



ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Cercetări privind calitatea vieții pacienților cu sindrom de apnee în somn de tip obstructiv

Doctorand **Andreea-Codruța Coman**

Conducător științific

Prof. Univ. Dr. Cristina Maria Borzan

Cluj-Napoca 2016

CUPRINS

ABREVIERI	11
INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
Introducere	19
1. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO)	19
1.1. Cadru general al literaturii de specialitate cu referire la sindromul de apnee în somn de tip obstructiv	19
2. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) – problemă de Sănătate Publică	22
2.1. Sindromul de apnee în somn și implicațiile medico - legale datorate accidentelor rutiere	22
2.1.1. Accidentele rutiere	22
2.1.2. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și accidentele rutiere	23
2.1.3. Reducerea riscului de accidente rutiere la pacientul cu sindrom de apnee în somn	25
2.1.4. Norme legislative referitoare la sindromul de apnee în somn de tip obstructiv în Europa și România	26
2.2. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și accidentele la locul de muncă	27
2.3. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și performanțele la locul de muncă	28
2.4. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv și aspectele economice	28
3. Calitatea vieții	29
3.1. Contextul actual al calității vieții în oglinda activității medicale	29
3.2. Mijloace de evaluare a calității vieții în cazul sindromului de apnee în somn	30
3.3. Indicele Calgary de evaluare a calității vieții (SAQLI) în cazul apneei în somn	31
4. Riscul ventilației cu presiune pozitivă continuă (CPAP)	32
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	35
1. Ipoteza de lucru. Obiective	37
2. Metodologie generală	39
3. Studiul 1. Studiu pilot privind analiza factorilor de risc intrinseci pentru apneea în somn	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru. Obiective	45
3.3. Material și metode	46
3.4. Rezultate	46
3.5. Discuții	51
3.6. Concluzii	53
4. Studiul 2. Studiu privind evaluarea calității vieții percepută de pacientul cu apnee în somn	55
4.1. Introducere	55
4.2. Ipoteza de lucru. Obiective	56
4.3. Material și metode	56
4.4. Rezultate	57
4.5. Discuții	60
4.6. Concluzii	62
5. Studiul 3. Studiu privind evaluarea riscului respirator datorat ventilației cu presiune pozitivă continuă la pacienți cu apnee în somn	63

5.1. Introducere	63
5.2. Ipoteza de lucru. Obiective	64
5.3. Material și metode	65
5.4. Rezultate	69
5.5. Discuții	79
5.6. Concluzii	85
6. Studiul 4. Studiu pilot privind evaluarea nivelului de cunoștințe și a opiniei asupra sindromului de apnee în somn al participanților la Școala de Conducători Auto	85
6.1. Introducere	85
6.2. Ipoteza de lucru. Obiective	85
6.3. Material și metode	86
6.4. Rezultate	86
6.5. Discuții	91
6.6. Concluzii	92
7. Discuții generale	95
8. Concluzii generale	101
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.	105
Limite și direcții viitoare de cercetare	106
REFERINȚE	107
ANEXE	118
Fișa de informare a participantului în studiu	119, 125
Formular pentru consimțământul participantului	121, 127
Chestionar pentru depistarea riscului de sindrom de apnee în somn de tip obstructiv (STOP BANG Modificat)	122
Indexul Calgary al calității vieții în cazul apneei în somn (SAQLI)	128
Scala de Somnolență Epworth	134

Cuvinte cheie: sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, poligrafie cardio-respiratorie, indicele de apnee/hipopnee, aparat cu presiune pozitivă continuă la nivelul căilor aeriene (CPAP), calitatea vieții, Indicele Calgary de evaluare a calității vieții în apneea în somn (SAQLI), maști, tubulatura, risc, conducători auto, chestionarul Stop Bang Modificat

INTRODUCERE

În contextul în care medicina somnului a escaladat în lumina reflectoarelor cercetării internaționale ca urmare a impactului global al tulburărilor respiratorii în timpul somnului asupra sănătății populației, cea mai frecventă astfel de patologie - sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) - a devenit domeniu de interes științific.

Oricare unghi de abordare a sindromului de apnee în somn de tip obstructiv - clinic, cercetare, servicii de sănătate sau decidenți politici - clasează aceasta patologie drept o reală problemă de Sănătate Publică.

Contemporani ai conturării cunoștințelor asupra SASO, prin prezenta teză de doctorat cu titlul *“Cercetări privind calitatea vieții pacienților cu sindrom de apnee în somn de tip obstructiv”* aducem noutăți pe plan național și internațional, cu privire la percepția și nivelul de cunoștințe asupra SASO al conducătorilor auto sau a potențialilor conducători auto, precum și asupra unor noi factori de risc privind utilizarea ventilației cu presiune pozitivă continuă (CPAP) – ca terapie utilizată în SASO. Evaluarea calității vieții pacientului cu SASO într-o zonă geografică neexploată anterior, precum și conturarea cazuisticii și a profilului pacientului care se adresează unui Laborator de Somnologie, abordate în această teză, reprezintă deasemenea noutăți pe plan național.

Caracterul multidisciplinar abordat aduce un plus de originalitate și consistență prezentei teze de doctorat. O parte din cercetările experimentale au fost efectuate în colaborare cu Universitatea Politehnică din Cluj-Napoca, echipa Departamentului de Știința și Tehnologia Materialelor, precum și cu Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj-Napoca, în cadrul Laboratorului de Analiză a Suprafețelor, parte integrantă a Institutului de Cercetări Interdisciplinare în Bio-Nano-Științe.

Cercetarea a respectat normele eticii cercetării științifice. Protocolul a avut acordul Comisiei de Etică din cadrul UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj. A fost respectat caracterul anonim al chestionarelor și s-a obținut acordul de utilizarea a datelor personale ale participanților, doar în scopurile cercetării științifice.

Această cercetare doctorală a fost cofinanțată prin **Fondul Social European, Programul Operațional Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, contract nr. POSDRU/107/1.5/S/82705.**

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Studiu pilot privind analiza factorilor de risc intrinseci pentru apneea în somn

Scopul studiului a fost evaluarea caracteristicilor și profilului pacientului cu sindrom de apnee în somn de tip obstructiv care se adresează Laboratorului de Somnologie pentru asistență medicală specializată.

Material și Metodă. Este un un studiu observațional, descriptiv, retrospectiv care cuprinde datele înregistrate la un număr de 148 subiecți diagnosticați cu SASO, reprezentând totalitatea

pacienților care au solicitat serviciile Laboratorului de Somnologie din cadrul UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, pe perioada studiului, respectiv 01 Ianuarie - 20 Decembrie 2010. Tuturor participanților la studiu li s-a cerut acordul scris de utilizare a datelor personale, cu păstrarea anonimatului, doar în scopul cercetării științifice. Au fost respectate normele etice ale cercetării științifice. Conform protocolului intern al laboratorului, colectarea datelor a fost efectuată utilizând fișa pacientului cu tulburări respiratorii în timpul somnului, care cuprinde, pe lângă datele de identificare ale pacientului și următorii parametri considerați factori de risc pentru SASO. Au fost respectate criteriile de includere și excludere din studiu, conform protocolului. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul MedCalc Statistical Software versiunea 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgia). Variabilele calitative au fost caracterizate prin frecvență și procentaj și fost reprezentate sub formă de grafice (coloane sau structură de tip pie). Variabilele cantitative au fost testate pentru normalitatea distribuției cu testul Kolmogorov-Smirnov. Variația datelor între două măsurări s-a evaluat cu ajutorul testului t pentru eșantioane perechi, al testului Wilcoxon sau ANOVA. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Rezultate. Profilul pacientului cu apnee în somn, conturat pe baza datelor acestui studiu, este reprezentat de sexul masculin, cu vârsta între 50-59 ani, supraponderal și obez, cu gâtul scurt și gros, asociat cu prezența patologiei cardio-vasculare și a hipertensiunii arteriale; aceste elemente reprezintă risc definitoriu pentru apneea în somn. Datele acestui studiu aduc dovezi conform cărora există un grup populațional la risc pentru sindromul de apnee în somn de tip obstructiv, care nu este direcționat către serviciile specializate pentru diagnosticul acestuia decât tardiv, în forme avansate de boală, când simptomatologia este dominantă, iar comorbiditățile numeroase. Peste jumătate din subiecții incluși în studiu au prezentat forme severe de apnee în somn și am constatat o semnificație statistică între indicele de apnee hipopnee/ora de somn și saturația oxigenului minimă, medie și indexul de desaturare ($p=0,00$).

Concluzii. Adresabilitatea tardivă la Laboratorul de somnologie ar fi o posibilă explicație pentru ponderea ridicată a cazurilor în forme severe de boală, cu simptomatologie pregnantă și comorbidități, înregistrate în studiul nostru. Aceste rezultate pledează pentru nevoia de informare a populației privind patologia specifică SASO, cu creșterea nivelului de educație pentru sănătate în vederea adresabilității precoce la serviciile specializate pentru diagnostic și tratament adecvat.

Studiul 2. Studiu privind evaluarea calității vieții percepută de pacientul cu apnee în somn

Scopul studiului a fost de a evalua HRQL la pacienții cu SASO, înainte și după terapia CPAP.

Material și Metodă. În această parte a cercetării sunt prezentate rezultatele unui studiu prospectiv asupra percepției privind calitatea vieții la pacienți cu SASO, realizat prin cercetare cantitativă (aplicare chestionar SAQLI). În momentul zero al studiului M_0 (inclusiv în studiu a pacienților pe baza criteriilor menționate mai jos) pacienților le-a fost administrat chestionar privind calitatea vieții. La momentul M_1 , tuturor pacienților li s-a efectuat titrare nocturnă cu CPAP. Ulterior, timp de trei luni, pacienții au fost tratați la domiciliu cu CPAP. La sfârșitul intervalului, momentul M_2 , toți pacienții au completat din nou chestionarul SAQLI. Studiul a fost completat cu o analiză a datelor înregistrate în fișa pacientului cu tulburări respiratorii în timpul somnului, la toți pacienții (79 de persoane) care s-au adresat pe o perioadă de 3 ani consecutivi (2011-2014) la Laboratorul de Somnologie al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România. De menționat, că în cercetare au fost preluați doar pacienții care au îndeplinit criteriile de includere și excludere din studiu, conform protocolului. Au fost descrise în detaliu aspectele referitoare la analiza statistică în secțiunea Studiului 1, iar în plus

variabilele cantitative au fost testate pentru normalitatea distribuției cu testul Kolmogorov-Smirnov. Variabilele cantitative au fost descrise utilizându-se media și deviația standard sau mediana și percentilele 25-75, când s-a considerat necesar. Variația datelor între două măsurări s-a evaluat cu ajutorul testului t pentru eșantioane perechi, al testului Wilcoxon sau ANOVA pentru măsurări repetate, când s-a considerat necesar.

Rezultate. Scorurile medii ale domeniilor SAQLI (funcția cotidiană, interacțiunile sociale, funcția emoțională și simptome) la pacienții cu apnee în somn înainte de terapia cu CPAP au fost $4,13 \pm 0,58$, $3,68 \pm 0,55$, $3,83 \pm 0,53$, respectiv $0,81 \pm 0,12$.

Scorurile medii ale domeniilor SAQLI (funcția cotidiană, interacțiunile sociale, funcția emoțională și simptome) la pacienții cu apnee în somn după 3 luni de terapie cu CPAP, au fost $5,43 \pm 0,52$, $5,36 \pm 0,57$, $5,38 \pm 0,56$, respectiv $1,15 \pm 0,14$.

Compararea scorurilor medii ale domeniilor SAQLI (funcția cotidiană, interacțiunile sociale, funcția emoțională și simptome) înainte de terapia CPAP și la 3 luni de tratament au demonstrat o corelație semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Scorul mediu total SAQLI la pacienții cu apnee în somn înainte de terapia cu CPAP a fost $3,11 \pm 0,32$, iar scorul mediu total SAQLI la pacienții cu apnee în somn după terapia cu CPAP a fost $4,24 \pm 0,39$.

Compararea scorului mediu total ale SAQLI înainte de terapia CPAP și la 3 luni de tratament au demonstrat o corelație semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Subiecții care au utilizat CPAP nocturn peste 4 ore/noapte au avut niveluri mai ridicate, semnificativ statistic ale scorurilor SAQLI după 3 luni de terapie, comparativ cu cei care nu au avut o complianță bună la CPAP ($p < 0,001$). Severitatea SASO nu a influențat calitatea vieții înainte și după 3 luni de terapie CPAP ($p = 0,22$).

Concluzii. SAQLI este un instrument util în evaluarea calității vieții pacientului cu apnee în somn pre și post terapie cu CPAP, în special pentru a sublinia beneficiile tratamentului cu CPAP, în termenii unei perioade scurte de utilizare (3 luni).

Studiul 3. Studiu privind evaluarea riscului respirator datorat ventilației cu presiune pozitivă continuă la pacienți cu apnee în somn

Scopul studiului a fost de a analiza prin metode noi, moderne și complementare compoziția și structura microbiologică (bacteriană și fungică), precum și compoziția, morfologia și dimensiunile exacte (elementale) anorganice de pe suprafața internă a măștilor și tubulaturii CPAP.

Material și Metodă. Studiul de față cuprinde două tipuri de cercetare:

- Calitativă – a elementelor anorganice cu tehnica XPS (spectroscopie fotoelectronică cu raze X), SEM și EDX (microscopie electronica de baleiaj și microanaliză cu raze X), precum și a celor organice efectuată cu tehnicile SEM și analiza microbiologică de suprafață;

- Cantitativă – a elementelor organice efectuată prin analiza microbiologică de suprafață.

Recoltarea structurilor de pe suprafața internă a măștilor și tubulaturii utilizând plăci de carbon dublu adezive. După obținerea acordului informat al pacienților în perioada ianuarie-aprilie 2015, au fost recoltate probe pe bandă de carbon dublu adezivă de dimensiunea 5mm X 2,5mm și diametrul discului de 5mm după cum urmează: 44 probe mască și 44 probe tubulatură, din zonele cele mai expuse și mai încărcate (regiunile concave, declive și anfractuozitate ale suprafeței interne a măștii și tubulaturii), iar 1 probă mască și 1 probă tub au fost sterile – proba martor. Măștile și tubulatura utilizate pentru recoltări au provenit de la aparatele CPAP utilizate la domiciliu de către pacienții diagnosticați cu SASO și aflați în evidența Laboratorului de Somnologie al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu-Hațieganu" Cluj-Napoca. Recoltările s-

au efectuat în momentul în care pacienții s-au prezentat în Laboratorul de Somnologie pentru evaluare periodică.

În vederea obținerii compoziției elementale de pe suprafața plăcilor de carbon a fost utilizată analiza XPS. Determinările au fost efectuate în cadrul Institutului de Cercetări Interdisciplinare în Bio-nano-științe, din cadrul Universității Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, Laboratorul de fizică de analiză a suprafețelor. Probele recoltate au fost supuse analizei SEM. Imaginile obținute în electroni secundari au fost înregistrate cu microscopul electronic de baleaj (SEM) JSM-5600 LV (JEOL) dotat cu spectrometru EDS (Oxford Instruments). Determinările SEM și EDX au fost efectuate în Laboratorul de Microscopie Electronică, din cadrul Departamentului de Știință și Inginerie a Materialelor, Universitatea Tehnică Cluj-Napoca.

Recoltarea produselor microbiologice pentru examenul microbiologic al suprafeței

În perioada Ianuarie - Aprilie 2015 au fost recoltate probe de pe suprafața internă a 44 măști și 44 tuburi aferente, utilizate de pacienți diagnosticați cu SASO care folosesc la domiciliu ventilația nocturnă cu CPAP, după obținerea consimțământului pacientului. Drept probă martor a fost utilizată 1 mască și o tubulatură sigilate, sterile. În total au fost recoltate 90 probe prin badijonare cu bețișoare infiltrate cu apă peptonată a zonelor celor mai expuse de pe suprafața măștilor și a tubulaturii. Toate măștile au fost nazale; aparatele CPAP utilizate nu au avut atașat umidificator. Analiza probelor recoltate pentru examenul microbiologic al suprafeței a fost efectuată într-un laborator acreditat din Cluj-Napoca, utilizând ca mediu de cultură apa peptonată.

Descrierea detaliată a metodelor de analiză statistică se regăsește în analizele efectuate în Studiul 1 și 2. În plus, analiza a doua variabile cantitative a fost efectuată cu corelația Spearman's rho. Puterea corelației evidențiată prin Phi arată o corelație slabă la 0,1-0,3, medie 0,3-0,5, și puternică >0,5. Concordanța unor variabile dihotomice a fost calculată cu testul Cohen's kappa. Valori ale $k=0,21-0,40$ indică o concordanță slabă; $0,41-0,60$ concordanță moderată; $0,61-0,80$ concordanță substanțială; $0,81-0,99$ concordanță aproape perfectă. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Rezultate. Analiza SEM cu EDX și XPS a evidențiat următoarele elemente anorganice: C, O, S, Si, K, P, Ca, Na, Cl, Al, Mg, Fe, Ti, pe suprafața internă a măștilor și tubulaturii atașate aparatelor de ventilație CPAP și aspecte asemănătoare cu structuri microbiene stafilococice, precum și fungice (Candida).

Rezultatele examenului microbiologic de suprafață evidențiază prezența frecventă a următoarele structuri microbiene: Staph. Epidermidis (5 000 UFC/ml), Staph. Hominis (8 600 UFC/ml) și Staph. Haemolyticus (6 500 UFC/ml), și mai rar Micrococcus luteus, Sphingomonas paucimobilis, Staphylococcus cohnii spp. Urealyticus, Kouria Kristinae, Candida krusei, Candida parapsilosis.

Imaginile constituite din elementele anorganice regăsite (C, O, S, Si, K, P, Ca, Na, Cl, Al, Mg, Fe, Ti) sunt de dimensiuni variabile (60 – 1 μm , unele chiar <1 μm) cu muchii ușor tăioase sau anfractuoase, altele cu muchii rotunjite, având multiple forme.

Studiul relevă o concordanță moderată, substanțială, perfectă a Staphylococcus (Staph.) Epidermidis, Staph. Haemolyticus, respectiv, Staph. Hominis de a apărea pe mască în cazul în care există și pe tubulatura aparatelor CPAP.

Analizând corelația dintre apariția microorganismelor pe masca aparatelor de ventilație nocturnă și durata utilizării acestora observăm că la speciile microbiene regăsite (Staph. Epidermidis și Staph. Hominis) nu se evidențiază corelație semnificativ statistică.

Studiul demonstrează faptul că pentru Staph. Hominis și Sphingomonas paucimobilis există o corelație semnificativă statistic între durata utilizării aparatelor CPAP (în luni) și apariția acestor microorganisme pe tubulatură.

Conform hărților SEM, se pare ca elementele metalice conglomerate și constituind diverse structuri metalice, favorizează adeziunea bacteriană. În acest fel am putut concluziona faptul că pe unele structuri anorganice regăsite se pot fixa structuri microbiene. Se creează astfel un dublu risc pentru tractul respirator (superior și inferior) de expunere la particule fine metalice și la diverse colonii microbiene.

Concluzii. Tehnicile XPS, SEM și EDX, precum și analiza microbiologică de suprafață identifică elemente organice și anorganice, precum și structuri organice cu titluri bacteriene și fungice pe suprafața internă a măștilor și a tubulaturii CPAP.

Studiul 4. Studiu pilot privind evaluarea nivelului de cunoștințe și a opiniei asupra sindromului de apnee în somn al participanților la Școala de Conducători Auto

Scopul studiului constă în identificarea actualilor și a potențialilor conducători auto (amatori și profesioniști) la risc pentru apnee în somn, precum și nivelul lor de cunoștințe și testarea opiniei referitoare la această patologie.

Material și Metodă. S-a efectuat un studiu observațional, descriptiv, utilizând ca instrument de lucru chestionarul Stop Bang Modificat, care a fost structurat în 21 de itemi, întrebări cu răspunsuri preformulate, aplicat unui număr de 293 de persoane, reprezentând totalitatea celor înscriși la două școli de conducători auto din Turda și o școală din Câmpia Turzii, județul Cluj, în vederea obținerii sau prelungirii permiselor de conducător auto sau încadrarea într-o clasă superioară de conducător auto (profesioniști). Chestionarul a fost aplicat în perioada august-octombrie 2014. Cercetarea a fost aprobată de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu-Hațieganu” Cluj-Napoca, România și a respectat în întregime normele eticii cercetării științifice. Au fost întrunite criteriile de includere și excludere în studiu, conform protocolului. Descrierea detaliată a metodelor de analiză statistică se regăsește în analiza statistică efectuată în Studiul 1.

Rezultate. Majoritatea repondenților (95,22%) au vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani, peste trei sferturi (76,79%) aparțin sexului masculin, iar peste jumătate (51,88%) dețin permis de conducere auto. Jumătate din repondenți au greutate normală, peste două cincimi (42,32%) sunt supraponderali, iar 5,80% au obezitate de gradul I și II. Analiza prezenței factorilor de risc în apariția SASO relevă faptul că aproape jumătate din repondenți declară că au circumferința gâtului mai mare de 40 de cm, peste două cincimi din ei susțin că sforăie moderat, tare și foarte tare. Peste jumătate din totalul de 49 de subiecți, care invocă grad moderat, tare și foarte tare de somnolență și oboseală resimțită pe parcursul zilei, au indicele de masă corporal ridicat, aceștia fiind supraponderali, respectiv obezi de gradul I și II. Peste o cincime din repondenții care declară că au circumferința gâtului mai mare de 40 de cm, confirmă prezența somnolenței și oboselii diurne. O cincime din repondenții care susțin că sforăie moderat, tare și foarte tare, declară că resimt diferite grade de somnolență și oboseală pe parcursul zilei. Din totalul celor la care este prezentă apneea în somn peste o treime susțin că resimt pe parcursul zilei diferite grade de somnolență și oboseală. Studiul relevă un grad scăzut de cunoștințe a repondenților privind sindromului de apnee în somn de tip obstructiv. Doar o pondere de 1,71% din repondenți declară că și-au făcut testul pentru depistarea SASO. Majoritatea repondenților declară că sunt de acord cu investigarea pentru diagnosticul SASO în cazul existenței factorilor de risc, consideră benefic efectul campaniilor de informare privind SASO asupra reducerii riscului de accidente rutiere la pacienții nediagnosticați și netratați, confirmă utilitatea introducerii investigației SASO în dosarul medical pentru înscrierea la școala auto, ar fi de acord să îndrume cunoștii cu simptomatologie SASO spre testare, în cazul în care propriul nivel de cunoștințe în acest domeniu ar fi mai ridicat. Studiul relevă nevoia resimțită și exprimată a repondenților privind creșterea nivelului de

educație pentru sănătate privind simptomatologia, semnele și tratamentul SASO în vederea reducerii numărului de accidente rutiere apărute la persoanele cu această patologie.

Concluzii. Chestionarul StopBang Modificat poate fi utilizat atât ca și metodă de screening a SASO, cât și ca metodă de informare asupra SASO la populația în curs de obținere a carnetului de conducător auto. Este o nevoie iminentă de implementare reală în Serviciile de Sănătate a unor metode de informare a populației asupra sindromului de apnee în somn de tip obstructiv, și mai mult, de aplicabilitate a inițiativei Legislative Rutiere de introducere a investigației SASO în dosarul medical de înscriere la Școala de Conducători Auto.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Ca urmare a periplului științific teoretic și practic cercetarea de față aduce o serie de elemente de originalitate:

Studiul 1 aduce date concrete asupra activității unui Laborator de Somnologie pe durata a 12 luni, în sensul identificării profilului pacientului care se adresează în acest serviciu, identificării factorilor de risc precum și evaluării severității SASO. Acest tip de cercetare a fost abordată și publicată pentru prima dată la nivel național, oglindind activitatea practică într-un serviciu de somnologie.

Studiul 2 constituie un element de noutate la nivel național, nemaifiind publicat anterior un studiu referitor la evaluarea calității vieții pacienților cu sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, prin intermediul chestionarului SAQLI, înainte și după terapia nocturnă cu CPAP. Acest studiu abordează un subiect de actualitate privind implementarea evaluării calității vieții în practica medicală curentă.

Studiul al 3-lea este primul la nivel internațional care a utilizat pentru identificarea riscului ventilației cu presiune pozitivă continuă în medicina somnului, metode inovative, reprezentate de colectarea probelor pe benzi de carbon dublu adezive, evaluate prin tehnici combinate de XPS, SEM și EDX, ulterior comparate cu probe recoltate în apă peptinată și evaluate prin tehnica examenului microbiologic de suprafață. Acest studiu a permis identificarea elementelor chimice și a structurilor organice care ajung în contact cu tractul respirator prin utilizarea aparatului de ventilație cu presiune pozitivă continuă, aspecte neevaluate în studii anterioare.

Studiul al 4-lea vine într-un moment în care legislația asupra traficului rutier la nivel European, cu referire la SASO, este incertă și inomogenă, teza aducând elemente de noutate asupra percepției șoferilor sau ai viitorilor conducători auto asupra SASO.

Testează, pentru prima dată la nivel național, opinia acestora cu privire la introducerea investigației SASO în dosarul medical pentru obținerea carnetului de conducător auto și identifică factorii de risc ai SASO la o populație prezumtiv sănătoasă. Utilizarea chestionarului STOP Bang Modificat aduce prezentei teze elemente de noutate față de studiile anterior publicate, care identifică doar factorii de risc ai SASO. Originalitatea tezei este dată și de caracterul multidisciplinar al cercetărilor care îi conferă un plus de consistență.

Prin implicarea în cercetare a unor ramuri conexe științei medicale - chimie, inginerie, fizică - și aplicarea tehnologiei avansate prin investigațiile de înaltă performanță - XPS, SEM, EDX - în cercetările actuale, teza este originală și își aduce o contribuție importantă în conturarea unei noi abordări a managementului sistemului de sănătate.

Un alt element de originalitate este oferit prin prisma interesului acordat de către ramuri non-medicale (Școli de conducători auto) tematicii privind apneea în somn, astfel teza aduce o abordare de Sănătate Publică în reducerea riscului apariției accidentelor rutiere ca și cauze evitabile de deces care dau un număr mare de ani potențiali de viață pierduți în populația României.

PhD SCHOOL

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Research on the quality of life of patients with obstructive sleep apnea syndrome

PhD Student **Andreea-Codruța Coman**

PhD Supervisor

Prof. Dr. Cristina Maria Borzan

Cluj-Napoca 2016

CONTENTS

ABBREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	17
Introduction	19
1. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)	19
1.1. General review of the literature related to obstructive sleep apnea syndrome	19
2. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) – a public health problem	22
2.1. Obstructive sleep apnea syndrome and medico-legal implications due to road accidents	22
2.1.1. Road accidents	22
2.1.2. Obstructive sleep apnea syndrome and road accidents	23
2.1.3. Reduction of the risk of road accidents in patients with obstructive sleep apnea syndrome	25
2.1.4. Legislative norms regarding obstructive sleep apnea syndrome in Europe and Romania	26
2.2. Obstructive sleep apnea syndrome and workplace accidents	27
2.3. Obstructive sleep apnea syndrome and performance at the workplace	28
2.4. Obstructive sleep apnea syndrome and economic aspects	28
3. The quality of life	29
3.1. Current context of the quality of life in the light of medical activity	29
3.2. Methods for the evaluation of the quality of life in the case of obstructive sleep apnea syndrome	30
3.3. The Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) in the case of sleep apnea	31
4. Risk of continuous positive airway pressure (CPAP)	32
PERSONAL CONTRIBUTION	35
1. Hypothesis. Objectives	37
2. General methodology	39
3. Study 1. A pilot study on the analysis of intrinsic risk factors for sleep apnea	45
3.1. Introduction	45
3.2. Hypothesis. Objectives	45
3.3. Material and methods	46
3.4. Results	46
3.5. Discussions	51
3.6. Conclusions	53
4. Study 2. A study on the evaluation of the quality of life perceived by patients with sleep apnea	55
4.1. Introduction	55
4.2. Hypothesis. Objectives	56
4.3. Material and methods	56
4.4. Results	57
4.5. Discussions	60
4.6. Conclusions	62

5. Study 3. A study on the evaluation of respiratory risk due to continuous positive airway pressure in patients with sleep apnea	63
5.1. Introduction	63
5.2. Hypothesis. Objectives	64
5.3. Material and methods	65
5.4. Results	69
5.5. Discussions	79
5.6. Conclusions	85
6. Study 4. A pilot study on the evaluation of the knowledge and opinions of Driving School participants regarding obstructive sleep apnea syndrome	85
6.1. Introduction	85
6.2. Hypothesis. Objectives	85
6.3. Material and methods	86
6.4. Results	86
6.5. Discussions	91
6.6. Conclusions	92
7. General discussions	95
8. General conclusions	101
9. Originality and innovative contributions of the thesis	105
Limitations and future research directions	106
REFERENCES	107
ANNEXES	118
Participant information form	119, 125
Participant consent form	121, 127
Questionnaire for the detection of the risk for obstructive sleep apnea syndrome (Modified STOP BANG questionnaire)	122
The Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI)	128
The Epworth Sleepiness Scale	134

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, cardiorespiratory polygraphy, apnea/hypopnea index, continuous positive airway pressure (CPAP) machine, quality of life, Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI), masks, tubing, risk, drivers, Modified Stop Bang questionnaire

INTRODUCTION

In the context in which sleep medicine has escalated to the top of international research as a result of the global impact of respiratory sleep disorders on population health, the most frequent pathology of this type – obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) – has become a subject of scientific interest.

All approaches to obstructive sleep apnea syndrome – clinical approach, research, health care services or political decision makers – classify this disease as a real public health problem.

Contemporary to the efforts made to understand OSAS, this PhD thesis entitled *“Research on the quality of life of patients with obstructive sleep apnea syndrome”* brings new contributions at national and international level regarding the perception and knowledge of drivers or potential drivers about OSAS, as well as regarding some new risk factors for the use of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in OSAS. The evaluation of the quality of life of OSAS patients in a geographical area that has not been studied before, the assessment of the cases and the definition of the profile of patients referred to the Sleep Laboratory, approached in this thesis, are also new at national level.

The multidisciplinary character of the research adds to the originality and consistency of this PhD thesis. Part of the experimental research was carried out in collaboration with the Department of Materials Science and Engineering at the Technical University of Cluj-Napoca, as well as with the Surface Analysis Laboratory, an integrated part of the Institute for Interdisciplinary Research in Bio-Nano-Sciences of the Babeş-Bolyai University of Cluj-Napoca.

The research complied with the ethical norms of scientific research. The protocol was approved by the Ethics Commission of the “Iuliu Hațieganu” UMPH Cluj. The anonymity of the questionnaires was ensured, and the participants agreed to the use of their personal data for scientific purposes alone.

This PhD research was co-financed from the *European Social Fund, through the Operational Programme Human Resources Development 2007-2013, contract no. POSDRU/107/1.5/S/ 82705.*

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. A pilot study on the analysis of intrinsic risk factors for sleep apnea

The aim of the study was to evaluate the characteristics and the profile of patients with obstructive sleep apnea syndrome referred to the Sleep Laboratory for specialized medical care.

Material and method. This was an observational, descriptive, retrospective study including the data recorded for 148 subjects diagnosed with OSAS, representing all patients who requested the services of the Sleep Laboratory of the “Iuliu Hațieganu” UMPH Cluj-Napoca over the study period, i.e., 1 January - 20 December 2010. All participants in the study were asked to give their informed consent to the use of their personal data only for the purpose of scientific research, and anonymity was ensured. The ethical norms of scientific research were observed. According to the internal laboratory protocol, data were collected using the records of patients with respiratory sleep disorders, which included in addition to the patient’s identification data,

the following parameters considered as risk factors for OSAS. The study inclusion and exclusion criteria were met, according to the protocol. Statistical analysis was performed using MedCalc Statistical Software, version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Qualitative variables were characterized by frequency and percentage and were represented as diagrams (columns or pie charts). Quantitative variables were tested for the normality of distribution via the Kolmogorov-Smirnov test. The variation of data between two measurements was assessed using the t test for paired samples, the Wilcoxon or the ANOVA test. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results. The profile of the patient with sleep apnea determined based on the data of this study is represented by male sex, age between 50-59 years, overweight and obesity, a short thick neck, associated with the presence of cardiovascular disease and arterial hypertension; these elements pose a definite risk for sleep apnea. The data of this study provide evidence according to which there is a population group at risk for obstructive sleep apnea syndrome, which is referred to specialized services for diagnosis only at a late stage, in advanced disease forms, when symptoms are dominant and comorbidities are numerous. More than half of the subjects included in the study had severe forms of sleep apnea, and statistical significance was found between the apnea/hypopnea index/sleep hour and minimum, mean oxygen saturation and the desaturation index ($p=0.00$).

Conclusions. Late referral to the Sleep Laboratory could be a possible explanation for the high proportion of cases with severe disease forms, with obvious symptomatology and comorbidities, found in our study. These results support the need to inform the population about the specific pathology of OSAS, and to increase the level of health education, with a view to early referral to specialized services for diagnosis and adequate treatment.

Study 2. A study on the evaluation of the quality of life perceived by patients with sleep apnea

The aim of the study was to evaluate HRQL in patients with OSAS, before and after CPAP therapy.

Material and method. This part of the research presents the results of a prospective study on the perception of patients with OSAS regarding the quality of life, carried out by quantitative research (administration of the SAQLI questionnaire). At the zero time of the study M_0 (inclusion of patients in the study based on the criteria mentioned below), a quality of life questionnaire was administered to the patients. At time M_1 , all patients underwent nocturnal CPAP titration. Subsequently, patients were treated with CPAP at home, for three months. At the end of this period, at time M_2 , all patients completed the SAQLI questionnaire again. The study was complemented by an analysis of data from the records of all patients with respiratory sleep disorders (79 persons) who were referred to the Sleep Laboratory of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania during three consecutive years (2011-2014). It should be mentioned that only the patients who met the inclusion and exclusion criteria, according to the protocol, were enrolled in the study. Statistical analysis aspects were detailed in the section of Study 1, and in addition, quantitative variables were tested for the normality of distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables were described using the mean and standard deviation or the median and percentiles 25-75, when considered necessary. The variation of data between two measurements was assessed with the t test for paired samples, the Wilcoxon or the ANOVA test for repeated measurements, when considered necessary.

Results. The mean scores of the SAQLI domains (daily function, social interaction, emotional function and symptoms) in patients with sleep apnea before CPAP therapy were 4.13 ± 0.58 , 3.68 ± 0.55 , 3.83 ± 0.53 , and 0.81 ± 0.12 , respectively.

The comparison of the mean scores of the SAQLI domains (daily function, social interaction, emotional function and symptoms) before CPAP therapy and at 3 months of treatment demonstrated a statistically significant correlation ($p < 0.001$).

The total mean SAQLI score of patients with sleep apnea before CPAP therapy was 3.11 ± 0.32 , and the total mean SAQLI score of patients with sleep apnea after CPAP therapy was 4.24 ± 0.39 .

The comparison of the total mean SAQLI score before CPAP therapy and at 3 months of treatment demonstrated a statistically significant correlation ($p < 0.001$).

Subjects who used nocturnal CPAP for more than 4 hours/night had statistically significantly higher levels of SAQLI scores after 3 months of therapy compared to those who did not have good compliance with CPAP ($p < 0.001$). The severity of OSAS did not influence the quality of life before and after 3 months of CPAP therapy ($p = 0.22$).

Conclusions. SAQLI is a useful instrument for the evaluation of the quality of life in patients with sleep apnea before and after CPAP therapy, particularly for evidencing the benefits of CPAP treatment over a short period of use (3 months).

Study 3. A study on the evaluation of respiratory risk due to continuous positive airway pressure in patients with sleep apnea

The aim of the study was to analyze by new, modern and complementary methods the microbiological composition and structure (bacterial and fungal), as well as the composition, morphology and exact dimensions of inorganic elements on the inner surface of CPAP masks and tubing.

Material and method. The study comprised two types of research:

- Qualitative – for inorganic elements, using the XPS technique (X-ray photoelectron spectroscopy), SEM and EDX (scanning electron microscopy and energy-dispersive X-ray spectroscopy), as well as for organic elements, using SEM and surface microbiological analysis;
- Quantitative – for organic elements, using surface microbiological analysis.

Collection of structures from the inner surface of the masks and tubing with double-sided adhesive carbon tape. After the patients gave their informed consent during January-April 2015, samples were collected on 5 mm x 2.5 mm double-sided adhesive carbon tape with a 5 mm disc diameter, as follows: 44 mask samples and 44 tubing samples, from the most exposed and loaded areas (concave, declive and tortuous areas of the inner surface of the masks and tubing); 1 mask sample and 1 tubing sample were sterile – control samples. The masks and tubing used for sampling were those of the CPAP machines used at home by patients diagnosed with OSAS and followed up at the Sleep Laboratory of the “Iuliu-Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca. The samples were collected at the time of the patients' presentation to the Sleep Laboratory for periodic evaluation.

In order to obtain the elemental composition of the carbon tape surface, XPS analysis was used. The determinations were performed in the Surface Analysis Laboratory at the Institute for Interdisciplinary Research in Bio-Nano-Sciences of the Babeş-Bolyai University, Cluj-Napoca. The collected samples were subjected to SEM analysis. The images obtained in secondary electrons were recorded with the scanning electron microscope (SEM, JSM-5600 LV, JEOL), equipped with an EDS spectrometer (Oxford Instruments). SEM and EDX determinations were carried out in the Electron Microscopy Laboratory at the Department of Materials Science and Engineering of the Technical University Cluj-Napoca.

Microbiological sampling for surface microbiological examination

In the period January - April 2015, samples from the inner surface of 44 masks and 44 attendant tubes used by patients diagnosed with OSAS, who underwent nocturnal CPAP therapy at home, were collected after patient consent was obtained. The control samples were 1 mask and 1 tubing, sealed and sterile. A total number of 90 samples were collected by swabbing of the most exposed areas on the mask and tubing surface with a stick dipped in peptone water. All masks were nasal masks; the CPAP machines used had no humidifier attached. The analysis of the samples collected for surface microbiological examination was performed in an accredited laboratory in Cluj-Napoca, using peptone water as a culture medium.

A detailed description of statistical analysis methods is found in Studies 1 and 2. In addition, the analysis of two quantitative variables was performed with the Spearman's rho correlation. The power of the correlation evidenced by Phi showed a weak correlation for 0.1-0.3 values, a moderate correlation for 0.3-0.5, and a strong correlation for >0.5. The concordance of some dichotomous variables was calculated with Cohen's kappa test. Values of $k=0.21-0.40$ indicated a weak concordance; 0.41-0.60 a moderate concordance; 0.61-0.80 a substantial concordance; 0.81-0.99 an almost perfect concordance. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results. SEM analysis, EDX and XPS evidenced the following inorganic elements: C, O, S, Si, K, P, Ca, Na, Cl, Al, Mg, Fe, Ti on the inner surface of the masks and tubing attached to the CPAP machines, and aspects similar to staphylococcal microbial as well as fungal (*Candida*) structures.

The results of surface microbiological examination showed the frequent presence of the following microbial structures: *Staph. epidermidis* (5000 CFU/ml), *Staph. hominis* (8600 CFU/ml) and *Staph. haemolyticus* (6500 CFU/ml), and more rarely, *Micrococcus luteus*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Staphylococcus cohnii* spp. *urealyticus*, *Kocuria kristinae*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*.

The images formed by the inorganic elements found (C, O, S, Si, K, P, Ca, Na, Cl, Al, Mg, Fe, Ti) were of variable sizes (60–1 μm , some being even <1 μm), with slightly sharp or sinuous edges, others with rounded edges, having multiple shapes.

The study revealed a moderate, substantial, perfect concordance of *Staphylococcus* (*Staph.*) *epidermidis*, *Staph. hamolyticus*, and *Staph. hominis*, respectively, to develop on the mask if present in the tubing of the CPAP machines.

By analyzing the correlation between the development of microorganisms on the masks of nocturnal CPAP machines and the duration of their use, no statistically significant correlation was found for *Staph. epidermidis* and *Staph. hominis*.

The study demonstrated that for *Staph. hominis* and *Sphingomonas paucimobilis*, there was a statistically significant correlation between the duration of use of CPAP machines (months) and the development of these microorganisms in the tubing.

According to SEM maps, it seems that metal elements conglomerated in different metal structures favor bacterial adhesion. Thus, it could be concluded that in some inorganic structures, microbial structures can develop. In this way, there is a double risk for (upper and lower) airway exposure to fine metal particles and various microbial colonies.

Conclusions. The XPS, SEM and EDX techniques and surface microbiological analysis detected organic and inorganic elements, as well as organic bacterial and fungal structures on the inner surface of the CPAP masks and tubing.

Study 4. A pilot study on the evaluation of the knowledge and opinions of Driving School participants regarding obstructive sleep apnea syndrome

The aim of the study was to identify actual and potential drivers (amateurs and professionals) at risk for sleep apnea, as well as to assess their knowledge and opinions regarding this pathology.

Material and method. An observational descriptive study was carried out, using the Modified Stop Bang questionnaire as a tool, which was structured in 21 items, questions with pre-formulated answers, administered to 293 subjects representing all persons enrolled in two driving schools in Turda and one driving school in Câmpia Turzii, Cluj county, in order to obtain or extend their driving license or to move to a higher driving category (professionals). The questionnaire was administered in the period August-October 2014. The study was approved by the Ethics Commission of the "Iuliu-Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania, and fully complied with the ethical norms of scientific research. The study inclusion and exclusion criteria were met, according to the protocol. A detailed description of statistical analysis methods is found in the statistical analysis section of Study 1.

Results. The majority of the respondents (95.22%) were aged between 18 and 50 years, more than three quarters (76.79%) were males, and more than a half (51.88%) had a driving license. Half of the respondents were normal weight, more than two fifths (42.32%) were overweight, and 5.80% were obese, grades I and II. The analysis of the presence of risk factors for the development of OSAS showed that almost half of the respondents reported having a neck circumference greater than 40 cm, and more than two fifths indicated moderate, severe and very severe snoring. More than half of the 49 subjects who reported moderate, severe and very severe sleepiness and fatigue during the day had a high body mass index, being overweight and obese, grades I and II. Over a fifth of the respondents who declared having a neck circumference greater than 40 cm confirmed the presence of diurnal sleepiness and fatigue. A fifth of the respondents who reported moderate, severe and very severe snoring also had various degrees of sleepiness and fatigue during the day. Of all those with sleep apnea, over a third reported various degrees of diurnal sleepiness and fatigue. The study revealed a low level of the respondents' knowledge regarding obstructive sleep apnea syndrome. Only 1.71% of the respondents reported having undergone the test for the detection of OSAS. The majority of the respondents declared they agreed to the investigation for the diagnosis of OSAS in the case of the presence of risk factors, considered the effect of OSAS information campaigns on reducing the risk of road accidents in undiagnosed and untreated patients as beneficial, confirmed the usefulness of introducing OSAS investigation in the medical record required for enrollment in the driving school, and were willing to guide their acquaintances with OSAS symptoms for testing provided that their own level of knowledge in this area was higher. The study evidences the need felt and expressed by respondents regarding the increase of health education related to the symptoms, signs and treatment of OSAS with a view to reducing the number of road traffic accidents in patients with this pathology.

Conclusions. The Modified Stop Bang questionnaire can be used both as a screening method for OSAS and as a method to inform the population in the process of obtaining a driving license about OSAS. There is an imperative need for the implementation in health care services of methods to inform the population about obstructive sleep apnea syndrome and, furthermore, for the application of the road traffic legislative initiative to introduce OSAS investigation in the medical record required for enrollment in the driving school.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

As a result of the theoretical and practical scientific approach, this research brings several elements of originality:

Study 1 provides concrete data on the activity of a Sleep Laboratory over a 12 month period, relating to the identification of the profile of patients referred to this service, the identification of risk factors, as well as the evaluation of the severity of OSAS. This type of research was conducted and published for the first time at national level, reflecting practical activity in a sleep service.

Study 2 represents an element of novelty at national level, as there are no previously published studies on the evaluation of the quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome using the SAQLI questionnaire, before and after nocturnal CPAP therapy. This study addresses a subject of high current interest regarding the implementation of the assessment of the quality of life in current medical practice.

Study 3 used for the first time at international level innovative methods for identifying the risk of continuous positive airway pressure in sleep medicine, i.e., the collection of samples using double-sided adhesive carbon tape, which were evaluated by combined XPS, SEM and EDX techniques, subsequently compared with samples collected in peptone water, and assessed by surface microbiological examination. This study allowed to identify the chemical elements and organic structures coming into contact with the respiratory tract through the use of continuous positive airway pressure machines, aspects that were not evaluated in previous studies.

Study 4 comes at a time when European road legislation with respect to OSAS is uncertain and inhomogeneous; this thesis brings elements of novelty related to the perception of actual and potential drivers about OSAS.

Their opinions on the introduction of OSAS investigation in the medical record required to obtain a driving license are tested for the first time at national level, and risk factors for OSAS in a supposedly healthy population are identified. The use of the Modified Stop Bang questionnaire is another element of novelty of this thesis, compared to previously published studies, which only identified the risk factors of OSAS. The originality of the thesis is also given by the multidisciplinary character of the research, which adds to its consistency.

Through the involvement of disciplines related to medical science – chemistry, engineering, physics – and the application of advanced technology by high performance investigations – XPS, SEM, EDX – to current studies, the thesis is original and brings an important contribution to a new approach to health care system management.

Another element of originality is the interest of non-medical professionals (driving schools) in the subject of sleep apnea; thus, the thesis provides a public health approach to the reduction of the risk of road traffic accidents as avoidable causes of death, which result in many potential years of life lost in the Romanian population.