ili cjelonoćne poligrafije, postavljena dijagnoza teškog stupnja OSA-e preporučiti liječenje s pomoću pomagala CPAP. Pacijentima će se nakon šest mjeseci liječenja ponoviti mjerenje količine i elektrolitskog sastava sline s ciljem procjene učinkovitosti liječenja pomagalom CPAP na kvalitativne i kvantitativne salivarne parametre.

U skladu s navedenom problematikom istraživanja ciljevi istraživanja su:

1. ispitati promjene u objektivno izmjerenoj količini i sastavu sline u pacijenata s OSA-om s obzirom na stupanj bolesti,
2. ispitati promjene elektrolitskog sastava sline u pacijenata s hiposalivacijom,
3. ispitati utjecaj CPAP pomagala nakon šestomjesečnog korištenja na promjene sastava i količine sline u pacijenata s teškim stupnjem OSA-e,
4. procijeniti parodontnu upalu tkiva u pacijenata s OSA-om te procijeniti povezanost salivarnih parametara s kvantificiranom veličinom upale prisutnoj na potpornim parodontnim tkivima.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Pacijenti s OSA-om imaju objektivno izmjerenu manju količinu sline (hiposalivacija) u odnosu na zdrave kontrole.
2. Stupanj hiposalivacije biti će veći što je stupanj OSA-e veći.
3. Hiposalivacija će dovesti do smanjenih salivarnih koncentracija kalcija, fosfata i magnezija te salivarnog kortizola u slini i smanjenja pH vrijednosti sline.
4. Posljedično će zbog hiposalivacije i promjena u sastavu sline doći do nakupljanja plaka, infekcije gingive te upalne promjene usne šupljine koje će biti više izražene ukoliko je i stupanj hiposalivacije veći.
5. Liječenja teške OSA s pomoću pomagala CPAP dovest će do objektivnog smanjenja suhoće usta i promjene u elektrolitskom sastavu sline i pH vrijednosti.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Vrsta ovog istraživanja prema specifičnom ustroju je prospektivna kohorta. Istraživanje se odvijalo tijekom vremenskog razdoblja od studenog 2018. do listopada 2019. godine u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split. Na sudjelovanje u istraživanju pozvani su svi pacijenti koji su obavili cjelonoćnu polisomnografiju i/ili poligrafiju. Pacijenti, koji su pristali sudjelovati u istraživanju (N=209) potpisali su obrazac informiranog pristanka za korištenje osobnih podataka prilikom pristupa anketi te su dobili pisane informacije o studiji.

U istraživanje su pozvani svi pacijenti stariji od 18 godina koji su dobrovoljno pristali na sudjelovanje, te su obavili cjelonoćnu polisomnografiju (PSG, N=51) ili poligrafiju (PG, N=154) te nisu konzumirali hranu i/ili piće dva sata prije uzimanja uzorka sline. Nadalje, pacijenti mlađi od 18 godina i oni koji su konzumirali hranu i/ili piće dva sata prije uzimanja uzorka isključeni su iz istraživanja (N=4) (Slika 5). Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003–08/14-03/0001, Broj: 2181–198-03-04-14-0027) te je provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

3.2. Procjena spavanja

Svi pacijenti koji su pristali sudjelovati u istraživanju obavili su cjelonoćnu polisomnografiju (Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) ili cjelonoćnu poligrafiju (Alice NightOne, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska; SOMNOcheck2, Weinmann, Njemačka) u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split. Svi podaci su pohranjeni na računalo, ručno ocijenjeni i ocijenjeni prema objavljenim smjernicama AASM-a i Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Society for Sleep Medicine*, ESRS) od strane ovlaštenog liječnika i tehničara za medicinu spavanja (2, 26). Prema nalazima polisomnografije/poligrafije, pacijentima je izmjeren AHI na temelju kojeg su podijeljeni u skupine: pacijenti kojima nije dijagnosticirana OSA (AHI<5; N=17), pacijenti s blagom do umjerenom OSA-om (AHI 5- 29,9; N=109) i pacijenti s teškom OSA-om (AHI≥30; N=79). Nakon obavljene cjelonoćne polisomnografije i/ili poligrafije, pacijenti su dalje upućeni na sakupljanje uzoraka sline i procjenu parodontološkog statusa. Pacijentima kojima je postavljena dijagnoza teškog stupnja OSA-e, preporučilo se liječenje s pomoću CPAP pomagala.

Nakon šestomjesečnog korištenja CPAP-a, pacijentima se ponovno uzeo uzorak sline kako bi se ispitao utjecaj CPAP-a na promjene sastava i količine sline u pacijenata s teškom OSA-om.

3.3. Upitnici

Svi pacijenti ispunili su upitnike o demografskim podacima i oralnoj higijeni (Privitak 1). Podaci o lijekovima (antidepresivi, diuretici, antihipertenzivi, sedativi, bronhodilatatori, analgetici, antihistaminici, antikonvulzivi, antiparkinsonici, antikolinergici, retinoidi, mišićni relaksansi i dekongestivi) i popratnim bolestima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije pacijenata. Upitnik je sadržavao pitanja o demografskim podacima i subjektivnom osjećaju suhoće usta nakon buđenja s odgovorima na Likert ljestvici (nikad, rijetko, ponekad, često, uvijek), kao i dodatnih 5 pitanja vezanih za subjektivnu procjenu suhoće usta tijekom dana. Svi upitnici, zajedno s pitanjima o oralnoj higijeni, već su korišteni u istraživanju Šutej i suradnika (91).

3.4. Prikupljanje uzoraka sline, protok i pH sline

Prema već opisanoj metodi prikupljanja nestimulirane sline u istraživanju Navazesh i suradnika (59), uzorci sline prikupljali su se u jutarnjem periodu od 9 do 12 sati od pacijenata koji bi taj dan bili naručeni za pregled u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split. Pacijenti nisu smjeli konzumirati hranu i/ili piće dva sata prije uzimanja uzorka. Prije samog početka prikupljanja sline, pacijentima je preporučeno da isperu usta vodom i sjede mirno 1 minutu, zatim da progutaju kako bi ispraznili usta od sline. Sljedećih 15 minuta, pacijenti su prikupljali slinu u za to predviđene i prethodno izvagane epruvete (59). Odmah nakon prikupljanja izmjerila se pH vrijednost sline pomoću PICCOLO Plus pH tester s $\pm 0,01$ točnosti i zamjenjivom HI1295 16-cm (6,3") elektrodom sa senzorom temperature (Hanna Instruments HI98113/Spectrum 240-73492, Smithfield, RI, Sjedinjene Američke Države). Nadalje, prikupljeni uzorci sline izvagani su analitičkom vagom (KERN ALJ 220-4M). Težina prethodno izvaganih praznih epruveta oduzeta je od ukupne težine epruvete i sline kako bi se izračunala samo masa prikupljene sline izmjerene u g/min, a smatra se jednakom mL/min. Nedovoljna količina nestimulirane sline, odnosno hiposalivacija, smatra se količina manja od 0,1 ml/min (59). Ukoliko je količina sline u vrijednostima od 0,1 do 0,2 ml/min, onda je smanjena, dok se količine od 0,3 ml/min mogu smatrati normalnima (49). Svi uzorci sline zamrznuli su se na $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ i skladištili do biokemijske analize.

3.5. Biokemijska analiza uzoraka sline

Koncentracija salivarnih elektrolita i salivarnog kortizola odredila se iz uzoraka sline. Koncentracije salivarnog kalcija, fosfata i magnezija mjerile su se na Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb aparatom Agilent 7500 cx (Agilent Technologies, Waldbronn, Njemačka) i spektrometrijom mase s induktivno spregnutom plazmom (ICP–MS). Uzorci sline, odnosno 400 µl sline, digestirali su se s dušičnom kiselinom (2 ml 65% HNO₃ i 1 mL H₂O) korištenjem visokotlačne mikrovalne digestije (UltraCLAVE, Milestone, Italija). Nakon hlađenja, uzorci su se razrijedili s 1% (v/v) HNO₃ do ukupnog volumena od 15 ml, a kalcij, magnezij i fosfati analizirali su se ICP–MS-om. Sve standardne otopine pripravljene su iz 1-g/L PlasmaCAL standarda (SCP Science, Kanada). Seronorm® TraceElements Serum Control Level I i Level II (Sero AS, Billingstad, Norveška) koristili su se za kontrolu točnosti mjerenja.

Slobodni kortizol u slini mjerio se pomoću komercijalno dostupnog enzimskog imunološkog testa (ELISA) kojeg proizvodi Demeditec Diagnostics GmbH, Kiel, Njemačka. Slobodni kortizol iz testiranog uzorka sline vezao se s konjugatom kortizol-enzim na poliklonsko protutijelo na prethodno obloženoj mikrotitarskoj jažici. Dodatak supstrata uzrokovao je razvoj boje, koji se izmjerio spektrofotometrijski na 450 nm i obrnuto je proporcionalan koncentraciji slobodnog kortizola u uzorku sline.

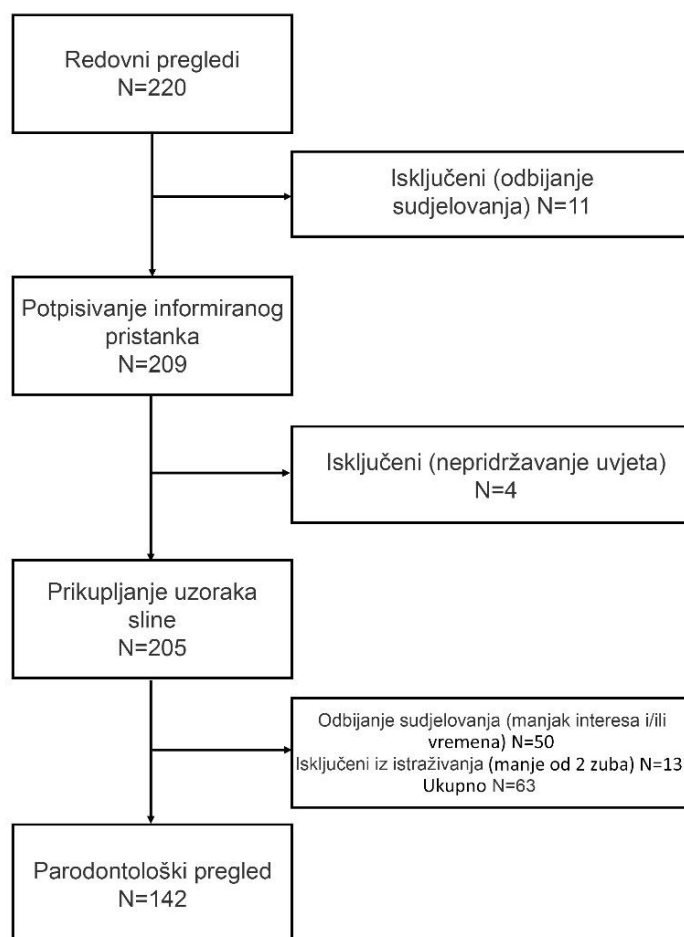
3.6. Parodontološki status

Nakon prikupljanja uzoraka sline, pacijentima je specijalist parodontologije odredio parodontološki status. Od 205 pacijenata, 63 pacijenta su bila isključena iz ovog dijela istraživanja: oni koji su bili bezubi ili su imali manje od dva zuba (N=13) te oni koji su odbili sudjelovati u istraživanju zbog nedostatka vremena/interesa (N=50). Parodontološki parametri koji su se mjerili su gingivalna recesija (GR) i dubina parodontnih džepova čiji je zbroj izračunat kao klinički gubitak pričvrstka, a mjereno je i krvarenje pri sondiranju. Navedeni parodontološki parametri mjereni su u već prethodnim studijama za procjenu i dijagnozu parodontitisa (79, 92). Na temelju dobivenog kliničkog gubitka pričvrstka i krvarenja pri sondiranju, PISA se izračunala preko online kalkulatora dostupnog na www.parsprototo.info kao što je opisano u istraživanju Križan i suradnika (93).

3.7. Salivarni parametri nakon korištenja CPAP pomagala

Nakon šestomjesečnog korištenja CPAP pomagala, pacijenti s dijagnosticiranom teškom apnejom pozvani su na daljnje sudjelovanje u istraživanju. Od ukupno 79 pacijenata, 63 pacijenta odbila su sudjelovati u daljnjem istraživanju zbog nedostatka vremena/interesa. Pacijentima koji su pristali na daljnje istraživanje (N=16), uzeo se ponovno uzorak sline po već prethodno opisanoj metodi. Izmjerena je količina sline te salivarni pH. Pacijenti su ispunili i upitnik o subjektivnom osjećaju suhoće usta nakon buđenja.

Biokemijskom analizom na Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb, odredile su se koncentracije salivarnog kalcija, fosfata, magnezija i kortizola već prethodno opisanim metodama.



Slika 5. Dijagram tijeka istraživanja. Ponovljeno je prikupljanje uzoraka sline u 16 od 79 pacijenata s teškom OSA-om nakon šestomjesečnog korištenja CPAP pomagala.

3.8. Statistička analiza podataka

Analiza podataka provedena je u programima SPSS (SPSS 14.0 Student Version for Windows) i MS Excel ((Microsoft Corporation, 2018, Microsoft Excel). Podaci su testirani na normalnost pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa ili Shapiro-Wilkovog testa normalnosti. Veličina uzorka izračunata je nakon analize u MedCalcu (MedCalc za Windows, verzija 19.1.2.) na temelju korelacijskog koeficijenta srednje vrijednosti AHI i protoka sline ($r = -0,273$) procijenjenog u pilot uzorku od 23 pacijenta, od kojih je 16 imalo dijagnozu OSA (blaga do teška), a 7 nije imalo OSA. Konačni izračun veličine uzorka bio je 136.

Podaci su prikazani kao medijani s interkvartilnim rasponima za kontinuirane varijable. Kategorijske varijable iskazane su kao učestalosti i postotci za svaku ispitanu kategoriju. Sve prijavljene razlike procijenjene su korištenjem odgovarajućeg testa statističke značajnosti. Kada su provedene više od dvije usporedbe, koristio se neparametrijski Kruskal-Wallisov test za grupne razlike, nakon čega je slijedio Mann-Whitneyev test za procjenu specifičnih razlika između skupina. Kategorijski podaci prijavljeni kao učestalosti (postoci) uspoređeni su s hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom, ovisno o varijabli. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Demografske značajke, subjektivni osjećaj suhoće usta i oralna higijena

U istraživanje je uključeno 205 pacijenata od čega 135 (65%) muškaraca i 70 (33%) žena. Demografske karakteristike pacijenata, rezultati upitnika o subjektivnom osjećaju suhoće usta i oralnoj higijeni prikazani su u tablici 1. Od 205 pacijenata koji su uključeni u istraživanje, prema rezultatima cjelonoćne polisomnografije i poligrafije, njih 17 nije imalo dijagnosticiranu OSA-u ($AHI < 5$), dok je njih 109 imalo dijagnosticiranu blagu do umjerenu OSA-u, a 79 (77,2% muškaraca, 22,8% žena) tešku OSA-u ($AHI \geq 30$) (Tablica 1). Medijan životne dobi pacijenata bez OSA-e iznosio je 37 godina, a prosječni indeks tjelesne mase iznosio je $25,1 \text{ kg/m}^2$. Nadalje, pacijenti s blagom do umjerenom apnejom imali su medijan životne dobi od 58 godina, a indeks tjelesne mase bio je $28,7 \text{ kg/m}^2$, dok je među pacijentima s dijagnosticiranom teškom OSA-om medijan životne dobi iznosio 61 godinu, a indeks tjelesne mase $31,4 \text{ kg/m}^2$ (Tablica 1).

Pacijenti s dijagnosticiranom teškom OSA-om bili su stariji ($p < 0,001$) i imali su indeks tjelesne mase veći ($p < 0,001$) od pacijenata drugih skupina. S obzirom na učestalost popratnih komorbiditeta, arterijsku hipertenziju imalo je 17,6% pacijenata bez OSA-e, 57,8% pacijenata s dijagnosticiranom blagom do umjerenom OSA-om te 63,3% pacijenata s teškom OSA-om ($p = 0,002$). S druge strane, učestalost šećerne bolesti tipa 2 nije statistički značajna između skupina (5,9% pacijenata bez OSA-e, 12,8% pacijenata s blagom do umjerenom OSA, te 21,5% pacijenata s teškom OSA-om; $p = 0,139$) (Tablica 1). Sukladno rezultatima o arterijskoj hipertenziji, učestalost korištenja antihipertenziva bila je statistički značajno različita između skupina u odnosu na stupanj OSA-e ($p = 0,010$) (Tablica 2).

Iako rezultati subjektivnog osjećaja suhoće nakon buđenja ($p = 0,233$) i tijekom dana ($p = 0,961$) nisu bili značajno različiti, pacijenti s dijagnosticiranom blagom do umjerenom OSA-om prijavili su češće poteškoće u gutanju suhe hrane ($p < 0,005$) (Tablica 1).

Pacijenti bez OSA-e i oni s blagom do umjerenom OSA-om češće su odlazili na preglede u doktora dentalne medicine tijekom godine ($p = 0,020$) te su češće koristili zubni konac i vodice za ispiranje usta u svojoj svakodnevnoj rutini oralne higijene nego pacijenti s teškom OSA-om (Tablica 1).

Tablica 1. Demografske karakteristike pacijenata i baza podataka prikupljena upitnicima.

		Pacijenti bez OSA-e N=17	Blaga do umjerena OSA N=109	Teška OSA N=79	p
Dob (godine)		37 (31-51) ¹	58 (50-67) ²	61 (51-68) ²	<0,001
ITM (kg/m²)		25,1 (23,5-27,5) ¹	28,7 (25,6-31,9) ¹	31,4 (28,35-35,5) ¹	<0,001
AHI (događaj/h)		1,3 (1-3,4) ¹	11,9 (8-17) ¹	40 (33-58,7) ¹	<0,001
Spol	Muškarac	6 (35,3)	68 (62,4)	61 (77,2)	0,002
	Žena	11 (64,7)	41 (37,6)	18 (22,8)	
Arterijska hipertenzija	Da	3 (17,6)	63 (57,8)	50 (63,3)	0,002
	Ne	14 (82,4)	46 (42,2)	29 (36,7)	
Šećerna bolest tipa II	Da	1 (5,9)	14 (12,8)	17 (21,5)	0,139
	Ne	16 (94,1)	95 (87,2)	62 (78,5)	
Pušenje	Da	4 (23,5)	30 (27,5)	14 (17,7)	0,293
	Ne	13 (76,5)	79 (72,5)	65 (82,3)	
Suhoća usta nakon buđenja	Nikad	3 (17,6)	16 (14,7)	7 (8,9)	0,233
	Rijetko	4 (23,5)	22 (20,2)	11 (13,9)	
	Ponekad	4 (23,5)	29 (26,6)	15 (19,0)	
	Često	5 (29,4)	22 (20,2)	29 (36,7)	
	Uvijek	1 (5,9)	20 (18,3)	17 (21,5)	
Čest osjećaj suhoće usta?	Da	7 (41,2)	41 (37,6)	30 (38)	0,961
	Ne	10 (58,8)	68 (62,4)	49 (62)	
Suha usta tijekom jela?	Da	0 (0)	3 (2,8)	1 (1,3)	0,638
	Ne	17 (100)	106 (97,2)	78 (98,7)	
Poteškoće u gutanju suhe hrane	Da	1 (5,9)	39 (35,8)	15 (19)	0,005
	Ne	16 (94,1)	70 (64,2)	64 (81)	
Stalna potreba za pićem tijekom jela	Da	3 (17,6)	22 (20,2)	13 (16,5)	0,806
	Ne	14 (82,4)	87 (79,8)	66 (83,5)	
Imate li dovoljno sline u ustima	Da	16 (94,1)	97 (89)	72 (92,3)	0,654
	Ne	1 (5,9)	12 (11)	6 (7,7)	
Posjet stomatologu (godišnje)	Nikad	1 (5,9)	15 (13,8)	23 (29,1)	0,020
	Manje od 1 godišnje	1 (5,9)	21 (19,3)	11 (13,9)	
	Jednom godišnje	15 (88,2)	73 (67)	45 (57)	
Pranje zubi (dnevno)	Nikad	0 (0)	8 (7,3)	9 (11,4)	0,051
	Jednom	2 (11,8)	30 (27,5)	26 (32,9)	
	Dvaput	11 (64,7)	65 (59,6)	39 (49,4)	
	Više od 2	4 (23,5)	6 (5,5)	5 (6,3)	
Zubna pasta s fluorom?	Da	15(88,2)	102 (94,4)	71 (91)	0,524
	Ne	2 (11,8)	6 (5,6)	7 (9)	
Zubni konac	Redovito	2 (11,8)	15 (13,8)	1 (1,3)	0,004
	Ponekad	6 (35,3)	29 (26,6)	13 (16,5)	
	Ne	9 (52,9)	65 (59,6)	65 (82,3)	
Vodice za ispiranje (antiseptici)	Da	10 (58,8)	32 (29,4)	13 (16,5)	0,001
	Ne	7 (41,2)	77 (70,6)	66 (83,5)	

Podaci su prikazani kao medijani s interkvartilnim rasponima. Za usporedbu između skupina korišten je Kruskal–Wallis test. Kategorijski podaci su prikazani kao frekvencije (postoci). Za usporedbu između grupa korišten je χ^2 test ili Fisherov točan test.

¹Post hoc razlika u odnosu na obje druge grupe prema Mann–Whitney U testu p<0,05.

²Post hoc razlika samo u odnosu na grupu bez OSA prema Mann–Whitney U testu p<0,05.

ITM- indeks tjelesne mase

AHI- apneja- hipopneja indeks

Tablica 2. Učestalost korištenja lijekova prema AHI vrijednosti.

	Pacijenti bez OSA-e N=17	Blaga do umjerena OSA N=109	Teška OSA N=79	p
Antidepresivi	1 (5,9)	6 (5,5)	1 (1,3)	0,310
Diuretici	0 (0)	5 (4,6)	1 (1,3)	0,316
Antihipertenzivi	3 (17,6)	61 (56)	44 (56,4)	0,010
Sedativi	0 (0)	6 (5,5)	3 (3,8)	0,562
Bronhodilatatori	0 (0)	2 (1,8)	1 (1,3)	0,830
Analgetici	1 (5,9)	9 (8,3)	5 (6,4)	0,867
Antihistaminici	1 (5,9)	4 (3,7)	0 (0)	0,176
Antikonvulzivi	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0,645
Antiparkinsonici	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0,645
Ostalo	8 (47,1)	55 (50,5)	41 (52,6)	0,907

Kategorijski podaci prikazani su kao frekvencije (postoci). Za usporedbu između skupina korišteni su hi-kvadrat testovi.

4.2. Salivarni parametri i parodontna upala prema AHI vrijednosti

Količina nestimulirane sline, salivarni pH, koncentracije salivarnog kalcija, fosfata i magnezija te omjeri navedenih salivarnih elektrolita nisu pokazali statistički značajnu razliku između skupina. Međutim, koncentracija salivarnog kortizola bila je veća u pacijenata bez OSA-e nego u pacijenata kojima je dijagnosticirana OSA (Tablica 3).

U daljnjem istraživanju procjene parodontološkog statusa, pacijenti s teškom OSA-om imali su manje zubi ($p=0,019$) i više plaka ($p<0,001$) od pacijenata bez OSA-e, ali nije pronađena statistički značajna razlika u vrijednostima BoP-a, CAL-a ni PISA-e između skupina (Tablica 3). Naime, povećana količina plaka korelirala je s većom AHI vrijednosti ($r=0,26$; $p=0,003$) (Tablica 4). U pogledu procjene salivarnih parametara, povećana koncentracija salivarnog kalcija korelirala je s prosječnim ukupnim CAL-om (Tablica 5).

Tablica 3. Salivarni parametri i parodontološki status prema AHI vrijednosti.

	Pacijenti bez OSA-e N=17	Blaga do umjerena OSA N=109	Teška OSA N=79	p	
<i>Salivarni parametri</i>					
Količina sline (ml/min)	0,244 (0,15-0,39)	0,23 (0,15-0,36)	0,22 (0,14-0,41)	0,918	
Salivarni pH	6,58 (6,47-6,74)	6,59 (6,36-6,84)	6,64 (6,33-7)	0,286	
Salivarni kalcij (mmol/L)	0,61 (0,47-0,8)	0,51 (0,38-0,69)	0,52 (0,39-0,69)	0,590	
Salivarni fosfati (mmol/L)	6,39 (4,31-8,24)	6,19 (5,04-7,49)	6,43 (4,64-8,85)	0,801	
Salivarni magnezij (mmol/L)	0,2 (0,15-0,31)	0,19 (0,14-0,27)	0,19 (0,14-0,27)	0,874	
Omjer kalcija i magnezija	2,67 (2,15-3,03)	2,59 (1,95-3,8)	2,62 (1,88-4,12)	0,991	
Omjer kalcija i fosfata	0,09 (0,08-0,11)	0,09 (0,06-0,12)	0,08 (0,06-0,12)	0,842	
Omjer magnezija i fosfata	0,03 (0,03-0,04)	0,03(0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,04)	0,678	
Salivarni kortizol (ng/ml)	6,25 (5,156-8,13) ¹	4,64 (3,032-5,75) ²	4,57 (3,11-6,06) ²	0,011	
<i>Parodontološki status</i>					
	N=11	N=87	N=59		
Broj zubi	28 (25,5-28) ¹	23 (17-27) ²	22 (15,5-25,5) ²	0,019	
Plak (%)	38 (29,5-51) ¹	59 (46-78) ¹	73 (59,3-94) ¹	0,001	
BoP (%)	20 (6-45)	21 (10-32)	20 (12,3-36)	0,957	
CAL (mm)	2,3 (2-2,7)	2,6 (2,2-3)	2,7 (2,1-3,4)	0,175	
PISA vrijednost (mm ²)	173,7 (67,1-546,4)	218,3 (89,5-368,8)	179,7 (86,65-344,94)	0,953	
Stadij parodontitisa	Nema parodontitisa	3 (27,3)	7 (9,1)	7 (13)	0,095
	Parodontitis stadij 1 i 2	6 (54,5)	33 (42,9)	20 (37)	
	Parodontitis stadij 3 i 4	2 (18,2)	37 (48,1)	27 (50)	

Podaci prikazani su kao medijani s interkvartilnim rasponima. Za usporedbu između skupina korišten je Kruskal–Wallis test.

¹Post hoc razlika u odnosu na obje druge grupe prema Mann–Whitney U testu p<0,05.

²Post hoc razlika samo u odnosu na grupu bez OSA prema Mann–Whitney U testu p<0,05.

BoP- krvarenje pri sondiranju (engl. *Bleeding on Probing*)

CAL- klinički gubitak pričvrška (engl. *Clinical attachment level*)

PISA- površina parodontne upale (engl. *Periodontal inflamed surface area*)

Tablica 4. Korelacija salivarnih i parodontoloških parametara s AHI vrijednosti.

	Ukupno	
	N=142	
	r	p
Količina sline	0,05	0,532
Salivarni pH	0,08	0,353
Salivarni kalcij	0,01	0,932
Salivarni fosfati	-0,07	0,417
Salivarni magnezij	0,07	0,44
Omjer kalcija i magnezija	-0,07	0,412
Omjer kalcija i fosfata	0,02	0,782
Omjer magnezija i fosfata	0,11	0,212
Salivarni kortizol	-0,01	0,922
Plak	0,26	0,003
BoP	0,06	0,487
CAL	0,13	0,132

Za usporedbu parametara korišten je Pearsonov korelacijski koeficijent.

r- korelacijski koeficijent

BoP- krvarenje pri sondiranju (engl. *Bleeding on Probing*)

CAL- klinički gubitak pričvrška (engl. *Clinical Attachment Level*)

Tablica 5. Korelacija salivarnih i parodontoloških parametara s prosječnim ukupnim kliničkim gubitkom pričvrstka.

	Ukupno		Blaga i umjerena OSA		Teška OSA	
	N=142		N=83		N=59	
	r	p	r	p	r	p
AHI	0,13	0,132	0,1	0,368	0,17	0,228
Količina sline	-0,01	0,908	0,05	0,678	-0,06	0,654
Salivarni pH	-0,14	0,112	-0,17	0,148	-0,12	0,399
Salivarni kalcij	0,18	0,040	0,21	0,076	0,16	0,259
Salivarni fosfati	0,13	0,162	0,03	0,777	0,23	0,099
Salivarni magnezij	0,14	0,127	0,05	0,651	0,25	0,08
Omjer kalcija i magnezija	-0,03	0,758	0,12	0,303	-0,2	0,164
Omjer kalcija i fosfata	0,05	0,567	0,18	0,117	-0,11	0,444
Omjer magnezija i fosfata	0,04	0,643	0,06	0,633	0,03	0,852
Salivarni kortizol	0,03	0,766	0,02	0,864	0,02	0,873
Plak	0,47	<0,001	0,5	<0,001	0,4	0,003
BoP	0,3	0,001	0,31	0,006	0,27	0,044

Za usporedbu parametara korišten je Pearsonov korelacijski koeficijent.

r- korelacijski koeficijent

BoP- krvarenje pri sondiranju (engl. *Bleeding on Probing*)

4.3. Salivarni parametri i parodontna upala prema količini nestimulirane sline

S obzirom na količinu nestimulirane sline, pacijenti s OSA-om podijeljeni su u sljedeće skupine: hiposalivacija (količina sline manja od 0,1 ml/min, N=25), smanjena količina sline (0,1–0,3 ml/min, N=97) i normalna količina sline (količina sline >0.3 ml/min, N=66) (Tablica 6).

Nije bilo statistički značajne razlike u spolu, godinama i indeksu tjelesne mase između skupina (Tablica 6). Međutim, pacijenti s hiposalivacijom i pacijenti sa smanjenom količinom sline imali su značajno smanjen pH ($p < 0,001$) te povećane koncentracije salivarnog kalcija ($p < 0,001$), salivarnog fosfata ($p < 0,001$) i salivarnog kortizola ($p = 0,003$) u odnosu na pacijente s normalnom količinom nestimulirane sline (Tablica 6).

U pogledu parodontološkog statusa, nije bilo statistički značajne razlike u broju zubi, razini plaka te vrijednostima BoP-a između skupina. Iako su pacijenti s hiposalivacijom imali veću PISA vrijednost nego pacijenti sa smanjenom i normalnom količinom sline, između skupina nije bilo statistički značajne razlike (Tablica 6).

Tablica 6. Salivarni parametri i parodontna upala prema količini nestimulirane sline u pacijenata s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja.

	Hiposalivacija (količina sline manja od 0,1 ml/min) N= 25	Smanjena količina sline (0,1-0,3 ml/min) N=97	Normalna količina sline (količina sline veća od 0,3 ml/min) N=66	p
Dob (godine)	61 (53-70)	60 (52-68)	58,5 (49-66,75)	0,487
Spol				
Muškarci	14 (56%)	69 (71,1%)	52 (78,8%)	0,095
Žene	11 (44%)	28 (28,9%)	14 (21,2%)	
ITM (kg/m²)	31,6 (27,1-36,8)	29,7 (26,2-32,9)	30,1 (27,82-32,92)	0,283
AHI (dogadaj/h)	26,8 (10,9-46,8)	20,1 (11-34,9)	19,5 (10,52-36,5)	0,672
<i>Salivarni parametri</i>				
Salivarni pH	6,36 (6,06-6,78) ³	6,53 (6,3-6,76) ³	6,89 (6,62-7,16) ^{1,2}	<0,001
Salivarni kalcij (mmol/L)	0,67 (0,47-0,94) ³	0,56 (0,41-0,71) ³	0,42 (0,34-0,57) ^{1,2}	<0,001
Salivarni fosfati (mmol/L)	8,38 (4,91-11,27) ³	6,93 (5,48-8,77) ³	5,35 (4,46-6,43) ^{1,2}	<0,001
Salivarni magnezij (mmol/L)	0,42 (0,34-0,6) ^{2,3}	0,2 (0,16-0,25) ^{1,3}	0,15 (0,1-0,19) ^{1,2}	<0,001
Omjer kalcija i magnezija	1,8 (1,35-2,48) ^{2,3}	2,65 (1,92-3,78) ¹	3 (2,15-4,67) ¹	<0,001
Omjer kalcija i fosfata	0,09 (0,06-0,12)	0,09 (0,06-0,12)	0,09 (0,06-0,12)	0,842
Omjer magnezija i fosfata	0,05 (0,03-0,06) ^{2,3}	0,03 (0,02-0,04) ¹	0,03 (0,02-0,03) ¹	<0,001
Salivarni kortizol (ng/mL)	5,44 (4,59-6,58) ³	5,02 (3,59-6,13) ³	3,88 (1,7-5,56) ^{1,2}	0,003
<i>Parodontološki status</i>				
	N=17	N=75	N=50	
Broj zubi	20 (16-24)	21 (16-27)	24 (18-27)	0,269
Plak (%)	59 (52-100)	63 (49,5-80,5)	67 (53,5-80,5)	0,894
BoP (%)	27 (14-29)	22 (12,5-37)	17 (7,5-28,5)	0,234
CAL (mm)	2,5 (2,3-3)	2,7 (2,3-3)	2,6 (1,95-3,05)	0,573
PISA (mm²)	240,2 (111,1-349,8)	238,29 (94,22-373,1)	147,6 (74,6-331,4)	0,245

Podaci su prikazani kao medijani s interkvartilnim rasponima. Za usporedbu između skupina korišten je Kruskal–Wallis test.

¹Post hoc razlika značajna za <0,1 po grupi prema Mann–Whitney U testu.

²Post hoc razlika značajna za 0,1-0,3 po grupi prema Mann–Whitney U testu.

³Post hoc razlika značajna za >0,3 po grupi prema Mann–Whitney U testu.

ITM- indeks tjelesne mase

BoP- krvarenje pri sondiranju (engl. *Bleeding on Probing*)

CAL- gubitak kliničkog pričvrstka (engl. *Clinical attachment level*)

PISA- površina parodontne upale (engl. *Periodontal inflammation surface area*)

Linearna regresijska analiza pokazala je povezanost između veće količine sline i parametara: muški spol ($\beta = -0,154$, $p=0,016$), smanjena koncentracija salivarnog kalcija ($\beta = -0,215$, $p=0,027$), smanjena koncentracija salivarnog kortizola ($\beta = -0,176$, $p=0,008$) te povećan omjer kalcija i magnezija ($\beta = 0,329$, $p=0,001$) (Tablica 7). Nakon provedene multivarijabilne regresijske analize u pacijenata kojima je procijenjen parodontološki status ($N=142$), značajni pokazatelji za količinu sline bili su muški spol te koncentracija salivarnog fosfata, što ukazuje na smanjenu koncentraciju fosfata pri većoj količini sline (Tablica 8).

Tablica 7. Linearna regresija prema količini nestimulirane sline u pacijenata kojima je uzet uzorak sline ($N=205$).

	B	SE	β	t	p	R²	p
AHI	0,001	0,009	0,007	0,104	0,917		
Dob	-0,020	0,014	-0,096	-1,405	0,162		
Spol (Muškarci=0)	-0,886	0,363	-0,154	-2,442	0,016		
ITM	0,016	0,035	0,034	0,472	0,638		
Salivarni kalcij	-1,833	0,820	-0,215	-2,236	0,027		
Salivarni fosfati	-0,145	0,091	-0,155	-1,586	0,115	33%	<0,001
Salivarni magnezij	-3,238	2,972	-0,143	-1,089	0,278		
Omjer kalcija i magnezija	0,504	0,153	0,329	3,293	0,001		
Omjer kalcija i fosfata	-0,643	0,851	-0,048	-0,756	0,450		
Omjer magnezija i fosfata	-2,884	6,680	-0,032	-0,432	0,666		
Salivarni kortizol	-0,150	0,056	-0,176	-2,670	0,008		
Arterijska hipertenzija	0,600	0,385	0,109	1,558	0,121		
Šećerna bolest tipa II	-0,531	0,505	-0,070	-1,051	0,295		

Nestandardizirani koeficijent regresije (B); standardna pogreška nestandardiziranog koeficijenta regresije (SE); Standardizirani koeficijent regresije (β); t statistika (t); koeficijent određenosti (R^2); p vrijednost (p).

Tablica 8. Linearna regresija prema količini nestimulirane sline u pacijenata kojima je procijenjen parodontološki status (N=142).

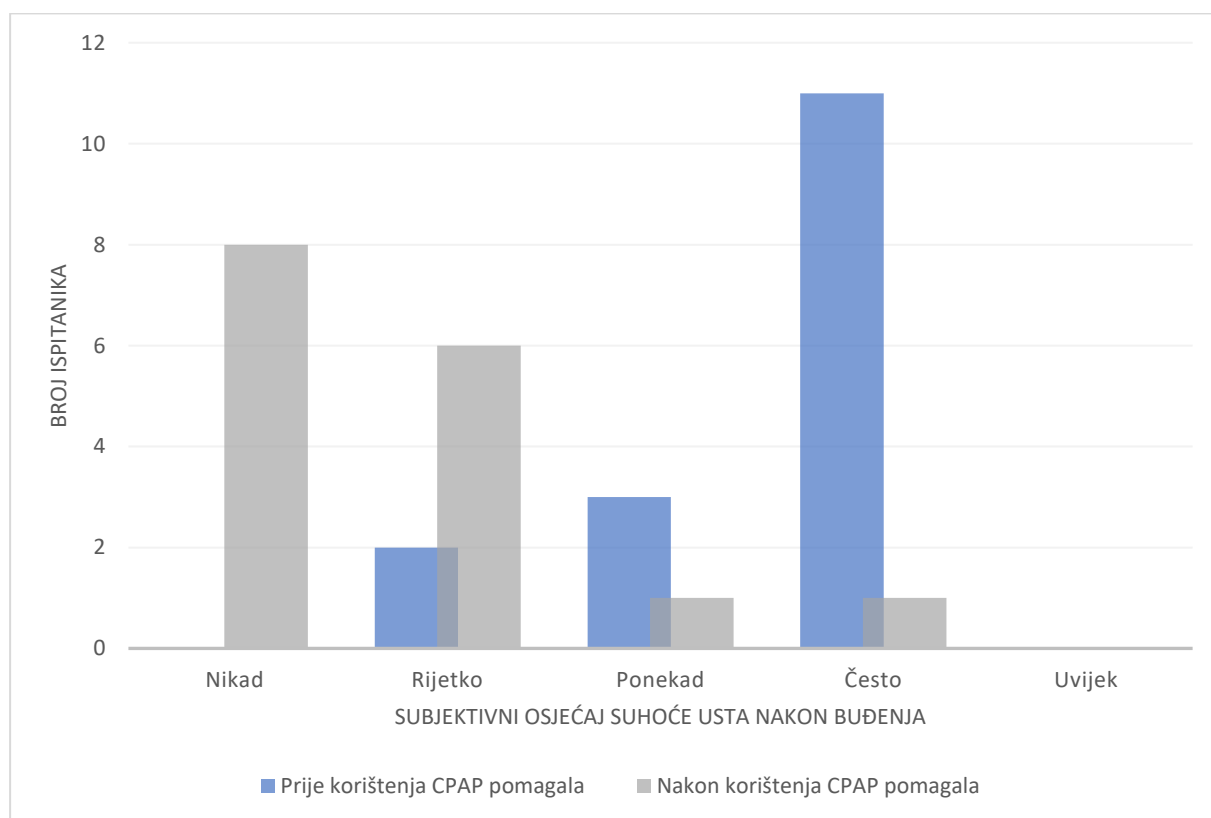
	B	SE	Beta	t	p	R²	p
AHI	0,001	0,001	0,063	0,746	0,457		
Dob	-0,001	0,001	-0,055	-0,648	0,518		
Spol (Muškarci=0)	-0,082	0,031	-0,201	-2,609	0,010		
ITM	0,001	0,003	0,031	0,344	0,732		
Salivarni kalcij	-0,040	0,114	-0,054	-0,350	0,727		
Salivarni fosfati	-0,030	0,014	-0,408	-2,073	0,040		
Salivarni magnezij	0,148	0,407	0,086	0,364	0,717	32,9%	<0,001
Omjer kalcija i magnezija	0,026	0,022	0,203	1,188	0,237		
Omjer kalcija i fosfata	-0,249	0,172	-0,139	-1,445	0,151		
Omjer magnezija i fosfata	-4,641	2,753	-0,341	-1,686	0,095		
Salivarni kortizol	-0,007	0,005	-0,115	-1,429	0,156		
Arterijska hipertenzija	0,007	0,032	0,019	0,229	0,820		
Šećerna bolest tipa II	-0,003	0,047	-0,005	-0,056	0,955		
Stadij parodontitisa	-0,033	0,022	-0,122	-1,534	0,128		

Nestandardizirani koeficijent regresije (B); standardna pogreška nestandardiziranog koeficijenta regresije (SE); Standardizirani koeficijent regresije (β); t statistika (t); koeficijent određenosti (R^2); p vrijednost (p).

4.4. Promjene sastava sline nakon korištenja CPAP pomagala

Nakon šestomjesečnog korištenja CPAP pomagala, pacijentima se ponovno uzeo uzorak nestimulirane sline (N=16) te su pacijenti ispunili upitnik kako bi se procijenila i promjena subjektivnog osjećaja suhoće usta nakon buđenja. Pacijenti su prijavili manji subjektivni osjećaj suhoće usta nakon buđenja u usporedbi s početnim rezultatima (3 (2-3) vs. 0,5 (0-1); $p=0,002$) (Slika 8).

Nadalje, koncentracije salivarnog kalcija i omjer kalcija i fosfata bili su statistički manji nego prije korištenja CPAP pomagala (0,5 vs. 0,3 i 0,09 vs 0,06). Nije bilo statistički značajne razlike u promjenama količine sline, pH sline i koncentracijama salivarnih fosfata i salivarnog kortizola (Tablica 9).



Slika 8. Subjektivni osjećaj suhoće prije i nakon korištenja CPAP pomagala (N=16).

Tablica 9. Salivarni parametri prije i nakon korištenja CPAP pomagala (N=16).

	Prije korištenja CPAP pomagala	Nakon korištenja CPAP pomagala (6 mjeseci)	p
Količina sline (ml/min)	0,27 (0,19-0,44)	0,25 (0,16-0,39)	0,679
pH	6,73 (6,27-7,08)	6,52 (6,46-6,81)	0,605
Salivarni kalcij (mmol/L)	0,5 (0,4-0,6)	0,3 (0,3-0,4)	0,010
Salivarni fosfati (mmol/L)	5,8 (4,6-7,8)	5,7 (3,6-6,5)	0,365
Salivarni magnezij (mmol/L)	0,2 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,155
Omjer kalcija i magnezija	3 (2,3-3,9)	3 (1,9-5,4)	0,569
Omjer kalcija i fosfata	0,09 (0,07-0,1)	0,06 (0,05-0,08)	0,030
Omjer magnezija i fosfata	0,03 (0,02-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,121
Salivarni kortizol (mmol/L)	5 (3,8-6)	5 (4-6,4)	0,918

Podaci su prikazani kao medijani s interkvartilnim rasponima. Korišten je Wilcoxonov test rangiranja.

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da pacijenti s hiposalivacijom i pacijenti sa smanjenom količinom nestimulirane sline imaju manje vrijednosti pH sline te manji omjer kalcija i magnezija, dok su koncentracije salivarnog kalcija, magnezija i fosfata te omjera magnezija i fosfata bile veće u usporedbi s pacijentima s normalnom količinom nestimulirane sline. Koncentracija salivarnog kortizola bila je veća u pacijenata bez OSA-e nego u pacijenata s dijagnosticiranim OSA-om. Parodontološkim pregledom ustanovljeno je da pacijenti s OSA-om imaju veću razinu plaka koja je ujedno korelirala s većom AHI vrijednosti. Rezultati upitnika o oralnoj higijeni pokazuju da pacijenti s teškom OSA-om rjeđe odlaze na stomatološke preglede te ne vode urednu oralnu higijenu u vidu korištenja zubnog konca i vodica za ispiranje usta (antiseptika). Nakon šestomjesečnog korištenja CPAP uređaja, ispunjavanjem upitnika dobiveni su podaci o manjoj subjektivnoj suhoći usta nakon buđenja u usporedbi s početnim rezultatima, dok se analizom uzoraka sline pokazalo da su koncentracije salivarnog kalcija te omjera kalcija i fosfata bila statistički manje nego prije korištenja CPAP pomagala.

Suhoća usta jedan je od čestih simptoma koji se javlja u pacijenata s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja, a koja može biti uzrokovana hrkanjem i disanjem na usta te bi se simptom suhoće usta mogao dodati u standardne upitnike probira za procjenu rizika za OSA-u (94). Dosadašnja istraživanja dokazala su prisutnost suhoće usta među pacijentima s umjerenom i teškom OSA-om koristeći subjektivnu procjenu pacijenta o učestalosti suhoće usta nakon buđenja (58, 61). Osim što se procjena subjektivnog osjećaja suhoće nakon buđenja može povezati s dnevnim pospanosti i povećanim rizikom od OSA-e, objektivno mjerenje suhoće usta nakon buđenja Schirmerovim testom, koji se inače koristi kao jedno od objektivnih mjerenja hiposalivacije (95), nije pokazalo povezanost s OSA-om (27).

Kada je u pitanju objektivna procjena suhoće usta nakon buđenja, ovo istraživanje kao i istraživanje Makeeva i suradnika (62) uključuje prikupljanje i mjerenje nestimulirane sline kako je već prethodno opisano (59). U istraživanju Makeeva i suradnika bilo je uključeno svega 30 pacijenata koji su obavili cjelonoćnu polisomnografiju ili poligrafiju, a pacijentima s teškom OSA-om dokazana je prisutnost hiposalivacije uz smanjenu pH vrijednost sline (62). Unatoč većem broju pacijenata uključenih u naše istraživanje, nije bilo statistički značajne razlike u količini sline i pH vrijednosti između skupina pacijenata s obzirom na AHI vrijednosti. Pa ipak, rezultati istraživanja pokazali su da pacijenti s većim stupnjem OSA-e subjektivnom procjenom značajno više prijavljuju poteškoće s gutanjem suhe hrane.

Na pojavu suhoće usta u zdravih osoba utjecaj mogu imati dob i spol (96). Veća količina nestimulirane sline izmjerena je u muškaraca, dok je starija dob povezana sa smanjenom

količinom sline (97). U skladu s tim u ovom istraživanju koje je provedeno među pacijentima koji su obavili cjelonoćnu polisomnografiju ili poligrafiju, nisu pronađene razlike u dobi, spolu i indeksu tjelesne mase prema količini nestimulirane sline, međutim regresijskom analizom dokazana je povećana količina nestimulirane sline u muškaraca u odnosu na žene. Nadalje, suhoća usta može se javiti kao posljedica prisutnosti i liječenja sistemskih bolesti poput arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 (53, 56, 98, 99), što su česti komorbiditeti u pacijenata s OSA-om (100). Rezultati našeg istraživanja nisu dokazali povezanost između navedenih bolesti i količine nestimulirane sline, stoga se može zaključiti da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se uzročno-posljedična veza između OSA-e, količine sline i komorbiditeta bolje razumjela i objasnila.

Pacijentima s OSA-om često je dijagnosticirana anksioznost i stres uz navedene popratne bolesti (101). Naime, hipoksija koja se javlja u pacijenata s OSA-om utječe na hipotalamično-hipofizni- nadbubrežni put čiji je glavni produkt kortizol (102). Mnoga istraživanja dokazuju povećanje koncentracije serumskog kortizola kao odgovor na stresne situacije, koji se može koristiti kao važan pokazatelj stresa u pacijenata s poremećajima spavanja (103, 104). Međutim, neka istraživanja dokazala su niže koncentracije serumskog kortizola u pacijenata s teškom OSA-om nego u kontrolnoj skupini (105). S obzirom da se promjene koncentracije serumskog kortizola odražavaju i na promjene salivarnog kortizola (106), uzimanje uzoraka sline, jednostavna je i neinvazivna metoda koja omogućuje lakše i češće praćenje razine kortizola u pacijenata s OSA-om. U našem istraživanju izmjerene koncentracije salivarnog kortizola bile su veće u zdravih nego u OSA pacijenata kao i u istraživanju Ghiciuc i suradnika (107). Međutim, u drugim istraživanjima nije pronađena značajna razlika u koncentracijama serumskog i salivarnog kortizola između zdravih ispitanika i pacijenata s dijagnosticiranom OSA-om (108, 109). S obzirom na veliku varijabilnost u dosadašnjim istraživanjima o promjenama koncentracija kortizola u OSA pacijenata, teško je izvući jednoznačan zaključak o smjeru promjena koncentracija premda postoje dokazani patofiziološki čimbenici koji bi mogli utjecati na promjene u koncentraciji kortizola poput ponavljanih hipoksija, hiperkapnija, isprekidanog spavanja i povećanog tonusa simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava (109). Razlozi tome mogu biti metodološki poput načina i vremena uzorkovanja kortizola u jednoj vremenskoj točki ili više točaka mjerenja te demografski čimbenici koji mogu utjecati na razine kortizola poput dobi i indeksa tjelesne mase (103). Stoga bi u budućim istraživanjima, ujednačenijim načinom i vremenom mjerenja koncentracije kortizola, zajedno s pažljivijim nadzorom dodatnih varijabli, mogli dobiti

rezultate koji će biti bolje usporedivi pružajući mogućnost jasnijeg razumijevanja povezanosti OSA-e i hormona stresa.

OSA uključuje kompleksno međudjelovanje patofizioloških mehanizama koji mogu uz smanjenu količinu sline znatno utjecati i na njezin sastav. Neka istraživanja dokazala su da smanjenja količina sline, pod utjecajem različitih kroničnih bolesti, može dovesti do promjena u njenom sastavu (78, 110, 111). Rezultati jednog istraživanja pokazala su smanjenu količinu sline zajedno s povećanjem koncentracije salivarnog kalcija u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 (78) dok su druga istraživanja dokazala prisutnost hiposalivacije s popratnom smanjenom koncentracijom salivarnog kalcija u pacijenata s mukopolisaharodozom (110) te pacijenata s Fanconijevom anemijom (111). S obzirom na težinu OSA-e, ovo istraživanje, koje predstavlja prvo ispitivanje koncentracije salivarnih elektrolita u pacijenata kojima je dijagnosticirana OSA, nije dokazalo promjene količine sline, pH vrijednosti sline te salivarnih koncentracija kalcija, magnezija i fosfata u odnosu na stupanj OSA-e. Međutim, uzevši u obzir da hiposalivacija može dovesti do promjene u sastavu sline (55), podjelom pacijenata s OSA-om prema količini nestimulirane sline, rezultati našeg istraživanja pokazali su statistički značajno povećanje koncentracija kalcija, magnezija i fosfata te omjera kalcija i magnezija zajedno sa smanjenjem pH vrijednosti sline u pacijenata s hiposalivacijom u odnosu na pacijente s normalnom količinom sline. Iako se nije pokazalo statistički značajno, pacijenti s hiposalivacijom imali su veći stupanj OSA-e nego pacijenti s normalnom količinom sline, što zahtjeva daljnje istraživanje povezanosti OSA-e i hiposalivacije.

Hiposalivacija može dovesti do promjenjenog sastava sline, točnije promjene koncentracije salivarnih elektrolita i pH vrijednosti sline, rezultirajući nakupljanjem velikog broja mikroorganizama koji tvore oralni biofilm (112). Smanjena količina sline može uzrokovati usporeno samočišćenje oralne šupljine te se zbog toga oralni biofilm duže zadržava na tvrdim tkivima usne šupljine (113) čime se omogućava adhezija anaerobnih bakterija karakterističnih za parodontitis (114). Količina nestimulirane sline, pH vrijednost sline te salivarni elektroliti mogu bit važni pokazatelji u razvoju parodontitisa (115). Povećane koncentracije omjera magnezija i kalcija (76) te povećane koncentracije salivarnog kalcija i fosfata nađene su u pacijenata rizičnih za razvoj parodontitisa (75), dok neka istraživanja nisu dokazala povezanost salivarnih elektrolita s pojavom parodontitisa (69). Naše istraživanje dokazalo je povezanost između povećane koncentracije salivarnog kalcija s kliničkim gubitkom pričvrstka, čime se može objasniti brža mineralizacija oralnog biofilma, odnosno stvaranje dentalnog kamenca, jednog od glavnih uzroka nastanka parodontitisa (116).

Povezanost salivarnih parametara i parodontološkog statusa može se bolje prikazati kroz korištenje kontinuirane varijable za određivanje parodontne upale, PISA vrijednost (74), koja je korištena kao nova metoda u našem istraživanju. Uzimajući u obzir količinu nestimulirane sline, rezultati našeg istraživanja pokazali su da pacijenti s hiposalivacijom imaju veću PISA vrijednost nego pacijenti s normalnom količinom sline premda nismo dokazali statistički značajne razlike u PISA vrijednosti, broju zubi, razini plaka ili krvarenju s obzirom na stupanj OSA-e. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je pojava parodontitisa povezana s težim stupnjem OSA-e (80, 81). Osim što ove dvije bolesti dijele slične faktore rizika povezanih sa sistemskim bolestima (82, 100, 117), disanje na usta i posljedična pojava suhoće usta u pacijenata s OSA-om može dodatno doprinijeti razvoju parodontitisa (118). Iako nije bilo statistički značajne razlike između OSA skupina ispitanika u stupnju parodontitisa u našem istraživanju, pacijenti s teškom OSA-om imali su povećanu količinu plaka u odnosu na druge skupine ispitanika. Nadalje, rezultati našeg istraživanja pokazali su da pacijenti s teškom OSA-om ne idu u redovite posjete stomatologu te ne primjenjuju uobičajene metode održavanja oralne higijene kao što su konac za zube i vodica za ispiranje usne šupljine. Pojava suhoće usta kao posljedica disanja na usta, neadekvatna oralna higijena te nedostatak redovite detalne skrbi mogu imati značajan utjecaj na pogoršanje oralnog zdravlje pacijenata s OSA-om. Suhoća usta se sve više prepoznaje kao jedan od simptoma OSA-e, i još uvijek se zanemaruje od strane pacijenata, ali i od strane zdravstvenih stručnjaka koji skrbe o OSA pacijentima. Osim prepoznavanja i liječenja oralnih bolesti, doktori dentalne medicine imaju ključnu ulogu u prepoznavanju OSA-e kao bitnog čimbenika koji utječe na oralno zdravlje (119), međutim neadekvatno znanje o poremećajima spavanja može predstavljati prepreku u ostvarivanju te uloge (120, 121). Razgovor s pacijentom i prikupljanje medicinske povijesti važni su za shvaćanje OSA-e kao kompleksne bolesti. Nakon prikupljene anamneze i kliničkog pregleda, doktori dentalne medicine mogu prepoznati intraoralne znakove za rizik od OSA-e od kojih su najčešći oni vezani za suhoću usta te na taj način smanjiti rizik za razvoj oralnih bolesti poput parodontne upale. Osim toga, doktori dentalne medicine mogu prepoznati anatomske čimbenike koji onemogućuju protok zraka kroz gornje dišne putove poput povećanog jezika ili spuštenog mekog nepca (122) pa tako postaju prvi medicinski kontakt u prepoznavanju nedijagnosticiranih OSA slučajeva. Uključenjem doktora dentalne medicine u multidisciplinarni tim za liječenje OSA-e, pacijentima s blagom i umjerenom OSA-om može se ponuditi liječenje intraoralnim udlagama čijom se primjenom znatno smanjuje broj ponavljanih epizoda zastoja disanja tijekom spavanja i učestalost hrkanja (33, 85).

S obzirom da je zlatni standard za liječenje teške OSA-e primjena pomagala za kontinuirano potpomognuto disanje tijekom spavanja, CPAP, važno je ustanoviti na koji način takva terapija može utjecati na oralno zdravlje, odnosno na količinu i sastav sline u pacijenata. Korištenjem maske CPAP pomagala, koja se postavlja preko nosa i/ili usta kako bi omogućila protok zraka pod tlakom u dišne putove, može doći do pojave suhoće usta (47), dok su u drugim istraživanjima rezultati varirali u smislu pacijentovih negacija simptoma suhih usta nakon korištenja CPAP pomagala (48). Iako su rezultati našeg istraživanja pokazali smanjen subjektivni osjećaj suhoće usta nakon buđenja u pacijenata te statistički manje koncentracije salivarnog kalcija i omjer kalcija i fosfata nego prije korištenja CPAP pomagala, nedostatak informacije o trajanju i učinkovitosti korištenja CPAP pomagala može imati utjecaj na vrijednosti koncentracija elektrolita i količine sline. Stoga bi u budućim istraživanjima trebalo uključiti detaljnije informacije o pridržavanju terapije kako bi se bolje razumio utjecaj CPAP pomagala na sastav sline, a time i na oralno zdravlje u pacijenata s OSA-om s obzirom da povišene razine kalcija u slini mogu doprinijeti mineralizaciji plaka te time ubrzati nastanak kamenca i razvoj parodontitisa (75).

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničavajućih čimbenika. Uzorak sline pacijenata uzimao se unutar ograničenog vremenskog razdoblja u jutarnjim satima, međutim nedostajao je podatak točnog vremena buđenja pacijenta što bi moglo utjecati na izmjerenu količinu i sastav sline. Nadalje, salivarni kortizol je biomarker koji doseže maksimalne vrijednosti 30 minuta nakon buđenja (engl. *Cortisol Awakening Response*, CAR), a zatim kontinuirano opada tijekom dana. Salivarni kortizol je u istraživanju uzet samo jednom, u jutarnjim satima, a s obzirom na njegove oscilacije tijekom dana, trebalo bi ga uzeti u nekoliko točaka kako bi se dobila cjelovita slika ritma salivarnog kortizola. Budući da je istraživanje provedeno u Centru za medicinu spavanja, još jedno ograničenje istraživanja bio je mali broj ispitanika kontrolne skupine. Pacijenti koji dolaze u Centar za medicinu spavanja obično imaju simptome karakteristične za poremećaje spavanja za koje se kasnije, nakon obavljene cjelonoćne polisomnografije ili poligrafije, utvrdi da su uzrokovani OSA-om, što je smanjilo broj pacijenata koji nemaju OSA-u, odnosno broj pacijenata koji bi bili uključeni u kontrolnu skupinu.

Suhoća usta jedan je od simptoma OSA-e koji se često zanemaruje, a zajedno s popratnim komorbiditetima OSA-e i promjenama koncentracije salivarnih elektrolita može znatno utjecati na pogoršanje oralnog zdravlja rezultirajući razvojem parodontne upale. Naše istraživanje uključivalo je veliki broj pacijenata kojima je nakon cjelonoćne polisomnografije ili poligrafije i postavljene dijagnoze uzet uzorak sline i određen parodontološki status, a

prema dosadašnjoj literaturi, ovo je prvo istraživanje koje uključuje mjerenje koncentracija salivarnih elektrolita u pacijenata s OSA-om. Ovo istraživanje pokazalo je da pacijenti s OSA-om, kojima je izmjerena mala količina nestimulirane sline, odnosno hiposalivacija, imaju promijenjen sastav sline u odnosu na pacijente koji imaju normalnu količinu sline te povišenu PISA vrijednost, kojom se procjenjuje parodontna upala. Uz to, pacijenti s teškom OSA-om imali su povećane vrijednosti plaka i neadekvatnu oralnu higijenu.

Opstruktivna apneja tijekom spavanja kompleksna je bolest čiji niz međusobnih patoloških interakcija može utjecati na količinu i sastav sline narušavajući integritet oralnog zdravlja posebno uzimajući u obzir prisutnost upalnih procesa, popratnih bolesti i primjene terapije u pacijenata s OSA-om. Redovni pregledi doktora dentalne medicine te njihova angažiranost u multidisciplinarnim timovima omogućuju pravovremeni pristup prevenciji i liječenju oralnih bolesti u pacijenata s OSA-om. Salivarni parametri i parodontna upala ključni su čimbenici koji bi se trebali temeljito ispitati u daljnjim istraživanjima kako bi se steklo bolje razumijevanje kompleksnosti OSA-e te kako bi se razvila istraživanja u smjeru poboljšanja prevencije i terapije oralnih bolesti u pacijenata s OSA-om.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja pokazali su sljedeće zaključke:

1. Nije dokazana statistički značajnu razliku u količini nestimulirane sline, pH vrijednosti sline, koncentraciji salivarnog kalcija, fosfata i magnezija te njihovih omjera u pacijenata s OSA-om s obzirom na stupanj bolesti.
2. Koncentracija salivarnog kortizola bila je veća u pacijenata bez OSA-e nego u pacijenata kojima je dijagnosticirana OSA.
3. Pacijenti s hiposalivacijom i smanjenom količinom sline imali su značajno manje pH vrijednosti sline te povećanu koncentraciju salivarnog kalcija, salivarnog fosfata i salivarnog kortizola u odnosu na pacijente s normalnom količinom nestimulirane sline.
4. Pacijenti s teškom OSA-om imali su veće vrijednosti plaka i neadekvatnu oralnu higijenu u odnosu na pacijente s blagom do umjerenom OSA-om i pacijente bez OSA-e.
5. Nakon šestomjesečnog korištenja CPAP uređaja, pacijenti su prijavili manji subjektivni osjećaj suhoće usta nakon buđenja, međutim nije bilo promjena u objektivnoj količini nestimulirane sline i pH vrijednosti sline u odnosu na početne vrijednosti.
6. Koncentracije salivarnog kalcija te omjera kalcija i fosfata bile su manje nakon korištenja CPAP uređaja u odnosu na početne vrijednosti.

7. SAŽETAK

Ciljevi: Cilj ovog istraživanja bio je objektivno procijeniti količinu nestimulirane sline i njen sastav te upalu parodontalnog tkiva u pacijenata s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA). Cilj istraživanja također je bio utvrditi promjene salivarnih parametara u pacijenata s teškom OSA-om nakon primjene uređaja za kontinuirano potpomognuto disanje tijekom spavanja (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP).

Materijali i metode: Pacijenti koji su obavili cjelonoćnu polisomnografiju ili poligrafiju upućeni su na uzimanje uzoraka sline i parodontološki pregled. Na temelju stupnja OSA-e određene prema indeksu apneje i hipopneje (engl. *Apnea Hypopnea Index*, AHI), pacijenti su podijeljeni u tri skupine: pacijenti bez OSA-e (AHI 0-4,9; N=17), blaga do umjerena OSA (AHI 5-29,9; N=109) i teška OSA (AHI \geq 30; N=79). Iz uzoraka sline izmjereni su količina nestimulirane sline, pH vrijednost sline, koncentracije salivarnog kalcija, magnezija, fosfata te salivarnog kortizola. Parodontalni pregled uključivao je procjenu broja zubi, zubnog plaka, krvarenja pri sondiranju, gingivalne recesije, dubine sondiranja džepa te kliničkog gubitka pričvrstka, nakon čega je izračunata i površina parodontne upale. Nestimulirana slina ponovno je prikupljena u pacijenata s teškom OSA-om (N=16) nakon šestomjesečnog korištenja CPAP uređaja.

Rezultati: Nisu pronađene statistički značajne razlike u količini sline, pH vrijednosti sline, koncentracijama elektrolita ili omjerima elektrolita između skupina razvrstanih prema ozbiljnosti OSA. Međutim, pacijenti bez OSA-e imali su veće koncentracije salivarnog kortizola u usporedbi s OSA skupinama ($p<0,001$). Povećana količina plaka korelira s većom AHI vrijednosti ($r=0,26$; $p=0,003$). Također, pacijenti s hiposalivacijom i smanjenom količinom sline imali su veće koncentracije salivarnih elektrolita i nižu pH vrijednost u usporedbi s pacijentima s normalnom količinom sline. U pacijenata s hiposalivacijom, omjer magnezija i fosfata bio je povećan ($p<0,001$), dok je omjer kalcija i magnezija bio smanjen ($p<0,001$). Nakon 6 mjeseci terapije CPAP uređajem, koncentracija salivarnog kalcija i omjer koncentracija kalcija i fosfata bili su niži u odnosu na početne vrijednosti (0,5 vs. 0,3 i 0,09 vs. 0,06).

Zaključak: Opstrukcijska apneja tijekom spavanja složena je sistemska bolest koja može uzrokovati smanjenje količine nestimulirane sline te promjene sastava sline. Složene patofiziološke veze između OSA-e, sistemske upale, pridruženih bolesti i lijekova mogu negativno utjecati na oralno zdravlje te je zbog toga neizmjereno važno pravovremeno prepoznati i liječiti OSA-u, a redovitim pregledima doktora dentalne medicine pratiti stanje oralnog zdravlja i spriječiti negativne posljedice OSA-e na potpunim parodontnim tkivima potaknutim promjenama količine i sastava sline.

8. SUMMARY

Salivary parameters and periodontal inflammation in patients with obstructive sleep apnoea

Objectives: The aim of this cross-sectional study was to objectively evaluate the salivary flow rate, salivary composition, and periodontal inflammation in patients with obstructive sleep apnoea (OSA). The aim of the study is also to establish the changes of the salivary parameters in patients with severe OSA after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP).

Materials and methods: Individuals who underwent whole-night polysomnography or polygraphy were referred for saliva sampling and periodontal examination. Based on the severity of OSA determined by the Apnoea Hypopnea Index (AHI) value, the participants were categorized into three groups: no OSA (AHI 0-4.9; N=17), mild to moderate OSA (AHI 5-29.9; N=109), and severe OSA (AHI \geq 30; N=79). Salivary flow rate, pH, levels of salivary calcium, magnesium, phosphate, and salivary cortisol were measured from the collected saliva samples. The periodontal examination included assessing the number of teeth, dental plaque, bleeding on probing, gingival recession, probing pocket depth and clinical attachment level, from which the periodontal inflamed surface area score was measured. Unstimulated saliva was collected once again from subjects with severe OSA (N=16) after 6 months of CPAP treatment.

Results: No significant differences were found in salivary flow rate, pH, electrolyte concentrations, or electrolyte ratios among the groups classified by OSA severity. However, subjects without OSA exhibited higher salivary cortisol concentrations compared to the OSA groups ($p<0.001$). An increase in plaque scores was associated with a higher AHI ($r =0.26$; $p=0.003$). Furthermore, subjects with reduced salivation and hyposalivation had higher concentrations of salivary electrolytes and lower salivary pH compared to those with normal salivation. Among subjects with hyposalivation, the magnesium and phosphate ratio was increased ($p<0.001$), while the calcium and magnesium ratio was reduced ($p<0.001$). After 6 months of CPAP treatment salivary calcium and the ratio of salivary calcium and phosphate levels were lower after treatment compared to baseline values (0.5 vs. 0.3 and 0.09 vs. 0.06).

Conclusion: Obstructive sleep apnea is a complex systemic disease that can affect salivary flow rate and saliva composition. Complex pathophysiological connections between OSA severity, systemic inflammation, concomitant diseases and medications can negatively affect oral health. Therefore, it is important to recognize and treat OSA, and through regular dentist visits, monitor oral health to prevent the negative consequences of OSA on periodontal support tissue triggered by changes of salivary flow rate and saliva composition.

10. LITERATURA

1. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*. 2016;29(1):5.
2. Bassetti C MW, Paunio T. *Sleep Medicine Textbook*, 2nd edition. Regensburg, Germany: European Sleep Research Society; 2021.
3. Kumar VM. Sleep and sleep disorders. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2008;50(1):129-35.
4. AAOsM. *International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual*. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2001.
5. Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol*. 2005;30(12):625-62.
6. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687-701.
7. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
8. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):1-21.
9. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-43.
10. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, i sur. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-98.
11. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
12. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev*. 2003;7(5):377-89.
13. 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.
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
15. Dantas DA, Mauad T, Silva LF, Lorenzi-Filho G, Formigoni GG, Cahali MB. The extracellular matrix of the lateral pharyngeal wall in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(4):483-90.
16. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(4):1592-9.

17. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology*. 1996;1(3):167-74.
18. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):583-602.
19. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Sig Transduct Target Ther*. 2023;8(1):218.
20. 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.
21. 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.
22. Leiter JC. Upper airway shape: Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(3):894-8.
23. Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, i sur. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2004;125(6):2097-100.
24. Ciscar MA, Juan G, Martinez V, Ramon M, Lloret T, Minguez J, i sur. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. *Eur Respir J*. 2001;17(1):79-86.
25. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, i sur. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;110(6):1627-37.
26. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, i sur. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
27. Apessos I, Andreadis D, Steiropoulos P, Tortopidis D, Angelis L. Investigation of the relationship between sleep disorders and xerostomia. *Clin Oral Investig*. 2020;24(5):1709-16.
28. Leger D, Stepnowsky C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2020;51:101275.
29. Hodoba D. Poremećaji spavanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
30. Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis*. 2012;4(6):608-16.

31. Johns MW. Sleep propensity varies with behaviour and the situation in which it is measured: the concept of somnificity. *J Sleep Res.* 2002;11(1):61-7.
32. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2012;16(3):793-802.
33. Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, Mohammed A, Ashbrook L, Auckley D, i sur. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(7):1061-482.
34. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812-21.
35. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(8):692-700.
36. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, i sur. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest.* 2005;128(5):3407-12.
37. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(13):949-54.
38. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.* 2017;136(19):1840-50.
39. Bailly S, Destors M, Grillet Y, Richard P, Stach B, Vivodtzev I, i sur. Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PloS One.* 2016;11(6):e0157318.
40. Borel AL. Sleep Apnea and Sleep Habits: Relationships with Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(11):26-28.
41. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax.* 2011;66(7):560-6.
42. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020;36(1):7-12.
43. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, i sur. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012;35(1):17-40.

44. Schwartz M, Acosta L, Hung YL, Padilla M, Enciso R. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018;22(3):555-68.
45. Javaheri S, Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Muriel A, Peker Y. Continuous Positive Airway Pressure Adherence for Prevention of Major Adverse Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):607-10.
46. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, i sur. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128(2):624-33.
47. Bortolotti M. The Cause of Dry Mouth During CPAP Application. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(4):647.
48. Ahonen H, Brostrom A, Fransson EI, Neher M, Lindmark U. "The terrible dryness woke me up, I had some trouble breathing"-Critical situations related to oral health as described by CPAP-treated persons with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2022;31(6):e13670.
49. Edgar M. *Saliva and oral health*. 4 ed 2012.
50. Pedersen AML, Sorensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekstrom J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*. 2018;45(9):730-46.
51. Villa T, Rizk, AM., Sultan, SA., Jabra-Rizk, MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathogens*. 2019;15(11):e1008058.
52. Benn AM, Thomson WM. Saliva: an overview. *N Z Dent J*. 2014;110(3):92-6.
53. Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, Kielbassa AM. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quintessence Int*. 2009;41(4):321-33.
54. de Almeida Pdel V, Gregio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(3):72-80.
55. Almstahl A, Wikstrom M. Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion. *J Dent Res*. 1999;78(8):1410-6.
56. Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000;28(5):373-81.
57. Labat C, Thul S, Pirault J, Temmar M, Thornton SN, Benetos A, i sur. Differential Associations for Salivary Sodium, Potassium, Calcium, and Phosphate Levels with

- Carotid Intima Media Thickness, Heart Rate, and Arterial Stiffness. *Dis Markers*. 2018;2018:3152146.
58. Pico-Orozco J, Carrasco-Llatas M, Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J. Xerostomia in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome: A prospective case-control study. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(8):e708-e12.
59. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139 Suppl:35S-40S.
60. Agostini BA, Cericato GO, Silveira ERD, Nascimento GG, Costa FDS, Thomson WM, i sur. How Common is Dry Mouth? Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prevalence Estimates. *Braz Dent J*. 2018;29(6):606-18.
61. Oksenberg A, Froom P, Melamed S. Dry mouth upon awakening in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2006;15(3):317-20.
62. Makeeva IM, Budina TV, Turkina AY, Poluektov MG, Kondratiev SA, Arakelyan MG, i sur. Xerostomia and hyposalivation in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol*. 2021;46(4):782-7.
63. Young LR, Taxin ZH, Norman RG, Walsleben JA, Rapoport DM, Ayappa I. Response to CPAP withdrawal in patients with mild versus severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*. 2013;36(3):405-12.
64. Cotter PD, Hill C. Surviving the acid test: responses of gram-positive bacteria to low pH. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(3):429-53, table of contents.
65. Jin Y, Yip HK. Supragingival calculus: formation and control. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(5):426-41.
66. Sutej I, Peros K, Benutic A, Capak K, Basic K, Rosin-Grget K. Salivary calcium concentration and periodontal health of young adults in relation to tobacco smoking. *Oral Health Prev Dent*. 2012;10(4):397-403.
67. Wang T, Flint S, Palmer J. Magnesium and calcium ions: roles in bacterial cell attachment and biofilm structure maturation. *Biofouling*. 2019;35(9):959-74.
68. Manea A, Nechifor M. Research on plasma and saliva levels of some bivalent cations in patients with chronic periodontitis (salivary cations in chronic periodontitis). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014;118(2):439-49.
69. Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR. Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):571.

70. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):7-23.
71. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462-76.
72. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-53.
73. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):668-73.
74. Kuboniwa M, Sakanaka A, Hashino E, Bamba T, Fukusaki E, Amano A. Prediction of Periodontal Inflammation via Metabolic Profiling of Saliva. *J Dent Res*. 2016;95(12):1381-6.
75. Rajesh KS, Zareena, Hegde S, Arun Kumar MS. Assessment of salivary calcium, phosphate, magnesium, pH, and flow rate in healthy subjects, periodontitis, and dental caries. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(4):461-5.
76. Meisel P, Pink C, Nauck M, Jablonowski L, Voelzke H, Kocher T. Magnesium/Calcium Ratio in Serum Predicts Periodontitis and Tooth Loss in a 5-Year Follow-up. *JDR Clin Trans Res*. 2016;1(3):266-74.
77. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):781-91.
78. Mata AD, Marques D, Rocha S, Francisco H, Santos C, Mesquita MF, i sur. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol Cell Biochem*. 2004;261(1-2):137-42.
79. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-S72.
80. Stazic P, Roguljic M, Dogas Z, Lusic Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Valic M, i sur. Periodontitis severity in obstructive sleep apnea patients. *Clin Oral Investig*. 2022.
81. Al-Jewair TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleep apnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1111-20.

82. Latorre C, Escobar F, Velosa J, Rubiano D, Hidalgo-Martinez P, Otero L. Association between obstructive sleep apnea and comorbidities with periodontal disease in adults. *J Indian Soc Periodontol*. 2018;22(3):215-20.
83. Levine M, Bennett, MK., Cantwell, MK., Postol, K., Schwartz, DB. Dental Sleep Medicine Standards for Screening, Treating, and Managing Adults with Sleep-Related Breathing Disorders. *J Dent Sleep Med*. 2018;5:61-8.
84. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, i sur. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827.
85. Galic T, Bozic J, Ivkovic N, Gunjaca G, Ticinovic TK, Dogas Z. Effects of mandibular advancement device treatment on arterial stiffness and glucose metabolism in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea: a prospective 1 year study. *Sleep Breath*. 2016;20(1):69-77.
86. Lobbezoo F, Aarab G, Wetselaar P, Hoekema A, de Lange J, de Vries N. A new definition of dental sleep medicine. *J Oral Rehabil*. 2016;43(10):786-90.
87. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8.
88. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, i sur. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4).
89. Shaktawat N, Manzoor M, Khan N, Dar AA, Bhati RS, Biswas A. Oral Health Status and Treatment Needs Among Obstructive Sleep Apnea Patients in Jodhpur, Rajasthan. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023;15(Suppl 1):S702-S5.
90. Mullington JM, Simpson NS, Meier-Ewert HK, Haack M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(5):775-84.
91. Sutej I, Bozic D, Peros K, Plancak D. Cigarette smoking and its consequences on periodontal health in teenagers: a cross-sectional study. *Cent Eur J Public Health*. 2021;29(4):311-6.
92. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229-35.
93. Krizan Smojver B, Altabas K, Knotek M, Basic Jukic N, Aurer A. Periodontal inflamed surface area in patients on haemodialysis and peritoneal dialysis: a Croatian cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):95.
94. Zhang C, Shen Y, Liping F, Ma J, Wang GF. The role of dry mouth in screening sleep apnea. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):294-8.

95. Lopez-Jornet P, Lucero Berdugo M, Fernandez-Pujante A, C CF, Lavella CZ, A PF, i sur. Sleep quality in patients with xerostomia: a prospective and randomized case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2006;74(3):224-8.
96. Firat F, Cermik TF, Sarikaya A, Berkarda S. Effects of gender and age on the quantitative parameters of [^{99m}Tc]pertechnetate salivary gland scintigraphy in normal subjects. *Nucl Med Commun.* 2006;27(5):447-53.
97. Fenoll-Palomares C, Munoz Montagud JV, Sanchiz V, Herreros B, Hernandez V, Minguez M, i sur. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(11):773-83.
98. Suen C, Wong J, Ryan CM, Goh S, Got T, Chaudhry R, i sur. Prevalence of Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea Among Patients Hospitalized for Cardiovascular Disease and Associated In-Hospital Outcomes: A Scoping Review. *J Clin Med.* 2020;9(4).
99. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, i sur. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1619-26.
100. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291(16):2013-6.
101. Wong JL, Martinez F, Aguila AP, Pal A, Aysola RS, Henderson LA, i sur. Stress in obstructive sleep apnea. *Sci Rep.* 2021;11(1):12631.
102. Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Med.* 2014;15(1):27-32.
103. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med Rev.* 2012;16(3):243-9.
104. Raff H, Ettema SL, Eastwood DC, Woodson BT. Salivary cortisol in obstructive sleep apnea: the effect of CPAP. *Endocrine.* 2011;40(1):137-9.
105. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, i sur. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine.* 2016;53(3):730-9.
106. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 3):281-4.

107. Ghiciuc CM, Dima Cozma LC, Bercea RM, Lupusoru CE, Mihaescu T, Szalontay A, i sur. Restoring the salivary cortisol awakening response through nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Chronobiol Int.* 2013;30(8):1024-31.
108. Fiedorczuk P, Polecka A, Walasek M, Olszewska E. Potential Diagnostic and Monitoring Biomarkers of Obstructive Sleep Apnea-Umbrella Review of Meta-Analyses. *J Clin Med.* 2022;12(1).
109. Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Sanjabi A, Brand S, Bruhl A, i sur. Associations Between Morning Salivary and Blood Cortisol Concentrations in Individuals With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Frontiers Endocrinol.* 2020;11:568823.
110. Ponciano S. Hyposalivation, acidic saliva, decayed teeth and oral yeast prevalence in children with mucopolysaccharidosis. *MedicalExpress (São Paulo, online).* 2015; 2(5).
111. Mattioli T, Koubik, AC., de Oliviera Ribas, M., Franca, BHS., Brancher, JA., Lima, AAS. Salivary Flow Rate, Calcium, Urea, Total Protein, and Amylase Levels in Fanconi Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:46-9.
112. Vasudevan S. Role of saliva in periodontal health and disease- a review. *Ann Essences Dent.* 2011;3(4).
113. Maddi A, Scannapieco FA. Oral biofilms, oral and periodontal infections, and systemic disease. *Am J Dent.* 2013;26(5):249-54.
114. Wikner S, Soder PO. Factors associated with salivary buffering capacity in young adults in Stockholm, Sweden. *Scand J Dent Res.* 1994;102(1):50-3.
115. Animireddy D, Reddy Bekkem VT, Vallala P, Kotha SB, Ankireddy S, Mohammad N. Evaluation of pH, buffering capacity, viscosity and flow rate levels of saliva in caries-free, minimal caries and nursing caries children: An in vivo study. *Contemp Clin Dent.* 2014;5(3):324-8.
116. Acharya A, Kharadi, U., Dhavale, R., Sontakke, A. High Salivary Calcium Level Associated with Periodontal Disease in Indian Subjects - a Pilot Study. *Oral Health Prev Dent.* 2011;9:195-200.
117. Timmerman MF, van der Weijden GA. Risk factors for periodontitis. *Int J Dent Hyg.* 2006;4(1):2-7.
118. Seo WH, Cho ER, Thomas RJ, An SY, Ryu JJ, Kim H, i sur. The association between periodontitis and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *J Periodontal Res.* 2013;48(4):500-6.

119. Jauhar S, Orchardson R, Jauhar I, Banham S, Lyons M. The role of the dentist in sleep disorders. *Dent Update*. 2010;37(10):674-6, 678-9.
120. Alzahrani MM, Alghamdi AA, Alghamdi SA, Alotaibi RK. Knowledge and Attitude of Dentists Towards Obstructive Sleep Apnea. *Int Dent J*. 2022;72(3):315-21.
121. Berggren K, Brostrom A, Firestone A, Wright B, Josefsson E, Lindmark U. Oral health problems linked to obstructive sleep apnea are not always recognized within dental care-As described by dental professionals. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(1):84-95.
122. Reibel YG, Pusalavidyasagar S, Flynn PM. Obstructive Sleep Apnea Knowledge: Attitudes and screening practices of Minnesota dental hygienists. *J Dent Hyg*. 2019;93(3):29-36.

11. PRIVITAK

Pacijent: _____

Spol	M	Ž
Datum rođenja		
Tjelesna težina	kg	
Visina	m	
Pušač	DA	NE
Ako ne, je li ikad pušio	DA	NE
Kada je prestao pušiti		

Upitnik o subjektivnom osjećaju suhoće usta

1.	Koliko često, u posljednjih mjesec dana, ste se probudili ujutro s osjećajem suhoće u ustima?	nikad	rijetko	ponekad	često	skoro uvijek		
2.	Imate li često osjećaj da su vam usta suha?						DA	NE
3.	Jesu li vam usta suha dok jedete?						DA	NE
4.	Imate li teškoća pri gutanju suhe hrane?						DA	NE
5.	Morate li stalno piti da biste olakšali gutanje suhe hrane?						DA	NE
6.	Imate li dovoljno sline u ustima?						DA	NE
7.	Je li vam se uz CPAP promijenila količina sline u ustima?						DA	NE

Upitnik o oralnoj higijeni

1.	Odlazite li redovito stomatologu?	ne idem	manje od jednom godišnje	barem jednom godišnje	
2.	Koliko puta dnevno perete zube?	ne perem	jednom	dva	više od dva puta
3.	Koristite li zubnu pastu s fluoridima?	DA	NE		
4.	Koristite li zubni konac?	ne koristim	ponekad	redovito	
5.	Koristite li kakva sredstva za ispiranje usta (antiseptici)?	DA	NE		

Podaci o lijekovima i popratnim bolestima

1.	Zračenje glave i vrata sa više od 4000 rada	DA	NE
2.	Sjogrenov sindrom, autoimune bolesti	DA	NE
3.	CGvHD (košt. srž), HIV/AIDS	DA	NE
4.	Hemodijaliza	DA	NE
5.	Anksioznost, depresija, stres	DA	NE
6.	Lijekovi:		
	antikolinergici	DA	NE
	antidepresivi	DA	NE
	diuretici	DA	NE
	antihipertenzivi	DA	NE
	sedativi	DA	NE
	bronhodilatatori	DA	NE
	mišićni relaksansi	DA	NE
	analgetici	DA	NE
	antihistaminici	DA	NE
	anorektici	DA	NE
	retinoidi	DA	NE
	antikonvulzivi	DA	NE
	antiparkinsonici	DA	NE
	dekongestivi	DA	NE
	ostali	DA	NE

1.	Hipertenzija	DA	NE
2.	Malnutricija	DA	NE
3.	Dehidracija	DA	NE
4.	Šećerna bolest	DA	NE
5.	Prva polovina trudnoće	DA	NE
6.	Menstruacija	DA	NE
7.	Početak nošenja zubne proteze	DA	NE
8.	Zubobolja	DA	NE
9.	Iritacijski ili upalni proces u gornjem GI traktu	DA	NE
10.	Parkinsonova bolest	DA	NE
11.	Epilepsija	DA	NE
12.	Encefalitis	DA	NE
13.	Tumori	DA	NE
14.	Trovanja (metali, lijekovi)	DA	NE
15.	Hiperparatiroidizam	DA	NE
16.	Generalizirani upalni procesi	DA	NE
17.	Riley-Day sindrom (obiteljska disautonomia)	DA	NE

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: **Mia Tranfić Duplančić, dr. med. dent.**

E-pošta: mtranfic@mefst.hr

Datum rođenja: 25. prosinca 1993.

Matični broj znanstvenika (MZO): 402541

Školovanje:

2012. – 2018. Medicinski fakultet u Splitu, Sveučilište u Splitu, integrirani preddiplomski i diplomski studij Dentalne medicine

2019. – danas Medicinski fakultet u Splitu, Sveučilište u Splitu, poslijediplomski studij Biologija novotvorina (BN)

Nagrade tijekom studija:

2015. Dekanova nagrada za izniman uspjeh za akademsku godinu 2013./2014., Medicinski fakultet u Splitu

Radno iskustvo:

2018. – 2019. Dom zdravlja Splitsko- dalmatinske županije

Siječanj 2020. – Prosinac 2020. Stomatološka poliklinika dr. Varnica

Prosinac 2020. – danas Medicinski fakultet u Splitu, Zavod za anatomiju, histologiju i embriologiju- asistentica za područje Biomedicine i zdravstva, polje Temeljne medicinske znanosti, grana Anatomija na Katedri za anatomiju

Nastavne aktivnosti:

2021. – danas Anatomija (studij Medicina)

2021. – danas Anatomija (studij Dentalna medicina)

2021. – danas Anatomy (Medical studies in English)

2021. – danas Anatomija (Sveučilišni odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Splitu)

2021. – danas Anatomija (studij Farmacija)

2021. – danas Anatomija (Sveučilišni odjel za zdravstvene studije – izvanredni studij sestrinstva, Sveučilište u Splitu)

2021. – danas Principles of radiological anatomy (Medical studies in English)

Profesionalno usavršavanje:

1. 9th Croatian Congress of Pharmacology with International Participation, Zagreb, Hrvatska (2019.)
2. 10th Croatian Congress of Pharmacology and the 1st Croatian Congress of Clinical Pharmacology with International Participation, Opatija, Hrvatska (2022.)
3. Znanost o laboratorijskim životinjama (2022.) – tečaj

Publikacije:

1. **Tranfić Duplančić, Mia**; Pecotić, Renata; Lušić Kalcina, Linda; Pavlinac Dodig, Ivana; Valić, Maja; Roguljić, Marija; Rogić, Dunja; Lapić, Ivana; Grdiša, Katarina; Peroš, Kristina; Đogaš, Zoran Salivary parameters and periodontal inflammation in obstructive sleep apnoea patients // Scientific reports, **12** (2022), 19387; 1-10 doi:10.1038/s41598-022-23957-5
2. Propadalo, Ivana; **Tranfić, Mia**; Vuka, Ivana; Barcot, Ognjen; Pericic, Tina Poklepovic; Puljak, Livia In Cochrane reviews, risk of bias assessments for allocation concealment were frequently not in line with Cochrane's Handbook guidance // Journal of Clinical Epidemiology, **106** (2019), 10-17 doi:10.1016/j.jclinepi.2018.10.002

Sažetci na znanstvenim skupovima:

1. **Tranfić, Mia**; Peroš, Kristina; Pavlinac Dodig, Ivana; Lusic Kalcina, Linda; Valić, Maja; Pecotić, Renata; Đogaš, Zoran The association of salivary parameters with the severity of obstructive sleep apnea // 9th Croatian Congress of Pharmacology with International Participation: book of abstracts, Zagreb, Hrvatska, 2019. str. 101-101
2. **Tranfić, Mia**; Pecotić, Renata; Lušić Kalcina, Linda; Pavlinac Dodig, Ivana; Valić, Maja; Rogić, Dunja; Lapić, Ivana; Grdiša, Katarina; Peroš, Kristina; Đogaš, Zoran The assessment of salivary parameters in obstructive sleep apnea patients after continuous positive airway pressure treatment: a 6-months follow up study // 10th Croatian Congress of Pharmacology and the 1st Croatian Congress of Clinical Pharmacology with International Participation / Zagreb: Pharmaca 2022, 2022. str. 151-151