

# Učestalost pozitivnog probirnog testa na apneju tijekom spavanja (stop upitnik) kod pacijenata koji boluju od hidradenitis suppurativa u odnosu na opću populaciju

---

**Anđelković, Klaudia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:346915>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-30**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Klaudia Anđelković**

**UČESTALOST POZITIVNOG PROBIRNOG TESTA NA APNEJU TIJEKOM  
SPAVANJA (STOP UPITNIK) U PACIJENATA KOJI BOLUJU OD HIDRADENITIS  
SUPPURATIVA U ODNOSU NA OPĆU POPULACIJU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Antoanela Čarija, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Hidradenitis suppurativa.....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Etiopatogeneza.....	2
1.1.3. Čimbenici rizika.....	3
1.1.4. Klinička slika.....	5
1.1.5. Komorbiditeti.....	8
1.1.6. Dijagnoza.....	9
1.1.7. Liječenje.....	10
1.2. Opstruktivna apneja tijekom spavanja (OSA).....	11
1.2.1. Epidemiologija.....	12
1.2.2. Etiopatogeneza.....	12
1.2.3. Čimbenici rizika.....	13
1.2.4. Klinička slika.....	14
1.2.5. Komorbiditeti.....	14
1.2.6. Dijagnoza.....	15
1.2.7. Liječenje.....	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	20
2.1. Cilj istraživanja.....	21
2.2. Hipoteze.....	21
3. ISPITANICI I METODE.....	22
3.1. Organizacija studije.....	23
3.2. Ispitanici.....	23
3.3. Opis istraživanja.....	23
3.4. Etička načela.....	24
3.5. Statistička obrada podataka.....	24
4. REZULTATI.....	25
4.1. Demografski podatci i komorbiditeti bolesnika s HS-om.....	26
4.2. Klinička slika ispitanika s hidradenitis suppurativa.....	27
4.3. Učestalost pozitivnog STOP upitnika.....	29
4.4. Demografski podatci u odnosu na rezultat STOP upitnika.....	31
4.5. Intenzitet boli i zadovoljstvo terapijom.....	32
5. RASPRAVA.....	34
6. ZAKLJUČCI.....	39

7.	LITERATURA .....	41
8.	SAŽETAK .....	51
9.	SUMMARY .....	53
10.	ŽIVOTOPIS .....	55

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Antoaneli Čariji na vodstvu, stručnosti i znanju koje mi je pružila tijekom izrade ovog diplomskog rada. Neizmjerno sam zahvalna što sam dobila priliku za našu suradnju.*

*Hvala mojim prijateljicama koje su me čuvale u najtežim danima i slavile moje uspjehe u onim najljepšim.*

*Hvala Mateju koji je moje najsretnije godine života učinio još sretnijim.*

*Hvala mojoj obitelji koja me svojim toplim riječima gurala naprijed i nije dala da sumnjam u sebe.*

*Najviše od svega, hvala mami Tonkici, tati Goranu i sestri Andrei od kojih sam dobila najveću životnu snagu i podršku. Vaša vjera u mene je bila ključna na mom akademskom putu. Bez vas ne bih bila gdje jesam danas.*

## POPIS KRATICA

HS – *hidradenitis suppurativa*

NCSTN – gen nikastrin

PSENEN – pojačivač presenilina

PSEN1 – presenilin 1

TLR – „*toll-like*“ receptor

TNF-  $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

DLQI – upitnik o kvaliteti života (engl. *Dermatology Life Quality Index*)

ITM – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)

DM – dijabetes melitus (engl. *diabetes mellitus*)

TSH – tireotropni hormon (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

T3 – trijodtironin

Nd:YAG – laser (engl. *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*)

OSA – opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*)

AHI – indeks apneje- hipopneje

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

KOPB – kronična opstruktivska plućna bolest (engl. *chronic obstructive pulmonary disease*)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure*)

MAS – mandibularno napredni splintovi

IL-6 – interleukin 6

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest (engl. *gastroesophageal reflux disease*)

NRS – numerička ocjenska skala (engl. *numeric rating scale*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Hidradenitis suppurativa

*Hidradenitis suppurativa* (HS) je kronična i relapsirajuća bolest kože, koja se očituje pojavom upalnih lezija u područjima apokrinih žlijezda. Najčešće zahvaća aksile, prepone, stražnjicu, dojke, genitalno i perianalno područje (1). Dijagnoza se postavlja klinički na temelju tipičnih čvorića, apscesa ili sinusa, prirode ponavljanja i kroničnosti. Rano postavljanje dijagnoze i pravovremeno liječenje su ključni kako bi se zaustavio napredak bolesti (2). *Hidradenitis suppurativa* ima duboki utjecaj na pacijente i njihov obiteljski život. Dovodi do značajne razine nelagode, frustracije, osjećaja samosvijesti i depresije. Nekoliko čimbenika poput komorbiditeta, nezaposlenosti i težine bolesti čine ovaj utjecaj još težim (3).

### 1.1.1. Epidemiologija

Budući da je *hidradenitis suppurativa* nedovoljno prepoznata bolest, stvarna učestalost se podcjenjuje. Na temelju postojećih dokaza prevalencija pokazuje široke varijacije između 0,03% do 4,1%. Prevalencija varira u različitim zemljama ovisno o vrsti populacije, metodama prikupljanja podataka i izvorima podataka koji se koriste. Studije koje su koristile izvore temeljene na registru izvještavaju o niskoj prevalenciji manjoj od 0,1%, dok studije temeljene na samoprijavlivanju bilježe visoku prevalenciju od 1% do 2%. Noviji podatci iz zapadnih zemalja poput SAD-a otkrivaju porast učestalosti bolesti u usporedbi s prethodnim godinama. Isto tako, postoje varijacije ovisno o etničkoj pripadnosti. *Hidradenitis suppurativa* je relativno češća u Afroamerikanaca nego u bijele populacije (4).

Omjer spolova varira ovisno o regiji svijeta. Žene su tri puta više izložene bolesti prema studijama izvršenim u Sjevernoj Americi i Europi dok su u istočnoj Aziji dva puta više izloženi muškarci (4).

Dijagnoza se uglavnom postavlja između puberteta i dobi od 40 godina, najčešće u dobi od 21 do 29 godina. Manje od 2% pacijenata ima pojavu bolesti prije 11 godina (5).

### 1.1.2. Etiopatogeneza

Etiologija *hidradenitis suppurativa* je vrlo složena. U posljednjih nekoliko godina provedena su istraživanja koja pretpostavljaju da je bolest uzrokovana genetskim i okolišnim čimbenicima. Istaknuti okolišni čimbenici u razvoju HS-a su pušenje, pretilost i prekomjerna tjelesna težina (6). Važnost genetskih čimbenika naglašena je u istraživanjima koja pokazuju da 30%-40% pacijenata ima obiteljsku anamnezu. Opisani su oblici HS-a s autosomno dominantnim uzorkom nasljeđivanja. Nakon otkrića sekvenciranja cijelog genoma, pronađene su mutacije gena nikastrina (NCSTN), pojačivača presenilina (PSENEN) i presenilina (PSEN1)



(7).

Patofiziologija HS-a uključuje okluziju i posljedičnu upalu folikula dlake te poremećaje urođenog i stečenog imunološkog sustava. Bakterijska infekcija i kolonizacija su sekundarni patogeni čimbenici koji mogu pogoršati bolest. Okluzija folikula dlake dovodi do dilatacije, rupture i zatim izlivanja folikularnog sadržaja u okolnu kožu. Izlivanje folikularnog sadržaja, uključujući keratin i bakterije, inducira snažan kemijski odgovor neutrofila i limfocita. Upalni stanični infiltrat dovodi do nastanka apscesa, što dovodi do uništenja pilosebacealne jedinice i drugih susjednih adneksalnih struktura. Osnova za folikularnu okluziju u *hidradenitis suppurativa* još nije u potpunosti definirana (6).

Melnik i Plewig su znanstvenici koji su predložili koncept HS-a kao auto-upalne bolesti karakterizirane disfunkcijom gama-sekretaze odnosno *Notch* puta. Ispravna signalizacija *Notch* puta je bitna za održavanje unutarnje i vanjske korijenske ovojnice folikula dlake. Nedostatak *Notch* signalizacijskog puta rezultira pretvaranjem folikula dlake u epidermalne ciste, narušava homeostazu apokrinih žlijezda i dovodi do stimulacije TLR čime se potiče i održava kronična upala. Kao podrška ovoj hipotezi, primijećene su povišene razine nekoliko pro-upalnih citokina u HS lezijama. Pro-upalni citokini koji su pronađeni su faktor nekroze tumora (TNF-  $\alpha$ ), interleukin 1 $\beta$  i interleukin 17. Količina faktora nekroze tumora u lezijama korelira s težinom bolesti (6).

*Hidradenitis suppurativa* nije primarno infektivna bolest, ali otkrivena je važna uloga bakterija u patofiziologiji. Bakterije koje dospiju u kožu nakon pucanja pilosebacealnih jedinica, pokreću upalni odgovor i održavaju kroničnu upalu. Najčešća vrsta bakterija koja je pronađena u lezijama pacijenata sa HS-om je *Staphylococcus lugdunensis*. Ostale česte vrste koje se mogu pronaći u lezijama uključuju polimikrobnu anaerobnu mikrofloru sastavljenu od striktnih anaeroba, streptokoka grupe milleri i actinomyceta (6).

### **1.1.3. Čimbenici rizika**

#### **1.1.3.1. Genetika**

Genetska predispozicija pokazala se kao povezani faktor u razvoju HS-a. Otprilike jedna trećina pacijenata s HS-om ima obiteljsku anamnezu bolesti. Obiteljski HS prenosi se autosomno dominantno. Pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom bolest razvijaju ranije i imaju težu kliničku sliku (8).

### 1.1.3.2. Metabolički sindrom i povišeni indeks tjelesne mase

Brojna istraživanja pokazuju da je *hidradenitis suppurativa* povezana s povišenim indeksom tjelesne mase i pretilošću. Ova povezanost je izraženija u žena nego u muškaraca (9). Pretilost doprinosi razvoju HS-a kroz nekoliko mehanizama. Masno tkivo proizvodi pro-upalne citokine, poput interleukina-6, koji mogu potaknuti upalu u koži i doprinijeti razvoju HS-a. Pretilost može pogoršati simptome bolesti jer višak masnog tkiva može stvarati nabore na koži koji zadržavaju znoj i bakterije. Gubitak težine može dovesti do poboljšanja simptoma (10).

Pacijenti se po indeksu tjelesne mase (ITM) dijele na one s normalnom tjelesnom težinom, prekomjernom tjelesnom težinom i na pretile. Kada su se uspoređivali pacijenti iz tih tjelesnih kategorija primijećeno je da su najteži oblik bolesti imali pacijenti koji su pretili. Najlakši oblik bolesti su imali pacijenti normalne tjelesne kilaže. Pacijenti prekomjerne tjelesne kilaže imali su blažu kliničku sliku od pacijenata koji su pretili, ali težu od pacijenata normalne tjelesne kilaže (11). Nedavno provedena studija je pokazala da su pacijenti s HS-om imali veću prevalenciju metaboličkog sindroma u usporedbi s kontrolnim skupinama. Stoga, metaboličke abnormalnosti mogu biti čimbenici koji doprinose razvoju HS-a pogotovo u mlađih pacijenata (12).

### 1.1.3.3. Pušenje

Pušenje duhana jedan je od glavnih i dobro poznatih čimbenika rizika koji izazivaju HS. Mnoga istraživanja su pokazala značajnu povezanost između HS-a i pušenja. König i suradnici su izvijestili stopu aktivnih pušača među pacijentima s HS-om od gotovo 90%. Breitkopf i suradnici su otkrili da su prevalencije pušačkih navika bile 85%. Međutim, bivšim pušačima nije otkrivena jasna povezanost s ovom bolešću. Aktivno pušenje povezano je s dvostruko većim rizikom za razvoj HS-a. S druge strane, pušenje cigareta može biti i posljedica bolesti, jer pacijenti mogu pušiti kako bi ublažili anksioznost i depresiju koje su često povezane s HS-om. Istraživanja su pokazala da postoji veza između pušenja duhana i težine HS-a. Primijećeno je da osobe koje su teški pušači imaju više dijelova tijela zahvaćenih lezijama. Nepušački status se povezuje s većim izgledima za pozitivan odgovor na terapiju prvog izbora i većim postotkom remisije HS-a. Prestanak pušenja se smatra bitnim korakom u liječenju *hidradenitis suppurativa* (13).

Cigarete sadržavaju mnogo kemijskih tvari od kojih su neke nikotin, benzopiren i arsenični spojevi. Nikotin reagira s nikotinskim acetilkolinskim receptorima pilosebacealne jedinice i dovodi do epidermalne hiperplazije i opstrukcije. Nikotin može i modificirati sastav kožnog mikrobioma i potaknuti rast bakterijske vrste *Staphylococcus aureus* ili *Staphylococcus*

*epidermidis*. Arsen i nikotin skupa oštećuju *Notch* signalizaciju koja je bitna za održavanje korijenske ovojnice folikula. Pušenje duhana mijenja aktivnost znojnih žlijezda, povećava se njihovo izlučivanje i mijenja se sastav znoja što dovodi do začepljenja žlijezda. Veza između *hidradenitis suppurativa* i *vapinga* nije detaljno istražena, ali se pretpostavlja da *vaping* također ima negativan utjecaj na bolest obzirom da e-cigarete često sadržavaju nikotin (13).

#### **1.1.3.4. Zlouporaba alkohola i droge**

Veza između *hidradenitis suppurativa* i uporabe alkohola, kanabisa i ostalih droga se još uvijek istražuje. Nekoliko provedenih istraživanja je pokazalo da konzumacija alkohola ne utječe na tijek HS-a, međutim nedavno provedeno istraživanje na populaciji od 48 pacijenata s HS-om nakon operacije je pokazalo blagi, ali statistički značajan rizik od lokalnih recidiva povezanih s konzumacijom alkohola. Zaključak je da apstinencija od alkohola može pomoći u smanjenju recidiva bolesti (13).

#### **1.1.3.5. Mehaničko trenje i znojenje**

Objavljena retrospektivna studija koja je istraživala povezanost mehaničkog trenja i HS-a je prikazala da je 10 pacijenata, od njih 45 na kojima je obavljeno istraživanje, prijavilo neku mehaničku iritaciju prije početka bolesti. Mehanizam kojim upalna bolest kože stvara lokalizirane obrasce lezija teško je razumljiva i do današnjeg dana. *Hidradenitis suppurativa* obično zahvaća intertriginozna područja, a ta područja su izložena značajnom mehaničkom stresu. Obzirom na to pretpostavlja se da uporaba antiperspiranata može pogoršati HS zbog stvaranja filma na koži aksile. Mehanički podražaji potiču diferencijaciju i proliferaciju keratinocita, što pridonosi zadebljanju epiderme i zadržavanju ostataka folikula dlake. Osim fizičkih učinaka, dokazano je da trenje doprinosi upalnom procesu u HS-u i putem imunoloških mehanizama. Mehanički stres povećava razine matične metaloproteinaze 9 u kreatinocitima, a nekoliko gena povezanih sa zarastanjem rane, kao što su koneksin 43, laminin  $\alpha 5$ , interleukin  $\alpha$ , endotelin 1 i faktor rasta kreatinocita su smanjeni (4).

#### **1.1.4. Klinička slika**

U ranim stadijima *hidradenitis suppurativa* je upalna, pustularna i folikularna bolest, ali kasnije prelazi u pretežno supurativnu i ožiljnu bolest. Bolest se prezentira nizom objektivnih kliničkih znakova kao i subjektivnih poput boli, osjetljivosti i nelagode. HS se često pogrešno i teško dijagnosticira što povećava psihičko opterećenje pacijenata (14). HS se klinički prezentira obično nakon puberteta, najčešće u drugom i trećem desetljeću života. Najčešća

zahvaćena područja su pazusi, prepone, unutarnja strana bedara, dojke, stražnjica i genitalno područje (15).

*Hidradenitis suppurativa* rijetko počinje naglo s više upalnih lezija u intertriginoznim područjima. Najčešće je primarna lezija izolirani, bolni i duboko smješteni čvorić promjera 0,5-2 cm. Osim što je čvorić bolan, on je okrugao, bez otvora na sebi ili centralne nekroze koja bi upućivala na furunkulozu. Može spontano nestati unutar nekoliko dana do jednog tjedna, ali nerijetko ostaje i duže s naknadnim recidivima upalnih epizoda tijekom tjedana ili mjeseci. Lezija se razvija u apsces koji se može otvoriti prema površini i dati gnojni iscedak, nerijetko vrlo neugodnog mirisa (14). Ako se lezija ne otvori spontano i cijeli gnojni sadržaj ne izađe vani, upala postaje toliko bolna da je potrebna kirurška drenaža. Drenaža obično pruža privremeno olakšanje, ali bolest ima tendenciju ponavljanja na istom mjestu (15).

Duboki dermalni apscesi se mogu spojiti, napredovati i formirati kronične sinuse koji su kolonizirani miješanom bakterijskom florom. Sinusi su primjer sekundarnih lezija ove bolesti. Posebno velike mreže sinusa se mogu proširiti na dublje tkivo, uključujući mišiće, fasciju i limfne čvorove (11). Fibroza je karakteristična za sekundarne lezije. Utječe na okolnu kožu i održava bolest (16).

Zadnja faza bolesti je specifična i prepoznatljiva. Kroničnu upalu i bol prati vrlo izrazit oblik hipertrofičnog fibroznog ožiljavanja koje dovodi do nastanka tvrdih plakova u kojima upalni čvorići i sinusi ostaju aktivni. U slučaju vrlo teške bolesti ožiljci mogu smanjiti pokretljivost pacijenata (17).

Prema području tijela koje je zahvaćeno lezijama, HS ima tri podtipa. Pazušno-mamarni je najčešći podtip i javlja se u 48% pacijenata. U folikularnom podtipu zahvaćeni su preponski i inframamarni nabori i stvaraju se atipične i folikularne lezije. Zahvaća 26% pacijenata. Muškarci češće obolijevaju od folikularnog podtipa od žena i klinički tijek je teži. Zadnji podtip HS-a je glutealni s učestalošću od 26%. Povezan je s lakšom kliničkom slikom i pacijentima koji imaju niži indeks tjelesne mase (18).

Težina *hidradenitis suppurativa* se opisuje klasifikacijom po Hurley-u u tri kategorije. Većina pacijenata ima blagi (I) ili umjereni (II) oblik bolesti. Teški oblik se javlja u 4%-22% pacijenata prema najnovijim istraživanjima (11). Stadij I obilježen je formiranjem apscesa, pojedinačnih ili višestrukih, bez stvaranja sinusnih traktova ili ožiljaka (Slika 1). Stadij II je karakterističan po ponavljajućim apscesima sa sinusnim traktovima i ožiljcima (Slika 2). Stadij III odnosno najteži stadij bolesti obuhvaća difuzno povezane sinusne traktove i apscese koji se protežu po cijelom zahvaćenom području (17) (Slika 3).

Druge klasifikacije koje se mogu koristiti za određivanje težine HS-a su Sartorius skala, vizualna analogna skala za bol i dermatološki indeks kvalitete života (DLQI). Sartorius skala broji i dodjeljuje bodove lezijama na temelju sinusnih tunela, ožiljaka i njihove međusobne udaljenosti (18).



**Slika 1.** Prikaz aksile bolesnika s HS-om, Hurley stadij I. Vide se multipli apscesi bez stvaranja sinusnih traktova ili ožiljaka (19).



**Slika 2.** Prikaz aksile bolesnika s HS-om, Hurley stadij II. Vide se multipli apscesi sa sinusnim traktovima i ožiljcima (20).



**Slika 3.** Prikaz aksile bolesnika s HS-om, Hurley stadij III. Vide se veliki difuzno povezani sinusni traktovi i apscesi koji se protežu po cijelom zahvaćenom području aksile (21).

### 1.1.5. Komorbiditeti

U nedavno provedenim globalnim anketama među pacijentima s *hidradenitis suppurativa* postalo je očito da pacijenti izvještavaju o visokoj učestalosti komorbiditeta. Obzirom da je HS kronična i onesposobljavajuća upalna dermatološka bolest, važno je da kliničari budu dobro informirani o svim mogućim komorbiditetima koji mogu imati ikakav značaj (22).

Čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti se pojavljuju u značajno većoj mjeri u pacijenata s HS-om u usporedbi s kontrolnom skupinom. U jednom obavljenom presječnom istraživanju s 68 oboljelih pacijenata i 136 kontrolnih osoba, ustanovljeno je da je HS značajno povezan s prisutnošću karotidnih plakova i subkliničke ateroskleroze (23). U drugom istraživanju utemeljeno je da je prosječan broj otkucaja srca u mirovanju u pacijenata s teškim HS-om bio puno veći od kontrolne skupine (24). HS je također povezan s većim rizikom od nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda i smrtnosti. Rizik smrti od kardiovaskularnih bolesti je bio čak 58% veći u pacijenata s HS-om nego u pacijenata s teškim oblikom psorijaze (25).

Spondiloartropatija je skupina reumatskih bolesti koje karakterizira upala zglobova kralježnice i okolnog tkiva (26). Povezanost HS-a sa spondiloartropatijom je prijavljena neovisno o dobi i spolu. Postoji bliska povezanost između pogoršanja HS-a i pogoršanja ozbiljnosti artritisa. Obrnuto, poboljšanje HS-a dovodi i do poboljšanja artritisa (27).

Nedavno objavljena meta-analiza opservacijskih studija pokazala je veze između HS-a i Crohnove bolesti (CD) te HS-a i ulceroznog kolitisa (UC). Poprečnom analizom podataka iz zdravstvenih kartona 51 340 pacijenata s HS-om, utvrđeno je da su pacijenti s HS-om izloženi

riziku od Crohnove bolesti, pogotovo ako su bijele rase, pušači i u dobi između 45 i 65 godina (28).

Endokrini komorbiditeti povezani s HS-om su šećerna bolest (DM), sindrom policističnih jajnika (PCOS) i poremećaji štitnjače. Prevalencija PCOS-a među pacijentima s HS-om iznosi 9%, dok je prevalencija u pacijenata bez HS-a 2,9%. U pacijenata s HS-om uočena je niža razina TSH hormona i viša ukupna razina T3 hormona u usporedbi s općom populacijom. HS je češće povezan s hipertireozom nego s hipotireozom, što upućuje na povezanost HS-a i hipermetaboličkog stanja (18).

U pacijenata s HS-om primijećeni su brojni psihički komorbiditeti kao što su depresija, anksioznost, oštećenje seksualnog života, psihoza, poremećaji osobnosti i poremećaji prilagodbe (29). Zabilježena je češća uporaba antidepresiva i veći rizik od samoubojstva u pacijenata s HS-om (18).

Najčešća maligna bolest među pacijentima s HS-om je limfom. Otprilike 2% pacijenata s HS-om ima limfom u usporedbi s 0,5% u kontrolnoj populaciji. Najčešće prijavljeni su ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinov limfom i limfom kožnih T-stanica. Smatra se da je kronična upala razlog za tu povezanost (30). Prijavljeni su i slučajevi transformacije HS-a u karcinom pločastih stanica (31).

Ostali komorbiditeti koji se povezuju s HS-om, ali su potrebna dodatna istraživanja, su pyoderma gangrenosum, akne konglobata, alopecia areata, psorijaza i vitiligo (31).

### **1.1.6. Dijagnoza**

Dijagnoza *hidradenitis suppurativa* se uglavnom postavlja na temelju kliničke slike pacijenta. Trenutno nema dostupnih specifičnih dijagnostičkih testova, a biopsija se izvodi vrlo rijetko. Dijagnoza se temelji prvenstveno na anamnezi pacijenta, a manje na objektivnim nalazima pri pregledu. U 30% pacijenata se nalazi pozitivna obiteljska anamneza HS-a, što pomaže u postavljanju dijagnoze (14).

Kliničke karakteristike na kojima se oslanja dijagnoza HS-a su tipična morfologija, raspodjela lezija, recidivi i kroničnost. Tipične lezije su čvorići, apscesi, sinusni traktovi i ožiljci. Tipična raspodjela lezija je u intertriginoznim područjima, što uključuje pazuhe, prsa, prepone, unutarnju stranu bedara, stražnjicu i genitalno područje (18).

Na prvom pregledu moguće je napraviti bakteriološke kulture uzoraka s lezija, međutim dosadašnje iskustvo pokazalo je da je preko 50% lezija u HS-u bilo sterilno (32). Testovi koji mogu biti korisni pri procjeni HS-a su potpuna krvna slika, brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein, urinokultura, razina željeza u serumu i elektroforeza serumskih proteina.

Pacijenti s akutnim lezijama mogu imati povišeni broj leukocita i brzinu sedimentacije eritrocita. Histopatologija je za HS nespecifična pa nema potrebe za dijagnostičkom biopsijom kože (8).

Prosječno dijagnostičko kašnjenje HS-a je 7 do 10 godina. Kasno postavljanje dijagnoze produljuje bol i patnju pacijentima te doprinosi lošijim zdravstvenim ishodima (33).

### **1.1.7. Liječenje**

Izbori za liječenje *hidradenitis suppurativa* trebaju biti određeni težinom bolesti i njenim individualnim subjektivnim utjecajem. Tri razine liječenja su lokalno liječenje topičkim preparatima, sistemsko liječenje i kirurške metode (34).

#### **1.1.7.1. Opće mjere**

Postoje brojne opće mjere koje se mogu poduzeti kako bi se smanjili okidači za pogoršanje HS-a. Neke od najvažnijih su prestanak pušenja, smanjenje tjelesne težine, zdravija prehrana, više tjelesnih aktivnosti u danu i izbjegavanje iritacijskih sredstava kao što su antiperspiranti na zahvaćenim područjima. Potrebno je voditi brigu i ići na češće kontrole i zbog drugih mogućih posljedica HS-a poput kardiovaskularnih komplikacija. Često je nužna i odgovarajuća psihološka podrška (35).

#### **1.1.7.2. Lokalno liječenje**

Glavni neinvazivni lokalni tretman za blage lezije stupnja I ili II po Hurley klasifikaciji je primjena topičkog klindamicina u koncentraciji 1% svakih 12 sati. Učinkovitim u smanjenju boli i trajanju upalnih lezija pokazao se i topički 15% rezorcinol. Invazivni lokalni tretman koji se može koristiti je intralezionalna primjena kortikosteroida. Kortikosteroid koji se koristi u ove svrhe je triamcinolon acetonid i dovodi do povlačenja upalnih čvorova unutar 48 do 72 sata u pacijenata s akutnim upalnim lezijama (36).

#### **1.1.7.3. Sustavno liječenje**

Kao prva linija liječenja HS-a Hurleyjeva I. i II. stupnja preporučuju se tetraciklini od 500 mg dva puta na dan kroz 4 mjeseca. Antibiotik je kontraindiciran tijekom trudnoće i u djece mlađe od 9 godina. Ako se nakon ovakvog liječenja ne dobije zadovoljavajući rezultat potrebno je promijeniti terapiju (36).

Kombinirana terapija oralnim klindamicinom, od 300 mg tijekom 12 sati, i oralnim rifampicinom, od 300 mg tijekom 12 sati, tijekom 10 tjedana jedan je od najčešćih tretmana



koji se koriste za postizanje remisije u pacijenata s HS-om Hurleyjeva II. stupnja. Terapijski učinak pripisuje se protuupalnim svojstvima oba antibiotika. Kombinacija ovih lijekova se vrlo dobro podnosi, a nuspojave mogu biti blaže gastrointestinalne smetnje (35).

U težeg oblika bolesti odnosno Hurleyjevog stupnja II. i III. primjenjuje se ceftriakson ili kombinacija rifampicina, metronidazola i moksifloksacina. Bolesnici koji su dobro odgovorili na terapiju kroz 12 tjedana nastavili su primjenu rifampicina i moksifloksacina idućih 12 tjedana i to je dovelo do povlačenja lezija u preko 50% pacijenata. U pacijenata kojima nije pomogla standardna terapija prelazi se na biološku terapiju. Biološki lijek prvog izbora za srednje teške do teške oblike HS-a je adalimumab. Druga linija biološke terapije je infliksimab (37).

#### **1.1.7.4. Kirurško liječenje**

Vrsta kirurškog zahvata temelji se na stadiju i težini bolesti. Kirurške tehnike koje se koriste za liječenje HS-a su incizija i drenaža, uklanjanje gornjeg sloja kože („*deroofting*“), lokalna ekscizija i široka ekscizija (38). Pojedinačne apscese kod ograničenog HS-a moguće je drenirati. Drenaža apscesa ne bi trebala nikada biti bez popratne oralne terapije jer su recidivi gotovo neizbježni. Kirurška metoda uklanjanja gornjeg sloja kože odnosno „*deroofting*“ je opcija za blagi do umjereni stadij bolesti. Nastoji se maksimalno očuvati okolno zdravo tkivo, a uklanja se površina apscesa ili ciste (39). Široka ekscizija cijelog zahvaćenog područja se radi kod vrlo teških slučajeva HS-a kako bi se spriječio recidiv. Nakon zahvata mogu ostati veći defekti tkiva pa ih je potrebno zatvoriti transplantatom kože (40).

#### **1.1.7.5. Ostale mjere**

Za liječenje *hidradenitis suppurativa* sve više se koriste nove laserske i svjetlosne metode. Terapija laserskim uređajem s ugljičnim dioksidom i Nd:YAG (engl. neodymium-doped yttrium aluminum garnet) laser dovode do kliničkog poboljšanja bolesti i rijetkih recidiva (41,42). Lasersko uklanjanje dlačica također rezultira kliničkim poboljšanjem bolesti jer smanjuje broj dlačnih folikula i samim time i upalne procese (35).

## **1.2. Opstruktivska apneja tijekom spavanja (OSA)**

Opstruktivska apneja tijekom spavanja najčešći je poremećaj disanja tijekom spavanja koji uključuje smanjenje ili potpuni prekid protoka zraka unatoč nastojanjima da se diše (43). Javlja se kada se mišići opuste tijekom spavanja, uzrokujući kolaps mekog tkiva u stražnjem dijelu grla i blokadu gornjeg dišnog puta. To dovodi do djelomičnih smanjenja i potpunih

zaustavljanja disanja koja traju barem 10 sekundi tijekom spavanja. Većina pauza traje između 10 i 30 sekundi, ali neke mogu trajati duže od minute. Pauze disanja mogu dovesti do naglog smanjenja zasićenosti krvi kisikom. Mozak reagira na nedostatak kisika što dovodi do kratkotrajnog buđenja i rezultira fragmentiranom kvalitetom spavanja. Većina ljudi s OSA-om glasno hrče i ima izraženi osjećaj pospanosti tijekom dana (44).

### **1.2.1. Epidemiologija**

Opstruktivska apneja tijekom spavanja je vrlo čest poremećaj s gotovo 1 milijardom zahvaćenih ljudi u svijetu. Težina apneje tijekom spavanja se izražava indeksom apneje-hipopneje (AHI). AHI označava broj potpunih ili nepotpunih opstruktivskih događaja na sat spavanja. OSA se definira kao  $AHI \geq 5$  događaja/sat. Prema tome procijenjena prevalencija OSA-e je 24% u muškaraca i 9% u žena u dobi od 30 do 60 godina. Prevalencija OSA-e s povezanom pretjeranom dnevnom pospanošću iznosi otprilike 3% do 7% u odraslih muškaraca i 2% do 5% u odraslih žena (45). Prevalencije ne variraju značajno diljem svijeta. Vjeruje se kako će svjetska epidemija pretilosti i demografski trend starenja utjecati na rast prevalencije opstruktivske apneje tijekom spavanja (46).

OSA je češća u muškaraca nego u žena. Omjer muškaraca i žena procjenjuje se na 2:1 u općoj populaciji. Prevalencija hrkanja pokazuje slične razlike prema spolu. Moguća objašnjenja za prevladavanje muškaraca su hormonalni učinci na mišiće gornjeg dišnog puta i njihovu sklonost kolapsu, razlike u raspodjeli tjelesne masnoće između spolova i razlike u anatomskoj građi farinksa. Hormonalni učinak može imati važnu ulogu u patogenezi OSA-e, budući da je prevalencija veća u postmenopauzalnih žena u usporedbi s predmenopauzalnim, ali potrebna su dodatna istraživanja (47). Prevalencija OSA-e se povećava s dobi neovisno o drugim čimbenicima rizika (48).

### **1.2.2. Etiopatogeneza**

Čimbenici koji doprinose etiopatogenezi OSA-e su aktivnost mišića dilatatora gornjeg dišnog puta tijekom spavanja, anatomija gornjeg dišnog puta, volumen pluća, nestabilnost ventilacijske kontrole, stabilnost spavanja i promjene raspodjele tjelesnih tekućina prema glavi. Anatomske faktori koji su povezani s prisutnošću OSA-e su povećana duljina dišnog puta, volumen jezika i mala maksila ili mandibula (49).

Kako pacijent tone u san, njegov tonus mišića nazofarinksa se sve više smanjuje tijekom spavanja, a dišni putevi postaju suženiji. Ove događaje prati ponavljana desaturacija oksihemoglobina. Razine kisika u tijelu padaju, a razine ugljikovog dioksida rastu. To dovodi

do aktivacije simpatičkog živčanog sustava i kontrakcije nazofaringealnog tkiva, što rezultira opstrukcijom dišnog puta. Ovakve cikličke epizode se nastavljaju tijekom cijele noći. Smanjene su duboke faze nepokretnog spavanja (NREM) i brze faze pokretnog spavanja (REM). U teškim slučajevima respiratorni događaji se mogu pojaviti 50 do 100 puta na sat, a svaki događaj traje oko 20 do 40 sekundi. Jedna epizoda obično završava buđenjem kojeg bolesnik ne treba biti svjestan i ponovo se uspostavlja prohodnost dišnog puta i ventilacija. Bolesnici s OSA-om spavaju isprekidano i pate od dnevne pospanosti, jutarnjih glavobolja i hrkanja (50).

### **1.2.3. Čimbenici rizika**

#### **1.2.3.1. Genetika**

Podatci iz studija obavljenih na blizancima ukazuju na snažnu genetsku osnovu OSA-e (49). OSA je kompleksna genetska bolest i ne slijedi mendelske obrasce nasljeđivanja. Nasljeđivanje OSA-e uključuje mnogo gena koji djeluju u interakciji s mnogim okolišnim čimbenicima. Uloga određenih gena još uvijek treba biti razjašnjena (51).

#### **1.2.3.2. Pretilost**

Pretilost je glavni faktor rizika za hrkanje i apneju tijekom spavanja. Većina pacijenata s OSA-om je pretila. Istraživanjima je dokazano da smanjenje težine dovodi do poboljšanja apneje tijekom spavanja. Jedna nedavno obavljena studija je također pokazala da su pacijenti koji su bili na dijeti uz službenu terapiju apneje tijekom spavanja imali bolje rezultate od onih koji su samo bili na terapiji bez dijete. Pretilost se smatra predisponirajućim faktorom za OSA-u zbog povećanog opterećenja u gornjem dišnom putu (47). Nakupljanje masnog tkiva u tkivima oko gornjeg dišnog puta dovodi do suženja lumena i povećane sklonosti kolapsu dišnog sustava. Nakupljanje masnog tkiva oko struka smanjuje elastičnost prsnog koša i funkcionalni rezidualni kapacitet i povećava potrebu za kisikom (49). Još uvijek se istražuje jesu li bolji prediktori poremećaja određene tjelesne mjere poput opsega vrata, struka i bokova od indeksa tjelesne mase. Opseg vrata je u populacijskom uzorku bio važniji kao faktor rizika za hrkanje. Young i suradnici procijenili su da je 58% umjereno teških do teških slučajeva OSA-e posljedica  $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (47).

#### **1.2.3.3. Pušenje**

Nekoliko epidemioloških istraživanja uočilo je značajnu povezanost između pušenja cigareta i hrkanja ili apneje tijekom spavanja. Mogući mehanizmi nastanka uključuju upalu dišnih puteva i nestabilnost spavanja zbog prestanka konzumiranja nikotina tijekom noći.

Osobe koje nikada nisu pušile, ali su bile izložene pasivnom pušenju svakodnevno, također pokazuju povećanu vjerojatnost da postanu uobičajeni hrkači. Wetter i suradnici utvrdili su odnos između učestalosti pušenja i ozbiljnosti apneje tijekom spavanja. Teži pušači imaju najveći rizik razvoja apneje tijekom spavanja (52).

#### **1.2.4. Klinička slika**

U pacijenata sa sumnjom na opstruktivnu apneju tijekom spavanja obično se javljaju simptomi poput pretjerane pospanosti tijekom dana, glasnog hrkanja i gušenja ili prekida disanja tijekom spavanja. Pretjerana pospanost tijekom dana je najčešći simptom i vrlo često i jedini. Većina pacijenata je bez simptoma. Važno je objektivno razlikovati pospanost od umora. Prekomjerna dnevna pospanost je osjećaj značajne pospanosti ili dremljivosti s vremena na vrijeme, a umor je osjećaj istrošenosti, nedostatka energije i motivacije tijekom dana. Epworthova ljestvica pospanosti (ESS) može se koristiti za kvantitativnu procjenu težine pospanosti. ESS rezultat varira od 0 do 24, a više od 9 bodova ukazuje na prisutnost pretjerane pospanosti i zahtijeva dodatnu procjenu. Ostali simptomi opstruktivne apneje tijekom spavanja su jutarnje glavobolje, nesanice, manjak koncentracije tijekom dana i promjene ponašanja. U bolesnika s OSA-om učestalija je prisutnost anksioznosti i depresije (53). Dnevne posljedice OSA-e obično su važnije za pacijenta od noćnih događaja. Pacijenti mogu biti nesvjesni svog hrkanja i prekida disanja tijekom spavanja, ali svjesni su posljedične dnevne pospanosti, smanjene radne sposobnosti, razdražljivosti i smanjene uključenosti u svakodnevne aktivnosti. Pacijenti s OSA-om često prijavljuju lošu kvalitetu života u socijalnom, emocionalnom i fizičkom području (54).

#### **1.2.5. Komorbiditeti**

Komorbiditeti su jedna od glavnih tema istraživanja OSA-e. Nekoliko nedavnih studija izvijestilo je o visokoj prevalenciji komorbiditeta u pacijenata s OSA-om. Dijabetes i ishemijska srčana bolest su najčešći komorbiditeti u muškaraca s OSA-om, dok su hipertenzija i depresija najčešći komorbiditeti u žena (55).

Pacijenti s OSA-om pokazuju visoku prevalenciju kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija, koronarna srčana bolest, poremećaji srčanog ritma i ishemijski moždani udar. Tridesetpet do 70% pacijenata s OSA-om ima hipertenziju, a otprilike 30% pacijenata s hipertenzijom ima OSA-u. Pacijenti s OSA-om ne samo da imaju veću vjerojatnost razvoja kardiovaskularnih komorbiditeta, nego imaju i lošije ishode od kardiovaskularnih bolesti. Mehanizmi koji objašnjavaju povezanost između opstruktivne apneje tijekom spavanja i

kardiovaskularnih bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni. Mogu biti uključeni neki posredni mehanizmi poput aktivacije simpatičkog živčanog sustava, promjene intratorakalnog tlaka i oksidativni stres. Drugi poremećaji poput poremećaja koagulacijskih faktora, oštećenja endotela, aktivacije trombocita i povećanih upalnih medijatora mogu također imati ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti. Liječenje apneje tijekom spavanja smanjuje sistolički krvni tlak, poboljšava sistoličku funkciju lijeve klijetke i smanjuje aktivaciju trombocita (56).

Oksidativni stres u OSA-i utječe na razvoj metaboličkih poremećaja kao što su dijabetes, dislipidemija, otpornost na inzulin i leptin (56).

U 10%-20% oboljelih od KOPB-a se javlja OSA. Prisutnost OSA-e kod KOPB-a doprinosi pogoršanju respiratorne insuficijencije tijekom noći, što pogoršava klinički tijek KOPB-a (57). Povezanost astme i OSA-e je obostrana. Astma povećava rizik od razvoja OSA-e, a s druge strane mnogi patofiziološki mehanizmi uslijed OSA-e dovode do razvoja ili pogoršanja astme. Nedavno provedene studije obavljene na 4,8 milijuna pacijenata zaključile su da OSA povećava rizik od razvoja karcinoma pluća za otprilike 25% (58).

Ponavljana hipoksemija i fragmentacija spavanja u pacijenata s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja doprinose hipoksično-ishemičnom oštećenju mozga i oštećenju cerebralne cirkulacije, što može dovesti do moždanog udara, demencije i mentalnih poremećaja (57).

Identificirani drugi komorbiditeti OSA-e su peptički ulkus, gastroezofagealni refluks, kronična bolest jetre, anksioznost i depresija (55).

### **1.2.6. Dijagnoza**

Kod sumnje na opstruktivsku apneju tijekom spavanja potrebno je prvo napraviti temeljitu anamnezu i fizikalni pregled. Uobičajeni simptomi koje pacijenti navode su hrkanje, poremećen san, dnevna pospanost, smanjen libido i razdražljivost (50).

Kako bi se bolje ispitali pacijenti može im se dati nekoliko upitnika kao što su Epworthova ljestvica pospanosti, Berlinski upitnik, STOP-BANG upitnik i STOP upitnik (53). ESS skala subjektivno mjeri pospanost u svakodnevnim situacijama. Ispitanik ima ponuđenih osam situacija i treba ocijeniti na skali od 0 do 3 kolika je vjerojatnost da će zaspati u tim situacijama (59). Berlinski upitnik sastoji se od tri kategorije pitanja. Prva kategorija je vezana za hrkanje i prestanak disanja tijekom noći, druga za dnevnu pospanost i treća za komorbiditete (60). STOP-BANG upitnik i STOP upitnik jedne su od najšire prihvaćenih metoda probira za OSA-u. STOP-BANG je skraćenica za povijest hrkanja, osjećaj umora tijekom dana, prestanak disanja tijekom spavanja, visoki krvni tlak, indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m<sup>2</sup>, dob stariju od 50 godina, obujam vrata veći od 43 cm u muškaraca i 41 cm u žena te muški spol. STOP

upitnik je pojednostavljeni oblik STOP-BANG upitnika. STOP- BANG upitnik sastoji se od osam, a STOP upitnik sastoji se od četiri pitanja s da ili ne odgovorima. Pacijenti se mogu klasificirati prema riziku od OSA-e na temelju njihovih rezultata. Pacijent koji odgovori s da na 2 ili više kriterija navedenih u jednom od upitnika snažno sugerira na prisustvo OSA-e. Upitnici se ispunjavaju vrlo brzo, a osjetljivost testa je 90% do 100% (61).

Cijelonoćna polisomnografija je zlatni standard za postavljanje dijagnoze opstruktivne apneje tijekom spavanja. Pacijent provodi noć u klinici za spavanje pod nadzorom liječnika, međutim u uvjetima s ograničenim resursima kada laboratorijska analiza spavanja nije izvediva, može se provesti analiza spavanja kod kuće (50). Od polisomnografskih parametara analizira se ukupno prospavano vrijeme, latencija uspavljivanja, vrijeme provedeno u krevetu, stadiji spavanja i njihovo trajanje, AHI, stadiji spavanja i njihovo trajanje te broj apneja i njihovo trajanje (62).

### **1.2.7. Liječenje**

Postoji više učinkovitih opcija za liječenje pacijenata s OSA-om. Vrsta tretmana OSA-e ovisi o ozbiljnosti i trajanju bolesti kao i o načinu života, komorbiditetima i općem zdravlju pacijenta (63). Terapijske opcije za OSA-u uključuju promjene ponašanja, gubitak tjelesne težine, terapiju kontinuiranim pozitivnim tlakom, terapiju oralnim pomagalicama i kirurške zahvate (64).

#### **1.2.7.1. Opće mjere**

Potrebne su trajne promjene u svakodnevnom životu pacijenta kako bi sebi pomogao u liječenju opstruktivne apneje tijekom spavanja. Preporučuje se redovita tjelesna aktivnost od bar 30 minuta dnevno svaki dan, odlazak na spavanje svaki dan u prihvatljivo vrijeme i trajanje spavanja od najmanje 6 do 7 sati, održavanje zdrave tjelesne težine ili mršavljenje ukoliko je potrebno, ograničena konzumacija alkohola i prestanak pušenja (64).

#### **1.2.7.2. Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima**

Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (CPAP) je prva linija standardnog liječenja opstruktivne apneje tijekom spavanja (65). CPAP uređaj sastoji se od tri dijela. Prvi dio je zračna pumpa, drugi je maska koja prekriva nos i ponekad usta, a treća je cijev koja povezuje ova dva dijela. CPAP uređaj djeluje tako što ispušta pozitivan tlak zraka kroz masku u dišne puteve i na taj način pomaže u održavanju dišnih puteva otvorenim. Povećava razinu kisika u plućima i uklanja ugljikov dioksid iz pluća. CPAP uređaj koristi se samo tijekom noći

ili za vrijeme spavanja (66). CPAP smanjuje poremećaje spavanja, poboljšava kvalitetu spavanja, zaustavlja hrkanje, smanjuje pospanost tijekom dana, smanjuje jutarnje glavobolje i poboljšava dnevno funkcioniranje. Učinkovitost CPAP terapije ovisi o pravilnoj i redovitoj upotrebi uređaja od strane pacijenata. Sveukupno pridržavanje CPAP terapiji nije optimalno. Istraživanja su pokazala da 70% do 75% pacijenata s OSA-om prihvaća CPAP terapiju, a od njih samo 40% do 60% nastavlja upotrebu godinu dana ili duže (67).

#### **1.2.7.3. Oralni uređaji**

Oralni uređaji se u posljednjih 10 godina koriste sve više i postaju korisna alternativa CPAP terapiji za liječenje blage do umjerene OSA-e. Najčešće korišteni oralni uređaji su mandibularno napredni splintovi (MAS, engl. *mandibular advanced splints*) (68). MAS se sastoji od dvije ploče koje se pričvršćuju na gornje i donje zube, a njihova svrha je pomaknuti donju čeljust naprijed kako bi se povećao otvor gornjeg dišnog puta i smanjila sklonost kolapsa farinksa tijekom spavanja. Pomak mandibule olakšava protok zraka i smanjuje učestalost apneja i hipopneja (69).

#### **1.2.7.4. Kirurško liječenje**

Kirurško liječenje OSA-e usmjereno je na poboljšanje prohodnosti dišnih puteva rješavanjem odabranih mjesta opstrukcije. Nekoliko različitih mjesta može biti odgovorno za sužavanje dišnih puteva tijekom noći, stoga su razvijene i različite kirurške metode. Kirurško liječenje treba se odabrati specifično za svakog pacijenta jer svima isti kirurški pristup neće odgovarati. Kirurški zahvati obično nisu prva metoda liječenja, osim kada pacijenti imaju prepoznatljive anatomske probleme (70).

Predoperativna procjena pacijenta obuhvaća temeljiti fizikalni pregled i fleksibilnu fiberoptičku nazofaringoskopiju kako bi se pregledali gornji dišni putevi i pronašla potencijalna mjesta kolapsa tijekom spavanja (71). Plan kirurškog liječenja donosi se prema mjestu opstrukcije. Kirurški zahvat može uključivati uklanjanje mekog tkiva ili modifikaciju kosti (72).

Kirurgija nosne šupljine uključuje ispravljanje devijacije nosnog septuma, redukciju donjih nosnih školjki i kirurgiju sinusa. Cilj operacija nosne šupljine je poboljšati protok zraka kroz nos, međutim istraživanja su dokazala da je ovakav zahvat rijetko dovoljan za uspješno liječenje OSA-e (70).

Pacijenti s OSA-om često imaju višak tkiva u orofarinksu. Tkivo bude opušteno i produženo. Kirurški zahvat orofarinksa smanjuje višak tkiva i ojačava opuštena tkiva.

Uvulopalatofaringoplastika (UPPP) je najčešće izvođena operacija za liječenje OSA-e u odraslih osoba (70). Razvijena je i laserski potpomognuta uvulopalatofaringoplastika, ali bez obzira što ima visok uspjeh u smanjenju hrkanja, ne preporučava se za liječenje OSA-e zbog nepredvidivih rezultata i mogućih pogoršanja bolesti (73).

Pacijenti s OSA-om mogu imati više nakupljenog masnog tkiva u jeziku ili hipertrofične lingvalne tonzile. Kirurgija na jeziku uključuje ili postupke smanjenja jezika ili suspenziju genioglossus mišića (70). *M. genioglossus* je mišić jezika i jedan je od ključnih mišića u gornjem dišnom putu. U pacijenata s OSA-om on može biti slab ili nedovoljno aktivan tijekom spavanja, što dovodi do kolapsa i suženja dišnog puta. Suspenzija tog mišića ojačava mišić i povećava njegovu sposobnost otvaranja dišnog puta tijekom spavanja (74).

Traheotomija je kirurška operacija koja se izvodi kao posljednja opcija kada druge operacije nisu izvedive. Traheotomija zaobilazi gornje dišne puteve i samim time najučinkovitije liječi OSA-u (70). Postupak uključuje stvaranje otvora u prednjem dijelu vrata kroz koji se stavlja traheostomijska cijev koja omogućava direktan pristup traheji. Traheostoma s trajnom cijevi zahtijeva svakodnevno održavanje i zato se smije izvoditi u isključivo ograničenog broja pacijenata (75).

#### **1.2.7.5. Utjecaj hidradenitis suppurativa na spavanje**

Poremećaj spavanja često je zanemareni faktor koji utječe na kvalitetu života bolesnika s *hidradenitis suppurativa*. Koža i san međusobno su povezani na više razina. Nedostatak spavanja nepovoljno utječe na kožu i može dovesti do njenog oštećenja. Dva česta simptoma HS-a su bol i svrbež i oni mogu negativno utjecati na količinu i kvalitetu spavanja (76).

Istraživanja koja su napravljena dosad na temu HS-a i spavanja ukazuju na postojanje veće vjerojatnosti da bolesnici imaju poremećaje spavanja poput opstruktivske apneje tijekom spavanja, ali i drugih poremećaja spavanja. Iako su poremećaji spavanja proučavani u nekoliko kožnih stanja, nedostaju podatci u opsežnijoj dermatološkoj populaciji (77). Jedna od veza između HS-a i apneje tijekom spavanja je upalni odgovor odnosno, preciznije, citokin TNF- $\alpha$ . Glavnim mehanizmom u patofiziologiji HS-a smatra se citokinom posredovana upala. TNF- $\alpha$  je glavni pokretač ovog upalnog procesa i zaista je koncentracija TNF- $\alpha$  značajno veća u serumu i koži pacijenata s HS-om u usporedbi s kontrolnim skupinama (78). S druge strane, postoje istraživanja koja su identificirala značajnu povezanost između OSA-e i povišene razine TNF- $\alpha$  u odraslih osoba. Otkrivene su značajno veće razine TNF- $\alpha$  u pacijenata s OSA-om u odnosu na kontrolne populacije. Isto tako veće razine ovog citokina su bile povezane i s težom kliničkom slikom bolesti (79).



Ono što, također, može povezivati HS s OSA-om je to što obje bolesti u svojoj pozadini imaju veću učestalost metaboličkog sindroma (80,81). Metabolički sindrom povezan je s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću. Adipociti izlučuju brojne biološki aktivne tvari kao što su adipocitokini koji potiču razvoj metaboličkog sindroma. Citokini koji doprinose abnormalnostima su rezistin, leptin, adiponektin, TNF-  $\alpha$  i IL-6 (82). Inzulinska rezistencija je obilježje metaboličkog sindroma i može biti prisutna i kod HS-a i kod OSA-e. Ona doprinosi razvoju upalnih procesa i metaboličkih poremećaja koji su povezani s obje bolesti. Sveukupno, metabolički sindrom igra važnu ulogu u boljem razumijevanju HS-a, OSA-e i njihove povezanosti. Obje bolesti dijele slične mehanizme upale i metaboličkih promjena (80,81).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj ovog opažajnog, presječnog istraživanja je odrediti kakva je učestalost pozitivnog probirnog testa na opstruktivnu apneju tijekom spavanja (STOP upitnik) u pacijenata koji boluju od *hidradenitis suppurativa* u odnosu na opću populaciju.

## **2.2. Hipoteze**

1. Ispitanici s *hidradenitis suppurativa* imaju veću učestalost pozitivnog probirnog testa na OSA-u u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Ispitanici s *hidradenitis suppurativa* imaju veći ITM u odnosu na kontrolnu skupinu.
3. Ispitanici s HS-om s jače izraženim bolom, prema subjektivnoj procjeni intenziteta boli na NRS ljestvici od 1 do 10, imaju veći rizik za OSA-u prema STOP upitniku.
4. Ispitanici s HS-om s lošijim zadovoljstvom učinka biološke terapije, prema subjektivnoj procjeni zadovoljstva učinka terapije na NRS ljestvici od 1 do 10, imaju veći rizik za OSA-u prema STOP upitniku.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Organizacija studije

Provedeno je opažajno, presječno istraživanje koje je prema ustroju kvalitativno, a po obradi podataka je deskriptivno. Istraživanje je provedeno u Klinici za kožne i spolne bolesti u KBC-u Split u razdoblju od ožujka do lipnja 2023. godine.

### 3.2. Ispitanici

Ispitanici su pacijenti koji su voljno pristali sudjelovati u istraživanju i stariji od 18 godina. U istraživanju je sudjelovalo 40 ispitanika od kojih 20 boluje od dermatološke bolesti *hidradenitis suppurativa*, a drugih 20 čini kontrolnu skupinu.

*Kriteriji uključnja:*

1. Ispitanici stariji od 18 godina s dijagnozom bolesti *hidradenitis suppurativa*
2. Ispitanici stariji od 18 godina bez dijagnoze bolesti *hidradenitis suppurativa*

*Kriteriji isključenja:*

1. Ispitanici mlađi od 18 godina

### 3.3. Opis istraživanja

Na početku istraživanja ispitanici su trebali potpisati informirani pristanak ukoliko su bili voljni sudjelovati u istraživanju. Nakon potpisivanja informiranog pristanka, ispitanici koji pripadaju skupini s *hidradenitis suppurativa* dobili su jednu anketu za ispunjavanje i STOP upitnik, dok su ispitanici koji pripadaju kontrolnoj skupini dobili samo STOP upitnik. Anketa za osobe s gnojnim hidradenitisom (*hidradenitis suppurativa*) sadrži 26 pitanja. U početnom dijelu ankete prikupljaju se osobni podatci, podatci o bolesti i komorbiditetima, životne navike, a na kraju su vizualno prikazane tri NRS ljestvice na kojima je bilo potrebno zaokružiti bol u zadnjih mjesec dana, najčešću bol i zadovoljstvo biološkom terapijom. Bol i zadovoljstvo su na NRS ljestvicama podijeljene u 4 kategorije. Kategorizacija boli je išla po idućem 0-1 je klinički neznčajna bol, 2-4 blaga bol, 5-7 umjerena bol i 8-10 teška bol, a kategorizacija zadovoljstva terapijom po idućem 0-1 nema učinka terapije, 2-4 loše zadovoljstvo, 5-7 umjereno zadovoljstvo i 8-10 jako zadovoljstvo terapijom. U drugom dijelu, ispitanici s HS-om i ispitanici kontrolne skupine dobili su STOP upitnik. STOP upitnik predstavlja jednu od najboljih metoda probira za opstruktivnu apneju tijekom spavanja. Upitnik se sastoji od četiri pitanja s da ili ne odgovorima. Pitanja su o hrkanju, dnevnoj pospanosti, nedostatku zraka

tijekom spavanja i postojanju hipertenzije. Ispitanik koji zaokruži s da na 2 ili više pitanja u upitniku sugerira na postojanje opstruktivne apneje tijekom spavanja.

### **3.4. Etička načela**

Tijekom istraživanja kako bi se zaštitila prava ispitanika i privatnost njihovih osobnih podataka pridržavalo se Zakona o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakona o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12). Istraživanje je usklađeno Kodeksom liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije (1964.-2013.). Izvođenje ovog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split, što je vidljivo iz rješenja br. 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02. Pacijenti su u svrhu informiranog pristanka potpisali „Obavijest za ispitanika s *hidradenitis suppurativa* i suglasnost u istraživanju.“ Sve ove mjere imaju za cilj zaštititi prava i privatnost ispitanika i osigurati da se istraživanje provodi na etički prihvatljiv način.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Podatci su uneseni u Microsoft Excel tablicu. Korišten je SPSS 20.0 (IMB Corp, Armonk, NY) statistički paket. Kvalitativni podatci prikazani su kao apsolutni i relativni brojevi. Kvantitativni podatci prikazani su pomoću medijana zbog male veličine uzorka. Usporedba kvalitativnih podataka napravljena je pomoću Fisher's exact testa. Usporedba kvantitativnih varijabli napravljena je pomoću Mann Whitney U testa. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti od 95%.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Demografski podatci i komorbiditeti bolesnika s HS-om

Ukupan broj ispitanika je 40, od čega je 20 (50%) sačinjavalo skupinu s *hidradenitis suppurativa*. Skupina ispitanika s *hidradenitis suppurativa* i kontrolna skupina bile su usklađene po spolu i dobi ( $P>0,05$ ). U svakoj skupini bilo je 13 (65%) muškaraca i 7 (35%) žena.

U Tablici 1 prikazani su demografski podatci ispitanika s HS-om i kontrolne skupine.

**Tablica 1.** Demografski podatci ispitanika s *hidradenitis suppurativa* i kontrolne skupine.

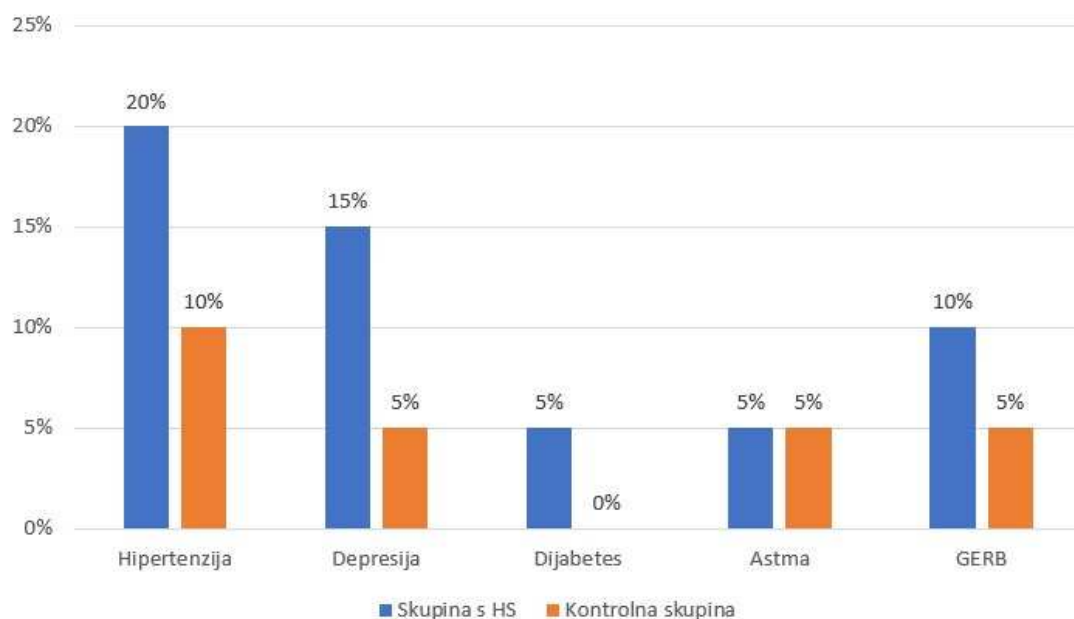
Parametri	Hidradenitis suppurativa	Kontrolna skupina	$P^*$
Dob ispitanika	45 (26-61)	47 (26-63)	0,472
Dob pojave prvih simptoma	26,5 (16-44)	-	
Dob dijagnoze	31 (20-47)	-	
Hipertenzija	4 (20)	2 (10)	0,661
Dijabetes	1 (5)	0	1
Depresija	3 (15)	1 (5)	0,605
Astma	1 (5)	1 (5)	1
GERB	2 (10)	1 (5)	1
Pretilost (ITM > 30 kg/m <sup>2</sup> )	7 (35)	3 (15)	0,273
Vrijeme proteklo od simptoma do dijagnoze			
≤ 2 (n=13)	1 (0-2)		
>2 i < 15 (n=4)	10,5 (3-14)		
≥ 15 (n=3)	15 (15-20)		

Podatci su prikazani kao medijan (min-maks) ili kao broj i postotak; \*Fisher's exact test

Prosječno vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze HS-a iznosi  $4,9 \pm 6,46$  godina.



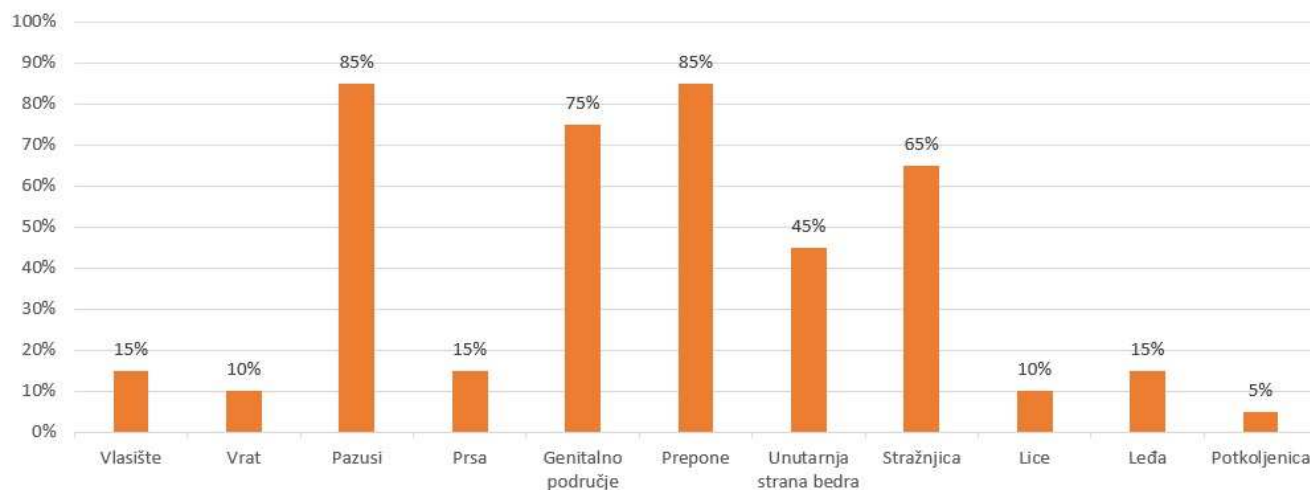
Na Slici 4 prikazani su udjeli (%) komorbiditeta u ispitanika.



**Slika 4.** Udio (%) hipertenzije, depresije i ostalih komorbiditeta u skupini ispitanika s HS-om i kontrolnoj skupini

#### 4.2. Klinička slika ispitanika s hidradenitis suppurativa

Najčešće zahvaćeno područje u ispitanika s HS-om je pazuh i to u 17 (85%) ispitanika, prepona u 17 (85%) ispitanika i genitalno područje u 15 (75%) ispitanika. Zahvaćenost pojedinih područja tijela u skupini oboljelih prikazana je na Slici 5.



**Slika 5.** Razdioba (%) ispitanika u odnosu na zahvaćena područja

U Tablici 2 prikazana je zahvaćenost dijelova tijela u ispitanika s HS-om u odnosu na spol.

**Tablica 2.** Broj (%) ispitanika prema zahvaćenom dijelu tijela u odnosu na spol

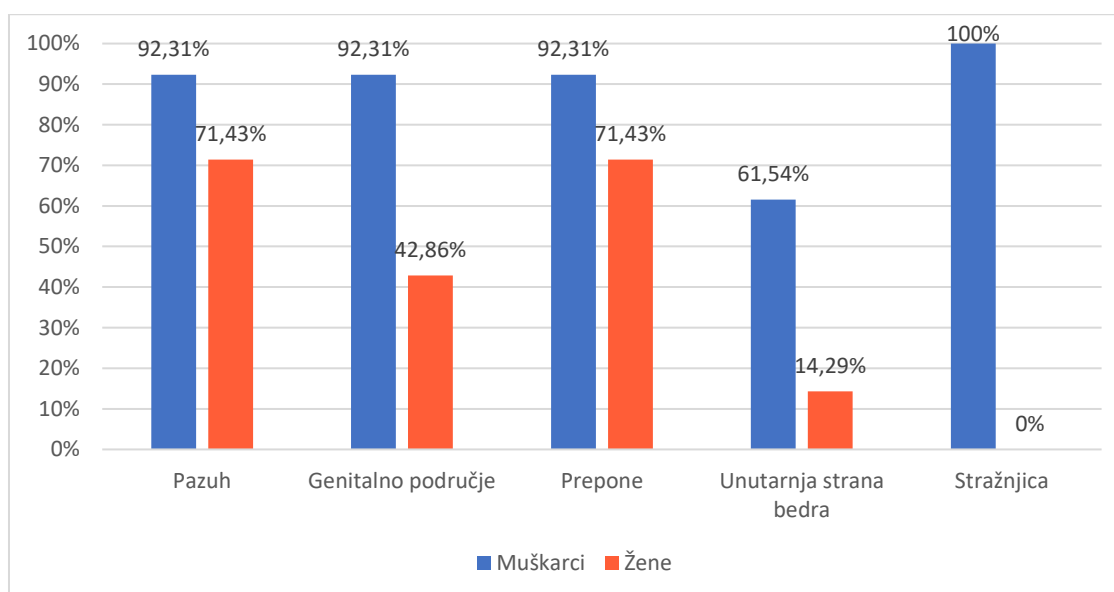
Dijelovi tijela	Muškarci (n=13)	Žene (n=7)	<i>P</i> *
Vrat	2 (15)	0	
Pazuh	12 (92)	5 (71)	0,270
Prsa	3 (23)	0	
Genitalno područje	12 (92)	3 (43)	0,031
Prepone	12 (92)	5 (71)	0,270
Bedra	8 (61)	1 (14)	0,070
Stražnjica	13 (100)	0	
Ostalo	5 (38)	1 (14)	

\*Fisher's exact test

Napomena: Pod ostalo ulaze leđa, dlanovi, tabani, lice i potkoljenice.

Iz tablice je razvidno da u našoj skupini ispitanika s HS-om nijedna žena nije imala promjene na vratu, prsima i stražnjici. Svi muškarci s HS-om su imali promjene na stražnjici. Nismo dokazali statistički značajnu razliku zahvaćenosti prepona ( $P=0,270$ ) i pazuha ( $P=0,270$ ) u odnosu na spol. Za dva puta više je zahvaćeno genitalno područje u muškaraca nego u žena ( $P=0,031$ ). Za četiri puta više je zahvaćeno područje bedara u muškaraca nego u žena na razini značajnosti od 93% ( $P=0,070$ ).

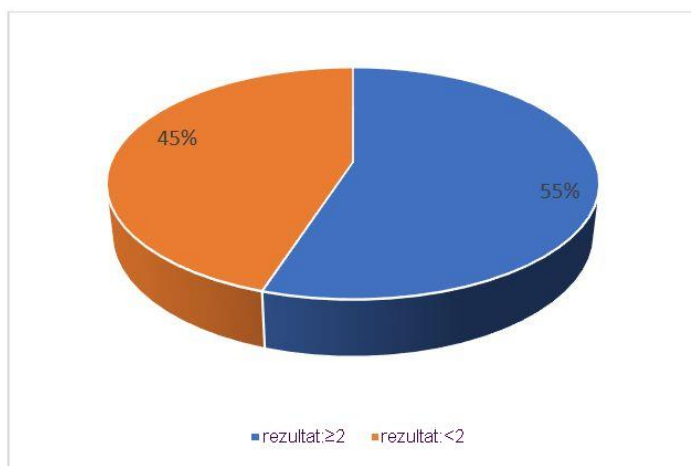
Na Slici 6 prikazana je zahvaćenost dijelova tijela u odnosu na spol.



**Slika 6.** Razdioba (%) ispitanika prema najčešće zahvaćenim dijelovima tijela u odnosu na spol

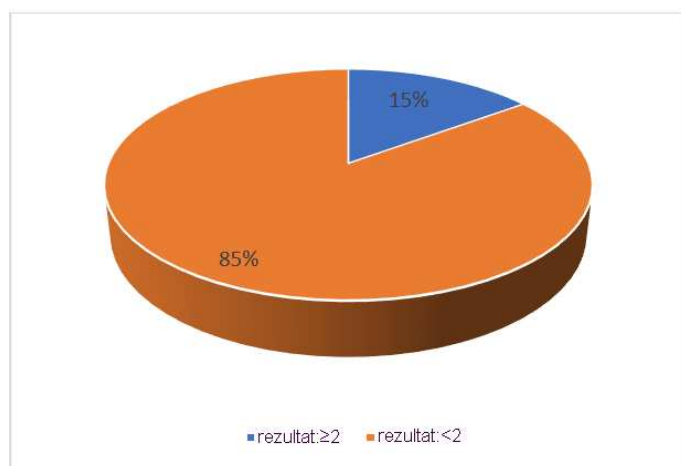
#### 4.3. Učestalost pozitivnog STOP upitnika

Na Slici 7 prikazan je grafički zbroj bodova STOP upitnika u ispitanika s *hidradenitis suppurativa*.



**Slika 7.** Grafički prikaz zbroja bodova STOP upitnika u skupini ispitanika s *hidradenitis suppurativa*

Na Slici 8 prikazan je grafički zbroj bodova STOP upitnika u ispitanika iz kontrolne skupine.



**Slika 8.** Grafički prikaz zbroja bodova STOP upitnika u kontrolnoj skupini

U Tablici 3 prikazana je razdioba ispitanika prema rezultatu ( $< 2$ ;  $\geq 2$ ) STOP upitnika u odnosu na ispitivane skupine (oboljeli od HS-a; kontrolna skupina).

**Tablica 3.** Prikaz broja (%) ispitanika prema rezultatu ( $< 2$ ;  $\geq 2$ ) STOP upitnika i medijana (min-max) kvantitativnih podataka (ITM; opseg vrata, struka i bokova) u odnosu na ispitivane skupine

	Ukupno	Skupine ispitanika		<i>P</i> *
		HS (n=20)	Kontrolna (n=20)	
Rezultat STOP upitnika				0,019
< 2	26 (65)	9 (45)	17 (85)	
$\geq 2$	14(35)	11 (55)	3 (15)	
ITM(kg/m <sup>2</sup> )	27,6 (18,5-35,9)	27,8 (19,4-35,9)	26,2 (18,5-31,9)	0,036†
Opseg vrata(cm)	41 (33-54)	40,5 (34-54)	41 (33-44)	0,702†
Opseg struka	100 (65-132)	108 (70-132)	97,5 (65-115)	0,042†
Opseg bokova	110 (85-145)	113,5 (95-145)	105,5 (85-120)	0,039†

\*Fisher's exact test; † Mann-Whitney U test

Razdioba ispitanika, iz Tablice 3, prema rezultatu STOP upitnika statistički se značajno razlikovala u odnosu na ispitivane skupine ( $P=0,019$ ). Udio ispitanika s rezultatom  $\geq 2$  u skupini s HS-om za 3,7 puta je veći nego u kontrolnoj skupini.

Medijan ITM-a u skupini ispitanika s HS-om, iz Tablice 3, za 1,6 kg/m<sup>2</sup> je veći nego u kontrolnoj skupini ( $Z=2,1$ ;  $P=0,036$ ). Nismo dokazali statistički značajnu razliku opsega vrata između skupina ispitanika ( $Z=0,383$ ;  $P=0,702$ ). Medijan opsega struka za 10,5 cm je veći u ispitanika s HS-om nego u zdravoj skupini ( $Z=2,0$ ;  $P=0,042$ ). Medijan opsega bokova za 8 cm je veći u ispitanika s HS-om nego u zdravoj skupini ( $Z=2,1$ ;  $P=0,039$ ).

#### 4.4. Demografski podatci u odnosu na rezultat STOP upitnika

U tablici 4 prikazana je povezanost spola i dobi s rezultatom STOP upitnika ( $< 2$ ;  $\geq 2$ ).

**Tablica 4.** Prikaz broja (%) ispitanika prema spolu, medijana (min-max) dobi ispitanika u odnosu na rezultat STOP upitnika.

	Ispitanici s hidradenitis suppurativa		Kontrolna skupina					
	Rezultat STOP upitnika		$P^*$		Rezultat STOP upitnika		$P^*$	
	$< 2$ (n=9)	$\geq 2$ (n=11)	$< 2$ (n=17)	$\geq 2$ (n=3)	$< 2$ (n=17)	$\geq 2$ (n=3)	$< 2$ (n=17)	$\geq 2$ (n=3)
Spol			$< 0,001$				$0,270$	
Muškarci	2 (22)	11 (100)	12 (71)	1 (33)				
Žene	7 (78)	0	5 (29)	2 (67)				
Dob (godine)	36 (26-50)	52 (40-61)	$0,003^\dagger$	49 (26-63)	45 (33-62)	$0,916^\dagger$		

\* Fisher's exact test; † Man Whitney U test

Između muškarca i žena nema statistički značajne razlike po rezultatu STOP upitnika u kontrolnoj skupini. U skupini ispitanika s HS-om rezultat  $\geq 2$  su imali isključivo muškarci.

Razdioba ispitanika prema spolu nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na rezultat STOP upitnika ( $P=0,270$ ). Razdioba ispitanika prema spolu statistički se značajno razlikovala u skupini s HS-om ( $P<0,001$ ). Medijan životne dobi ispitanika s HS-om u skupini rezultata STOP upitnika  $\geq 2$  za 16 godina je veći nego u ispitanika s rezultatom  $< 2$  STOP upitnika ( $Z=2,98$ ;  $P=0,003$ ). Životna dob se statistički značajno ne razlikuje u odnosu na rezultat STOP upitnika u kontrolnoj skupini ( $Z=0,106$ ;  $P=0,916$ ).

#### 4.5. Intenzitet boli i zadovoljstvo terapijom

U daljnjoj analizi ispitivali smo intenzitet boli i zadovoljstva prema NRS upitniku u odnosu na rezultat u STOP upitniku (<2; ≥2).

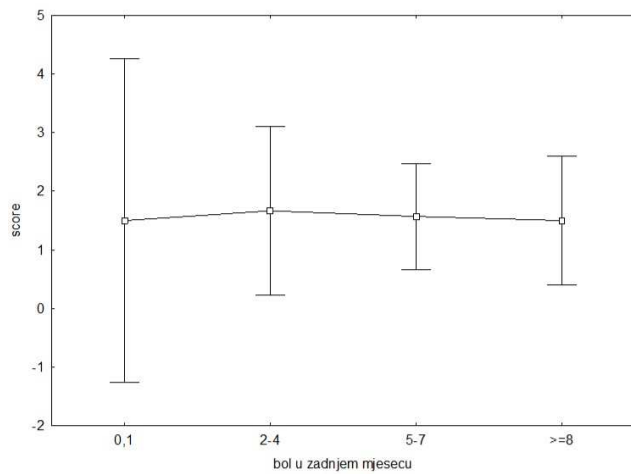
**Tablica 5.** Prikaz povezanosti osjećaja boli i zadovoljstva prema NRS upitniku

	Ukupno	Rezultat STOP upitnika		P*
		< 2	≥ 2	
Bol u zadnjih mjesec dana; medijan (min-max)	5 (0-10)	6 (0-9)	5 (0-10)	0,848†
Najčešća bol; medijan (min-max)	8 (1-10)	8 (5-9)	8 (1-10)	0,868†
Zadovoljstvo terapijom; medijan (min-max)	5,5 (1-10)	6 (1-10)	5 (2-10)	1†
Bol u zadnjih mjesec dana; n (%)				
0-1	4 (20)	2 (22,2)	2 (18,2)	1
2-4	3 (15)	1 (11,1)	2 (18,2)	1
5-7	7 (35)	3 (33,3)	4 (36,4)	1
8-10	6 (30)	3 (33,3)	3 (27,3)	1
Najčešća bol; n (%)				
0-1	1 (5)	0	1 (9,1)	1
2-4	0	0	0	
5-7	6 (30)	3 (33,3)	3 (27,3)	1
8-10	13 (65)	6 (66,7)	7 (63,6)	1
Zadovoljstvo terapijom				
0-1	1 (5)	1 (11,1)	0	1
2-4	5 (25)	2 (22,2)	3 (27,3)	1
5-7	9 (45)	3 (33,3)	6 (54,5)	0,406
8-10	5 (25)	3 (33,3)	2 (18,2)	0,617

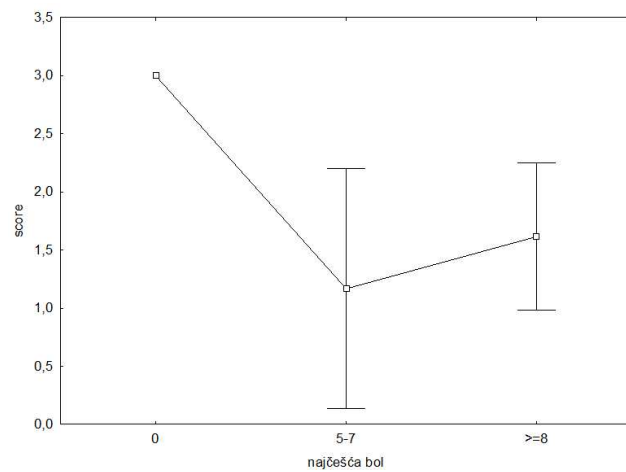
† Mann-Whitney U test; \*Fisher's exact test

Nismo dokazali statistički značajnu razliku u boli od zadnjih mjesec dana ( $Z=0,192$ ;  $P=0,848$ ), najčešćoj boli ( $Z=0,167$ ;  $P=0,868$ ) i zadovoljstvu terapijom ( $Z=0$ ;  $P=1$ ) u odnosu na skupine ispitanika prema rezultatu STOP upitnika.

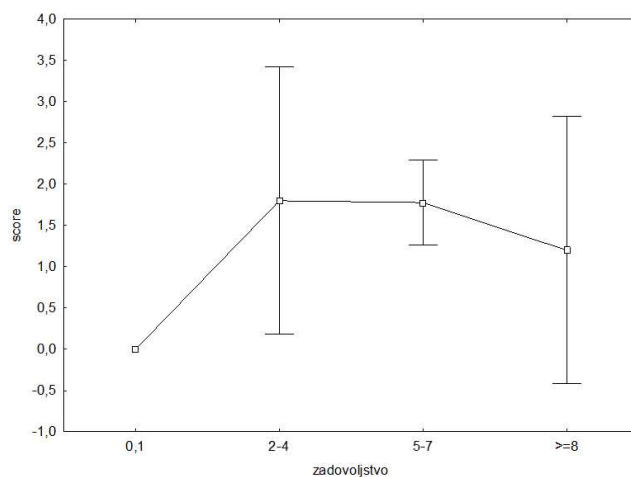
Na Slikama 9, 10 i 11 prikazana je asocijacija boli u zadnjih mjesec dana, najčešće boli i zadovoljstva terapijom s rezultatom STOP upitnika.



**Slika 9.** Asocijacija boli u zadnjih mjesec dana s rezultatom STOP upitnika



**Slika 10.** Asocijacija najčešće boli s rezultatom STOP upitnika



**Slika 11.** Asocijacija zadovoljstva biološkom terapijom s rezultatom STOP upitnika

## **5. RASPRAVA**



*Hidradenitis suppurativa* je vrlo složena, kronična i relapsirajuća bolest, koja se sve češće, u istraživanjima, povezuje s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja. Veze između ove dvije bolesti su višestruke. Obje bolesti imaju povećanu razinu sistemskih upalnih citokina, posebno citokina TNF-  $\alpha$ . Također, metabolički sindrom je pojava koju s većom učestalošću nalazimo u obje bolesti (78,79,80,81). Zbog ovih činjenica, smatrali smo bitnim istražiti postoji li povećan rizik za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja u ispitanika s HS-om, pomoću STOP upitnika, kao i utvrditi utječe li težina HS-a, koju smo ispitali subjektivnim NRS ljestvicama, na rizik od OSA-e. Sekundarni ciljevi bili su ispitati razliku u ITM-u, opsegu vrata, struka i bokova između ispitanika s HS-om i kontrolne skupine.

U našem istraživanju uočen je značajno veći rizik za razvoj OSA-e, prema analizi rezultata STOP upitnika u ispitanika s HS-om u odnosu na kontrolnu skupinu. U skupini ispitanika s HS-om njih 55% je imalo pozitivan STOP upitnik (rezultat  $\geq 2$ ), što je slično rezultatima nedavno obavljenog istraživanja Kelly-ja i suradnika, gdje je 50% ispitanika s HS-om imalo veći rizik za OSA-u, procijenjenim Berlin i STOP-Bang upitnikom (82). U kontrolnoj skupini našeg istraživanja samo je 15% ispitanika imalo rezultat STOP upitnika  $\geq 2$ , što je slično nalazima u nedavno objavljenoj studiji Lechat i suradnika, gdje je globalna prevalencija OSA-e bila 22,6% (95% interval pouzdanosti; 20,9-24,3%) (83). U skupini ispitanika s HS-om 3,7 puta je više ispitanika s rezultatom STOP upitnika  $\geq 2$  nego u kontrolnoj skupini. Naši rezultati poklapaju se s rezultatima iz istraživanja Yeroushalmija i suradnika koji su dobili prevalenciju OSA-e u ispitanika s HS-om od 22,2 %, koja je 4,6 puta veća od prevalencije u kontrolnoj skupini od 4,8%. U istom istraživanju omjer šansi za razvoj OSA-e u ispitanika s HS-om iznosio je od 3,04, a 95% CI 2,7-3,42 (84).

Naše ispitivane skupine (HS; kontrolna) bile su usklađene po spolu i dobi. Muških ispitanika u svakoj skupini bilo je 13 (65%), a žena 7 (35%). Medijan dobi ispitanika s HS-om iznosio je 45 godina, a medijan dobi kontrolne skupine 47 godina. Medijan dobi u kojoj su se pojavili prvi simptomi HS-a iznosio je 26,5, a medijan dobi u kojoj se postavila dijagnoza HS-a iznosio je 31. Kako bismo jasnije shvatili vrijeme potrebno za postavljanje dijagnoze od pojave prvih simptoma, ispitanike s HS-om podijelili smo u tri podskupine. Prva podskupina su ispitanici kojima je dijagnoza postavljena u  $\leq 2$  godine i takvih je bila većina, odnosno 13 (65%) ispitanika. Druga podskupina su oni kojima je dijagnoza postavljena između 2 i 15 godina, takvih je bilo 4 (20%) i treća podskupina su oni kojima je dijagnoza postavljena  $\geq 15$  godina sa samo 3 (15%) ispitanika. Prosječno vrijeme do dijagnoze HS-a od  $10,0 \pm 9,6$  godina iz istraživanja Kokolakis i suradnika, iz 2020. godine, je duže u odnosu na naše rezultate (85).

Odgađanje dijagnoze HS-a dovodi posljedično do ozbiljnije bolesti, većeg broja pridruženih bolesti, narušenog profesionalnog i privatnog života (86).

U našem istraživanju ispitali smo dodatno kako demografski podatci (spol i dob) utječu na rizik za OSA-u po ispitivanim skupinama. U kontrolnoj skupini nismo otkrili statistički značajnu razliku po rezultatima STOP upitnika između muškaraca i žena. Među ispitanicima s HS-om, pozitivni probirni test na OSA-u (rezultat  $\geq 2$ ) imali su samo muškarci, ujedno je i medijan životne dobi bio za 16 veći nego u ispitanika s rezultatom STOP upitnika  $< 2$ .

Zaključujemo kako postoji povezanost muškog spola i starije životne dobi s većom pojavom OSA-e u ispitanika s HS-om, dok to isto nismo primijetili u kontrolnoj skupini. Veća prevalencija opstruktivske apneje tijekom spavanja u muškaraca u usporedbi sa ženama redovito je prijavljivana u prethodnim istraživanjima, jedno od takvih istraživanja proveli su Kim i suradnici. Osim toga, OSA je ozbiljnija u muškaraca u usporedbi sa ženama koje imaju isti indeks tjelesne mase, iako se razlika između spolova smanjuje povećanjem životne dobi (87). Thompson i suradnici potvrđuju da je rizik za razvoj OSA-e specifičan za spol i dob. Starija životna dob predstavlja veći rizik za razvoj OSA-e zbog povećane učestalosti ostalih komorbiditeta koji rastu sa starijom životnom dobi, inače dob i OSA nisu neovisno povezani (88).

Nadalje, istraživali smo učestalost zahvaćenosti određenih područja tijela u ispitanika s HS-om, na cijeloj skupini, a onda i po spolu. Najčešće zahvaćeno područje u ispitanika s HS-om bio je pazuh i to u 17 (85%) ispitanika, potom prepona u 17 (85%) i genitalno područje u 15 (75%) ispitanika. Uglavnom su ista područja tijela zahvaćena u oba spola, ali postoje određene razlike u učestalosti. Nijedna žena nije imala zahvaćen vrat, prsa i stražnjicu, a svi muškarci su imali zahvaćenu stražnjicu. Isto tako, muškarci su imali za 2 puta više zahvaćeno genitalno područje i za 4 puta više zahvaćeno područje bedara u odnosu na žene. U literaturi je ženski spol povezan s učestalijim lezijama na prsima i preponskom području (prednji dio tijela), dok je muški spol povezan s učestalijim lezijama na genitalnom području i stražnjici (stražnji dio tijela). Težina HS-a pozitivno je povezana s muškim spolom prema Hurleyevom stupnju (13,89,90).

Naš idući cilj bio je usporediti ITM, opseg vrata, struka i boka ispitivanih skupina kako bismo vidjeli postoje li ikakve statistički značajne razlike. Medijan ITM-a ispitanika s HS-om iznosio je 27,8, a kontrolne skupine 26,2. Medijan ITM-a u skupini ispitanika s HS-om za 1,6 kg/m<sup>2</sup> je veći nego u kontrolnoj skupini. Zaključujemo da postoji statistički značajna razlika ITM-a ispitanika s HS-om i kontrolne skupine. Wright i suradnici su u svom retrospektivnom istraživanju parova dobili rezultate koji potvrđuju naše. ITM među njihovim ispitanicima s HS-

om bio je značajno veći u usporedbi s kontrolnom skupinom. Razlika je bila veća u žena nego u muškaraca i u mlađih pacijenata nego u starijih (91). U našem istraživanju pretilih ispitanika ( $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$ ) bilo je njih 7/20 (35%) u skupini s HS-om i njih 3/20 (15%) u kontrolnoj skupini. Nismo dokazali statistički značajnu razliku pretilosti između skupina, iako je ona potvrđena u literaturi. Sokumbi i suradnici su istakli tu povezanost u svom istraživanju (92). Pretilost je učestalija u ispitanika s HS-om u odnosu na opću populaciju, a kako je to stanje kronične upale organizma ono povećava i rizik od razvoja OSA-e (93). Nismo dokazali statistički značajnu razliku opsega vrata između skupina naših ispitanika, ali medijan opsega struka bio je za 10,5 cm veći i medijan opsega boka bio je za 8 cm veći u ispitanika s HS-om nego u kontrolnoj skupini. Özkur i suradnici su u svom istraživanju dobili značajno veći opseg struka u ispitanika s HS-om nego u kontrolnoj skupini, a Miller i suradnici su izračunali statistički značajno veći ITM, opseg struka i omjer struka i bokova u svojih ispitanika s HS-om u odnosu na kontrolnu skupinu i time su ova istraživanja potvrdila naše rezultate (94,95). Postoji snažna povezanost između prekomjerne tjelesne težine i pretilosti s povećanom pojavom komorbiditeta (96). Česti komorbiditeti koji se povezuju s HS-om su hipertenzija, dijabetes, depresija, astma i GERB (97,98,99). U našem istraživanju usporedili smo učestalost pojave ovih bolesti u skupini ispitanika s HS-om i kontrolnoj skupini. Dobili smo rezultate koji pokazuju kako naši ispitanici najviše boluju od hipertenzije i depresije u obje skupine. Numerički je više ispitanika iz skupine s HS-om, njih 4 (20%), imalo je hipertenziju u odnosu na kontrolnu skupinu gdje su bila samo 2 (10%) ispitanika. Isto tako, depresija je bila češća u ispitanika s HS-om, njih 3 (15%) u odnosu na kontrolnu skupinu u kojoj je bio samo 1 (5%) ispitanik. Iako je uočena veća učestalost hipertenzije, depresije i ostalih komorbiditeta u ispitanika s HS-om u odnosu na kontrolnu skupinu, zbog malog uzorka ispitanika nemoguće je dokazati statističku povezanost. Garg i suradnici su u sistematskom pregledu naveli značajno veću prevalenciju hipertenzije u ispitanicima s HS-om, te da je omjer šansi za depresiju između 1,3 i 4,8 puta veći u odnosu na kontrolnu populaciju (100).

Jedna od hipoteza našeg istraživanja bila je da ispitanici s HS-om koji imaju veću bol imaju i veći rizik za razvoj OSA-e. Usporedili smo bol u zadnjih mjesec dana i najčešću bol s rezultatom u STOP upitniku. Medijan boli u zadnjih mjesec dana iznosio je 5, a najčešće boli 8. Prema medijanima nismo dobili statistički značajnu razliku ni boli u zadnjih mjesec dana, ni najčešće boli u odnosu na skupine ispitanika prema rezultatu STOP upitnika. Najviše ispitanika prijavilo je umjerenu bol (5-7) u zadnjih mjesec dana, a tešku bol (8-10) kao najčešću. U našem istraživanju nismo dokazali povezanost između jačine boli s povećanim rizikom od OSA-e. U literaturi još uvijek nije ispitano kako bol u HS-u utječe na rizik od OSA-e. Kaaz i suradnici su

dokazali da je jačina boli ključni faktor koji utječe na lošu kvalitetu spavanja. Osim toga, veća bol dovodi do manje količine spavanja, dnevne pospanosti i razdražljivosti (101).

Na sličan način ispitivali smo povezanost nezadovoljstva biološkom terapijom s većim rizikom od OSA-e. Medijan zadovoljstva terapijom bio je 5,5. Najviše ispitanika prijavilo je umjereno zadovoljstvo biološkom terapijom (5-7). Statistički nismo dokazali povezanost između nezadovoljstva terapijom i OSA-e ni po medijanu, ni po pojedinačnim kategorijama. Utjecaj biološke terapije HS-a na OSA-u, ali i druge poremećaje spavanja, još uvijek nije dovoljno istražen. Učinak adalimumaba (antagonist TNF-  $\alpha$ ) na OSA-u nije poznat (102). Potrebno je napraviti još istraživanja na ovu temu kako bi se donijeli precizni zaključci.

Rezultati našeg istraživanja poklapaju se s rezultatima malog broja dosad obavljenih istraživanja koja su proučavala sličnu tematiku. Zaključili smo da ispitanici s *hidradenitis suppurativa* imaju veći rizik za razvoj OSA-e i veći ITM u odnosu na kontrolnu skupinu. Iz našeg istraživanja nismo zaključili kako jačina boli i zadovoljstvo biološkom terapijom utječu na OSA-u.

Istraživanje Kelly-a i suradnika je pokazalo da pacijenti s težim HS-om imaju veći rizik od OSA-e (potvrđenu s pozitivnom povezanošću između prisustva OSA-e i Hurleyevih stadija 2 i 3 te između pozitivnosti OSA-e i vrijednosti DLQI, kao i većim rizikom od OSA-e u bolesnika s višim CRP-om) (82). Svi naši ispitanici imali su teški HS i na terapiji su biološkom terapijom. OSA je povezana s povišenom sistemskom upalom koja je izražena i u bolesnika s HS-om (79,103). Potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku koje će analizirati i utjecaj drugih varijabli povezanih s HS-om, poput pretilosti, pušenja, i metaboličkog sindroma na rizik razvoja OSA-e.

Za pacijente s *hidradenitis suppurativa* kod kojih se sumnja na opstruktivnu apneju tijekom spavanja preporuča se detaljno ih informirati o mogućem riziku, napraviti temeljitu kliničku procjenu i uputiti ih na polisomnografiju koja je zlatni standard za dijagnosticiranje OSA-e.

Ograničenja našeg istraživanja su: mali broj ispitanika, kratak vremenski period istraživanja, rezultati dobiveni iz jednog kliničkog centra i subjektivnost kod samoprijave boli i zadovoljstva biološkom terapijom ispitanika. U budućnosti se ovo može ispraviti i mogu se napraviti istraživanja na većem uzorku ispitanika i kroz duži vremenski period kako bi se mogli detaljno pratiti svi parametri istraživanja.

Zaključno, u ovom istraživanju pokazana je povezanost HS-a i rizika od OSA-e, HS-a i većeg ITM-a, ali nije dokazana povezanost jačine boli i nezadovoljstva biološkom terapijom i rizika od OSA-e.

## **6. ZAKLJUČCI**

Iz rezultata našeg istraživanja moguće je zaključiti:

1. Ispitanici s *hidradenitis suppurativa* imaju veću učestalost pozitivnog probirnog testa (STOP upitnik) na OSA-u u usporedbi s kontrolnom skupinom.
2. Ispitanici s *hidradenitis suppurativa* imaju veći ITM u usporedbi s kontrolnom skupinom.
3. U našem istraživanju nije dokazana povezanost između jačine boli i veće učestalosti pozitivnog probirnog testa (STOP upitnik) na OSA-u.
4. U našem istraživanju nije dokazana povezanost između zadovoljstva biološkom terapijom i veće učestalosti pozitivnog probirnog testa (STOP upitnik) na OSA-u.

## **7. LITERATURA**

1. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain.* 2010;26(5):435-44.
2. Molina-Leyva A, Cuenca-Barrales C. Adolescent-Onset Hidradenitis Suppurativa: Prevalence, Risk Factors and Disease Features. *Dermatology.* 2019;235(1):45-50.
3. Chernyshov PV, Finlay AY, Tomas-Aragones L, Poot F, Sampogna F, Marron SE, i sur. Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa: An Update. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):6131.
4. Alotaibi HM. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Hidradenitis Suppurativa Across the Globe: Insights from the Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:545-52.
5. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):7-16.
6. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patruno C, Balato N, Fabbrocini G, i sur. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:105-15.
7. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, i sur. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 2010;330(6007):1065.
8. Wang SC, Wang SC, Sibbald RG, Alhusayen R, Bashash M, Alavi A. Hidradenitis Suppurativa: A Frequently Missed Diagnosis, Part 1: A Review of Pathogenesis, Associations, and Clinical Features. *Adv Skin Wound Care.* 2015;28(7):325-32; quiz 333-4.
9. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, i sur. What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1154-70.
10. Lorite-Fuentes I, Montero-Vilchez T, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Potential Benefits of the Mediterranean Diet and Physical Activity in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study in a Spanish Population. *Nutrients.* 2022;14(3):551.
11. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J.* 2014;90(1062):216-21;quiz 220.
12. Mintoff D, Benhadou F, Pace NP, Frew JW. Metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa: epidemiological, molecular, and therapeutic aspects. *Int J Dermatol.* 2022;61(10):1175-86.



13. Rosi E, Fastame MT, Silvi G, Guerra P, Nunziati G, Di Cesare A, i sur. Hidradenitis Suppurativa: The Influence of Gender, the Importance of Trigger Factors and the Implications for Patient Habits. *Biomedicines*. 2022;10(11):2973.
14. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366(2):158-64.
15. Micheletti RG. Natural history, presentation, and diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(3 Suppl):S51-3.
16. Molinelli E, Gioacchini H, Sapigni C, Diotallevi F, Brisigotti V, Rizzetto G, i sur. New Insight into the Molecular Pathomechanism and Immunomodulatory Treatments of Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8428.
17. Wieczorek M, Walecka I. Hidradenitis suppurativa - known and unknown disease. *Reumatologia*. 2018;56(6):337-9.
18. Mohammadi S, Gholami A, Hejrati L, Rohani M, Rafiei-Sefiddashti R, Hejrati A. Hidradenitis suppurativa; classification, remedies, etiology, and comorbidities; a narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(11):4009-16.
19. Smith Y. Symptoms and stages of Hidradenitis suppurativa [Internet]. *Medical News*. 2021. Dostupno na : <https://www.news-medical.net/health/Symptoms-and-stages-of-Hidradenitis-suppurativa.aspx>
20. University of Nottingham Education Research Group. 2021. [Internet]. Dostupno na: <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/hs-systematic-reviews.aspx>
21. UpToDate. Hidradenitis Suppurativa. 2023. [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM%2F90465>
22. Garg A, Malviya N, Strunk A, Wright S, Alavi A, Alhusayen R, i sur. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(5):1092-101.
23. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, Portilla V, i sur. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):329-35.
24. Juhl CR, Miller IM, Jemec GB, Kanters JK, Ellervik C. Hidradenitis suppurativa and electrocardiographic changes: a cross-sectional population study. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):222-8.

25. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):429-34.
26. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care.* 2018;45(2):271-87.
27. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2(1):9-16.
28. Tzellos T, Zouboulis CC. Review of Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa: Implications for Daily Clinical Practice. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(1):63-71.
29. Patel KR, Rastogi S, Singam V, Lee HH, Amin AZ, Silverberg JI. Association between hidradenitis suppurativa and hospitalization for psychiatric disorders: a cross-sectional analysis of the National Inpatient Sample. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):275-81.
30. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1144-50.
31. Chapman S, Delgado D, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27:25-8.
32. Collier F, Smith RC, Morton CA. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. *BMJ.* 2013;346:f2121.
33. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, i sur. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1546-9.
34. Harvey LM, Fortson JK. Hidradenitis Suppurativa at an Uncommon Site: A Review of Its Clinical Features, Diagnostic Difficulties, and Management. *Cureus.* 2021;13(10):e18704.
35. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, i sur. Update on Hidradenitis Suppurative (Part II): Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(9):716-24.
36. Brajac I, Puizina Ivić N, Bukvić Mokos Z, Bolanča Ž, Vukšić Polić M, Žic R i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje gnojnog hidradenitisa (hidradenitis suppurativa). *Liječ vjesn.* 2017;139:247-53.

37. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, i sur. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):19-31.
38. Danby FW, Hazen PG, Boer J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S62-5.
39. Kohorst JJ, Baum CL, Otleby CC, Roenigk RK, Schenck LA, Pemberton JH, i sur. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: Outcomes of 590 Consecutive Patients. *Dermatol Surg.* 2016;42(9):1030-40.
40. Balik E, Eren T, Bulut T, Büyükuncu Y, Bugra D, Yamaner S. Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa in the perineal/perianal and gluteal regions. *World J Surg.* 2009;33(3):481-7.
41. Madan V, Hindle E, Hussain W, August PJ. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1309-14.
42. Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, Pui J, Ozog DM, Hamzavi IH. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):637-45.
43. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):187-97.
44. Prabhudesai P, Pandey A. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Int J Head Neck Surg* 2019;10(1):22–30.
45. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):920-9.
46. 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.
47. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311-22.
48. Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(5):618-33.

49. Viswanath A, Ramamurthy J, Dinesh SP, Srinivas A. Obstructive sleep apnea: awakening the hidden truth. *Niger J Clin Pract.* 2015;18(1):1-7.
50. Jyothi I, Renuka Prasad K, Rajalakshmi R, Satish Kumar R, Ramphanindra T, Vijayakumar T, i sur. Obstructive Sleep Apnea: A Pathophysiology and Pharmacotherapy Approach [Internet]. IntechOpen. 2019. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.77981>
51. Mukherjee S, Saxena R, Palmer LJ. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2018;23(1):18-27.
52. Ioannidou D, Kalamaras G, Kotoulas SC, Pataka A. Smoking and Obstructive Sleep Apnea: Is There An Association between These Cardiometabolic Risk Factors?-Gender Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(11):1137.
53. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
54. Bjornsdottir E, Keenan BT, Eysteinsdottir B, Arnardottir ES, Janson C, Gislason T, i sur. Quality of life among untreated sleep apnea patients compared with the general population and changes after treatment with positive airway pressure. *J Sleep Res.* 2015;24(3):328-38.
55. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14:8.
56. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(3):261-72.
57. Milicic Ivanovski D, Milicic Stanic B, Kopitovic I. Comorbidity Profile and Predictors of Obstructive Sleep Apnea Severity and Mortality in Non-Obese Obstructive Sleep Apnea Patients. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):873.
58. Locke BW, Lee JJ, Sundar KM. OSA and Chronic Respiratory Disease: Mechanisms and Epidemiology. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5473.
59. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis.* 2008;196(5):429-31.
60. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin Questionnaire to Predict Obstructive Sleep Apnea in the General Population. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):427-32.
61. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016;149(3):631-8.

62. Reither EN, Barnet JH, Palta M, Liu Y, Hagen EW, Peppard PE. Polysomnographic indicators of restorative sleep and body mass trajectories in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2021;44(8):zsab031.
63. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7-12.
64. Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ, Kezirian EJ, Horner RL, Ip MS, i sur. Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology*. 2010;15(4):587-95.
65. Arredondo E, DeLeon M, Masozera I, Panahi L, Udeani G, Tran N, i sur. Overview of the Role of Pharmacological Management of Obstructive Sleep Apnea. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):225.
66. Pinto VL, Sharma S. Continuous Positive Airway Pressure. 2022 Jul 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
67. Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(6):375-86.
68. Sutherland K, Cistulli P. Mandibular advancement splints for the treatment of sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13276.
69. Jayesh SR, Bhat WM. Mandibular advancement device for obstructive sleep apnea: An overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015;7(Suppl 1):S223-5.
70. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):710-6.
71. Thakkar K, Yao M. Diagnostic studies in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40(4):785-805.
72. Tanna N, Smith BD, Zapanta PE, Karanetz I, Andrews BT, Urata MM, i sur. Surgical Management of Obstructive Sleep Apnea. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(4):1263-72.
73. Ryan CF, Love LL. Unpredictable results of laser assisted uvulopalatoplasty in the treatment of obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2000;55(5):399-404.
74. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-53.
75. Camacho M, Zaghi S, Chang ET, Song SA, Szelestey B, Certal V. Mini Tracheostomy for Obstructive Sleep Apnea: An Evidence Based Proposal. *Int J Otolaryngol*. 2016;2016:7195349.
76. Oyetakin-White P, Suggs A, Koo B, Matsui MS, Yarosh D, Cooper KD, i sur. Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(1):17-22.

77. Yeroushalmi S, Ildardashty A, Elhage KG, Chung M, Bartholomew E, Hakimi M, i sur. Hidradenitis suppurativa and sleep: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(5):1409-15.
78. Savage KT, Flood KS, Porter ML, Kimball AB. TNF- $\alpha$  inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319851640.
79. Cao Y, Song Y, Ning P, Zhang L, Wu S, Quan J, i sur. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: a meta-analysis update. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):215.
80. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):41-7.
81. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):467-72.
82. Kelly A, Meurling J, Kirthi Jeyarajah S, Ryan C, Hughes R, Garvey J, i sur. Obstructive sleep apnoea in psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1183-5.
83. Lechat B, Naik G, Reynolds A, Aishah A, Scott H, Loffler KA, i sur. Multinight Prevalence, Variability, and Diagnostic Misclassification of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(5):563-9.
84. Yeroushalmi S, Liu J, Chung M, Elhage KG, Bartholomew E, Hakimi M, i sur. The association of hidradenitis suppurativa with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study using the All of Us database. *JEADV Clin Pract.* 2023; 1– 6.
85. Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, Kalus S, Barbus S, Gomis-Kleindienst S, i sur. Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. *Dermatology.* 2020;236(5):421-30.
86. Naik HB, Paul M, Cohen SR, Alavi A, Suárez-Fariñas M, Lowes MA. Distribution of Self-reported Hidradenitis Suppurativa Age at Onset. *JAMA Dermatol.* 2019;155(8):971-3.
87. Kim SW, Taranto-Montemurro L. When do gender differences begin in obstructive sleep apnea patients? *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 9):1147-9.
88. Thompson C, Legault J, Moullec G, Baltzan M, Cross N, Dang-Vu TT, i sur. A portrait of obstructive sleep apnea risk factors in 27,210 middle-aged and older adults in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sci Rep.* 2022;12(1):5127.
89. Mi N. Hidradenitis suppurativa - a case report. *J West Afr Coll Surg.* 2011;1(4):60-9.

90. Cubas V, McArthur D. A severe case of hidradenitis suppurativa. *Clin Case Rep.* 2016;4(6):614-5.
91. Wright S, Strunk A, Garg A. Trends in body mass index before and after diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):74-9.
92. Sokumbi O, Hodge DO, Ederaine SA, Alavi A, Alikhan A. Comorbid diseases of hidradenitis suppurativa: a 15-year population-based study in Olmsted County, Minnesota, USA. *Int J Dermatol.* 2022;61(11):1372-9.
93. 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):00019.
94. Özkur E, Erdem Y, Altunay İK, Demir D, Dolu NÇ, Serin E, i sur. Serum irisin level, insulin resistance, and lipid profiles in patients with hidradenitis suppurativa: a case-control study. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):708-13.
95. Miller IM, Rytgaard H, Mogensen UB, Miller E, Ring HC, Ellervik C, i sur. Body composition and basal metabolic rate in Hidradenitis Suppurativa: a Danish population-based and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):980-8.
96. Martin-Rodriguez E, Guillen-Grima F, Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(5):435-94.
97. Tzellos T, Zouboulis CC. Which hidradenitis suppurativa comorbidities should I take into account? *Exp Dermatol.* 2022;31 Suppl 1:29-32.
98. Gau SY, Chan WL, Tsai JD. Risk of Atopic Diseases in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology.* 2023;239(2):314-22.
99. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, i sur. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One.* 2012;7(2):e31810.
100. Garg A, Malviya N, Strunk A, Wright S, Alavi A, Alhusayen R, i sur. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1092-101.
101. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(8):757-61.

102. Maari C, Bolduc C, Nigen S, Marchessault P, Bissonnette R. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(1):57-60.
103. Cohen JM, Kridin K, Perez-Chada LM, Merola JF, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and sleep disorders: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(8):520-2.



## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Cilj istraživanja bio je odrediti kakva je učestalost pozitivnog probirnog testa na opstruktivnu apneju tijekom spavanja (STOP upitnik; rezultat  $\geq 2$ ) u pacijenata koji boluju od *hidradenitis suppurativa* u odnosu na opću populaciju.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je opažajno, presječno istraživanje u kojem je sudjelovalo 40 ispitanika (HS; kontrolna skupina). Ispitanici skupine s HS-om ispunili su anketu o svojoj bolesti i STOP upitnik, a ispitanici kontrolne skupine samo STOP upitnik. Prikupljeni podatci uključivali su osobne podatke, podatke o bolesti, opsege tijela i NRS ljestvice boli i zadovoljstva terapijom. Kvantitativni podatci prikazani su pomoću medijana. Za usporedbu kvalitativnih podataka koristio se Fisher's exact test, a za usporedbu kvantitativnih varijabli koristio se Mann-Whitney U test.

**Rezultati:** Na temelju rezultata analize STOP upitnika primijećen je značajno veći rizik za razvoj OSA-e u ispitanika s HS-om u usporedbi s kontrolnom skupinom;  $P=0,019$ . U skupini ispitanika s HS-om njih 11/20 (55%) imalo je rezultat  $\geq 2$ , a u kontrolnoj skupini samo 3/20 (15%) ispitanika imala su rezultat  $\geq 2$ . U kontrolnoj skupini nismo otkrili statistički značajnu razliku po rezultatu STOP upitnika između muškaraca i žena;  $P=0,270$ . U skupini ispitanika s HS-om rezultat  $\geq 2$  imali su isključivo muškarci;  $P<0,001$ . Medijan životne dobi ispitanika s HS-om i s rezultatom STOP upitnika  $\geq 2$  bio je za 16 veći nego u ispitanika s rezultatom  $< 2$ ;  $P=0,003$ . Medijan ITM-a ispitanika s HS-om iznosio je 27,8, a kontrolne skupine 26,2;  $P=0,036$ . Hipoteze da veća bol i nezadovoljstvo terapijom utječu na veći rizik od pojave OSA-e nisu potvrđene ovim istraživanjem;  $P>0,005$ .

**Zaključci:** Ispitanici s *hidradenitis suppurativa* imaju veću učestalost pozitivnog probirnog testa na opstruktivnu apneju tijekom spavanja i veći ITM u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nije dokazana povezanost između jačine boli i zadovoljstva biološkom terapijom s većom učestalošću pozitivnog probirnog testa (STOP upitnik) na OSA-u.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Frequency of positive screening test for sleep apnea (STOP questionnaire) in patients with hidradenitis suppurativa compared to the general population

**Objectives:** The aim of this research was to determine the frequency of a positive screening test for sleep apnea (STOP questionnaire) in patients with hidradenitis suppurativa compared to the general population.

**Patients and methods:** An observational, cross-sectional study was conducted involving 40 participants (HS; control group). Participants in the HS group completed a questionnaire about their illness and the STOP questionnaire, while participants in the control group only completed the STOP questionnaire. Collected data included personal information, disease-related data, body measurements, and pain and therapy satisfaction ratings on the NRS scale. Quantitative data were presented using medians. Fisher's exact test was used for comparison of qualitative data, and the Mann-Whitney U test was used for comparison of quantitative variables.

**Results:** Based on the results of the STOP questionnaire analysis, a significantly higher risk for developing OSA was observed in participants with HS compared to the control group;  $P=0.019$ . In the HS group, 11 out of 20 (55%) participants had a score  $\geq 2$ , while in the control group, only 3 out of 20 (15%) participants had a score  $\geq 2$ . In the control group, no statistically significant difference was found in the STOP questionnaire score between men and women;  $P=0.270$ . In the HS group, only men had a score  $\geq 2$ ;  $P<0.001$ . The median age of HS participants with a STOP questionnaire score  $\geq 2$  was 16 years higher than in participants with a score  $< 2$ ;  $P=0.003$ . The median BMI of HS participants was 27.8, and 26.2 in the control group;  $P=0.036$ . The hypotheses that higher pain and therapy dissatisfaction contribute to a higher risk for OSA development were not confirmed by this study;  $P>0.005$ .

**Conclusions:** Participants with hidradenitis suppurativa have a higher frequency of positive screening test for sleep apnea and a higher BMI compared to the control group. No association was found between pain intensity and satisfaction with biological therapy and a higher frequency of positive screening test (STOP questionnaire) for sleep apnea.

## **10. ŽIVOTOPIS**

[REDACTED]

#### OBRAZOVANJE

2005.- 2013.- Osnovna škola Mertojak, Split

2013.- 2017.- Opća gimnazija „Marko Marulić“, Split

2017.- 2023.- Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, medicina

#### ZNANJA I VJEŠTINE

Engleski jezik

Talijanski jezik

Njemački jezik (B1)