

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tonći Brković, dr. med.**

**PREVALENCIJA BOLI I ČIMBENICI POVEZANI S BOLI U  
BOLESNIKA LIJEČENIH KRONIČNOM HEMODIJALIZOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Mentorica:**

**izv. prof. dr. sc. LIVIA PULJAK**

**U Splitu, 2018.**

Rad je izrađen u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split i Laboratoriju za istraživanje boli Zavoda za anatomiju, histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditeljica rada: izv. prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem mentorici i prijateljici, izv. prof. dr. sc. Liviji Puljak, na jobovskom strpljenju i bezuvjetnoj pomoći. Hvala što ste me uvijek iznova vraćali sa znanstvenih stranputica na siguran put.

Zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za nefrologiju i dijalizu na podršci, posebice s. Gorani Majić i s. Rajni Ivelić na vedrini i elanu tijekom prikupljanja podataka.

Hvala osoblju suradnih hemodijaliznih centara područnih ispostava Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije na susretljivosti.

Hvala dragom Bogu i mojoj obitelji na ljubavi kojom posipaju moj životni put.

Kristijanu, Korini, Tomislavi, Eliani, Darku, Vinki i Draženu.

Jer dio vas je u svemu što radim.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Bol .....</b>	<b>7</b>
<i>1.1.1. Definicija .....</i>	<i>7</i>
<i>1.1.2. Fiziologija .....</i>	<i>9</i>
<i>1.1.3. Epidemiologija .....</i>	<i>10</i>
<i>1.1.4. Dijagnoza i liječenje.....</i>	<i>10</i>
<b>1.2. Kronična bubrežna bolest .....</b>	<b>13</b>
<i>1.2.1. Definicija .....</i>	<i>13</i>
<i>1.2.2. Epidemiologija .....</i>	<i>13</i>
<i>1.2.3. Klinička prezentacija.....</i>	<i>13</i>
<i>1.2.4. Dijagnoza .....</i>	<i>14</i>
<i>1.2.5. Liječenje .....</i>	<i>16</i>
<i>1.2.6. Prognoza .....</i>	<i>16</i>
<b>1.3. Hemodijaliza .....</b>	<b>17</b>
<i>1.3.1 Početak nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije.....</i>	<i>17</i>
<i>1.3.2. Izbor metode nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije .....</i>	<i>18</i>
<i>1.3.3. Priprema za hemodijalizni postupak.....</i>	<i>18</i>
<i>1.3.4. Uređaj za hemodijalizu .....</i>	<i>19</i>
<b>1.4. Bol i hemodijaliza .....</b>	<b>21</b>

1.4.1. Uvod .....	21
1.4.2. Epidemiologija .....	21
1.4.3. Probir bolesnika.....	21
1.4.4. Etiologija.....	22
1.4.5. Podjela .....	23
1.4.6. Liječenje .....	23
<b>2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>25</b>
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>27</b>
<b>4. METODE ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>28</b>
<b>4.1. Ustroj istraživanja.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2. Lokacije istraživanja.....</b>	<b>28</b>
<b>4.3. Primarno istraživanje .....</b>	<b>28</b>
4.3.1. Etička pitanja .....	28
4.3.2. Ispitanici i veličina uzorka .....	29
4.3.3. Upitnik za bolesnika i liječnika .....	29
4.3.4. Statistički postupci.....	31
<b>4.4. Sustavni pregledi .....</b>	<b>32</b>
4.4.1. Strategija pretraživanja.....	32
4.4.2. Odabir studija .....	33
4.4.3. Ekstrakcija i analiza podataka.....	33
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>34</b>

<b>5.1. Primarno istraživanje o prevalenciji boli i čimbenicima povezanim s boli u hemodijaliznih bolesnika .....</b>	<b>34</b>
5.1.1. <i>Ispitanici.....</i>	34
5.1.2. <i>Trenutna bol.....</i>	36
5.1.3. <i>Akutna bol.....</i>	37
5.1.4. <i>Kronična bol.....</i>	38
5.1.5. <i>Trenutni simptomi.....</i>	40
5.1.6. <i>Zadovoljstvo životom.....</i>	41
5.1.7. <i>Zdravstveni status i procjena kvalitete života vezane za zdravlje.....</i>	42
5.1.8. <i>Uzrok zatajenja bubrežne funkcije.....</i>	43
5.1.9. <i>Komorbiditeti.....</i>	44
5.1.10. <i>Varijable vezane za hemodijalizni postupak.....</i>	44
5.1.11. <i>Razlike u varijablama između pacijenata po pitanju osjećanja trenutne boli.....</i>	45
5.1.12. <i>Razlike u varijablama između pacijenata po pitanju osjećanja akutne boli trajanja do 3 mjeseca.....</i>	49
5.1.13. <i>Razlike u varijablama između pacijenata po pitanju osjećanja kronične boli trajanja 3 mjeseca ili dulje.....</i>	53
<b>5.2. Eksplorativni sustavni pregled literature o boli.....</b>	<b>57</b>
5.2.1. <i>Uključene studije.....</i>	59
5.2.2. <i>Isključene studije.....</i>	60
5.2.3. <i>Epidemiologija boli.....</i>	71
5.2.4. <i>Specifični bolni sindromi povezani s hemodijalizom.....</i>	104

5.2.5. Randomizirani kontrolirani pokusi (engl. randomized controlled trials, RCTs) o intervencijama u liječenju boli povezane s hemodijalizom.....	106
5.2.6. Nerandomizirane studije (engl. non-RCTs) o intervencijama u liječenju boli povezane s hemodijalizom.....	125
5.2.7. Nedostaci postojećih studija i pouke za daljnja istraživanja .....	134
<b>5.3. Sustavni pregled literature o rizičnim čimbenicima povezanim sa različitim vrstama boli u hemodijaliznih bolesnika .....</b>	<b>135</b>
5.3.1. Isključene studije.....	136
5.3.2. Uključene studije.....	136
5.3.3. Čimbenici rizika povezani s generaliziranom boli.....	171
5.3.4. Čimbenici rizika povezani s boli vezanom uz krvožilni pristup .....	175
5.3.5. Čimbenici rizika povezani s glavoboljom.....	177
5.3.6. Čimbenici rizika povezani s boli u udovima.....	181
5.3.7. Čimbenici rizika povezani s koštanomišićnom boli.....	181
5.3.8. Čimbenici rizika povezani s boli kod primjene pripravka za stimulaciju eritropoeze .....	184
5.3.9. Regionalne varijacije .....	186
5.3.10. Kvaliteta uključenih studija.....	186
<b>5.4. Sustavni pregled literature o epidemiologiji i intenzitetu različitih vrsta boli u hemodijaliznih bolesnika .....</b>	<b>195</b>
5.4.1. Rezultati pretraživanja .....	195
5.4.2. Isključene studije.....	212
5.4.3. Uključene studije.....	212

5.4.4. Prevalencija i intenzitet generalizirane boli .....	213
5.4.5. Prevalencija i intenzitet boli vezane uz krvožilni pristup.....	221
5.4.6. Prevalencija i intenzitet glavobolje .....	225
5.4.7. Prevalencija boli u udovima .....	231
5.4.8. Prevalencija i intenzitet koštanomišićne boli.....	234
5.4.9. Prevalencija i intenzitet boli u prsima .....	242
5.4.10. Prevalencija i intenzitet boli u trbuhu.....	242
5.4.11. Prevalencija druge boli.....	242
5.4.12. Prevalencija boli vezane za postupak hemodijaliznog liječenja.....	243
5.4.13. Prevalencija ishemijske boli.....	243
5.4.14. Prevalencija neuropatske boli.....	243
5.4.15. Kvaliteta uključenih studija.....	244
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>245</b>
<b>7. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>253</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>255</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>257</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>259</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>309</b>



## POPIS OZNAKA I KRATICA

<b>ABS</b>	acidobazni status (engl. <i>acid-base status</i> )
<b>ACE-i</b>	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> )
<b>ACR</b>	omjer albumina i kreatinina u mokraći (engl. <i>albumin to creatinine ratio</i> )
<b>ANOVA</b>	analiza varijance (engl. <i>analysis of variance</i> )
<b>AOB</b>	akutna ozljeda bubrega
<b>APA</b>	Američko psihijatrijsko udruženje (engl. <i>American Psychiatric Association</i> )
<b>ARB</b>	blokatori angiotenzinskih receptora (engl. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
<b>AVF</b>	arteriovenska fistula (engl. <i>arteriovenous fistula</i> )
<b>AVG</b>	arteriovenski graft (engl. <i>arteriovenous graft</i> )
<b>AVP</b>	arteriovenski pristup (engl. <i>arteriovenous access</i> )
<b>BMI</b>	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i> )
<b>BPI</b>	kratki pregled boli (engl. <i>Brief Pain Inventory</i> )
<b>B/W</b>	omjer crnaca i bijelaca (engl. <i>black/white ratio</i> )
<b>CAPD</b>	kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza (engl. <i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> )
<b>CCI</b>	Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. <i>Charlson Comorbidity Index</i> )
<b>CJP</b>	kronična zglobna bol (engl. <i>chronic joint pain</i> )

<b>COX</b>	ciklooksigenaza (engl. <i>cyclooxygenase</i> )
<b>CTS</b>	sindrom karpalnog kanala (engl. <i>carpal tunnel syndrome</i> )
<b>CVK</b>	centralni venski kateter (engl. <i>central venous catheter</i> )
<b>DHD</b>	svakodnevna hemodijaliza (engl. <i>daily hemodialysis</i> )
<b>DM</b>	šećerna bolest (lat. <i>diabetes mellitus</i> )
<b>DS</b>	digitalna ljestvica (engl. <i>digital scale</i> )
<b>DSI</b>	indeks dijaliznih tegoba (engl. <i>Dialysis Symptom index</i> )
<b>DSM</b>	dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
<b>DZ SDŽ</b>	Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije
<b>EDTA</b>	Europsko udruženje za dijalizu i transplantaciju (engl. <i>European Dialysis and Transplant Association</i> )
<b>eGFR</b>	procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMG</b>	elektromiografija (engl. <i>electromyography</i> )
<b>EMLA</b>	eutektična mješavina lokalnih anestetika (engl. <i>eutectic mixture of local anesthetics</i> )
<b>ESA</b>	pripravak za stimulaciju eritropoeze (engl. <i>erythropoiesis-stimulating agent</i> )
<b>ESAS-r</b>	Edmontonski sustav procjene bubrežnih tegoba (engl. <i>Edmonton Symptom Assessment System Revised: Renal</i> )
<b>ESRD</b>	terminalni stadij bubrežne bolesti (engl. <i>end-stage renal disease</i> )
<b>HD</b>	hemodijaliza (engl. <i>hemodialysis</i> )

<b>HDF</b>	hemodijafiltracija (engl. <i>hemodiafiltration</i> )
<b>HDH</b>	hemodijalizna glavobolja (engl. <i>hemodialysis headache</i> )
<b>IASP</b>	Međunarodno udruženje za istraživanje boli (engl. <i>International Association for the Study of Pain</i> )
<b>iPTH</b>	intaktni paratiroidni hormon (engl. <i>intact parathyroid hormone</i> )
<b>IQR</b>	interkvartilni raspon (engl. <i>interquartile range</i> )
<b>KBB</b>	kronična bubrežna bolest (engl. <i>chronic kidney disease</i> )
<b>KBC</b>	Klinički bolnički centar
<b>KDOQI</b>	Inicijativa za kvalitetu ishoda bubrežne bolesti (engl. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> )
<b>KDQOL</b>	kakvoća života bubrežnog bolesnika (engl. <i>Kidney Disease Quality of Life</i> )
<b>KP</b>	bol u koljenu (engl. <i>knee pain</i> )
<b>KŽP</b>	krvožilni pristup (engl. <i>vascular access</i> )
<b>LBP</b>	križobolja (engl. <i>low back pain</i> )
<b>LL</b>	donji udovi (engl. <i>lower limb</i> )
<b>MBD</b>	poremećaj koštano-mineralnog metabolizma (engl. <i>mineral bone disease</i> )
<b>mESAS</b>	modificirani Edmontonski sustav procjene tegoba (engl. <i>Modified Edmonton Symptom Assessment System</i> )
<b>MMPQ</b>	McGill-Melzackov upitnik o boli (engl. <i>McGill-Melzack Pain Questionnaire</i> )
<b>MRI</b>	magnetska rezonancija (engl. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )

<b>NA</b>	nije primjenjivo (engl. <i>not applicable</i> )
<b>NLB</b>	nadomjesno liječenje bubrežne funkcije
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat (engl. <i>N-Methyl-D-aspartate</i> )
<b>NP</b>	bol u vratu (engl. <i>neck pain</i> )
<b>NRS</b>	numerička ljestvica (engl. <i>numerical rating scale</i> )
<b>NSAR</b>	nesteroidni antireumatici (engl. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> )
<b>NWC</b>	broj izabраниh riječi (engl. <i>Number of Words Chosen</i> )
<b>OA</b>	koštano-zglobna (engl. <i>osteoarticular</i> )
<b>OMP</b>	druga koštanomišićna bol (engl. <i>other musculoskeletal pain</i> )
<b>PAN</b>	poliakrilnitril (engl. <i>polyacrylonitrile</i> )
<b>PD</b>	peritonejska dijaliza (engl. <i>peritoneal dialysis</i> )
<b>PMI</b>	indeks liječenja boli (engl. <i>Pain Management Index</i> )
<b>PN</b>	periferna neuropatija
<b>POS</b>	ljestvica ishoda palijativne skrbi (engl. <i>Palliative Care Outcome Scale</i> )
<b>PPI</b>	trenutni intenzitet boli (engl. <i>Present Pain Intensity</i> )
<b>PSDS</b>	ljestvica težine tjelesnih tegoba (engl. <i>Physical Symptom Distress Scale</i> )
<b>PTFE</b>	politetrafluoretilen (engl. <i>polytetrafluoroethylene</i> )
<b>PTH</b>	paratiroidni hormon (engl. <i>parathyroid hormone</i> )
<b>RKP</b>	randomizirani kontrolirani pokus (engl. <i>randomized controlled trial, RCT</i> )

<b>RLS</b>	sindrom nemirnih nogu (engl. <i>restless leg syndrome</i> )
<b>SAD</b>	Sjedinjene Američke Države (engl. <i>United States of America, USA</i> )
<b>SD</b>	standardna devijacija (engl. <i>standard deviation</i> )
<b>SF-36</b>	kratki obrazac 36, anketa o zdravlju (engl. <i>Short Form 36 Health Survey</i> )
<b>SHD</b>	standardna hemodijaliza (engl. <i>standard hemodialysis</i> )
<b>SHPT</b>	sekundarni hiperparatiroidizam (engl. <i>secondary hyperparathyroidism</i> )
<b>SP</b>	bol u ramenu (engl. <i>shoulder pain</i> )
<b>SVS</b>	Društvo za vaskularnu kirurgiju (engl. <i>Society for Vascular Surgery</i> )
<b>SWLS</b>	ljestvica zadovoljstva životom (engl. <i>Satisfaction with Life Scale</i> )
<b>SZO</b>	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organisation, WHO</i> )
<b>SŽS</b>	središnji živčani sustav (engl. <i>central nervous system</i> )
<b>TMP</b>	transmembranski tlak (engl. <i>transmembrane pressure</i> )
<b>Tx</b>	transplantacija (engl. <i>transplantation</i> )
<b>TZB</b>	terminalno zatajenje bubrežne funkcije (engl. <i>end-stage renal disease, ESRD</i> )
<b>UF</b>	ultrafiltracija (engl. <i>ultrafiltration</i> )
<b>UL</b>	gornji udovi (engl. <i>upper limb</i> )
<b>VAS</b>	vizualna analogna ljestvica (engl. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>VDS</b>	verbalna opisna ljestvica (engl. <i>Verbal Descriptive Scale</i> )
<b>VeAS</b>	verbalna analogna ljestvica (engl. <i>Verbal Analogue Scale</i> )

**VRS**                    verbalna ljestvica ocjene (engl. *Verbal Rating Scale*)

**VSS**                    stabilni vitalni znakovi (engl. *Vital Signs Stable*)

## 1. UVOD

Bolesnici liječeni hemodijalizom (HD) svakodnevno se suočavaju sa različitim vrstama boli (1, 2). Iako sofisticiran i vrlo aktivan sustav zaštite organizma od izvanjske ugroze, bol često i sam postaje poremećajem i negativno utječe na kakvoću življenja, kada pravovremeno prepoznavanje i odgovarajuće liječenje bolnog sindroma postaju nužnost (3). Uz etiološke čimbenike kojima je izložena opća populacija postoji čitav niz mogućih mehanizama nastanka bolnog podražaja u HD bolesnika: patofiziologija osnovne bubrežne bolesti, komplikacije oštećenja bubrežne funkcije, neželjeni učinci HD liječenja i dr. (4).

### 1.1. Bol

#### 1.1.1. Definicija

Bol spada u prilagodbene zaštitne mehanizme koji omogućavaju izbjegavanje potencijalnih opasnosti iz okoline i time sprječavaju oštećenje tkiva i organa. Takva bol je adaptivna (prilagodbena) i doprinosi preživljenju organizma, za razliku od maladaptivne koja predstavlja patološko funkcioniranje živčanog sustava (3).

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP), bol je neugodan osjetilni i emotivni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili uvjetovan tim oštećenjima (5, 6). Revidirana definicija prepoznaje bol kao somatsku percepciju koja sadrži: (i) tjelesni osjet sa svojstvima poput onih koji se javljaju tijekom stimulacije oštećenja tkiva, (ii) ranije proživljenu prijetnju povezanu s tom senzacijom, i (iii) osjećaj nelagode temeljen na proživljenoj prijetnji (7).

Kronična bol definirana je trajanjem boli duljim od uobičajenog koje je potrebno za izlječenje tkivne ozljede. U posljednje vrijeme predlaže se radije upotreba termina „uporna” umjesto „kronična” bol (8).

Postoje brojne i različite definicije kronične boli, kao rezultat neslaganja autora oko točnog određivanja vremenskog okvira pojavljivanja i trajanja bolnog podražaja:

- Definicija IASP-a odnosi se na trajanje i primjerenost boli, određuje kroničnu bol kao bol bez očite biološke vrijednosti koja je postojala dulje od uobičajenog vremena oporavka tkiva od oštećenja (obično tri mjeseca) (9)
- Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology*) definira kroničnu bol kao generaliziranu ili regionalnu bol trajanja najmanje tri mjeseca (10), dok kriteriji uključuju sve od sljedećeg: bolovi prisutni najmanje tri mjeseca, bol na lijevoj i desnoj strani tijela, bol iznad i ispod struka, te prisutnost boli aksijalnog kostura (prednji dio prsišta, vratna kralježnica, prsna kralježnica ili donji dio leđa).
- Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, 5. izdanje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-V*) definira kroničnu bol kao bol trajanja najmanje šest mjeseci (engl. *American Psychiatric Association, APA*) (11)
- Američko društvo anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*) definira kroničnu bol kao bol bilo koje etiologije koja nije izravno povezana s neoplazmom, a koja traje dulje od očekivanih vremenskih granica ozljede tkiva i normalnog liječenja te nepovoljno utječe na blagostanje pojedinca (12)

Bol trajanja kraćeg od 6 mjeseci, ali ipak prisutnu dulje od očekivanog razdoblja cijeljenja neki autori smatraju subakutnom (13).

Bol se obično dijeli na nociceptivnu i neuropatsku. Pojedine podjele uključuju i dodatne kategorije boli (npr. psihogena, mišićna i sl.) (14, 15).

Nociceptor je vlakno osjetljivo na bolni podražaj koji postaje štetan ukoliko je produljen. Nociceptivna bol je percepcija nociceptivnog unosa (engl. *input*), obično kao posljedica tkivne ozljede (npr. postoperativna bol). Dijeli se na somatsku i visceralnu bol. Somatska bol proizlazi iz ozljede tijela, dobro je lokalizirana, ali podosta različita u opisu karaktera, dok je visceralna posredovana tzv. receptorima rastezanja u unutarnjim organima (engl. *stretch receptors*), slabo je lokalizirana, duboka, najčešće je tupa, uporna i grčevita (npr. bol kod akutnog apendicitisa,olecistitisa i sl.). Neki autori nociceptivnu bol dijele na koštanomišićnu, upalnu (npr. u artritisu, infekciji) i mehaničku bol (npr. bol u leđima) (15).

Neuropatska bol posljedica je bolesti, ozljede ili druge disfunkcije živčanog sustava. Nastavlja se i bez aktivnog trajanja patološkog procesa (npr. trigeminalna neuralgija). Može biti



simpatički uvjetovana (npr. refleksna simpatička distrofija), periferna (npr. postherpetična neuralgija) ili centralna (npr. fantomska bol po amputaciji udova) (16).

Taksonomski prepoznaje se 5 osi ili dimenzija boli (prema IASP-u): anatomska regija, organski sustav, uzorak tj. obrazac pojavljivanja, intenzitet i etiologija boli (6). U svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste se jednostavnije kategoričke pododrednice boli: lokalizacija, trajanje, ishodište, dijagnoza, organski sustav, intenzitet, mehanizam nastanka i terapijski odgovor (17). Ponekad se pojedine odrednice kombiniraju u cilju preciznijeg određivanja boli i daljnjeg usmjeravanja dijagnostičkog i terapijskog postupka.

### 1.1.2. Fiziologija

Bolni podražaj primaju okrajci primarnih aferentnih vlakana kao visokospecijalizirani nociceptori. Signal se potom prenosi u stražnji rog leđne moždine koji dalje putuje u središnji živčani sustav (SŽS) gdje se obrađuje i interpretira u somatosenzornom području kore velikog mozga. Nociceptori su organizirani kao A-delta vlakna brze provodljivosti (mijelinizirani živci, signaliziraju neposrednu oštru bol) i polimodalna nemijelinizirana sporo provodljiva C vlakna koja prenose odgođenu tupu bol (18). Nociceptori se razlikuju prema pragu podražljivosti i brzini prijenosa signala. Živčani impuls reguliran je osobitostima podjedinica natrijskih kanala (19).

Signali nociceptora putuju izravno ili preko interneurona do talamusa, a zatim i do moždane kore. Interneuroni i regulacijski silazni signali s ishodištem u mozgu mogu biti ekscitatorni ili inhibitorni, tako da poticanje nekih kortikalnih i subkortikalnih područja može uzrokovati analgeziju (3). Tri endogena sustava (opioidni, noradrenergični i serotoninergični) uključena su u silaznu kontrolu nociceptivnih informacija i inhibiraju percepciju boli u sklopu reakcije borbe ili bijega (engl. *fight or flight*).

Senzibilizacija (periferna i središnja) glavni je uzrok preosjetljivosti na bol. Nakon ozljede, pojedine oslobođene tvari mogu biti tzv. nociceptorski pojačivači (18, 20, 21). Promjene N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora povećavaju ekscitabilnost stražnjeg roga leđne moždine (22), dok aktivirane glijalne stanice proizvode citokine koji mijenjaju obrasce prepisivanja dijela genskog materijala (23, 24). Ektopična podražljivost osjetilnih neurona (25),

reorganizacija neurona koji završavaju u stražnjem rogu (26-28), te deinhibicija kod djelomičnog oštećenja živaca (29, 30) još su neki od mehanizama senzibilizacije.

### *1.1.3. Epidemiologija*

Bol je jedna od najčešćih pritužbi bolesnika uopće. Uzrokom je 20% svih izvanbolničkih posjeta liječniku, dok analgetici čine 12% ukupne količine propisanih lijekova (1). U većine bolesnika umjerenog je do teškog intenziteta (2, 31). Trajna bol često dovodi do poremećaja spavanja, tjeskobe i invaliditeta. Otprilike 80% bolesnika navodi poteškoće svakodnevnog funkcioniranja dok se dvije trećine njih žali na narušene međuljudske odnose (32, 33). Tek nešto više od 60% bolesnika potraži pomoć liječnika primarne zdravstvene zaštite (34). Usprkos istraživačkim naporima, liječenje boli i dalje je suboptimalno. Zloupotreba analgetika sa svim poteškoćama koje proizlaze iz brojnih nuspojava kao i neodgovarajuće liječenje bolnih sindroma zbog straha od primjene opioidnih analgetika, samo su neki od trajnih izazova liječenja boli diljem svijeta (35).

### *1.1.4. Dijagnoza i liječenje*

Dijagnostička obrada bolnog podražaja započinje iscrpnom anamnezom, tj. pitanjima o obilježjima bolnog sindroma i utjecaju na svakodnevne aktivnosti (36). Postoje različite mjerne ljestvice korištenje u praćenju dinamike intenziteta bolnog podražaja, npr. vizualno-analognu ljestvicu (engl. *visual-analogue scale*, VAS), numeričku ljestvicu (engl. *numerical rating scale*, NRS) i dr. (15, 16, 37-41). Prikupljaju se informacije o očekivanjima od liječenja aktualne boli kao i o prošlim iskustvima.

Potreban je cjelovit pregled tijela (uključujući detaljan neurološki pregled), bez obzira na bolno područje. Nalaz neizostavno uključuje kliničko promatranje sposobnosti pokretanja pojedinih dijelova tijela (npr. prisutnost kompenzacijskih pokreta, antalgčki položaj tijela) i opći izgled bolesnika (odjeća, higijena i sl.). Obzirom na subjektivan karakter, bol se ne procjenjuje laboratorijskim parametrima. Izbor pretraga ovisi o osobinama boli i ranijoj procjeni kliničara. Dijagnostičke metode pretrage kao što su testovi provodljivosti i elektromiografija (EMG) ne otkrivaju ishodište živčanog oštećenja ukoliko ono obuhvaća većinom sitna živčana vlakna.

Optimalno vrijeme upućivanja bolesnika liječniku specijalisti za liječenje boli nije jednoznačno određeno. U slučaju ograničavajuće boli i neodgovarajućih strategija ublažavanja boli poželjno je što ranije upućivanje u za to specijalizirane klinike (42).

Posebno je zahtjevna procjena boli u psihijatrijskih (43) i starijih bolesnika (44, 45). Može zahtijevati sudjelovanje srodnika i skrbnika kao i korištenje posebnog instrumentarija ukoliko osoba ima poteškoće verbalizacije. Procjena uključuje i podatke o kroničnoj terapiji (46), funkcionalnu i psihosocijalnu procjenu (47), te ispitivanje individualnih uvjerenja i metoda suočavanja (48, 49).

Najbolji mogući ishod liječenja kronične boli postiže se povezivanjem različitih terapijskih pristupa: farmakološkog (neopioidni analgetici – npr. aspirin, paracetamol, NSAR (nesteroidni antireumatici, engl. *nonsteroid anti-inflammatory drugs*, NSAID), COX-2 (engl. *cyclooxygenase*) inhibitori, tramadol i drugi opioidi, te adjuvanti –  $\alpha 2$  adrenergički agonisti, antidepressivi, antiepileptici, miorelaksansi, antagonisti NMDA receptora, topički analgetski pripravci), fizikalne terapije, kognitivno-bihevioralnih tehnika, neuromodulacije te intervencijskog i kirurškog pristupa (50). Liječenjem kronične boli koordinira multidisciplinarni tim stručnjaka (51, 52). Premda su lijekovi najčešće korištena terapijska opcija, ne smiju biti glavni i jedini način liječenja boli. Koriste se kada je to potrebno, zajedno s drugim modalitetima liječenja (15).

Trenutno dostupni modaliteti liječenja boli zajedno bilježe uspješnost svega do 30% (53), koja iako naizgled mala, ima značajan utjecaj na poboljšanje kvalitete svakodnevnog funkcioniranja (54). Tome pripomaže rano prepoznavanje i liječenje ostalih komorbiditeta (55).

Odabir individualne početne strategije liječenja ovisi o što preciznijoj procjeni uzroka i karakteristikama bolnog sindroma. Temeljno je razlikovanje neuropatske od nociceptivne boli. Početno liječenje neuropatske boli uključuje antidepressive (tricikličke ili inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina) ili  $\alpha 2$ -delta vezače kalcijevih kanala (gabapentin i pregabalin) uz dodatak lokalne (topičke) analgezije (npr. lidokain) ukoliko se radi o lokaliziranoj boli. Opioidni analgetici predstavljaju drugu liniju liječenja u većine bolesnika (56, 57).

Za razliku od neuropatske, farmakološki pristup nociceptivnoj boli obuhvaća prvenstveno neopioidnu i opioidnu analgeziju. Paracetamol kao neopioidni analgetik, iako manje učinkovit

u odnosu na NSAR (58), predstavlja prvu liniju liječenja boli povezane s osteoartritisom (59, 60). Može uzrokovati ozbiljnije oštećenje jetre u bolesnika s preegzistentnom jetrenom bolešću ili kod primjene velikih doza lijeka. Kronična primjena opioidnih analgetika rezervirana je za bolesnike niskog rizika od zloupotrebe opioida kod kojih odgovarajuća analgezija nije postignuta kombinacijom neopiodnih analgetika i antidepresiva. Uloga opioidne terapije u liječenju teških oblika akutne i tumorske boli dokazana je studijama, dok je njihova primjena u kroničnoj netumorskoj boli i dalje kontroverzna (61, 62).

## **1.2. Kronična bubrežna bolest**

### *1.2.1. Definicija*

Kronična bubrežna bolest (KBB) obuhvaća heterogenu skupinu poremećaja karakteriziranih oštećenjem bubrežne strukture i funkcije koji se različito prezentiraju ovisno o uzroku, težini i trajanju ozljede (63, 64). Terminalno zatajenje bubrežne funkcije (TZB) predstavlja završni stadij KBB u kojem bolesnici postupno razvijaju brojne komplikacije povezane s visokim rizikom pobola i smrti (65-67) i koji zahtijeva nadomjesno liječenje bubrežne funkcije (NLB) presađivanjem bubrega, nekim od modaliteta dijaliznog liječenja ili konzervativnim liječenjem (npr. stariji bolesnici, višestruki komorbiditet, terminalni stadij maligne bolesti i sl.) (68-70). Akutna ozljeda bubrega (AOB) može ubrzati progresiju KBB (71, 72).

KBB određuje oštećenje bubrežne funkcije najčešće opisano smanjenjem procjenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR)  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  tijekom tri ili više mjeseci (73-75), primjenom jedne od jednadžbi koje za izračun koriste serumsku vrijednost kreatinina ili poremećajem bubrežne strukture (utvrđenu patohistološkom analizom bioptata, slikovnom pretragom prikazanim smanjenjem bubrežnog volumena, redukcijom parenhima ili brojnim cistama i/ili abnormalnošću sedimenta urina – usporedba ranijeg nalaza sedimenta i vrijednosti proteinurije/albuminurije) (76-78) trajanja barem 3 mjeseca (79), što je razlikuje od AOB (80).

### *1.2.2. Epidemiologija*

Učestalost kronične bubrežne bolesti povećava se diljem svijeta, a predviđa se da će se u skoroj budućnosti trend porasta povećati još i više (81). To se velikim dijelom može objasniti povećanjem udjela starijih osoba u ukupnoj populaciji te gotovo epidemijским rastom broja oboljelih od šećerne bolesti i arterijske hipertenzije kao glavnih čimbenika rizika razvoja KBB (82, 83).

### *1.2.3. Klinička prezentacija*

Inicijalna noksa ovisno o prirodi odgovora bubrežnog parenhima može rezultirati širokim

rasponom očitovanja, od asimptomatske eritrociturije sve do TZB koje zahtijeva NLB. Bubrež se ozljedi prilagođava povećanjem filtracijskog kapaciteta preostalih nefrona, tzv. adaptivnom hiperfiltracijom kao i dodatnim homeostatskim (op.a. najvjerojatnije tubularnim) mehanizmima koji omogućuju da u uvjetima blagog zatajenja bubrežne funkcije serumski kreatinin, natrij, kalij, kalcij i fosfor i dalje ostanu u referentnom rasponu vrijednosti. Čak i kod izlječenja osnovne bubrežne bolesti, hiperfiltracija dugoročno uzrokuje oštećenje glomerula, osobito ako se rano ne prepozna i ne liječi ACE-i (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) ili ARB (engl. *angiotensin receptor blockers*) (84).

Napredovanje bubrežne bolesti iz stadija u stadij varira ovisno o karakteristikama osnovne bubrežne bolesti, postojanju komorbiditeta, primjenjenom liječenju, genetskoj podlozi, socioekonomskom statusu, kao i brojnim drugim čimbenicima. Smanjenje eGFR i pozitivan test trakice na proteinuriju najbolji su predskazatelji napredovanja KBB (85, 86).

KBB obično je u početku asimptomatska (83), iako u nekih bolesnika mogu biti prisutne tegobe i u ranoj fazi bolesti kao izravna posljedica pogoršanja bubrežne funkcije: arterijska hipertenzija, hipervolemija, poremećaj elektrolita i/ili smanjenje dnevne količine izlučene mokraće tj. diureze. Obično se u kasnijim stadijima javljaju tegobe vezane uz komplikacije KBB (pored uobičajenih metaboličkih i endokrinih, npr. anemije, sekundarnog hiperparatiroidizma) kao i još neki drugi otkloni (povećan rizik sustavne toksičnosti lijekova, srčanožilna bolest, sklonost infekcijama, kognitivno propadanje i smanjenje tjelesne kondicije) (87, 88).

Nastup TZB karakterizira razvoj tzv. uremijskog sindroma koji se obično prezentira, inapetencijom, mučninom i povraćanjem, perikarditisom, perifernom neuropatijom i poremećajem SŽS, te zahtijeva početak NLB. U posljednje vrijeme bilježi se stabilan rast incidencije TZB kojeg nije moguće objasniti samo rastom broja kroničnih bubrežnih bolesnika već produljenjem očekivanog životnog vijeka i blažim kriterijima uključenja u programe NLB (68).

#### *1.2.4. Dijagnoza*

Kod asimptomatskih bolesnika oštećenje bubrega često se otkrije laboratorijskim testovima tijekom dijagnostičke obrade drugog, nepovezanog poremećaja. Prepoznatljivi laboratorijski

nalazi u bolesnika s KBB obuhvaćaju povišenu vrijednost koncentracije serumskog kreatinina i ureje. Za napomenuti je kako vrijednost ostatnih dušičnih spojeva zapravo ne korelira s težinom kliničkog stanja. Pojedini bolesnici mogu biti simptomatični s niskim vrijednostima ostatnih dušičnih spojeva i obratno. Hiperkalemija i metabolička acidoza mogu i ne moraju biti prisutne. Uz to se često bilježi povišena vrijednost paratiroidnog hormona (PTH), serumskog fosfora dok su vrijednosti kalcija i hemoglobina snižene (89).

Klinička obrada obuhvaća pažljivu anamnezu i tjelesni pregled (90), procjenu GFR, fizikalno-kemijsku pretragu mokraće uz mikroskopski pregled sedimenta (91), serološke pretrage, slikovnu dijagnostiku te naposljetku patohistološku analizu bioptata bubrežnog tkiva (92, 93).

Stupnjevanje KBB pomaže odabir strategije liječenja, definiranje intervala praćenja učinkovitosti liječenja i predviđanje napredovanja bolesti i pojave komplikacija (63, 64, 94).

Prilikom stupnjevanja potrebno je odrediti:

- Uzrok KBB (npr. šećerna bolest, toksičnost lijekova i dr.)
- G stadij, tj. jednu od 6 kategorija bolesti prema vrijednosti GFR, dok se 3. stupanj kojeg prema izvornoj KDOQI klasifikaciji definira GFR od 30 do 59 ml/min po 1,73 m<sup>2</sup> dijeli još na 3a i 3b kako bi se naglasila jasna povezanost niže GFR i povećane smrtnosti, kao i nepovoljnijeg ishoda bubrežne funkcije, te
- A stadij, odnosno jednu od 3 kategorije albuminurije: normalna, umjereno povećana (ranije „mikroalbuminurija“) i izrazito povećana (ranije „makroalbuminurija“ i proteinurije nefrotskih razmjera) kako bi naglasili povećan rizik smrtnosti, progresije KBB i TZB kod viših vrijednosti albuminurije, neovisno o eGFR (95-97).

Temeljem podjele, bolesnike svrstavamo u jednu od tri moguće skupine rizika (umjerena, visoka i vrlo visoka) na temelju vjerojatnosti razvoja budućih bubrežnih i srčanožilnih komplikacija (94).

Savjetuje se uputiti nefrologu svakog bolesnika kod kojeg se utvrdi (98):

- eGFR manja od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Omjer albumina i kreatinina (engl. *albumin to creatinine ratio*, ACR)  $\geq 300$  mg/g (34 mg/mmol), uključujući nefrotski sindrom
- Hematurija koja nije posljedica urološkog zbivanja
- Nemogućnost određivanja uzroka KBB

- Pad eGFR za više od 30% u odnosu na bazalnu vrijednost unutar posljednja četiri mjeseca bez jasnog objašnjenja
- Poteškoća liječenja komplikacija kao što je anemija koja zahtijeva terapiju pripravkom za stimulaciju eritropoeze i/ili abnormalnosti metabolizma kostiju i minerala koji zahtijevaju vezače fosfata ili preparate vitamina D
- Vrijednost kalija u serumu veća od 5,5 mmol/l
- Teška komplikacija primjene lijekova
- Dob bolesnika  $\leq 18$  godina
- Rezistentna hipertenzija
- Ponavljajuća ili opsežna nefrolitijaza
- Potvrđena ili moguća nasljedna bolest bubrega

#### *1.2.5. Liječenje*

Liječenje KBB obuhvaća otklanjanje reverzibilnog uzroka bubrežnog oštećenja (npr. hipoperfuzija, nefrotoksini, opstrukcija i sl.) i sprječavanje ili usporavanje napredovanja bolesti (npr. restrikcija unosa soli, proteina, prestanak pušenja, terapija statinom) (99-101). Posebna pozornost trebala bi biti usmjerena na liječenje komplikacija KBB: hipervolemije, arterijske hipertenzije, hiperkalemije, metaboličke acidoze, hiperfosfatemije, mineralne bolesti kostiju, anemije, dislipidemije i spolne disfunkcije (101-112), te u konačnici komplikacija TZB (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): pothranjenosti, uremijske sklonosti krvarenju, perikarditisa, polineuropatije i poremećaja štitne žlijezde (113, 114). Isto tako potrebna je i prilagodba doze propisanih lijekova prema eGFR. Kod utvrđene eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> potrebno je odrediti dugoročnu strategiju NLB uzimajući u obzir prednosti i nedostatke pojedinih metoda NLB, uključujući pripremu za provođenje izabrane metode (npr. pružanje adekvatne multidisciplinarnе predijalizne skrbi).

#### *1.2.6. Prognoza*

CKD je povezan s većim rizikom nastanka TZB, infekcije, srčanožilne bolesti, neoplazme i većom smrtnošću (69, 115-118).



### 1.3. Hemodijaliza

#### 1.3.1 Početak nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije

Indikacije za početak NLB dijele se na urgentne (perikarditis, pleuritis, progresivna uremijska encefalopatija ili neuropatija, uremijom uzrokovana sklonost krvarenju), apsolutne (hipervolemija refraktorna na diuretsko liječenje, hipertenzija sa slabim odgovorom na antihipertenzivno liječenje, trajne metaboličke nepravilnosti refraktorne na medikamentozno liječenje, trajna mučnina i povraćanje, pothranjenost) i relativne (smanjenje pažnje i ispad kognitivnih funkcija, depresija, svrbež, sindrom nemirnih nogu (engl. *restless leg syndrome*, RLS)).

Kliničari trebaju biti oprezni kako bi što ranije prepoznali znakove uremije, a bolesnici informirani o mogućem tijeku bubrežne bolesti kako bi pravovremeno obavijestili liječnika o pojavi tegoba. Početak HD liječenja razmatra se na temelju kliničkih osobitosti i eGFR. Kod asimptomatskih bolesnika nejasno je kada započeti s HD liječenjem. Ne postoji jednoznačna vrijednost eGFR koja bi beziznimno zahtijevala početak HD liječenja. Cilj je izbjeći životno ugrožavajuća stanja te se obično HD liječenje razmatra u bolesnika s niskim eGFR (između 8 i 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), iako drugi savjetuju tjedno praćenje bolesnika (makar i s eGFR nižim od 8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) i čekanje razvoja jasnih simptoma i znakova uremijskog sindroma. Smjernice KDIGO iz 2012. godine savjetuju početak HD liječenja kod pojave znakova ili simptoma karakterističnih za bubrežno zatajenje: serozitis, poremećaj acidobaznog statusa (ABS) ili elektrolita koji se ne mogu drugačije liječiti, svrbež; nemogućnost kontrole volumena tjelesnih tekućina (volemije) ili krvnog tlaka; malnutricija otporna na prehrambene intervencije; kognitivno oštećenje (119). Navedene tegobe obično se ali ne i beziznimno događaju kod eGFR 5-10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Kod sve izglednije potrebe za NLB (prema K/DOQI kod bolesnika sa eGFR  $\leq$ 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) neophodno je savjetovanje o prednostima i nedostacima pojedinih metoda nadomjesnog liječenja: HD (u centru ili kod kuće), peritonejske dijalize (kontinuirane ili intermitentne) i transplantacije bubrega (sa živog ili preminulog donora). U bolesnika koji se ne žele ili ne mogu podvrgnuti nekom od dostupnih modaliteta NLB razmatra se opcija konzervativnog liječenja (120-122).

### 1.3.2. Izbor metode nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije

Metoda izbora liječenja TZB je presađivanje (transplantacija) bubrega koje poboljšava kvalitetu života i umanjuje rizik od smrti u usporedbi s dijalizom (123). Kada se očekuje da će NLB biti potrebno unutar sljedećih godinu dana, a po isključenju apsolutnih i/ili relativnih kontraindikacija, bolesnik se upućuje u referentni transplantacijski centar (124). Osobito su u prednosti primatelji presatka od živućeg darivatelja kod kojih se presađivanje provodi uz najkraću odgodu, tzv. preemptivna transplantacija, tj. presađivanje bubrega bez prethodnog dijaliznog liječenja, što rezultira poboljšanim preživljenjem presatka (125).

Ostali bolesnici koji čekaju na bubrežni presadak biraju između peritonejske dijalize (PD) i HD, ovisno o dostupnosti metode, higijenskim uvjetima okruženja u kojem žive, udaljenosti do najbližeg HD centra, komorbiditetu, dobi i sposobnosti podnošenja promjene volumena tjelesnih tekućina.

Kod starijih bolesnika lošeg općeg stanja sa višestrukim komorbiditetom predlaže se opcija konzervativnog liječenja (80).

### 1.3.3. Priprema za hemodijalizni postupak

Postojan krvožilni pristup (KŽP) koji se obično postavlja na nedominantnu ruku osnova je HD postupka. Češće su infektivne komplikacije i ozbiljnije posljedice sindroma krađe (engl. *steal syndrome*) ukoliko se KŽP oblikuje na nozi. Vađenje krvi i slične intervencije izvode se na dominantnoj ruci. Smjernice Društva za vaskularnu kirurgiju (engl. *Society for Vascular Surgery*, SVS) iz 2008. godine preporučuju upućivanje bolesnika vaskularnom kirurgu u kasnom 4. stadiju KBB ( $eGFR \leq 20-25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (126).

Tri su glavna tipa trajnog KŽP: arteriovenska fistula (AVF), arteriovenski graft i dvolumenski tunelirani centralni venski kateter (CVK). Prvi izbor svakako je AV anastomoza (fistula) zbog niže stope dugotrajnih komplikacija i veće stope prohodnosti. Preporučeno je postavljanje AVF najmanje 6 mjeseci prije očekivane potrebe za HD liječenjem (prema KDOQI otprilike kada je  $eGFR < 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , tj. kod vrijednosti kreatinina  $> 4 \text{ mg/mL}$  ( $354 \text{ mmol/L}$ ) ili brzog napredovanja bubrežnog zatajenja. Najčešće se konstruiraju latero-terminalnim povezivanjem cefalične vene i radijalne arterije (120).

Sintetski AVG, najčešće politetrafluoroetilenski (PTFE), pruža odličan vaskularni pristup u bolesnika kojima se ne uspije postići odgovarajući položaj AV anastomoze. Prednosti su jednostavno kirurško rukovanje i brzo sazrijevanje (obično unutar 2 tjedna), premda imaju višu stopu dugotrajnih komplikacija (npr. tromboza, stenoza, infekcija). Smjernice preporučuju postavljanje najmanje 3-6 tjedana prije očekivane potrebe za početkom HD. Bolesnik treba biti educiran za njegu AVF i AVG, što uključuje rutinsku provjeru šuma i vibracija AVF, zabranu korištenja ruke na kojoj je postavljena fistula za mjerenje krvnog tlaka ili dijagnostičku venepunkciju, izbjegavanje uske odjeće i nošenja tereta mase iznad 2 kg (120).

Tunelirani CVK sa manšetom (engl. *cuff*) mogu se koristiti odmah po postavljanju, kao privremeni KŽP kako bi se omogućilo sazrijevanje AVF (engl. *bridging*) ili kao trajni pristup kod bolesnika koji su iscrpili sva moguća pristupna mjesta za postavljanje AVF (127). Inferiorni su u odnosu na AV anastomozu jer se njima postižu niži protoci krvi i bilježe veće stope infekcija i drugih komplikacija (128). Netunelirani kateteri u pravilu su kraći i krući, što olakšava umetanje. Manjeg su promjera lumena te se stoga postižu i manji protoci krvi (129). Poželjni su kod žurne potrebe za HD. Zbog povećanog rizika od infekcije uporaba je ograničena na manje od dva tjedna za jugularni (130), odnosno na jedan tretman za femoralni CVK u ambulantnih, tj. na 3-7 dana u hospitaliziranih bolesnika (131, 132). Postavljaju se modificiranom Seldingerovom tehnikom preko žice vodilice pod kontrolom ultrazvuka (133).

#### 1.3.4. Uređaj za hemodijalizu

Uređaj za provođenje HD postupka sastoji se od dijalizatora (poliuretanska kapsula unutar koje su smještene šuplja vlakna ili paralelne membranske ploče kao polupropusne membrane za potrebe difuzije suspendirane u dijaliznoj otopini) (134), otopine za dijalizu (dijalizat) koja sadrži natrij, kalij, kalcij, magnezij, klorid, bikarbonat i glukozu, sustava cijevi za prijenos dijalizata i krvi („arterijska” linija koja nosi krv iz arteriovenskog pristupa dijalizatoru i „venska” linija koja prenosi dijaliziranu krv natrag bolesniku) i mehanizma za pokretanje i mehanički nadzor postupka (krvna pumpa, monitori tlaka, zamka za zrak, mjerni uređaji koncentracije otopljenih tvari, temperature dijalizata i vrijednosti ureje u dijalizatu). Klirens otopljenih tvari funkcija je učinkovitosti dijalizatora (135).

Otopljene čestice uklanjaju se iz intravaskularnog odjeljka difuzijskim ili konvekcijskim

prijenosom koji ovisi o više čimbenika (npr. gradijent koncentracije između krvi i dijalizata za određenu otopljenu tvar, protok krvi i dijalizata, svojstva membrane dijalizatora, veličina i fizikalno-kemijska svojstva čestice i dr.), dok je uklanjanje tekućine (tj. ultrafiltracija, UF) omogućeno gradijentom hidrostatskog tzv. transmembranskog tlaka (TMP) kojeg generira HD uređaj i postavlja se ručno ili je automatski određen prema procjenjenim volumenima tjelesnih tekućina (tzv. volumetrijska kontrola), što omogućuje precizno uklanjanje željenog volumena tekućine tijekom određenog vremena. Propusnost za čestice otopine funkcija je debljine i veličine pora membrane (136, 137).

Dijalizom se uklanja metabolički otpad i višak tjelesne tekućine te se nadomještaju tjelesni puferi u svrhu održavanja homeostaze. Ipak, potpuna zamjena svih bubrežnih funkcija nije ostvariva.

## **1.4. Bol i hemodijaliza**

### *1.4.1. Uvod*

Cilj HD liječenja nije samo produljenje životnog vijeka bolesnika već i poboljšanje kvalitete života. Bol je jedan od najvažnijih parametara procjene kvalitete svakodnevnog funkcioniranja, što dodatno ističe važnost razumijevanja mehanizama nastanka i poznavanja tehnika liječenja HD boli kako bi se podigla ukupna razina skrbi za bolesnike (138).

### *1.4.2. Epidemiologija*

Preko 60% HD bolesnika tuži se na bol umjerenog do jakog intenziteta (139-143) u usporedbi sa 20% opće populacije kod koje je vrhunac učestalosti od 30% postignut u dobnoj skupini sa 60-69 godina života (144). Kao jedan od najčešćih uznemiravajućih tegoba u bolesnika s KBB (139) i TZB (4), povezuje se sa sniženom kvalitetom života, narušenim psihosocijalnim zdravljem, nesanicom i depresivnim raspoloženjem (12, 145-152). Bol je jedan od uzroka smanjenja učinkovitosti (nemogućnost izdržavanja trajanja HD postupka) i odustajanja od HD liječenja (153).

Prema rezultatima opservacijskih studija tek 50-60% HD bolesnika potvrđuje kako svakodnevno osjeća bol jakog intenziteta, zbog koje se sami vrlo rijetko potuže liječniku (154). Posljedica je otežano prepoznavanje i neodgovarajuće liječenje (155).



### *1.4.3. Probir bolesnika*

Obzirom na visoku učestalost HD boli i povezanost sa sniženom kvalitetom života potreban je rutinski probir kako bi se pravovremeno prepoznala i uspješno liječila. Postoji nekoliko najčešće korištenih alata za ispitivanje tegoba u HD bolesnika (npr. revidirani Edmontonski sustav procjene tegoba u bubrežnih bolesnika (engl. *Edmonton Symptom Assessment System Revised: Renal*, ESAS-r); ljestvica ishoda palijativne skrbi, engl. *Palliative Care Outcome Scale-Renal* (POS-renal); ljestvica tjelesnih tegoba, engl. *Physical Symptom Distress Scale*, PSDS; indeks dijaliznih tegoba, engl. *Dialysis Symptom index*, DSI) i dr. (141, 145, 156-161). Poželjno je da je upitnik što jasniji i kraći kako bi ispunjavanje iziskivalo što manje vremena

(Slika 1.1.). Takvom ljestvicom moguće je ispitati i ostale tegobe kao što su depresivno raspoloženje, mučnina, inapetencija, zaduha, nesаница i sl. Vremensko razdoblje između dva probira razlikuje se ovisno o lokalnim smjernicama HD centra. Anketiranje se obično provodi jednom mjesečno do jednom tromjesečno (145, 162).

**Edmontonov sustav procjene tegoba u bubrežnih bolesnika**

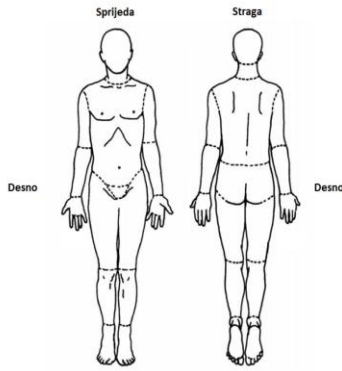
Edmontonov sustav procjene tegoba:  
(dorađena verzija) (ESAS-R)

Molim zaokružite broj koji najbolje opisuje kako se osjećate SADA:

Bez boli	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveća moguća bol
Bez umora	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveći mogući umor
Bez pospanosti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveća moguća pospanost
Bez mučnine	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveća moguća mučnina
Bez gubitka apetita	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveći mogući gubitak apetita
Bez zaduhe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveća moguća zaduha
Bez depresije	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveća moguća depresija
Bez tjeskobe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najveća moguća tjeskoba
Najbolje moguće opće osjećanje	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najgore moguće opće osjećanje
Bez _____ (drugi problem)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najgori mogući _____ (drugi problem)

Molim označite na sljedećim slikama dio (dijelove tijela) gdje osjećate bol.



Prikazano s dopuštenjem od: Watanabe SM, Nekoichuk C, Beaumont C, Johnson L, Myers J, Strasser F. A multi-centre comparison of two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients J Pain Symptom Manage 2011; 41:456-468 Copyright © Covenant Health Palliative Institute

Slika 1.1. Revidirani Edmontonski sustav procjene tegoba u bubrežnih bolesnika (engl. *Edmonton Symptom Assessment System Revised: Renal, ESAS-r*)

#### 1.4.4. Etiologija

Po prepoznavanju boli slijedi traganje za uzrokom. Osim poznatih uzroka koji pogađaju opću populaciju, tu su i ostali karakteristični za HD bolesnike: primarna bubrežna bolest (npr. policistična bubrežna bolest), komorbiditet (npr. dijabetička mikroangiopatija i neuropatija),

KBB (npr. kalcificirajuća uremijska arteriolopatija ili kalcifilaksija, bubrežna osteodistrofija), te izravne (npr. glavobolja, mišićni grčevi i sl.) i neizravne (npr. vezane uz KŽP; AVF može dovesti do razvoja bolne ishemijske neuropatije, CVK do kronične infekcije, npr. discitisa) komplikacije HD postupka (4).

S vremena na vrijeme pojedine vrste boli pojavljuju se kao jedna od akutnih komplikacija pojedinačnog HD postupka (npr. mišićni grčevi do 20%, glavobolja do 5%, bol prsišta do 5%, bol u leđima do 5% HD bolesnika) (163-166), nerijetko uvjetovani složenim patofiziološkim mehanizmima čije otežano razumijevanje još dodatno komplicira njihovo istovremeno pojavljivanje i međusobno preklapanje (npr. bol u prsima tijekom HD postupka može biti uzrokovana arterijskom hipotenzijom, tzv. sindromom disekvilibracija, koronarnom bolešću, hemolizom i (vrlo rijetko) zračnom embolijom, dok intradijalizna hipotenzija kao jedan od uzroka može sama imati brojne uzroke i biti praćena glavoboljom i mučninom uz prsnu bol). Učestalije se pojavljuju kod agresivno dijaliziranih (dulje trajanje postupka, velika stopa UF i uklanjanja ureje), slabo suradljivih bolesnika kod kojih se onda najvjerojatnije radi o inačici tzv. sindroma disekvilibracija (rijedak sindrom nedovoljno razjašnjene patogeneze koji se najčešće javlja tijekom prvih nekoliko HD postupaka i za kojeg se smatra da je prvenstveno posljedica moždanog edema uslijed brzog uklanjanja ureje, smanjenja osmolarnosti plazme i stvaranja osmotskog gradijenta koji potiče pomak vode u stanice mozga) (167-169).

#### *1.4.5. Podjela*

Bol može biti nociceptivna (npr. distenzija bubrežne tzv. Gerotine fascije kod PKD, amiloidna artropatija i sl.), neuropatska (npr. fantomska bol, dijabetička neuropatija, sindrom karpalnog kanala uslijed nakupljanja amiloida i sl.) i miješana. Kod HD bolesnika bol je često višezročna. Prema intenzitetu dijeli se na blagu, umjerenu i jaku bol.

#### *1.4.6. Liječenje*

Pristup liječenju HD boli može biti farmakološki i nefarmakološki. Najbolji ishod postiže se povezivanjem različitih metoda liječenja koje nadzire kvalificirani tim stručnjaka. Opće slabo osjećanje HD bolesnika može umanjiti očekivani učinak fizikalne terapije, dok su kognitivno-

bihevioralne intervencije osobito izazovne zbog dokazane kognitivne deterioracije HD bolesnika i dugog trajanja postupka (170).

Velik broj analgetika korištenih u općoj populaciji ne primjenjuje se u liječenju HD boli. Poteškoće liječenja proizlaze iz nekritične primjene različitih receptnih i bezreceptnih preparata te straha od nakupljanja lijeka u plazmi zbog izmijenjene farmakokinetike analgetika (171).

Liječenje nociceptivne boli obično se započinje paracetamolom (172), te se nastavlja dodavanjem tramadola (173) ili niske doze jakog opioida (npr. hidromorfon (174), buprenorfin (175) ili fentanil (176)), dok se neuropatska bol liječi gabapentinom ili pregabalinom (177, 178), kojeg zamijeni ili mu se pridoda tricilički antidepresiv (179, 180), a naposljetku se dodaje opioidni analgetik. Ishemijom uzrokovana miješana nociceptivno-neuropatska bol liječi se kombinacijom paracetamola i gabapentina ili pregabalina, kojima se prema potrebi pridodaje tramadol ili opioidni analgetik (npr. metadon). Općenito se izbjegavaju NSAR, a ukoliko je indicirana, primjena traži usko praćenje GFR. Ne preporuča se upotreba kodeina (181, 182), morfina (183, 184), propoksifena (185), petidina (186), dok oksikodon može biti korišten kao druga linija liječenja (187).

Bolesnici često samoinicijativno uzimaju lijekove koji pripadaju drugim bolesnicima (188, 189), a skloni su i nekritičnoj primjeni nefarmakoloških terapija. Kanadsko istraživanje objavljeno 2003. godine, koje je uključilo 205 bolesnika na HD, pokazalo je da je 54% bolesnika barem jednom koristilo neku od nefarmakoloških metoda ublažavanja boli, a u vrijeme provođenja istraživanja 16% ispitanika navelo je da se trenutno njima liječi. Jedan je pacijent bio liječen kiropraktikom, drugi biofeedback terapijom uz metode opuštanja, dok su svi ostali bili liječeni fizikalnom terapijom. Brojni pacijenti uzimali su i analgetike; 29% ispitanika uzimalo je neopioide, 26% slabe, a 9.7% bolesnika jake opioide. Samo trećina ispitanika nije uzimala nikakve lijekove protiv bolova (4).



## 2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

### Glavne hipoteze primarnog istraživanja:

1. Ukupna prevalencija svih vrsta boli (generalizirana bol, bol povezana s KŽP, glavobolja, koštano-mišićna bol, bol u udovima, prsištu, truhu) u kroničnih HD bolesnika veća je od 50%,
2. Manje od 10% ispitanika na HD pati od trenutne, akutne i kronične boli jakog intenziteta ( $\geq 4$  na numeričkoj ljestvici od 0 do 10),
3. Prevalencija boli u kroničnih HD bolesnika neovisna je o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), navici pušenja, uzroku TZB, dok je veća prevalencija boli povezana sa nižim socioekonomskim statusom, manjom razinom zadovoljstva životom, nižom kvalitetom života, arterijskom hipertenzijom kao komorbiditetom, dužim trajanjem pojedinačnog HD postupka kao i ukupnog HD liječenja, većim tjednim brojem HD postupaka, primjenom AVF kao KŽP, te primjene ESA u ruku na kojoj se nalazi AVF.

### Sporedna (pomoćna) hipoteza primarnog istraživanja:

4. Više od 50% objavljenih studija o boli u HD bolesnika opažajnog je ustroja.

### Glavne hipoteze sustavnih pregleda:

1. Ukupna prevalencija svih vrsta boli (generalizirana bol, bol povezana s KŽP, glavobolja, mišićno-koštana bol, bol u udovima, bol u prsištu, bol u truhu) u bolesnika liječenih kroničnom HD veća je od 50%,
2. Prevalencija boli u kroničnih HD bolesnika neovisna je o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase (BMI), navici pušenja, uzroku terminalnog zatajenja bubrežne funkcije, dok je veća prevalencija boli povezana sa nižim socioekonomskim statusom, manjom razinom zadovoljstva životom, nižom kvalitetom života, arterijskom hipertenzijom kao komorbiditetom, dužim trajanjem pojedinačnog HD postupka kao i ukupnog HD

liječenja, većim brojem HD postupaka tjedno, primjenom arteriovenske fistule (AVF) kao KŽP, te primjene ESA u ruku na kojoj se nalazi AVF.

**Sporedna (pomoćna) hipoteza sustavnih pregleda:**

3. Više od 50% objavljenih studija o boli u HD bolesnika opažajnog je ustroja.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj istraživanja je analizirati prevalenciju različitih vrsta boli u bolesnika na HD i moguću povezanost niza obilježja bolesnika s pojavom boli.

Kao sporedni ciljevi analizirat će se vrste istraživanja objavljenih na temu HD boli i procijenit će se kvaliteta uključenih studija.

## **4. METODE ISTRAŽIVANJA**

### **4.1. Ustroj istraživanja**

Za potrebe teme izrađeno je jedno primarno istraživanje i tri sustavna pregleda.

Primarnim istraživanjem istraženi su čimbenici opisani u kontekstu boli u do sada objavljenim studijama. Izrađen je sveobuhvatni eksplorativni (engl. *scoping*) sustavni pregled o boli u HD bolesnika kao oblik sinteze šireg područja znanja o HD boli uz procjenu kvalitete postojeće strukture dokaza. Drugi sustavni pregled usmjerenijeg je područja interesa i analizirao je povezanost pojedinih obilježja i učestalosti HD boli. Treći sustavni pregled epidemiološkog je karaktera i prikazuje podatke o učestalosti i intenzitetu pojedinih vrsta boli u odraslih HD bolesnika.

### **4.2. Lokacije istraživanja**

Primarna studija provedena je u Centru za hemodijalizu Zavoda za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split, te u Centrima za hemodijalizu područnih ispostava Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (DZ SDŽ) Makarska, Sinj i Trogir. Dio istraživanja koji je obuhvatio sustavne preglede literature izrađen je u Laboratoriju za istraživanje boli Zavoda za anatomiju, histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Splitu.

### **4.3. Primarno istraživanje**

#### *4.3.1. Etička pitanja*

Za provedbu predloženog istraživanja pribavljeno je odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split) i dozvola Etičkog povjerenstva DZ SDŽ. Po prispjeću odobrenja, protokol istraživanja je poslan suradnim Centrima za HD područnih ispostava DZ SDŽ nakon čega je uslijedilo anketiranje bolesnika i liječnika. Prije uključivanja u istraživanje potencijalni ispitanici dobili su na čitanje detaljne informacije o istraživanju i

informirani pristanak na potpis. Svi podaci su anonimizirani i identitet ispitanika poznat jedino liječniku koji je prikupljao podatke. Svaki ispitanik označen je individualnom šifrom i podaci za pojedinog ispitanika uneseni su u tablice za obradu podataka pod tom šifrom koja je bila poznata jednom istraživaču (TB) tako da ostale osobe uključene u istraživanje nisu znale identitet ispitanika.

#### *4.3.2. Ispitanici i veličina uzorka*

Temeljem pretpostavke da će 40% ispitanika patiti od boli, uz značajnost od 0,05 i snagu od 80%, potrebno je bilo po 97 ispitanika u svakoj skupini, odnosno 194 ispitanika ukupno. Pozvani su svi punoljetni ispitanici, bez kognitivnih oštećenja koja bi priječila razumijevanje upitnika, liječeni HD tijekom posljednja 3 mjeseca i duže u Centru za HD liječenje Zavoda za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti KBC Split kao i suradnim Centrima za HD liječenje područnih ispostava županijskog Doma zdravlja. Ispitanici nisu bili uključeni ukoliko su u anamnezi imali neurološki poremećaj koji bi potencijalno ometao percepciju boli, moždani udar ili druge bolesti koje bi mogle dovesti do razlika u bolnoj osjetljivosti, osobe s psihičkom tj. duševnom boli, poremećajima kože na mjestu primjene ESA (npr. sklerodermija, ekcem, psorijaza i dr.), osobe kojima je ordiniran kratkodjelujući NSAR ili salicilatni pripravak unutar zadnjih 8 sati ili opijatni/neopijatni dugodjelujući analgetik unutar posljednja 24 sata kao i oštećenje vida i/ili motorike koje bi onemogućilo ispunjavanje upitnika.

#### *4.3.3. Upitnik za bolesnika i liječnika*

Kako bi se prikupili potrebni podaci, za potrebe ovog istraživanja priređena su dva upitnika, jedan za bolesnike i jedan za liječnike, a koji se temelje na sustavnom proučavanju čimbenika koji su opisivani u kontekstu boli u bolesnika na HD u ranije objavljenim primarnim istraživanjima.

Osim uključenih antropometrijskih mjera i demografskih odrednica upitnici su skup otprije oblikovanih i validiranih pojedinačnih upitnika koji su prevedeni i korišteni u istraživanjima na hrvatskom jeziku: VAS (194); ESAS (195); ljestvica zadovoljstva životom (engl. *Satisfaction with Life Scale, SWLS*) (196); kratki obrazac sa 36 stavki o zdravlju (engl. *Short*

*Form 36 Health Survey, SF-36*) (197); Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. *Charlson Comorbidity Index, CCI*) (198).

Upitnikom za bolesnike prikupljeni su sljedeći podatci:

1. Bol: pati li ispitanik od trenutne boli za vrijeme HD, akutne boli (koja traje do 3 mjeseca) i kronične boli (koja traje dulje od 3 mjeseca); koliki je intenzitet te boli mjereno numeričkom ljestvicom s 11 brojeva, od 0 (bez boli) do 10 (najveća moguća zamisliva bol); bolesnikovo mišljenje o uzroku te boli; lokacija boli označena na slici; vrijeme pojave boli nakon početka HD ako se radi o trenutnoj boli
2. Dob
3. Spol
4. Tjelesna masa i visina
5. Stupanj obrazovanja
6. Status zaposlenja
7. Bračni status
8. Navika pušenja i pušački staž
9. Ukupno trajanje HD liječenja
10. Procjena težine simptoma prema ESAS ljestvici koja je validirana na bolesnicima na HD (146)
11. Zadovoljstvo životom mjereno SWLS ljestvicom (199)
12. Zdravstveni status i procjena kvalitete života vezane za zdravlje (engl. *Short Form 36 Health Survey, SF-36*). Korištena je verzija *RAND 36-Item Health Survey 1,0*. Ljestvica ispituje osam zdravstvenih koncepata, uključujući tjelesno funkcioniranje, tjelesnu bol, ograničenja zbog fizičkih zdravstvenih problema, ograničenja zbog osobnih ili emocionalnih problema, emocionalno osjećanje, društveno funkcioniranje, energiju/umor i opću samoprocjenu zdravlja. Uključuje i jednu česticu koja je pokazatelj samoprocijenjene promjene zdravlja u odnosu na prošlu godinu. Tih 36 čestica ispitanici ocjenjuju brojevima od 0 do 6, ovisno o čestici. Za obradu podataka koriste se dva koraka. U prvom koraku svaka od čestica se grupira u pod-ljestvice i brojevi se ponovno kodiraju u rasponu od 0 do 100, pri čemu veći broj označava bolje stanje. U drugom koraku se radi prosjek svih odgovora unutar jedne pod-ljestvice i podatci se prikazuju kao srednja vrijednost i standardna devijacija za pod-ljestvice (200).

Upitnikom za liječnike prikupljeni su sljedeći podatci o bolesniku:

13. Uzrok zatajenja bubrežne funkcije
14. Trajanje HD postupka ( $\leq 3$  h ili  $>3$  h)
15. Komorbiditeti
16. Vrijednost Charlsonova indeksa komorbiditeta
17. Broj HD postupaka tjedno
18. Krvožilni pristup (arteriovenska fistula, AVF ili centralni venski kateter, CVK)
19. Vrijeme od formiranja aktualne AVF ( $\leq 1$ g, 1-5 g,  $\geq 5$  g)
20. Položaj aktualne AVF (kubitalno, radijalno)
21. Korištenje vitamina D (da ili ne)
22. Mjesto (subkutano ili intravenski) primjene pripravka za stimulaciju eritropoeze tj. ESA (engl. *erythropoiesis-stimulating agent*)
23. Vrsta ESA (generičko ime)
24. Mjesečna doza ESA

#### 4.3.4. Statistički postupci

Podatci su pod šifrom ispitanika uneseni u elektroničke tablice i analizirani. Normalnost podataka provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Deskriptivni podatci prikazani su kao srednja vrijednost i standardna devijacija ili kao medijan i raspon, ovisno o distribuciji podataka. Razlike u varijablama između skupina bolesnika koji pate od različitih vrsta boli ispitane su t-testom ili Mann-Whitneyevim testom, ovisno o distribuciji podataka. Testovima korelacije provjerena je povezanost između varijabli. Podatci su analizirani računalnim programom GraphPad Prism (GraphPad, San Diego, CA, SAD). Statistička značajnost postavljena je na  $P < 0,05$ . Deskriptivna statistika za varijable koje nisu bile normalno distribuirane temeljem Kolmogorov-Smirnov testa bila je prikazana kao medijan i 95% interval pouzdanosti (95% CI) medijana.

#### 4.4. Sustavni pregledi

Eksplorativni sustavni pregled literature proveden je u skladu sa smjernicama Centra za sustavne preglede i diseminaciju (engl. *Center for Reviews and Dissemination*) (190) i MOOSE smjernicama (191).

U sustavnim pregledima literature nisu uključeni ispitanici. Uzorak predstavlja skup pronađenih studija dobiven pretraživanjem bibliografskih baza podataka MEDLINE, Scopus, PsycINFO i CINAHL korištenjem složene strategije pretraživanja od najranijeg ponuđenog datuma do 15. veljače 2016. godine.

##### 4.4.1. Strategija pretraživanja

Strategija pretraživanja literature o boli u HD bolesnika glasi:

- 1) (h?emodialy\$ or h?emo\$filtrat\$ or ultrafiltrat\$).tw.
- 2) exp Renal Dialysis/ or exp Hemofiltration/ or exp Hemodiafiltration/ or exp Ultrafiltration/
- 3) 1 or 2
- 4) (pain\$ or dolo?r or hurt\$ or ache or aching or pang? or \$algia or \$dynia or discomfort or nocicept\$ or analge\$ or an?esthe\$ or pain?kill\$ or antihyperalg\$ or algesi\$ or anguish\$ or suffer\$).tw.
- 5) exp Pain/ or exp Nociception/ or exp Analgesia/ or exp Anesthesia/ or exp Anesthetics/ or exp Analgesics/ or exp Stress, Psychological/ or exp Stress, Physiological/
- 6) 4 or 5
- 7) 3 and 6



#### 4.4.2. Odabir studija

Uzeti su u obzir radovi na svim svjetskim jezicima. Pretraživanje su napravile dvije osobe zasebno. Neslaganja su razriješena intervencijom trećeg autora. Rezultati su ubačeni u EndNote X7 program (Thomson Reuters, New York, NY, SAD) i potom su uklonjeni duplikati. Analizirani su svi dobiveni sažetci i naslovi te su pribavljeni cjeloviti tekstovi svih radova potencijalno važnih za temu istraživanja. Pretraživanjem citata i referenci uključenih radova pronađeni su dodatni, ranije ispušteni članci.

#### 4.4.3. Ekstrakcija i analiza podataka

Analizirane su teme pronađenih studija o boli u HD bolesnika i izdvojeni sljedeći podaci: populacija ispitanika, tema, vrsta i lokacija istraživanja, godina i država objavljivanja. Brojanje publikacija po državi provedeno je metodom ukupnog zbroja (engl. *whole count*) na način da je svaka država dobila bod za jednu publikaciju jednom kada bi se ta država pojavila u adresi autora. Za svaku studiju opisana je učestalost, vrsta HD boli i problematika koju istražuje. Analiza kvalitete dokaza randomiziranih kontroliranih pokusa ocijenjena je korištenjem alata Cochrane kolaboracije za procjenu rizika od pristranosti, kako je opisano u Cochrane priručniku za izradu sustavnih pregleda (192). Za procjenu kakvoće nerandomiziranih istraživanja korištena je modificirana procjena rizika od pristranosti (193).

Obzirom na utvrđen visok stupanj kliničke heterogenosti podataka uključenih studija (dob, trajanje HD postupka, vrste boli, trajanje boli), meta-analiza rezultata istraživanja nije bila moguća. Provedena je deskriptivna sinteza podataka.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Primarno istraživanje o prevalenciji boli i čimbenicima povezanim s boli u hemodijaliznih bolesnika

#### 5.1.1. Ispitanici

Među ispitanicima bilo je dvostruko više muškaraca. Medijan dobi ispitanika bio je 70 godina. Većina ispitanika imala je srednjoškolsko obrazovanje. S obzirom na status zaposlenja, ispitanici su većinom bili umirovljenici. Uglavnom su bili vjenčani. Medijan trajanja HD liječenja bio je 3 godine. Među ispitanicima pušači su bili u manjini, a značajan postotak bili su bivši pušači koji su prestali pušiti prosječno prije 20 godina (Tablica 5.1.).

**Tablica 5.1. Obilježja ispitanika**

<b>Karakteristike</b>	<b>Brojčani rezultati</b>
<i>Spol, n (%)</i>	
Muškarci	129 (66)
Žene	65 (34)
<i>Dob, medijan (95% CI)</i>	70 godina (67 do 73 godine)
<i>Masa, medijan (95% CI)</i>	73 kg (71,6 do 76,2 cm )
<i>Visina, medijan (95% CI)</i>	174 cm (172 do 175 cm)
<i>Obrazovanje, n (%)</i>	
Bez obrazovanja	5 (3)
Manje od osmogodišnje škole	30 (15)
Osnovna škola	27 (14)
Srednja škola	98 (50)

Viša škola	21 (11)
Dodiplomski studij	13 (7)
Poslijediplomski studij	0 (0)
<i>Zaposlenje, n (%)</i>	
Student	0 (0)
Skraćeno radno vrijeme	1 (1)
Nezaposlen	24 (12)
Zaposlen na određeno radno vrijeme	0 (0)
Zaposlen na neodređeno radno vrijeme	4 (2)
Mirovina	165 (85)
<i>Bračno stanje, n (%)</i>	
Nevjenčan/a	31 (16)
Vjenčan/a	125 (64)
Izvanbračni partner/ica	1 (1)
Razveden/a	4 (2)
Udovac/ica	33 (17)
Godina na hemodijalizi, medijan (95% CI)	3 godine (3 do 4 godine)

<i>Pušenje</i>	
Broj (%) pušača	34 (18)
Duljina pušenja među pušačima	29±14 godina
Broj bivših pušača	71 (37)
Ako su prestali pušiti, prije koliko vremena	20±14 godina

### 5.1.2. Trenutna bol

U uzorku je 93 (49%) ispitanika izjavilo da trenutno osjeća bol. Tri ispitanika na to pitanje nisu odgovorila. Na ljestvici od 0 do 10 medijan intenziteta trenutne boli bio je 6, što ukazuje da su uglavnom patili od intenzivne boli. Intenzivnu bol (bol  $\geq 4$  na VAS ljestvici od 0 do 10) opisalo je 85/93 (91%) tih bolesnika. Bol se većinom javila unutar prvog sata od početka HD (Tablica 5.2.). Svih 93 ispitanika koji su naveli da osjećaju trenutnu bol navelo je da znaju uzrok te boli; među njima ih je 69 navelo samo jedan uzrok, a ostali 2 do 4 uzroka trenutne boli.

Uzroci boli spomenuti više od 5 puta bili su lumbalna radikulopatija (N=13, 9%), mišićni grčevi (krampovi) (N=10, 11%), amiloidna artropatija (N=10, 11%), bubrežna osteodistrofija (N=7, 8%), fantomska bol (N=7, 8%), gonartroza (N=7, 8%), posttrombotički (postflebitički) sindrom (N=6, 6%), neodređeni artritis malih zglobova šaka i stopala (N=6, 6%).

Svih 93 ispitanika koji su naveli da osjećaju trenutnu bol navelo je dio tijela gdje ih boli, pri čemu su 72 ispitanika naveli samo jedan dio tijela, a 21 ispitanik 2 do 9 bolnih dijelova tijela. Pet puta ili više ispitanici su spomenuli ove dijelove tijela: listovi potkoljenica (N=18, 19%), koljeno (N=13, 14%), lumbalna kralježnica (N=12, 13%), mali zglobovi stopala (N=10, 11%), mali zglobovi šaka (N=9, 10%), rame (N=8, 9%), bataljak nakon amputacije (N=8, 9%), epigastrij (N=7, 8%), vrat (N=6, 6%), prsti stopala (N=6, 6%), gležanj (N=5, 5%), glava (N=5, 5%).

**Tablica 5.2. Trenutna bol u ispitanika**

<b>Varijabla</b>	<b>Brojčani rezultati</b>
Trenutna bol	
Da	93 (49)
Ne	98 (51)
Ukupan broj odgovora	191
Intenzitet trenutne boli, medijan (95% CI)	6 (95% CI 5 do 6)
Vremensko razdoblje hemodijaliznog postupka u kojem se javila bol, n (%)	
<1 h	66
1-1,9 h	1
2-2,9 h	2
3-4 h	24
Ukupan broj odgovora	93

### 5.1.3. Akutna bol

U uzorku je 31 (16%) bolesnika navelo da trpi bol koja traje manje od 3 mjeseca. Ta je bol prosječno trajala 2 mjeseca. Medijan procjene prosječnog intenziteta boli među ispitanicima bio je 5, što ukazuje da uglavnom trpe od intenzivne akutne boli, dok je medijan najvišeg intenziteta boli što su ga doživjeli u zadnja tri mjeseca bio 7 (Tablica 5.3.). Prosječnu intenzivnu akutnu bol (bol  $\geq 4$  na VAS ljestvici od 0 do 10) opisalo je 25/31 (81%) tih bolesnika, a kad su upitani za intenzitet najveće boli koju su osjetili njih 30/31 (97%) je navelo intenzitet  $\geq 4$ . Na pitanje znaju li koji je uzrok te boli, 29 ispitanika, odnosno 94% onih koji su naveli da osjećaju bol, odgovorilo je potvrdno i navelo jedan ili više uzroka. Svih 31 ispitanika koji su naveli da trpe akutnu bol navelo je i uzrok koji smatraju odgovornim za

svoju bol; među njima je 29 ispitanika navelo jedan uzrok boli, a dva ispitanika po dva uzroka boli. Najčešći uzroci boli bili su lumbalna radikulopatija (N=5, 16%), nepoznat uzrok (N=4, 13%), kronični gastritis (N=3, 10%), kalcificirajuća uremična arteriolopatija (kalcifilaksija) (N=3, 10%).

Ukupno 31 ispitanik koji se tužio na akutnu bol naveo je i dio tijela gdje osjeća bol. Među njima je 27 osoba navelo samo jedan dio tijela, a 4 osobe po dva dijela tijela gdje osjećaju bol. Ispitanici su akutnu bol najčešće osjećali u leđima (N=5, 16%), listovima (N=5, 16%), ramenima (N=3, 10%) i epigastriju (N=3, 10%).

**Tablica 5.3. Akutna bol u ispitanika**

<b>Varijabla</b>	<b>Brojčani rezultati</b>
Akutna bol	
Da	31 (16)
Ne	163
Ukupan broj odgovora	194
Trajanje akutne boli, medijan (95% CI)	2 mjeseca (2 do 3 mjeseca)
Prosječni intenzitet akutne boli, medijan (95% CI)	5 (4 do 5)
Najveći intenzitet akutne boli, medijan (95% CI)	7 (6 do 8)

#### *5.1.4. Kronična bol*

Upitani za bol koja traje 3 mjeseca ili dulje, 109 (56%) ispitanika navelo je da trpi takvu bol, s medijanom trajanja 4 godine. Prosječan i najveći intenzitet kronične boli ukazuju da ispitanici trpe od intenzivne kronične boli (Tablica 5.4.). Prosječnu intenzivnu kroničnu bol (bol  $\geq 4$  na

VAS ljestvici od 0 do 10) opisalo je 91/209 (83%) tih bolesnika, a kad su upitani za intenzitet najveće boli koju su osjetili njih 106/109 (97%) je navelo intenzitet  $\geq 4$ . Na pitanje znaju li koji je uzrok te boli, 84 ispitanika, odnosno 77% onih koji su naveli da osjećaju bol, odgovorilo je potvrdno i navelo jedan ili više uzroka boli.

Svih 109 osoba koje su navele da trpe kroničnu bol navele su uzroke za koje smatraju da njihovu bol uzrokuju; 84 osobe navele su tek jedan uzrok boli, a 25 ih je navelo 2 do 5 različitih uzroka boli. Najčešći navedeni uzroci boli bili su lumbalna radikulopatija (N=21, 19%), amiloidna artropatija (N=17, 16%), bubrežna osteodistrofija (N=15, 14%), osteoartritis (N=12, 11%), mišićni grčevi (N=11, 10%), gonartroza (N=10, 9%), osteoporoza (N=7, 6%), uremijska kalcificirajuća arteriolopatija (N=7, 6%) i dijabetička neuropatija (N=6, 6%).

Dio tijela gdje trpe kroničnu bol navelo je svih 109 ispitanika. Među njima je 78 ispitanika navelo samo jedan dio tijela gdje ih boli, dok je 31 ispitanik naveo 2 do 7 bolnih dijelova tijela. Najčešće su kao bolni dijelovi tijela spomenuti lumbalna kralježnica (N=21, 19%), koljena (N=21, 19%), ramena (N=20, 18%), listovi potkoljenica (N=17, 16%), mali zglobovi šaka (N=16, 15%), stražnji dio noge (N=12, 11%), mali zglobovi stopala (N=11, 10%), lakat (N=7, 6%) i bataljak (N=6, 6%).

**Tablica 5.4. Kronična bol u ispitanika**

Varijabla	Brojčani rezultati
Trenutna bol	
Da	109 (56)
Ne	85
Ukupan broj odgovora	194
Trajanje kronične boli, medijan (95% CI)	4 godine (3 do 5 godina)
Prosječni intenzitet kronične boli, medijan (95% CI)	5 (4 do 5)
Najveći intenzitet kronične boli, medijan (95% CI)	7 (7 do 8)

#### *5.1.5. Trenutni simptomi*

Na popisu osam različitih simptoma prema ESAS ljestvici, najviše ispitanika naznačilo je da pati od umora i pospanosti. Najteži prosječni intenzitet tegoba zabilježen je za umor, tjeskobu i pospanost (Tablica 5.5.).



**Tablica 5.5. Učestalost različitih simptoma prema Edmontonskoj ljestvici procjene tegoba (moguće ocjene 0 do 10; broj 0 označava da ispitanik taj simptom nema, a broj 10 da je taj simptom vrlo intenzivan)**

<b>Simptom</b>	<b>Prosječna težina simptoma (M±SD)</b>	<b>Broj (%) ispitanika bez simptoma</b>
Umor	4,1±2,9	45
Pospanost	3,3±2,7	53
Mučnina	1,2±2,1	137
Gubitak apetita	1,3±2,3	133
Zaduha	1,0±1,8	137
Depresija	0,6±1,6	161
Tjeskoba	3,4±3,1	76
Opće osjećanje	5,7±2,0	6
Drugi problemi*	6,0±3,9*	0*

\*Na ovo pitanje odgovorilo je samo 8 ispitanika. Na sva ostala pitanja prikazana u tablici odgovorili su svi ispitanici.

#### *5.1.6. Zadovoljstvo životom*

Procjene ispitanika za pet tvrdnji o kvaliteti njihova života pokazuju da su usprkos značajnom teretu tegoba i HD liječenju natprosječno zadovoljni različitim aspektima kvalitete života (Tablica 5.6.).

**Tablica 5.6. Prosječna ocjena na ljestvici zadovoljstva životom (moguće ocjene od 1 do 7, broj 1 označava „uopće se ne slažem“, a broj 7 „izrazito se slažem“)**

Čestice ljestvice za procjenu zadovoljstva životom	Prosječno zadovoljstvo (M±SD)
Na više načina sam u životu došao blizu mog „idealnog života”	4,8±1,5
Uvjeti u kojima živim su odlični	5,5±1,2
Ja sam zadovoljan/na	5,6±1,4
Do sada sam postigao najvažnije stvari koje želim u životu	5,7±1,4
Kada bih mogao/la život proživljavati ponovo, ništa ne bih mijenjao/la	5,4±2,0

#### *5.1.7. Zdravstveni status i procjena kvalitete života vezane za zdravlje*

Analiza zdravstvenog statusa i procjene kvalitete života vezane za zdravlje pokazala je da ispitanici najboljim ocjenjuju svoje emocionalno zdravlje i socijalno funkcioniranje, dok su dali najlošije rezultate za razinu energije tj. umor i za fizičko zdravlje (Tablica 5.7.).

**Tablica 5.7. Rezultati ljestvice procjene kvalitete života**

<b>Pod-ljestvica</b>	<b>Broj čestica</b>	<b>M±SD</b>
Tjelesno funkcioniranje	10	49,9±40,2
Funkcioniranje u ulozi/fizičko zdravlje	4	40,9±49,2
Funkcioniranje u ulozi/emocionalno zdravlje	3	88,8±31,5
Energija/umor	4	41,4±27,9
Emocionalno osjećanje	5	55,2±32,1
Socijalno funkcioniranje	2	66,5±29,9
Bol	2	59,7±33,4
Opće zdravlje	5	44,7±36,3
Promjena zdravlja	1	47,3±24,2

#### *5.1.8. Uzrok zatajenja bubrežne funkcije*

Uzrok zatajenja bubrežne funkcije zabilježen je za sve ispitanike. Pritom je za 173 ispitanika naveden samo jedan uzrok, a za 21 ispitanika dva do četiri uzroka zatajenja. Najčešći uzroci zatajenja bubrega bili su dijabetička nefropatija (N=46, 24%), hipertenzivna nefropatija (N=46, 24%), recidivirajuća uroinfekcija (N=23, 12%), nespecificirani glomerulonefritis (N=19, 10%), policistična bubrežna bolest (N=16, 8%) i urolitijaza (N=11, 6%).

### *5.1.9. Komorbiditeti*

Komorbiditet je zabilježen u 169 ispitanika (87%), od kojih je za 44 ispitanika zabilježen samo jedan komorbiditet, a za 125 ispitanika 2 do 7 komorbiditeta. Najčešći komorbiditeti bili su arterijska hipertenzija (N=65, 38%), ishemijska kardiomiopatija (N=44, 26%), bolest koronarnih arterija (sa ili bez intervencije) (N=30, 18%), aterosklerotska kardiomiopatija (N=28, 17%), hiperplazija/neoplazma prostate (N=19, 11%), kronični gastritis (N=17, 10%), fibrilacija atriya (N=16, 9%), cerebrovaskularni inzult (N=16, 9%), stanje po operaciji karcinoma kolona (N=14, 8%) i hipotireoza (N=13, 8%).

Prosječni broj bodova na Charlsonovoj ljestvici komorbiditeta bio je  $4,65 \pm 2,28$ .

### *5.1.10. Varijable vezane za hemodijalizni postupak*

Većini pacijenata hemodijalizni postupak trajao je  $>3$  h (N=171, 88%), dok je ostalima trajao 3 h ili kraće (N=23, 12%). Prosječni tjedni broj HD postupaka bio je  $2,9 \pm 0,3$ . Krvožilni pristup bio je putem AVF u 112 (58%) ispitanika, a CVK u njih 82 (42%). Vrijeme od formiranja aktualne AVF u 112 ispitanika je variralo; to vrijeme je u 19 (17%) ispitanika  $\leq 1$  godine, u 53 (47%) ispitanika 1-5 godina, a u 40 (36%) ispitanika  $\geq 5$  godina. Položaj AVF bio je kubitalno u 87 (78%) ispitanika i radijalno u 25 (22%) ispitanika. Kalcitriol je uzimalo 47 (24%) od 194 ispitanika. Način primjene ESA zabilježen je za 167 ispitanika, i kod svih je primjena bila intravenska. Vrste ESA koju su pacijenti uzimali bile su Aranesp (N=81, 49%), Mircera (N=55, 33%), Binocrit (N=19, 11%), Epoetin alfa (N=4, 2%), Retacrit (N=4, 2%), NeoRecormon (N=3, 2%) i Recormon (N=1, 1%). Prosječna mjesečna doza ESA bila je  $6737 \pm 15565$  i.j.

5.1.11. Razlike u varijablama između pacijenata po pitanju osjećanja trenutne boli

Ispitanici koji su osjećali trenutnu bol bili su značajno stariji. Među njima je bilo značajno manje pušača. Na ESAS ljestvici imali su značajno intenzivnije simptome umora, pospanosti, mučnine, gubitka apetita, zaduhe, tjeskobe, i značajno lošije opće osjećanje. Jedini simptom na ESAS ljestvici u kojem nije bilo značajne razlike između onih koji jesu i koji nisu osjećali trenutnu bol bio je simptom depresije (Tablica 5.8.).

**Tablica 5.8. Značajne razlike između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju trenutnu bol**

<b>Varijabla</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju trenutnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju trenutnu bol</b>	<b>p</b>
Dob (godine)	71,2±12,4	65,7±13,2	0,0017
Pušenje (%)	11	23	0,022
Umor (M±SD)	4,9±2,7	3,3±2,9	<0,0001
Pospanost (M±SD)	3,8±2,5	2,8±2,7	0,0074
Mučnina (M±SD)	2,0±2,5	0,5±1,3	<0,0001
Gubitak apetita (M±SD)	2,0±2,7	0,6±1,6	<0,0001
Zaduha (M±SD)	1,4±2,0	0,6±1,4	0,0041
Depresija (M±SD)	0,5±1,6	0,7±1,6	0,5814
Tjeskoba (M±SD)	4,0±3,1	2,8±2,9	0,0063
Opće osjećanje (M±SD)	5,3±1,9	6,1±2,0	0,0062

Razlika u simptomu na ESAS ljestvici koji mjeri druge probleme nije se mogla izračunati jer je samo 8 ispitanika u ukupnom uzroku ispunilo to pitanje.

Nije bilo razlike u spolu ( $p=0,187$ ), stupnju obrazovanja ( $p=0,442$ ), zaposlenju ( $p=0,819$ ), bračnom stanju ( $p=0,462$ ) niti u duljini HD liječenja ( $p=0,662$ ) između pacijenata koji su osjećali trenutnu bol na HD i onih koji nisu.

Analizom zadovoljstva životom utvrđeno je da nije bilo značajnih razlika niti za jednu analiziranu česticu upitnika o zadovoljstvu životom između ispitanika koji su osjećali trenutnu bol za vrijeme HD i onih koji nisu (Tablica 5.9.).

**Tablica 5.9. Razlike u zadovoljstvu životom između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju trenutnu bol ( $M\pm SD$ )**

Čestice ljestvice za procjenu zadovoljstva životom	Pacijenti koji osjećaju trenutnu bol	Pacijenti koji ne osjećaju trenutnu bol	p
Na više načina sam u životu došao blizu mog „idealnog života”	4,8±1,3	4,7±1,6	0,6298
Uvjeti u kojima živim su odlični	5,6±0,9	5,5±1,4	0,6446
Ja sam zadovoljan/na	5,5±1,4	5,7±1,4	0,3371
Do sada sam postigao najvažnije stvari koje želim u životu	5,7±1,2	5,6±1,6	0,3857
Kada bih mogao/la život proživljavati ponovo, ništa ne bih mijenjao/la	5,3±1,9	5,3±2,0	0,8601

Procjena kvalitete života pokazala je značajnu razliku između ispitanika koji su patili od trenutne boli i onih koji nisu samo za jednu domenu – tjelesno funkcioniranje, dok za druge domene nije bilo značajnih razlika između te dvije skupine ispitanika (Tablica 5.10).

Nije bilo razlike u trajanju HD postupka ( $p=0,4384$ ), bodovima Charlsonove ljestvice komorbiditeta ( $p=0,8993$ ), tjednom broju HD postupaka ( $p=0,2489$ ), vrsti KŽP ( $p=0,672$ ), položaju aktualne AVF ( $p=0,2877$ ) niti u mjesečnoj dozi ESA ( $p=0,1981$ ).

Ispitanici koji su se tužili na trenutnu bol imali su značajno duže vrijeme od formiranja aktualne AVF ( $p=0,0233$ ) i značajno rjeđe su koristili vitamin D ( $p=0,0304$ )

**Tablica 5.10. Razlike u rezultatima ljestvice procjene kvalitete života između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju trenutnu bol (M±SD)**

<b>Pod-ljestvica</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju trenutnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju trenutnu bol</b>	<b>p</b>
Tjelesno funkcioniranje	41,4±38,7	57,3±39,9	0,0056
Funkcioniranje u ulozi/fizičko zdravlje	42,4±49,5	39,4±48,9	0,7063
Funkcioniranje u ulozi/emocionalno zdravlje	92,7±25,9	84,8±35,9	0,0859
Energija/umor	42,2±28,9	40,7±26,8	0,6755
Emocionalno osjećanje	57,2±31,4	53,4±32,8	0,4106
Socijalno funkcioniranje	68,5±30,2	64,7±29,7	0,3806
Bol	60,4±32,7	59,5±33,9	0,8582
Opće zdravlje	47,2±38,4	42,9±34,1	0,4242
Promjena zdravlja	46,7±22,3	47,2±25,7	0,8899



### *5.1.12. Razlike u varijablama između pacijenata po pitanju osjećanja akutne boli trajanja do 3 mjeseca*

Nije bilo razlike u dobi ( $p=0,5662$ ), spolu ( $p=0,2804$ ), stupnju obrazovanja ( $p=0,7587$ ), statusu zaposlenja ( $p=0,1167$ ), navici pušenja ( $p=0,4628$ ) između ispitanika koji su naveli da trpe akutnu bol trajanja do 3 mjeseca. Pacijenti koji su trpjeli akutnu bol bili su dulje na HD, ali ne značajno ( $6,8\pm 8,2$  naspram  $5,5\pm 6,2$  godina). Značajne razlike uočene su u bračnom statusu; među onima koji trpe akutnu bol bilo je manje oženjenih i više udovaca ( $p=0,350$ ).

Analizom simptoma prema ESAS ljestvici uočena je značajna razlika samo za depresiju; u skupini ispitanika koji su naveli da trpe akutnu bol simptom depresije bio je značajno intenzivniji (Tablica 5.11.).

Na svim česticama ljestvice o zadovoljstvu životom, pacijenti koji osjećaju akutnu bol rjeđe su se slagali s izjavama iz ljestvice, što ukazuje na njihovo značajno manje zadovoljstvo životom (Tablica 5.12.).

Na ljestvici za procjenu kvalitete života značajno niži rezultati u skupini ispitanika koji osjećaju akutnu bol uočeni su jedino za domenu fizičkog zdravlja (Tablica 5.13.).

Nije bilo značajne razlike u trajanju postupka ( $p=0,8312$ ), bodovima na Charlsonovoj ljestvici komorbiditeta ( $p=0,7096$ ), tjednom broju HD postupaka ( $p=0,7868$ ), vremenu od formiranja aktualne AVF ( $p=0,4458$ ), položaju AVF ( $p=0,0900$ ), uzimanju vitamina D ( $p=0,8232$ ) niti mjesečnoj dozi ESA ( $p=0,9690$ ).

Među ispitanicima s akutnom boli bilo je značajno više bolesnika s CVK kao KŽP ( $p=0,0307$ ).

**Tablica 5.11. Značajne razlike između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju akutnu bol**

<b>Varijabla</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju akutnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju akutnu bol</b>	<b>p</b>
Dob (godine)	67,1±12,2	68,7±13,1	0,5662
Umor (M±SD)	4,3±3,0	4,0±2,9	0,6706
Pospanost (M±SD)	3,1±2,9	3,3±2,6	0,6705
Mučnina (M±SD)	1,5±2,4	1,1±2,0	0,3754
Gubitak apetita (M±SD)	1,6±2,7	1,2±2,3	0,3778
Zaduha (M±SD)	0,9±1,7	1,0±1,8	0,7022
Depresija (M±SD)	1,2±2,4	0,5±1,3	0,0204
Tjeskoba (M±SD)	2,9±3,0	3,4±3,1	0,3674
Opće osjećanje (M±SD)	5,3±2,3	5,8±1,9	0,1690

**Tablica 5.12. Razlike u zadovoljstvu životom između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju akutnu bol (M±SD)**

<b>Čestice ljestvice za procjenu zadovoljstva životom</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju akutnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju akutnu bol</b>	<b>p</b>
Na više načina sam u životu došao blizu mog „idealnog života”	4,3±1,9	4,9±1,4	0,0560
Uvjeti u kojima živim su odlični	5,0±1,7	5,6±1,1	0,0155
Ja sam zadovoljan/na	5,0±1,9	5,8±1,2	0,0120
Do sada sam postigao najvažnije stvari koje želim u životu	4,9±2,0	5,8±1,3	0,0023
Kada bih mogao/la život proživljavati ponovo, ništa ne bih mijenjao/la	4,2±2,6	5,6±1,8	0,0005

**Tablica 5.13. Razlike u rezultatima ljestvice procjene kvalitete života između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju akutnu bol (M±SD)**

<b>Pod-ljestvica</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju akutnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju akutnu bol</b>	<b>p</b>
Tjelesno funkcioniranje	40,0±38,8	51,8±40,2	0,1329
Funkcioniranje u ulozi/fizičko zdravlje	17,7±38,4	45,4±49,8	0,0038
Funkcioniranje u ulozi/emocionalno zdravlje	97,8±14,6	87,1±33,5	0,0821
Energija/umor	42,6±27,7	41,1±27,9	0,7963
Emocionalno osjećanje	53,4±29,4	55,6±32,6	0,7317
Socijalno funkcioniranje	61,3±28,9	67,5±30,0	0,2908
Bol	56,2±31,8	60,3±33,7	0,5297
Opće zdravlje	49,8±32,9	43,6±36,8	0,3874
Promjena zdravlja	46,8±19,1	47,4±25,1	0,8966

### *5.1.13. Razlike u varijablama između pacijenata po pitanju osjećanja kronične boli trajanja 3 mjeseca ili dulje*

Među pacijentima koji su patili od kronične boli bilo je značajno više žena ( $p=0,476$ ), bili su značajno manje obrazovani ( $p=0,0291$ ) i među njima je bilo značajno više udovaca ( $p=0,0135$ ).

Pacijenti koji su patili od kronične boli bili su značajno stariji, značajno dulje su se liječili pomoću HD i imali su značajno intenzivnije sljedeće simptome na ESAS ljestvici: umor, pospanost, mučnina, gubitak apetita, zaduha i tjeskoba (Tablica 5.14.)

Nije bilo razlike u statusu zaposlenja ( $p=0,2035$ ) niti u pušenju ( $p=0,6765$ ) između ispitanika koji su osjećali kroničnu bol i onih koji nisu.

Bolesnici koji trpe kroničnu bol imali su neznačajno niže pokazatelje na ljestvici zadovoljstva životom (Tablica 5.15.).

Analizom domena ljestvice za procjenu kvalitete života uočeno je da su ispitanici koji su patili od kronične boli imali značajno niže vrijednosti jedino za domenu tjelesnog funkcioniranja, dok su značajno bolje rezultate od onih koji nisu patili od kronične boli imali za emocionalno zdravlje (Tablica 5.16.).

Nije bilo razlike u trajanju HD postupka ( $p=0,7252$ ), bodovima na Charlsonovoj ljestvici komorbiditeta ( $p=0,5655$ ), tjednom broju HD postupaka ( $p=0,4696$ ), vrsti KŽP ( $p=0,0770$ ), vremenu od formiranja AVF ( $p=0,1038$ ), položaju AVF ( $p=0,8620$ ), uzimanju vitamina D ( $p=0,8423$ ) niti u mjesečnoj dozi ESA ( $p=0,6370$ ).

**Tablica 5.14. Značajne razlike između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju kroničnu bol**

<b>Varijabla</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju kroničnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju kroničnu bol</b>	<b>p</b>
Dob (godine)	70,9±11,9	65,2±13,7	0,0022
Duljina HD (godine)	7,0±7,7	3,9±4,2	0,0009
Umor (M±SD)	4,8±2,7	3,2±2,9	0,0002
Pospanost (M±SD)	3,8±2,6	2,6±2,5	0,0008
Mučnina (M±SD)	1,7±2,4	0,6±1,4	<0,0001
Gubitak apetita (M±SD)	1,7±2,7	0,7±1,6	0,0048
Zaduha (M±SD)	1,3±1,9	0,6±1,4	0,0029
Depresija (M±SD)	0,8±1,7	0,4±1,3	0,0885
Tjeskoba (M±SD)	4,1±3,1	2,4±2,8	<0,0001
Opće osjećanje (M±SD)	5,7±1,9	5,8±2,2	0,6364

**Tablica 5.15. Razlike u zadovoljstvu životom između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju kroničnu bol (M±SD)**

<b>Čestice ljestvice za procjenu zadovoljstva životom</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju kroničnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju kroničnu bol</b>	<b>p</b>
Na više načina sam u životu došao blizu mog „idealnog života”	4,7±1,5	4,9±1,4	0,1867
Uvjeti u kojima živim su odlični	5,4±1,3	5,7±1,0	0,1642
Ja sam zadovoljan/na	5,5±1,5	5,8±1,2	0,2095
Do sada sam postigao najvažnije stvari koje želim u životu	5,6±1,6	5,8±1,2	0,2406
Kada bih mogao/la život proživljavati ponovo, ništa ne bih mijenjao/la	5,4±2,0	5,3±1,9	0,5596

**Tablica 5.16. Razlike u rezultatima ljestvice procjene kvalitete života između pacijenata koji osjećaju i ne osjećaju kroničnu bol (M±SD)**

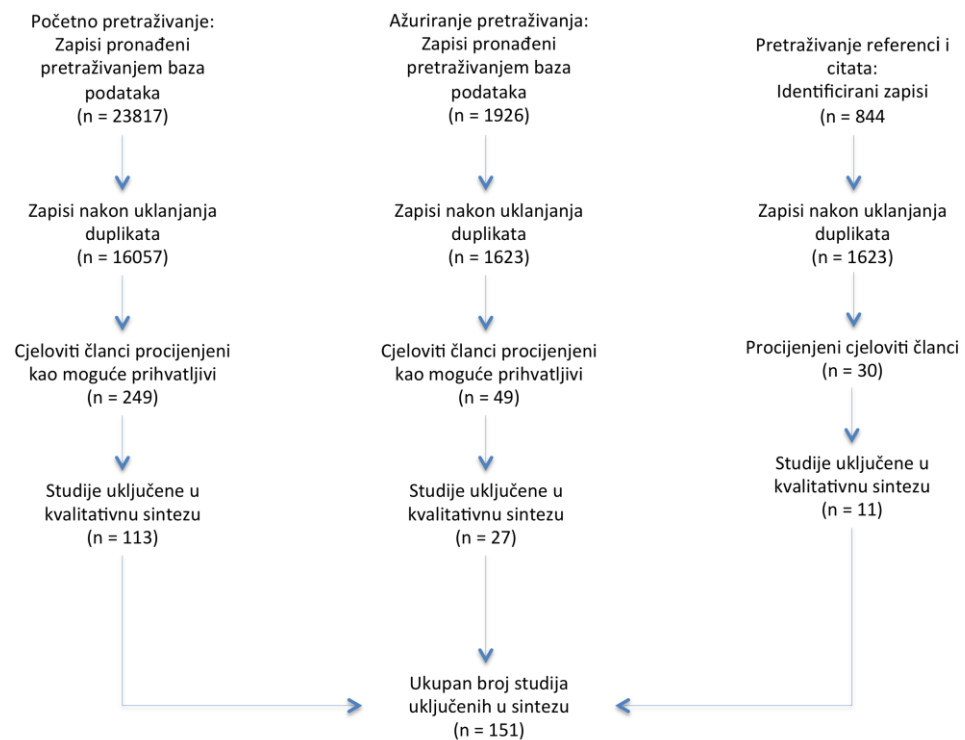
<b>Pod-ljestvica</b>	<b>Pacijenti koji osjećaju kroničnu bol</b>	<b>Pacijenti koji ne osjećaju kroničnu bol</b>	<b>p</b>
Tjelesno funkcioniranje	44,8±39,4	56,5±40,2	0,0442
Funkcioniranje u ulozi/fizičko zdravlje	41,9±49,4	39,7±49,0	0,7507
Funkcioniranje u ulozi/emocionalno zdravlje	93,6±24,6	82,7±37,9	0,0170
Energija/umor	41,1±28,4	41,8±27,3	0,8697
Emocionalno osjećanje	56,3±31,1	53,8±33,4	0,5921
Socijalno funkcioniranje	66,9±30,1	65,9±29,8	0,8015
Bol	61,1±32,9	57,9±34,2	0,5099
Opće zdravlje	47,2±38,2	41,3±33,4	0,2621
Promjena zdravlja	46,6±22,4	48,2±26,4	0,6334



## **5.2. Eksplorativni sustavni pregled literature o boli**

Po završenom pretraživanju bibliografskih baza i uklanjanju duplikata (v. odjeljak Metode) preostalo je ukupno 17.680 bibliografskih zapisa (Slika 5.1.). Pregledani su naslovi i sažeci te je prikupljeno 298 cjelovitih tekstova radova ocijenjenih potencijalno važnima za istraživanje. Konačno je uključeno 140 studija koje su ispunile *a priori* postavljene kriterije uključivanja. Pregledano je ukupno 844 citata i referenci, od kojih je nakon deduplikacije preostalo 624. Od potencijalno uključivih 30, uključeno je 11 studija. Ukupan broj uključenih studija bio je 151.

Slika 5.1. Dijagram tijeka procesa odabira studija



Usprkos nastojanjima, nije bilo moguće analizirati podatke iz ukupno 5 studija; bilo zbog jezičnih barijera (201, 202) ili nedostupnosti radova (203-205). Tri studije su isključene (202-204), dok su konačno dvije uključene ili se nisu mogle analizirati (201, 205). Tablica 5.1. označava broj uključenih studija u svakoj od 4 kategorije.

### 5.2.1. Uključene studije

**Tablica 5.17. Broj primarnih studija identificiranih u pojedinoj podkategoriji sveobuhvatnog eksplorativnog sustavnog pregleda o boli u odraslih bolesnika liječenih hemodijalizom**

Kategorija	Broj studija (N)
Epidemiologija boli - prevalencija, intenzitet, uzroci, čimbenici povezani s boli	72
Specifični bolni sindromi vezani za HD liječenje	2
Randomizirani kontrolirani pokusi o intervencijama u liječenju boli	34
Nerandomizirane studije o intervencijama u liječenju boli	16
Ostale teme	26

### 5.2.2. Isključene studije

Isključeno je 177 studija zbog razloga koji su navedeni niže u dopunskoj tablici 5.18.

**Dopunska tablica 5.1. Popis isključenih studija sa razlozima isključenja**

	<b>Studija</b>	<b>Razlog isključenja</b>
1)	Luna 2011 (206)	Sažetak konferencije
2)	Alhani 2010 (207)	Adolescenti kao sudionici
3)	Al-Hilali 2004 (208)	Bol nije analizirana među drugim komplikacijama HD
4)	Alon 1994 (209)	Djeca kao sudionici
5)	Andre 2002 (210)	Bol nije analizirana među drugim komplikacijama HD
6)	Andreucci 2004 (211)	Pregledni članak
7)	Atray 2012 (212)	Prikaz slučaja
8)	Barisic 2006 (213)	Bol nije analizirana među drugim komplikacijama HD
9)	Barisic 2007 (214)	Bol nije analizirana među drugim komplikacijama HD
10)	Barisic 2010 (215)	Bol nije analizirana među drugim komplikacijama HD
11)	Benini 1998 (216)	Djeca sudionici
12)	Bernageau 1994 (217)	Diferenciranje uzroka bolnog ramena korištenjem MRI
13)	Binik 1982 (218)	Transplantirani bolesnici kao sudionici

14)	Capel 2008 (219)	Prikaz slučaja
15)	Coleman 2003 (220)	Artroskopska sinovijektomija za liječenje artropatije ramena
16)	Davison 2010 (221)	Bolesnici liječeni PD kao sudionici
17)	Davison 2008 (222)	Farmakokinetika lijekova
18)	Dervisoglu 2008 (223)	Bolesnici liječeni PD kao sudionici
19)	Díaz 2006 (224)	Podnošenje HD bez spomena boli
20)	Fiedler 1998 (225)	HD postupak nakon popuštanja funkcije grafta
21)	Graczyk 2006 (226)	Prikaz slučaja
22)	Green 2000 (227)	Prikaz slučaja i pregled literature
23)	Grzegorzewska 2007 (228)	Bolesnici liječeni PD kao sudionici
24)	Heidarzadeh 2010 (229)	Bol kao dopunska varijabla, nije mjerena
25)	Jobs 1995 (230)	Djeca kao sudionici
26)	Khan 2008 (231)	Intervencije u liječenju sindroma karpalnog kanala
27)	Khan 2012 (232)	Intervencije u liječenju sindroma karpalnog kanala
28)	Ludwig 1997 (233)	Djeca kao sudionici
29)	McIntyre 1983 (234)	Novi uređaj za krvožilni pristup
30)	Mercadante 2007 (235)	Pismo uredniku

31)	Modi 1999 (236)	Prikaz slučaja
32)	Moss 2010 (237)	Smjernice
33)	Murtaugh 2007 (238)	Pregledni članak
34)	Nayak-Rao 2011 (239)	Pregledni članak
35)	Niscola 2011 (240)	Pregledni članak
36)	Niscola 2010 (241)	Pregledni članak
37)	No authorship 2009 (242)	Prikaz slučaja i pregled literature
38)	Okutsu 1991 (243)	Endoskopsko liječenje boli u ramenu (olakšanje kod svih bolesnika, nije mehren intenzitet)
39)	Ooi 2007 (202)	Učinak hidriranosti kože na koncentraciju lidokaina
40)	Patel 2013 (244)	Pregledni članak
41)	Peiffer-Labauge 1991 (245)	Prikaz slučaja
42)	Perlman 2013 (246)	Stabilnost koncentracije metadona tijekom HD postupka
43)	Pham 2009 (247)	Pregledni članak
44)	Pillai 2013 (248)	Prilaz slučaja
45)	Richtsmeier 1995 (249)	Djeca kao sudionici
46)	Roger 2008 (250)	Bolesnici liječeni PD kao sudionici
47)	Santoro 2013 (153)	Pregledni članak

48)	Schmitt 2006 (251)	Djeca kao sudionici
49)	Shayamsunder 2005 (252)	Pregledni članak
50)	Shestakova 2006 (253)	Teorijska analiza
51)	Sirvent 2011 (254)	Prikaz slučaja
52)	Sperschneider 2008 (255)	Sažetak literature
53)	Tanaka 1999 (256)	Prikaz slučaja
54)	Taub 1999 (257)	Ambulantni bolesnici liječeni PD kao sudionici
55)	Tsao 2009 (258)	Prikaz slučaja
56)	Türkmen 1997 (259)	Djeca kao sudionici
57)	Unruh 2012 (260)	Pregledni članak
58)	Unver 2013 (261)	Usporedba mišljenja medicinskih sestara o korištenju placebo u liječenju boli
59)	van Brussel 2008 (262)	Prikaz slučaja
60)	Vaz 1981 (263)	Prikaz slučaja
61)	Veinot 2010 (264)	Razmjena informacija među osobljem i bolesnicima liječenim HD
62)	Veys 1993 (265)	Uvodnik
63)	Watson 1989 (266)	Djeca i transplantirani bolesnici kao sudionici
64)	Weinberg 2007 (267)	Prikaz slučaja

65)	Yang 2011 (268)	Pregledni članak
66)	Yudis 1971 (269)	Prikaz slučaja
67)	Amir-Ansari 2000 (270)	Prikaz slučaja
68)	Andreotti 1997 (271)	Usporedba dviju dijagnostičkih tehnika u liječenju bolnog ramena
69)	Antoniazzi 2009 (272)	Prepravak objavljenog teksta istraživanja
70)	Asif 2012 (273)	Poglavlje knjige
71)	Bellucci 2004 (274)	Prikaz slučaja
72)	Benchetrit 2001 (275)	Prikaz slučaja
73)	Berkoben 1996 (276)	Prikaz slučaja
74)	Bianchetti 1990 (277)	Pismo uredniku
75)	Bipath 2008 (278)	Usporedba kvalitete života u bolesnika liječenih PD i HD
76)	Böger 2006 (279)	Farmakokinetika lijekova
77)	Bommer 1980 (280)	Prikaz slučaja
78)	Churton 1981 (281)	Prikaz slučaja
79)	Cugelman 1998 (282)	Pregledni članak
80)	Davison 2005 (283)	Pregledni članak
81)	Davison 2007 (284)	Pregledni članak
82)	Davison 2007 (285)	Pregledni članak
83)	De Castro 2013 (286)	Pregledni članak



84)	De Vos 2003 (287)	Pregledni članak
85)	Degan 2003 (288)	Usporedba kvalitete života u bolesnika liječenih PD i HD
86)	Dinwiddie 2013 (289)	Pregledni članak
87)	Eyre 2008 (290)	Prikaz slučaja
88)	Ferraresi 2013 (291)	Pregledni članak
89)	Fortina 1999 (292)	Sažetak konferencije
90)	Fujisawa 2000 (293)	Usporedba karakteristika transplantiranih i HD bolesnika
91)	Gerrish 1996 (294)	Standardi njege igala za kaniliranje AVF
92)	Gilpin 2014 (295)	Prikaz slučaja
93)	Goodman 1994 (296)	Prikaz slučaja
94)	Graham 1978 (297)	Patofiziologija glavobolje i arterijske hipertenzije
95)	Hedayati 2013 (298)	Uvodnik
96)	Heidenheim 2003 (299)	Usporedba različitih tipova HD bolesnika
97)	Hoshino 2007 (300)	Kvaliteta života bolesnika sa šećernom bolesti liječenih HD
98)	Hsiao 2009 (301)	Prikaz slučaja
99)	Jensen 1994 (302)	Neželjeni učinci ESA
100)	Kafka 2011 (303)	Pregledni članak
101)	Kahvecioglu 2005 (304)	Sindrom iritabilnog crijeva i tegobe gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava

102)	Kang 2012 (305)	Usporedba intervencija u liječenju sindroma karpalnog kanala
103)	Kara 2007 (306)	Prikaz slučaja i pismo uredniku
104)	Keller 1983 (307)	Dileme u primjeni analgetika u HD bolesnika
105)	Kelly 2007 (308)	Prikaz slučaja
106)	Kimmel 2008 (309)	Pregledni članak
107)	Kinnaert 1980 (310)	Ishemijske komplikacije AVF
108)	Knowles 1992 (311)	Prikaz slučaja
109)	Korzets 1999 (312)	Prikaz slučaja
110)	Krpan 2003 (313)	Pregledni članak
111)	Kunis 2001 (314)	Prikaz slučaja
112)	Leece 1980 (315)	Prikaz slučaja
113)	Leon 2007 (316)	Pregledni članak
114)	Lin 2013 (317)	Prikaz slučaja
115)	Marsenic 2009 (318)	Prikaz slučaja
116)	Marshall 2006 (319)	Mogućnosti liječenja kalcifilaksije
117)	Matta 2002 (320)	Pregledni članak
118)	Mau 2008 (321)	Usporedba mjera kvalitete života kod HD i PD bolesnika
119)	von der Lippe 2014 (322)	Bol opisana u sklopu SF-36 ljestvice bez mjerenja intenziteta ili procjene vrste boli
120)	Upadhyay 2014 (323)	Pregledni članak

121)	Taheri Kharama 2014 (324)	Prikaz religijskog blagostanja
122)	Soliman 2014 (325)	Suočavanje s postupkom HD liječenja
123)	Shoshiashvili 2014 (326)	Tehnike anestezije kod formiranja AVF
124)	Ságová 2015 (327)	Opće stanje bolesnika, bez mjerenja boli
125)	Ramos 2015 (328)	Bolesnici liječeni PD kao sudionici
126)	Račić 2015 (329)	Komunikacija među bolesnicima sa KBB i medicinskim osobljem, bol nije mjerena
127)	Ogawa 2015 (204)	Oklijevanje u odabiru „buttonhole” metode kaniliranja AVF
128)	Moura 2014 (330)	Patients under online hemodiafiltration Primjena „online” hemodijafiltracije (HDF)
129)	Malaguti 2015 (331)	Odnos kvalitete života i duhovnosti
130)	Ibrahim 2015 (332)	Doživljaj bolesti među HD i CAPD (engl. <i>continuous ambulatory peritoneal dialysis</i> ) bolesnicima
131)	Gutiérrez Sánchez 2015 (333)	Tegobe u podmaklim stadijima KBB
132)	Aoun 2014 (334)	Incidencija kalcifikacije
133)	Butler 2014 (335)	Pregledni članak o upotrebi opioidnih analgetika
134)	De Pascalis 2014 (336)	Bol nije spomenuta

135)	Dikici 2014 (337)	Sindrom nemirnih nogu
136)	Donia 2015 (338)	Bol nije spomenuta
137)	Gouda 2014 (339)	Bol bedra kao nuspojava liječenja
138)	Griva 2014 (340)	Bol nije spomenuta
139)	Hingwala 2014 (341)	Bol kao nuspojava
140)	Haider 2014 (342)	Sindrom nemirnih nogu
141)	Hsu 2014 (343)	Farmakokinetika tj. klirens meperidina
142)	Huertas-Vieco 2014 (344)	Bol nije spomenuta
143)	Leblebici 2015 (345)	Bol nije spomenuta
144)	Lee 2015 (346)	PD bolesnici kao sudionici
145)	Nagar 2015 (347)	Farmakokinetika opioida
146)	Parvan 2015 (348)	Bol nije spomenuta
147)	Sakkas 2015 (349)	Sindrom nemirnih nogu
148)	Samimagham 2014 (350)	Fibromijalgija
149)	Sav 2014 (351)	Pregledni članak
150)	Tekdos Demircioglu 2015 (352)	Bol nije spomenuta

151)	Tawfic 2015 (353)	Pregledni članak
152)	Twardowski 2015 (354)	Pregledni članak
153)	Ulu 2015 (355)	Pregledni članak
154)	Valsaraj 2014 (356)	Bol nije spomenuta
155)	Wang 2014 (357)	Bol nije spomenuta
156)	Yadla 2015 (358)	Pismo
157)	Zuniga-San-Martin 2014 (359)	Principi palijativne skrbi u TZB
158)	Frazão 2014 (360)	Bol nije spomenuta
159)	Fiaccadori 2014 (361)	Bol nije spomenuta
160)	Edalat-Nejad 2014 (362)	Dijabetička neuropatija
161)	Blake 2014 (363)	Pregledni članak
162)	Bennett 2014 (364)	Pregledni članak
163)	Bahramnezhad 2015 (365)	Bol nije mjerena
164)	Esen 2015 (366)	Bolesnici sa KBB i predijalizni bolesnici kao ispitanici
165)	Mordarski 2009(367)	Farmakokinetika i farmakodinamika buprenorfina

166)	Amro 2014 (368)	PD bolesnici kao sudionici
167)	Arnold 2007 (369)	Pregledni članak
168)	Cumming 1998 (370)	Pismo
169)	Knauss 2002 (371)	Pismo
170)	Frenken 1993 (372)	Komponente ESA odgovorne za pojavu boli
171)	Davison 2006 (373)	Procjena prilagođenog Edmontonskog sustava procjene tegoba HD liječenja
172)	Davison 2015 (374)	Uvodnik
173)	Lopez Gonzales 2015 (375)	Prikaz slučaja
174)	Borgel, 1992 (376)	Usporedba boli u populaciji dijaliziranih i nedijaliziranih dijabetičara
175)	Lopez, 2014 (377)	Vrijednost jednostavnog pitanja o oporavku nakon HD postupka kao prečica za složene ljestvice procjene kvalitete života
176)	Cohen, 2007 (378)	Usporedba karakteristika predijaliznih bubrežnih bolesnika i opće populacije bolesnika
177)	Filitz, 2006	Analiza bioraspoloživosti parcijalnog agonista buprenorfina i njegovog metabolita norbuprenorfina tijekom terapije transdermalnim buprenorfinom u bolesnika s kroničnom boli i TZB

Kratice: AVF = arteriovenska fistula, CAPD = kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza, KBB = kronična bubrežna bolest, ESA = pripravak za stimulaciju eritropoeze (engl. *erythropoiesis stimulating agent*), HD = hemodijaliza, MRI = engl. *magnetic resonance imaging*, PD = peritonejska dijaliza, SF-36 = kratki obrazac 36

### 5.2.3. Epidemiologija boli

Pronađene su 72 studije koje se bave epidemiologijom boli, objavljene od 1972. do 2015. godine na 9 različitih jezika, uključujući engleski, francuski, njemački, talijanski, portugalski, srpski, španjolski, turski i kineski s ukupno 19.175 bolesnika (medijan: 106) (Tablica 5.18.). Prevalencija kronične boli varirala je između 33 i 82%, a akutne boli između 21 do 92%. Studije su se uglavnom odnosile na akutnu i kroničnu bol, dok je ponekad bio nejasan trenutak procjene i razdoblje trajanja boli. Te su se studije pokazale vrlo heterogene te ih je bilo vrlo teško usporediti.

Osim učestalosti generalizirane boli, autori su promatrali učestalost boli različitih lokalizacija: boli vezane uz kaniliranje AVF, glavobolje, boli u prsima, trbuhu i boli vezane za postupak; kao i različitih uzroka kao što su koštanomišićna, ishemična i neuropatska bol.

Od ukupnog broja studija koje opisuju epidemiologiju boli, u tri studije nije opisan intenzitet boli. Autori koriste različite ljestvice koje nisu međusobno usporedive. Velika odstupanja u prikazanim vrijednostima intenziteta boli među pojedinim autorima mogu se pripisati brojnim metodološkim ograničenjima. Među radovima koji su istražili čimbenike povezane s boli, korišteno je vrlo malo prikladnih statističkih tehnika analize nezavisnih čimbenika rizika. Tek osam studija izvijestilo je o epidemiologiji korištenja analgetika u liječenju HD boli (379-386).

Bilo je studija koje su također opisale povezanost boli ili intenziteta i kvalitete života, preživljenja i smrtnosti (148, 387-395).

Istraživanja su većinom provedena na malom uzorku ispitanika (medijan: 106), s iznimkom triju većih, od kojih je prva obuhvatila 3749 (396), druga 2748 (397), dok je treća brojila 2325 sudionika (398).

Potrebno je težiti podizanju kvalitete epidemioloških dokaza, što se postiže korištenjem prikladnih statističkih metoda i jedinstvenih, provjerenih ljestvica procjene intenziteta boli uz ostale metodološke nadogradnje.

**Tablica 5.18. Epidemiološke studije**

<b>Prvi autor, godina</b>	<b>Zemlja porijekla autora</b>	<b>Broj sudionika</b>	<b>Uključena populacija</b>	<b>Tip studije</b>	<b>Okruženje</b>	<b>Zemlja gdje je provedena studija</b>	<b>Istražena tema</b>
Aitken, 2013	UK	449	Svi bolesnici na Zapadu Škotske dijalizirani preko AVF	Opažajna	Bolnička HD	UK	Prevalencija boli sa ishodištem u AVF
Antoniazzi, 2003a	Brazil	123	Bolesnici sa KBB triju HD centara istog grada liječeni od siječnja 1998. do prosinca 1999.	Opažajna	Tri HD centra u Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil	Brazil	Prevalencija i kliničke karakteristike glavobolje u HD bolesnika



Bagheri, 2015	Iran	792	Kronični HD bolesnici liječeni po shemi triput tjedno tijekom 6 mjeseci, od srpnja do prosinca 2011.	Opažajna	Jedan HD centar i 2 vezane bolnice u Shiraz, Fakultet medicinskih znanosti Shiraz (južni Iran)	Iran	Primjenjivost SF-36 upitnika na HD i zdravoj populaciji
Bailie GR, 2004	SAD	3749	Podaci Dialysis Outcomes and Practice Patterns Studije (DOPPS) između svibnja 1996. i rujna 2001.	Opažajna	142 HD postrojenja u SAD	SAD	Uzorci propisivanja analgetika među HD bolesnicima

Bana, 1972	SAD	44	Kronični HD bolesnici liječeni od srpnja 1968 do srpnja 1969.	Opažajna	HD jedinice bolnice Lemuel Shattuck i bolnica Veterana, Boston, Massachusetts	SAD	Epidemiologija glavobolje i povezanost sa HD postupkom
Bana, 1978	SAD	8	Kronični HD bolesnici	Opažajna	Sveučilišna bolnica Boston	SAD	18-hidroksi-II-deoksikortikosteron u liječenju HD glavobolje
Barrett, 1990	Kanada	191 HD 147	Bolesnici sa TZB nefrološki praćeni u sveučilištu St John's, kućna HD, CAPD ili minimalna palijativna skrb	Opažajna	Zavod za nefrologiju, Memorijalno sveučilište St John's, Newfoundland	Kanada	Somatske tegobe HD bolesnika

Belayev, 2015	SAD	259	Kognitivno neoštećeni HD bolesnici engleskog govornog područja liječeni triput tjedno u 9 izvanbolničkih dijaliznih jedinica, zapadna Pennsylvania	Opažajna	Devet izvanbolničkih dijaliznih jedinica u Zapadnoj Pennsylvania	SAD	Longitudinalna povezanost depresivnih tegoba i boli sa kvalitetom života HD bolesnika
Ben Salah, 2012	Tunis	25	54 HD bolesnika liječena u poliklinici Nacionalne Socijalne Fundacije El Omran	Opažajna	HD centar poliklinike Nacionalne Socijalne Fundacije El Omran, Tunis	Tunis	Koštanomišićna bol u HD bolesnika

Bouattar, 2009	Maroko	67	67 kroničnih HD bolesnika, Ibn Sina bolnica u Rabatu	Opažajna	HD Centar Ibn Sina bolnice u Rabatu	Maroko	Učestalost, karakteristike, utjecaj i liječenje kronične boli u HD bolesnika
Bourbonnais, 2012	SAD	25	Kronični HD bolesnici	Opažajna	Tercijarna bolnica u Kanadi	Kanada	Iskustvo boli kod bolesnika na kroničnoj HD
Braz, 2003	Brazil	197	HD bolesnici triju centara u Recife liječeni od ožujka 2001. do siječnja 2002.	Opažajna	Nefrološke klinike Prórim i Unirim	Brasil	Proporcija i tip koštanomišićne boli kod HD bolesnika

Brunet, 1996	Francuska	38	HD bolesnici liječeni ukupno 15 h tjedno	Intervencijska	HD jedinica Zavoda za nefrologiju bolnice Sainte-Marguerite, Marseille, Francuska	Francuska	Podnošenje HD, randomizirana presječna studija usporedila je 4-satno prema 5-satnom vremenu HD postupka
Calls, 2009	Španjolska	27	Bolesnici liječeni HD duže od mjesec dana	Opažajna	Bolnica Manacor	Španjolska	Mjerenje boli u HD bolesnika različitim ljestvicama, indradijalizna vs kronična

Caplin, 2011	UK	550	Bolesnici u tercijarnom referalnom centru liječeni HD triput tjedno	Opazajna	Šest različitih okruženja u rasponu od dijalizne jedinice unutar Nacionalnog servisa za zdravlje, preko privatnih satelitskih centara do nekoliko bolesnika koji se liječe HD kod kuće	UK	Kvantifikacija tereta i trajanja dijalize i pridruženih tegoba
--------------	----	-----	---	----------	--	----	--

Carreon, 2008	SAD	75	Bolesnici liječeni triput tjedno u tri HD jedinice u okrugu Allegheny, Pennsylvania između veljače i srpnja 2006.	Opažajna	Sveučilište u Pittsburghu	SAD	Liječenje koštane i zglobne boli i teškoća spolnog uzbuđenja u HD bolesnika
Chattopadhyay , 1987	UK	15	Bolesnici liječeni kućnom HD korištenjem ravnih pločastih kuprofanskih dijalizatora između 6 i 10 h triput tjedno	Opažajna	Dijalizna jedinica koja je započela program HD liječenja 1968.	UK	Bol ramena i mekotkivne abnormalnosti u HD bolesnika
Claxton, 2010	SAD	62	Svi izvanbolnički bolesnici liječeni HD triput tjedno na Sveučilištu Virginia u svibnju 2007.	Opažajna	Sveučilište Virginia	SAD	Neadekvatno liječenje tegoba u HD bolesnika

Cristofolini, 2008	Brazil	205	Klinički stabilni bolesnici u TZB, dobi 18-80 g. liječeni triput tjedno tijekom 3 mjeseca u dijaliznoj jedinici Saveznog sveučilišta u São Paulu od studenog 2005. do srpnja 2006.	Opažajna	Dijalizna jedinica Saveznog sveučilišta u São Paulu	Brazil	Čimbenici povezani s kroničnom križoboljom
Cunha, 2009	Brazil	16	Bolesnici oba spola, dobi 26-70 g. sa KBB liječeni u centru za hemodijalizu Sveta kuća milosrđa, Macau	Opažajna	Sveta kuća milosrđa, Macau	Brazil	Kvaliteta života i funkcionalni kapacitet HD bolesnika



Danquah, 2010	SAD	100	Bolenici liječeni HD triput tjedno barem 6 mjeseci	Opažajna	5 dijaliznih centara na jugozapadu SAD	SAD	Učestalost, intenzitet i težina tegoba vezanih sa dijalizom (uključujući bol zglobova i kostiju)
Davison, 2005	Kanada	205	Kohorta HD bolesnika Sveučilišta Alberta, Kanada (2 centralne i 2 satelitne HD jedinice) između rujna 2001. i srpnja 2002.	Opažajna	Sveučilište Alberta, Kanada (2 centralne i 2 satelitne HD jedinice)	Kanada	Kronična bol, depresija, nesаница i želja za napuštanjem HD liječenja

de Jesus, 2009	Brazil	177	Bolesnici liječeni triput tjedno tijekom barem 6 mjeseci od studenog 2007. do siječnja 2008., u centru HD liječenja Aracaju, Sergipe, Brazil	Opažajna	HD centar u Aracaju, Sergipe, Brazi	Brazil	Učestalost i kliničke karakteristike glavobolje te rasporava o dijagnostičkim kriterijima u HD bolesnika
del Mar Pastor, 2010	Španjolska	35	HD jedinica, bolesnici liječeni tijekom ožujka 2009. g.	Opažajna	Bolnica Mala Kristina, Madrid	Španjolska	Procjena boli u HD bolesnika

Dong, 2014	Kina	294 182 HD, 112 PD	Aktivni PD i HD unutar- i izvanbolnički bolesnici liječeni bare 3 mj.  Isključeni su dementni ozbiljne infektivne bolesti, hepatopatija, peritonitis u posljednja 3 mj., nestabilne vrijednosti art. tlaka i glikemije	Opažajna	Centar za purifikaciju krvi, Šangajska bolnica, Kina	Kina	Gastrointestina le tegobe, usporedba PD i HD bolesnika
Durić, 2007	Srbija	143	Bolesnici tri centra u Beogradu liječeni HD više od 3 mj. i manje od 20 mj.	Opažajna	3 HD centra u Beogradu, Srbija	Srbija	Incidencija i značajke glavobolje u HD bolesnika
El Harraqui, 2014	Maroko	93	Kronični HD bolesnici	Opažajna	Al Farabi Bolnica Oujde, Maroko	Maroko	Evaluacija boli u kroničnoj HD

Elsurer, 2013	Turska	95	Kronični HD bolesnici	Opažajna	HD jedinica u bolnici sekundarne zdravstvene zaštite u Turskoj	Turska	VAS u korelaciji sa biomarkerima koštane pregradnje (iPTH), potencijalna primjena kod procjene intenziteta kronične koštane boli
Er, 2013	Turska	95	95 HD bolesnika u tri centra u provinciji Afyon	Opažajna	Tri centra u provinciji Afyon, Turkey	Turska	Vrsta, učestalost, tip, frekvencija, lokacija, intenzitet i karakteristike boli u HD bolesnika

Fidan, 2013	Turska	50	50 HD bolesnika u HD jedinici terciarnog bolničkog centra	Opažajna	Hemodijalizna jedinica terciarnog bolničkog centra	Turska	Konvencionalne kliničke mjere u liječenju koštanomišićnih poteškoća (bol, teškoće motorike ruke, depresija) u HD bolesnika
Fouad, 2015	Egipat	550	Populacija HD bolesnika gubernorata Sharkia liječeni kroničnom HD trajanja barem 1 godinu	Opažajna	Sveučilišna bolnica Zagazig, istočni Egipat od veljače 2014. do ožujka 2015.	Egipat	Procjena mineralne bolesti kostiju i kvalitete života u KBB

Frias, 2014	Španjolska	43	Bolesnici HD triput tjedno tijekom 3 mj.	Opažajna	Periferni centar nefrologije i dijalize, sveučilišna bolnica Kraljica Sofia, Córdoba	Španjolska	Analiza kvalitete života i ovisnosti o drugim osobama u ambulantnih HD bolesnika
Gamondi, 2013	Švicarska	109	Punoljetni bolesnici liječeni kroničnom HD između rujna 2008. i ožujka 2009. g. u jednoj od 5 nefroloških jedinica u južnoj Švicarskoj sposobni ispuniti upitnik na talijanskom jeziku	Opažajna	Jedna od 5 nefroloških jedinica u južnoj Švicarskoj	Švicarska	Učestalost i intenzitet boli među HD bolesnicima
Goksan, 2004	Turska	63	Bolesnici liječeni kroničnom HD	Opažajna	HD jedinica Klinike za unutarnje bolesti od 1996 do 2000. g.	Turska	Glavobolja vezana uz HD liječenje

Goksel, 2006	Turska	75	250 kroničnih HD bolesnika u HD centru Baskent, Adana, Turkey	Opažajna	HD centar Baskent, Adana, Turkey	Turska	Niske razine Mg i odnos sa HD glavoboljom
Golan, 2009	Izrael	100	100 kroničnih HD bolesnika liječeni barem 3 mj. u medicinskom centru Meir	Opažajna	Medicinski centar Meir, Israel	Izrael	Kalcij, PTH i vitamin D kao odrednice kronične HD boli
Gong, 2014	Kina	180	Odrasli HD bolesnici koji su koristili AVF, trajanja liječenja barem 3 mjeseca	Opažajna	Tri bolnička centra za pročišćavanje krvi, Changsha	Kina	Učinak boli kod kaniliranja AVF na kvalitetu života HD bolesnika

Green, 2012	USA	27	Osoblje koje skrbi za HD bolesnike	Opažajna	Bolesnici 9 izvanbolničkih HD jedinica, Pittsburgh, Pennsylvania, uključujući privatne i akademske jedinice	SAD	Percepcija osoblja, obrasci i smjernice liječenja spolne disfunkcije, depresije i boli u HD bolesnika
Gürer, 2005	Turska	120	Aydin SSK bolnica, centar za dijalizu u Istanbulu, 52 žene i 68 muškaraca dobrovoljaca liječenih kroničnom HD	Opažajna	Specijalizirani Aydin HD centar	Turska	Koštanomišićne tegobe u HD bolesnika, bol temporomandibularnog zgloba i koljena



Harris, 2012	SAD	128	Afroamerikanci liječeni HD od listopada 2001. do studenog 2003.	Opažajna	Dvije HD jedinice u Washington DC, pod kontrolom George Washington sveučilišnog medicinskog centra	SAD	Percepcija boli mogla bi biti važnija nego bol tijekom postupka
Hermann, 1991	Njemačka	32	79 žena i 96 muškaraca, dobi 21-82 g. života	Opažajna	Medicinska klinika Johannes-Gutenberg-Sveučilište i centar za liječenje HD Mainz	Njemačka	Pojavnost amiloidoze posredovane b2 mikroglobulinom, radiološki opisane zglobne lezije u 175 HD bolesnika

Hsu, 2014	Tajvan	456	Predijalizni bolesnici sa KBB koji su posjećivali kliniku i zavod za nefrologiju Chang Gung memorijalne bolnice u Keelung od ožujka 2006. do srpnja 2007.	Opažajna	Chang Gung memorijalna bolnica u Keelung, Tajvan	Tajvan	Epidemiološki podaci i čimbenici povezani s kroničnom koštanomišićnom boli u predijaliznih bolesnika
Iacono, 2004	SAD	45	HD bolesnici 12 klinika, Sjeverna, Južna Karolina, Georgia	Opažajna	12 klinika u Sjevernoj i Južnoj Karolini i Georgiji	SAD	Kronična bol u populaciji HD bolesnika

Kimmel, 2003	SAD	165	Populacije bolesnika u WV and WUH (većinom bijelci) te afroamerikanci iz GWUMC	Opažajna	BMA-Westover, Morgantown, West Virginia (WV); the George Washington sveučilišni medicinski centar (GWUMC) HD jedinica, Washington DC; HD centar, Winthrop bolnica, Mineola, New York (WUH)	SAD	Tegobe uključujući bol te psihosocijalne i duhovne čimbenike kao odrednice kvalitete života bolesnika sa TZB
--------------	-----	-----	--	----------	--	-----	--

Kılıç, 2015	Turska	83	Bolesnici u dobi od 18-65 godina koji su pristali sudjelovati, po isključenju mentalne retardacije, tumorske ili neuropatske boli	Opažajna	Jedinica HD liječenja u centru grada	Turska	Bol i metode kupiranja u kroničnih HD bolesnika
Lopes, 2014	Brazil	800	Bolesnici liječeni HD triput tjedno od drugog stadija studije Prospective Study of the Prognosis of Hemodialysis Patients (PROHEMO), studeni 2009. g. do travnja 2011.	Opažajna	Salvador, Brazil ( <i>nisu specificirani centri</i> )	Brazil	Odgovor na jednostavno pitanje nakon postupka HD povezan s kvalitetom života i simptomima depresije

Lowney, 2015	Irska, UK	893	Kronični odrasli HD bolesnici	Prospektivna, presječna, opažajna	Sveučilišna bolnica York: Sveučilišna bolnica Limerick; bolnica Beaumont u Irskoj te glavni i satelitski HD centri bolnice King's College Hospital u Londonu, Engleska	Irska, UK	Primarna studija o utjecaju tereta bolesti na zdravljem uvjetovanu kvalitetu života HD bolesnika
Malaki, 2012	Iran	26	Kronični HD bolesnici liječeni barem 6 mj. bez anamneze neurološke bolesti	Opažajna	Medicinski fakultet Tabriz, dječja bolnica Tabriz, Tabriz, Iran	Iran	Učestalost nesanice, boli u udovima i sindroma nemirnih nogu u HD bolesnika

Masajtis-Zagajewska, 2011	Poljska	164	Kronični HD bolesnici	Opažajna	Tri satelitna dijalizna centra	Poljska	Učestalost i karakteristike boli u primatelja bubrežnog presatka i HD bolesnika
Mayet, 1991	Njemačka	175	Kronični HD bolesnici	Opažajna retrospektivna	Medicinska klinika i poliklinika Johannes-Gutenberg-Sveučilište Mainz	Njemačka	Reumatološki i radiološki znakovi SHPT
Mercadante, 2005	Italija	95	100 HD bolesnika	Opažajna	4 dijalizna centra	Italija	Incidencija kronične boli u HD bolesnika

Milinkovic, 2009	Srbija	318	318 HD bolesnika, 119 žena i 199 muškaraca	Opažajna	4 HD centra u Srbiji	Srbija	Incidencija i karakteristike glavobolje u HD bolesnika
Nikic, 2008	Srbija	126	Liječeni HD duže od 6 mj. u Odsjeku za dijalizu Internog odjela zdravstvenog centra u Kruševcu	Opažajna	Odsjek za dijalizu Internog odjela zdravstvenog centra u Kruševcu	Srbija	Učestalost, demografske i kliničke karakteristike glavobolje u HD bolesnika
Oka, 1988	Japan	115	115 bolesnika, 56 muškaraca u dobi 17-72 godina i 59 žena u dobi 33-82 godina	Opažajna	Nije specificirano	Japan	Markeri boli kostiju u HD bolesnika

Palmer, 2014	Italija, Švedska, Novi Zeland, Kanada	2748	Podaci mreže Diaverum o odraslim HD bolesnicima u Europi i Južnoj Americi koja ih barem jednom godišnje anketira o zadovoljstvu pruženom skrbi	Presječna opažajna	Centri HD liječenja u Europi (Mađarska, Italija, Poljska i Portugal) i Južna Amerika (Argentina) između siječnja i lipnja 2008.	Nije specificirano	Zadovoljstvo pruženom skrbi u centru za HD liječenje, međunarodno anketiranje o različitim aspektima HD
Paparella, 2013	Italija	50	Bolesnici liječeni HD više od 10 g., Klinika San Carlo, Paderno Dugnano (Milano)	Opažajna	Klinika San Carlo, Paderno Dugnano (Milano)	Italija	Uloga feritina kao markera u artropatiji vezanoj uz HD liječenje



Prabhakar, 2015	Indija	2325  790 AOB, 1535 KBB	Kronični HD bolesnici liječeni od siječnja 2000. do prosinca 2011. u Zavodu za nefrologiju, Institut medicinskih znanosti, Sveučilišta Banaras Hindu, te Varanasi, Uttar Pradesh, Indija	Opažajna	Zavodu za nefrologiju, Institut medicinskih znanosti, Sveučilišta Banaras Hindu, te Varanasi, Uttar Pradesh, India	Indija	Intradijalizne komplikacije i njihovo liječenje
--------------------	--------	----------------------------------	---	----------	---	--------	--

Reyes del Passo, 2011	Španjolska	14	HD bolesnici dijaliznog centra Santa Catalina	Opažajna	Dijalizni centar Santa Catalina	Španjolska	Promjene percepcije boli u HD bolesnika, odnos krvnog tlaka i boli (inhibicija ascendentnog sustava koji polazi iz kardiovaskular nog sustava)
Robson, 1986	SAD	147	Bolesnici u TZB iz klinike za dijalizu Cincinnati liječeni od kolovoza 1981. do listopada 1983.	Opažajna	Klinika za dijalizu Cincinnati	SAD	Incidencija i komplikacije tijekom prvog i daljnjeg korištenja dijalizatora

Rodriguez Calero-2009	Španjolska	27	Kronični odrasli HD bolesnici liječeni u Jedinici HD liječenja bolnice Manacor između veljače 2005. i veljače 2006.	Presječna, opažajna	Jedinici HD liječenja bolnice Manacor Mallorca	Španjolska	Intraproceduralna i kronična bol u HD bolesnika
Rodriguez Calero, 2006	Španjolska	38	Svi kronični HD bolesnici koji su liječeni HD tijekom više od mjesec dana	Opažajna	Jedinica HD liječenja, bolnica Manacor	Španjolska	Karakteristike intradijalizne boli, uključujući učestalost, intenzitet, kvalitativne karakteristike i mjere
Rodriguez Calero, 2007	Španjolska	32	Bolesnici liječeni HD duže od mjesec dana	Opažajna	Bolnica Manacor	Španjolska	Procjena kronične boli u bolesnika na HD

Rossi, 1985	Italija	58	Svi HD bolesnici liječeni duže od 10 g. počevši od 1983.	Opažajna	Jedinica HD liječenja bolnice Maggiore, Torino	Italija	Učestalost boli u leđima 40% u HD bolesnika liječenih analgeticima i fizioterapijom
Sabanciogullari, 2015	Turska	125	Punoljetni HD bolesnici liječeni triput tjedno tijekom barem 3 mjeseca bez mentalnih poteškoća	Opažajna	Državna bolnica pod kontrolom Ministarstva Zdravstva i 2 privatna dijalizna centra	Turska	Spolna funkcija i učinak na percepciju zdravlja i zadovoljstva životom

Stojimirovic, 2015	Srbija	409  91 PD, 318 HD	Svi HD i PD bolesnici	Opažajna	4 dijalizna centra u Srbiji Klinički centar Srbije, Beograd, zatim Klinički centar “Dr Dragisa Misovic”, Beograd, te Centar za endemsku nefropatiju, Lazarevac, Klinički centar Kruševac	Srbija	Dijalizna glavobolja u bolesnika na PD i HD
-----------------------	--------	-----------------------------	-----------------------	----------	--	--------	--

Tander, 2008	Turska	106	52 HD bolesnika i 54 spolno uparene kontrole	Opazajna	Medicinski fakultet Sveučilišta „Nineteen May”, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Samsun, Turska	Turska	Kvaliteta života, intenzitet boli, psihološke tegobe HD bolesnika
Weisbord, 2014	SAD	286	Bolesnici engleskog govornog područja liječeni izvanbolničkom HD	Opazajna	Jedna od 9 dijaliznih jedinica Zapadna Pennsylvania, između 2009 i 2012	SAD	Povezanost depresivnih tegoba i boli sa suradljivošću u HD bolesnika

Yamamoto, 2009	Japan	531	Slučajno odabrani odrasli HD bolesnici	Opažajna	Više od 50 slučajno odabranih HD jedinica u Japanu	Japan	Prikaz depresivnog sindroma, bol kao dopunsko obilježje
Zyga, 2015	Grčka	224	HD bolesnici trajanja liječenja barem godinu dana	Opažajna	4 bolnička centra u širem području Peloponeza	Grčka	Procjena kvalitete života i boli u HD bolesnika

Kratice: UK = Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Sjeverne Irske, AVF = arteriovenska fistula, HD = hemodijaliza, SAD = Sjedinjene Američke Države, KBB = kronična bubrežna bolest, AOB = akutna ozljeda bubrega, SHPT = sekundarni hiperparatiroidizam

#### *5.2.4. Specifični bolni sindromi povezani s hemodijalizom*

Pronašli smo 2 studije (399, 400) koje se bave isključivo specifičnim bolnim sindromima u bolesnika liječenih HD (tablica 5.19.).



**Tablica 5.19. Studije koje su istražile specifične bolne sindrome**

<b>Prvi autor, godina</b>	<b>Zemlja porijekla autora</b>	<b>Broj sudionika</b>	<b>Uključena populacija</b>	<b>Vrsta studije</b>	<b>Okruženje studije</b>	<b>Zemlja gdje je studija provedena</b>	<b>Istražena tema</b>
Antoniazzi, 2003b	Brazil	28	Kronični HD bolesnici liječeni u 3 centra u Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil	Opažajna	Tri dijalizna centra, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, od siječnja 1998 do prosinca 1999	Brazil	Glavobolja vezana za HD, klasifikacija glavobolje
Konishiike, 1996	Japan	166	HD bolesnici bolnica Shigei	Opažajna	Bolnica Shigei	Japan	Jedna vrsta boli u ramenu kao posljedica impigement sindroma uzrokovanog amiloidnim depozitima

Kratice: HD = hemodijaliza.

### 5.2.5. Randomizirani kontrolirani pokusi (engl. *randomized controled trials, RCTs*) o intervencijama u liječenju boli povezane s hemodijalizom

Pronađena su 34 randomizirana kontrolirana pokusa (RKP) objavljena između 1988. i 2015. godine (Tablica 5.20.).

Randomizirani klinički pokusi istražili su širok raspon intervencija, uključujući refleksologiju, lijekove sa sustavnim djelovanjem (gapanentin, pregabalin, analgetičku ljestvicu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), engl. *World Health Organization, WHO*), aromaterapiju lavandom, glazbene intervencije, hladni sprej za topičku primjenu, kreme s lokalnim anestetikom, različite vrste KŽP, položaj vrška igle za kaniliranje AVF, različite pripravke ESA: Eprex ili Recormon, topički pripravak polisulfat mukopolisaharida (Hirudoid), različite formulacije ESA, hodanje, tjelovježbu, različite dijalizne membrane, akupresuru, opuštanje i krioterapiju.

Ove intervencije korištene su za ublažavanje različitih tipova boli povezanih s HD, uključujući generaliziranu bol, mišićne grčeve, perifernu neuropatiju kod HD pacijenata, bol kod kaniliranja AVF i primjenu ESA. Većina studija obuhvatila je pojedinačno manje od 100 bolesnika.

**Tablica 5.20. Randomizirani kontrolirani pokusi koji istražuju intervencije u liječenju boli vezane za hemodijalizu**

<b>Prvi autor, godina</b>	<b>Zemlja porijekla autora</b>	<b>Broj sudionika</b>	<b>Uključena populacija</b>	<b>Vrsta studije</b>	<b>Okruženje</b>	<b>Zemlja gdje je studija provedena</b>	<b>Istražena tema</b>
Al Bedah, 2014	Turska	80	HD bolesnici liječeni triput tjedno barem 6 mjeseci	RKP	Dvije institucije u Gaziantep, Turska	Turska	Refleksologija smanjuje umor, općenitu bol i krampe u HD bolesnika

Atalay, 2013	Turska	80	HD bolesnici liječeni triput tjedno u trajanju 3 sata tijekom barem 6 mjeseci	RKP	Sveučilište Selcuk	Turska	Učinak gabapentina prema pregabalinu u liječenju bolne periferne neuropatije u HD bolesnika (intenzitet boli)
Bagheri-Nesami, 2014	Iran, Australija	92	Bolesnici sa TZB liječenu u jedinici dvije glavne bolnice u Sari, Iran.	Intervencijski RKP	Jedinice HD liječenja u dvije glavne bolnice u Sari, Iran	Iran	Učinak aromaterapije lavandom u liječenju boli kaniliranja AVF u HD bolesnika

Barakzoy, 2006	SAD	45	Bolesnici liječeni radi boli i drugih tegoba HD liječenja u dvjema dijaliznim jedinicama Medicinskog fakulteta Sveučilišta West Virginia, Zavod za nefrologiju	RKP	Sveučilište West Virginia , Medicinski fakultet, Zavod za nefrologiju	SAD	Korištenje trostupanjske analgetske ljestvice SZO u liječenju HD boli
Binson, 2013	Tajland	54	HD bolesnici liječeni u tri bolnice Bangkok Metropolitan Administration	RKP	Tri bolnice Bangkok Metropolitan Administration	Tajland	Učinak glazbenih intervencija na bol u HD bolesnika

Celik, 2011	Turska	41	Kronični HD bolesnici liječeni triput tjedno	Intervencijska	Medicinski fakultet Sveučilišta Selcuk, Konya, Turska, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju	Turska	Hladni sprej vs lidokainska krema u smanjenju boli prilikom venepunkcije
Chow, 2011	Australija	70	Odrasli HD bolesnici sa AVF starosti barem 4 mjeseca	RKP	Multicentrična priroda studije	Australija	Primjena „buttonhole” metode kaniliranja kod sprječavanja komplikacija AVF

Crespo Montero, 2004	Španjolska	48	Kronični HD bolesnici, bolnica Reina Sofía, Zavod za nefrologiju, Córdoba, Spain	Intervencijska	Zavod za nefrologiju bolnice Reina Sofía, Córdoba, Spain	Španjolska	Oštrica igle za kaniliranje AVF sa naličjem prema dolje značajno smanjuje razinu boli i opseg lezije kože
Crespo, 1994	Španjolska	35	Svi HD bolesnici sa AVF trajanja barem 4 mjeseca	Intervencijski RKP	Zavod za nefrologiju bolnice Reina Sofía, Córdoba, Spain	Španjolska	Utjecaj položaja oštrice igle na bol kod kaniliranja AVF

Frenken, 1991	Nizozemska	32	Odrasli HD bolesnici koji potkožno primaju ESA u dva HD centra	Intervencijska	2 HD centra, Nizozemska	Nizozemska	Bol nakon potkožne primjene ESA
Frenken, 1994	Nizozemska	2 studije od po 36 ispitanika svaka	Zdravi dobrovoljci	Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, randomizirana	Nespecificirano	Nizozemska	Analiza učinkovitosti mjera liječenja boli nakon potkožne primjene epoetina alfa



Gejyo, 2004	Japan	22	Kronični HD bolesnici sa depozitima beta-2-mikroglobulina histološki dokazanim tijekom kirurškog liječenja sindroma karpalnog kanala	Intervencijska	10 bolnica u Japanu	Japan	Učinkovitosti hemoperfuzije sa kolumnom za povezivanje beta-2-mikroglobulina u ranijem popuštanju boli u bolesnika sa amiloidozom vezanom za HD
-------------	-------	----	--	----------------	---------------------	-------	---

Ghods, 2015	Iran	34	HD bolesnici liječeni bar dvaput tjedno, barem 6 tjedana od formiranja AVF koji nisu uzimali analgetike najmanje zadnjih 6 sati	Intervencijska RKP	Dijalizna jedinica u Sveučilištu medicinskih znanosti i bolnici Semnan u 2012. godini	Iran	Učinak topičke primjene ulja lavande u liječenju boli kod kaniliranja AVF
Goedemans, 2014	Australija	11	Punoljetni bolesnici sa AVF ili AVG liječeni HD barem 3 mjeseca	Intervencijska	Jedna satelitna HD jedinica u Melbourneu, Australija	Australija	Topička primjena Arnica i mukopolisaha rid polisulfata (Hirudoid) za smanjenje boli kod kaniliranja AVF

Granolleras, 1991	Francuska	18	HD bolesnici liječeni triput tjedno tijekom 6 mjeseci	Intervencijska RKP	Nije specificirano (Sveučilišna bolnica Montpellier, Nimes?)	Francuska	Bol nakon potkožne primjene različitih preparata ESA
Hadian, 2012	Iran	25	Tri bolnice vezane za Sveučilište Tehran Fakultet medicinskih znanosti u 2010. ili liječeni tijekom 8 tjedana	RKP	Tri bolnice, Imam Khomeini (eksperimentalna skupina), Shariati and Amir Alam (kontrolna skupina)	Iran	Učinak hodanja na učestalost i intenzitet krampa u HD bolesnika

Karkar, 2015	Saudi Arabija, Italija	72  HF 36, HDF 36	Punoljetni HD bolesnici liječeni triput tjedno tijekom barem 3 mjeseca	Intervencijska	Nije specificirano	Nije specificirano	Utjecaj online HDF i visokoprotokne HD na razinu zadovoljstva
Kauffman, 1998	SAD	208	HD liječenje 6 mjeseci koji primaju epoetin barem posljednja 3 mjeseca	Intervencijska	24 HD jedinice, Veterans Affairs medicinski centar	SAD	Bol kod supkutane primjene epoetina

Koca Kutlu, 2014	Turska	60	Kronični HD bolesnici	Intervencijska	Manisa Merkez Efendi državna bolnica, HD jedinica i Manisa Özel Anemon HD centar između travnja i srpnja 2012.	Turska	Učinak glazbe na komplikacije tijekom HD
MacRae, 2012	Kanada	131	Kronični HD bolesnici sa AVF koja je punktirana redovito barem tijekom zadnja 4 tjedna, protoka 500 ml/min	RKP	Zavod za nefrologiju Sveučilište Calgary, Calgary, Alberta, Kanada	Kanada	Usporedba boli i komplikacija AVF kod buttonhole i klasičnog kaniliranja

Marchesan, 2014	Brazil	22	Kronični HD bolesnici, trajanje liječenja $\geq 6$ mjeseci	Intervencijska	Klinika za bubrežne bolesti, bolnica Santa Lúcia, Cruz Alta, Brazil	Brazil	Utjecaj treninga na spremnost i kvalitetu života HD bolesnika
Nant Thin, 2015	Malezija	108	Bolesnici triput tjedno liječeni HD koji imaju sve udove i intaktne kognitivne funkcije	Intervencijska, „open-label” RKP	Tri HD centra u državi Selangor, Malezija koje nadziru nefrolozi Sveučilišta i medicinskog centra Malaya	Malezija	Učinak akupresure na depresiju, anksioznost i stres

Özdemir, 2013	Turska	40	HD bolesnici liječeni triput tjedno tijekom barem 6 mjeseci	Intervencijska	Dvije institucije u gradu Gaziantep lokaliziran na jugoistoku regije Anatolija, Turska	Turska	Refleksologija smanjuje umor, bol i grčeve u HD bolesnika
Piazolo, 1988	Njemačka	47	Kronični HD bolesnici	Intervencijska	Nije specificirano	Njemačka	EMLA krema kao eutektična mješavina lokalnih anestetika sprječava bol kaniliranja AVF

Pothoulaki, 2008	UK	60	Kronični HD bolesnici	Intervencijska	Opća Bolnica Laiko, Atena, Zavod za nefrologiju	Grčka	Pozitivan učinak glazbe na anksioznost, i doživljaj boli u HD bolesnika
Rambod, 2014	Iran	81	HD bolesnici liječeni dvaput tjedno tijekom barem 3 mjeseca	RKP	2 HD jedinice u Namazi te Shahid Faghihi vezane za Sveučilište medicinskih znanosti, Shiraz Medical Sciences, Shiraz	Iran	Bensonova tehnika relaksacije mogla bi smanjiti bol i poboljšati kvalitetu života HD bolesnika



Ramos, 1997	Španjolska	347	HD bolesnici koji primaju r-HuEPO supkutano tijekom barem 2 mjeseca	Intervencijska	38 centara duž Španjolske	Španjolska	Usporedba boli kod primjene ESA
Sabitha, 2008	Indija	60	Bolesnici liječeni HD putem AVF	RKP	Bolnička dijalizna jedinica	Indija	Učinak krioterapije na bol kod punktiranja AVF u HD bolesnika
St Peter, 1998	SAD	28	Punoljetni HD bolesnici koji primaju epoetin alfa barem 3 mjeseca	RKP	Nije specificirano	SAD	Višedozne formulacije uzrokuju manje boli u HD bolesnika

Teruel, 1992	Španjolska	15	Kronični HD bolesnici	Intervencijska	Bolnica Ramon y Cajal, Madrid	Španjolska	Procjena boli nakon primjene tri preparata rekombinantn og humanog eritropoetina
Unruh, 2004	SAD	1813	Kronični HD bolesnici	Intervencijska	15 HD centara	SAD	Efekt isporučene doze dijalize i protočnosti membrane na kvalitetu života HD bolesnika

Watson, 1988	UK	26	HD bolesnici u dobi od 19-70 godina s medijanom trajanja liječenja 15 mjeseci	Intervencijska	Jedinica za bubrežne bolesti, bolnica Nottingham City, Nottingham, UK	UK	EMLA krema u liječenju boli kod kaniliranja AVF
Weisbord, 2013	SAD	220	Kronični izvanbolnički HD bolesnici liječeni triput tjedno u vremenu između siječnja 2009. i ožujka 2010. g.	Intervencijska RKP	9 izvanbolničkih dijaliznih jedinica, Pittsburgh, Pennsylvania	SAD	Usporedba strategija liječenja boli, erektilne disfunkcije i depresije u kroničnih HD bolesnika

Yu, 1998	Kina	40  21 HD, 19 CAPD	Dijalizni bolesnici liječeni ESA	Intervencijska Jednostruko slijepa randomizirana	Nije specificirano	Kina	Zamjena citratnog pufera fosfatnim u epoetinu alfa smanjila je intenzitet i trajanje boli kod primjene preparata
----------	------	-----------------------------	--	---	-----------------------	------	---

Kratice: RKP = randomizirani kontrolirani pokus (engl. *randomized controlled trial*, RCT), AVF = arteriovenska fistula, r-HuEPO = rekombinantni humani eritropoetin, SAD = Sjedinjene Američke Države, SZO = Svjetska zdravstvena organizacija, AVG = arteriovenski graft, HDF = hemodijafiltracija, EMLA = eutektična mješavina lokalnih anestetika

### *5.2.6. Nerandomizirane studije (engl. non-RCTs) o intervencijama u liječenju boli povezane s hemodijalizom*

Ukupno je pronađeno 16 istraživanja, koja su istražila različite intervencije za ublažavanje HD boli (Tablica 5.21.). Metodološki različite, studije uglavnom nisu imale kontrolnu skupinu te su stoga karakterizirane kao opažajne. Proučene su intervencije u liječenju različitih tipova boli: boli povezane s AV pristupom, glavobolje, mišićnih grčeva, boli ramena, ishemijske boli, boli mišića i zglobova, boli kao posljedice SHPT, boli kod primjene ESA, te neuropatske i generalizirane tjelesne boli.

Većina studija objavljena je na engleskom jeziku, dok je manji broj studija objavljen na njemačkom, japanskom, korejskom, perzijskom i španjolskom jeziku.

Razmatrane intervencije obuhvatile su korištenje različitog KŽP, dijalizne membrane i trajanja HD liječenja, primjenu biljnih proizvoda (lavanda, japanske biljke), kreme s lokalnim anestetikom, tehnika stimulacije kože, razgovora medicinske sestre s bolesnikom tijekom HD postupka, ordiniranja lijekova sa sustavnim djelovanjem, različitih programa tjelovježbe, metoda stimulacije leđne moždine i tehnika ritmičnog disanja. Većina studija opisuje učinkovitost intervencija kod ublažavanja određenog tipa boli (Tablica 5.21.). Studije su većinom bile niske kvalitete, uglavnom opažajnog ustroja i koristile su mali uzorak ispitanika (medijan  $\leq 50$ ), stoga bi učinkovitost i sigurnost navedenih intervencija trebalo istražiti visokokvalitetnim i velikim nasumičnim kontroliranim pokusima.

**Tablica 5.21. Nerandomizirane studije o intervencijama liječenja boli u hemodijaliznih bolesnika**

<b>Prvi autor, godina</b>	<b>Zemlja porijekla autora</b>	<b>Broj sudionika</b>	<b>Uključena populacija</b>	<b>Vrsta studije</b>	<b>Okruženje</b>	<b>Zemlja u kojoj je provedena studija</b>	<b>Istražena tema</b>
Antoniazzi, 2002	Brazil	50	Uzorak prethodno određen u studiji koja je procijenila 123 HD bolesnika sa glavoboljom	Opažajna	Klinička bolnica Ribeirão Preto, Sveučilište u São Paulu, Brasil	Brazil	Okidači i liječenje HD glavobolje

Aoike, 1995	Japan	225	Kronični HD bolesnici podijeljeni u 3 skupine prema trajanju postupka, korištenju celulozne membrane i prisustvu zglobne boli	Opažajna	31 bolnička dijalizna jedinica	Japan	Preživljenje kroničnih HD bolesnika u japanskom registru, zglobna bol umanjena korištenjem BK membrane
Arakawa, 1991	Japan	73	Kronični HD bolesnici	Intervencija	28 dijaliznih centara u Japanu	Japan	Primjena BK membrane u sprječavanju zglobne boli u HD bolesnika

Brunner, 1990	Švicarska	110	Retrospektivna studija parova koja je istražila učestalost dijalizne artropatije u 2 skupine HD bolesnika prema korištenju AN69 ili celulozne membrane	Retrospektivna studija parova	Registar EDTA	Švicarska	Istraživanje parova o dijaliznoj artropatiji, utjecaj dvije vrste HD membrane
Charoenpanich, 1987	SAD	289	Prvi dio: 26,592 HD postupka, 147 bolesnika između kolovoza 1981. i listopada 1983.  Drugi dio: 12,395 HD postupka, 142 bolesnika između listopada 1984. i kolovoza 1985.	Opažajna	Dijalizna Klinika, Cincinnati, samostalna jedinica podložna kontroli Sveučilišta i medicinskog centra Cincinnati	SAD	Automatsko postavljanje HD uređaja na ponovno korištenje prije prvog korištenja smanjuje incidenciju tzv. sindroma prvog korištenja



Figueiredo, 2008	Brazil	47	Odrasli HD bolesnici liječeni HD barem 3 mj. sa AVF kao KŽP trajanja $\geq 1$ mj. tijekom prvog semestra 2007. g.	Intervencijska	Jedinica HD liječenja u bonici Hospital São Lucas Katoličkog Sveučilišta Pontificia Católica, Rio Grande do Sul te Sveučilišna bolnica u Porto Alegre, Brazil	Brazil	Doživljaj boli kod kaniliranja AVF
Grau, 2011	Španjolska	35	HD bolesnici sa neprotetskom, zdravom AVF	Opažajna	Jedinica HD liječenja Sveučilišne bolnice Institut Parc Taulí	Španjolska	Tri tehnike kaniliranja  Buttonhole tehnika smanjuje bol, pružajući veće zadovoljstvo

Green, 2012	SAD	27	20 nefrologa, 5 liječnika asistenata, 2 medicinske sestre	Nerandomizirano presječno	Devet ambulantijskih jedinica u Pittsburghu, Pennsylvania, uključujući HD jedinice u privatnoj zdravstvenoj zaštiti	SAD	Stavovi osoblja HD jedinica o učinkovitosti liječenja HD boli
Hardouin, 1988	Francuska	8	Bolesnici sa dijaliznom artropatijom uz izostanak drugih tegoba	Opažajna	Nije specificirana	Francuska	Dijalizom uzrokovana beta-2 amiloidna artropatija i smanjenje boli korištenjem visoko propusnih PAN membrana

Hill, 2013	SAD	9	Bolesnici sa postavljenim studijskim uređajem; dva istraživačka centra: gradska bolnica Auckland, bolnica Waikato, Hamilton, Novi Zeland	Prospektivna nerandomizirana studija	Hamilton i Auckland, Novi Zeland	Novi Zeland	Procjena izvedivosti i sigurnosti ugradbene vodilice za kanilu u svrhu lakše primjene buttonhole tehnike kaniliranja AVF
Klassen, 2008	Njemačka	40	Kronični HD bolesnici liječeni $\geq 6$ mjeseci koji su osjećali bol ili nelagodu tijekom $\geq 3$ mjeseca	Prospektivna, nerandomizirana, klinička pilot studija	Pet HD centara u Njemačkoj, KfH-Kidney Center u Aschaffenburgu, Frankfurtu, Wurzburgu, te bolnica St. Marien u Duisburgu) i Italiji (Ospedale A. Landolfi, Solofra)	Njemačka, Italija	Intervencije u liječenju dijabetičke polineuropatije ( <i>bol kao jedan od neželjenih ishoda</i> )

Levin, 1993	SAD	40	Nedijabetični, stabilni kronični HD bolesnici	Nerandomizirano ukriženo istraživanje	5 centara: upravni veteranski medicinski centar Lakes, Chicago; bolnica Henry Ford, Detroit; Medicinski fakultet, Osaka, Japan; Sveučilište u Rostocku, Rostock, Njemačka i Sveučilište Huddinge Sveučilišna bolnica, Stockholm, Švedska	USA, Njemačka, Japan, Švedska	Učinak 7 različitih dijalizatora na intradijalizne tegobe u HD bolesnika
Lopez Gonzalez, 2015	Španjolska	52	Kronični HD bolesnici sa AVF starosti najmanje 6 tjedana	Opažajna presječna	Zajednica za HD, bolnica Quirón	Španjolska	Utjecaj promjera igle na kvalitetu HD postupka

Tomas, 2014	Španjolska	28	Bolesnici liječeni HD sa AVF	Opažajna	Nefroval dijalizni centar, La Vall d'Uixo, Castellón	Španjolska	Procjena boli kod kaniliranja AVF, lokalna primjena hladne anestetske kreme
Wan and Chan, 2015	Kina	206 HBHD 89, CBHD 117	Izvanbolnički HD bolesnici	Opažajna longitudinalna	Sudionici prikupljeni između listopada 2012. i ožujka 2013., 2 različita lokaliteta u Hong Kongu	Kina	Klinički ishodi HD liječenja; usporedba bolničkih i ambulantnih bolesnika
Yodchai, 2014	Australija, Tajland	20	Kronični HD bolesnici	Opažajna	Veljača 2012. g.	Tajland	Suočavanje s HD boli

Kratice: KBB = kronična bubrežna bolest, EDTA = engl. *European Dialysis and Transplant Association*, CBHD = engl. *Community-Based Hemodialysis*, HBHD = *Home-Based Hemodialysis*;

### 5.2.7. Nedostaci postojećih studija i pouke za daljnja istraživanja

Objavljene studije pokazale su višestruke nedostatke koji su pregledno prikazani u Tablici 5.22., zajedno s predloženim rješenjima koja bi mogla pomoći u poboljšanju strukture dokaza o HD boli.

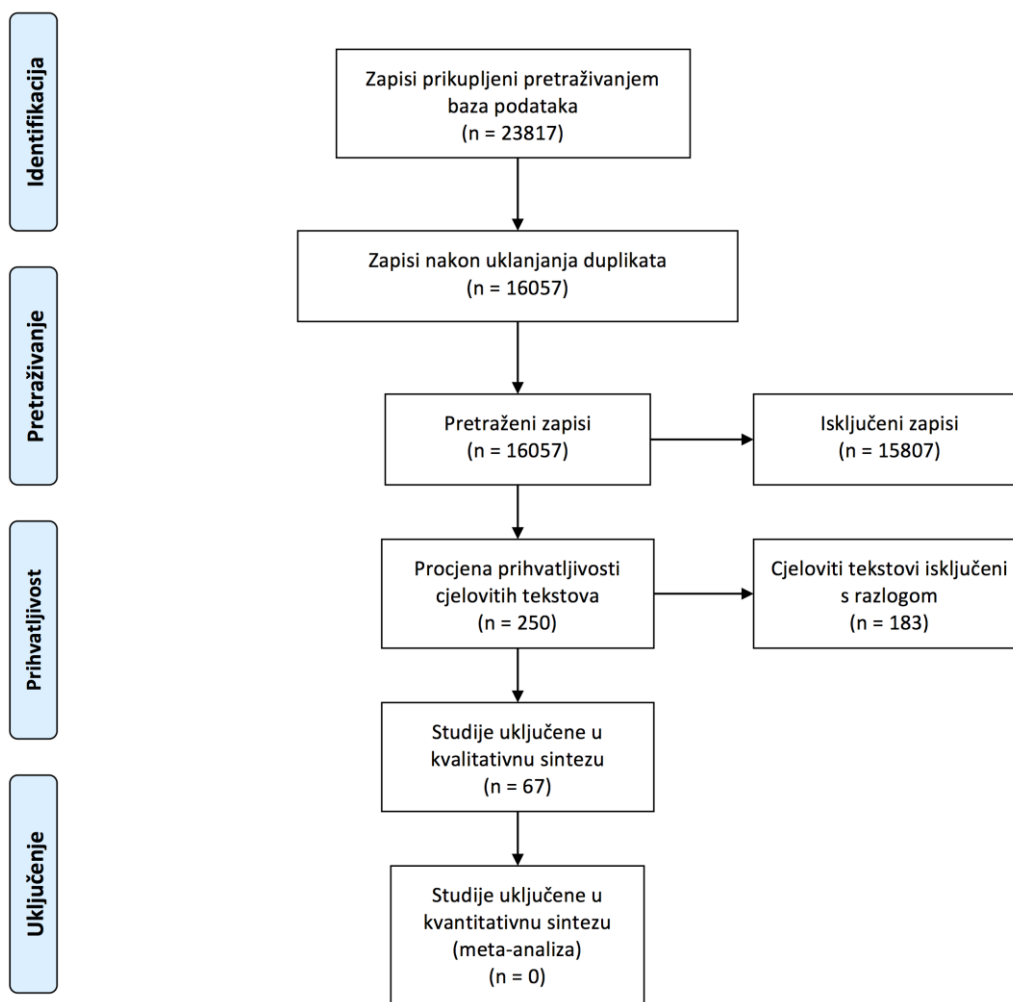
**Tablica 5.22. Nedostaci postojeće literature o boli kao simptomu u bolesnika liječenih kroničnom hemodijalizom**

<b>Nedostatak</b>	<b>Rješenje</b>
Malen uzorak	Da bi se izbjegla pristranost veličine uzorka, trebalo bi uključiti veći uzorak ispitanika
Heterogenost alata za procjenu boli	Korištenje provjerenih (validiranih) alata procjene boli kao što su npr. VAS i NRS
Neprikladni statistički postupci u analizi uzoraka epidemioloških studija	Korištenje odgovarajućih statističkih testova za određivanje neovisnih čimbenika rizika za razvoj boli
Niska kvaliteta studija	Pravilno izvješćivanje i korištenje metodoloških postupnika i kontrolnih popisa za različite vrste studija

### 5.3. Sustavni pregled literature o rizičnim čimbenicima povezanim sa različitim vrstama boli u hemodijaliznih bolesnika

Primjenom strategije pretraživanja (pododjeljak 4.4.1. u odjeljku Metode) po uklanjanju duplikata izdvojeno je 16.057 zapisa (Medline 8,907, Scopus 6.639, CINAHL 425, PsycINFO 86). Ukupno je bilo 250 potencijalno uključivih radova koji su prikupljeni za daljnje čitanje, pretpostavljajući da bi 71 studija mogla sadržavati bitne podatke. Uključeno je konačno 67 studija koje su ispunile preliminarne kriterije uključenja. Dijagram tijeka odabira studija (Slika 5.2) pregledno prikazuje postupak odabira studija.

Slika 5.2. Dijagram tijeka procesa odabira studija



### *5.3.1. Isključene studije*

Od ukupno 183 isključene studije, njih 179 isključeno je zbog nepostojanja analize čimbenika povezanih s boli u HD bolesnika. Preostale 4 studije isključene su zbog sljedećih razloga: autori su prikazali utjecaj varijable na bodovni skor tjelesnog statusa kao dijela alata za procjenu kvalitete života u subpopulaciji bubrežnih bolesnika (KDQOL-36), dok se bol kao takva ne spominje (401); drugi su izvijestili o povezanosti između pojedinih čimbenika i tereta tegoba, bez posebnog naglaska na bol (151); neki su kao uzorak uključili pedijatrijske bolesnike liječene HD (402), PD (403) ili transplantacijom.

### *5.3.2. Uključene studije*

Uključeno je ukupno 67 studija s 7.818 pacijenata. Studije su bile uzorkom male; medijan broja ispitanika bio je 63 (raspon: 5-591). Studije su bile grupirane prema različitim vrstama boli različitih lokalizacija i uzroka u sljedeće podskupine: generalizirana bol, bol kod kaniliranja KŽP, glavobolja, koštanomišićna bol, bol u udovima i bol kod primjene ESA.

Značajke uključenih studija prikazane su u Tablici 5.23. Ukupno je bilo 56 istraživanja opažajnog ustroja (84%). Preostalih 11 studija (16%) bile su intervencijske: 5 od njih randomizirana kontrolirana ispitivanja, dok je 6 studija analiziralo intervencije bez sudjelovanja kontrolne skupine ili jasno opisanog postupka randomizacije.



**Tablica 5.23. Karakteristike uključenih studija**

<b>N°</b>	<b>ID studije</b>	<b>Jezik</b>	<b>Istraženo bolno stanje</b>	<b>Okruženje</b>	<b>N</b>	<b>Dob (g)</b>	<b>Spol % muškara ca</b>	<b>Analizirane varijable</b>	<b>Ljestvi ca mje ren ja intenzit eta boli</b>	<b>Statistički test(ovi)</b>
1.	Aitken, 2013 (404)	engleski	Akutna bol kod kanulacije i kronična interdijalizna bol kao odvojeni entiteti	Škotska	449	60,5±0,72	56,6	Dob, spol, narodnost, trajanje postupka, mjesto AVF, tehnika punktiranja	VAS, BPI i MPQ	Studentov t- test, hi kvadrat test i Mann- Whitney U-test

2.	Alessandri, 2006 (405)	engleski	HDH ( <i>IHS 2004</i> <i>kriteriji</i> )  tijekom 2004, vrijeme pojave boli nije definirano	Italija	24	58±4  (raspon 41–75)	63	Peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP) i tvar P (SP)	Intenzit et i kvalitet a glavobo lje spomen uta u odjeljku Rezultat i, ali ne i u Metode	Studentov t- test
3.	Andre, 2002 (210)	engleski	Intradijalizne tegobe tijekom proteklih 6 mjeseci	Brazil	5	41±12	100	Mjesto i vrijeme HD liječenja	Nije naveden o	Duncanov i hi kvadrat test

4.	Antoniazzi, 2002 (406)	portugalski	Glavobolje isključivo vezane za HD postupak  ( <i>IHS 1988 kriteriji</i> ), vrijeme pojave boli nije navedeno	Brazil	50	60% raspon 20- 49  38% $\geq$ 50	56	Arterijska hipertenzija, hipotenzija, promjene tjelesne mase tijekom HD postupka	Nije naveden o	Nije navedeno
5.	Antoniazzi, 2003b (399)	engleski	Sve vrste glavobolje; HDH, ( <i>IHS 1988 kriteriji</i> ), vrijeme pojave boli nije navedeno	Brazil	132	Nije navedeno	Nije navedeno	Razina elektrolita, spol, dob, trajanje pojedinačnog HD postupka	Nije naveden o	Nije navedeno

6.	Bana, 1972 (407)	engleski	Sve vrste glavobolje tijekom HD; vrijeme pojave nije navedeno	SAD	44	38±19	73	Osnovna bubrežna bolest, stupanj arterijske hipertenzije, mjesto HD liječenja, tip dijalizatora, emocionalna uzrujanost, unos natrija, trajanje vremenskog intervala između postupaka	Opisne mjere intenziteta glavobolje	Nije navedeno
7.	Barakzoy, 2006 (154)	engleski	Bol u trenutku anketiranja	SAD	143	Nije navedeno za sve sudionike	37	Spol, dob, rasa, vrsta boli	SF-MPQ, VAS	Studentov <i>t-test</i>

8.	Barisic, 2007 (408)	engleski	Obostrana kronična bol koljena u HD bolesnika; vrijeme pojave nije navedeno	Hrvatska	38	52,6	37	Plazmatska razina beta-2- mikroglobulin a, CRP i urata	Nije naveden o	Studentov t- test, Mann- Whitney test, hi-kvadrat test
9.	Barisic, 2010 (409)	engleski	Bol ramena nakon HD postupka; vrijeme pojave nije navedeno	Hrvatska	54	54,75 ±14,5	80	Beta-2- mikroglobulin, CRP, urati, kalcij, fosfor i alkalna fosfataza	Nije naveden o	Studentov t- test, Mann- Whitney test, hi-kvadrat test

10.	Barrett, 1990 (410)	engleski	Somatske tegobe u HD bolesnika uključujući glavobolju, vrijeme pojave tegoba nije navedeno	Kanada	191 HD 147, CAP D 44	54±17	57 HD 61, CAPD 41	PTH, poremećaj razpoloženja, ALP, Ca, P	Percepcija intenziteta tegoba	Hi-kvadrat test, 2-skrojeni neupareni t- test, Pearsonova korelacija, multipla logistička regresija
11.	Binik,1982 (218)	engleski	Sve vrste boli tijekom i između HD postupaka, uključujući glavobolju <i>(vremenski okvir pojave nije naveden)</i>	Kanada	80 HD 53, Tx 27	Prosjek 45,3	61	Spol, status zaposlenja, bračno stanje, obrazovanje, kondicija, dob, IQ	MPQ	Pearsonova korelacija

12.	Bouattar, 2009 (379)	francuski	Sve vrste kronične boli ( <i>trajanje barem 3 mjeseca</i> )	Maroko	67	43,5±12,9	42	Dob, spol, vrijeme provedeno na HD, PTH	VDS	Studentov t-test, Mann-Whitney test, hi-kvadrat test, Fisherov točan-test, multivarijatna logistička regresija
13.	Braz, 2003 (411)	portugalski	Koštano-mišićne manifestacije u HD bolesnika ( <i>vrijeme pojave boli nije navedeno</i> )	Brazil	162	Prosjek 47,3	58	Spol, narodnost, korištenje kalcij karbonata i kalcitriola, dob, vrijeme trajanja pojedinačnog HD postupka	Nije mjereno	Hi-kvadrat test, Studentov t-test

14.	Brunner, 1990 (412)	engleski	Zglobna bol, sindrom karpalnog kanala (CTS), vrijeme pojave boli nije navedeno	UK	55	59	Nije navedeno	PAN AN69 membrana vs celulozna (uglavnom kuprofan)	Nije naveden o	Pearsonova korelacija, test zbroja ranga
15.	Brunet, 1996 (413)	engleski	Somatske tegobe uključujući glavobolju i krampe u odnosu na 5- satno ili 4-satno trajanje HD postupka  <i>(razdoblje od 2 tjedna za svaki pojedini režim)</i>	Francuska	38	59±2  raspon 28- 76	58	Dijabetes, spol, dob, tip dijalizne membrane, antihipertenziv ni agens	Nije neveden o	Wilcoxonov test, analiza varijance



16.	Calls, 2009 (414)	španjolski	Intradijalizna i kronična bol <i>(definicija kronične boli nije navedena)</i>	Španjolska	27	66,7+- 13,6	48	Ukupno vrijeme trajanja HD liječenja, SHPT, uzrok boli, primarna bubrežna bolest, komorbiditet	VAS, MPQ, PMI	Studentov t- test, Mann- Whitney U test, Spearmanov koeficijent korelacije
-----	----------------------	------------	---	------------	----	----------------	----	--	---------------------	--

17.	Caplin, 2011 (415)	engleski	Tegobe tijekom HD postupka, uključujući glavobolju, vrijeme pojave boli nije navedeno	UK	508	Medijan 64	54	Periferna vaskularna bolest	Nije naveden o	Hi-kvadrat test, Fisherov točan test, Studentov t- test, analiza varijance, Mann- Whitney U- test, Kruskal- Wallis, multivarijatna i redna logistička regresija
-----	-----------------------	----------	---	----	-----	---------------	----	-----------------------------------	----------------------	--

18.	Carreon, 2008 (380)	engleski	Koštana i zglobna bol tijekom posljednjih 7 dana	SAD	75	59 ± 14	67	Spol, dob, rasa, komorbiditet, Hb, albumin, P, Ca, PTH, Kt/V	DSI, 5- stupanj ska Likerto va ljestvica	Wilcoxon test zbroja ranga, hi-kvadrat test, Spearmanov koeficijent korelacije, Wilcoxonov test zbroja ranga, Bonferroni korekcija
19.	Castro, 2010 (416)	engleski	Bol kod kaniliranja AVF, vrijeme pojave nije navedeno	Brazil	16	57 ± 14	50	Tehnika kaniliranja AVF	VAS	Upareni Studentov t- test

20.	Chattopadhyay, 1987 (417)	engleski	Sindrom dugotrajne boli ramena u HD <i>(vremenski okvir pojave i trajanja boli nije naveden)</i>	UK	15	Medijan 45 (raspon 31-59)	73	PTH, Ca, beta-2-mikroglobulin, amiloid	Nije mjereno	Hi kvadrat test sa Yatesovom modifikacijom, Spearmanova korelacija ranga, linearna regresija
21.	Chow, 2011 (418)	engleski	Bol kod kaniliranja AVF, vrijeme pojave boli nije navedeno	Australija	69	Nije navedeno	70	Tehnike kaniliranja AVF	Wong–Baker ljestvica boli	Wong–Baker ljestvica, Studentov t-test, hi-kvadrat test, Fisherov točan test

22.	Cristofolini, 2008 (419)	engleski	Kronična križobolja  <i>(trajanje boli preko 3 mjeseca)</i>	Brazil	205	51,9±14,8	51	Manjak ravnoteže, mišićne snage, arterijska hipertenzija, koštana bolest, cerebrovaskula rna bolest, spol, dob, komorbiditet, tip KŽP, pušenje, BMI, Hb, albumin, ALP, P, PTH	Nije naveden o	Hi-kvadrat test, Fisherov točni test, Studentov st- test, Mann- Whitney test, omjer izgleda, analiza multiple logističke regresije, univarijatna analiza
23.	Cunha, 2009 (420)	portugalski	Tjelesna bol  (dio SF-36 upitnika), vrijeme pojave nije navedeno	Brazil	16	53,56±14, 18  26-70 raspon	63	Dob, BMI, vrijeme na HD	Nije naveden o	Mann-Whitney test

24.	Davison, 2003 (4)	engleski	Kronična bol svih vrsta ( <i>trajanja barem 3 mjeseca</i> )	Kanada	205	60±16,9	58	Vrijeme liječenja HD, dob, spol, depresija, Ca, P, ALP, PTH, narodnost, bračno stanje, osnovna bubrežna bolest (uzrok KBB), komorbiditet, vrijeme trajanja HD postupka	BPI, MPQ	Univarijatna analiza, 2- <i>t</i> - test neovisnog uzorka, jednostavna i multivarijatna analiza regresije
-----	----------------------	----------	---	--------	-----	---------	----	--	-------------	--

25.	Davison, 2005 (421)	engleski	Sve vrste kronične boli ( <i>trajanja barem 3 mjeseca</i> )	Kanada	205	60±16,9	58	Ukupno trajanje HD liječenja, dob, spol, depresija	BPI	Studentov t- test, hi-kvadrat test, analiza univariatna i multivarijatna logistička regresija
26.	Davison, 2010 (12)	engleski	Teret tegoba HD bolesnika uključujući bol  ( <i>vremenski okvir pojavei trajanja tegoba nije naveden</i> )	Kanada	591	61,3±16,3	9,3	Dob, spol, rasa, uzrok KBB, trajanje HD liječenja, Kt/V, albumin, Hb, Ca, P	mESAS (VAS)	Analiza regresije, univarijatna i multivarijatna regresija

27.	de Jesus, 2009 (422)	engleski	Sve vrste glavobolje; HDH  (IHS 2004 kriteriji), vrijeme pojave boli nije navedeno	Brazil	177	46,22±14, 3;	59	Arterijska hipertenzija, gubitak tjelesne mase tijekom HD postupka	VAS	Nije navedeno
28.	del Mar Pastor, 2010 (423)	španjolski	Procjena boli prije, za vrijeme i nakon dijalize	Španjolska	35	Nije navedeno	Nije navedeno	Dob, spol, ukupno trajanje HD liječenja, položaj tijela tijekom HD postupka, tjelesni umor	VAS	Studentov t- test



29.	Dumler, 1992 (165)	engleski	Indradijalizne komplikacije uključujući glavobolju, vrijeme pojave nije navedeno	SAD	56	51,1±2,9 (raspon 19-67)	61	Režim HD liječenja	Nije navedeno	Usporedba tijekom različitih vremenskih intervala praćenja, analiza varijance za ponovljena mjerenja
30.	Duric, 2007 (424)	srpski	Sve vrste glavobolje, HDH <i>(IHS 2004 kriteriji)</i>	Srbija	143	20-86	65	Spol, dob, trajanje HD liječenja, uzrok KBB, Hb, ureja, kreatinin, Na, K, vrijednost arterijskog tlaka (BP)	VAS	Nije navedeno

31.	El Harraqui, 2014 (425)	francuski	Kronična bol ( <i>trajanje barem 3 mjeseca</i> )	Maroko	66	55,3±13,3	45	Dob, Charlsonov skor, interdijalizno dobivanje na tjelesnoj masi, broj tjednih HD postupaka	VSS, VAS, VDS	Hi-kvadrat test, Studentov t-test, univarijatna i multivarijatna analiza regresije
32.	Elsurer, 2013 (426)	engleski	Kronična koštana bol ( <i>trajanja barem 3 mjeseca</i> )	Turska	95	53,9±14,3 (raspon 20–82)	52	iPTH, P, ALP	VAS	Studentov t-test, hi-kvadrat test, univarijatna i multivarijatna analiza logističke regresije

33.	Er, 2013 (427)	engleski	Bol u HD bolesnika  <i>instantna (unutar 24h), akutna (više od 3 dana) i kronična (više od 3 mjeseca)</i>	Turska	95	51,5  (raspon 22-78)	Nije nevedeno	Dob, BMI, trajanje HD, postojanje DM	MPQ	Hi-kvadrat test, Studentov t-test
34.	Figueiredo, 2008 (428)	engleski	Bol kod kaniliranja AVF tijekom 3 različita HD postupka	Brazil	47	57,3±14	38	Tehnika kaniliranja	VAS	Deskriptivna analiza, Studentov t-test
35.	Frenken, 1991 (429)	engleski	Bol nakon potkožne primjene ESA	Nizozemska	32	Nije navedeno	Nije navedeno	Različiti ESA pripravci	VDS	Nije navedeno

36.	Gamondi, 2013 (430)	engleski	Bol tijekom posljednja 4 tjedna	Švicarska	123	36–90	61	Astenija, umor, poremećaj spavanja, zaduha, inapetencija, mučnina i povraćanje, anksioznost, Kt/V, feritin, spol, prihvatanje dijalize	VAS, BPI	Kolmogorov- Smirnov test jednog uzorka, hi-kvadrat test, Fisherov točan test, Spearmanova univarijatna korelacija, multipla linearna regresija
37.	Goksan, 2004 (431)	engleski	Svi bolesnici sa HDH  <i>(IHS 1988 i 2003 kriteriji)</i>	Turska	63	44±10	52	Spol, dob, BP, tip dijalizatora, ureja	Deskrip tivna ljestvica intenzit eta glavobo lje	Hi kvadrat test, analiza varijance (ANOVA), Mann– Whitney U-test

38.	Goksel, 2006 (432)	engleski	Sve vrste glavobolje tijekom HD postupka i nakon 72 sata  <i>(IHS 2004 kriteriji)</i>	Turska	250	44,9±16,9 (raspon 15-75)	42	Uzrok TZB, ureja, tjelesna masa, BP, Mg, Na	VAS	Studentov t-test, hi-kvadrat test, univarijatna i multivarijatna analiza
39.	Golan, 2009 (433)	engleski	Kronična bol  <i>(trajanje barem 3 mjeseca)</i>	Izrael	100	64,5	45	Ca, PTH, kalcitriol dijabetička retinopatija, spol, način primjene ESA	BPI	Hi kvadrat test, Fisherov test, Studentov t-test, logistička regresija
40.	Hardouin, 1988 (434)	engleski	Zglobna bol, vrijeme pojave nije navedeno	Francuska	8	52	50	Dijalizna membrana (kuprofan vs PAN)	Indeks težine zglobne boli	Nije navedeno

41.	Harris, 2012 (435)	engleski	Intradijalizna (isključujući bol kod kaniliranja) i interdijalizna bol ('nedijalizni dani') <i>tijekom prethodnog mjeseca</i>	SAD	128	57,3+-13,8 (raspon 24-86)	60,2	Spol, Kt/V, Hb, albumin, prisutnost DM	MMPQ	Mantel-Haenszel hi-kvadrat test, Pearson ili Spearmanov koeficijent, Cox analiza regresije
42.	Hartig, 2009 (436)	engleski	Bol kod kanulacije, <i>vrijeme pojave nije nevedeno</i>	Australija	16	Nije nevedeno	Nije navedeno	Tehnike kanulacije	Nije navedeno	Deskriptivna statistika
43.	He, 2006 (437)	engleski	Tjelesna bol ( <i>kao kategorija SF-36</i> ), <i>vrijeme pojave nije navedeno</i>	Kina	16	67,3 ± 5,7	56	Režim HD liječenja ( <i>kratka svakodnevna vs konvencionalna</i> )	Nije navedeno	Studentov upareni <i>t</i> -test, jednosmjerna analiza varijance

44.	Heidenheim 2003 (438)	engleski	Glavobolja, mišićni grčevi, vrijeme pojave nije navedeno	Kanada	23	Nije navedeno	Nije navedeno	Režim HD liječenja	Nije naveden o	Nije navedeno
45.	Hsu, 2014 (439)	engleski	Kronična koštanomišićna bol ( <i>VAS skor &gt; trajanja više od 3 mjeseca</i> )	Tajvan	456	63,3 ± 14,1	42,5	Spol, BMI, Hb, SBP, hiperuricemija , DM, Ca x P	VAS	Kolmogorov- Smirnov test, Studentov t- test, Mann- Whitney U test, hi-kvadrat test, binarna logistička regresija, stupnjevana multivarijatna i univarijatna analiza regresije

46.	Iacono, 2004 (440)	engleski	Kronična bol HD bolesnika liječenih u centru, vrijeme pojave nije navedeno	SAD	45	53	Nije navedeno	Dob, spol, rasa, depresija	5-stupanjska Likertova ljestvica	Spearmanov koeficijent korelacije ranga
47.	Kim, 2012 (441)	engleski	Bol tijekom kaniliranja	Koreja	32	62,4	62,5	Tehnike kaniliranja	VAS	Analiza varijance ponovljenih mjerenja, generalizirana jednadžba procjene, Studentov t-test



48.	Kimmel, 2003 (148)	engleski	Tegobe HD bolesnika, uljučujući bol ( <i>vremenski okvir trajanja boli nije naveden</i> )	SAD	165	60,9	52	Dob, spol, narodnost, klinički parametri, vrijeme započimanja HD liječenja, albumin, Hb, Kt/V	Nije naveden o	Bivarijatna i multivarijatna analiza, neupareni t- test i hi- kvadrat analiza, Pearsonov koeficijent korelacije, t- tests za neovisne uzorke, jednosmjerna analiza varijance i hi- kvadrat test, analiza linearne regresije
-----	-----------------------	----------	--	-----	-----	------	----	---	----------------------	--

49.	Konishiike, 1996 (442)	engleski	Trenutna bol ramena u bolesnika dugo vremena liječenih HD  <i>(vremensko razdoblje nije navedeno)</i>	Japan	166	58,4  (raspon 35-78)	57	Dob, beta-2- mikroglobulin, PTH	Nije naveden o	Nije navedeno
50.	MacRae, 2012 (443)	engleski	Bol kaniliranja AVF	Kanada	140	68,5	70	Tehnike kaniliranja	VAS	Wilcoxon test zbroja ranga, hi-kvadrat, test, Fisherov točan test

51.	Malaki, 2012 (444)	engleski	Bol noge koja se pojavljuje barem tri do četiri puta tjedno, trajanja barem nekoliko tjedana	Iran	26	35,7 ± 21,9	23	Nesanica, bubrežna osteodistrofija, Kt/V, trajanje postupka, Hb, P, iCa, Fe, feritin	Nije navedeno	Neovisni t-test
52.	Milinkovic, 2009 (445)	engleski	Svi tipovi glavobolje uključujući HDH <i>(IHS 2004 kriteriji)</i>	Srbija	318	55,19 ± 15,5	63	Spol, faza i ukupno trajanje HD postupka, glukoza, P, albumin, Ca, sistolički krvni tlak	VAS	Hi-kvadrat test, parametrijski t-test, Mann-Whitney test za neparametrijske varijable
53.	Montero, 2004 (446)	English	Bol mjerena odmah po kaniliranju AVF	Španjolska	48	54,8 ± 18 raspon 18-82 godine	Nije navedeno	Položaj oštrice igle	VAS, VDS	Wilcoxonov test, Spearman test korelacije, Studentov t-test

54.	Nikic, 2008 (447)	srpski	Sve vrste glavobolje, uključujući HDH  <i>(IHS 2004 kriteriji)</i>	Srbija	126	58  (raspon 20-79)	62	Dob, spol, BMI, trajanje HD postupka, uzroci TZB, arterijski krvni tlak, Hb, ureja, kreatinin, glukoza, MCHC, ukupni proteini, Na, K	VAS	Studentov t-test, hi kvadrat test
55.	Paparella, 2013 (448)	talijanski	Kronična zglobna bol, vrijeme pojave nije navedeno	UK	25	72 ± 10	4	Feritin	VAS	Upareni Studentov t-test

56.	Pueyo, 2011 (449)	španjolski	Bol tijekom punkcije krvožilnog pristupa	Španjolska	35	Nije navedeno	Nije navedeno	Tehnika kaniliranja	VAS	Studentov t-test, hi kvadrat test, Fisherov točni test, Kaplan-Meier analiza preživljenja
57.	Ramos, 1997 (450)	španjolski	Bol koja se javlja 15 minuta nakon primjene ESA	Španjolska	347	54,7 (19-79 raspon)	53,3	Preparat i formulacija ESA	VAS, VeAS	Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney U-test
58.	Reyes del Paso, 2011 (451)	engleski	Trenutna bol rebra i koljena 15 min nakon početka i 30 minuta prije kraja HD postupka	Španjolska	14	43±9,9 (raspon 23-55)	64	BP	Nije navedeno	Studentov t-test, Pearsonova korelacija

59.	Rodriguez Calero, 2006 (382)	španjolski	Trenutna intradijalizna bol	Španjolska	38	65±14,8	47	Komorbiditet, Hb, Hct, iPTH, albumin, Kt/V, uzrok boli, dob, spol	VAS, MPQ, PMI	Kolmogorov-Smirnov, Studentov t-test, Mann-Whitney U test, Spearman koeficijent korelacije
60.	Rodriguez Calero, 2007 (452)	španjolski	Kronična bol svih vrsta ( <i>definicija kronične boli nije navedena</i> )	Španjolska	32	66,7±13.6	53	iPTH, vrijeme provedeno na HD	VAS, MPQ, PMI, BPI	Nije navedeno

61.	Rodriguez Calero 2009 (453)	španjolski	Bol tijekom HD postupka i kronična bol	Španjolska	27	66,7±13,6	48	Trajanje HD postupka, SHPT	MPQ, VAS, PMI, BPI	Kolmogorov-Smirnov test, Studentov t-test, U test, Mann-Whitney test, Spearmanova korelacija
62.	Shayamsunder, 2005 (454)	engleski	Bol u HD bolesnika, uključujuću bol kod kaniliranja AVF  <i>(bez detalja o tipu kaniliranja ili razdoblju pojave boli)</i>	SAD	156	Nije navedeno	Nije navedeno	Parametri kvalitete života (depresivne tegobe, teret bolesti, društvena potpora, zadovoljstvo životom), kvaliteta spavanja	MPQ, BPI	Nije navedeno

63.	St Peter, 1998 (455)	engleski	Bol po primjeni ESA u HD bolesnika tijekom prvog postupka u tjednu	SAD	28	58,8  (raspon 31-80)	68	Spol, rasa, dob, trenutna i idealna tjelesna masa, ukupno trajanje HD liječenja, doza ESA	VAS, VDS	Wilcoxonov test potpisanog ranga, McNemarov test, dvostruko skrojen Fisherov točni test, Pearsonov hi kvadrat test, Mann-Whitney test
64.	Tander, 2008 (456)	turski	Bol u HD bolesnika, vrijeme pojave nije navedeno	Turska	110 52 (bole snici ) 58 (kont rola)	48,63±14, 6 (bolesnici) 48,48±5,4 8 (kontrola)	43	Stavke SF-36	VAS	Mann- Whitneyjev U test, hi-kvadrat test, Spearman test, Pearsonov test korelacije



65.	Teruel, 1997 (457)	španjolski	Bol po primjeni ESA na kraju HD postupka	Španjolska	21	Nije navedeno	Nije navedeno	Mjesto primjene, tip preparata	VAS, VDS	Friedmanov test sa Bonferronijevom korekcijom za višetruku usporedbu
66.	Vergne, 2002 (458)  (interventio n, unpublishe d)	francuski	Bol pri punktiranju AV pristupa („rope- ladder” tehnika), <i>vrijeme pojave nije nevedeno</i>	Francuska	66	66,8±13,1	73	Dob, spol, DM, priroda i položaj krvožilnog pristupa, povijest kirurske korekcije pristupa	VAS	Test analize varijance (ANOVA), hi- kvadrat test, Fisherov točni test

67.	Yamamoto, 2009 (459)	engleski	Povezanost depresivnih tegoba i tjelesne boli tijekom jednomjesečnog razdoblja	Japan	531	57,9	61,4	Dob, spol, trajanje KBB, komorbiditet	6-stupanjska Likertova ljestvica	Logistička regresija
-----	----------------------	----------	--	-------	-----	------	------	---------------------------------------	----------------------------------	----------------------

Kratice: ALP = alkalna fosfataza, ANOVA = analiza varijance, engl. *analysis of variance*, AVF = arteriovenska fistula, BP = engl. *blood pressure*, BPI = engl. *Brief Pain Inventory*, CGRP = peptid vezan za kalcitoninski gen (engl. *calcitonin gene-related peptide*), CRP = engl. *C-reactive protein*, CTS = engl. *Carpal tunnel syndrome*, d = dan(i), DM = dijabetes melitus, h = engl. *hour(s)*, ESA= pripravak za stimulaciju eritropoeze (engl. *erythropoiesis stimulating agent*), TZB = terminalno zatajenje bubrežne funkcije, HD = hemodijaliza, HDH = glavobolja vezana za hemodijalizu liječenje, ID = identifikacija, IHS = engl. *International Headache Society*, mESAS = engl. *Modified Edmonton Symptom Assessment Scale*, N = engl. *number*, PAN = engl. *polyacrylonitrile*, PMI = engl. *Pain Management Index*, PTH = engl. *parathyroid hormone*, SF-36 = engl. *Short Form-36*, MPQ = engl. *McGill Pain Questionnaire*, SHPT = sekundarni hiperparatiroidizam, UK = engl. *United Kingdom*, SAD = Sjedinjene Američke Države, SBP = engl. *systolic blood pressure*, VAS = engl. *Visual Analogue Scale*, VDS = engl. *Verbal Descriptive Scale*, VeAS = engl. *Verbal Analogue Scale*, VRS = engl. *Verbal Rating Scale*, VSS = engl. *Vital Signs Stable*

Uključene studije objavljene su u razdoblju između 1972. i 2014. godine, s ukupno 48 istraživanja objavljenih na engleskom i 8 na španjolskom jeziku (382, 404-410). Ostale su objavljene na francuskom (379, 411, 412), talijanskom (413), portugalskom (414-416), srpskom (417, 418), hrvatskom (419, 420) i turskom jeziku (421) (Tablica 5.23.).

U Europi je provedeno 50 studija (382, 404-410, 412, 413, 417-437) i 17 u Sjevernoj Americi (4, 12, 148, 154, 165, 218, 380, 425, 438-446) (Tablica 5.2.), dok su preostale studije provedene u Južnoj Americi (210, 399, 414, 447-449), Aziji (450-456), Africi (379, 411, 457) i Australiji (458, 459). Raspon dobi bio je 18 (428) do 90 (432) godina. Udio muškaraca varirao je od 4% (413) do 100% (210).

Ljestvice za procjenu boli uglavnom su bile vizualna analogna ljestvica (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) u 30 studija i verbalna opisna ljestvica (engl. *Verbal Descriptive Scale*, VDS) u 6 studija, nakon čega slijedi McGillov upitnik o boli (engl. *McGill Pain Questionnaire*, MPQ) u 11, kratki pregled boli (engl. *Brief Pain Inventory*, BPI) u 8, indeks liječenja boli (engl. *Pain Management Index*, PMI) u 4, 5- ili 6-komponentna Likertova skala u 3, te Wong-Bakerova ljestvica u 1 studiji. Ukupno 20 studija nije mjerilo intenzitet boli, dok su neki su istraživači koristili nekoliko alata.

Statističke metode korištene u analizi odnosa brojnih čimbenika i HD boli bile su: Studentov t-test, Mann-Whitney U test, hi-kvadrat test, Fisherov test, Spearmanov test korelacije, analiza varijance (ANOVA), Kolmogorov-Smirnov test, Wilcoxon test, Cox regresijska analiza i Duncan test. Ukupno 15 studija (22%) koristilo je logističku analizu regresije, jednostavnu ili multivarijantnu, kao provjeren statistički test za istraživanje nezavisnih čimbenika (4, 12, 68, 148, 379, 411, 426, 429, 432, 434, 439, 440, 448, 450, 453, 455, 460). Dok 11 studija uopće nije navelo statističke alate korištene u analizi podataka (Tablica 5.23.).

### 5.3.3. Čimbenici rizika povezani s generaliziranom boli

Ukupno su pronađene 23 studije s 2.947 bolesnika koje su analizirale povezanost različitih čimbenika s generaliziranom HD boli (4, 12, 148, 154, 218, 379, 382, 405, 406, 409-411, 416, 421, 430, 432, 440, 441, 444, 445, 450, 455, 456). Varijable korištene u analizi moguće povezanosti bile su: dob, spol, indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI), rasna i/ili etnička pripadnost, obrazovanje, status zaposlenja, bračni status, uzrok TZB (tj. osnovna

bubrežna bolest), ukupno trajanje HD liječenja, komorbiditet, laboratorijske vrijednosti paratiroidnog hormona (PTH) i drugih laboratorijskih pokazatelja poremećaja metabolizma minerala i kosti te tjedni raspored HD liječenja.

#### Dob

Petnaest studija analiziralo je povezanost dobi s generaliziranom HD boli (4, 12, 148, 154, 379, 382, 405, 406, 409, 411, 416, 430, 440, 441, 444). Dvanaest njih pokazalo je da dob nije prediktor učestalosti ni intenziteta (4, 12, 148, 154, 379, 382, 405, 406, 411, 416, 430, 440, 444). Jedna je studija pokazala povezanost starije dobi i intenziteta kronične boli (379), dok su preostala 3 istraživanja istaknula povezanost dobi i generalizirane boli (382, 384, 441). Suprotno studiji koja je prikazala veću učestalost i intenzitet boli kod mlađih bolesnika (441), 2 studije su istaknule kako je starenje populacije značajno povezano sa pojavom opće HD boli (409, 411).

#### Spol

Ukupno 15 studija analiziralo je spolnu distribuciju u kontekstu generalizirane HD boli (4, 12, 148, 154, 218, 379, 382, 405, 406, 432, 440, 441, 444, 450, 455). Trinaest istraživanja nije pronašlo statistički značajnu razliku u ocjeni trenutne boli između žena i muškaraca (4, 12, 148, 154, 379, 382, 405, 406, 432, 440, 441, 444, 450). Jedna studija izvijestila kako se žene češće tuže na bol (218), dok je druga pokazala kako je manje izgledno da će muškarci razviti tešku tjelesnu bol (455).

#### Rasna i/ili etnička pripadnost

Pet studija analiziralo je povezanost rasne pripadnosti i generalizirane boli u HD bolesnika (4, 12, 148, 154, 444). Tek u jednoj od njih etnička pripadnost opisana je kao prediktor intenziteta boli. Naime, bijelci su se tužili na bol većeg intenziteta od ne-bijelaca (4).

## Uzrok i vrsta boli

Dvije su studije analizirale utjecaj vrste (nociceptivna ili neuropatska) i uzroka boli na intenzitet boli (4, 154). Nije bilo značajne razlike u procjeni intenziteta trenutne boli obzirom na vrstu (154) ili uzrok boli (4).

## Ukupno trajanje HD liječenja

Dvanaest studija analiziralo je utjecaj ukupnog trajanja HD liječenja na generaliziranu bol (12, 148, 218, 379, 405, 406, 409, 410, 416, 430, 440, 450). Šest studija nije pokazalo značajnu povezanost intradijalizne boli i trajanja HD liječenja (12, 148, 406, 416, 430, 440), dok su 4 studije pokazale kako je trajanje liječenja bilo značajno povezano s intenzitetom boli (405, 409, 410, 450). Dok je jedna studija prikazala manju učestalost i intenzitet kod ranijeg početka HD liječenja (218), druga je naglasila povezanost dužeg trajanja HD liječenja i većeg intenziteta kronične HD boli (379).

## Indeks tjelesne mase

Dvije su studije istraživale BMI, ali niti jedna od njih nije pronašla značajnu povezanost generalizirane boli i BMI (416, 430).

## Bračno stanje

Tri su studije istražile eventualnu povezanost bračnog stanja i opće HD boli (4, 218, 441). Bračno stanje je bilo značajno povezano s različitim iskustvima i učestalošću boli u samo jednom istraživanju (441), dok druga studija nije pronašla razlike (4). Nezaposleni bolesnici žalili su se na više boli (218).

## Komorbiditet

Šest studija istražilo je utjecaj različitih komorbiditeta na generaliziranu bol (4, 382, 405, 430, 450, 455). Dvije od njih nisu pronašle značajnu povezanost (382, 405), dok su arterijsku hipertenziju preostale četiri studije proglasile predskazateljem intenziteta boli (4, 430, 450, 455).

Bolesnici s šećernom bolešću rjeđe su osjećali bol (430). Prisutnost dijabetičke retinopatije i neuropatije značajno se razlikovala u bolesnika sa kroničnom boli u odnosu na ostale bolesnike (450).

Utjecaj depresije na generaliziranu bol analizirale su 4 skupine istraživača, od kojih je jedna opisala izglednije pojavljivanje teške tjelesne boli u bolesnika sa depresivnim tegobama po principu ovisnosti o dozi (455). Jedna je studija prikazala veću prevalenciju depresije kod bolesnika s umjerenom ili teškom kroničnom boli (440), dok druga nije pronašla značajnu povezanost (444).

## Biomarkeri koštane pregradnje i drugi pridruženi biokemijski parametri

Pet studija istražilo je odnos biokemijskih čimbenika koštane pregradnje i generalizirane HD boli. Neki istraživači su pokazali da razina PTH nije povezana s intenzitetom kronične HD boli (379). Također se pokazalo da razine kalcija, fosfora i alkalne fosfataze nisu bile značajno povezane s koštanom boli (4). Druge su studije pokazale da se serumske razine tzv. intaktnog PTH (engl. *intact parathyroid hormone*, iPTH), kalcija i kalcitriola (ali ne 25-hidroksivitamin D3) značajno razlikuju među bolesnicima koji su osjećali kroničnu bol i onih koji nisu. Veće razine serumskog kalcija i iPTH iznad 250 pg/mL bile su neovisno povezane s većim intenzitetom kronične boli (409, 410).

## Ostale analize

Lošije opće stanje zdravlja značajno je povezano s generaliziranom HD boli (218). Doživljaj ukupne i subjektivne kvalitete spavanja, učinkovitost spavanja, poremećaji spavanja i disfunkcija dnevnog spavanja bili su snažno povezani s percepcijom i intenzitetom boli (445).

Jedna je studija pokazala veću učestalost boli među visokoobrazovanim i nezaposlenim ispitanicima (218). Režim svakodnevnih kraćih HD postupaka rezultirao je značajno manjom tjelesnom boli u usporedbi s uobičajenim intermitentnim HD režimom (456). Nije bilo značajne povezanosti učestalosti boli i pojedinih uzroka TZB (12).

Nije bilo značajne korelacije između učestalosti boli i tjelesnog napora za vrijeme HD postupka (406). Interdijalitičko dobivanje na tjelesnoj masi i tjedni broj HD postupaka bili su značajno povezani s učestalošću generalizirane HD boli (411).

Veza između vrijednosti različitih biokemijskih parametara (hemoglobina, hematokrita, iPTH, serumskog albumina, mjere učinkovitosti HD liječenja tj. Kt/V (K - dijalizatorsko odstranjivanje ureje, vrijeme t - dijalize, V - volumen distribucije uree) ili ljestvica za procjenu intenziteta boli sa generaliziranom boli i njenim uzrocima nije pronađena (382). Nije bilo značajne povezanosti razine Kt/V, hemoglobina i albumina sa bilo kojim od ostalih obilježja boli.

Zadovoljstvo životom, kao i percepcija tereta bolesti, pokazali su pozitivnu povezanost s učestalošću boli. Pušenje i vrsta KŽP nisu se razlikovali u dvjema promatranim skupinama (441). Jedna je studija pokazala značajnu korelaciju između boli i iscrpljenosti, poremećaja spavanja, zaduhe, gubitka apetita, mučnine i/ili povraćanja te anksioznosti. Vrijednosti Kt/V i feritina nisu pokazale povezanost s boli tijekom posljednja 4 tjedna. Međutim, posljednji izmjereni Kt/V bio je povezan s boli tijekom anketiranja (432). Naposljetku, nije pronađena povezanost prevalencije boli i biokemijskih parametara (Kt/V, albumin, hemoglobin) (12).

#### *5.3.4. Čimbenici rizika povezani s boli vezanom uz krvožilni pristup*

Dvanaest studija s 1152 bolesnika analiziralo je čimbenike rizika povezane s boli kod kaniliranja AV fistule (407, 412, 413, 422, 428, 443, 445, 450, 454, 458, 459, 461).

Dob

Tri su studije analizirale povezanost dobi i boli vezane za KŽP. Nije bilo značajne dobne razlike u pogledu boli prilikom kaniliranja (412, 422, 450).

## Spol

Dvije studije nisu pokazale značajnu razliku u procjeni akutne boli u odnosu na spol (412, 422).

## Rasa i/ili nacionalnost

Nije bilo značajnih rasnih ili nacionalnih razlika među bolesnicima s obzirom na bol kod kaniliranja AVF (422, 450).

## Položaj arteriovenske fistule (AVF)

Jedna je studija izvijestila kako je punktiranje brahiobazilične AVF bilo povezano s većom učestalošću intenzivne boli u usporedbi s kaniliranjem brachiocefalične ili radiocefalične AVF (422). Druga skupina autora prikazala je nepostojanje korelacije boli sa mjestom kaniliranja (412).

## Tehnika kaniliranja

Osam studija analiziralo je povezanost tehnike kaniliranja i boli vezane uz KŽP. Tri su studije prikazale smanjenje punkcijske boli kod korištenja „buttonhole” tehnike (407, 454, 459). Druge dvije nisu opisale razliku u prevalenciji boli kod korištenja „rope ladder” tehnike u usporedbi s „buttonhole” metodom (422, 443). Najveća bol zabilježena je kod punktiranja AVF iglom sa oštricom okrenutom prema gore (428). Jedna studija opisala je popuštanje bolnosti kod korištenja tupe igle i „buttonhole” tehnike (461), dok drugi autor opisuje istu metodu kao manje bolnu (458).

## Trajanje hemodijaliznog liječenja

Nisu zabilježene značajne razlike ukupnog trajanja HD liječenja u kontekstu boli kod punktiranja KŽP (450).



## Komorbiditet

Nije bilo značajne razlike kod dijabetičnih i ne-dijabetičnih bolesnika po pitanju boli vezane za KŽP (412).

## Ostale analize

Jedna studija nije pronašla značajne razlike u vrijednostima laboratorijskih parametara obzirom na bol kod kaniliranja AVF (450), dok je druga opisala više vrijednosti feritina u simptomatskih bolesnika (413). Određene sastavnice procjene kvalitete života, uključujući skor procjene depresivnog raspoloženja (462), teret bolesti, društvena podrška i zadovoljstvo životom, nisu bili povezani s boli kod uvođenja igle (445).

### *5.3.5. Čimbenici rizika povezani s glavoboljom*

Pronađeno je 16 studija s ukupno 1.599 sudionika. Analizirani su čimbenici rizika povezani sa svim vrstama glavobolje u HD bolesnika (165, 210, 218, 399, 414, 417, 418, 423, 424, 433, 434, 436, 438, 439, 442, 449). Šest studija analiziralo je čimbenike povezane s glavoboljom kao dijelom sveukupnog tereta tegoba u HD pacijenata (165, 218, 424, 426, 439, 442), kao i još 6 studija koje su se odnosile na različite vrste glavobolja, uključujući glavobolju povezanu s hemodijalizom (HDH) (417, 418, 433, 434, 436, 449). Povezanost između glavobolje tijekom HD i raznih čimbenika rizika je opisana čak i prije nego što su uvedeni dijagnostički kriteriji Međunarodnog društva za glavobolju (IHS) (438). IHS je 1988. uveo sustav za klasifikaciju glavobolje koji je ubrzo postao dijagnostički standard (463), tvrdeći da HDH mora započeti tijekom HD i završiti unutar 24 sata. IHS je 2004. godine revidirao kriterije HDH-a i opisao je ovo stanje kao glavobolju koja počinje tijekom HD postupka i povlači se unutar 72 sata po završetku HD postupka (464).

## Dob

Četiri su studije istražile povezanost dobi sa HDH. Nije bilo statistički značajnih razlika između bolesnika s glavoboljom i onih bez obzirom na dob (417, 418), niti između skupine

bolesnika u kojih se HDH uglavnom pojavljivala tijekom postupka i skupine u kojoj se bol javljala između postupaka (399). Prema jednoj skupini autora, uvođenje 5-satnog HD liječenja u skupini starijih bolesnika dovelo je do povećanja učestalosti svih vrsta HD glavobolja (424).

## Spol

Šest studija analiziralo je povezanost spola i glavobolje u HD bolesnika (218, 399, 417, 418, 433, 436). Tri su studije ukazale na nepostojanje razlike između skupine bolesnika s glavoboljom i bez nje obzirom na spol (399, 417, 418), dok su 2 istraživanja definirale ženski spol kao najdosljedniju varijablu u predviđanju pojave glavobolje (218, 433). Jedno istraživanje izvijestilo je kako se HDH češće javlja u muškaraca (433).

## Indeks tjelesne mase

Nije bilo statistički značajne razlike u BMI među bolesnicima s glavoboljom ili bez nje (418).

## Trajanje pojedinačnog HD postupka

Pet je studija analiziralo povezanost glavobolje i trajanja pojedinačnog HD postupka (399, 417, 418, 424, 433, 438). Tri od njih pokazale su kako nema razlike u učestalosti boli između postupaka kao i unutar pojedinačnog HD postupka glede trajanja liječenja (399, 417, 418). Jedna je studija utvrdila izravnu povezanost glavobolje i trajanja HD postupka te je opisala ovisnost intenziteta boli o duljini interdijaliznog intervala (438), dok je druga studija pokazala veću učestalost glavobolje tijekom 5-satnog u odnosu na 4-satno trajanje pojedinačnog HD postupka (424).

## Tjedni raspored HD postupaka

Tri su studije istražile povezanost tjednog rasporeda HD liječenja i HDH. Glavobolje su se pokazale 7 do 10 puta rjeđe u bolesnika liječenih režimom svakodnevnih HD postupaka

(210), u usporedbi s ostalim bolesnicima liječenima triput tjedno (442). Jedan od autora zaključio je kako ne postoji povezanost obrasca HD liječenja i incidencije glavobolje (218).

#### Mjesto dijalize

Mjesto dijalize nije utjecalo na uzorak pojavljivanja glavobolje (438).

#### Vrsta dijalizatora

Dvije studije pokazuju da HDH nije povezana s tipom dijalizatora (433, 438).

#### Razdoblja hemodijaliznog postupka

HDH se javljala tijekom trećeg sata HD postupka u više od polovice pacijenata (436).

#### Komorbiditet

Deset studija analiziralo je odnos različitih komorbiditeta i obilježja HDH (414, 417, 418, 424, 433, 434, 436, 438, 439, 449).

Sedam studija je istražilo utjecaj arterijske hipertenzije (414, 417, 418, 433, 434, 436, 449). Arterijska hipertenzija pokazala se značajno povezana s učestalošću glavobolja u tri studije (433, 438, 449), dok druge 2 nisu opisale značajne razlike između HDH i kontrolne skupine (418, 434). Neki autori primjetili su značajno više srednje vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka tijekom HD u bolesnika s glavoboljom (417, 436), dok su ostali izdvojili nemir i poremećaj raspoloženja kao najjače korelate (438, 439).

Glavobolje su bile značajno češće u skupini bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (424).

## Uzrok TZB

Četiri su studije istražile povezanost HDH-a i uzroka TZB. Nijedna od njih nije zabilježila značajne razlike među skupinama HD bolesnika sa i bez glavobolje obzirom na uzrok TZB-a (417, 418, 434, 438). Prikazan je tek trend veće incidencije HDH u bolesnika oboljelih od kroničnog glomerulonefritisa (438).

## Biomarkeri SHPT i ostali pokazatelji koštane pregradnje

Prevalencija glavobolje bila je značajno povezana sa pojedinim pokazateljima SHPT (439). Veće vrijednosti serumskih fosfata te umnoška kalcija i fosfora zabilježeni su u bolesnika s HDH (436).

## Ostale analize

Ukupno je 13 studija analiziralo utjecaj pojedinih manje čestih čimbenika na učestalost glavobolje (218, 399, 414, 417, 418, 423, 424, 433, 434, 436, 438, 439, 449).

Tri su studije istražile tjelesnu masu kao čimbenik koji doprinosi povećanoj učestalosti glavobolje (414, 439, 449). Promjena tjelesne mase tijekom HD postupka prikazana je kao jedan od najčešćih okidača glavobolje (414). Opisana je značajna povezanost interdijaliznog porasta (439), kao i intradijaliznog gubitka tjelesne mase (449) s većom učestalošću glavobolja.

Povišene serumske vrijednosti peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i tvari P (SP) opisane su kod bolesnika s glavoboljom (423). Nije bilo značajnih razlika u učestalosti glavobolje između skupina obzirom na razine elektrolita (399). Također nije bilo značajnih razlika promatrajući vrijednosti ureje u serumu, ali je srednja predijalizna razina natrija u skupini bolesnika sa HDH bila viša, kao što je i prosječna postdijalizna vrijednost Mg bila niža u skupini bolesnika sa HDH od odgovarajućih razina u kontrolnoj skupini (433, 434). Jedno je istraživanje prikazalo značajno nižu razinu glukoze u serumu i više vrijednosti serumskog albumina među bolesnicima s HDH (436).

Nisu zabilježene značajne razlike među skupinama glede serumske koncentracije hemoglobina, ureje, kreatinina, natrija i kalija (417, 418).

Tip membrane, antihipertenzivni lijekovi (424) i suradljivost u liječenju nisu bili povezani s učestalošću glavobolje za vrijeme i izvan HD postupka (218).

### *5.3.6. Čimbenici rizika povezani s boli u udovima*

Jedno istraživanje pokazalo je snažnu povezanost nesаницe, osteodistrofije i boli u udovima (452).

### *5.3.7. Čimbenici rizika povezani s koštanomišićnom boli*

Devetnaest studija s ukupno 2,368 ispitanika istražilo je čimbenike povezane s koštanomišićnom boli u HD bolesnika (4, 210, 218, 380, 415, 419, 420, 424-427, 429, 432, 435, 439, 442, 448, 451, 453).

#### **Dob**

Četiri su studije analizirale dob kao čimbenik rizika pojave koštanomišićne boli. Kronična križbolja češće je zahvaćala starije bolesnike (448). Nađena je značajna povezanost pojave mišićnih grčeva i dobi (439). Dvije studije nisu pokazale značajnu vezu dobi i koštanomišićne boli (380, 415).

#### **Spol**

Pet studija je analiziralo spol kao čimbenik rizika za pojavu koštanomišićne boli. Žene su se češće tužile na bol kod mišićnih grčeva (218), dok druge dvije studije nisu dokazale značajan utjecaj spolne pripadnosti (380, 415). Učestalost boli u slabinama (448) i koštanomišićne boli (453), nisu se pokazale značajno povezane sa spolom.

## Indeks tjelesne mase

Dvije su studije izvijestile o utjecaju BMI na učestalost koštanomišićne boli. Jedna od njih nije opisala razliku u učestalosti boli obzirom na distribuciju bolesnika po BMI (448), dok je druga naglasila povezanost BMI i učestalosti koštanomišićne boli (453).

## Rasna i/ili nacionalna pripadnost

Dvije studije analizirale su rasnu i/ili etničku pripadnost kao mogući doprinos pojavi koštanomišićne boli. Dok je jedan autor opisao značajnu povezanost bijele rase s višom razinom koštanomišićne boli (380), drugi nije utvrdio statistički značajnu razliku obzirom na rasnu i/ili etničku pripadnost (415).

## Ukupno vrijeme trajanja hemodijaliznog liječenja

Ukupno 6 studija istražilo je ukupno trajanje HD liječenja kao čimbenik učestalije pojave koštanomišićne boli (4, 218, 380, 415, 448, 451). Dok je jedna studija izvijestila kako trajanje liječenja nije bilo značajno povezano s prisustvom koštano-zglobne boli (380), preostalih je 5 studija pokazalo suprotno. Naime, veća učestalost i intenzitet koštane boli bili su prisutni u bolesnika sa dužim trajanjem HD liječenja (4, 218). Duže prosječno trajanje HD liječenja bilo je povezano sa manje pritužbi na koštanomišićnu bol (415). Bolesnici liječeni duže vremena češće su se tužili na kroničnu križobolju (448) i imali veću incidenciju sindroma karpalnog kanala (451).

## Trajanje pojedinačnog hemodijaliznog postupka

Grčevi u mišićima bili su češći tijekom 5-satnog u odnosu na 4-satni HD postupak (424).

### Tjedni raspored tj. režim hemodijaliznog liječenja

Grčevi su se pojavljivali 7 do 10 puta rjeđe u bolesnika liječenih svakodnevnim HD postupcima u usporedbi sa konvencionalnim režimom liječenja (210). Drugi istraživač nije prikazao značajnu povezanost između rasporeda liječenja i pojave mišićnih grčeva (218). Mišićni grčevi su se javljali rjeđe i bili su manje intenzivni u skupini svakodnevno dijaliziranih bolesnika (442).

### Vrsta krvožilnog pristupa

Nije bilo značajne razlike u učestalosti boli obzirom na vrstu KŽP (448).

### Vrsta dijalize membrane

Nisu zabilježene značajne razlike u učestalosti pojave zglobne boli u odnosu na tip dijalizne membrane (AN69 naspram celulozne) (425).

### Pokazatelji sekundarnog hiperparatiroidizma i drugi parametri koštane pregradnje

Samo 3 studije (429, 439, 453) od ukupno 9 (4, 380, 427, 429, 432, 439, 448, 451, 453) pokazale su značajnu povezanost biomarkera koštane pregradnje i pojave koštanomišićne boli. Pokazatelji SHPT bili su značajno povezani sa zglobnom boli (439). Serumska razina iPTH, fosfora i ALP mogla bi koristiti u procjeni intenziteta kronične koštane boli (429). Jedna studija opisala je značajnu povezanost kronične koštanomišićne boli i viših vrijednosti umnoška kalcija i fosfora (453), dok 6 drugih studija nije pronašlo takvu povezanost (4, 380, 427, 432, 448, 451).

### Komorbiditet

Šest studija analiziralo je različite komorbiditete u kontekstu koštanomišićne boli (380, 426, 429, 432, 448, 453). Bolesnici s perifernom vaskularnom bolešću bili su skloniji mišićnim

grčevima (426). Nije pronađena povezanost arterijske hipertenzije i koštane boli (380). Opisana je povezanost križbolje i mišićne slabosti (448). Fibrozni cistični osteitis (lat. *osteitis fibrosa cystica*), osteomalacija i adinamička bolest kostiju bile su pozitivno povezane s koštanom boli (429). Koštanomišićna bol bila je povezana s hiperuricemijom i višim vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka, te uzajamno povezana sa učestalošću šećerne bolesti (453).

#### Ostale analize

Plazmatske razine  $\beta$ 2-mikroglobulina i C-reaktivnog proteina (CRP) u plazmi bile su značajno povezane sa većom učestalošću bolova ramenog obruča (420), dok druga studija nije pronašla takvu vrstu povezanosti (451).

Nije pronađena značajna razlika obzirom na naviku pušenja (448). Kod bolesnika koji su primali inhibitore fosfodiesteraze-5 bila je izglednija pojava koštano-zglobne boli. Veće isporučene doze HD nisu smanjile ukupni teret boli (380). Dokazana je pozitivna korelacija interdijalznog dobivanja na masi, serumske razina bikarbonata i učestalosti mišićnih grčeva (439).

#### 5.3.8. Čimbenici rizika povezani s boli kod primjene pripravka za stimulaciju eritropoeze

Ukupno 7 studija istražilo je moguću povezanost različitih obilježja bolesnika i HD postupka sa doživljajem boli kod primjene ESA (402, 404, 408, 431, 437, 446, 447).

#### Dob

Nije pronađena značajna povezanost dobi i percepcije boli (446).

#### Spol

Spolna raspodjela nije utjecala na doživljaj boli (446).



## Rasa

Nije pronađena značajna povezanost učestalosti boli kod primjene ESA u kontekstu rasne raspodjele (446).

## Indeks tjelesne mase

Stvarna ili idealna tjelesna težina nije utjecala na učestalost bolikod primjene ESA (446).

## Vrijeme na hemodijalizi

Učinak trajanja pojedinačnog postupka HD liječenja nije bio značajno povezan s prevalencijom boli (446).

## Mjesto primjene ESA

Bol je uvijek bio intenzivniji kod primjene ESA u ruku koja sadrži AVF, bez obzira na formulaciju lijeka (408).

## Vrsta pripravka

Tri studije analizirale su vrstu pripravka kao mogući čimbenik povezan s boli kod primjene ESA (404, 408, 431). Bolesnici su doživljavali intenzivniju bol kod primjene darbepoetina-alfa u usporedbi s epoetinom-beta kad su bili potkožno primjenjeni u ruku koja nosi AVF (408). Dvije preostale studije nisu pokazale značajne razlike obzirom na formulaciju ESA (404, 431).

## Ostale analize

Prag boli pozitivno je korelirao s vrijednostima arterijskog krvnog tlaka na kraju dijaliznog postupka (437). Povećana osjetljivost na bol zabilježena je u završnoj fazi postupka dijalize (437). Nije bilo značajnog odnosa između doze epoetina-alfa i doživljaja boli (437). Nije bilo značajnih razlika u intenzitetu boli tijekom korištenja „buttonhole” metode kaniliranja (447).

### *5.3.9. Regionalne varijacije*

Regionalna raznolikost promatranih varijabli kao i pojedinačne razlike u kvaliteti studija bile su upadljive. Primjerice, vrijednost STROBE procjene kvalitete američkih studija kretala se u rasponu od 5 (445) do 17 (380), slijede je španjolske studije s rasponom vrijednosti od 11 (380) do 17 (409, 410) i brazilske studije s rasponom od 9 (447) do 17 (210). Kvaliteta intervencijskih studija uglavnom je bila ujednačena (nejasna ili se pak radilo o studijama niske kvalitete). Najčešće istraženi čimbenici rizika bili su starost, spol i rasna pripadnost (6 američkih, 4 kanadske, 2 španjolske i 2 engleske studije). Srpski autori imali su zapravo isti obrazac promatranih čimbenika rizika (trajanje HD postupka, primarna bubrežna bolest, arterijski krvni tlak, pojedine laboratorijske vrijednosti), dok su studije iz Velike Britanije i Turski autori pokazali izrazitu međuregionalnu varijabilnost (svaki istražitelj bavio se jedinstvenim uzorkom čimbenika rizika).

### *5.3.10. Kvaliteta uključenih studija*

Procjena prema STROBE popisu karakteristika studija pokazala je da je 56 opažajnih studija bilo uglavnom umjerene kvalitete; zabilježeni rezultati bili su u rasponu od 5 do 18, s medijanom od 13 bodova (Tablica 5.24.). Bilo je ukupno 11 intervencijskih studija, gdje je kvaliteta studija procijenjena korištenjem Cochrane alata za procjenu rizika od pristranosti. Rizik od pristranosti kod većine tih studija ocijenjen je kao nejasan zbog slabog izvještavanja o dizajnu i metodologiji studija (Tablica 5.25.). Tri su studije procijenjene kao visokorizične jer je izostao postupak randomizacije ispitanika; samo je jedna studija sadržavala opis postupka randomizacije, dok je ta domena bila nejasna u preostalim 7 studija. Visoki rizik od pristranosti odabira pronađen je u 2 studije te visok rizik od pristranosti odstupanja u jednoj studiji. Nizak rizik od pristranosti učinka bio je opisan u 3 studije koje su eksplicitno

naznačile da je studija bila dvostruko slijepa, dok je rizik od pristranosti otkrivanja bio nejasan u svim studijama. Općenito je izvješćivanje o studijama bilo vrlo loše (vidi Tablicu 5.25.).

Sukob interesa u uključenim studijama zabilježen je samo u 17 od ukupno 67 studija; 16 studija obznanilo je potporu javnih državnih institucija ili privatnih zaklada, jedna studija navela je malu edukacijsku potporu, ali točan izvor financiranja nije spomenut, dok su tri studije jasno navele kako sukoba interesa nije bilo.

**Tablica 5.24. Kvaliteta opažajnih studija procijenjena STROBE postupnikom**

Naziv studije	Ukupni skor	Popis stavki koje bi trebale biti uključene u postupku informiranja o provedenoj opažajnoj studiji (broj stavke)																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Aitken 2013	13	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1
Alessandri 2006	13	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
Andre 2002	17	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1
Antoniazzi 2002	12	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
Antoniazzi 2003b	11	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
Bana 1972	15	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1
Barakzoy 2006	16	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1
Barisic 2007	10	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Barisic 2010	11	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0

Barrett 1990	14	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0
Binik 1982	15	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1
Bouattar 2009	13	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Braz 2003	14	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
Brunner 1990	15	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0
Calls 2009	15	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
Caplin 2011	13	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0
Carreon 2008	17	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
Chattopadhyay 1987	11	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Cristofolini 2008	16	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1
Cunha 2009	13	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0
Davison 2003	15	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0
Davison 2005	17	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Davison 2010	14	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
de Jesus 2009	12	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
del Mar Pastor 2010	8	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Dumler 1992	13	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0
Duric 2007	9	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
El Harraqui 2014	14	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0
Elsurer 2013	14	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0
Er 2013	12	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Figueiredo 2008	9	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1
Gamondi 2013	18	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1
Goksan 2004	10	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Goksel 2006	12	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
Golan 2009	11	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0

Hardouin 1988	10	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0
Harris 2012	16	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
Hartig 2009	11	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1
He 2006	9	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
Hsu 2014	17	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0
Iacono 2004	5	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Kimmel 2003	16	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
Konishiike 1996	11	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Malaki 2012	10	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Milinkovic 2009	11	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Nikić 2008	11	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
Paparela 2013	17	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0
Pueyo 2011	13	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0

Reyes del Passo 2011	11	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1
Rodriguez Calero 2006	14	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
Rodriguez Calero 2007	17	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
Rodriguez Calero 2009	17	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0
Shayamsunder 2005	7	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Tander 2008	10	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
Yamamoto 2009	16	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1



**Tablica 5.25. Kvaliteta intervencijskih studija ispitana Cochrane alatom za procjenu rizika od pristranosti**

<b>Naziv studije</b>	<b>Generiranje slučajnim slijedom</b>	<b>Prikrivanje raspodjele (pristranost odabira)</b>	<b>Nepotpuni podaci o ishodu (pristranost iscrpljivanja)</b>	<b>Selektivno izvješćivanje (pristranost izvješća)</b>	<b>Druga pristranost</b>	<b>Zasljepljivanje sudionika i osoblja (pristranost izvođenja)</b>	<b>Zasljepljivanje ishoda (pristranost otkrivanja)</b>
Brunet 1996	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno
Castro 2010	Visok	Visok	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno
Chow 2011	Nizak	Nejasno	Visok	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno
Frenken 1991	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno
Heidenheim 2003	Visok	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno
Kim 2012	Visok	Visok	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno
MacRae 2012	Nejasno	Nizak	Nizak	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno
Montero 2004	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno

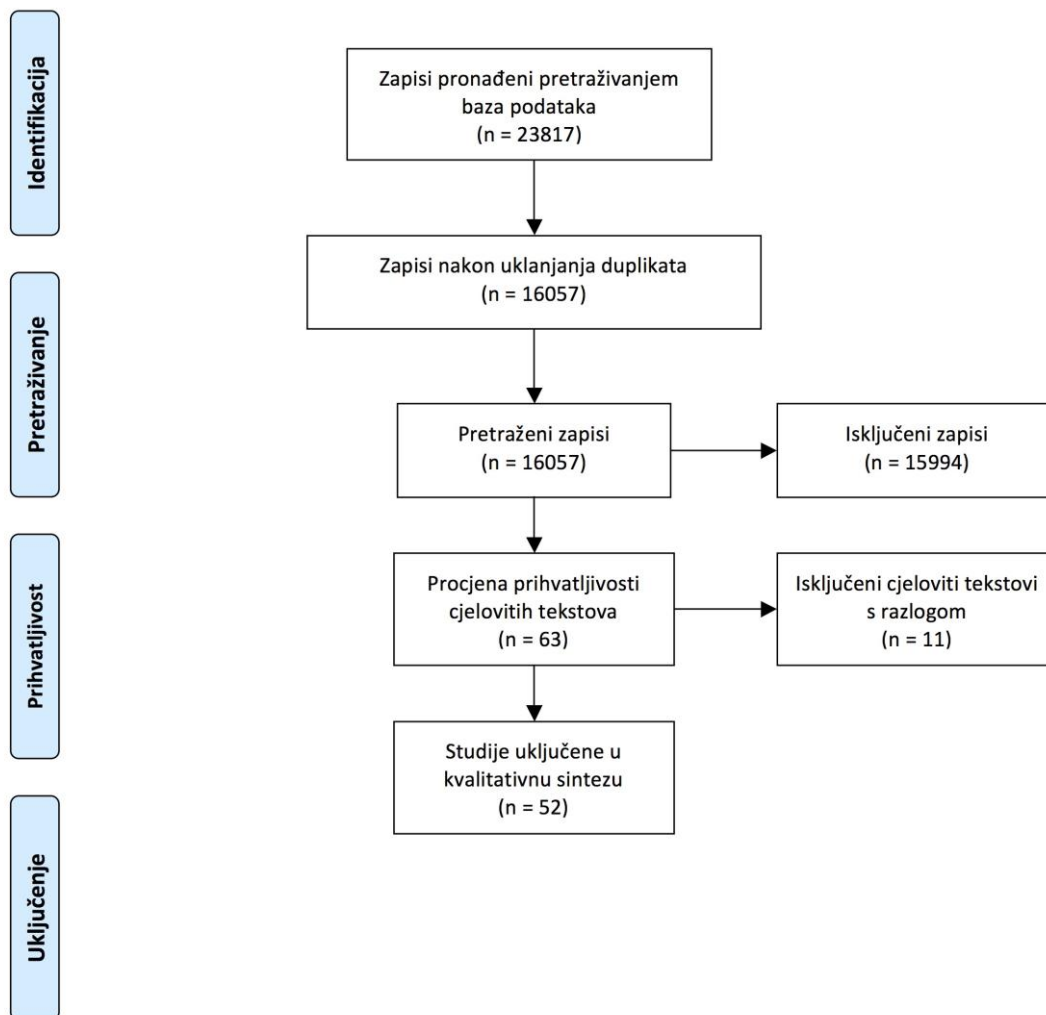
Ramos 1997	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno
Roger 2008	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nizak	Nizak
St Peter 1998	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nizak	Nejasno
Teruel 1997	Nejasno	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nizak	Nejasno
Vergne 2002	Visok	Nejasno	Nejasno	Nizak	Nejasno	Nejasno	Nejasno

## **5.4. Sustavni pregled literature o epidemiologiji i intenzitetu različitih vrsta boli u hemodijaliznih bolesnika**

### *5.4.1. Rezultati pretraživanja*

Pretraživanje bibliografskih baza rezultiralo je s ukupno 16 057 zapisa (MEDLINE 8.907, Scopus 6.639, CINAHL 425, PsycINFO 86). Na temelju probira, autori su procijenili da bi 63 studije u cjelovitom tekstu mogle sadržavati podatke bitne za istraživanje. Analizom cjelovitih tekstova konačno je utvrđeno da su ukupno 52 istraživanja ispunila *a priori* kriterije uključivanja (Slika 5.3.).

Slika 5.3. Dijagram tijeka procesa odabira studija



Značajke uključenih studija prikazane su u Tablici 5.25. Cilj ovog teksta bio je pregledno prikazati epidemiološke podatke, stoga meta-analiza rezultata nije bila moguća. Provedena je stoga deskriptivna analiza, rezultati su izdvojeni i sustavno opisani.

**Tablica 5.25. Karakteristike uključenih studija**

No.	Studija	Jezik	Država	N	Prosjek dobi (g)*	Spol % muškaraca	Vrijeme provedeno na HDH	Rasa i/ili narodnost (%)	Istraženo bolno stanje
1.	Aitken, 2013 (422)	engleski	Škotska	449	60,5±0,72	56,6	5,19±2,3 godine (raspon: 0-27) (vrijeme od formiranja AVF)	Nije navedeno	Bol AVF: akutna bol prilikom kaniliranja i kronična interdijalna (tijekom najmanje 4 tjedna)
2.	Alessandri, 2006 (423)	engleski	Italija	24	58±4 (raspon 41–75)	63	HDH bolesnici: 37±3 mjeseci bez HDH: 45±4 mjeseci	Nije navedeno	HDH (IHS 2004 kriteriji)
3.	Al-Hilali, 2004 (208)	engleski	Kuvajt	40	48,6±14,9	38	34,5±2,7 mjeseci	Nije navedeno	Intradijalni simptomi, navode se početne tj. bazalne mjere tegoba

4.	Andre, 2002 (210)	engleski	Brazil	SHD 36 DHD 5	SHD 36±15 DHD 41±12	SHD 64 DHD 100	SHD 57±36 mjeseci DHD 50±21 mjeseci	B/W: SHD 19/17 DHD 2/3	Intradijalizne tegobe, uključujući glavobolju <i>tijekom zadnjih 6 mjeseci</i>
5.	Antoniazzi, 2002 (414)	portugalsk i	Brazil	50	60% raspon dobi 20- 49; 38% ≥50	56	42,4 mjeseci	Nije navedeno	Svi bolesnici imali su glavobolje vezane za HD postupak ( <i>IHS 1988 kriteriji</i> )
6.	Antoniazzi, 2003a (465)	engleski	Brazil	123	48,2	58	42,2 mjeseci	Nije navedeno	Sve vrste glavobolje; HDH ( <i>IHS 1988 kriteriji</i> )
7.	Antoniazzi, 2003b (399)	engleski	Brazil	132	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Sve vrste glavobolje; HDH ( <i>IHS 1988 kriteriji</i> )
8.	Bana, 1972 (438)	engleski	SAD	44	38±19	73	Nije navedeno	Nije navedeno	Sve vrste glavobolje tijekom HD postupka

9.	Barakzoy, 2006 (154)	engleski	SAD	143	Nije navedeno za sve sudionike	37	Nije navedeno	Bjelci: 83 Crnci: 17	Trenutna bol kod anketiranja
10.	Barrett, 1990 (439)	engleski	Kanada	147	54±17	61	3,7±3,2 godina	Nije navedeno	Somatske tegobe u HD bolesnika <i>(vrijeme pojave nije definirano)</i>
11.	Binik, 1982 (218)	engleski	Kanada	80 (53 HD, 27 Tx)	45,3	61	Raspon: 1,4–2,8 godina	Nije navedeno	Sve vrste boli tijekom i između HD postupaka <i>(vremenski okvir izvješćivanja o boli nije definiran)</i>
12.	Bouattar, 2009 (379)	francuski	Maroko	67	43,5±12,9	42	122±67 mjeseci (raspon: 3-312)	Nije navedeno	Kronična bol svih vrsta <i>(trajanje barem 3 mjeseca)</i>



13.	Bourbonnais, 2012 (466)	engleski	Kanada	25	31-80 68% >61 yo	60	Raspon: 3 mjeseci–30 godina	Nije navedeno	Bol bilo tijekom HD postupka ili po povratku kući
14.	Braz, 2003 (415)	portugalsk i	Brazil	162	47,3	58	44,1 mjeseci	Bijelci: 26 Ne-bijelci: 74	Koštanoišićne tegobe u HD bolesnika ( <i>vrijeme pojave boli nije definirano</i> )
15.	Calls, 2009 (405)	španjolski	Španjolska	27	66,7±13,6	48	66,4±61,3 mjeseci	Nije navedeno	Intradjalizna i kronična bol ( <i>definicija kronične boli nije prikazana</i> )
16.	Caplin, 2011 (426)	engleski	UK	508	Medijan: 64	54	Medijan: 37 mjeseci (raspon: 18– 64)	Bijelci: 45 Crnci: 29 Južnoazijati : 20 Drugi: 2	Tegobe koje se javljaju tijekom HD postupka

17.	Caplin, 2014 (467)	engleski	UK	519	63 (raspon: 50-75)	56	Medijan: 32 mjeseci (raspon: 13- 52,5)	Bijelci: 37y Crnci: 34 Južnoazijati : 15 Kinezi: 7 Drugi: 7	Sve tegobe opisane tijekom HD postupka
18.	Carreon, 2008 (380)	engleski	SAD	75	59±14	67	4,4±5,8 godina	Bijelci: 64	Koštana i zglobna bol tijekom posljednjih 7 dana
19.	Chattopadhyay, 1987 (427)	engleski	UK	15	Medijan 45 (31-59)	73	182 mjeseci (raspon: 120-210)	Nije navedeno	Bol ramena u bolesnika dugo vremena liječenih HD ( <i>vremenski okvir tegoba nije definiran</i> )
20.	Claxton, 2010 (468)	engleski	SAD	62	59	55	4±4 godina	Bijelci: 26 Afroamerikanci: 35	Tjelesni simptomi tijekom posljednjeg tjedna pred anketiranje

21.	Cristofolini, 2008 (448)	engleski	Brazil	205	51,9±14,8	51	Medijan (raspon): Sa LBP: 2,8 godina (0-17) Bez LBP: 1,5 godina (0-29)	Nije navedeno	Kronična križobolja ( <i>trajanje više od 3 mjeseca</i> )
22.	Davison, 2003 (4)	engleski	Kanada	205	60±16,9	58	45,0±38,5 mjeseci	Bjelci: 78,5 Azijati: 7,8 Prve nacije: 6,3 Afrikanci: 1,5 Ostali: 5,9	Kronična bol svih vrsta ( <i>trajanje više od 3 mjeseca</i> ), bol tijekom posljednja 24 h i trenutna bol
23.	Davison, 2005 (440)	engleski	Kanada	205	60±16,9	58	33,2±49,4 mjeseci Medijan: 15,6 mjeseci	Bjelci: 78,4 Azijati: 7,8 Prve nacije: 6,4 Arikanci: 1,5 Ostali: 5,9	Sve vrste kronične boli ( <i>trajanja barem 3 mjeseca</i> )

24.	Davison, 2010 (12)	engleski	Kanada	591	61,3±16,3	9,3	3,3±2,8 godina	Bijelci: 72,6 Aboridini: 11,3 Ostali: 16,1	Teret tegoba HD postupka, uključujući bol ( <i>vremenski okvir tegoba nije definiran</i> )
25.	de Jesus, 2009 (449)	engleski	Brazil	177	46,22±14, 3	59	32,9±22,8 mjeseci	Nije navedeno	Sve vrste glavobolje; HDH ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )
26.	del Mar Pastor, 2010 (406)	španjolski	Španjolska	35	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Procjena boli prije, tijekom i nakon HD postupka
27.	Duric, 2007 (417)	srpski	Srbija	143	Raspon: 20-86	65	HDH bolesnici: 57,2±60,4 mjeseci bez HDH: 49,2±44,1	Nije navedeno	Sve vrste glavobolje, HDH ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )

28.	El Harraqui, 2014 (411)	francuski	Maroko	66	55,3±13,3	45	82±56 mjeseci (raspon: 4-252)	Nije navedeno	Epidemiologija i karakteristike boli u kroničnih HD bolesnika, uključujući bol kod kaniliranja AVF
29.	Elsurer, 2013 (429)	engleski	Turska	95	53,9±14,3 (raspon: 20–82)	52	Medijan: 48 mjeseci (raspon: 15–300)	Nije navedeno	Kronična koštana bol (>3 mj.)
30.	Er, 2013 (430)	engleski	Turska	95	51,5 (raspon: 22-78)	Nije navedeno	5,21±3,89 godina	Nije navedeno	Bol u HD bolesnika, trenutna (unutar 24 h), akutna (>3 d) i kronična (>3 mj.)
31.	Fidan, 2013 (401)	engleski	Turska	50	56,04± 16,77	48	Medijan: 24 mjeseci (raspon: 2–276)	Nije navedeno	Svi bolesnici su imali koštanomišićne tegobe u vrijeme provođenja studije

32.	Fortina, 1999 (292)	talijanski	Italija	100	68±33 (raspon 33-88)	73	Nije navedeno	Nije navedeno	Kronična bol svih vrsta <i>(definicija kronične boli nije jasna)</i>
33.	Gamondi, 2013 (432)	engleski	Švicarska	123	Raspon: 36–90	61	3,5 godina (raspon: 1– 22)	Nije navedeno	Bol tijekom posljednja 4 tjedna
34.	Goksan, 2004 (433)	engleski	Turska	63	44±10	52	5±3,8 godina	Nije navedeno	Svi bolesnici sa HDH <i>(IHS 1988 i 2003 kriteriji)</i>
35.	Goksel, 2006 (434)	engleski	Turska	250	44,9±16,9 (raspon: 15-75)	42	HDH bolesnici: 47,7±42 mjeseci Kontrolna skupina: 41,3±32 mjeseci	Nije navedeno	Učestalost svih vrsta glavobolje; bolesnici sa glavoboljom tijekom postupka i unutar 72 sata nakon postupka <i>(IHS 2004 kriteriji)</i>

36.	Golan, 2009 (450)	engleski	Izrael	100	64,5	45	40,4±42,0 mjeseci (raspon: 3- 204)	Arapi: 31 ne-Arapi: 69	Kronična bol ( <i>trajanje duže od 3 mjeseca</i> )
37.	Harris, 2012 (441)	engleski	SAD	128	57,3±13,8 (raspon: 24–86)	60,2	39,9±40,9 mjeseci	Afroamerik anci: 91,4 Bijelci: 7,0 Azijati i stanovnici Tihog oceana: 1,6	Bol tijekom HD postupka (isključujući bol kod punkcije) kao i interdijalizna ('nedijalizni dani') tijekom prošlog mjeseca
38.	Iacono, 2004 (444)	engleski	SAD	45	53	Nije navedeno	4,2 godina	Nije navedeno	Kronična bol u HD bolesnika
39.	Khan, 2012 (469)	engleski	Pakistan	42	Raspon: 20-75	64	Nije navedeno	Nije navedeno	Simptomatologija HD bolesnika
40.	Kimmel, 2003 (148)	engleski	SAD	165	60,9	52	44 mjeseci	Afroamerik anci: 33,3 Bijelci: 63 Azijati: 1,2 Ostali: 2,5	Tegobe HD bolesnika, uključujući bol ( <i>vremenski okvir tegoba nedefiniran</i> )

41.	Konishiike, 1996 (451)	engleski	Japan	166	58,4 (raspon: 35-78)	57	9 godina (raspon: 0,3- 22,7)	Nije navedeno	Bol ramena u trenutku anketiranja u dugogodišnjih HD bolesnika
42.	Malaki, 2012 (452)	engleski	Iran	26	35,7±21,9	23	34,8±18 mjeseci (raspon: 9-75 mjeseci)	Nije navedeno	Bol noge prisutna barem 3-4 puta tjedno, trajanja barem nekoliko tjedana
43.	Mercadante, 2005 (470)	engleski	Italija	95	63,4±14,4	41,8	5±4,5 godina	Nije navedeno	Kronična bol ( <i>IASP 1986 kriteriji</i> )
44.	Milinkovic, 2009 (436)	engleski	Srbija	318	55,19±15, 5	63	HDH bolesnici: 49,43±39,56 mjeseci bez HDH: 55,63±53,2	Nije navedeno	Sve vrste glavobolje; HDH ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )



45.	Nikic, 2008 (418)	srpski	Srbija	126	58 (raspon: 20-79)	62	HDH bolesnici: 73,34±63,29 mjeseci Bez HDH: 59,01±53,17	Nije navedeno	Sve vrste glavobolje; HDH ( <i>IHS 2004 criteria</i> )
46.	Parfrey, 1988 (471)	engleski	Kanada	77	52±2	53	3,5±0,4 godina	Nije navedeno	Trenutne nespecifične tegobe HD bolesnika, uključujući glavobolju
47.	Rodriguez Calero, 2006 (382)	španjolski	Španjolska	38	65±14,8	47	65,13±78,5 mjeseci	Nije navedeno	Trenutna intradijalizna bol
48.	Rodriguez Calero, 2007 (409)	španjolski	Španjolska	32	66,7±13,6	53	Koji osjećaju bol: 61,5±60,3 mjeseci Bez bolova: 47,8±43,8 mjeseci	Nije navedeno	Sve vrste kronične boli ( <i>definicija kronične boli nije jasna</i> )

49.	Rodriguez Calero 2009 (410)	španjolski	Španjolska	27	66,7±13,6	48	Bol(ovi): 60,5±58,5 Bez boli: 45,7 ± 44,2 mjeseci	Nije navedeno	Kronična intradijalizna bol ( <i>definicija kronične boli nije navedena</i> )
50.	Shayamsunder , 2005 (445)	engleski	SAD	156	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Nije navedeno	Bol u populaciji HD bolesnika, uključujući bol kaniliranja ( <i>bez detalja o vrsti boli tijekom kaniliranja ili razdoblju trajanja boli</i> )
51.	Vergne, 2002 (412)	francuski	Francuska	66	66,8±13,1	73	47 mjeseci, medijan: 25 mjeseci	Nije navedeno	Bol kod punkcije AVP ( <i>rope-ladder tehnika</i> )
52.	Weisbord, 2005 (151)	engleski	SAD	179	61,9	62	4±4,1 godina	Crnci: 48 Bijelci: 51 Azijati: 1	Tegobe, uključujući bol tijekom posljednjih 7 dana

\*Prosječna dob i vrijeme liječenja dijalizom prikazani su kao prosjek ili prosjek ± SD, osim ako nije drugačije specificirano

Kratice: AVF = engl. *arteriovenous fistula*, AVP = arteriovenski pristup; B/W = engl. *black/white ratio*, DHD = engl. *daily hemodialysis*, HD = hemodijaliza, HDH = engl. *hemodialysis-related headache*, IASP = engl. *International Association for the Study of Pain*, ISH = engl. *International Society for Headache*, LBP = engl. *low back pain*, SD = engl. *standard deviation*, SHD = engl. *standard hemodialysis*, Tx = transplantacija.

#### *5.4.2. Isključene studije*

Jedanaest studija bilo je isključeno zbog: izvještavanja o glavobolji i mišićnim grčevima kao postotku ukupnog broja HD postupaka s navedenim kliničkim događajem, bez određivanja apsolutnog broja bolesnika koji su osjećali bol (210); informiranja o učestalosti različitih tegoba HD pacijenata bez isticanja podatka o učestalosti boli (376); nerazdvajanja rezultata prema vrsti dijalize (465). Ukupno je bilo 7 intervencijskih studija bez podatka o početnoj prevalenciji boli (233, 447, 457, 466-469), kao i jedan prikaz slučaja (245).

#### *5.4.3. Uključene studije*

Uključene su 52 studije s 6.917 bolesnika (raspon 15-591). Studije su grupirane u skladu s promatranom vrstom boli. Prikazana je prevalencija generalizirane boli, učestalost boli prema lokalizaciji (bol povezana s KŽP, glavobolja, bol u udovima, prsima, truhu te druga bol i bol vezana za postupak) i uzroku (koštanomišićna, ishemična i neuropatska bol).

Ukupno je bilo 49 opažajnih istraživanja, uključujući jedno pismo uredniku koje je sadržavalo izvorne podatke (470). Izdvojeni su podaci o temeljnoj učestalosti boli iz tri intervencijske studije (208, 412, 471). Sve su studije objavljene u recenziranim časopisima osim jedne, koja je bila slobodno dostupna na web stranici institucije (412).

Uključene studije objavljene su u vremenskom razdoblju između 1972. i 2014. godine, a 39 ih je objavljeno na engleskom jeziku. Ostale su objavljene na francuskom (379, 411, 412), talijanskom (292), portugalskom (414, 415), srpskom (417, 418) i španjolskom jeziku (382, 405, 406, 409, 410). Studije su provedene uglavnom u Europi i Sjevernoj Americi (Tablica 5.10.), dok su preostale studije provedene u Južnoj Americi (210, 399, 414, 447-449, 472), Aziji (208, 400, 450, 452) i Africi (411, 457). Dobna raspodjela, omjer muškaraca i žena te ukupno trajanje HD liječenja pokazali su izrazitu heterogenost među pojedinim autorima. Rasna odnosno etnička pripadnost bolesnika prikazana je u 13 studija (Tablica 5.26.).

#### *5.4.4. Prevalencija i intenzitet generalizirane boli*

Devetnaest uključenih radova s ukupno 2,377 pacijenata (raspon 27-591) istražilo je prevalenciju akutne ili kronične generalizirane boli u HD bolesnika. Zabilježena učestalost kronične boli bila je od 33% do 82%, dok je prevalencija akutne boli (trenutna bol, intradijalizna bol, bol tijekom posljednja 4 tjedna) varirala od 21% do 92% (Tablica 5.27.).

**Tablica 5.27. Karakteristike studija koje su prikazale generaliziranu bol u hemodijaliznih bolesnika**

No	Studija	Istraženo bolno stanje	Učestalost opće boli (%)	Alat za mjerenje intenziteta boli	Rezultati mjerenja intenziteta boli
1.	Barakzoy, 2006 (154)	Trenutna bol svih vrsta u trenutku anketiranja	54	SF-MPQ (VAS)	Trenutna bol: Umjerena ili teška: 86% Početna: Teška 76%
2.	Bouattar, 2009 (379)	Sve vrste kronične boli ( <i>trajanja barem 3 mjeseca</i> )	50,7	Deskriptivna verbalna skala	Kronična bol: Blaga: 3% Umjerena: 41% Teška: 44 Vrlo teška: 12%

3.	Calls, 2009 (405)	Intradijalizna i kronična bol svih vrsta ( <i>definicija kronične boli nije navedena</i> )	Tijekom postupka: 92,5  Interdijalizna: 77,7	VAS, MPQ, PMI	Intradijalizna vs kronična bol:  VAS: $3,28 \pm 2,22$ vs $2,67 \pm 2,13$  PMI: $0,81 \pm 0,76$ vs. $0,12 \pm 0,94$ )  MPQ: slično u oba slučaja
----	-------------------	--	---	---------------	---

4.	Davison, 2003 (4)	Kronična bol svih vrsta ( <i>trajanja duže od 3 mjeseca</i> ), bol tijekom zadnja 24 h, trenutna bol	50	BPI, MPQ	Prethodna 24 h: Blaga (0-4): 17,5 Umjerena (5-6): 27,2 Teška (7-10): 55,3 (BPI 7,03 ± 2,40)  Trenutna: Blaga: 44,7 Umjerena: 28,2 Teška: 55,3 (BPI 4,99 ± 2,96)  MPQ PRI 22,2 ± 13,8, PPI, 2,6 ± 1,6, NWC 8,7 ± 5,2
5.	Davison, 2005 (440)	Sve vrste kronične boli ( <i>trajanja više od 3 mjeseca</i> )	50,2	BPI	Umjerena ili teška: 41,4%
6.	Davison, 2010 (12)	Teret tegoba u HD bolesnika, uključujući bol ( <i>vremenski okvir pojave i trajanja boli nije naveden</i> )	72,4	mESAS	Umjerena ili teška: 46,5%



7.	del Mar Pastor, 2010 (406)	Procjena boli prije, tijekom i nakon HD postupka	71,4	VAS	VAS rezultati nisu navedeni
8.	Er, 2013 (430)	Naglo nastala bol (>24 h), akutna (>3 d) i kronična (>3 mjeseca)	63,1 A: 26 C: 33	MMPQ	Nije određeno da li je naglo nastala ili kronična bol:  Blaga: 28,3 Uznemirujuća: 23,3 Ozbiljna: 31,7 Vrlo ozbiljna: 10 Nepodnošljiva: 6,7

9.	Gamondi, 2013 (432)	Bol tijekom zadnja 4 tjedna	66	VAS i BPI	Zadnja 4 tjedna: Blaga: 17% Umjerena: 21% Intenzivna: 61% Za vrijeme trajanja intervjua: Bez boli: 68% Blaga: 16% Umjerena: 8,5% Intenzivna: 6%
10.	Golan, 2009 (450)	Kronična bol <i>(trajanje duže od 3 mjeseca)</i>	51	BPI	Kronična bol: Blaga: 49% Umjerena: 31,4% Teška: 19,6%

11.	Harris, 2012 (441)	Bol tijekom HD postupka (isključujući bol kaniliranja) i interdijalizna ('nedijalizni dani'), <i>tijekom posljednjih mjesec dana</i>	HD: 30,7 Kad nije na HD: 44,1	Modificirani MPQ	Tijekom HD: 2,1±3,5, Najveća razina boli: 3,9% Između postupaka: 3,1±3,8 Najveća razina boli: 7,9%
12.	Kimmel, 2003 (148)	Tegobe HD bolesnika, uključujući bol ( <i>vremenski okvir nije definiran</i> )	21	Nije navedeno	NA
13.	Mercadante, 2005 (470)	Kronična bol ( <i>IASP 1986 kriteriji</i> )	48	NRS	5,59±1,63 (CI 95%: 5,12 to 6,03)
14.	Rodriguez Calero, 2006 (382)	Sve vrste intradijalizne boli	92	VAS, MPQ, PMI	Intradijalizna bol: 3,31±2,22
15.	Rodriguez Calero, 2007 (409)	Sve vrste kronične boli ( <i>definicija kronične boli nije jasna</i> )	82	VAS, MPQ, PMI, BPI	Kronična bol: 2,41±2,13 Teška (VAS >7,5): nezabilježeno

16.	Rodriguez Calero, 2009 (410)	Kronična i intradijalizna bol svih vrsta <i>(definicija kronične boli nije navedena)</i>	ID: 92 C: 78	VAS, MPQ, PMI, BPI	ID: 3,28±2,22 C: 2,67±2,13
17.	Shayamsunder, 2005 (445)	Bol u bolesnika sa TZB liječenih HD	Tijekom HD: 30 Na nedijalizne dane: 44	Nije mjereno	NA
18.	Iacono, 2004 (444)	Kronična bol kod HD bolesnika	60	5-stupanjska Likertova skala	Prosjek: 3,3
19.	Fortina, 1999 (292)	Kronična bol svih vrsta <i>(kronična bol nije definirana u tekstu)</i>	37	VAS	Nije navedeno za opću bol

Kratice: A = akutna, C = kronična, ID = intradijalizna, BPI = engl. *Brief Pain Inventory*, DM = lat. *diabetes mellitus*, IASP = engl. *International Association for the Study of Pain*, mESAS = engl. *modified Edmonton Symptom Assessment System*, MMPQ = engl. *McGill-Melzack Pain Questionnaire*, NA = engl. *not applicable*, NRS = engl. *numerical rating scale*, NWC = engl. *Number of Words Chosen*, SF-MPQ = engl. *short-form McGill Pain Questionnaire*, PRI = engl. *Pain Rating Index*, PPI = engl. *Present Pain Intensity*

Rodriguez Calero i suradnici istaknuli su vrlo veliku učestalost intradijalizne boli, dok tek 8% bolesnika nije osjećalo bol. Analgetici su bili propisani u 18% bolesnika, dok je indeks liječenja boli (PMI) jasno je ukazao na neodgovarajuće liječenje, što je bilo osobito izraženo za bol jakog intenziteta (382).

O karakteristikama boli izvijestilo je tek nekoliko studija. Bouattar i suradnici prikazali su kontinuiranu (21%), učestalu (18%), intermitentnu (47%) te rijetku (15%) bol (379). Intenzitet boli mjeren je različitim ljestvicama procjene boli u svim pronađenim studijama osim u jednoj. Alati korišteni u studijama o generaliziranoj boli bili su: SF-MPQ, VAS, PMI, BPI, ESAS i MPQ. Premda je prosječni intenzitet boli bio nizak, brojne studije ukazale su na visoku učestalost bolesnika s umjerenom ili teškom boli (Tablica 5.27.). Prikazana prevalencija intenzivne boli kretala se u rasponu od 0% (409) do 76% (154).

#### *5.4.5. Prevalencija i intenzitet boli vezane uz krvožilni pristup*

Bol povezana s KŽP opisana je različitim terminima koji se ne odnose samo na AVF ili AVG, te se stoga ovdje upotrebljava širi pojam „boli vezane uz AV pristup (AVP)“.

Deset studija s 1.028 bolesnika (raspon 25-449) istražilo je učestalost i/ili intenzitet boli vezane uz AVP. Prikupljeni su podaci o vrsti AVP (Tablica 5.28.). Samo su dvije studije detaljno opisale AVP. Aitken i sur. pokazali su da postoji neznačajan trend ( $P = 0,09$ ) povećanja intenziteta boli pri kaniliranju „rope ladder“ (27,7%) u usporedbi s „buttonhole“ tehnikom (18,2%) (422). U studiji autora Vergne i sur. neki su bolesnici kanilirani „rope-ladder“ metodom, dok su neki od njih imali AVG (412).

**Tablica 5.28. Vrsta, učestalost i alati procjene intenziteta boli vezane za arteriovenski pristup**

No.	Studija	Vrijeme pojave i vrsta boli vezane uz AV pristup	Tehnika kaniliranja	Učestalost boli vezane za AV pristup (%)	Alat procjene intenziteta boli	Rezultati procjene intenziteta boli vezane za AV pristup
1.	Aitken, 2013 (422)	Akutna bol kod kaniliranja i kronična interdijalizna bol vezana za AVF ( <i>između postupaka HD liječenja tijekom najmanje 4 tjedna</i> )	'Rope-ladder' i 'button-hole'	Bilo koja bol:  AP 25  CP 50   Teška (VAS >5)  AP 24  CP 3,2	VAS, BPI i MPQ	Bol kod kaniliranja:  Medijan 3 (IQR 0,5, 4,5)  Teška bol 24,4%  Interdijalizna bol:  0 (IQR 0, 1)  Teška bol: 3,2%
2.	Binik, 1982 (218)	Akutna (aktualna) bol kod rukovanja AVF	Nije navedeno	Na HD 15  Dijalizna post-Tx bol 7,4	Strukturirani intervju i MPQ	Tijekom HD postupka 3,6

3.	Bourbonnais, 2012 (473)	Akutna bol umetanja i vađenja igle	Nije navedeno	12	Nije mjereno	NA
4.	Calls, 2009 (405)	Akutna intradijalizna i kronična bol vezana za krvožilni pristup ( <i>definicija kronične boli nije navedena</i> )	Nije navedeno	AP 21,9%  CP 21,8%	Nije mjereno	NA
5.	El Harraqui, 2014 (411)	Kronična bol vezana za krvožilni pristup ( <i>definirana trajanjem &gt;3 mjeseca</i> )	Nije navedeno	15,1	Nije mjereno	NA
6.	Golan, 2009 (450)	Kronična bol kod kaniliranja KŽP	Nije navedeno	80,2	Nije mjereno	NA
7.	Rodriguez Calero, 2006 (382)	Akutna intradijalizna procjena boli vezane za KŽP	Nije navedeno	21	Nije mjereno	NA
8.	Rodriguez Calero, 2009 (410)	Kronična bol vezana za KŽP	Nije navedeno	37	Nije mjereno	NA

9.	Shayamsunder, 2005 (445)	Bol u bolesnika za TZB liječenih kroničnom HD, uključujući akutnu intradijaliznu bol kod punktiranja AVP	Nije navedeno	78,4	Nije mjereno	NA
10.	Vergne, 2002 (412)	Akutna bol prilikom punkcije AVP ( <i>prirodna ili PTFE</i> )	'Rope-ladder' tehnika	57,5	NRS	Blaga: 79% Umjerena: 13% Teška: 8%

Kratice: AP = engl. *acute cannulation pain*, AVF = arteriovenska fistula, AVP = arteriovenski pristup, BPI = engl. *Brief Pain Inventory*, CP = engl. *chronic cannulation pain*, DS = engl. *digital scale*, IQR = engl. *interquartile range*, KŽP = krvožilni pristup, MPQ = engl. *McGill Pain Questionnaire*, NRS = engl. *numerical rating scale*, PTFE = engl. *polytetrafluoroethylene graft*, VAS = engl. *Visual Analogue Scale*, VSS = engl. *Verbal Simplex Scale*.



Većina studija bila je opazajnog ustroja, s tek dvije intervencijske studije koje su izvijestile o intenzitetu boli na početku istraživanja (412, 473). Raspon učestalosti akutne i/ili kronične boli bio je između 12% (474) i 80.2% (450) (Tablica 5.28.). Intenzitet boli nije uvijek bio prikazan. Korištene su različite ljestvice procjene intenziteta boli, uključujući MPQ, VAS, BPI, PMI i numerička skala.

#### *5.4.6. Prevalencija i intenzitet glavobolje*

Ukupno 24 studije s 3.444 bolesnika (raspon 24-519) analizirale su učestalost i/ili intenzitet glavobolje u HD bolesnika. Neke studije uvrstile su glavobolju kao dio procjene ukupnog tereta tegoba u HD bolesnika. Podskup studija analizirao je različite tipove glavobolja u HD bolesnika, dok su neki autori posebno istražili HD glavobolju (HDH) (Tablica 5.29.). Dva su intervencijska istraživanja prikazala su učestalost glavobolje prije uvođenja intervencije (208, 471). Ostale studije su bile opazajne.

### 5.29. Studije učestalosti i intenziteta glavobolje u hemodijaliznih bolesnika

No.	Studija	Vrsta i vrijeme pojave glavobolje	Učestalost glavobolje (%)	Alat procjene intenziteta glavobolje	Rezultat(i) procjene intenziteta
1.	Alessandri 2006 (423)	HDH ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )	HDH: 50	Nije opisano u odjeljku <i>Metode</i>	„Većina bolesnika tužila se na bol blagog do umjerenog intenziteta”
2.	Al-Hilali, 2004 (208)	Intradijalizne tegobe, uključujući glavobolju, <i>korištene su početni rezultati mjerenja intenziteta</i>	H: 37,5 <i>(prije intervencije)</i>	Nije mjereno	NA
3.	Andre, 2002 (210)	Intradijalizne tegobe tijekom zadnjih 6 mjeseci, uključujući glavobolju	H: 13	Nije mjereno	NA
4.	Antoniazzi, 2002 (414)	Svi bolesnici tužili su se na glavobolju vezanu uz HD postupak ( <i>IHS 1988 kriteriji</i> )	H: 70,7 HDH: 68 <i>(tijekom druge polovice HD postupka: 86)</i>	Nije mjereno	NA

5.	Antoniazzi, 2003a (472)	Sve vrste glavobolje, HDH <i>(IHS 1988 kriteriji)</i>	H: 70,7  (tijekom HD postupka: 57,5),  HDH: 28	Nije mjereno	NA
6.	Antoniazzi, 2003b (399)	Sve vrste glavobolje, HDH <i>(IHS 1988 kriteriji)</i>	HDH: 21,2	Nije mjereno	NA
7.	Bana, 1972 (438)	Sve vrste glavobolje tijekom HD	H: 70	Deskriptivne mjere intenziteta glavobolje	„ <i>Prosjek od 6 jedinica glavobolje po HD postupku</i> ”
8.	Barrett, 1990 (439)	Somatske tegobe u HD bolesnika, uključujući glavobolju <i>(vrijeme pojave nejasno)</i>	H: 45	Percepcija tereta tegoba	Spomenuto u odjeljku <i>Metode</i> , ali rezultati nisu prikazani
9.	Binik, 1982 (218)	Sve vrste boli tijekom i između HD postupaka, uključujući glavobolju	Tijekom HD: 62,3  Izvan HD: 43  Prijavili post-Tx bolesnici: 66,7	MPQ	Tijekom HD: 6,2  Izvan HD postupka: 7

10.	Bouattar, 2009 (379)	Sve vrste kronične boli, uključujući glavobolju	H: 11,8	Deskriptivna verbalna ljestvica	Blaga 3% Umjerena 41% Teška 44% Vrlo teška 12%
11.	Calls, 2009 (405)	Intradijalizna i kronična bol, uključujući glavobolju	IH: 31,5 CH: 6,2	Nije mjereno	NA
12.	Caplin, 2011 (426)	Tegobe doživljene tijekom HD postupka, uključujući glavobolju	IH: 53,6	Nije mjereno	NA
13.	Caplin, 2014 (471)	Sve tegobe tijekom HD postupka	IH: 56	Nije mjereno	NA
14.	de Jesus, 2009 (449)	Sve vrste glavobolje, HDH ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )	H: 76,1 HDH: 6,7	VAS	Umjerena 63,6% VAS $\geq 8$ (teška) 36,4%
15.	Duric, 2007 (417)	Sve vrste glavobolje, HDH ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )	H: 19 HDH: 5,6	VAS	VAS > 8 (teška) 87,5%

16.	Gamondi, 2013 (432)	Trajanje, intenzitet, doživljaj i lokalizacija boli tijekom 4 tjedna prije anketiranja	H: 31	Nije mjereno	NA
17.	Goksan, 2004 (433)	Svi bolesnici sa HDH ( <i>IHS 1988 i 2003 kriteriji</i> )	HDH: 48	Deskriptivna ljestvica procjene intenziteta glavobolje	Umjerena 73% Teška 27% Vrlo teška 87%
18.	Goksel, 2006 (434)	Učestalost svih vrsta glavobolje, daljnje studije koje su uključile bolesnike sa glavoboljom za vrijeme i 72 h nakon HD postupka ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )	HDH: 30	VAS	Prosjek ± SD 6,06 ± 2,4
19.	Golan, 2009 (450)	Kronična bol, uključujući glavobolju ( <i>trajanja 3 mjesec ai više</i> )	CH: 54,9	Nije mjereno	NA
20.	Milinkovic, 2009 (436)	Sve vrste glavobolje; HDH ( <i>IHS 2004 kriteriji</i> )	HDH: 6,6	VAS	Teška (VAS>8) 52%

21.	Nikic, 2008 (418)	Sve vrste glavobolje; HDH  (IHS 2004 kriteriji)	H: 32,5  HDH: 34	VAS	Blaga 14,3%  Umjerena 50%  Teška (VAS>8) 35,7%
22.	Parfrey, 1988 (475)	Nespecifične tegobe u HD bolesnika uključujući glavobolju	H: 41  (tijekom ili neposredno po HD postupku 56)	Nije izdvojeno posebno za HD bolesnike	NA
23.	Rodriguez Calero, 2009 (410)	Intradijalizna i kronična bol, uključujući glavobolju	IH: 31,5  CH: 6,2	Nije mjereno	NA
24.	Weisbord, 2005 (151)	Psihičke i emocionalne tegobe u HD bolesnika, uključujući glavobolju	H: 19	DSI	Prosjek 3,03

Kratice: BPI = engl. *Brief Pain Inventory*, CH = engl. *chronic headache*, DSI = engl. *Dialysis Symptom Index (DSI)*, IH = intradijalizna glavobolja, H = engl. *headache*, HD = engl. *hemodialysis*, HDH = engl. *hemodialysis headache*, MPQ = engl. *McGill Pain Questionnaire*, NA = engl. *not applicable*, VAS = engl. *visual-analogue scale*

Učestalost glavobolje u HD bolesnika znatno je varirala. Dok su neki autori izvijestili o učestalosti svih glavobolja, drugi su ciljano prikazali učestalost HDH prema dijagnostičkim kriterijima Međunarodnog društva za glavobolju (IHS). Neke su studije istaknule obe vrijednosti. Učestalost svih vrsta glavobolja kretala se u rasponu od 11,8% (379) do 76,1% (449), dok se učestalost HDH, prema kriterijima IHS 1988 ili 2004, kretala se od 6,6% (436) do 68% (414) (Tablica 5.29.).

Intenzitet glavobolje procijenjen je različitim alatima, uključujući deskriptivne ljestvice, MPQ i VAS. Analizirajući različite vrste glavobolje, Goksel i sur. izvijestili su o prosječnom intenzitetu boli mjerenom VAS ljestvicom od  $6,06 \pm 2.4$  (434). Učestalost teške boli kretala se u širokom rasponu od 36% (449) do 88% (417) (Tablica 5.29.).

#### *5.4.7. Prevalencija boli u udovima*

Šest studija s 422 bolesnika (raspon 26-205) izvijestilo je o učestalosti bolova gornjih i/ili donjih udova bez analize uzroka boli. Istražena je akutna i/ili kronična bol udova (Tablica 5.14.). Učestalost kronične boli donjih udova bila je vrlo slična u tri studije, dok je učestalost boli donjih udova u trajanju nekoliko tjedana bila 42%, a trenutne intradijalizne boli 34%. Prevalencija kronične boli gornjih udova bila je vrlo heterogena (Tablica 5.30.). Šest studija izvijestilo je o učestalosti kronične periferne neuropatije od 13% bez navođenja zahvaćenog dijela tijela (4). Niti jedna studija nije izvijestila o intenzitetu boli.

**Tablica 5.30. Učestalost boli u udovima**

No	Studija	Istraženo bolno stanje	Prevalencija boli u udovima (%)
1.	Bouattar, 2009 (379)	Kronična bol svih vrsta, uključujući bol gornjih i donjih udova <i>(trajanja barem 3 mjeseca)</i>	UL 74 LL 62
2.	Calls, 2009 (405)	Intradijalizna i kronična bol uključujući bol gornjih i donjih udova <i>(definicija kronične boli nije navedena)</i>	LL: ID 34, C 63 UL: ID 11, C 19
3.	Davison, 2003 (4)	Kronična bol, uključujući bolnu perifernu neuropatiju <i>(trajanje duže od 3 mjeseca)</i>	PN 13
4.	Malaki, 2012 (452)	Bol noge prisutna najmanje 3-4 puta tjedno, trajanja nekoliko tjedana	LL 42
5.	Rodriguez Calero, 2006 (382)	Trenutna intradijalizna bol	LL 34



6.	Rodriguez Calero, 2007 (409)	Kronična bol svih vrsta, uključujući bol donjih udova <i>(definicija kronične boli nije navedena)</i>	LL 63
7.	Rodriguez Calero, 2009 (410)	Intradijalizna i kronična bol, uključujući bol gornjih i donjih udova <i>(definicija nije navedena)</i>	UL: ID 10,5, C 18,7 LL: ID 34,2, C 62,5

Kratice: C = engl. *chronic*, ID = engl. *intradialysis*, LL = donji udovi (engl. *lower limb*), PN = periferna neuropatija, UL = gornji udovi (engl. *upper limb*)

#### *5.4.8. Prevalencija i intenzitet koštanomišićne boli*

Ukupno 21 studija s 2.778 bolesnika (raspon 15-519) prikazala je učestalost koštanomišićne boli u HD bolesnika (Tablica 5.31.). Studije su izvjestile o različitim vrstama boli, od sindroma karpalnog kanala do mišićnih grčeva. Podaci o intenzitetu koštanomišićne boli upozoravaju kako takva bol može biti vrlo ozbiljna (Tablica 5.31.).

**Tablica 5.32. Studije o učestalosti i intenzitetu koštanomišićne boli**

No.	Studija	Vrijeme pojave i tip koštanomišićne boli	Prevalencija koštanomišićne boli (%)	Alati procjene intenziteta	Rezultati procjene intenziteta
1.	Al-Hilali, 2004 (208)	Intradijalizne tegobe, uključujući krampe, <i>u ovoj studiji korištena je početna procjena</i>	Krampi: 23	Nije mjereno	NA
2.	Andre, 2002 (210)	Intradijalizni simptomi tijekom zadnjih 6 mjeseci, uključujući krampe	Krampi: 18 <i>(tip krampa nije specificiran)</i>	Nije mjereno	NA
3.	Barrett, 1990 (439)	Tjelesne tegobe HD bolesnika, uključujući zglobnu bol i krampe <i>(kronična bol nije definirana)</i>	Zglobna bol: 43  Krampi: 53 <i>(tip grča nije određen)</i>	Nije mjereno	NA

4.	Binik,1982 (218)	Sve vrste boli za vrijeme i između postupaka, uključujući krampe i bol kostiju	Na HD: krampi 81; kosti 11  Bez HD: krampi 62, kost 15; leđa 5,7  Post Tx bolesnici koji se tuže na bol: krampi 51,9; kosti: 3,7	MPQ	Na HD: krampi 10,7; kosti 11,3  Kad nije na HD: krampi 9,9; kosti 8,4; leđa
5.	Bouattar, 2009 (379)	Kronična bol svih vrsta ( <i>trajanje preko 3 mjeseca</i> )	Koštanomišićna: 76,5,  Posttraumatska: 2,9	Nije mjereno	NA
6.	Bourbonnais, 2012 (474)	Bol tijekom postupka ili po dolasku kući	Krampi i mišićna bol: 25  Zglobna i koštana bol: 56	Nije mjereno	NA
7.	Braz, 2003 (415)	Koštanomišićne manifestacije u HD bolesnika  ( <i>nejasno vrijeme pojave i trajanja boli</i> )	Artralgija: 16  Bol kostiju: 7  CTS: 1  Mijalgija: 2	Nije mjereno	NA

8.	Calls, 2009 (405)	Intradijalizna i kronična bol  <i>(definicija kronične boli nije navedena)</i>	KM bol:  ID: 33  C: 77  CTS:  ID: 3,7  C: 7,4  Križbolja: ID: 28,9  C: 37,5	Nije mjereno	NA
9.	Caplin, 2011 (426)	Simptomi tijekom HD postupka	Krampi: 74  Križbolja: 51  <i>(tip krampa nije specificiran)</i>	Nije mjereno	NA

10.	Caplin, 2014 (471)	Sve tegobe doživljene isključivo tijekom HD postupka	Krampi: 74,3 <i>(vrsta krampa nije specificirana)</i>	Nije mjereno	NA
11.	Carreon, 2008 (380)	Koštana i zglobna bol tijekom zadnjih 7 dana	Zglobna, koštana bol	DSI (1-5 stupanjska Likertova skala)	Medijan: 3,0±1,0 Distribucija: 0-1 (bez boli) 0% 1-2 (blaga) 29% 2-3 (umjerena) 36% 3-4 (teška) 21% 4-5 (vrlo teška) 14%
12.	Chattopadhyay, 1987 (427)	Sindrom bolnog ramena u dugogodišnjih HD bolesnika <i>(vremenski okvir nije naveden)</i>	SP: 67 CTS: 73 KP: 7	Nije mjereno	NA

13.	Claxton, 2010 (476)	Tjelesni simptomi tijekom prethodnog tjedna	Koštana i zglobna bol: 53,	DSI;  Likertova skala 0-4	2,8 za koštanu i zglobnu bol
14.	Cristofolini, 2008 (448)	Kronična LBP  <i>(trajanja barem 3 mjeseca)</i>	LBP: 36	Nije mjereno	NA
15.	Davison, 2003 (4)	Sve vrste kronične boli  <i>(trajanje duže od 3 mjeseca)</i>	MS: 63  CTS: 1,9	Nije mjereno	NA
16.	Elsurer, 2013 (429)	Kronična koštana bol <i>(trajanja više od 3 mjeseca)</i>	Koštana bol: 52	VAS	VAS (prosje $\pm$ SD) 39,8 $\pm$ 32,1
17.	Fidan, 2013 (401)	Svi bolesnici sa koštanomišićnim tegobama u trenutku provođenja studije	Artralgija: 60  Mijalgija: 62  Krampi: 82  Koštana bol: 48	VAS	VASruka (prosje $\pm$ SD) 2,58 $\pm$ 2,51  VASgornji ud (prosje $\pm$ SD) 2,58 $\pm$ 2,51

18.	Fortina, 1999 (292)	Sve vrste kronične boli ( <i>definicija kronične boli nije navedena</i> )	OA: 24	VAS (0-4)	Prosječan skor različitih ocjenjivača:  Bolesnici 3  Liječnici 1,9  Sestre i tehničari 1
19.	Gamondi, 2013 (432)	Bol tijekom zadnja 4 tjedna	MS: 64  Krampi: 25	Nije mjereno	NA
20.	Golan, 2009 (450)	Kronična bol ( <i>duže od 3 mjeseca</i> )	BP: 26  OMP: 22  CJP: 12	Nije mjereno	NA
21.	Iacono, 2004 (444)	Kronična HD bol unutar centra	CJP: 59  BP/NP: 55  Noge, stopala: 55  Šake, ruke: 37	Nije mjereno	NA



22.	Khan, 2012 (477)	Tegobe u HD bolesnika	Koštana bol: 52  Krampi: 40	Nije mjereno	NA
23.	Konishiike, 1996 (451)	Bol ramena u trenutku anketiranja u HD bolesnika	SP: 36	Nije mjereno	NA
24.	Rodriguez Calero, 2009 (410)	Intradijalizna i kronična bol ( <i>definicija nije navedena</i> ), uključujući CTS, križobolja i koštanomišićna bol	MS: ID 33; C 77  CTS: ID 3,7; C 7,4  Križobolja: ID 28,9; C 37,5	Nije mjereno	NA

Kratice: BP = engl. *back pain*, C = engl. *chronic*, CJP = engl. *chronic joint pain*, CTS = engl. *carpal tunnel syndrome*, DSI = engl. *Dialysis Symptoms Index*, HD = hemodijaliza, ID = interdijalizna, KP = engl. *knee pain*, LBP = engl. *low back pain*, MS = engl. *musculoskeletal*, NA = engl. *not applicable*, NP = engl. *neck pain*, OA = osteoartikularna, OMP = druga koštanomišićna bol, SP = engl. *shoulder pain*

#### *5.4.9. Prevalencija i intenzitet boli u prsima*

Šest studija s ukupno 747 pacijenata (raspon 27-508) istražilo je učestalost boli u prsima u HD bolesnika (218, 379, 382, 405, 410, 426). U dvjema studijama učestalost intradijalizne prsne boli bila je 2,6% (382, 405), a u trećoj 25% (426). Učestalost kronične boli u prsima bila je 5,9% (379) i 9,3% (405). Binik i suradnici izvijestili su o učestalosti boli od 13% za vrijeme i izvan HD postupka te intenzitetu 6,4 na HD i 6,9 izvan postupka koristeći MPQ ljestvicu (218).

#### *5.4.10. Prevalencija i intenzitet boli u trbuhu*

Šest studija izvijestilo je o učestalosti bolova u trbuhu (218, 379, 382, 405, 410, 450). Bol u trbuhu tijekom HD postupka zabilježena je u 16% bolesnika (382, 405), dok se na kroničnu bol tužilo njih 18% u dvjema studijama (379, 450) i 9,3 % u jednoj studiji (405). Binik i sur. izvijestili su o boli trbuha za vrijeme i izvan HD postupka u 17% bolesnika (218). Samo je jedna studija prikazala podatak o intenzitetu intradijalizne boli trbuha od 7.3 koristeći MPQ (218).

#### *5.4.11. Prevalencija druge boli*

Nekoliko je studija izvijestilo o učestalosti uglavnom nejasno definirane „druge” boli. Golan i sur. opisali su bol drugih lokalizacija (fantomska bol, bol u „sindromu krađe” i nespecifična difuzna bol) u 13% bolesnika (450). Davison je prikazao učestalost druge mješovite kronične boli od 18,4% (trauma, policistična bubrežna bolest, maligna bolest i kalcificirajuća uremijska arteriolopatija, tj. kalcifikacija) (4). Druga bol koja se javila unutar tjedan dana do trenutka anketiranja, bez određivanja pojedinosti o lokalizaciji ili uzrocima, zabilježena je u 18% bolesnika (476). Call i sur. te Rodriguez Calero i sur. koristeći iste neobrađene podatke izvijestili su o prevalenciji druge boli tijekom HD postupka (neoplazma, policistična bolest bubrega) od 3,7% i kronične boli od 7,4% (405, 410). Intenzitet druge boli nije bio prikazan ni u jednoj od uključenih studija.

#### *5.4.12. Prevalencija boli vezane za postupak hemodijaliznog liječenja*

Pet studija je izvijestilo o prevalenciji slabo definirane „boli vezane za postupak” (98-101). Učestalost boli vezane za postupak HD liječenja prema Call i sur. bila je 26% i obuhvaćala je mišićne grčeve, glavobolju i bol povezanu s KŽP (405). Prema Davison i sur. 6,8% bolesnika tj. 14% ukupnog broja bolesnika koji su se tužili na bol doživjelo je značajnu bol zbog ponavljajućih tegoba povezanih s HD postupkom koja je obuhvaćala mišićne grčeve, glavobolju i bol povezanu s KŽP, kao što je bol kod kaniliranja AVF i bol ruke na kojoj je formirana AVF (4). Rodriguez Calero i sur. izvijestili su o boli vezanoj za postupak u 25,9% bolesnika (410), dok je drugi autor opisao nešto veću učestalost od 29% (382). Prema novijim istraživanjima 38% bolesnika tužilo se na bol povezanu s HD postupkom (409). Iako se tri studije nisu izjasnile o kojem tipu boli vezane za postupak se radi (382, 409, 410), druge dvije su je podijelile prema lokalizaciji i uzroku na zasebne vrste boli prikazane u drugim studijama također uključenim u ovaj pregled (4, 405).

#### *5.4.13. Prevalencija ishemijske boli*

Učestalost ishemijske boli zabilježena je u tri studije (382, 405, 409). U studiji o trenutnoj dijaliznoj boli istaknuta je kao najčešći uzrok boli s učestalošću od 32% (382), dok je u drugoj studiji o intradijaliznoj ishemijskoj boli prevalencija bila 37% (405). Pojavnost ishemijske boli kao jednog od uzroka kronične boli zabilježena je u 25% (409) i 30% (405) HD bolesnika.

#### *5.4.14. Prevalencija neuropatske boli*

Premda je velik udio HD bolesnika imao i elektrofiziološke dokaze živčanog oštećenja, samo se manji broj bolesnika žalio na neuropatsku bol (478-480), Većinom se javljala u muškaraca. Samo su tri studije izvijestile o učestalosti neuropatske boli (120-122). Što je studija bila ranijeg datuma, to je učestalost bila veća. Tako je Davison izvijestila o prevalenciji neuropatske boli u 12,6% bolesnika (4), dok su tri godine kasnije, Barakzoy i Moss prikazali prevalenciju od 31% (154), a Golan i suradnici 41,2% (450).

#### *5.4.15. Kvaliteta uključenih studija*

Prema STROBE popisu ukupno 49 studija opažajnog ustroja bilo je umjerene kvalitete. Rezultati su se kretali u rasponu od 6 do 18, s medijanom od 13 bodova. Tri međunarodne studije procijenjene korištenjem Cochrane alata za ocjenu rizika od pristranosti imale su visok ili nejasan rizik od pristranosti u šest od sedam kategorija. Izjava o mogućem postojanju sukoba interesa za uključene studije zabilježena je samo u 11 od ukupno 52 studije: 9 studija sadrži podatak o novčanoj pomoći od strane javne državne institucije ili privatne zaklade; jedna studija je koristila novčanu potporu fonda za obrazovanje, premda izvor potpore nije točno određen; druga studija je istaknula nepostojanje sukoba interesa.

## 6. RASPRAVA

Rezultati prikazani u okviru ove disertacije obuhvatili su velik broj znanstvenih radova na temu boli u HD bolesnika. Uloga sustavnih pregleda bila je pružanje pouzdanih dokaza, ali i otkrivanje različitih nedostataka metodologije istraživačkog postupka (489). Većinom se radilo o istraživanjima opazajnog ustroja kojima je analizirana epidemiologija HD boli, uključujući prevalenciju, intenzitet, uzroke i čimbenike povezane s HD boli. Sljedeću najveću skupinu istraživanja čine randomizirane i nerandomizirane studije o djelotvornosti i sigurnosti različitih metoda liječenja boli u HD bolesnika. U zasebnim sustavnim pregledima analizirani su čimbenici povezani s različitim vrstama HD boli, te epidemiologija i intenzitet boli u bolesnika liječenih HD.

Drugi sustavni pregled pružio je sveobuhvatnu sliku čimbenika povezanih s različitim vrstama boli u odraslih HD bolesnika. Pojedine vrste boli opisane su u odjeljku Rezultati prema klasifikaciji koju su koristili autori pojedinih studija. Ovo je bio prvi pokušaj sustavnog prikazivanja dokaza u literaturi o čimbenicima povezanim s različitim vrstama HD boli.

Iako smo pronašli ukupno 67 studija, većinu istraživanja karakterizira malen uzorak ispitanika (medijan: 63). Uključivanje malih nepouzdatih studija u sustavne preglede povećava količinu tzv. „znanstvenog otpada” promicanjem slabije statističke snage (481), te ujedno predstavlja neopravdan gubitak istraživačkih sredstava i zloupotrebu altruizma ispitanika (481). Malim studijama smatrali smo opazajne studije s manje od 100, kao i intervencijske studije s manje od 50 sudionika. Sustavni pregledi literature upućuju na nedostatke trenutne strukture dokaza i kao takvi služe planiranju i provođenju budućih istraživanja veće snage (482).

Bol kao komplikacija KBB promatra se kao neizbježna i uobičajena, te se stoga kasno prepoznaje i neodgovarajuće liječi (483). U 67 studija uključenih u ovaj sustavni pregled, istražena je povezanost niza različitih čimbenika i vrsta boli. Većina studija analizirala je utjecaj čimbenika na pojavu generalizirane boli u HD bolesnika, pri čemu niti jedno od spomenutih obilježja nije bilo značajno baš u svim istraživanjima.

Velik broj čimbenika promatran je u više od 3 studije, dok su pojedini analizirani samo u jednoj ili dvije studije (npr. status zaposlenja, stupanj obrazovanja, kvocijent inteligencije (engl. intelligence quotient, IQ) (218), položaj tijela tijekom HD postupka (406), položaj AVF

(412, 422), lokalitet provođenja HD (438), vrsta dijalizatora (433, 438), razdoblje HD postupka (436), laboratorijska vrijednost CGRP i tvari P (423), osnovna bubrežna bolest (405, 438), periferna krvožilna bolest (426), prisutnost amiloidnog proteina (427), pušenje (448), serumska razina magnezija (434), CRP (419, 420), trajanje pojedinačnog HD postupka (424), mjesečna doza ESA (446) i sistolička vrijednost arterijskog krvnog tlaka (436, 453).

Dob, spol, rasa i vrijeme od početka HD liječenja proučeni su u kontekstu generalizirane boli. Analiziran je utjecaj primjene različitih tehnika kaniliranja AVF na bol kod punkcije AVF, te je istražena povezanost dobi, spola, trajanja HD liječenja, komorbiditeta, uzroka TZB, promjena tjelesne mase između HD postupaka i pojave glavobolje. Pronađena je tek jedna analiza povezanosti različitih čimbenika i boli udova. Istražena je povezanost dobi, spola, trajanja HD liječenja, pokazatelja SHPT, različitih komorbiditeta i koštanomišićne boli. Vrsta ESA istražena je kao prediktor učestalije boli. U svim provedenim analizama rezultati su bili nedosljedni, zbog čega još nemamo jasnu sliku povezanosti pojedinih čimbenika s različitim vrstama boli u populaciji HD bolesnika. Ovaj sustavni pregled od posebne je važnosti zbog uključivanja studija na svim svjetskim jezicima.

Vremenski raspon objavljivanja veći je od 40 godina (1972. do 2014.). Tijekom tog razdoblja razvijale su se HD tehnike, što dovodi u pitanje usporedivost studija. Prisutna su brojna metodološka ograničenja. Značajan broj istraživanja koristio je malen uzorak ispitanika, što umanjuje snagu dokaza. Studije su bile vrlo heterogene. Statistički modeli i varijable značajno su se razlikovali među istraživanjima. Većina studija nije koristila odgovarajuće statističke testove procjene povezanosti nezavisnih čimbenika. Validirane ljestvice intenziteta boli korištene su tek u trećini studija, dok neke od njih nisu bile metodološki prihvaćene, što dodatno pridonosi nedosljednosti rezultata. Obzirom na širok raspon rezultata meta-analiza nije bila opravdana. Provedena je deskriptivna analiza podataka, dok bi numeričke procjene bile obmanjujuće.

Značajna varijabilnost bila je prisutna tijekom određivanja vremenskog okvira prikupljanja podataka. Studije bi trebale imati precizno definiran vremenski okvir za koje bolesnik prijavljuje bol. Neki autori nisu jasno definirali pojedine vrste boli (npr. akutna, kronična i sl.). Većina studija provedena je u razvijenim zemljama. Istraživači u zemljama u razvoju trebaju poticaj za istraživanje pojedinih čimbenika rizika u vlastitom okruženju čime bi pružili bolji uvid u važnost pojedinih obilježja drugdje u svijetu. Kvaliteta studija bila je niska do umjerena. Autori studija trebali bi koristiti odgovarajuće kontrolne popise čime bi osigurali

neophodnu razinu kvalitete.

Treći sustavni pregled o epidemiologiji i intenzitetu boli u HD bolesnika prikazao je visoku učestalost akutne (82%) i kronične (92%) boli u HD bolesnika, u usporedbi sa sustavnim pregledom o učestalosti tegoba u TZB, koji je uključio 59 studija i izvijestio o prosječnoj učestalosti od 47% i širokom rasponu učestalosti HD boli (8%-82%) (460). U ovom istraživanju izdvojena je učestalost pojedinih vrsta boli, od čega je većina objavljenih studija analizirala učestalost glavobolje, boli vezane uz KŽP i koštanomišične boli.

Bol vezana za KŽP može se očekivati kod svakog HD bolesnika. Krvožilni pristup presudan je za učinkovito provođenje HD postupka, dok je AVF najučinkovitiji oblik KŽP (422). Obzirom da se HD postupak većinom provodi po režimu triput tjedno, bolesnik je svakodnevno izložen stresu i boli u otprilike 320 kaniliranja godišnje. Ponekad je potrebno čak nekoliko pokušaja uvođenja igle kako bi se postigao odgovarajući protok krvi (447). Obično se koriste široke igle, što nerijetko dovodi do nastanka bolnog hematoma, najčešće na samom početku HD liječenja putem nedavno oblikovane AVF (422).

Ponovljena punkcija AVF uzrokuje bol i anksioznost čak i između dvaju HD postupaka (447), premda se kaniliranje AVF često opisuje kao jednostavan i gotovo bezbolan postupak (468). Bol prilikom uvođenja igle najčešća je poteškoća vezana uz KŽP (447, 484) koja može nepovoljno utjecati na kvalitetu života. Spominje se kao jedan od glavnih razloga nepodnošenja HD postupka (485). Jaka bol tijekom kaniliranja AVF koja bi potencijalno dovela do odustajanja od AVF kao KŽP je rijetka, međutim preko 10% HD bolesnika barem jednom je zahtijevalo raniji prekid postupka (422).

Nekoliko sustavnih pregleda literature analiziralo je utjecaj različitih tehnika kaniliranja AVF na pojavu boli (486-488). Rezultati su bili nedosljedni uz brojna ograničenja (npr. nedovršena pretraga literature, niska kvaliteta studija i sl.) (487). Bolovi kod punktiranja AVF su višezročni, često dovode do potrebe skraćivanja postupka i mogu biti najraniji znak postojanja mehaničkih komplikacija KŽP. Takvu bol treba uvijek ozbiljno shvatiti i istražiti (422).

Velik broj studija obuhvaćenih ovim sustavnim pregledom analiziralo je prevalenciju i intenzitet glavobolje. Bana i sur. 1972. godine opisali su glavobolju tijekom HD postupka u 70% HD bolesnika (438). Prije 1988. godine klasifikacija glavobolje nije bila jednoznačna, niti su dijagnostički kriteriji bili usuglašeni. Godine 1988. IHS je uspostavio klasifikacijski

sustav podržan od Svjetske neurološke federacije i svih stručnih društava koji je tada postao dijagnostički standard u kliničkim istraživanjima (463). IHS kriteriji prepoznavanja glavobolje povezane s HD datiraju iz 1988. godine, obuhvaćaju početak glavobolje tijekom HD postupka i završetak trajanja unutar 24 sata. Primjećeno je kako se neke od glavobolja ne mogu klasificirati (472), pa je IHS je 2004. godine revidirao kriterije HDH i definirao je kao glavobolju koja započinje tijekom HD postupka i popušta nakon 72 sata (464). Naš sustavni pregled prikazao je visoku učestalost glavobolje, osobito HDH u populaciji HD bolesnika.

Autori Braz i Duarte sa suradnicima jedini su isključili bolesnike s ranije potvrđenom preegzistentnom reumatološkom bolešću (npr. epizoda artritisa nepoznate etiologije, burzopatija, difuzna nediferencirana koštana bol i sl.) kako bi spriječili uplitanje zbunjujućih čimbenika u analizi učestalosti i intenziteta koštanomišićne boli (415). Ostale studije koje su izvijestile o koštanomišićnoj boli nisu sadržavale spomenutu izjavu te je pronađena visoka učestalost vrlo vjerojatno rezultat postojanja drugih mehanizama nepovezanih sa HD postupkom.

Jedna od prednosti jest uključivanje literature objavljene na svim jezicima. Većina studija provedenih izvan Europe i Sjeverne Amerike pokazalo je da je HD bol u znatnoj mjeri prisutna i u zemljama trećeg svijeta.

I u ovom pregledu literature rezultati ukazuju na brojne nedostatke trenutne strukture dokaza. Malo je studija provedenih u zemljama u razvoju, a što bi bilo važno za stjecanje potpunijeg uvida u problematiku HD boli. Drugo, buduća istraživanja trebala bi obratiti pozornost na što preciznije određivanje trajanja pojedinih vrsta boli prema trenutku mjerenja (npr. trenutna bol, bol tijekom proteklog tjedna, trajna bol tijekom posljednja 3 mjeseca i sl.). U nekim je studijama kronična bol bila definirana trajanjem 4 tjedna, u drugima 3 ili više mjeseci, dok je kod nekih to bilo nejasno (422). Treće, uzorak ispitanika trebao bi biti veći i reprezentativniji. Polovica prikazanih studija imala je uzorke manje od 100 bolesnika. Procjene učestalosti boli ponekad su se temeljile na medijanu koji ovisi o veličini uzorka. Četvrto, kod procjene intenziteta boli trebalo bi koristiti provjerene alate. Studije uključene u ovaj pregled koristile su različite ljestvice procjene intenziteta i ugrozile usporedivost rezultata. Dok su neke studije koristile mjere intenziteta boli kako bi izvijestile o prosječnom intenzitetu, druge su izvijestile o učestalosti različitih intenziteta boli u promatranom uzorku kao ordinalnim varijablama. Također, neke studije nisu osigurale jasne definicije određenih vrsta boli, npr. mišićnih grčeva, za koje je često puta bilo teško ocijeniti radi li se doista o tipičnim grčevima tijekom



postupka (143, 144). Konačno, kvaliteta uključenih studija bila je niska do umjerena. trebali Tijekom planiranja i provođenja istraživanja neophodno je korištenje standardiziranih kontrolnih popisa i pravilno izvještavanje o rezultatima kao polog visoke kvalitete dokaza.

Literatura o boli u HD bolesnika upućuje na širok raspon učestalosti pojedinih vrsta boli koja kod dijela uključenih studija doseže vrlo visoke vrijednosti (do 92% bolesnika). Uočena je izrazita heterogenost u strukturi pojedinih studija kao i brojni ranije spomenuti metodološki nedostaci, zbog čega je proveden četvrti dio ovog velikog projekta tj. primarno istraživanje u kojem je ispitana povezanost različitih obilježja sa nekim od tipova HD boli.

Primarno istraživanje provedeno je na uzorku od 194 ispitanika. Analizirana je moguća povezanost pojedinih čimbenika i vrste boli. Za razliku od ranije objavljenih istraživanja u kojima je vrsta boli uglavnom bila nejasno određena, u ovom istraživanju postavljena su pitanja o tri vremenski jasno definirane vrste boli: trenutnoj (za vrijeme HD postupka), akutnoj (trajanja do tri mjeseca) i kroničnoj boli (barem 3 mjeseca).

Najčešće mjesto trenutne boli bili su listovi potkoljenica, dok je najzastupljenija od akutne boli bila bol u leđima. Kronična bol je prvenstveno zahvaćala lumbalnu kralježnicu.

Gotovo polovica (49%) ispitanika tužila se na trenutnu bol, dok svega 16% njih na bol trajanja do 3 mjeseca. Točnost podatka o učestalosti ovisi o što preciznijoj definiciji vremenskog okvira pojavljivanja pojedine vrste boli. Više od polovice ispitanika (56%) tužilo se na kroničnu HD bol, što se smatra vrlo visokom učestalošću.

Ispitivanjem povezanosti različitih čimbenika sa pojedinim vrstama boli u HD bolesnika utvrđeni su različiti rezultati za različite vrste boli.

Ispitanici koji su osjećali trenutnu bol bili su značajno stariji, među njima je bilo značajno manje pušača, na ESAS ljestvici imali su značajno izraženiji simptom umora, pospanosti, mučnine, gubitka apetita, zaduhe i tjeskobe. Osjećali su se značajno lošije u usporedbi s onima koji nisu osjećali trenutnu bol. Ispitanici koji su patili od trenutne boli imali su značajno lošije tjelesno funkcioniranje kao kategoriju procjenjene kvalitete života. Od ostalih čimbenika, ispitanici koji su imali trenutnu bol imali su značajno dugovječniju aktualnu AVF i značajno rjeđe su koristili kalcitriol u kroničnoj terapiji.

Kod ispitanika koji su naveli da trpe akutnu bol trajanja do 3 mjeseca bilo je značajno manje oženjenih i više udovaca. Depresivne tegobe značajno bile su značajno izraženije na ESAS

ljestvici procjene simptoma. Bolesnici koji osjećaju akutnu bol rjeđe su se slagali s izjavama ljestvice o zadovoljstvu životom, što ukazuje na njihovo značajno manje zadovoljstvo. Ispitanici koji su osjećali akutnu bol imali su značajno niže rezultate ljestvice za procjenu kvalitete života u kategoriji tjelesnog zdravlja. Među ispitanicima s akutnom boli bilo je značajno više pacijenata s CVK kao KŽP.

Među pacijentima koji su patili od kronične boli bilo je značajno više žena, bili su značajno manje obrazovani i među njima je bilo značajno više udovaca; bili su značajno stariji, značajno dulje su se liječili pomoću HD i imali su značajno intenzivnije sljedeće simptome ESAS ljestvice: umor, pospanost, mučninu, gubitak apetita, zaduhu i tjeskobu. Analizom domena ljestvice za procjenu kvalitete života uočeno je da su ispitanici koji su patili od kronične boli imali značajno niže vrijednosti kategorije tjelesnog funkcioniranja, dok su značajno bolje rezultate imali u kategoriji emocionalnog zdravlja. Što se tiče ostalih čimbenika, nije bilo značajnih razlika.

Analize su pokazale da različiti čimbenici mogu biti povezani s različitim vrstama boli. Primjerice, pacijenti koji su trpili trenutnu i kroničnu bol bili su značajno stariji, ali ne i oni koji su naveli da trpe akutnu bol trajanja kraćeg od 3 mjeseca. Bolesnici koji su se tužili na akutnu i kroničnu bol bili su češće nevjenčani i među njima je bilo više udovaca za razliku od onih koji su trpili trenutnu bol. Značajna razlika prema spolu, stupnju obrazovanja i duljini liječenja HD uočena je jedino za kroničnu bol; među pacijentima koji su patili od kronične boli bilo je značajno više žena, manje obrazovanih i dulje liječenih HD postupkom. Značajno manje pušača bilo je u skupini bolesnika koji su se žalili na trenutnu bol, za razliku od onih koji se tužili na akutnu i kroničnu bol. Zanimljivo da su depresivne tegobe kao i sve domene upitnika o zadovoljstvu životom bile značajno povezane s akutnom boli trajanja do 3 mjeseca, dok ni u jednoj od ostalih skupina nije bilo značajne povezanosti. Analiza HD tegoba i kvalitete života također je pokazala pojedinačne značajne povezanosti pojedinih kategorija, ali ne za sve analizirane vrste boli. Postojanje komorbiditeta nije bilo povezano ni s jednom vrstom boli, kao ni brojni analizirani HD parametri. Ispitanici koji su imali trenutnu bol imali su značajno duže vrijeme od formiranja aktualne AVF i značajno rjeđe su koristili kalcitriol. Među ispitanicima s akutnom boli bilo je značajno više pacijenata s CVK kao KŽP.

Varijable koje nisu bile značajno povezane ni s jednom vrstom boli bile su status zaposlenja, sve domene ljestvice za procjenu kvalitete života osim domene tjelesnog funkcioniranja (značajno niži rezultati u skupinama bolesnika koji su osjećali trenutnu i kroničnu bol) i

tjelesnog zdravlja (značajno niži rezultati u skupini sa akutnom boli trajanja do 3 mjeseca), trajanje HD liječenja, bodovna vrijednost Charlsonove ljestvice komorbiditeta, tjedni raspored HD postupaka, položaj aktualne AVF i mjesečna doza ESA.

Prikazani rezultati većinom se nisu podudarali sa pronalascima stranih autora. Starija dob populacije bila je značajno povezana s češćom pojavom trenutne i kronične boli u HD bolesnika samo u 2 od ukupno 15 studija (409, 411), dok u njih 12 dob nije bila značajno povezana s učestalošću i intenzitetom HD boli (4, 12, 148, 154, 379, 382, 405, 406, 411, 416, 430, 440, 444). Samo je jedno istraživanje opisalo veću učestalost kao i intenzivniju bol u mlađih HD bolesnika (441).

Žene su se značajno češće tužile na kroničnu bol u samo jednoj od ukupno 15 objavljenih studija (218), dok je još jedan autor prikazao kako je manje izgledno da će muškarci razviti tešku tjelesnu bol (455). Autori preostalih 13 studija koje su istraživale povezanost dobi i boli u HD bolesnika nisu pronašli značajne razlike (4, 12, 148, 154, 379, 382, 405, 406, 432, 440, 441, 444, 450). U samo jednoj od 5 studija bijelci su se tužili na bol većeg intenziteta od ne-bijelaca (4), dok je naša HD populacija bila u potpunosti bjelačka, stoga analiza nije bila moguća.

Četiri od ukupno 12 objavljenih studija koje su analizirale utjecaj trajanja HD liječenja na bol opisale su značajnu razliku u učestalosti i/ili intenzitetu boli (405, 409, 410, 450). Jedna je studija prikazala manju učestalost i intenzitet boli kod ranijeg početka liječenja (218), druga je istaknula povezanost dužeg trajanja HD liječenja i većeg intenziteta kronične boli (379), dok naše istraživanje nije pokazalo značajnih razlika. Od tri studije koje su istražile moguću povezanost bračnog stanja s prevalencijom boli (4, 218, 441), samo se jedna priklonila našim rezultatima i opisala učestaliju pojavu boli u nevjenčanih bolesnika (441), dok druga nije pronašla značajnih razlika (4).

U jednom ranijem istraživanju nezaposleni bolesnici češće su se žalili na bol (218), dok u naših bolesnika status zaposlenja nije utjecao na učestalost i intenzitet HD boli. Komorbiditet u naših bolesnika nije bio povezan ni s jednom vrstom boli, za razliku od četiri ranije objavljene studije koje su opisale arterijsku hipertenziju kao značajan predskazatelj višeg intenziteta boli (4, 430, 450, 455), jednog istraživanja koje je prikazalo veće izgledne pojavljivanja teške tjelesne boli u bolesnika s depresivnim tegobama (455) i jednog koje je pokazalo nižu učestalost boli u bolesnika sa šećernom bolešću (430).

Naši bolesnici nižeg stupnja obrazovanja češće su se tužili na bol, za razliku od podatka iz literature o većoj učestalosti boli među visokoobrazovanim ispitanicima (218). Tjedni raspored HD postupaka nismo analizirali jer su svi bolesnici bili liječeni jednoobrazno. U našim Centrima pušači su se rjeđe tužili na trenutnu bol, dok su ispitanici koji su češće osjećali akutnu bol bili značajno češće dijalizirani putem CVK. Pušenje i vrsta KŽP nisu se značajno razlikovali u HD bolesnika koji su osjećali bol i onih koji nisu (441).

Ustroj ovog primarnog istraživanja planiran je temeljem detaljne analize izrađenih sustavnih pregleda kako bi se izbjegli ranije uočeni metodološki nedostaci. Uključen je velik broj ispitanika temeljem analize potrebne snage studije. Korišteni su validirani alati procjene intenziteta boli i jasno je navedeno koje se vrste boli i uz koje precizno određene vremenske odrednice ispituju.

Ograničenje primarnog istraživanja predstavlja presječni ustroj koji ne dozvoljava zaključke o uzročno-posljedičnoj povezanosti. Analizirana je povezanost različitih čimbenika s trenutnom, akutnom i kroničnom boli različitih uzroka, te je moguće da bi istraživanje povezanosti s boli uzrokovanom točno određenim etiopatogenetskim slijedom dalo drugačije rezultate, za što bi bilo potrebno istraživanje drugačijeg ustroja u kojem bi bili uključeni samo bolesnici čija je bol posljedica točno određenog uzroka, što nije bio predmet interesa ovog primarnog istraživanja.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Provedeno primarno istraživanje pokazalo je kako se 49% ispitanika liječenih HD tužilo na trenutnu bol, njih 16% na akutnu, dok je kroničnu bol osjećalo 56% ispitanika. Od toga se u 91% bolesnika sa trenutnom, u 81% sa akutnom i konačno u 83% ispitanika sa kroničnom boli radilo o boli jakog intenziteta.
2. U našem primarnom istraživanju ispitanici koji su osjećali trenutnu bol bili su značajno stariji, među njima je bilo značajno manje pušača, na ESAS ljestvici imali su značajno izraženije simptome umora, pospanosti, mučnine, gubitka apetita, zaduhe, tjeskobe, te značajno lošije opće stanje u usporedbi s onima koji je nisu osjećali. Ispitanici koji su se tužili na trenutnu bol imali su značajno lošiji rezultat u domeni tjelesnog funkcioniranja ljestvice za procjenu kvalitete života. Od ostalih čimbenika, ispitanici koji su se tužili na trenutnu bol imali su značajno dugovječniju AVF kao KŽP i značajno rjeđe su koristili kalcitriol u kroničnoj terapiji.
3. Među ispitanicima koji su se žalili na akutnu bol trajanja do 3 mjeseca bilo je značajno manje oženjenih i više udovaca. Simptom depresije na ESAS ljestvici tegoba bio je značajno intenzivniji u skupini ispitanika koji su trpili akutnu bol. Bolesnici koji su osjećali akutnu bol rjeđe su se slagali sa svim tvrdnjama ljestvice zadovoljstva životom. Među ispitanicima s akutnom boli uočene su značajno niže vrijednosti ljestvice za procjenu kvalitete života u kategoriji tjelesnog funkcioniranja te je bilo značajno više pacijenata s CVK kao KŽP.
4. Među pacijentima koji su patili od kronične boli bilo je značajno više žena, manje obrazovanih i značajno više udovaca. Bili su značajno stariji, dulje su se liječili HD i imali su značajno izraženije sljedeće simptome ESAS ljestvice tegoba: umor, pospanost, mučnina, gubitak apetita, zaduha i tjeskoba. Analizom domena ljestvice procijenjene kvalitete života uočeno je da su značajno niže vrijednosti zabilježene jedino za domenu tjelesnog funkcioniranja, dok su značajno bolje rezultate imali u kategoriji emocionalnog zdravlja u odnosu na ispitanike koji nisu patili od kronične HD boli. Što se tiče ostalih osobina ispitanika i značajki HD postupka, nije pronađeno značajnih razlika između pacijenata koji su patili od kronične boli i onih koji nisu.
5. Sustavni pregled literature pokazao je da je zabilježena učestalost kronične boli u ranije provedenim primarnim studijama bila od 33% do 82%, a prevalencija akutne

boli (trenutna bol, intradijalizna bol, bol tijekom posljednja 4 tjedna) varirala je u širokom rasponu od 21% do 92%

6. Iako postoje brojne studije o boli u populaciji HD bolesnika, trenutna struktura dokaza o čimbenicima povezanim sa boli u HD bolesnika je nedostatna. Heterogenost studija u smislu neodgovarajućih statističkih metoda analize za određivanje nezavisnih čimbenika povezanih s boli, korištenje različitih nevalidiranih ljestvica procjene intenziteta boli, nepostojanje analize čimbenika koji se odnose isključivo na intenzivnu bol i ukupna niska kvaliteta i snaga istraživanja upućuju na potrebu planiranja i izrade novih istraživanja. Podaci o velikom broju konzervativno liječenih bolesnika ukazuju na nužnost razvijanja novih algoritama otkrivanja i liječenja boli u HD populaciji. Svakako bi bilo razumno povećati broj randomiziranih kontroliranih ispitivanja u usporedbi s opažajnim studijama o intervencijama kao i drugih nerandomiziranih kliničkih pokusa kako bi se povećala ukupna snaga istraživanja. Sažetak nalaza o čimbenicima koji se odnose na različite modalitete boli i to u vrlo heterogenoj populaciji i šarolikim okruženjima, dao je poprilično nedosljedne rezultate među pojedinim studijama.
7. Većina ranijih istraživanja pronađenih u literaturi na temu boli u HD bolesnika bila je opservacijskog ustroja.

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Bolesnici liječeni hemodijalizom (HD) tuže se na postojanje različitih vrsta boli koja je učestala i ograničavajuća u svakodnevnom životu. Cilj ovog istraživanja bio je sažeti znanje o boli u HD bolesnika izradom primarnog istraživanja i korištenjem metode sustavnog pregleda literature.

**Metode:** Primarno istraživanje obuhvatilo je 194 ispitanika liječena u HD centrima Splitsko-Dalmatinske županije. Liječnici su ispunjavali upitnik o postavkama HD postupka i komorbiditetima, dok su ispitanici odgovarali na upite o antropometrijskim i sociodemografskim značajkama te također ispunjavali upitnik koji se sastojao od više pojedinačnih, prethodno validiranih upitnika prevedenih na hrvatski jezik: vizualno-analogni ljestvica boli, Edmontonska ljestvica procjene tegoba, ljestvica zadovoljstva životom, kratki obrazac sa 36 stavki o zdravlju i Charlsonov indeks komorbiditeta.

Izrađena su tri sustavna pregleda o boli u HD bolesnika: sveobuhvatni pregled kao sinteza znanja o boli u HD bolesnika, zatim drugi pregled literature kojim je istražena povezanost pojedinih osobina HD bolesnika sa učestalošću različitih vrsta boli te konačno treći sustavni pregled kojim je analizirana epidemiologija i intenzitet HD boli. Sustavno su pretražene bibliografske baze podataka MEDLINE, Scopus, PsycINFO i CINAHL korištenjem složene strategije pretraživanja. Uzeta su u obzir istraživanja na svim jezicima. Podaci su izdvojeni i statistički analizirani. Kvaliteta studija provjerena je korištenjem pomoćnog popisa (engl. checklist) za poboljšanje izvještavanja o opažajnim studijama u epidemiologiji (engl. STROBE) i Cochraneovog alata za procjenu rizika od pristranosti (engl. bias).

**Rezultati:** Primarno istraživanje pokazalo je kako se 49% ispitanika liječenih HD tužilo na trenutnu bol, njih 16% na akutnu, dok je kroničnu bol osjećalo 56% ispitanika. Od toga u 91% bolesnika sa trenutnom, u 81% onih sa akutnom i u 83% ispitanika koji su se tužili na kroničnu bol radilo se o intenzivnoj boli.

Ispitivanjem povezanosti čimbenika i različitih vrsta HD boli utvrđeni su različiti rezultati za pojedine vrste boli. Budući se radi o presječnom istraživanju, teško je govoriti o uzročno-posljedičnoj vezi.

U prvom sveobuhvatnom sustavnom pregledu literature uključeno je ukupno 158 studija koje

su kategorizirane u epidemiološke, studije o specifičnim bolnim sindromima, te kvalitativne i intervencijske studije za liječenje boli u HD bolesnika.

U sustavnom pregledu s prikazom rizičnih čimbenika povezanih sa boli u HD bolesnika uključeno je ukupno 67 studija s 7.818 sudionika (medijan broja sudionika bio je 60). Većina istraživanja izvijestila je o zajedničkim čimbenicima kao što su dob, spol, indeks tjelesne mase, rasna i/ili etnička pripadnost, bračni status, ukupno trajanje HD liječenja, različiti komorbiditeti i biokemijski parametri. Ostala istraživanja prikazala su još neke specifične čimbenike kao što su vrsta, tjedni raspored ili mjesto HD liječenja, vrsta dijalizatora, razdoblje HD postupka u kojem se javlja bol, vrsta HD membrane, mjesto administracije, vrsta i doza pripravka za stimulaciju eritropoeze (ESA). Pojedina obilježja bolesnika i HD postupka pridonose povećanju učestalosti nekih vrsta, lokalizacija i uzroka boli (npr. bol povezana s arteriovenskim pristupom, glavobolja, koštanomišićna bol).

Trećim pregledom literature analizirane su ukupno 52 studije s 6.917 sudionika. Prevalencija akutne i kronične boli u bolesnika liječenih HD bila je redom 82% i 92%. Velik dio bolesnika patio je od boli jakog intenziteta. Opisana su različite lokalizacije i uzroci boli, pri čemu je većina studija prikazala generaliziranu bol, bol povezanu s AV krvožilnim pristupom, glavobolju i koštanomišićnu bol. Trenutna struktura dokaza o boli u bolesnika s HD pokazala je značajne nedostatke, a rezultati pojedinih studija izrazitu nedosljednost. Većina raspoloživih istraživanja bila je opažajnog ustroja, uključivala je mali uzorak ispitanika i koristila neodgovarajuće statističke metode obrade podataka kao i neprovjerene ljestvice procjene intenziteta boli.

**Zaključak:** Značajan udio bolesnika koji su liječeni HD pati od suboptimalno liječene boli vrlo visokog intenziteta koja ima značajan utjecaj na svakodnevno funkcioniranje. Bol u HD populaciji predstavlja važan javnozdravstveni problem, te je potrebno stalno promicanje pravovremenog otkrivanja i liječenja kao klinički i istraživački prioritet u smislu smanjenja invaliditeta i poboljšanja kvalitete života.



## 9. SUMMARY

**Title:** Pain in patients on hemodialysis: prevalence and associated factors

**Objective:** It has been reported in the literature that patients treated with hemodialysis (HD) suffer from various types of pain. The aim of this study was to summarize all the available evidence on pain in HD patients by conducting a new primary research among HD patients and using the method of systematic literature review.

**Methods:** Primary research included 194 patients treated at HD units in the Split-Dalmatia County, Croatia. Physicians filled out a questionnaire about patients' HD procedure and comorbidities. Patients filled out a questionnaire consisting of validated individual questionnaires that were already translated and used in Croatian language: visual-analogue pain scale, Edmonton symptom assessment system, Satisfaction with life scale, Short form with 36 health items and Charlson comorbidity index, as well as data about sociodemographics.

Three systematic reviews on pain in hemodialysis patients were conducted: a scoping systematic review about pain in HD patients, a systematic review about risk factors associated with pain in HD patients and a third systematic review about epidemiology and intensity of pain in HD patients.

The bibliographic databases of MEDLINE, Scopus, PsycINFO and CINAHL were systematically searched using complex and extensive search strategy. Studies in all languages were taken into account. The data from the included studies were extracted and a descriptive analysis was performed. Quality of included studies was analyzed with STROBE checklist and Cochrane's risk of bias assessment tool.

**Results:** Primary research has shown that 49% of patients treated with HD suffered from the current pain, 16% complained of acute pain, and chronic pain was reported by 56% of respondents. The percentage of intense pain was 91%, 81% and 83% respectively.

Different results for different types of pain were determined by examining the correlation between the various factors that have been described in the literature as potentially related to

HD pain. Considering that this was a cross-sectional research, it was difficult to make inferences about the cause-and-effect relationship.

The scoping systematic review of the literature included 158 studies, which were categorized into epidemiological studies, studies on specific pain syndromes and eventually qualitative and interventional studies on pain in HD patients.

A total of 67 studies involving 7,818 participants (median number of participants = 60) were included in the systematic overview of the numerous risk factors associated with pain in HD patients in very heterogeneous populations and environments. Most of the studies reported on common risk factors such as age, sex, body mass index, race and/or ethnicity, marital status, total duration of HD treatment, various comorbidities and biochemical parameters. Other studies have presented specific factors such as type, regimen, phase or place of HD, type of HD membrane, type, dose or administration site of erythropoiesis stimulating agent (ESA). Studies have shown that these factors can contribute to an increase in the occurrence of general pain and also encourage the appearance of different types, sites and causes of pain in HD patients (eg generalized pain, arterial access pain, headache, osteomuscular pain, etc.).

Third systematic review analyzed a total of 52 studies with 6,917 participants. The prevalence of acute and chronic pain in HD patients was 82% and 92% respectively. Significant number of patients suffered from intense pain. Various sites and causes of pain were described, with most studies portraying generalized pain, pain associated with arteriovenous (AV) vascular access, headache and osteomuscular pain. The current structure of evidence has shown significant deficiencies, and the results showed a marked inconsistency. Most of the available studies were observational, involving small sample of respondents and using inadequate statistical data processing methods as well as an non-validated scales of pain intensity estimation.

**Conclusion:** A significant proportion of patients treated with HD suffer from suboptimally treated, high intensity pain which has a significant negative impact on daily functioning. Pain in the HD population should be recognized as an important public health problem, and it is necessary to constantly promote timely detection and treatment as a clinical and research priority in terms of reducing disability and improving the quality of everyday life.

## 10. LITERATURA

1. Alford DP, Liebschutz J, Chen IA, Nicolaidis C, Panda M, Berg KM, et al. Update in pain medicine. *Journal of general internal medicine*. 2008;23(6):841-5.
2. Hardt J, Jacobsen C, Goldberg J, Nickel R, Buchwald D. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2008;9(7):803-12.
3. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*. 2004;140(6):441-51.
4. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(6):1239-47.
5. IASP. Pain Taxonomy 1994 [updated May 22, 2012; cited 2017 September 5]. Available from: <https://http://www.iasp-pain.org/Taxonomy - Pain>.
6. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*, 2nd edition. Seattle: IASP Press; 1994.
7. Price D. *Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia In Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP Press; 1999.
8. Adler RH. The term "chronic" with respect to pain should be dropped. *The Clinical journal of pain*. 2000;16(4):365.
9. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Supplement*. 1986;3:S1-226.
10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(2):160-72.

11. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
12. Davison SN, Jhangri GS. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(3):477-85.
13. Crue BL, Pinsky JJ. An approach to chronic pain of non-malignant origin. *Postgraduate Medical Journal*. 1984;60(710):858-64.
14. Portenoy RK. Mechanisms of clinical pain. Observations and speculations. *Neurologic clinics*. 1989;7(2):205-30.
15. Institute for Clinical Systems Improvement. Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management 2017 [cited 2017 September 5, 2017]. Available from: [https://http://www.icsi.org/\\_asset/f8rj09/Pain.pdf](https://http://www.icsi.org/_asset/f8rj09/Pain.pdf).
16. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57.
17. Smith H. Pain Taxonomy. In: *The Neurologic Basis for Pain*. New York: McGraw-Hill; 2005.
18. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annual review of physiology*. 1999;61:835-56.
19. Waxman SG. Neurobiology: a channel sets the gain on pain. *Nature*. 2006;444(7121):831-2.
20. Levine J, Reichling D, . . Peripheral mechanisms of inflammatory pain. In: Wall P, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. p.59.
21. Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, Shi L, et al. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(52):14062-73.

22. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44(3):293-9.
23. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science (New York, NY)*. 2000;288(5472):1765-9.
24. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*. 2003;26(12):696-705.
25. Liu CN, Devor M, Waxman SG, Kocsis JD. Subthreshold oscillations induced by spinal nerve injury in dissociated muscle and cutaneous afferents of mouse DRG. *Journal of neurophysiology*. 2002;87(4):2009-17.
26. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*. 1992;355(6355):75-8.
27. Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T, Senba E, Miki K. Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(11):7633-43.
28. Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(13):4891-900.
29. Sivilotti L, Woolf CJ. The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *Journal of neurophysiology*. 1994;72(1):169-79.
30. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(15):6724-31.

31. Coda B, Bonica J. General considerations of acute pain. *Bonica's Management of Pain*, 3rd edn Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:222-40.
32. Brookoff D. Chronic pain: 1. A new disease? *Hospital practice* (1995). 2000;35(7):45-52, 9.
33. Vo P, Marx S, Penles L. (374) Health-related quality of life (HRQoL) among patients experiencing acute and chronic pain: Results from a survey of 606 pain patients in the United States. *The Journal of Pain*. 2008;9(4):69.
34. National Center for Health Statistics. *Chartbook on Trends in the Health of Americans* Hyattsville, MD: U.S. Government Printing Office; 2006 [cited 2017 September 5, 2017]. Available from: <https://http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus06.pdf>.
35. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(1):139-47.
36. Lorenz KA, Sherbourne CD, Shugarman LR, Rubenstein LV, Wen L, Cohen A, et al. How reliable is pain as the fifth vital sign? *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2009;22(3):291-8.
37. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *The Clinical journal of pain*. 2004;20(5):309-18.
38. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1994;23(2):129-38.
39. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain*. 2009;144(1-2):35-42.
40. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997;48(2):332-8.
41. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.

42. Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research C, Education. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Washington (DC): National Academies Press (US)

National Academy of Sciences.; 2011.

43. Annagur BB, Uguz F, Apiliogullari S, Kara I, Gunduz S. Psychiatric disorders and association with quality of sleep and quality of life in patients with chronic pain: a SCID-based study. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2014;15(5):772-81.

44. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, Fine PG, Dworkin RH, Helme R, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *The Clinical journal of pain*. 2007;23(1 Suppl):S1-43.

45. Feldt KS, Ryden MB, Miles S. Treatment of pain in cognitively impaired compared with cognitively intact older patients with hip-fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1998;46(9):1079-85.

46. Bruckenthal P. Assessment of pain in the elderly adult. *Clinics in geriatric medicine*. 2008;24(2):213-36, v-vi.

47. Okifuji A, Ackerlind S. Behavioral medicine approaches to pain. *The Medical clinics of North America*. 2007;91(1):45-55.

48. Corran T, Gibson S, Farrell M, Helme R. Comparison of chronic pain experience between young and elderly patients. *Progress in pain research and management*. 1994:895-906.

49. McCracken L. Age, pain, and impairment: Results from two clinical samples. 7th World Congress on Pain. Seattle IASP Press; 1993. p. p.99.

50. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h444.

51. Dobscha SK, Corson K, Perrin NA, Hanson GC, Leibowitz RQ, Doak MN, et al. Collaborative care for chronic pain in primary care: a cluster randomized trial. *Jama*. 2009;301(12):1242-52.
52. Kroenke K, Krebs EE, Wu J, Yu Z, Chumbler NR, Bair MJ. Telecare collaborative management of chronic pain in primary care: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(3):240-8.
53. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* (London, England). 2011;377(9784):2226-35.
54. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
55. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, Lee J, Constantino MJ, Fireman B, et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosomatic medicine*. 2006;68(2):262-8.
56. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(4):532-45.
57. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73.
58. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7478):1317.
59. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(3):377-88.



60. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(2):137-62.
61. Von Korff M, Kolodny A, Deyo RA, Chou R. Long-term opioid therapy reconsidered. *Annals of internal medicine*. 2011;155(5):325-8.
62. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *Journal of pain and symptom management*. 1996;11(4):203-17.
63. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
64. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
65. Kovesdy CP, Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K. Battleground: chronic kidney disorders mineral and bone disease--calcium obsession, vitamin d, and binder confusion. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):168-73.
66. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.
67. Robinson BE. Epidemiology of chronic kidney disease and anemia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2006;7(9 Suppl):S3-6; quiz S17-21.
68. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Annals of internal medicine*. 2004;141(2):95-101.
69. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8):2275-84.

70. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney international*. 2006;69(2):375-82.
71. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008;74(1):101-7.
72. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9758):2096-103.
73. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *The American journal of physiology*. 1981;241(1):F85-93.
74. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine*. 2006;354(23):2473-83.
75. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(11):2305-13.
76. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(2):288-96.
77. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(4):617-22.
78. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clinical chemistry*. 2009;55(1):24-38.

79. Brook MO, Bottomley MJ, Mevada C, Svistunova A, Bielinska AM, James T, et al. Repeat testing is essential when estimating chronic kidney disease prevalence and associated cardiovascular risk. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2012;105(3):247-55.
80. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):19-62.
81. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Rios Burrows N, Saydah SH, et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(3):403-11.
82. Bartmanska M, Wiecek A. Chronic kidney disease and the aging population. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia*. 2016;33(S66).
83. Fink JC, Brown J, Hsu VD, Seliger SL, Walker L, Zhan M. CKD as an underrecognized threat to patient safety. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(4):681-8.
84. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(1):56-65.
85. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *Jama*. 2004;291(7):844-50.
86. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(5):1444-52.
87. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(7):2205-13.

88. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, M KT, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *The American journal of medicine.* 2009;122(7):664-71.e2.
89. Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, D'Intini V, Ratanarat R, De Cal M, et al. Uremic toxins: a new focus on an old subject. *Seminars in dialysis.* 2005;18(3):203-11.
90. Mendu ML, Lundquist A, Aizer AA, Leaf DE, Robinson E, Steele DJ, et al. Clinical predictors of diagnostic testing utility in the initial evaluation of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic).* 2016;21(10):851-9.
91. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh J, Takamori H, et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron.* 1993;64(1):32-6.
92. Moghazi S, Jones E, Schroeppele J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney international.* 2005;67(4):1515-20.
93. Manley JA, O'Neill WC. How echogenic is echogenic? Quantitative acoustics of the renal cortex. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2001;37(4):706-11.
94. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet (London, England).* 2012;379(9811):165-80.
95. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international.* 2011;79(12):1341-52.
96. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2010;375(9731):2073-81.
97. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney

outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011;80(1):93-104.

98. Vanholder R. Chronic kidney disease in adults--UK guidelines for identification, management and referral. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(7):1776-7.

99. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Annals of internal medicine*. 2005;142(5):342-51.

100. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):226-36.

101. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(1):176-88.

102. Gonick HC, Kleeman CR, Rubini ME, Maxwell MH. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *The American journal of the medical sciences*. 1971;261(5):281-90.

103. Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney international*. 2002;62(1):1-9.

104. Uribarri J, Douyon H, Oh MS. A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney international*. 1995;47(2):624-7.

105. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney international*. 1988;34(2):278-87.

106. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992;19(4):303-17.

107. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *The New England journal of medicine*. 1995;333(3):166-74.
108. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney international*. 1996;50(4):1321-6.
109. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine*. 2002;162(12):1401-8.
110. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney international*. 1991;39(1):169-83.
111. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney international*. 1981;19(2):317-23.
112. Hou S. Pregnancy in women with chronic renal disease. *The New England journal of medicine*. 1985;312(13):836-9.
113. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney international*. 2000;57(4):1688-703.
114. Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. *Kidney international*. 2003;64(6):2196-203.
115. Snyder JJ, Collins AJ. Association of preventive health care with atherosclerotic heart disease and mortality in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(7):1614-22.
116. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.

117. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, de Boer IH, Fried L, Sarnak MJ, et al. The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(3):356-63.
118. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2007;120(12):1063-70.
119. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international*. 2014;85(1):49-61.
120. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48 Suppl 1:S2-90.
121. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(5):884-930.
122. Gomez CG, Valido P, Celadilla O, Bernaldo de Quiros AG, Mojon M. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1999;19(5):471-7.
123. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(2):471-80.
124. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005;173(10):1181-4.

125. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):726-31.
126. Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, Allon M, Jennings WC, Padberg FT, Jr., et al. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(5 Suppl):2s-25s.
127. Schwab SJ, Beathard G. The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney international*. 1999;56(1):1-17.
128. Liangos O, Gul A, Madias NE, Jaber BL. Long-term management of the tunneled venous catheter. *Seminars in dialysis*. 2006;19(2):158-64.
129. Van Der Meersch H, De Bacquer D, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, Vermeiren P, De Letter J, et al. Hemodialysis catheter design and catheter performance: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(6):902-8.
130. Ponikvar R, Buturovic-Ponikvar J. Temporary hemodialysis catheters as a long-term vascular access in chronic hemodialysis patients. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2005;9(3):250-3.
131. Dugue AE, Levesque SP, Fischer MO, Souweine B, Mira JP, Megarbane B, et al. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(1):70-7.
132. Clinical practice guidelines for vascular access. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48 Suppl 1:S176-247.
133. Geddes CC, Walbaum D, Fox JG, Mactier RA. Insertion of internal jugular temporary hemodialysis cannulae by direct ultrasound guidance--a prospective comparison of experienced and inexperienced operators. *Clinical nephrology*. 1998;50(5):320-5.



134. Ahmad S, Misra M, Hoenich N, Daugirdas J. Hemodialysis apparatus. In: Daugirdas J, Blake P, Ing T, editors. Handbook of Dialysis, 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2007. p. p.59.
135. Keshaviah P. Technology and clinical application of hemodialysis. In: Jacobson H, Striker G, Klahr S, editors. The Principles and Practice of Nephrology. Philadelphia: BC Decker; 1991. p. p.740.
136. Misra M. The basics of hemodialysis equipment. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2005;9(1):30-6.
137. Boure T, Vanholder R. Which dialyser membrane to choose? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2004;19(2):293-6.
138. Lapane KL, Quilliam BJ, Benson C, Chow W, Kim MS. Impact of noncancer pain on health-related quality of life. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2015;15(4):333-42.
139. Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. Seminars in dialysis. 2014;27(2):188-204.
140. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Edmonds PM, Donohoe P, Carey I, Jenkins K, et al. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. Journal of palliative medicine. 2007;10(6):1266-76.
141. Murphy EL, Murtagh FE, Carey I, Sheerin NS. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: use of a short patient-completed assessment tool. Nephron Clinical practice. 2009;111(1):c74-80.
142. Noble H, Meyer PJ, Bridge DJ, Johnson DB, Kelly DD. Exploring symptoms in patients managed without dialysis: a qualitative research study. Journal of renal care. 2010;36(1):9-15.

143. Brkovic T, Burilovic E, Puljak L. Prevalence and severity of pain in adult end-stage renal disease patients on chronic intermittent hemodialysis: a systematic review. *Patient preference and adherence*. 2016;10:1131-50.
144. Kennedy J, Roll JM, Schraudner T, Murphy S, McPherson S. Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: new data from the 2010 national health interview survey. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15(10):979-84.
145. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Cross-sectional validity of a modified Edmonton symptom assessment system in dialysis patients: a simple assessment of symptom burden. *Kidney international*. 2006;69(9):1621-5.
146. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Longitudinal validation of a modified Edmonton symptom assessment system (ESAS) in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(11):3189-95.
147. Davison SN. Chronic pain in end-stage renal disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2005;12(3):326-34.
148. Kimmel PL, Emont SL, Newmann JM, Danko H, Moss AH. ESRD patient quality of life: symptoms, spiritual beliefs, psychosocial factors, and ethnicity. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(4):713-21.
149. Leinau L, Murphy TE, Bradley E, Fried T. Relationship between conditions addressed by hemodialysis guidelines and non-ESRD-specific conditions affecting quality of life. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(3):572-8.
150. Weisbord SD, Carmody SS, Bruns FJ, Rotondi AJ, Cohen LM, Zeidel ML, et al. Symptom burden, quality of life, advance care planning and the potential value of palliative care in severely ill haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(7):1345-52.
151. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic

hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(8):2487-94.

152. Gamondi C, Galli N, Schonholzer C, Marone C, Zwahlen H, Gabutti L, et al. Frequency and severity of pain and symptom distress among patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Swiss medical weekly*. 2013;143:w13750.

153. Santoro D, Satta E, Messina S, Costantino G, Savica V, Bellinghieri G. Pain in end-stage renal disease: a frequent and neglected clinical problem. *Clinical nephrology*. 2013;79 Suppl 1:S2-11.

154. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the world health organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(11):3198-203.

155. Weisbord SD, Fried LF, Mor MK, Resnick AL, Unruh ML, Palevsky PM, et al. Renal provider recognition of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(5):960-7.

156. Hearn J, Higginson IJ. Development and validation of a core outcome measure for palliative care: the palliative care outcome scale. *Palliative Care Core Audit Project Advisory Group. Quality in health care : QHC*. 1999;8(4):219-27.

157. Walke LM, Byers AL, McCorkle R, Fried TR. Symptom assessment in community-dwelling older adults with advanced chronic disease. *Journal of pain and symptom management*. 2006;31(1):31-7.

158. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Rotondi AJ, Fine MJ, Levenson DJ, et al. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: the Dialysis Symptom Index. *Journal of pain and symptom management*. 2004;27(3):226-40.

159. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-99.

160. Joshi VD, Mooppil N, Lim JF. Validation of the kidney disease quality of life-short form: a cross-sectional study of a dialysis-targeted health measure in Singapore. *BMC nephrology*. 2010;11:36.

161. Wu AW, Fink NE, Cagney KA, Bass EB, Rubin HR, Meyer KB, et al. Developing a health-related quality-of-life measure for end-stage renal disease: The CHOICE Health Experience Questionnaire. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37(1):11-21.
162. Watanabe SM, Nikolaichuk CL, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System, a proposed tool for distress screening in cancer patients: development and refinement. *Psycho-oncology*. 2012;21(9):977-85.
163. Skroeder NR, Jacobson SH, Lins LE, Kjellstrand CM. Acute symptoms during and between hemodialysis: the relative role of speed, duration, and biocompatibility of dialysis. *Artificial organs*. 1994;18(12):880-7.
164. Skroeder NR, Jacobson SH, Lins LE, Kjellstrand CM. Biocompatibility of dialysis membranes is of no importance for objective or subjective symptoms during or after hemodialysis. *ASAIO transactions*. 1990;36(3):M637-9.
165. Dumler F, Stalla K, Mohini R, Zasuwa G, Levin NW. Clinical experience with short-time hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992;19(1):49-56.
166. Bregman H, Daugirdas J, Ing T. Complications during hemodialysis. In: Daugirdas J, Ing T, editors. *Handbook of Dialysis*. New York: Little, Brown; 1994. p. p.149.
167. Sav MY, Sav T, Senocak E, Sav NM. Hemodialysis-related headache. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2014;18(4):725-9.
168. Arieff AI. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney international*. 1994;45(3):629-35.
169. Zepeda-Orozco D, Quigley R. Dialysis disequilibrium syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2012;27(12):2205-11.
170. Koncicki HM, Unruh M, Schell JO. Pain Management in CKD: A Guide for Nephrology Providers. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;69(3):451-60.

171. Levy J, Morgan, J., Brown, E.A. . Oxford handbook of dialysis, Oxford; New York: Oxford University Press. 2009;3:410-16
172. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical pharmacokinetics*. 1982;7(2):93-107.
173. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *The American journal of medicine*. 1996;101(1a):47s-53s.
174. Davison SN, Mayo PR. Pain management in chronic kidney disease: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in hemodialysis patients. *Journal of opioid management*. 2008;4(6):335-6, 9-44.
175. Hand CW, Sear JW, Uppington J, Ball MJ, McQuay HJ, Moore RA. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *British journal of anaesthesia*. 1990;64(3):276-82.
176. Bower S. Plasma protein binding of fentanyl: the effect of hyperlipoproteinaemia and chronic renal failure. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 1982;34(2):102-6.
177. Healy DG, Ingle GT, Brown P. Pregabalin- and gabapentin-associated myoclonus in a patient with chronic renal failure. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(13):2028-9.
178. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *Journal of clinical pharmacology*. 2003;43(3):277-83.
179. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
180. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.
181. Barnes JN, Williams AJ, Tomson MJ, Toseland PA, Goodwin FJ. Dihydrocodeine in renal failure: further evidence for an important role of the kidney in the handling of opioid drugs. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985;290(6470):740-2.

182. Guay DR, Awni WM, Findlay JW, Halstenson CE, Abraham PA, Opsahl JA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of codeine in end-stage renal disease. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1988;43(1):63-71.
183. Sear JW, Hand CW, Moore RA, McQuay HJ. Studies on morphine disposition: influence of renal failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *British journal of anaesthesia*. 1989;62(1):28-32.
184. Osborne R, Joel S, Slevin M. Morphine intoxication in renal failure; the role of morphine-6-glucuronide. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1986;293(6554):1101.
185. Gibson TP, Giacomini KM, Briggs WA, Whitman W, Levy G. Propoxyphene and norpropoxyphene plasma concentrations in the anephric patient. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1980;27(5):665-70.
186. Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, Saal S, Cheigh J, Reidenberg MM. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure of cancer. *Annals of internal medicine*. 1977;86(6):738-41.
187. Lee MA, Leng ME, Cooper RM. Measurements of plasma oxycodone, noroxycodone and oxymorphone levels in a patient with bilateral nephrectomy who is undergoing haemodialysis. *Palliative medicine*. 2005;19(3):259-60.
188. Markotic F, Vrdoljak D, Puljiz M, Puljak L. Risk perception about medication sharing among patients: a focus group qualitative study on borrowing and lending of prescription analgesics. *Journal of pain research*. 2017;10:365-74.
189. Markotic F, Puljak L. Risks associated with borrowing and sharing of prescription analgesics among patients observed by pain management physicians in Croatia: a qualitative study. *Journal of pain research*. 2016;9:1143-51.
190. Dissemination: CfRa. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Systematic Reviews in Health Care*. . York: University of York Centre for Reviews and Dissemination; . 2009.

191. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283(15):2008-12.
192. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
193. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(12):1495-9.
194. Greguric T, Trkulja V, Baudoin T, Grgic M, Smigovec I, Kalogjera L. Differences in the Sino-Nasal Outcome Test 22 and visual analog scale symptom scores in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*. 2016;30(2):107-12.
195. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present and Future Developments. *Journal of pain and symptom management*. 2016.
196. Zelic SB, Rubesa G, Brajac I, Peitl MV, Pavlovic E. Satisfaction with life and coping skills in the acute and chronic urticaria. *Psychiatria Danubina*. 2016;28(1):34-8.
197. Reskovic Luksic V, Dosen D, Pasalic M, Separovic Hanzevacki J. Impact of mild patient prosthesis mismatch on quality of life in patients with preserved ejection fraction after isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *International journal of cardiology*. 2017;227:225-8.
198. Mustapic M, Viskovic K, Boric I, Marjan D, Zadavec D, Begovac J. VERTEBRAL OSTEOMYELITIS IN ADULT PATIENTS--CHARACTERISTICS AND OUTCOME. *Acta clinica Croatica*. 2016;55(1):9-15.
199. Vidiček G, Sindik J, Vukosav J. Povezanost psihološke dobrobiti i zadovoljstva životom sa sociodemografskim karakteristikama studenata specijalističkog studija kriminalistike. *Polic sigur*. 2014;23(2):129-39.

200. RAND Health Staff. 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions 1992 [cited 2017 September 12]. Available from: [https://http://www.rand.org/health/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html](https://http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html).
201. Park JS. [The effect of cutaneous stimulation on AV fistula puncture pain of hemodialysis patients]. *Taehan Kanho*. 1994;33(1-2):37-51.
202. Ooi K. Differences of pain anesthetic effect expression on using lidocaine tape in hemodialysis patients. *Yakugaku Zasshi*. 2007;127(11):1797-9.
203. Veys N, Ringoir S. The subcutaneous administration route of epoetin: Advantages, pain at the injection site and patient acceptance. *INT J ARTIF ORGANS*. 1993;16(1):1-3.
204. Ogawa T, Harada E, Kanayama Y, Tanabe A, Inamura M, Kiba T, et al. The Impact of Buttonhole Cannulation on Patients and Staff in Hemodialysis Facilities. *Contrib Nephrol*. 2015;186:13-20.
205. González AL, Rivera CF, Rodríguez LD, Agra CO. Using ultrasound as support for the redirection of the needle in the pain of arteriovenous fistula during hemodialysis. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2015;18(1):58-60.
206. Can Music Provide Pain Relief During Vascular Access Cannulation for Hemodialysis? *Nephrology Nursing Journal*. 2011;38(2):197-.
207. Alhani F. The effect of programmed distraction on the pain caused by venipuncture among adolescents on hemodialysis. *Pain Manag Nurs*. 2010;11(2):85-91.
208. Al-Hilali N, Al-Humoud HM, Ninan VT, Nampoory MR, Ali JH, Johnny KV. Profiled hemodialysis reduces intradialytic symptoms. *Transplant Proc*. 2004;36(6):1827-8.
209. Alon US, Allen S, Rameriz Z, Warady BA, Kaplan RA, Harris DJ. Lidocaine for the alleviation of pain associated with subcutaneous erythropoietin injection. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;5(4):1161-2.
210. Andre MB, Rembold SM, Pereira CM, Lugon JR. Prospective evaluation of an in-center daily hemodialysis program: results of two years of treatment. *Am J Nephrol*. 2002;22(5-6):473-9.



211. Andreucci VE, Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Ethier J, Greenwood R, Pauly M, et al. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5 Suppl 2):61-7.
212. Atray N, Vachharajani TJ. Hand pain with dialysis access: Is it always steal syndrome? *Open Urol Nephrol J.* 2012;6(1):42-3.
213. Barisic I, Ljutic D, Jankovic S, Vlaskovic T, Tomic S, Kokic S, et al. Relevant sonographic parameters of a painful shoulder in symptomatic dialyzed patients versus asymptomatic dialyzed and healthy volunteers. *Coll Antropol.* 2006;30(2):313-8.
214. Barisic I, Ljutic D, Vlaskovic T, Bekavac J, Jankovic S. Laboratory and sonographic findings in dialyzed patients with bilateral chronic knee pain versus dialyzed asymptomatic patients. *Coll Antropol.* 2007;31(2):489-94.
215. Barisic I, Ljutic D, Vlaskovic T, Bekavac J, Peric I, Mise K, et al. Beta2-microglobuline plasma level and painful shoulder in haemodialysed patients. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 1:315-20.
216. Benini F, Gobber D, Lago P, Agosto C, Carli G, Zacchello F. Pain management of arteriovenous fistula cannulation in haemodialysis children: efficacy of EMLA anaesthetic cream. *European Journal of Pain-London.* 1998;2(2):109-13.
217. Bernageau J, Bardin T, Goutallier D, Voisin MC, Bard M. Magnetic resonance imaging findings in shoulders of hemodialyzed patients. *Clin Orthop.* 1994(304):91-6.
218. Binik YM, Baker AG, Kalogeropoulos D, Devins GM, Guttman RD, Hollomby DJ, et al. Pain, control over treatment, and compliance in dialysis and transplant patients. *Kidney Int.* 1982;21(6):840-8.
219. Capel MM, Jenkins R, Jefferson M, Thomas DM. Use of Ketamine for Ischemic Pain in End-Stage Renal Failure. *Journal of pain and symptom management.* 2008;35(3):232-4.
220. Coleman SH, Madsen M, Di Carlo EF, Sullivan JF, Wickiewicz TL. Arthroscopic synovectomy for the management of shoulder arthropathy in chronic renal dialysis patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003;12(2):144-7.

221. Davison SN, Jhangri GS. Impact of Pain and Symptom Burden on the Health-Related Quality of Life of Hemodialysis Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2010;39(3):477-85.
222. Davison SN, Mayo PR. Pain management in chronic kidney disease: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in hemodialysis patients. *J Opioid Manag*. 2008;4(6):335-6, 9-44.
223. Dervisoglu E, Anik Y, Erdogan S, Akansel G, Yilmaz A. Beta2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Therap Apher Dial*. 2008;12(4):306-10.
224. Díaz GB, Pérez PP, Acosta MB. Comparison of tolerance to hemodialysis in a group of patients subjected to two stages of hemodialytic treatment. *Rev Cuba Med*. 2006;45(3).
225. Fiedler R, Rosendahl W, Osten B, Schlee H, Ullmann U. Quality of life for hemodialysis. Impact of sex, age, dialysis duration, primary renal disease and hemodialysis after transplant failure. *Nieren- Hochdruckkr*. 1998;27(2):97-102.
226. Graczyk M, Krajnik M, Strózecki P, Maniutius J. Evaluation of analgetic efficiency and adverse events of methadone in hemodialyzed patients with chronic kidney disease. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2006;5(4):167-72.
227. Green JA, Green CR, Minott SD. Calciphylaxis treated with neurolytic lumbar sympathetic block: case report and review of the literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25(3):310-2.
228. Grzegorzewska AE, Mlot-Michalska M. Bone pain in dialysis patients is not associated with bone mineral density but with serum concentration of small uremic toxins. *Adv Med Sci*. 2007;52:228-31.
229. Heidarzadeh M, Zamanzadeh V, Maghvan AP, Oshvandi K. The effect of physical exercise on physical and psychological problems. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2010;15(1):20-6.

230. Jobs K, Grenda R, Gregorek H. Pain relief and correct erythropoietin kinetics after EPREX s.c. injection with EMLA (lignocaine-prilocaine cream) premedication in dialysed children. ANN ACAD MED GEDANENSIS. 1995;25(SUPPL. 6):93-7.
231. Khan UD. An assessment of symptomatic relief after carpal tunnel release in patients on haemodialysis. Nephron. 2008;110(4):c264-7.
232. Khan MA. Frequency of symptomatology in patients on hemodialysis: A single center experience. Rawal Med J. 2012;37(1):24-6.
233. Ludwig K, Ruder H, Wendt MAV, Richter R. Pain reduction in children and adolescents on hemodialysis with local anesthetic cream. MONATSSCHR KINDERHEILKD. 1997;145(1):60-2.
234. McIntyre Jr KE, Putnam CW. A new dialysis access device. SURG GYNECOL OBSTET. 1983;156(6):805-7.
235. Mercadante S, Gambaro V. About pain, opioids, and dialysis... J Pain Symptom Manage. 2007 Jan;33(1):1-2. Journal of Pain & Symptom Management. 2007;34(1):5-6.
236. Modi KS, Gross D, Davidman M. The patient developing chest pain at the onset of haemodialysis sessions - It is not always angina pectoris. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(1):221-3.
237. Moss AH. Revised dialysis clinical practice guideline promotes more informed decision-making. Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN. 2010;5(12):2380-3.
238. Murtagh FEM, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: A systematic review. Advances in chronic kidney disease. 2007;14(1):82-99.
239. Nayak-Rao S. Achieving effective pain relief in patients with chronic kidney disease: A review of analgesics in renal failure. J Nephrol. 2011;24(1):35-40.
240. Niscola P, Giovannini M, Vischini G, Scaramucci L, Ferrannini M, Tendas A, et al. [Opioid analgesics in patients with chronic renal failure: principles for use and current guidelines]. G. 2011;28(3):269-77.

241. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, Giovannini M, Ferrannini M, Massa P, et al. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets*. 2010;11(6):752-8.
242. Expert opinion: headaches and hemodialysis. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*. 2009;49(3):463-6.
243. Okutsu I, Ninomiya S, Takatori Y, Hamanaka I, Takemura T, Otsubo K, et al. Endoscopic management of shoulder pain in long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(2):117-9.
244. Patel SS. Treating pain to improve quality of life in end-stage renal disease. *Seminars in dialysis*. 2013;26(3):268-73.
245. Peiffer-Labauge A, Marcelli C, Mourad G, Herrison C, Pouliquen M, Mion C, et al. Painful legs syndrome in chronic renal failure patients on hemodialysis and with a recent transplant. *REV RHUM MAL OSTEO-ARTICUL*. 1991;58(3):187-91.
246. Perlman R, Giladi H, Brecht K, Ware MA, Hebert TE, Joseph L, et al. Intradialytic clearance of opioids: methadone versus hydromorphone. *Pain*. 2013;154(12):2794-800.
247. Pham PCT, Toscano E, Pham PMT, Pham PAT, Pham SV, Pham PTT. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus*. 2009;2(2):111-8.
248. Pillai UPK, Balabhadrapatruni K, Hothi J, Raza SM, Malik YO. Acute abdominal pain in an end stage renal disease patient. *West J Emerg Med*. 2013;14(2):153.
249. Richtsmeier AJ, Hatcher JW. Buffered lidocaine for skin infiltration prior to hemodialysis. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1995;10(3):198-203.
250. Roger SD, Suranyi MG, Walker RG, Grp CS. A randomised, cross-over study comparing injection site pain with subcutaneous epoetin beta and subcutaneous darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(8):2181-7.
251. Schmitt CP, Nau B, Brummer C, Rosenkranz J, Schaefer F. Increased injection pain with darbepoetin-alpha compared to epoetin-beta in paediatric dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3520-4.

252. Shayamsunder AK, Patel SS, Jain V, Peterson RA, Kimmel PL. Sleepiness, sleeplessness, and pain in end-stage renal disease: distressing symptoms for patients. *Seminars in dialysis*. 2005;18(2):109-18.
253. Shestakova NN, Vanchakova NP. Theoretical conformational analysis of antidepressant as a way for evaluation of their efficiency **for pain** and itch syndrome management in patients with end-stage renal disease under chronic hemodialysis. *Dokl Biochem Biophys*. 2006;409:203-5.
254. Sirvent AE, Enríquez R, Gallego JA, Millán I, Amorós F. Abdominal pain increasing during hemodialysis session, do not miss splenic infarction. *Hemodial Int*. 2011;15(1):117-8.
255. Sperschneider H. Pain therapy in case of renal disease and chronic renal insufficiency. *Nieren- Hochdruckkr*. 2008;37(10):555-66.
256. Tanaka N, Kasahara H, Yoshie T, Hora K, Kiyosawa K. Back pain out of the blue in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(7):1792-4.
257. Taub KJ, Blake PG, Langlois S, Jindal KK. A double-blind, randomized, crossover study of the local tolerability of erythropoietin alfa formulations in dialysis patients. *Can J Hosp Pharm*. 1999;52(1):24-9.
258. Tsao YT, Tsai WC, Lin SH. Severe back pain in a patient undergoing long-term hemodialysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88(7):595.
259. Türkmen M, Kavukçu S, Soylu A, Ay N, Sevinç N, Sersan R. Topical anaesthesia in haemodialysis: Evaluation of topical anaesthesia with lidocaine during vascular access in children undergoing long-term haemodialysis for chronic renal failure. *Int J Nurs Pract*. 1997;3(2):79-83.
260. Unruh ML, Cohen LM. Sleep and pain management are key components of patient care in ESRD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2618-20.
261. Unver S, Yildirim M, Unal E. Placebo effect of saline in pain management: compared study with hemodialysis and non-hemodialysis nurses' experiences. *Agri Derg*. 2013;25(4):156-62.

262. van Brussel MS, Koppius PW, Schut NH. Headache during hemodialysis - an uncommon cause for a common problem. *Clinical nephrology*. 2008;69(3):219-20.
263. Vaz AJ. Abdominal angina in patients receiving long-term hemodialysis. *South Med J*. 1981;74(2):175-7.
264. Veinot TCE, Meadowbrooke CC, Newman MW, Zheng K, Perry EE. Routines that ease the pain: The information world of a dialysis clinic. *Proc ASIST Ann Meet*. 2010;47.
265. Veys N, Ringoir S. THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION ROUTE OF EPOETIN - ADVANTAGES, PAIN AT THE INJECTION SITE AND PATIENT ACCEPTANCE. *INT J ARTIF ORGANS*. 1993;16(1):1-3.
266. Watson AR, Gartland CE. Strategies to reduce the pain of renal replacement therapy. *INT J ADOLESC MED HEALTH*. 1989;4(1):51-6.
267. Weinberg G, Hoffmann KT, Pohle C, Hampel DJ, Schindler R. Back pain in a haemodialysis patient with severe atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3349-51.
268. Yang Y, Li Y, Huang XE, Lu YY, Wu XY. Exploration of cancer pain treatment by morphine infusion through an embedded device. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(11):3151-2.
269. Yudis M. Chest pain in a haemodialysis patient. *Lancet (London, England)*. 1971;1(7694):343-4.
270. Amir-Ansari B, Negus S, Cairns H, Walters H. Beware backache in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):729-30.
271. Andreotti C, Ghobert AD, Della Sala SW, Morini A. Shoulder pain in hemodialysis patients: Multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *G*. 1997;14(4):229-37.
272. Antoniazzi AL, Bigal ME. "Headaches and hemodialysis": Erratum. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009;49(5):803.

273. Asif A. Options for patients with hand pain and nerve injuries related to dialysis access. *Vascular Access for the General Nephrologist*: Nova Science Publishers, Inc.; 2012. p. 115-20.
274. Bellucci A. Shortness of breath and abdominal pain within minutes of starting hemodialysis. *Seminars in dialysis*. 2004;17(5):417-21.
275. Benchetrit S, Barchilon V, Korzets Z, Bernheim J, Bernheim J. Intractable shoulder pain in a patient on chronic hemodialysis. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(5):388.
276. Berkoben M, Provenzale J. A hemodialysis patient with excruciating back pain. *Seminars in dialysis*. 1996;9(3):286-8.
277. Bianchetti MB, Speck S, Oetliker OH. Topical skin anesthesia before inserting hemodialysis cannula. *Pediatrics*. 1990;85(4):624.
278. Bipath P, Govender C, Viljoen M. A comparison of quality of life in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Psychol Afr*. 2008;18(4):625-32.
279. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliative medicine*. 2006;20(S1):s17-23.
280. Bommer J, Ritz E, van Kaick G. Acute flank pain in dialysed patients. Demonstration of hydronephrosis by computer tomography. *J Dial*. 1980;4(2-3):109-14.
281. Churton MC, Luyk NH. Temporomandibular joint pain in a renal dialysis patient. *N Z Dent J*. 1981;77(349):105-7.
282. Cugelman A. Therapeutic touch: an extension of professional skills. *J Cannt*. 1998;8(3):30-2.
283. Davison SN. Chronic pain in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005;12(3):326-34.
284. Davison SN. Chronic kidney disease: psychosocial impact of chronic pain. *Geriatrics*. 2007;62(2):17-23.
285. Davison SN. The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *Journal of palliative medicine*. 2007;10(6):1277-87.

286. De Castro C, Murphy L, Battistella M. Pain assessment and management in hemodialysis patients. *J Cannt.* 2013;23(3):29-32; quiz 3-4.
287. De Vos J, Upsing L. Intravenous administration of epoetin in haemodialysis patients. *EDTNA/ERCA Journal of Renal Care.* 2003;29(3):156-9.
288. Degan M, Baseggio L, Della Valentina S, Genova V. [Survey on quality of life of patients undergoing dialytic treatment]. *Assist Inferm Ric.* 2003;22(3):139-43.
289. Dinwiddie LC, Ball L, Brouwer D, Doss-McQuitty S, Holland J. What nephrologists need to know about vascular access cannulation. *Seminars in dialysis.* 2013;26(3):315-22.
290. Eyre L. Medical music therapy and kidney disease: The development of a clinical method for persons receiving haemodialysis. *Canadian Journal of Music Therapy.* 2008;14(1):55-87.
291. Ferraresi M, Clari R, Moro I, Banino E, Boero E, Crosio A, et al. Reiki and related therapies in the dialysis ward: an evidence-based and ethical discussion to debate if these complementary and alternative medicines are welcomed or banned. *BMC nephrology.* 2013;14:129.
292. Fortina F, Agliata S, Ragazzoni E, Sacco A, Cardillo V, Travaglini S, et al. Chronic pain in dialysis. Pharmacological therapy and its costs. *Minerva Urol Nefrol.* 1999;51(2):85-7.
293. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K, Isotani S, Higuchi A, Nagano S, et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology.* 2000;56(2):201-6.
294. Gerrish MC, Chamberlain H, Pammenter K, Smith BA, Warwick G. Quality in practice: setting a standard for the insertion of fistula needles. *Edtna Erca J.* 1996;22(4):34-5.
295. Gilpin RS, McGrath NM. Headache, diplopia and labile blood pressure during haemodialysis. *Practical Neurology.* 2014;14(3):191-3.
296. Goodman TR, McNally E. Shoulder pain in a patient on haemodialysis. *Annals of the rheumatic diseases.* 1994;53(8):497-500.



297. Graham JR, Bana D, Yap A. Headache, hypertension and renal disease. *Res Clin Stud Headache*. 1978;6:147-54.
298. Hedayati SS. Improving symptoms of pain, erectile dysfunction, and depression in patients on dialysis. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN*. 2013;8(1):5-7.
299. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1 Suppl):36-41.
300. Hoshino J, Ubara Y, Hara S, Sogawa Y, Suwabe T, Higa Y, et al. Quality of life improvement and long-term effects of peripheral blood mononuclear cell transplantation for severe arteriosclerosis obliterans in diabetic patients on dialysis. *Circ J*. 2007;71(8):1193-8.
301. Hsiao PJ, Diang LK, Lin SH, Wang CW. Severe back pain in a hemodialysis patient. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(11):811-2.
302. Jensen GV, Nielsen B. [Adverse effects of subcutaneous administration of erythropoietin solution versus lyophilisate in patients receiving hemodialysis]. *Ugeskr Laeger*. 1994;156(2):183-4.
303. Kafkia T, Chamney M, Drinkwater A, Pegoraro M, Sedgewick J. Pain in chronic kidney disease: prevalence, cause and management. *Journal of renal care*. 2011;37(2):114-22.
304. Kahvecioglu S, Akdag I, Kiyici M, Gullulu M, Yavuz M, Ersoy A, et al. High prevalence of irritable bowel syndrome and upper gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J Nephrol*. 2005;18(1):61-6.
305. Kang HJ, Koh IH, Lee WY, Choi YR, Hahn SB. Does carpal tunnel release provide long-term relief in patients with hemodialysis-associated carpal tunnel syndrome? *hand. Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(9):2561-5.
306. Kara M, Ozcakar L, Akind A. A dire knee pain hamstringing hemodialysis. *Clinical nephrology*. 2007;67(6):406-.
307. Keller F, Schwarz A. Analgesic dilemma in chronic hemodialysis patients. *Pain*. 1983;17(1):99-101.

308. Kelly A, Apostle K, Sanders D, Bailey H. Musculoskeletal pain in dialysis-related amyloidosis. *Can J Surg.* 2007;50(4):305-6.
309. Kimmel PL, Cohen SD, Weisbord SD. Quality of life in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis: survival is not enough! *J Nephrol.* 2008;21 Suppl 13:S54-8.
310. Kinnaert P, Struyven J, Mathieu J, Vereerstraeten P, Toussaint C, Van Geertruyden J. Intermittent claudication of the hand after creation of an arteriovenous fistula in the forearm. *Am J Surg.* 1980;139(6):838-43.
311. Knowles KA. Acute abdominal pain in a dialysis patient. *Hosp Pract (Off Ed).* 1992;27(2):160, 2.
312. Korzets A, Weinstein T, Ori Y, Goren M, Chagnac A, Hermann M, et al. Back pain and Staphylococcal bacteraemia in haemodialysed patients--beware! *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(2):483-6.
313. Krpan D, Milutinović S, Lajtman Z, Prot F. Modulation Electrotherapy (MET) in the Treatment of Amyloidosis-Related Pain Syndrome in Uremic Patients Undergoing Hemodialysis. *Dial Transplant.* 2003;32(12):776-7+85.
314. Kunis CL, Markowitz GS, Liu-Jarin X, Fisher PE, Frei GL, D'Agati VD. Painful myopathy and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(5):1098-104.
315. Leece D. Recurrent abdominal pain in a patient on haemodialysis. *Br Med J.* 1980;281(6249):1215.
316. Leon C, Asif A. Arteriovenous access and hand pain: the distal hypoperfusion ischemic syndrome. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN.* 2007;2(1):175-83.
317. Lin JH, Lin JL, Lu CY, Yen TH. Chronic abdominal pain in a hemodialysis patient. *Intern Med.* 2013;52(18):2161.
318. Marsenic O, Kaplan B, Meyers KEC. Chronic abdominal pain in a patient on chronic peritoneal dialysis: Answer. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):51-4.

319. Marshall V, Berry P. Calciphylaxis: from diagnosis to pain management. *Journal of Palliative Care*. 2006;22(3):232-.
320. Matta B, Martin A, Nderagakura F, Vu BD, Aissa MB, Turpin JC, et al. Chronic hemodialysis patients and pain. *Douleurs*. 2002;3(4):189-91.
321. Mau LW, Chiu HC, Chang PY, Hwang SC, Hwang SJ. Health-related quality of life in Taiwanese dialysis patients: effects of dialysis modality. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24(9):453-60.
322. von der Lippe N, Waldum B, Brekke FB, Amro AA, Reisaeter AV, Os I. From dialysis to transplantation: a 5-year longitudinal study on self-reported quality of life. *BMC nephrology*. 2014;15:191.
323. Upadhyay C, Cameron K, Murphy L, Battistella M. Measuring pain in patients undergoing hemodialysis: A review of pain assessment tools. *Clin Kidney J*. 2014;7(4):367-72.
324. Taheri Kharamé Z, Zamanian H, Foroozanfar S, Afsahi S. Religious wellbeing as a predictor for quality of life in Iranian hemodialysis patients. *Glob J Health Sci*. 2014;6(4):261-9.
325. Soliman H, Abdel Mawgoud MA. Factors associated with coping mechanisms among Egyptian patients with end stage renal disease and on haemodialysis. *Psychol Rep*. 2014;114(2):390-403.
326. Shoshiashvili V, Tataradze A, Beglarishvili L, Managadze L, Chkhotua A. Evaluation of efficacy of regional and local anesthesia techniques in arteriovenous fistula creation for dialysis. *Georgian Med*. 2014(236):7-12.
327. Ságová M, Znojová M, Hejduk K, Švancara J, Tesař V, Rychlík I, et al. How does dialysis patient feel? Pilot results of questionnaire survey in the Czech Republic. *Akt Nefrol*. 2015;21(1):22-7.
328. Ramos EC, Santos Ida S, Zanini Rde V, Ramos JM. Quality of life of chronic renal patients in peritoneal dialysis and hemodialysis. *J*. 2015;37(3):297-305.

329. Račić M, Petković N, Bogićević K, Marić I, Matović J, Pejović V, et al. Comprehensive geriatric assessment: Comparison of elderly hemodialysis patients and primary care patients. *Renal Fail.* 2015;37(7):1126-31.
330. Moura A, Madureira J, Alija P, Fernandes JC, Oliveira JG, Lopez M, et al. Type of vascular access and location in online hemodiafiltration and its association with patient's perception of health-related quality of life. *J Vasc Access.* 2014;15(3):175-82.
331. Malaguti I, Manfrim PB, Santos TM, Dos Santos DCN, Napoleão LL, E Silva RCR, et al. Relation between quality of life and spirituality in chronic renal patients who conduct hemodialysis. *Medicina.* 2015;48(4):367-74.
332. Ibrahim N, Thong NKC, Desa A, Ismail R. Illness perception as a predictor of health-related quality of life in patients with end stage renal disease: Comparison between haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Sains Malays.* 2015;44(4):599-605.
333. Gutiérrez Sánchez D, Leiva-Santos JP, Sánchez-Hernández R, Gómez García R. Prevalence and evaluation of symptoms in advanced chronic kidney disease. *Enferm Nefrol.* 2015;18(3):228-36.
334. Aoun A, Baubion E, Banydeen R, Djiconkpodé I, Ekindi N, Urena-Torres P, et al. [Incidence and characteristics of calciphylaxis in Martinique (2006-2012)]. *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141(12):743-9.
335. Butler AM, Kshirsagar AV, Brookhart MA. Opioid use in the US hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):171-3.
336. De Pascalis A, Baglivo E, Viva T, Maniglia R, Buongiorno E. [Quality of life and hemodialysis]. *G.* 2014;31(4):Jul-Aug.
337. Dikici S, Bahadir A, Baltaci D, Ankarali H, Eroglu M, Ercan N, et al. Association of anxiety, sleepiness, and sexual dysfunction with restless legs syndrome in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2014;18(4):809-18.

338. Donia AF, Zaki NF, Elassy M, Elbahaey W. Study of depression and quality of life among hemodialysis patients: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(11):1855-62.
339. Gouda Z. Retrograde femoral vein catheter insertion. A new approach for challenging hemodialysis vascular access. *J Vasc Access.* 2014;15(6):529-36.
340. Griva K, Kang AW, Yu ZL, Mooppil NK, Foo M, Chan CM, et al. Quality of life and emotional distress between patients on peritoneal dialysis versus community-based hemodialysis. *Qual Life Res.* 2014;23(1):57-66.
341. Hingwala J, Bhola C, Lok CE. Using tunneled femoral vein catheters for "urgent start" dialysis patients: a preliminary report. *J Vasc Access.* 2014;15 Suppl 7:S101-8.
342. Haider I, Anees M, Shahid SA. Restless legs syndrome in end stage renal disease patients on haemodialysis. *Pak.* 2014;30(6):1209-12.
343. Hsu C-H, Lin T-C, Lu C-C, Lin S-H, Ho S-T. Clearance of meperidine and its metabolite normeperidine in hemodialysis patients with chronic noncancer pain. *Journal of pain and symptom management.* 2014;47(4):801-5.
344. Huertas-Vieco MP, Perez-Garcia R, Albalate M, de Sequera P, Ortega M, Puerta M, et al. Psychosocial factors and adherence to drug treatment in patients on chronic haemodialysis. *Nefrologia.* 2014;34(6):737-42.
345. Leblebici B, Özelsancak R, Yilmaz EE, Doruk P. Fibromyalgia syndrome in Turkish hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2015.
346. Lee YK, Yang PS, Park KS, Choi KH, Kim BS. Modified Peritoneal Dialysis Catheter Insertion: Comparison with a Conventional Method. *Yonsei Med J.* 2015;56(4):981-6.
347. Nagar VR, Birthi P. Chronic Opioid Pain Management for Chronic Kidney Disease. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy.* 2015;29(1):48-50 3p.
348. Parvan K, Ahangar R, Hosseini FA, Abdollahzadeh F, Ghojzadeh M, Jasemi M. Coping methods to stress among patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(2):255-62.

349. Sakkas GK, Giannaki CD, Karatzaferi C, Maridaki M, Koutedakis Y, Hadjigeorgiou GM, et al. Current trends in the management of uremic restless legs syndrome: A systematic review on aspects related to quality of life, cardiovascular mortality and survival. *Sleep Med Rev.* 2015;21:39-49.
350. Samimagham H, Haghghi A, Tayebi M, Jenabi A, Arabi M, Kianmehr N. Prevalence of fibromyalgia in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(3):236-9.
351. Sav MY, Sav T, Senocak E, Sav NM. Hemodialysis-related headache. *Hemodialysis International.* 2014;18(4):725-9.
352. Tekdos Demircioglu D, Kavadar G, Esen Ore O, Emre TY, Yaka U. Relationship between restless leg syndrome and quality of life in uremic patients. *Agri Derg.* 2015;27(2):73-8.
353. Tawfic QA, Bellingham G. Postoperative pain management in patients with chronic kidney disease. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(1):6-13.
354. Twardowski ZJ. Update on cannulation techniques. *J Vasc Access.* 2015;16 Suppl 9:S54-60.
355. Ulu MS, Ahsen A. Muscle cramps during hemodialysis: What can we do? New approaches for treatment and preventing. *Eur J Gen Med.* 2015;12(3):277-81.
356. Valsaraj BP, Bhat SM, Prabhu R, Dinesh N. A qualitative research on the experience of haemodialysis in South Karnataka: Lived experience of persons undergoing haemodialysis. *J Krishna Inst Med Sci Univ.* 2014;3(2):90-100.
357. Wang S, Chen Z, Fu P, Zang L, Wang L, Zhai X, et al. Use of auricular acupuncture to improve the quality of life in diabetic patients with chronic kidney diseases: a prospective randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:343608.
358. Yadla M, Sriramaveen P, Kishore CK, Sivakumar V, Reddy YS, Sridhar AV, et al. Backache in patients on maintenance hemodialysis: Beware of spinal tuberculosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(5):1015-7.
359. Zuniga-San-Martin C. Support/palliative care in dialysis. Why, when and how? *Dial Trasplant.* 2014;35(1):20-6.

360. Frazão CMFdQ, Sá JdD, Medeiros ABdA, Fernandes MIcdCD, Lira ALBdC, Lopes MVdO. The adaptation problems of patients undergoing hemodialysis: socio economic and clinical aspects. *Revista Latino-Americana de Enfermagem (RLAE)*. 2014;22(6):966-72 7p.
361. Fiaccadori E, Sabatino A, Schito F, Angella F, Malagoli M, Tucci M, et al. Barriers to physical activity in chronic hemodialysis patients: a single-center pilot study in an Italian dialysis facility. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(2-3):169-75.
362. Edalat-Nejad M, Jafarian N, Yousefichaijan P. Diabetic nephropathy: a strong predictor of sleep quality in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(4):774-80.
363. Blake P. Drain pain, overflow, and how they are connected. *Peritoneal Dial Int*. 2014;34(4):342-4.
364. Bennett PN, Parsons T, Ben-Moshe R, Weinberg M, Neal M, Gilbert K, et al. Laughter and Humor Therapy in Dialysis. *Seminars in dialysis*. 2014;27(5):488-93.
365. Bahramnezhad F, Asgari P, Zolfaghari M, Afshar PF. Family-Centered education and its clinical outcomes in patients undergoing hemodialysis short running. *Iran Red Crescent MedJ*. 2015;17(6).
366. Esen B, Kahvecioglu S, Atay AE, Ozgen G, Okumus MM, Seyahi N, et al. Evaluation of relationship between sexual functions, depression and quality of life in patients with chronic kidney disease at predialysis stage. *Renal Fail*. 2015;37(2):262-7.
367. Mordarski S. Efficacy and safety of buprenorphine in patients receiving haemodialysis. *J Appl Ther Res*. 2009;7(2):46-51.
368. Amro A, Waldum B, Dammen T, Miaskowski C, Os I. Symptom clusters in patients on dialysis and their association with quality-of-life outcomes. *Journal of renal care*. 2014;40(1):23-33.
369. Arnold RM, Verrico P, Davison SN. Opioid use in renal failure #161. *Journal of palliative medicine*. 2007;10(6):1403-4.

370. Cumming MN, Sharkey IM, Sharp J, Plant ND, Coulthard MG. Subcutaneous erythropoietin alpha (Eprex) is more painful than erythropoietin beta (Recormon). *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(3):817-.
371. Knauss MD, Walton T, Macon EJ. Switching from i.v. to s.c. epoetin in hemodialysis patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002;59(18):1783-4.
372. Frenken LAM, Vanlier HJJ, Jordans JGM, Leunissen KML, Vanleusen R, Verstappen VMC, et al. IDENTIFICATION OF THE COMPONENT PART IN AN EPOETIN ALFA PREPARATION THAT CAUSES PAIN AFTER SUBCUTANEOUS INJECTION. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(4):553-6.
373. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Cross-sectional validity of a modified Edmonton symptom assessment system in dialysis patients: A simple assessment of symptom burden. *KIDNEY INT*. 2006;69(9):1621-5.
374. Davison SN. Pain, Analgesics, and Safety in Patients with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(3):350-2.
375. López González A, Fernández Rivera C, Díaz Rodríguez L, Ormosa Agra C. Uso de la ecografía como apoyo de la técnica de redireccionamiento de la aguja en el dolor de la fistula arteriovenosa durante la hemodiálisis. *Enferm Nefrol*. 2015;18:58-60.
376. Borgel F, Benhamou PY, Zmirou D, Balducci F, Halimi S, Cordonnier D. Assessment of handicap in chronic dialysis diabetic patients (Uremidiab section study). *Scand J Rehabil Med*. 1992;24(4):203-8.
377. Lopes GB, Silva LF, Pinto GB, Catto LF, Martins MTS, Dutra MMD, et al. Patient's response to a simple question on recovery after hemodialysis session strongly associated with scores of comprehensive tools for quality of life and depression symptoms. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care & Rehabilitation*. 2014;23(8):2247-56.
378. Cohen SD, Patel SS, Khetpal P, Peterson RA, Kimmel PL. Pain, sleep disturbance, and quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(5):919-25.



379. Bouattar T, Skalli Z, Rhou H, Ezzaitouni F, Ouzeddoun N, Bayahia R, et al. [The evaluation and analysis of chronic pain in chronic hemodialysis patients]. *Nephrol Ther.* 2009;5(7):637-41.
380. Carreon M, Fried LF, Palevsky PM, Kimmel PL, Arnold RM, Weisbord SD. Clinical correlates and treatment of bone/joint pain and difficulty with sexual arousal in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodialysis International.* 2008;12(2):268-74.
381. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *American Journal of Kidney Diseases.* 2003;42(6):1239-47.
382. Rodriguez Calero M, Hernández Sánchez D, Gutierréz Navarro MJ, Juan Amer F, Calls Ginesta J, Sánchez Llull J. Assessment and management of intra-dialysis pain [Spanish]. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol.* 2006;9(2):65-70.
383. Bailie GR, Mason NA, Bragg-Gresham JL, Gillespie BW, Young EW. Analgesic prescription patterns among hemodialysis patients in the DOPPS: potential for underprescription. *Kidney international.* 2004;65(6):2419-25.
384. El Harraqui R, Abda N, Bentata Y, Haddiya I. Evaluation and analysis of pain in chronic hemodialysis. *Nephrol Ther.* 2014;10(7):500-6.
385. Kiliç Akça N, Arslan D. Pain and coping methods of individuals under 65 years of age on hemodialysis treatment. *Turk Nephrol Dial Transplant J.* 2015;24(3):278-82.
386. Claxton RN, Blackhall L, Weisbord SD, Holley JL. Undertreatment of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *Journal of pain and symptom management.* 2010;39(2):211-8.
387. Bagheri Z, Jafari P, Faghieh M, Allahyari E, Dehesh T. Testing measurement equivalence of the SF-36 questionnaire across patients on hemodialysis and healthy people. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(12):2013-21.
388. Cunha MS, Andrade V, Guedes CAV, Meneghetti CHZ, Aguiar AP, Cardoso AL. Assessment of functional capacity and quality of life in chronic renal patients under hemodialysis treatment [Portuguese]. *Fisioterapia e Pesquisa.* 2009;16(2):155-60.

389. Fouad M, Boraie M. The impact of chronic kidney disease -mineral and bone disorder on the locomotor system and quality of life in hemodialysis patients. *Turk Nephrol Dial Transplant J.* 2015;24(3):294-301.
390. Frías TA, del Carmen Ramírez Moreno M, Montero RC. Analysis of the quality of life in ambulatory hemodialysis patients and its relationship to the degree of dependence. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol.* 2014;17(3):167-74.
391. Tander B, Durmuş D, Akyol Y, Cantürk F. Hemodiyaliz Hastalarında Yaşam Kalitesi, Ağrı ve Depresyon. *Romatizma/Rheumatism.* 2008;23(3).
392. Gong L, Liu J, Yan J, Wang L. Effect of puncture-related pain on the quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis through internal arteriovenous fistula. *J Cent South Univ Med Sci.* 2014;39(12):1292-8.
393. Lowney AC, Myles HT, Bristowe K, Lowney EL, Shepherd K, Murphy M, et al. Understanding What Influences the Health-Related Quality of Life of Hemodialysis Patients: A Collaborative Study in England and Ireland. *Journal of pain and symptom management.* 2015;50(6):778-85.
394. Belayev LY, Mor MK, Sevick MA, Shields AM, Rollman BL, Palevsky PM, et al. Longitudinal associations of depressive symptoms and pain with quality of life in patients receiving chronic hemodialysis. *Hemodial Int.* 2015;19(2):216-24.
395. Zyga S, Alikari V, Sachlas A, Stathoulis J, Aroni A, Theofilou P, et al. Management of Pain and Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis. *Pain Manag Nurs.* 2015;16(5):712-20.
396. Bailie GR, Mason NA, Bragg-Gresham JL, Gillespie BW, Young EW. Analgesic prescription patterns among hemodialysis patients in the DOPPS: potential for underprescription. *Kidney Int.* 2004;65(6):2419-25.
397. Palmer SC, De Berardis G, Craig JC, Tong A, Tonelli M, Pellegrini F, et al. Patient satisfaction with in-centre haemodialysis care: An International Survey. *BMJ Open.* 2014;4(5).

398. Prabhakar, Singh RG, Singh S, Rathore SS, Choudhary TA. Spectrum of intradialytic complications during hemodialysis and its management: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(1):168-72.
399. Antoniazzi AL, Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache associated with dialysis: the International Headache Society criteria revisited. *Cephalalgia.* 2003;23(2):146-9.
400. Konishiike T, Hashizume H, Nishida K, Inoue H, Nagoshi M. Shoulder pain in long-term haemodialysis patients. A clinical study of 166 patients. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 1996;78(4):601-5.
401. Fidan F, Alkan BM, Tosun A, Altunoğlu A, Ardiçoğlu O. Quality of life and correlation with musculoskeletal problems, hand disability and depression in patients with hemodialysis. *Int J Rheum Dis.* 2013.
402. Schmitt CP, Nau B, Brummer C, Rosenkranz J, Schaefer F. Increased injection pain with darbepoetin-alpha compared to epoetin-beta in paediatric dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2006;21(12):3520-4.
403. Roger SD, Suranyi MG, Walker RG, Disney A, Isbel NM, Kairaitis L, et al. A randomised, cross-over study comparing injection site pain with subcutaneous epoetin beta and subcutaneous darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease. *Current medical research and opinion.* 2008;24(8):2181-7.
404. Ramos B, Fernandez AR, Gallego JF, Sola E, De Novales EL. Pain produced after subcutaneous injection of prefilled syringes of r-HuEPO and evaluation of the advantages of this new preparation. *Nefrologia.* 1997;17(5):430-5.
405. Calls J, Rodriguez Calero M, Hernandez Sanchez D, Gutierrez Navarro M, Juan Amer F, Tura D, et al. [An evaluation of pain in haemodialysis patients using different validated measurement scales]. *Nefrologia.* 2009;29(3):236-43.
406. del Mar Pastor Armendáriz M, Terceño MAM, García ME, Blázquez SF. Evaluation of pain in patients undergoing hemodialysis. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol.* 2010;13(4):264-6.

407. Grau Pueyo Carmen GNI, Moya Mejía Carmen, García Blanco Miriam, Vinuesa García-Ciaño Xavi, Ramírez Vaca Josefa et al. La punción del acceso vascular en hemodiálisis es una necesidad, el método Buttonhole una opción. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*.14(1):30-6. .
408. Teruel JL, Sanchez FJL, Ortuno J. Pain after subcutaneous injection of erythropoietin - comparison between the new formulation of alpha-erythropoietin and beta-erythropoietin. *Nefrologia*. 1997;17(3):214-20.
409. Rodriguez Calero M, Hernández Sánchez D, Gutiérrez Navarro MJ, Juan Amer F, Calls Ginesta J. Evaluation of chronic pain in a population of patients on haemodialysis [Spanish]. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2007;10(2):65-71.
410. Rodríguez Calero MA, Hernández Sánchez D, Gutiérrez Navarro MJ, Calls Ginesta J. Dolor intrasección y dolor crónico en pacientes que reciben hemodiálisis. *Metas de Enfermería*. 2009:12-8.
411. El Harraqui R, Abda N, Bentata Y, Haddiya I. Evaluation and analysis of pain in chronic hemodialysis. *Nephrologie & Therapeutique*. 2014;10(7):500-6.
412. Vergne H, Darnis MC, Ostertag A, Poux JM. Douleur à la ponction de la fistule artério-veineuse en hémodialyse. Available at: <http://cnrd.fr/IMG/pdf/VERGNE.pdf>. 2002.
413. Paparella P, Barbieri M, Miscia MC, Rovati C, Bellini M. Ferritin in dialysis-related arthropathy: could it be a possible biochemical indicator of articular chronic pain? *Anaesthesiology intensive therapy*. 2013;45(4):205-10.
414. Antoniazzi AL, Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. [Headache and hemodialysis: evaluation of the possible triggering factors and of the treatment]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3-A):614-8.
415. Braz ADS, Duarte ÂLBP. Musculoskeletal manifestations in hemodialysis patients. *Rev Bras Reumatol*. 2003;43(4):223-31.
416. Cunha MS, Andrade V, Guedes CAV, Meneghetti CHZ, Aguiar APd, Cardoso AL. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico. 2009. 2009;16(2).

417. Duric M, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N, Trbojevik-Stankovic J, Maric I, Milic M, et al. [Hemodialysis-related headaches]. *Vojnosanit Pregl*. 2007;64(5):319-23.
418. Nikic PM, Zidverc-Trajkovic J, Andric BR, Djuric M, Stojimirovic BB. [Headache associated with haemodialysis]. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136(7-8):343-9.
419. Barisic I, Ljutic D, Vlaskovic T, Bekavac J, Jankovic S. Laboratory and sonographic findings in dialyzed patients with bilateral chronic knee pain versus dialyzed asymptomatic patients. *Collegium antropologicum*. 2007;31(2):489-94.
420. Barisic I, Ljutic D, Vlaskovic T, Bekavac J, Peric I, Mise K, et al. Beta2-microglobuline plasma level and painful shoulder in haemodialysed patients. *Collegium antropologicum*. 2010;34 Suppl 1:315-20.
421. Tander B, Durmuş, D., Akyol, Y. & Canturk F. Quality of life, pain and depression in patients with hemodialysis. *Rheumatology*. 2008;23:72–6.
422. Aitken E, McLellan A, Glen J, Serpell M, Mactier R, Clancy M. Pain resulting from arteriovenous fistulae: prevalence and impact. *Clinical Nephrology*. 2013;80(5):328-33.
423. Alessandri M, Massanti L, Geppetti P, Bellucci G, Cipriani M, Fanciullacci M. Plasma changes of calcitonin gene-related peptide and substance P in patients with dialysis headache. *Cephalalgia*. 2006;26(11):1287-93.
424. Brunet P, Saingra Y, Leonetti F, Vacher-Coponat H, Ramananarivo P, Berland Y. Tolerance of haemodialysis: a randomized cross-over trial of 5-h versus 4-h treatment time. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1996;11 Suppl 8:46-51.
425. Brunner FP, Brynner H, Ehrlich JH, Fassbinder W, Geerlings W, Rizzoni G, et al. Case control study on dialysis arthropathy: the influence of two different dialysis membranes: data from the EDTA Registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1990;5(6):432-6.
426. Caplin B, Kumar S, Davenport A. Patients' perspective of haemodialysis-associated symptoms. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(8):2656-U000.

427. Chattopadhyay C, Ackrill P, Clague RB. The shoulder pain syndrome and soft-tissue abnormalities in patients on long-term haemodialysis. *Br J Rheumatol*. 1987;26(3):181-7.
428. Crespo Montero R, Rivero Arellano F, Contreras Abad MD, Martinez Gomez A, Fuentes Galan MI. Pain degree and skin damage during arterio-venous fistula puncture. *EDTNA/ERCA journal (English ed)*. 2004;30(4):208-12.
429. Elsurer R, Afsar B, Mercanoglu E. Bone Pain Assessment and Relationship with Parathyroid Hormone and Health-Related Quality of Life in Hemodialysis. *Renal Failure*. 2013;35(5):667-72.
430. Er MS EM, Altinel EC, Altinel L Turk. Hemodialysis and pain. *Nephrol Dial Transplant J*. 2013;22(2):167-70.
431. Frenken LA, van Lier HJ, Gerlag PG, den Hartog M, Koene RA. Assessment of pain after subcutaneous injection of erythropoietin in patients receiving haemodialysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1991;303(6797):288.
432. Gamondi C, Galli N, Schonholzer C, Marone C, Zwahlen H, Gabutti L, et al. Frequency and severity of pain and symptom distress among patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13750.
433. Goksan B, Karaali-Savrun F, Ertan S, Savrun M. Haemodialysis-related headache. *Cephalalgia*. 2004;24(4):284-7.
434. Goksel BK, Torun D, Karaca S, Karatas M, Tan M, Sezgin N, et al. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache*. 2006;46(1):40-5.
435. Hardouin P, Flippe RM, Foissac-Gegoux P, Dumont A, Duquesnoy B, Delcambre B. Dialysis-related beta 2 microglobulin-amyloid arthropathy. Improvement of clinical symptoms after a switch of dialysis membranes. *Clinical rheumatology*. 1988;7(1):41-5.
436. Milinkovic M, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N, Trbojevic-Stankovic J, Maric I, Milic M, et al. Hemodialysis headache. *Clinical Nephrology*. 2009;71(2):158-63.
437. Reyes del Paso GA, Perales Montilla CM. Haemodialysis course is associated to changes in pain threshold and in the relations between arterial pressure and pain. *Nefrologia*. 2011;31(6):738-42.

438. Bana DS, Yap AU, Graham JR. Headache during hemodialysis. *Headache*. 1972;12(1):1-14.
439. Barrett BJ, Vavasour HM, Major A, Parfrey PS. Clinical and psychological correlates of somatic symptoms in patients on dialysis. *Nephron*. 1990;55(1):10-5.
440. Davison SN, Jhangri GS. The impact of chronic pain on depression, sleep, and the desire to withdraw from dialysis in hemodialysis patients. *Journal of pain and symptom management*. 2005;30(5):465-73.
441. Harris TJ, Nazir R, Khetpal P, Peterson RA, Chava P, Patel SS, et al. Pain, sleep disturbance and survival in hemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):758-65.
442. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(1 Suppl):36-41.
443. MacRae JM, Ahmed SB, Atkar R, Hemmelgarn BR. A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(10):1632-8.
444. SA I. Chronic Pain in the Hemodialysis Patient Population. *DIAL TRANSPLANT*. 2004;33(2):92-6.
445. Shayamsunder AK, Patel SS, Jain V, Peterson RA, Kimmel PL. Sleepiness, sleeplessness, and pain in end-stage renal disease: distressing symptoms for patients. *Seminars in dialysis*. 2005;18(2):109-18.
446. St Peter WL, Lewis MJ, Macres MG. Pain comparison after subcutaneous administration of single-dose formulation versus multidose formulation of epogen in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(3):470-4.
447. Figueiredo AE, Viegas A, Monteiro M, Poli-de-Figueiredo CE. Research into pain perception with arteriovenous fistula (avf) cannulation. *J*. 2008;34(4):169-72.

448. Cristofolini T, Draibe S, Sesso R. Evaluation of factors associated with chronic low back pain in hemodialysis patients. *Nephron Clinical practice*. 2008;108(4):c249-55.
449. de Jesus ACF, Oliveira HA, Paixao MOR, Fraga TP, Barreto FJN, Valenca MM. Clinical description of hemodialysis headache in end-stage renal disease patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):978-81.
450. Golan E, Haggiag I, Os P, Bernheim J. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D: major determinants of chronic pain in hemodialysis patients. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN*. 2009;4(8):1374-80.
451. Konishiike T, Hashizume H, Nishida K, Inoue H, Nagoshi M. Shoulder pain in long-term haemodialysis patients. A clinical study of 166 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(4):601-5.
452. Malaki M, Mortazavi FS, Moazemi S, Shoaran M. Insomnia and limb pain in hemodialysis patients: what is the share of restless leg syndrome? *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23(1):15-20.
453. Hsu HJ, Yen CH, Hsu KH, Wu IW, Lee CC, Hung MJ, et al. Factors associated with chronic musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease. *BMC nephrology*. 2014;15:6.
454. Kim MK, Kim HS. Clinical effects of buttonhole cannulation method on hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013;17(2):294-9.
455. Yamamoto Y, Hayashino Y, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, et al. Depressive symptoms predict the subsequent risk of bodily pain in dialysis patients: Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2009;10(5):883-9.
456. He Q, Chen J, Xu Y, Zhang P, Xie W, Jiang H, et al. High-risk end-stage renal disease patients converted from conventional to short daily haemodialysis. *The Journal of international medical research*. 2006;34(6):682-8.
457. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant Spray vs Lidocaine/Prilocaine Cream for Reducing the Pain of Venipuncture in Hemodialysis



Patients: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study. *International Journal of Medical Sciences*. 2011;8(7):623-7.

458. Chow J, Rayment G, San Miguel S, Gilbert M. A randomised controlled trial of buttonhole cannulation for the prevention of fistula access complications. *J Ren Care*. 2011;37(2):85-93.

459. Hartig V, Smyth W. "Everyone should buttonhole": a novel technique for a regional Australian renal service. *J Ren Care*. 2009;35(3):114-9.

460. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Advances in chronic kidney disease*. 2007;14(1):82-99.

461. Castro MC, Silva Cde F, Souza JM, Assis MC, Aoki MV, Xagoraris M, et al. Arteriovenous fistula cannulation by buttonhole technique using dull needle. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2010;32(3):281-5.

462. Lacson E, Bruce L, Li N-C, Mooney A, Maddux FW. Depressive Affect and Hospitalization Risk in Incident Hemodialysis Patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(10):1713-9.

463. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96.

464. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160.

465. Devins GM, Armstrong SJ, Mandin H, Paul LC, Hons RB, Burgess ED, et al. Recurrent pain, illness intrusiveness, and quality of life in end-stage renal disease. *Pain*. 1990;42(3):279-85.

466. Andersen C, Danielson K, Ladefoged J. EMLA cream for pain prevention in hemodialysis patients. *Dial Transplant*. 1989;18(12):684-5.

467. Asgari MR, Motlagh NH, Soleimani M, Ghorbani R. Effect of lidocaine spray on the pain intensity during insertion of vascular needles in hemodialysis patients. *Koomesh*. 2012;14(3):271-9.
468. Crespo R, Rivero MF, Contreras MD, Guisado C. Influence of bevel position of the needle on puncture pain in haemodialysis. *EDTNA ERCA J*. 1994;20(4):21-3.
469. McPhail S. Hemodialysis needles can be pain free: use of a topical anaesthetic cream. *J Cannt*. 1992;2(4):19-20.
470. Mercadante S, Ferrantelli A, Tortorici C, Lo Cascio A, Lo Cicero M, Cutaia I, et al. Incidence of chronic pain in patients with end-stage renal disease on dialysis. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2005;30(4):302-4.
471. Caplin B, Alston H, Davenport A. Does Online Haemodiafiltration Reduce Intra-Dialytic Patient Symptoms? *Nephron Clin Pract*. 2014;124(3-4):184-90.
472. Antoniazzi AL, Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Headache and hemodialysis: a prospective study. *Headache*. 2003;43(2):99-102.
473. Verhallen AM, Kooistra MP, van Jaarsveld BC. Cannulating in haemodialysis: rope-ladder or buttonhole technique? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(9):2601-4.
474. Bourbonnais FF, Tousignant KF. The pain experience of patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Nurs J*. 2012;39(1):13-9; quiz 20.
475. Parfrey PS, Vavasour HM, Henry S, Bullock M, Gault MH. Clinical features and severity of nonspecific symptoms in dialysis patients. *Nephron*. 1988;50(2):121-8.
476. Claxton RN, Blackhall L, Weisbord SD, Holley JL. Undertreatment of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2010;39(2):211-8.
477. MA K. Frequency of symptomatology in patients on hemodialysis: A single center experience. *Rawal Med J*. 2012;37(1):24-6.

478. Krishnan AV, Phoon RK, Pussell BA, Charlesworth JA, Bostock H, Kiernan MC. Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 9):2164-74.
479. Laaksonen S, Metsarinne K, Voipio-Pulkki LM, Falck B. Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure. *Muscle & nerve*. 2002;25(6):884-90.
480. Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handbook of clinical neurology*. 2014;119:383-93.
481. Roberts I, Ker K. How systematic reviews cause research waste. *The Lancet*.386(10003):1536.
482. Helen HG Handoll PL. In defence of reviews of small trials: underpinning the generation of evidence to inform practice. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(11).
483. Levy J MJ, Brown E. *Oxford Handbook of Dialysis*. 3rd ed. Oxford University Press. 2009:519.
484. Bay WH, Van Cleef S, Owens M. The hemodialysis access: preferences and concerns of patients, dialysis nurses and technicians, and physicians. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):379-83.
485. Ferrans CE, Powers MJ. Quality of life of hemodialysis patients. *ANNA journal / American Nephrology Nurses' Association*. 1993;20(5):575-81; discussion 82.
486. Grudzinski A, Mendelsohn D, Pierratos A, Nesrallah G. A systematic review of buttonhole cannulation practices and outcomes. *Seminars in dialysis*. 2013;26(4):465-75.
487. Wong B, Muneer M, Wiebe N, Storie D, Shurraw S, Pannu N, et al. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(6):918-36.
488. Atkar RK, MacRae JM. The buttonhole technique for fistula cannulation: pros and cons. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2013;22(6):629-36.

489. Palmer SC, Craig JC, Jones A, Higgins G, Willis N, Strippoli GF. Celebrating 20 years of evidence from the Cochrane Collaboration: what has been the impact of systematic reviews on nephrology? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(6):871-7.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI:

**Ime i prezime:** Tonći Brković  
**Adresa:** Mejaši 31, Split  
**Mjesto rođenja:** Split, Hrvatska  
**Datum rođenja:** 2. srpnja 1985.  
**Državljanstvo:** hrvatsko  
**Narodnost:** Hrvat  
**Mobitel:** +385 97 686 07 92  
**Elektronička pošta:** [toncibrkovic@gmail.com](mailto:toncibrkovic@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

1992. - 2000. Osnovna škola „Bol”, Split  
2000. - 2004. Prirodoslovno-matematička (III.) gimnazija, Split  
2004. - 2010. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu  
2013. - 2016. Poslijediplomski studij: „Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE)”, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

### RADNO ISKUSTVO:

2011. - 2012. pripravnički staž u Kliničkom bolničkom centru Split  
2012. - 2013. rad u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (ordinacija obiteljske medicine)

2013. - specijalizant nefrologije u Kliničkom bolničkom centru Split

**JEZICI:**

- Hrvatski jezik (materinski jezik)
- Engleski jezik (aktivno korištenje u govoru i pisanju)

**ZNANSTVENI INTERESI:**

- kronična bubrežna bolest
- metode nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije

**TEHNIČKE VJEŠTINE:**

Postavljanje centralnog venskog katetera kao krvožilnog pristupa za potrebe nadomjesnog hemodijaliznog liječenja, UZ trbuha sa posebnim naglaskom na mokraćni sustav

**POZNAVANJE RAČUNALNIH PROGRAMA:**

Microsoft Office paket (Word, Excel, Power Point, Outlook), EndNote, Adobe Photoshop

**ČLANSTVO U PROFESIONALNIM ORGANIZACIJAMA:**

2012. Hrvatska liječnička komora (HLK)
2017. Hrvatska liječnički zbor (HLZ)
2017. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT)

**Izvorni znanstveni i pregledni radovi u CC časopisima:**

1. **Brkovic T**, Burilovic E, Puljak L. Risk Factors Associated with Pain on Chronic Intermittent Hemodialysis: A Systematic Review. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2017.
2. **Brkovic T**, Burilovic E, Puljak L. Prevalence and severity of pain in adult end-stage renal disease patients on chronic intermittent hemodialysis: a systematic review. Patient preference and adherence. 2016;10:1131-50.