



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Duška Šklebar

**KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S
KRONIČNOM NEUROPATSKOM
NEODONTOGENOM OROFACIJALNOM
BOLI**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2014.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Duška Šklebar

**QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH
CHRONIC NEUROPATHIC
NONDONTOGENIC OROFACIAL PAIN**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2014.



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Duška Šklebar

**KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S
KRONIČNOM NEUROPATSKOM
NEODONTOGENOM OROFACIJALNOM
BOLI**

DOKTORSKI RAD

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes

Zagreb, 2014.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Vanji Bašić Kes na uloženom vremenu i trudu te korisnim savjetima tijekom izrade disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem akademkinji prof. dr. sc. Vidi Demarin, na trajnoj podršci u mojim znanstvenim i stručnim aktivnostima.

Zahvaljujem dr. sc. Milanu Miloševiću, prim. Vinku Čatipoviću, Darku Novaliću, prof. psihologije i dr. sc. Ognjenu Brboroviću na pomoći tijekom izrade ovog rada.

Disertacija je izrađena na Katedri za neurologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentorica rada: prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, spec. neurologije

Lektorica hrvatskoga jezika: Davorka Bačeković- Mitrović, prof. hrvatskog jezika

Lektorica engleskoga jezika: Sonja Ognjačević, prof. engleskog jezika i književnosti

Rad sadrži:

122 stranice

17 tablica

15 slika

1 CD

SAŽETAK

Kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol (OFP) vodeći je simptom širokoga spektra bolesti, a može egzistirati i samostalno, bez drugih kliničkih znakova ili simptoma, uz uredne radiološke ili laboratorijske nalaze. OFP može uzrokovati emocionalne, psihološke i socijalne poremećaje i tako značajno utjecati na kvalitetu života oboljele osobe.

Cilj je istraživanja usporedba procijenjene, sa zdravljem povezane kvalitete života, i stupnja depresije ispitanika s OFP, s rezultatima zdravih ispitanika kontrolne skupine.

Ispitanici i metode: u studiju je uključeno 100 ispitanika prosječne dobi 56,95(±13,58), s kliničkom dijagnozom OFP, u trajanju od najmanje šest mjeseci, i 119 zdravih ispitanika prosječne dobi 57,21(±13,87), koji su bili kontrolna skupina. Primjenjen je standardni dijagnostički protokol: 1) demografski podaci; 2) procjena nazočnosti neuropatske boli Leedskim upitnikom neuropatskih znakova i simptoma (LANSS); 3) određivanje intenziteta boli vizualno analognom ljestvicom (VAS) u trenutku ispitivanja te tijekom protekloga mjeseca; 4) procjena emocionalnoga statusa Beckovim inventarom depresije II (BDI-II); 5) procjena o zdravlju ovisne kvalitete života SF-36 upitnikom.

Rezultati: prosječan LANSS rezultat za skupinu oboljelih iznosi 17,18, a za kontrolnu skupinu 0. Prosječan rezultat BDI-II u skupini oboljelih je 18,31, prema 5,87 u kontrolnoj skupini. Mann-Whitneyjevim U testom svaka od devet kategorija koje mjeri SF-36 statistički se značajno razlikuje između bolesnih i zdravih ispitanika. U svim kategorijama, osim jedne (*vitalnost*), kontrolna skupina ima viši indeks u odnosu na skupinu s OFP. Rezultat kontrolne skupine veći je od 60% u šest od devet kategorija, dok skupina oboljelih ne prelazi granicu od 60% niti u jednoj kategoriji.

Zaključak: kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol uzrokuje depresiju i utječe na gotovo sve odrednice kvalitete života, mjerene SF-36 upitnikom. Postoji jaka povezanost između depresije i niske kvalitete života oboljelih od OFP.

KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S KRONIČNOM NEUROPATSKOM NEODONTOGENOM OROFACIJALNOM BOLI

Sažetak

Kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol (OFP) vodeći je simptom širokog spektra bolesti, koji može egzistirati samostalno, bez drugih kliničkih znakova ili simptoma te bez odstupanja u radiološkim ili laboratorijskim nalazima. Kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol predstavlja bolest koju je potrebno adekvatno liječiti. Uspješnost liječenja ovisi o ranoj dijagnostici i razumijevanju mehanizama nastanka. Najčešći klinički entitet u našem uzorku bila je neodontogena trigeminalna neuralgija (TN), poremećaj petoga kranijalnog živca karakteriziran napadima intenzivne, oštre boli, koja obično zahvaća jednu ili dvije grane živca na jednoj strani lica. Točan uzrok trigeminalne neuralgije u većini slučajeva još nije potpuno razjašnjen. Kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol uzrokuje emocionalne, psihološke i socijalne poremećaje, čime može značajno utjecati na kvalitetu života oboljele osobe.

Cilj je istraživanja usporedba procijenjene, sa zdravljem povezane kvalitete života i stupnja depresije ispitanika s kroničnom neuropatskom neodontogenom orofacijalnom boli, s jedne strane te zdravih ispitanika kontrolne skupine, s druge strane, upotrebom validirane hrvatske verzije upitnika zdravstvenog statusa SF-36 i Beckovog inventara depresije II.

Ispitanici i metode: u kontroliranu studiju poprečnog presjeka uključeno je 100 ispitanika u dobi od 18 do 75 godina, s kliničkom dijagnozom kronične neuropatske neodontogene orofacijalne boli, u trajanju od najmanje šest mjeseci (72 žene i 28 muškaraca) te 119 zdravih ispitanika (73 žene i 46 muškaraca), koji su bili kontrolna skupina. Na sve ispitanike i kontrolnu skupinu primijenjen je standardni dijagnostički protokol: 1) demografski podaci i određivanje intenziteta boli vizualnom analognom ljestvicom (VAS) u trenutku ispitivanja te tijekom protekloga mjeseca; 2) procjena nazočnosti neuropatske boli Leedskim upitnikom neuropatskih znakova i simptoma (LANSS); 3) procjena emocionalnog statusa upotrebom Beckovog inventara depresije II (BDI-II); 4) procjena o zdravlju ovisne kvalitete života SF-36 upitnikom. Smirnov-Kolmogorovljevim testom analizirana je normalnost raspodjele podataka te su se, shodno dobivenim rezultatima, u daljnjoj statističkoj obradi primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kvantitativni podaci prikazani su kroz medijane i interkvartilne raspone, dok su se nominalni i kategorijski podaci prikazali kroz apsolutne frekvencije i

odgovarajuće učestalosti. Razlike između skupina u kontinuiranim vrijednostima analizirane su Mann-Whitneyevim U testom, dok su se razlike u nominalnim i kategorijskim vrijednostima analizirale hi-kvadrat testom. Između pojedinih kliničkih parametara izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

Rezultati: prosječan LANSS rezultat za skupinu oboljelih iznosi 17,18, a za kontrolnu skupinu 0,0. Prosječan rezultat BDI-II u skupini oboljelih je 18,31, prema 5,87 u kontrolnoj skupini. Mann-Whitneyevim U testom svaka od devet kategorija, koje mjeri SF-36, statistički se signifikantno razlikuje između bolesnih i zdravih ispitanika. U svim kategorijama, osim jedne (*vitalnost*), kontrolna skupina ima viši indeks u odnosu na skupinu s OFP. Rezultat kontrolne skupine jednak je ili veći od 60% ukupnog mogućeg rezultata u sedam od devet kategorija, dok skupina oboljelih ne prelazi granicu od 60% niti u jednoj kategoriji. Zabilježena je statistički signifikantna korelacija između stupnja depresije i SF-36 područja *fizičko funkcioniranje* (PF), *tjelesna bol* (BP), *cjelokupno zdravlje* (GH), *vitalnost* (VT), *socijalno funkcioniranje* (SF), *ispunjavanje emocionalne uloge* (RE) i *mentalno zdravlje* (MH). Nije dokazana statistički signifikantna korelacija između stupnja depresije i područja *ispunjavanje fizičke uloge* (RP) te *promjena zdravlja* (HT).

Zaključak: kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol uzrokuje depresiju i utječe na gotovo sve odrednice kvalitete života mjerene SF-36 upitnikom. Postoji jaka povezanost između depresije i niske kvalitete života oboljelih od kronične neuropatske neodontogene orofacijalne boli.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC NEUROPATHIC NONDONTOGENIC OROFACIAL PAIN

Summary

Background: Chronic neuropathic nonodontogenic orofacial pain (OFP) is the leading symptom of a wide range of diseases, which can exist independently, without other clinical signs or symptoms and without abnormalities in radiological or laboratory findings. OFP is a disease which should be treated adequately. Its successful treatment depends on the early diagnostics and understanding of the mechanisms of its occurrence. The most frequent clinical entity in our sample was nonodontogenic trigeminal neuralgia, the fifth cranial nerve disorder characterized by bouts of intense, sharp pain which usually affects one or two branches of the nerve on one side of the face. In most cases, the exact cause of trigeminal neuralgia has not been completely clarified. OFP causes emotional, psychological and social disorders, which can significantly affect the quality of life of the affected person.

Aim of study: The aim of the research is to compare the estimated health-related quality of life and the degree of depression of patients with OFP with healthy control subjects, using a validated Croatian version of the SF-36 Health Survey Questionnaire and the Beck Depression Inventory II.

Patients and Methods: The controlled cross-sectional study included 100 patients aged between 18 and 75, with the clinical diagnosis of OFP in duration of at least six months (72 females and 28 males), and 119 healthy subjects (73 females and 46 males) as a control group. A standardized diagnostic protocol was applied to both the patients and the control group: 1) demographic data and quantitative estimate of pain on the visual analog scale (VAS); 2) evaluation of presence of neuropathic pain measured by the Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms (LANSS); 3) evaluation of emotional status using the Beck Depression Inventory II, and 4) assessment of health-related quality of life using the SF-36 Questionnaire. The Kolmogorov–Smirnov Test analyzed the normality of data distribution, and, in keeping with the results, suitable nonparametric tests were used in further data processing. Quantitative data were shown through medians and interquartile range, while the nominal and categorical data were presented through absolute frequencies and the corresponding relative frequencies. The difference in the continued values between the groups

were analyzed using Mann-Whitney U Test, while the differences between the nominal and categorical values were analyzed using Chi-Square Test. Spearman's rank correlation coefficient between individual clinical parameters was calculated. All P values smaller than 0.05 were considered statistically significant.

Results: The average LANSS score for the patients was 17.18, and for the control group 0. The average BDI-II score for the patients was 18.31, as opposed to 5.87 for the control group. The Mann-Whitney U Test for each of the nine categories that measure SF-36, shows statistically significant difference between the affected and healthy subjects. In all the categories except one (*Vitality*), the control group has a higher index than the group with OFP. The result of the control group was equal or greater than 60% of the possible overall result in seven out of nine categories, while the treatment group did not exceed the limit of 60% in any of the categories. A statistically significant correlation was noted between the degree of depression and the SF-36 domains of *Physical Functioning* (PF), *Body Pain* (BP), *General Health Perception* (GH), *Vitality* (VT), *Social Functioning* (SF), *Role Emotional* (RE) and *Mental Health* (MH). No statistically significant correlation was proven between the degree of depression and the domains of *Role Physical* (RP) and *Health Transition* (HT).

Conclusion: Chronic neuropathic nonodontogenic orofacial pain causes depression and affects almost all the determinants of quality of life measured by SF-36 Questionnaire. There is a strong correlation between depression and low quality of life in patients with OFP.

Ključne riječi: kronična neodontogena orofacijalna bol; kronična neuropatska orofacijalna bol; depresija; kvaliteta života povezana sa zdravljem

Keywords: chronic nonodontogenic orofacial pain; chronic neuropathic orofacial pain; depression; health-related quality of life

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1. 1.	Bol	5
1. 2.	Etiološka podjela boli	5
1. 2. 1.	Patofiziologija neuropatske boli	11
1. 2. 2.	Neodontogena neuropatska orofacijalna bol	20
1. 3.	Depresija	26
1. 4.	Kvaliteta života	29
1. 4. 1.	Kvaliteta života opće populacije	30
1. 4. 2.	Kvaliteta života povezana sa zdravljem	31
1. 4. 3.	Mjerenje kvalitete života	31
1. 4. 4.	Kvaliteta života u Hrvatskoj	33
2.	CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	34
3.	ISPITANICI I POSTUPCI	36
3. 1.	Ispitanici	37
3. 2.	Postupci	38
3. 2. 1.	Opći upitnik o ispitaniku	38
3. 2. 2.	Leedski upitnik simptoma i znakova neuropatske boli (LANSS)	39
3. 2. 3.	Upitnik zdravstvenog statusa SF-36	39
3. 2. 4.	Vizualna analogna skala (VAS)	42
3. 2. 5.	Beckov inventar depresije II (BDI- II)	43
3. 3.	Statistička obrada podataka	43
3. 4.	Etička načela	44
4.	REZULTATI	45
5.	RASPRAVA	75
6.	ZAKLJUČCI	91
7.	LITERATURA	93
8.	ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA	119
8. 1.	Životopis	120
8. 2.	Popis objavljenih radova	121

POPIS OZNAKA I SKRAĆENICA

AMPA receptori-	receptori α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionske kiseline
ATP	Adenozin tri fosfat
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	body mass indeks, indeks tjelesne mase
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
DSM -4	Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja četvrto izdanje
GABA	gama-amino-maslačna kiselina
HRQoL	health related quality of life, kvaliteta života povezana sa zdravljem
IASP	International Association for Study of Pain
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders 3
IHS	International Headache Society
LANSS	Leedski upitnik simptoma i znakova neuropatske boli
MKB 10	Međunarodna klasifikacija bolesti deseta revizija
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NGF	nerve grow factor
NMDA	N-methyl-D-aspartate receptor
NO	Nitric oxide
OHIP	Oral Health Impact Profile
PHN	postherpetička neuralgija
SIPS	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SM	skalni maksimum
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
SNRI	serotonin- noradrenalin reuptake inhibitor
SP	supstancija P
SŽS	središnji živčani sustav
TGF- β	Tumor Grow Factor
TNF- α	Tumor Necrosis Factor
WHO	World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija
WHOQOL	The World Health Organization Quality of Life Instrument

1. UVOD

Bol je oduvijek bila najneugodniji pratitelj gotovo svake bolesti, a to se osobito odnosi na njezinu neuropatsku komponentu. Pravo značenje boli shvaćeno je tek u novije vrijeme te je zaživio koncept boli kao petoga vitalnog znaka i liječenja boli kao osnovnoga ljudskog prava (1). Akutna bol ima protektivnu ulogu, služeći kao znak upozorenja na ozljedu ili nastanak bolesti, dok neuropatska bol egzistira bez realne ili potencijalne koristi, rezultirajući samo nepotrebnom patnjom oboljeloga (2). Svaka kronična bol je akutna u nekoj fazi (3). Kronična bol, posebice neuropatska, sama po sebi predstavlja bolest koju je potrebno adekvatno liječiti. Neadekvatno liječena kronična bol može potaknuti nastanak drugih simptoma, kao što su kronična anksioznost, strah, depresija, nesanica i poremećaji u socijalnom funkcioniranju. Kronična nemaligna bol po svojoj je prirodi predominantno neuropatska, a nastaje zbog oštećenja perifernoga ili centralnoga živčanog sustava. Za oboljeloga - bol je upozoravajući signal i u većini zemalja na prvom je mjestu među razlozima traženja medicinske pomoći. Utjecaj boli na društvenu zajednicu manifestira se kroz direktne troškove uslijed korištenja zdravstvenog sustava i kroz indirektne troškove zbog smanjenja produktivnosti radnika i povećanog izostajanja s posla. No, utjecaj kronične boli ne može se procjenjivati samo u ekonomskom smislu. Kronična bol ima velik utjecaj na kvalitetu života milijuna oboljelih i njihovih obitelji širom svijeta. Bez odgovarajućega liječenja oboljeli su često nesposobni za rad ili čak za obavljanje najjednostavnijih aktivnosti svakodnevnoga življenja. Kao posljedicu toga, bolesnici s kroničnom boli često trpe psihosocijalne i fizičke tegobe, što često uključuje i lošu prehranu, gubitak težine, smanjenu aktivnost, poremećaje spavanja, socijalnu izolaciju, bračne probleme, nezaposlenost i financijske probleme, anksioznost, strah i, naposljetku, depresiju. Često su primorani na prijevremeni odlazak u mirovinu (4). Još je 1931. godine francuski liječnik – misionar, dr. Albert Schweitzer, napisao: „Bol je strašniji gospodar čovječanstva nego čak i sama smrt“ (5). Danas je bol postala univerzalni poremećaj, koji se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ozbiljan i skup javnozdravstveni problem, kao i izazov za obitelj, prijatelje i pružatelje zdravstvenih usluga, koji moraju dati podršku pojedincima koji pate od fizičkih, kao i emocionalnih posljedica boli. *Sedare dolorum opus divinum est*¹, misao je koju pronalazimo u Hipokratovim zapisima, a koja je i danas smjerokaz u liječenju boli (6). Orofacijalna regija zbog brojnosti međusobnih veza između struktura osjetljivih na bol predstavlja jedno od najznačajnijih izvorišta boli u ljudskom tijelu (7). Peti moždani živac

¹ Umanjiti bol - božansko je djelo.

trigeminus odgovoran je za senzoričku i motoričku inervaciju većeg dijela orofacijalne regije i donosi većinu aferentnih vlakana senzoričkom korteksu, što također objašnjava iscrpljujuću prirodu boli u toj regiji, a ima i veliku psihološku važnost, s obzirom na važnost te regije za govor, žvakanje, gutanje, komunikaciju i doživljaj tjelesne osobnosti (8). Zbog toga je kronična orofacijalna bol povezana i s emocionalnim, psihološkim i socijalnim poremećajima, čime značajno utječe na kvalitetu života oboljele osobe (9). Istovremeno je i čest razlog dolaska doktoru dentalne medicine i neurologu. Promjenom demografske slike u budućnosti, zbog povećanja broja osoba srednje i starije životne dobi, u kojoj je prevalencija kronične orofacijalne boli najveća, važnost njezina utjecaja na kvalitetu života oboljelih će se povećavati (10, 11).

Primarna je namjera bilo kojega liječenja utjecati na poboljšanje kvalitete života oboljelog, prvenstveno liječenjem patofiziološkoga procesa, ali isto tako utjecajem na smanjivanje ili oslobađanje od najgorih simptoma, kao što je bol, tijekom što dužega vremenskog razdoblja. Mjerenjem „kvalitete života“ može se procijeniti utjecaj bolesti i liječenja na svakodnevni život oboljeloga, što predstavlja ključni element u evaluaciji zdravstvene skrbi, a može biti i mjera ishoda u kliničkim istraživanjima. Prema rezultatima različitih istraživanja u svijetu, prevalencija boli u području lica i oralne regije kreće se između 17 i 26%, od čega se 7 - 11% odnosi na kroničnu bol (10). Mjerenje kvalitete života upotrebom standardiziranih upitnika, izuzimajući tzv. upitnik s oralnim zdravljem povezane kvalitete života (oral health impact profile, OHIP), malo je korišteno u znanstvenim istraživanjima orofacijalne boli neodontogenog podrijetla, a u praktičnom radu s takvim pacijentima gotovo nikada (12-16). Malo je veći broj istraživanja čiji je predmet interesa bio izolirani utjecaj neuralgije živca trigeminusa ili poremećaja temporomandibularnoga zgloba na kvalitetu života oboljelih uz korištenje ocjenskih ljestvica, različitih od ljestvica koje su korištene u ovome istraživanju. Brattberg i sur. su pokazali na 827 slučajno odabranih ispitanika da ih je 66% osjetilo bol u različitim dijelovima tijela u ispitivanom razdoblju, a 10% ih je opisalo bol u području glave, lica ili vrata (10). Von Korff i sur. su na uzorku od 1016 zdravstvenih djelatnika pokazali da je 12% ispitanika patilo zbog orofacijalne boli u posljednjih šest mjeseci. U istome vremenskom razdoblju 41% ispitanika imalo je bol u leđima, 26% glavobolju, 17% abdominalnu bol i 12% bol u prsima. Zbog toga je 40% ispitanika izgubilo jedan ili više radnih dana (17). Lipton i suradnici su na uzorku od 45711 američkih kućevlasnika pokazali da je oko 22% ispitanika osjetilo barem jedan od pet tipova orofacijalne boli u posljednjih šest mjeseci (18).

Uzrok i mehanizam nastanka boli u podlozi brojnih kroničnih stanja nije potpuno jasan, iako su rizik i precipitirajući faktori identificirani za veliku većinu. Velik je broj dokaza da je bol često neadekvatno liječena, što zbog promjena u sferi neuroplastičnosti može uzrokovati hiperekscitabilnost, koja dovodi do razvoja i održavanja stanja kronične boli. Tako bol postaje neurološki poremećaj ili disfunkcija središnjega živčanog sustava, usporediva s drugim poremećajima središnjega živčanog sustava (SŽS-a), kao što su, na primjer, epilepsija ili Parkinsonova bolest. Takve promjene u SŽS-u, posebice u putevima i signalnim procesima boli, doprinose teškoćama u učinkovitom terapijskom savladavanju kronične boli.

Ovo istraživanje pokazuje kakav je utjecaj kronične neuropatske neodontogene orofacijalne boli različite etiologije na standardizirane parametre kvalitete života oboljelih. Na temelju dobivenih rezultata možemo imati jasniji uvid u potrebe takvih bolesnika, što može utjecati na poboljšanje brige za oboljelog putem proširivanja parametara korisnosti te prepoznavanjem potrebe za suportivnom intervencijom. Rezultati mogu poslužiti kao prognostički indikator, pomoć u donošenju terapijskih odluka, kao i onih iz sfere zdravstvene politike, osobito radi usmjeravanja financijskih resursa kako bi se osigurala dostupnost učinkovite terapije na račun osiguravatelja.

1. 1. Bol

Prema nekim izvorima riječ bol (engl. *pain*) prvi put se spominje u engleskom jeziku 1297., a potječe iz starofrancuskog *peine*, u prijevodu s latinskog *poena* (kazna, muka, patnja) (19) i grčkog "πoινή" (*poine*), "cijena koja se plaća, kazna" (20, 21). Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (International Association for Study of Pain, IASP), „bol je kompleksno subjektivno neugodno osjetilno, emocionalno i kognitivno iskustvo, povezano s aktualnim stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva određene lokalizacije koje se očituje fiziološkim reakcijama autonomnog živčanog sustava i reakcijama u ponašanju“ (22). Prema definiciji IASP-a, neuropatska je „bol koja nastaje kao direktna posljedica lezije ili bolesti somatosenzornog sustava“ (23). Bol predstavlja mehanizam održavanja homeostaze u organizmu, kojim se otkrivaju i lokaliziraju gotovo svi procesi koji dovode do oštećenja tkiva (24). Bol, posebice kronična, nije samo simptom nego i kompleksan zdravstveni problem. Istraživanja provedena posljednjih nekoliko desetljeća došla su do značajnih spoznaja o neuroanatomiji, neurofiziologiji i biokemiji boli.

1. 2. Etiološka podjela boli

Određivanje karakteristika boli prvi je korak u određivanju djelotvornoga liječenja. Bol je moguće razvrstati na različite načine: prema podrijetlu, na temelju trajanja, etiologije ili patofiziologije, intenziteta i simptoma. Akutna bol nastaje naglo i izravno je povezana s oštećenjem. Najjača je u početnoj fazi, dok s vremenom intenzitet postupno opada. Uzrok akutne boli je prolaznog karaktera te bol prestaje nestankom uzroka. Prema definiciji IASP-a, kronična je bol koja traje dulje od uobičajenoga vremena potrebnog za ozdravljenje (25). U praksi, to može biti kraće od jednoga mjeseca, ili, češće, dulje od šest mjeseci. Tri mjeseca je najprikladnije vrijeme za razlikovanje akutne i kronične boli (26). Kronična bol je kontinuirana ili se ponavlja u određenim razmacima ili situacijama. Uzrok boli je patološki proces protražiranog trajanja ili trajnoga karaktera, neizlječiv ili neidentificiran. Prema etiologiji, uobičajeno je, kao najvažnije oblike, razlikovati nociceptivnu i neuropatsku bol. Ove se vrste međusobno razlikuju prema mehanizmu nastanka, patofiziološkim karakteristikama i trajanju (27). Subkategorije nociceptivne boli jesu somatska, visceralna i inflamatorna bol, a neuropatske: neurogena i funkcionalna (tablica 1) (28-32). Ponekad, obično u slučaju nepoznatoga mehanizma nastanka i/ili patofizioloških karakteristika boli,

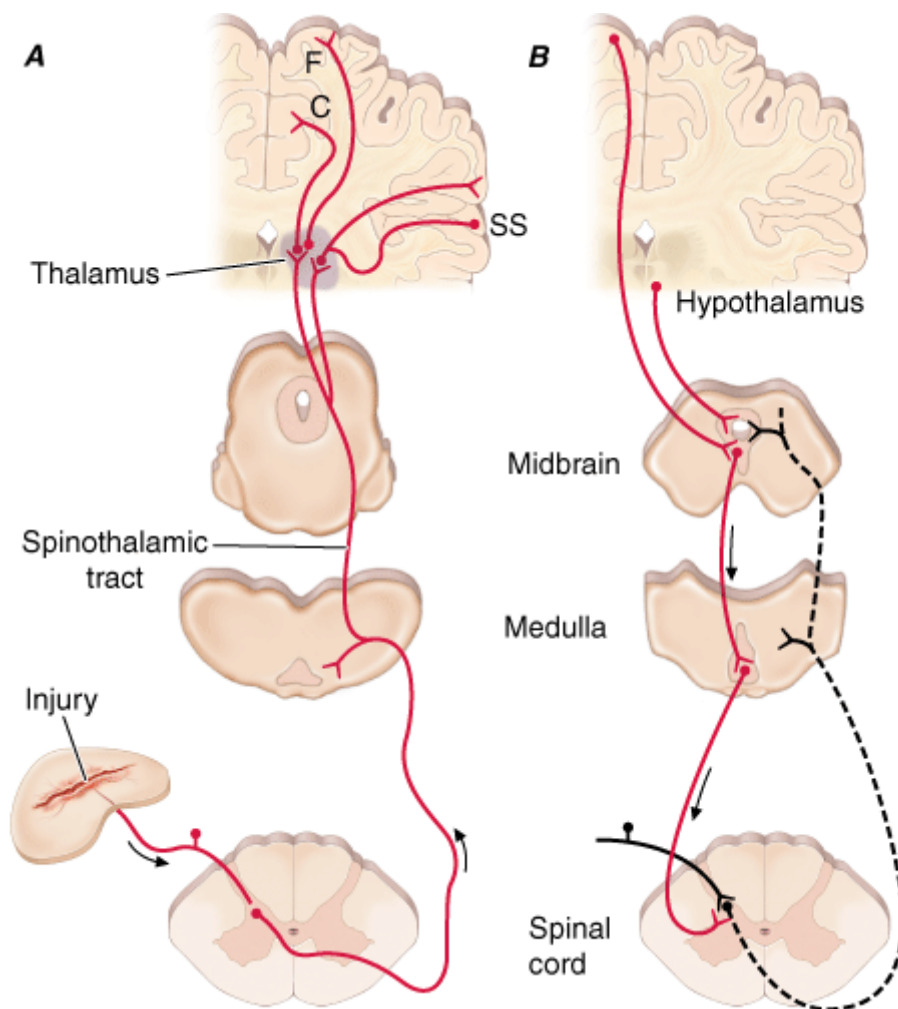
govorimo o idiopatskoj ili okultnoj, a ponekad o psihogeno uvjetovanoj etiopatogenezi (33). Izolirana psihogena bol je rijetka. Teško je razdvojiti psihološku komponentu od drugih čimbenika koji mogu utjecati na percepciju boli (34).

Termin „nocicepcija“ potječe od Sherringtona (1906.), a odnosi se na potencijalno bolnu informaciju koju provodi živčano vlakno prije nego se ona „osvijesti“ ili stigne u više moždane centre. Nociceptivna bol nastaje podraživanjem nociceptora ili njihovih aferentnih vlakana, kao i slobodnih živčanih završetaka, u fiziološkim uvjetima ili uvjetima potencijalnoga oštećenja tkiva, provođenjem podražaja specifičnim putovima prijenosa kroz periferni i središnji dio živčanog sustava uz niz središta registriranja, s konačnom interpretacijom u mozgu. Ona može biti fiziološka i patološka. Nociceptivna je bol fiziološka kad je u službi održavanja fiziološkoga integriteta organizma, a patološka kad je izraz procesa bolesti, kao što je, npr., maligna bol. Nocicepciju dijelimo u četiri faze. Transdukcija predstavlja prenošenje mehaničkoga, kemijskoga i termičkoga podražaja u živčanu aktivnost. Transmisija označava provođenje živčanoga impulsa A-delta i C- vlaknima (aferentni neuron prvoga reda) do drugoga, transmisijskoga neurona u kralježničnoj moždini te prijenos podražaja ascendentnim putevima (spinotalamički, spinohipotalamički, spinoretikularni) prema subkortikalnim centrima srednjega mozga, talamusu te neuronom trećeg reda do kortikalnih centara. Modulacija je obrada i transformacija informacija o boli na periferiji, tj. mjestu nastanka bolnoga doživljaja te u kralježničnoj moždini i višim centrima. Modulacijom bolni doživljaj može biti pojačan – periferna i centralna senzitivacija ili oslabljen – descendenta inhibicija. Najznačajnije mjesto modulacije bolnoga doživljaja stražnji je rog kralježnične moždine, gdje se odvijaju kompleksni procesi centralne senzitivacije te descendente inhibicije. U modulaciji bolnoga doživljaja sudjeluju ekscitatorni neurotransmiteri, od kojih su najvažnije ekscitatorne aminokiseline glutamat i aspartat, neuropeptidi, supstanca P i protein povezan s genom za kalcitonin (CGRP), *N-metil-D-aspartat* (NMDA) te faktor rasta (BDNF) (35, 36). Inhibitorni neurotransmiteri endogeni su opioidi te gama-amino-maslačna kiselina (GABA) i glicin. Descendentna inhibicija odvija se preko sustava betaendorfina, dinorfina i leu enkefalina te noradrenergičkoga i serotonergičkoga sustava (37, 38). Modulacija bolnoga doživljaja dovodi do niza patoloških pojava – deaferentacije, dezinhibicije, nove neuroplastičnosti, strukturalne reorganizacije te hiperalgezije i alodinije (39). Četvrta je faza percepcije - projekcija živčanih putova za prijenos boli u moždanu koru i subkortikalne centre kompleksnoga doživljaja boli – osjetne deskriptivne komponente, emocionalne, afektivne komponente te prateće neurovegetativne komponente. Nociceptivna bol djeluje kao rani sustav upozorenja organizma na moguću

ozljedu tkiva (40). Nociceptivnu bol nazivamo somatskom kada je potaknuta podražajem aferentnih vlakana iz tkiva mišića, zglobova i kostiju, a visceralnom kada ju uzrokuje podražaj iz noksom zahvaćenih visceralnih organa (41, 42).

Tablica 1. Klasifikacija boli prema mehanizmu (adaptirano prema referenci 28).

Klasifikacija boli prema mehanizmu			
Vrsta boli	Odgovor	Mehanizam	Skupine lijekova
Nociceptivna			
Somatska (laceracije, frakture, postoperativna bol)	Površinska ili duboka bol, nociceptivni refleksi i autonomni odgovor	Mehanička, kemijska ili toplinska stimulacija	Acetaminophen, blokatori Na ⁺ kanala, NSAR, steroidi, opioidi
Visceralna (kolitis, cistitis)	Konstantna ili grčevita, šireća, nije lokalizirana, autonomni odgovor	Distenzija viscera	NSAR, koksibi, 5-HT ₃ antagonisti i parcijalni 5-HT ₄ agonisti, spazmolitici
Inflamatorna (ozljede kože, artritis)	Spontana bol (teška difuzna) pojačana osjetljivost hiperalgezija, alodinija	Povezana s oštećenjem tkiva i upalom	NSAR, steroidi, koksibi
Neuropatska			
Neurogena (neuralgija, ishijalgija, spinalna ozljeda, ozljeda talamusa)	Spontana bol (električni šok, režuća, hiperalgezija, alodinija)	Oštećenje centralnog ili perifernog živčanog sustava	Blokatori Ca ⁺⁺ kanala, GABAergici, antiNMDA, antikonvulzivi, antidepresivi, opioidi
Funkcionalna (fibromijalgija, talamički sindrom)	Spontana bol, (difuzna, duboka), hiperalgezija, alodinija	Hiperaktivacija ili gubitak nociceptivne inhibicije	Antidepresivi, (5-HT, NA), antikonvulzivi, opioidi

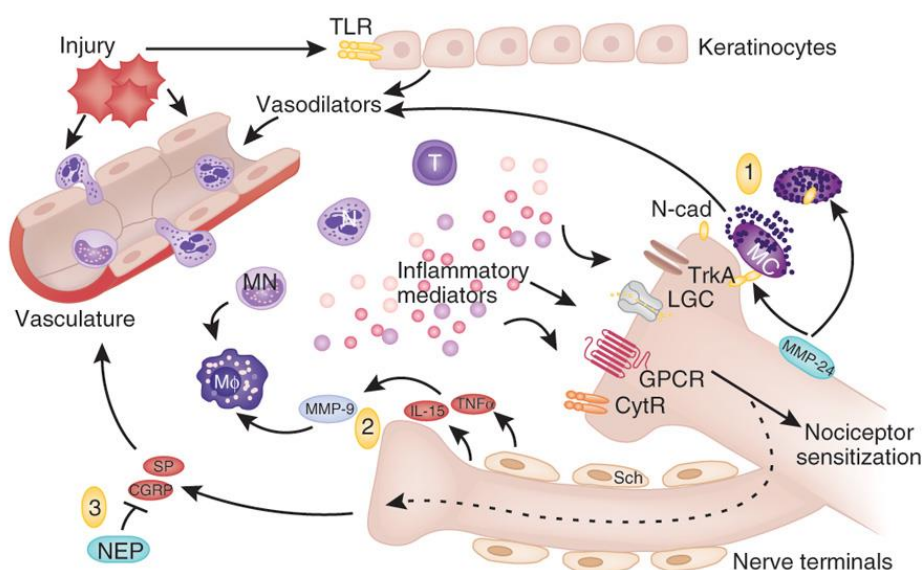


Slika 1. Nociceptivna bol nastaje podraživanjem nociceptora ili njihovih aferentnih vlakana, kao i slobodnih živčanih završetaka, u fiziološkim uvjetima ili uvjetima potencijalnog oštećenja tkiva, provođenjem podražaja specifičnim putovima prijenosa kroz periferni i središnji dio živčanog sustava uz niz središta registriranja, s konačnom interpretacijom u mozgu.

Izvor: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com> (43)

Upalna bol nastaje kao posljedica upale ili ozljede tkiva, pri čemu aktivirani makrofagi, neutrofilni granulociti i T limfociti izlučuju medijatore upale i čimbenike rasta (npr. TNF- α i TGF- β), koji uzrokuju hipersenzitivnu reakciju perifernog i središnjega živčanog sustava. Nekoliko različitih tipova receptora registrira podražaj uzrokovan kemijskom noksom (npr. utjecajem prostaglandina, endotelina i bradikininina), koju nalazimo u području upale. Živčani impuls koji je nastao u jednom ogranku aksonom se prenosi u kralježničnu moždinu, ali se antidromno rasprostire i u ostale kolateralne aksonske ogranke. To uzrokuje izlučivanje neuropeptida u koži. SP dovodi do vazodilatacije, a protein povezan s genom za kalcitonin

(CGRP) povećava kapilarnu permeabilnost (44). Ova vrsta boli također djeluje protektivno u smislu olakšavanja popravka oštećenja. Dok neki medijatori upale, kao, npr., serotonin i adenozin-tri-fosfat (ATP), djeluju izravno aktivirajući nociceptore, drugi neizravno interferiraju sa signalnim procesima unutar nociceptora (27). Kao posljedica, smanjuje se prag aktivacije nociceptora, a podražljivost membrane aferentnog završetka se povećava. To je stanje periferne senzitivacije, o čemu će više riječi biti u poglavlju o neuropatskoj boli. Tijekom učestalog izbijanja primarnih aferentnih neurona, pri upali dolazi i do brojnih promjena u središnjem živčanom sustavu (SŽS), poput središnje senzitivacije, kao i do promjena fenotipa, tj. promjena u transkripciji gena za različite molekule uključene u proces nocicepcije. Tako se neurotropini, poput faktora rasta živčanih stanica (nerve grow factor, NGF), oslobođeni iz makrofaga, fibroblasta, Schwannovih stanica ili keratinocita na periferiji, retrogradno prenose u stanična tijela perifernih aferentnih C-vlakana u senzornim ganglijima dorzalnih korijenova (45). Tu modificiraju transkripciju gena i povećavaju stvaranje mnogih molekula, poput SP, CGRP, NO, ali i vaniloidnih receptora, skupine Na⁺ kanala, receptora za SP, CGRP, bradikinin i sl. (46). Novostvorene molekule mogu anterogradno putovati na periferiju, povećavajući količinu neurotransmitera, odnosno broj receptora u perifernom aferentnom završetku. Kada akcijski potencijal stigne do perifernih ogranaka senzornih živaca, promjene napona uzrokuju lučenje neuropeptida. Oni djeluju parakrino na susjedne stanice i dovode do povećanja protoka krvi, vazodilatacije, ekstravazacije proteina plazme, degranulacije upalnih stanica i povećanja adhezivnosti leukocita za vaskularni endotel. Tijekom upalnih promjena može doći i do promjena fenotipa u A β -vlaknima. Ova vlakna sada poprimaju neke karakteristike C-vlakana, kao što je ekspresija SP, i počinju prenositi bolne impulse. Smatra se da kao posljedica ovakvih promjena nastaju stanja povećane osjetljivosti na bolne podražaje (hiperalgezija), ali i na podražaje koji inače nisu bolni (alodinija), o čemu će više riječi biti u poglavlju o neuropatskoj boli.



Slika 2. Upalna bol nastaje kao posljedica upale ili ozljede tkiva, pri čemu aktivirani makrofagi, neutrofilni granulociti i T limfociti izlučuju medijatore upale i čimbenike rasta (npr. $\text{TNF-}\alpha$ i $\text{TGF-}\beta$), koji uzrokuju hipersenzitivnu reakciju perifernog i središnjega živčanog sustava. Nekoliko različitih tipova receptora registrira podražaj uzrokovan kemijskom noksom (npr. utjecajem prostaglandina, endotelina i bradikina), koju nalazimo u području upale.

Izvor: Ren K, Dubner R. *Nature Medicine*, 2010;16:1267–1276. doi:10.1038/nm.2234 (47)

Prijenos bolnih informacija može se regulirati i modulirati na različite načine. Jedan od njih je tzv. teorija o kontroli boli vratima („gate theory“) (27). Istovremeni podražaj ne-nociceptivnih mehanoreceptora ($A\alpha$ - i $A\beta$ -vlakna) uzrokuje aktivaciju inhibicijskih interneurona u dorzalnom rogu kralježnične moždine, koji preko endorfina ili GABA-e smanjuju transmisiju bolnih informacija (46). Drugi je način kada stimulacija sive tvari oko akvedukta u mezencefalonu aktivira raphe magnus jezgre u kojima su smješteni serotoninerški neuroni, čiji aksoni silaze u dorzalni rog duž spinalnog dorzolateralnog funikula (48). Silazni putovi mogu inhibirati ili pojačavati transmisiju u dorzalnom rogu kralježnične moždine. Inhibicijski silazni putovi imaju antinociceptivnu zadaću, jer se smanjuje lučenje ekscitacijskih neurotransmitora iz središnjih završetaka aferentnih neurona. To se postiže izravnom inhibicijom središnjih ogranaka ili indirektno - preko inhibicije ekscitacijskih interneurona, odnosno ekscitacije inhibicijskih interneurona u dorzalnom rogu kralježnične moždine. Ekscitacijsko djelovanje silaznih putova na transmisiju u dorzalnom rogu ovisi o vrsti neurona na koji djeluju i podskupinama receptora preko kojih neurotransmitori djeluju. Čini se da u stanjima kronične nocepcije dolazi do aktivacije silaznih inhibicijskih i ekscitacijskih putova (49).

1. 2. 1. Patofiziologija neuropatske boli

Prema definiciji, patofiziološki mehanizmi neuropatske boli zasnivaju se na oštećenju ili bolesti somatosenzornog živčanog sustava (22, 23). Ovisno o anatomskej lokaciji oštećenja, neuropatska bol može biti periferna ili centralna, pa je tako dio kliničke slike mnogih bolesti centralnog i perifernog živčanog sustava. Bolesti perifernog živčanog sustava koje najčešće uzrokuju neuropatsku bol jesu distalne simetrične periferne neuropatije. One su najčešće posljedica višegodišnje loše regulacije glukoze u krvi zbog šećerne bolesti, neuropatije zbog kronične štetne upotrebe alkohola, žarišne neuropatije nastale kao posljedica traume (npr., traumatske ozljede brahijalnog plexusa) ili kirurške intervencije (npr., kirurgija dojke). Sve su češće neuropatije nakon kemo- ili radioterapije, neuropatije u HIV-infekciji i sl. (49). Multipla skleroza, ozljede leđne moždine i moždani udar primjeri su čestih bolesti središnjeg živčanog sustava koje uzrokuju centralnu neuropatsku bol (50). Široki raspon etiologije sugerira visoku zastupljenost neuropatske boli u općoj populaciji. Ankete provedene putem pošte, s namjerom da se pokuša istražiti učestalost kronične boli s neuropatskim obilježjima, na velikom uzorku ispitanika pokazuju da prevalencija neuropatske boli u općoj populaciji iznosi 7-8% (51, 52). Bolesnici s iskustvom neuropatske boli trpe zbog senzoričkog deficita, kao i zbog različitih tipova i kombinacija boli. Neuropatska bol može biti trajna (npr., žarenje, pritisak), paroksizmalna (npr., probadajuća ili bol poput munje) ili provocirana različitim stimulusima (npr., nježan dodir - alodinija ili kontakt s hladnom vodom - hladna alodinija). Specifični tipovi boli mogu dominirati u nekim stanjima, koja za simptom imaju neuropatsku bol, ali nijedna od njih nije specifična za određenu etiologiju. Klinička slika različitih bolesnika oboljelih od iste bolesti može sadržavati heterogeni profil simptoma i senzoričkih znakova. To upućuje na složenost patofizioloških mehanizama neuropatske boli te je klinička slika najčešće rezultanta brojnih faktora, koji uključuju genetski uvjetovanu reaktivnost pojedinca te specifičnost etioloških čimbenika u kombinaciji s različitom kvalitetom i jačinom odgovora perifernog i centralnog živčanog sustava na oštećenje ili bolest. Zahvaljujući razvoju molekularne biologije i pokusima na životinjskim modelima, u posljednjih dvadesetak godina provedena su mnoga istraživanja s ciljem objašnjavanja mehanizama koji dovode do neuropatske boli (53). Dokazi proizašli iz ovih studija pokazuju da klasificiranje neuropatske boli prema mehanizmu nastanka, a ne prema etiologiji, može pomoći u preciznijem odabiru terapije za pojedinog bolesnika. Temeljno poznavanje tih mehanizama važno je zbog razumijevanja fenomena neuropatske boli, ali predstavlja i teorijsko polazište

za racionalnu farmakoterapiju. Složenosti problema doprinosi činjenica da se kod pojedinog bolesnika obično ne radi samo o jednom, već o kompleksnim interakcijama više različitih patofizioloških mehanizama (50). Zbog toga se bolji rezultati medikamentne terapije postižu racionalnom kombinacijom lijekova s različitim mehanizmima djelovanja u odnosu na monoterapiju (54). Neurofiziološka istraživanja animalnih modela te sve brojnije kliničke studije i primjena novih metoda, osobito slikovnih („neuroimaging“), dovela su do boljeg razumijevanja patofiziologije neuropatske boli (55), koja će ukratko biti opisana u osvrtu na najvažnije fenomene, kao što su periferna i centralna senzitivizacija, neuroplastičnost te modulacija transmisije bolnog podražaja na spinalnoj i supraspinalnoj razini.

Senzitivizacija i mehanizmi nastanka

Bol je neophodna za preživljavanje organizma u okolišu. Kao rano upozorenje, štiti organizam od moguće ozljede i pokreće određenu reakciju. Pojačanje boli uslijed ponavljanja podražaja predstavlja upozorenje o rastućoj opasnosti od oštećenja tkiva i organa. Za razliku od drugih somatosenzornih modaliteta koji se adaptiraju i slabe uslijed ponavljanja i učestalog podraživanja receptora, osjet boli nastao podražajem nociceptora s vremenom se pojačava te bol može iz akutne prerasti u kroničnu. Taj fenomen pojačavanja ili senzitivizacije još uvijek nije potpuno razjašnjen, a svojstven je samo kompleksnom osjetu boli. U didaktičke svrhe možemo razdvojiti perifernu i središnju senzitivizaciju.

Pojam periferne senzitivizacije odnosi se na stanje povećane podražljivosti nociceptora. Periferno oslobođeni medijatori upale, poput bradikinina, histamina i prostaglandina, vežu se za metabotropne receptore na membranama perifernih aferentnih završetaka. Oni dovode do aktivacije protein kinaze A i C, koje fosforiliraju ionske kanale i receptore (27,56). Kao rezultat toga, smanjuje se prag aktivacije receptora i ionskih kanala, a podražljivost membrane nociceptora se povećava, što rezultira pojavom alodinije i hiperalgezije (57). Postoje dvije vrste periferne senzitivizacije. Jedna nastaje u sklopu nociceptivne boli i posredovana je gore-pomenutim medijatorima upale, a druga se javlja u sklopu neuropatske boli. Svaki medijator upale ima višestruka patofiziološka svojstva, ali u kontekstu prikaza nastanka boli i periferne senzitivizacije najvažnije je to da neke od tih tvari izazivaju stvaranje akcijskih potencijala na nociceptorima, dovodeći tako do osjeta boli, dok druge na nociceptorima djeluju tako da snižuju prag podražaja. Tada u nociceptorima sa sniženim pragom može nastati akcijski potencijal i na podražaje koji su inače neškodljivi (alodinija) i koji kod nociceptora s normalnom funkcijom ne bi rezultirali informacijom o boli (58). Do neuropatskog tipa

periferno senzitivizacije nociceptora može doći i bez vanjskog škodljivog podražaja. Ektopična neuronska izbijanja su jedan od najbolje istraženih i praktički najvažnijih mehanizama nastanka neuropatske boli. Može se reći da su ektopična izbijanja sa sigurnošću dokazana kod oštećenja perifernih živaca, no misli se da je to važan mehanizam nastanka boli i kod patoloških promjena u središnjem živčanom sustavu. Ektopično izbijanje zasniva se na patološkoj podražljivosti natrijskih kanalića, koji se nalaze u membrani živčanih stanica (57). Natrijski kanalići, čije se otvaranje regulira promjenama električnog potencijala, nužni su za nastanak i prijenos akcijskih potencijala. Ako se u eksperimentalnom modelu dovede do oštećenja živčanih niti, imuno-histokemijskim metodama moguće je dokazati da u oštećenim vlaknima dolazi do promjena, koje se reflektiraju pojavom većeg broja natrijskih kanalića. Ti su novonastali kanalići prepodražljivi, što dovodi do toga da se akcijski potencijal može stvoriti i spontano, bez odgovarajućeg fiziološkog podražaja, ili kao rezultat podražaja koji u normalnim okolnostima ne bi doveo do značajne promjene potencijala stanične membrane. Akcijski potencijali u tim slučajevima u pravilu nisu nastali na mjestu njihovog normalnog nastanka, u području nociceptora, nego izvan toga područja. Zbog toga se nastanak tih akcijskih potencijala naziva ektopičnim neuronskim izbijanjem. Ako je do ove pojave došlo u vlaknima tipa C ili A δ , koja služe za prijenos informacija o boli, takva izbijanja mozak na svjesnoj razini dekodira kao osjet boli. U slučaju kad je do ektopičnih izbijanja došlo u vlaknima tipa A β , odnosno vlaknima koja prenose osjet iz mehanoreceptora za osjet dodira, osoba takva izbijanja može doživjeti kao parestezije, koje najčešće opisuje kao osjećaj trnjenja. Smatra se da su ektopična izbijanja dominantan patofiziološki mehanizam simptoma boli koja se doživljava kao paroksizmalna, a opisuje kao bol „poput električnog udara“, ili sličnim sintagmama (58, 59).

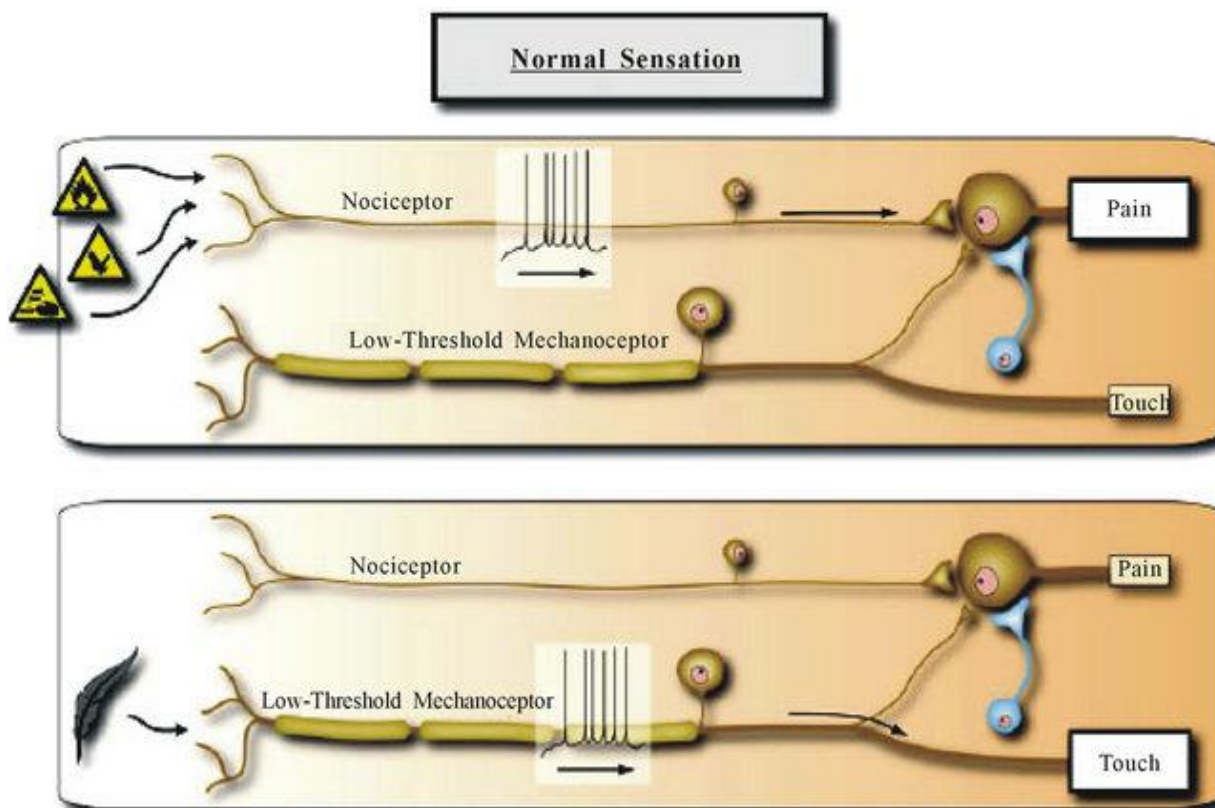
Pretpostavimo da je zbog ozljede na vlaknu C-tipa, koje prenosi informacije o boli, došlo do ektopičnog izbijanja. Akcijski potencijali se tada šire u dva smjera: ortodromno – prema leđnoj moždini, ali i antidromno – prema periferiji. Akcijski potencijali koji se prošire do perifernih živčanih okončina dovode do toga da se iz završnih ogranaka otpuštaju neuropeptidne tvari, od kojih je najvažnija supstancija P. Supstancija P ima različite patofiziološke učinke u stvaranju tzv. neurogene upale, ali, između ostalog, ona dovodi i do senzitivizacije nociceptora. I u ovom slučaju rezultat je alodinija, odnosno osjet boli kod neškodljivog podražaja. Dakle, do periferno senzitivizacije može doći i kod nociceptivne i kod neuropatske boli, ali različitim patofiziološkim mehanizmom. Osim što u teoriji približava dva naizgled suprotstavljena koncepta nastanka boli, nociceptivni i neuropatski, senzitivizacija perifernih nociceptora ima i važne terapijske implikacije. Na perifernu senzitivizaciju

nociceptora treba misliti u slučajevima hiperalgezije (pojačan osjećaj boli kod primjene bolnih podražaja), mehaničko-statičke alodinije ili termalne alodinije (60).

Kod centralne senzitivacije bol je facilitirana unutar SŽS-a. Tu se obično misli na promjene do kojih dolazi u stražnjim rogovima leđne moždine, ali i na analogna zbivanja na višim razinama SŽS-a. Na razini stražnjih rogova leđne moždine pojavi centralne senzitivacije mogu doprinijeti patološke promjene na terminalnim završecima primarnih osjetnih neurona, promjene na transmisijskim nociceptivnim neuronima, ili promjene njihove interakcije koje su pod utjecajem descendentnih ili ascendentnih puteva. Patološka bol koja se može očitovati spontanim bolovima, hiperalgezijom ili alodinijom, posljedica je te hiperekscitabilnosti. Centralna senzitivacija uvjetovana je mnogim, vrlo složenim patofiziološkim mehanizmima. U novijim prikazima naglasak se često stavlja na patološku reorganizaciju u području stražnjih rogova leđne moždine (61) i na ulogu NMDA receptora (62). Dok akutna stimulacija nociceptora rezultira središnjim lučenjem glutamata koji djeluje preko AMPA receptora, tijekom pojačanog ulaza informacija s periferije dolazi do aktivacije NMDA receptora. Posljedično, povećava se koncentracija Ca^{++} postsinaptički, što uzrokuje aktivaciju neuronalne NO sintetaze koja katalizira stvaranje NO iz L-arginina. NO difundira kroz membranu u presinaptičku stanicu, gdje se aktivira kaskada NO-ciklički gvanozin monofosfat te se povećava izlučivanje ekscitacijskih aminokiselina i supstancije P (SP) u središnje sinapse (63, 64). Osim postsinaptički, SP može djelovati i preko autoreceptora na presinaptičkim središnjim okončinama aferentnih vlakana, pojačavajući lučenje glutamata. Ca^{++} , SP i drugi kinini, koji djeluju preko metabotropnih receptora na središnjim neuronima, aktiviraju protein kinaze A i C. Posljedično, dolazi do fosforilacije receptora ili ionskih kanala i povećanja njihove podražljivosti (64) Povećava se i broj NMDA receptora. Pretjerana stimulacija NMDA receptora može dovesti i do pojave ekscitotoksičnosti, odnosno neuronalne smrti lokalnih inhibicijskih interneurona, što također vodi u daljnju centralnu hiperekscitabilnost neurona stražnjih rogova. Koncept prekomjerne stimulacije NMDA receptora ima teorijsku važnost, jer objedinjuje naizgled suprotstavljene mehanizme boli: nociceptivni i neuropatski. Do centralne senzitivacije može doći kod obje vrste boli, samo ako je dovoljno intenzivna i dovoljno dugo traje. Drugi mehanizam, koji se zbog svoje važnosti često spominje, jest patološka neuronska reorganizacija. To je pojava do koje dolazi kod parcijalne aferentne denervacije transmisijskih neurona za prijenos boli u stražnjim rogovima leđne moždine. Kad patološki proces dovede do oštećenja aferentnih C-vlakana koja prenose osjet boli, transmisijski neuron u leđnoj moždini ostaje bez dijela aferentnih ulaznih signala.

Ta djelomična deafferencijacija potiče stvaranje novih sinapsi na transmisijskom neuronu puta za bol. Međutim, umjesto da se na te neurone sinaptički priključe aksoni drugih C-vlakana, oslobođena priključna mjesta zauzimaju aksoni koji predstavljaju druge osjetne modalitete, npr., osjet dodira. Rezultat je takve sinaptičke reorganizacije, odnosno patološke neuroplastičnosti, da se bezbolni podražaj doživljava kao bolni, tj. da se javlja alodinija. Glija stanice stražnjeg roga kralježnične moždine također se mogu aktivirati glutamatom, SP, NO i prostaglandinima. Aktivirane glija stanice luče proupalne citokine, poput faktora tumorskog rasta i interleukina, te ATP, NO i dr. Time se dodatno povećava lučenje ekscitacijskih aminokiselina i SP iz presinaptičkih okončina (65). Glutamat je dominantni neurotransmiter za centripetalni prijenos nociceptivnih impulsa. On se na razini stražnjih rogova leđne moždine oslobađa iz presinaptičkih mjehurića aferentnih vlakana i veže za receptore na postinaptičkoj membrani. Kod centralne senzitivacije su najvažniji NMDA receptori, čija je značajka da se aktiviraju samo ako se u sinaptičku pukotinu oslobodi veća količina glutamata. Do većeg oslobađanja glutamata dolazi kod snažne aktivacije nociceptora uzrokovane oštećenjem perifernog tkiva, ili kad, primjerice, dođe do prekomjernih ektopičnih izbijanja akcijskih potencijala na vlaknima koja služe za prijenos boli. Aktivacija NMDA receptora dovodi do otvaranja ionskog kanala za kalcij, koji masovno ulazi u stanicu i započinje kaskadu unutarstaničnih biokemijskih procesa. Biokemijski procesi započeti ulaskom kalcijevih iona u stanicu mogu, u konačnici, dovesti do strukturnih i funkcionalnih promjena svojstava stanične membrane, koje dovode do stanične hiperekscitabilnosti (66). U novije vrijeme velika važnost pridaje se odgovoru imunološkog sustava unutar SŽS-a, izazvanog oštećenjem perifernog živčanog sustava. Promjene do kojih dolazi su biokemijskog i celularnog tipa, a u literaturi se obično obuhvaćaju široko definiranim pojmom neuroinflamacije. U eksperimentalnim modelima lezije perifernog živčanog sustava već je prije nekoliko desetljeća uočeno da unutar odgovarajućeg segmenta leđne moždine dolazi do morfoloških promjena mikroglia stanica koje su mezodermalnog podrijetla i pripadaju imunološkom sustavu. Morfološki promijenjene, opisane su kao aktivirana mikroglia, ali dugo nije bilo jasno jesu li ove promjene važne u nastanku i održavanju neuropatske boli. Istraživanja posljednjih desetak godina pokazala su da aktivirane mikroglia stanice, ali ne samo one, proizvode različite tvari važne u upalnim procesima. Smatra se da neke od njih, npr. interleukini i TNF (Tumor Necrosis Factor), sudjeluju u procesima kojima je konačni rezultat senzitivacija neurona koji sudjeluju u prijenosu nociceptivnih impulsa. U eksperimentalnom modelu bilo je moguće prekinuti kaskadu biokemijskih procesa koji se

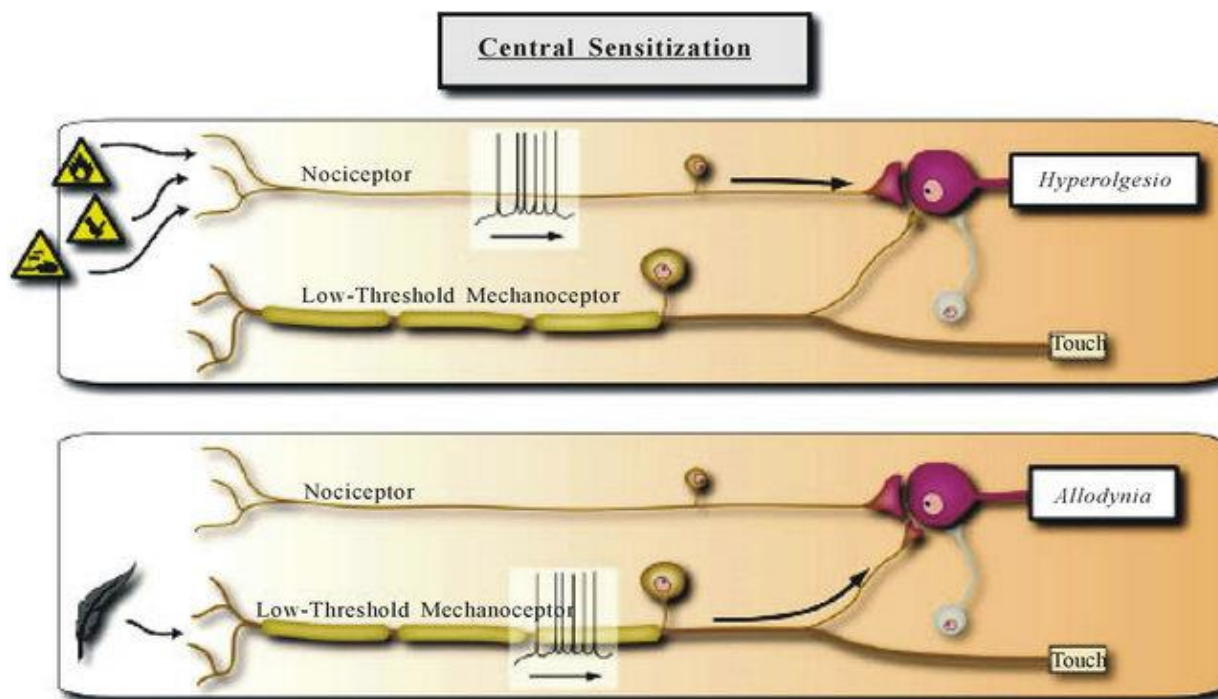
odvijaju u aktiviranim mikroglija stanicama i na taj način zaustaviti razvoj neuropatske boli kod životinje (67).



Slika 3. Normalan osjet. Somatosenzorni sustav organiziran je tako da specijalizirani primarni senzorni neuroni, koji kodiraju podražaje niskog intenziteta, aktiviraju samo one središnje putova koji vode neškodljive podražaje, dok podražaji visokog intenziteta, koji aktiviraju nociceptore, aktiviraju samo središnje puteve boli. Ti su putevi paralelni i funkcionalno se ne sijeku.

Reproducirano iz: Woolf, CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152: S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030

Animalni eksperimentalni modeli koji su fokusirani na neuroinflamatorne promjene koje slijede perifernu leziju živca, važni su s teorijskog, a možda, u dogledno vrijeme, i praktičnog gledišta. Naime, lijekovi koji se u današnje vrijeme koriste u liječenju neuropatske boli usmjereni su na modulaciju nociceptivnog prijenosa u neuralnim strukturama, dok koncepcija neuroinflamacije otvara mogućnosti razvoja novih lijekova koji bi djelovali u okviru neuroimunološkog sustava.



Slika 4. Centralna senzitivizacija. Indukcijom mehanizma centralne senzitivizacije u somatosenzornim putevima, s povećanjem sinaptičke učinkovitosti i smanjenjem inhibicije, pojačava se bolna reakcija na štetni podražaj. Subliminalni, inače bezbolni podražaj, može aktivirati krug boli. Paralelni senzorni putevi konvergiraju. Reproducirano iz: Woolf, CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152: S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030

Ascendentna i descendentna modulacija nocicepcije

U razmatranjima patofiziologije neuropatske boli naglasak se obično stavlja na mehanizme koji doprinose nastanku tog tipa boli. Međutim, mehanizmi nastanka boli uvijek su u interakciji s mehanizmima koji osjet boli mogu modulirati, pa rezultat modulacije boli može biti njezino ublažavanje ili pojačavanje. Brojni su načini kako do toga može doći. Najviše se zna o sustavima koji moduliraju ulaz i procesuiranje bolnih signala na razini leđne moždine, dok su manje poznati mehanizmi koji djeluju periferno na razini nociceptora te oni koji djeluju na razini velikog mozga.

Ascendentni antinociceptivni sustav

Vjerojatno je najpoznatiji sustav koji sprečava širenje signala o boli prema supraspinalnim strukturama onaj koji je posredovan aferentnim mijeliniziranim vlaknima A β tipa. Ne ulazeći

u fiziološke pojedinosti, može se reći da podraživanje osjetilnih mehanoreceptora dovodi do potiskivanja boli. Taj mehanizam, najbolje poznat kao „control gate theory“, obilato se koristi u različitim tehnikama fizikalne terapije, npr., kod primjene TENS-a. Misli se da analogni mehanizmi doprinose suzbijanju boli i kod primjene spinalne elektrostimulacije.

Endogeni descendenti sustav za kontrolu boli

Kad se govori o descendntnom sustavu za kontrolu boli, obično se najprije pomišlja na descendntne antinociceptivne utjecaje koji djeluju na razini stražnjih rogova leđne moždine putem serotoninergičkog i noradrenergičkog prijenosa te o interakciji tog sustava s GABA-ergičkim i opioidnim interneuronima (61). Od anatomskih struktura koje sudjeluju u descendntnoj kontroli nociceptivnog prijenosa ključnima se smatraju jezgre smještene u rostralnoj ventromedijalnoj meduli oblongati (RVM jezgre). Te strukture ne djeluju samostalno, nego se kontroliraju iz viših struktura, a glavni neurotransmiteri koji sudjeluju u njihovoj kontroli su endogeni opiodi, GABA i glutamat. Kako je već navedeno, endogeni descendntni sustav za kontrolu boli tradicionalno se smatrao antinociceptivnim, ali su novija istraživanja pokazala da u određenim okolnostima može prevladati i pronociceptivna komponenta ovog sustava. Neurofiziološka istraživanja pokazala su da u RVM jezgrama postoje dvije vrste stanica: prema engleskom nazivu to su - „on“ i „off“ stanice. Rezultat aktivacije „off“ stanica je descendntna inhibicija prijenosa nociceptivnih impulsa na razini stražnjih rogova leđne moždine, dok aktivacija „on“ stanica dovodi do facilitacije prijenosa i pojačanja osjećaja boli. Pronociceptivna funkcija endogenog sustava se samo na prvi pogled čini fiziološki neopravdanom. Pojačanje osjećaja boli na isti način može biti potrebno za održavanje integriteta jedinke, kao i sama bol koja pomaže jedinki da spriječi potencijalno oštećenje tkiva do kojega može doći zbog štetnog fizičkog podražaja (68). Za sada nema dovoljno znanstvenih podataka na temelju kojih bi se moglo jasno zaključiti koja je važnost endogenog descendntnog sustava za kontrolu boli u patofiziološkim zbivanjima koja uzrokuju i održavaju neuropatsku bol. Međutim, čini se vrlo vjerojatnim da gubitak endogene inhibicije nociceptivnog prijenosa ili njegovo patološko pojačanje imaju važnu ulogu ne samo u patofiziološkim zbivanjima kod neuropatske boli nego i u drugim oblicima boli. Novije spoznaje o pronociceptivnoj komponenti sustava za kontrolu boli omogućile su bolji uvid i u neka klinička stanja koja do sada nisu imala primjereno objašnjenje, kao što je, npr., hiperalgezija inducirana opioidima (69).

Utjecaj nasljeđa na pojavnost neuropatske boli

S obzirom da se neuropatska bol neće pojaviti u svih bolesnika s traumatskim oštećenjem živca, očigledno je da naslijeđena predispozicija za neuropatsku bol varira među subjektima. Studije na životinjskim modelima pokazuju da osjetljivost za neuropatsku bol obuhvaća veliku nasljednu komponentu (70). Genetski čimbenici rizika su vjerojatno od velikog značaja u različitim kliničkim stanjima koja se manifestiraju neuropatskom boli (71). Neke su nasljedne bolesti povezane s pojačanim rizikom razvoja neuropatske boli. Primjer za to je Fabryeva bolest (72), erythromelalgia i poremećaj koji se manifestira paroksizmima ekstremne boli (73). Dakle, važnost genetskih čimbenika u neuropatske boli ostaje zanimljivo pitanje za daljnja istraživanja, posebice za njihovu moguću uporabu kao ciljnih područja za nove, selektivnije lijekove. U definiranju osjetilnog profila moramo uzeti u obzir sve veći broj dokaza da svaka osoba ima jedinstveni genomski otisak. Pristup neuropatskoj boli u budućnosti stoga, osim uobičajenih dijagnostičkih metoda, treba uključivati i genske analize.

1. 2. 2. Neodontogena neuropatska orofacijalna bol

Orofacijalna bol pojavljuje se u području glave, vrata i usne šupljine, a može se podijeliti na odontogenu bol, čije je ishodište bolest zuba, i neodontogenu bol, koja ne potječe od zuba nego od okolnih struktura. Neodontogena bol kao podvrsta orofacijalne boli može imati brojne uzroke i različite kliničke manifestacije, a pogrešna dijagnoza i loše liječenje nisu rijetki. Pravilno dijagnosticiranje neodontogene boli često može biti složeno i dugotrajno te zahtijevati iscrpnu medicinsku i stomatološku anamnezu te upotrebu brojnih dijagnostičkih pretraga. Kod boli neodontogenog uzroka ne postoje očvidni etiološki čimbenici koji bi upućivali na odontogenu bol, kao što su zubni karijes, loši ispuni, trauma, ili fraktura zuba. Bol neodontogenoga podrijetla nakon davanja lokalne anestezije ne popušta ravnomjerno niti potpuno. Može biti obostrana ili je više zuba istodobno bolno. Često se događa da bol postaje kronična i ne smanjuje se unatoč liječenju (74). Mehanizmi neuropatske boli su složeni. Ozljeda živca može izazvati periferne i središnje promjene, koje pridonose upornoj boli i abnormalnom osjetu. Primarna aferentna vlakna i središnje strukture postaju osjetljiviji zbog različitih mehanizama (upale, aktivacije nociceptora, ozljede tkiva). Ovi procesi u normalnim okolnostima prestaju kada i ozljeda tkiva bude izliječena i/ili se upala smanjuje. Međutim, oni mogu perzistirati ako je primarna aferentna funkcija modificirana zbog bolesti, čak u odsutnosti upale. Dok trajni gubitak ili ozljede primarnih aferentnih vlakana (deaferentacija) rezultiraju perifernom neuropatskom boli, izravno oštećenje struktura središnjega živčanog sustava rezultira središnjom boli (75). Na temelju simptomatologije, neuropatska orofacijalna bol se pojavljuje u dva glavna oblika: epizodična (paroksizmalna) i kontinuirana. Epizodične neuropatije karakteriziraju napadaji kratke probadajuće ili sjevajuće boli, koje se mogu ponavljati. Pojava neuropatske boli može biti spontana (stimulus neovisna) ili provocirana podražajem. Dodirivanje tzv. točaka-okidača (tzv. trigger-točke) ili pojedinih mišića pojačava bol. Isto tako, bol se povećava s emocionalnim stresom, tjelesnom aktivnošću, položajem glave i sl. Paroksizmalna bol može se superponirati na već nazočnu konstantnu bol (8). Kontinuirana žareća bol karakteristična je za posttraumatsku neuropatiju ili upalu živca (neuritis). Neuropatska bol praćena je različitim osjetilnim simptomima i znakovima. Jedan od najkarakterističnijih je već više puta spomenuta termalna i mehanička alodinija. Neuropatije se manifestiraju pozitivnim (npr. hiperalgezija) i negativnim (npr. slabost) znakovima. Procjenu osjetilnih promjena najbolje je provesti kvantitativnim senzornim testiranjem, neinvazivnom metodom, pri čemu se vanjskom stimulacijom (mehaničkom, termalnom i električnom) selektivno stimuliraju različita živčana vlakna. Toplina aktivira C-

vlakna, hladnoća i točkasti mehanički podražaj aktiviraju A-delta vlakna, a električni podražaj A-beta vlakna. Bol uslijed neuralgije javlja se u inervacijskom području određenoga živca. Bol u području glave i vrata je posredovana senzornim vlaknima trigeminusa, intermedijusa, glosofaringeusa, vagusa i gornjih spinalnih cervikalnih korijenova (76). Iako trigeminalna neuralgija općenito, nasreću, nije poremećaj visoke prevalencije, najčešći je orofacijalni klinički entitet, koji u podlozi ima neuropatsku bol. Istovremeno je i najčešći klinički entitet, koji zahtijeva multidisciplinarni pristup dijagnostici i liječenju, odnosno uključenost doktora dentalne medicine i neurologa. Značajno iza nje po učestalosti dolazi glosofaringealna neuralgija. Trigeminalna neuralgija (TN), Tic douloureux, Fothergill disease, „Suicide disease“, neuralgija lica, prema nekim istraživanjima zahvaća od 4 do 13 osoba na 100.000 stanovnika (77-79). Zahvaća oko 15 000 novih slučajeva u SAD-u godišnje (80). Neuralgija se može pojaviti u svakoj životnoj dobi, čak i u djece, ali općenito se može reći da incidencija raste s dobi. Idiopatski slučajevi najčešći su u dobi iznad 50 godina (81). Oko 1,5 puta je češća u žena nego u muškaraca (80), što se pripisuje duljem životnom vijeku žena. Iako je bolest u nekim obiteljima učestalija, u većini slučajeva ipak se radi o sporadičnoj bolesti (82). U 80 do 90% slučajeva bol je uzrokovana kompresijom trigeminalnog korijena aberantnom petljom arterije ili vene (83-85). Pod pojmom „klasične“ trigeminalne neuralgije podrazumijevamo idiopatsku i trigeminalnu neuralgiju zbog vaskularne kompresije (76). Trigeminalna neuralgija zbog kompresije nekog drugog uzroka (akustički neurom, meningeom, epidermoidna cista, aneurizma ili AV malformacija) klasificira se kao sekundarna (76,86-92). Bol je najčešće jednostrana, iznenadna, jaka i oštra, ponekad poput udara munje. Može biti i obostrana, ali nisu obje strane zahvaćene u isto vrijeme (80). Često je praćena parestezijama, osjećajem pečenja i/ili sijevanja. Bol najčešće zahvaća jedan ili dva, a može i sva tri ogranka trigeminalnoga živca. Najčešće zahvaća drugu i/ili treću granu. Prva grana je zahvaćena u oko 5% slučajeva, najčešće kao posljedica herpesa zostera. Bol traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, a potom nestaje i ne pojavljuje se do sljedećeg napadaja. Za vrijeme refraktornoga razdoblja (vrijeme nepodražljivosti), obično u trajanju od nekoliko minuta, paroksizam boli nije moguće izazvati. U nekih pacijenata s dugogodišnjim tegobama u anamnezi bol je kontinuirano nazočna između paroksizama. Za razliku od nekih drugih bolnih sindroma, karakteristično je da se bolesnici ne bude noću zbog napadaja boli. Karakteristike simptoma najvjerojatnije su povezane s demijelinizacijom u području kompresije, ali točan mehanizam nije potpuno jasan (93, 94). Demijelinizirano područje može generirati ektopičke impulse, najvjerojatnije uzrokujući efaptičko provođenje (83). Alteracija aferentnog inputa može dezinhbirati puteve boli u spinalnoj trigeminalnoj jezgri. Uključenost

središnjih mehanizama boli pokazuje nazočnost refrakternog razdoblja nakon potaknute („trigerirane“) epizode boli, uslijed bolnih senzacija nakon jednog podražaja i vremena latencije od početka stimulacije do pojave boli (95). Demijelinizacija može nastati u sklopu multiple skleroze ili neke druge strukturalne lezije moždanoga debla (95-98). Specifične točke-okidači za trigeminalnu neuralgiju nalaze se oko nosa i usta. Napadaje je moguće provocirati žvakanjem, govorom, četkanjem zuba, hladnim zrakom, smijanjem, laganim dodirrom i izvođenjem grimasa. Bol je obično u nesrazmjeru s podražajem, jer je dovoljan blagi podražaj da se izazove jaka bol. Lokalni anestetik ubrizgan u područje točke-okidača smanjuje bol. Tijek bolesti je nepredvidljiv. Epizode mogu trajati tjednima ili mjesecima, praćene vremenskim razdobljima bez boli. Napadi boli obično se nakon nekog vremena vraćaju, a u nekih oboljelih bol može biti kontinuirana. Kod drugih tegobe mogu pokazivati tendenciju smanjivanja.

Prema Trećoj međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3) Međunarodnoga društva za glavobolju (International Headache Society, IHS) (76), dijagnostički kriteriji za klasičnu TN uključuju sljedeće karakteristike:

- Paroksizmalni napadaji boli, koji traju od djelića sekunde do dvije minute, a zahvaćaju jednu ili više grana trigeminalnog živca;
- bol ima najmanje jednu od sljedećih karakteristika:
 - intenzivna je, oštra, površinska, ili probadajuća,
 - precipitirana je iz trigger-područja ili trigger-faktorima;
- napadaji su stereotipni u pojedinoga pacijenta;
- nema klinički evidentnog neurološkoga deficita i
- bol nije pridružena nekoj drugoj bolesti.

Bol uslijed sekundarne ili simptomatske TN ima slične karakteristike kao u primarne, ali je u njezinoj podlozi dokazana strukturalna lezija (osim vaskularne kompresije). Za razliku od boli kod klasične TN, ovdje nema razdoblja nepodražljivosti nakon paroksizma. Bolna trigeminalna neuropatija (za razliku od klasične trigeminalne neuralgije) definirana je kao bol glave i/ili bol lica u distribuciji jedne ili više grana trigeminalnog živca, uzrokovana drugim poremećajem i pokazatelj je oštećenja živca (76). Potencijalni uzroci uključuju akutni herpes zoster, postherpetičku neuralgiju, traumu (anesthesia dolorosa), plak u multiploj sklerozi i

kompresivne lezije različite etiologije. Dijagnostički kriteriji za bolnu posttraumatsku trigeminalnu neuropatiju (anestezija dolorosa), prema ICHD-3 (76), imaju sljedeće osobine: jednostrana bol lica i/ili bol u usnoj šupljini, verificirana trauma u području trigeminalnog živca u anamnezi, s klinički vidljivim pozitivnim (hiperalgezija, alodinija) i/ili negativnim (hipoestezijska, hipoalgezija) znakovima disfunkcije trigeminalnoga živca. Trauma može biti mehanička, kemijska, termalna ili inducirana radijacijom. Kriteriji za pozitivnu uzročno-posljedičnu povezanost između traume i neuralgije: bol se nalazi u raspodjeli istog trigeminalnoga živca, nastala je u roku od tri do šest mjeseci nakon traumatskog događaja, nije bolje okarakterizirana nekom drugom ICHD-3 dijagnozom. To stanje je dobar primjer kako se teško središnja bol može opisati. Bolesnik ima gubitak osjeta, ali, u isto vrijeme, može osjetiti bol. U anestezije dolorose bol se superponira u području lica, gdje osjet ili nedostaje ili je oslabljen.

Kod oboljelih od herpesa zoster može se javiti bol s neuropatskim karakteristikama u inervacijskome području nekog od živaca u području lica. Bol može prethoditi pojavi vezikularnog osipa, perzistirati za vrijeme trajanja kožnih promjena ili mjesecima nakon što kožne promjene više nisu vidljive. Primjena sistemskih ili lokalnih analgetika donekle ublažuje bol. Dijagnoza je vrlo složena, osobito prije pojave karakterističnog osipa, jer osjećaj boli može oponašati karakteristike boli koja se pojavljuje kod zubobolje pulpnoga podrijetla, a još uvijek nisu razvijeni odgovarajući laboratorijski testovi za nedvojbenu potvrdu konačne dijagnoze. Postherpetička neuralgija (PHN) definirana je kao bol koja može trajati od jednog do šest mjeseci nakon što osip uslijed akutnog herpesa zoster zacijeli. Bol je najčešće kontinuirana, a prethodila joj je akutna epizoda herpesa zoster. U rijetkim slučajevima, PHN može postojati i mjesecima i godinama nakon rješavanja početnoga događaja. Atipična odontalgija, poznata i kao idiopatska ili fantomska zubobolja, karakterizirana je stalnom boli nakon ekstirpacije pulpe, apikotomije, ekstrakcije zuba ili traume lica. Istraživanja su pokazala da se kod od 3 do 6 % pacijenata nakon endodontskog liječenja pojavljuje atipična odontalgija. Kod atipične odontalgije pojavljuju se razdoblja produljenog i stalnoga pulsiranja te pečenja u području zuba i alveolarnih nastavaka, iako za to ne postoje klinički ni radiografski znakovi koji bi upućivali na neki poremećaj vezan za zube. Pacijenti teško mogu lokalizirati bol, koja je obično intenzivnija na strani gdje je bila trauma, odnosno gdje je izveden stomatološki zahvat. Bol se može širiti u susjedna područja unilateralno i bilateralno, a najčešće su zahvaćeni gornji pretkutnjaci i kutnjaci. Lokalna anestezija može, ali i ne mora

ublažiti bol. Nažalost, za atipičnu odontalgiju često se misli da je riječ o normalnom poslijeterapijskom odgovoru organizma ili o nekoj poslijetraumatskoj komplikaciji.

Glosofaringealna neuralgija je poremećaj niske učestalosti, koji se manifestira kao paroksizmalna bol u inervacijskom području 9. i 10. kranijalnog živca, tj. kao bol u ždrijelu, a najčešće se pojavljuje prilikom žvakanja i gutanja (76, 99). Bol, koja je najčešće jednostrana, može zahvaćati ždrijelo, bazu jezika, područje ispod ugla mandibule te područje uha. Bol može postojati i u inervacijskom području aurikularne i faringealne grane vagusa. Obostrana zahvaćenost je moguća, a prema nekim istraživanjima javlja se u oko 12% bolesnika (100). Procjenjuje se da je učestalost pojavljivanja glosofaringealne neuralgije od 70 do 100 puta manja od pojavnosti trigeminalne neuralgije. Ponekad ova dva poremećaja mogu koegzistirati. Ako se kliničkim pregledom isključe patološke promjene na zubima ili u području uha kao potencijalni izvor boli, kao i promjene u području karotidnih arterija (npr., disekcija), diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi glosofaringealna neuralgija. Smatra se da je taj poremećaj vezan uz kompresiju glosofaringealnog živca i/ili gornjih dijelova živca vagusa. Sumnju u zahvaćenost spomenutih živaca pobuđuju nesimetričnost u kretanju mekog nepca i resice i/ili izostanak refleksa povraćanja (101). Dijagnostički kriteriji za glosofaringealnu neuralgiju su (76) : najmanje tri napadaja unilateralne boli, bol je locirana u području stražnjega dijela jezika, tonzilarne udubine, farinksa, ispod ugla mandibule i/ili uha. Bol ima najmanje tri od sljedećih karakteristika: bol koja se vraća u paroksizmalnim napadajima, traje od nekoliko sekundi do dvije minute, jakog je intenziteta, oštra je, probadajuća, nabijajuća. Bol može biti izazvana gutanjem, kašljanjem, govorom ili zijevanjem. Nema evidentnog neurološkoga deficita. Nije bolje okarakterizirana nekom drugom ICHD-3 dijagnozom. Bol se najčešće projicira iz orofarinksa prema uhu. Najčešće je paroksizmalna i intenzivna, ali može biti i superponirana na konstantnu bol manjeg intenziteta. Mogući su brojni napadaji tijekom dana, a ponekad oboljeli bude uslijed napadaja probuđen iz sna. Kao i kod trigeminalne neuralgije, razlikujemo primarni i sekundarni oblik glosofaringealne neuralgije. Sekundarni uzroci mogu biti: demijelinizacijska lezija, tumor u pontocerebelarnom kutu, peritonzilarni apsces, aneurizma karotidne arterije, Eagleov sindrom (102-105), vaskularna kompresija vertebralnom arterijom ili stražnjom donjom cerebelarnom arterijom. Slično kao i kod trigeminalne neuralgije, epizode glosofaringealne neuralgije mogu trajati tjednima ili mjesecima, smjenjujući se s dugim razdobljima remisije. To je jedina kranijalna neuralgija gdje aferentni bolni impulsi mogu precipitirati kardioinhibitorne reflekse živca vagusa s posljedičnom bradikardijom/asistolom i sinkopom (100,106). Bol u

orofacijalnom području može biti i odraz srčane boli, dio kliničke slike anemije srpastih stanica, ili neoplazme. Može biti i psihogenoga podrijetla. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze i sljedeći poremećaji male učestalosti: neuralgija živca intermedijusa, okcipitalna neuralgija, optički neuritis, glavobolja zbog ipsilateralne ishemijske lezije okulomotornih živaca (III., IV. ili VI.), Tolosa Hunt sindrom, Raederov sindrom, rekurentna bolna oftalmoplegična neuropatija, neuralgija gornjega laringalnog živca, sindrom žarećih usta, perzistirajuća facijalna bol, temporalni arteritis, karotidinija, posttraumatska i postoperativna bol.

1. 3. Depresija

U suvremeno doba depresija je jedan od najučestalijih psihičkih poremećaja. Na visokom je četvrtom mjestu po učestalosti u ukupnoj populaciji. Prema predviđanjima Svjetske zdravstvene organizacije depresija će do 2020. godine postati drugi zdravstveni problem u svijetu te vodeći zdravstveni problem u žena (107). Žene čine oko dvije trećine osoba koje se zbog depresije liječe u stacionarnim psihijatrijskim ustanovama u Hrvatskoj (108). Od početka prošloga stoljeća u svim razvijenijim zemljama svijeta broj osoba koje boluju od depresivnog poremećaja kontinuirano raste, 1/5 žena i 1/10 muškaraca razvije barem jednu depresivnu epizodu tijekom života (109). Prevalencija u svijetu iznosi 12-20% u ženskoj, a 5-12% u muškoj populaciji (109, 110). Slično kao i u slučaju nekih bolnih sindroma, uočeno je da žene obolijevaju oko dva puta češće od muškaraca, a neki od razloga pripisuju se izraženijim hormonskim promjenama u žena tijekom života, trudnoćama i porodima, predodređenosti životnih uloga i sl. (111). Depresija je poremećaj koji uzrokuje smetnje u osjećajnoj i tjelesnoj sferi pojedinca, izaziva duboke patnje oboljelih, a svakako ima i značajan utjecaj na članove obitelji oboljelog i/ili njegovatelje (112). Depresivne osobe su sniženog raspoloženja, ravnodušne, apatične, pojačano napete i razdražljive, usporenog toka misli i govora, a takvo raspoloženje ne mogu svojevrijem kontrolirati (113). U starijih osoba i osoba oboljelih od kroničnih somatskih bolesti, tjelesne manifestacije depresije mogu biti jedini simptomi (114), pa tako depresija u velikom broju slučajeva bude kasno prepoznata, ili uopće ne bude prepoznata. Osim što uzrokuje patnju oboljelog, depresija ima značajan utjecaj i na obiteljske i bračne odnose, a obično uzrokuje i profesionalne i socijalne probleme. Liječenje može značajno skratiti trajanje depresivne epizode (115).

Prema desetoj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10), depresivne epizode klasificiramo kao blage, umjerene i teške (113). Kriteriji za postavljanje dijagnoze depresivne epizode dijele se na a) tipične simptome i b) druge česte simptome. Tipični simptomi su: depresivno raspoloženje, gubitak interesa, nemogućnost uživanja i smanjena životna energija u vidu umora i smanjene aktivnosti. Drugi česti simptomi su: smanjena koncentracija i pažnja, smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje, osjećaj krivnje i bezvrijednosti, sumoran i pesimističan pogled na budućnost, ideje o samoozljeđivanju i/ili suicidu, poremećaji spavanja i smanjen apetit (113). Specifičnu kliničku sliku epizode depresije obično čine: prerano buđenje, raspoloženje koje je lošije ujutro, psihomotorna usporenost ili nemir, gubitak apetita i s time povezan gubitak na tjelesnoj težini, smanjenje libida (109, 112). Obzirom da veći dio oboljelih istovremeno pati i od anksioznosti, ponekad je teško razdvojiti koji su simptomi

dominantni. Depresivne epizode uobičajeno dijelimo u blage, umjerene i teške. Beckov inventar depresije II, upitnik koji je korišten u ovom istraživanju, razlikuje i četvrti stupanj, tzv. „minimalnu“ depresiju, o čemu će više riječi biti u poglavlju *Ispitanici i postupci*. Prema MKB-10, blaga depresivna epizoda ima najmanje četiri simptoma i blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja. Umjerena depresivna epizoda ima najmanje pet simptoma i umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja. Teška depresivna epizoda ima najmanje sedam simptoma, od kojih su neki izuzetno teški. Socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi značajno su smanjene (113). Depresivni se poremećaj vezuje uz povećani rizik suicida, a 15% depresivnih bolesnika počini suicid (116,117). Prema epidemiološkoj analizi koja je obuhvatila razdoblje od 1980. do 2010. godine u Općoj bolnici Bjelovar, bilježimo uzlazni trend hospitalizacija za MKB-10 dijagnostičke skupine F00-09 (Organski i simptomatski mentalni poremećaji) i F30-39 (Poremećaji raspoloženja). Uočili smo da skupine oboljelih od poremećaja povezanih sa stresom, uz jasnu medicinsku osnovu imaju i naglašenu nemedicinsku (socijalno-ekonomsku) dinamiku (118).

Bolesnici oboljeli od depresije zahtijevaju multidisciplinarni pristup u liječenju, koji uključuje opsežan fizikalni pregled, laboratorijsku i neurološku dijagnostičku obradu te psihijatrijski pregled u svrhu otkrivanja etiologije tegoba (119). Osnovu u liječenju depresivnih poremećaja predstavljaju antidepresivi, a u ovisnosti o težini kliničke slike koriste se i stabilizatori raspoloženja, anksiolitici i antipsihotici. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) danas se koriste kao antidepresivi prvog izbora, jer su učinkoviti, sigurni i dobro se podnose (120). Najbolji rezultati liječenja postižu se kombinacijom farmakoterapijskih i psihoterapijskih mjera (121). Podaci iz literature pokazuju da se u oboljelih od kroničnih tjelesnih bolesti često kao komorbiditet javljaju duševne bolesti, a najčešći je depresivni poremećaj (122). Isto tako, u bolesnika koji boluju od depresije, kronične tjelesne bolesti pojavljuju se češće, u odnosu na opću populaciju (122,123). Prevalencija depresije u bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti kreće se od 14 do 56%, ovisno o vrsti tjelesne bolesti, duljini njezina trajanja te o nazočnosti boli, što još nekoliko puta povećava učestalost depresije (124,125). Prema dostupnim podacima, prevalencija depresije u neuroloških bolesnika općenito, iznosi 40%. Prevalencija depresije u oboljelih od Parkinsonove bolesti i multiple skleroze od 35 do 45%, epilepsije od 30 do 35%, kod karcinoma blizu 50%, a u slučaju boli ona raste i do 80% (125-128). Depresija je često neprepoznata, između ostalog i stoga što se kod teških kroničnih bolesnika anksioznost, neraspoloženje, umor i bezvoljnost smatraju dijelom kliničke slike spomenutih bolesti (125, 128-130). Stopa suicida u kroničnih tjelesnih bolesnika nekoliko je puta veća nego u općoj

populaciji (131, 132). Navedeni podaci ukazuju na važnost pravovremenog otkrivanja i liječenja depresije. Liječenje se provodi kombinacijom terapijskih metoda, a uključuje farmakoterapiju, psihoterapiju, te psihosocijalne i edukacijske mjere koje su namijenjene i bolesnicima i njihovim obiteljima (133, 134). U liječenju se najčešće koriste SIPPS (122, 128, 133, 134) koji selektivno blokiraju ponovnu pohranu serotonina, a na druge neurotransmitske sustave djeluju slabo, ili ne djeluju, pa je tako i manja mogućnost štetnih nuspojava, ili interakcija s drugim lijekovima koje kronični bolesnici uzimaju.

Važno je rano prepoznavanje i vremenski dovoljno dugo liječenje kako bi se izbjegle moguće posljedice i kronifikacija tijekom bolesti. Značajan broj depresivnih bolesnika često pomoć traži obilazeći hitne internističke i neurološke ambulante, ili odlaze liječniku obiteljske medicine tužeći se na tjelesne smetnje, čiji je pravi uzrok neprepoznat depresivni poremećaj (119).

1. 4. Kvaliteta života

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO), zdravlje je ne samo odsutnost bolesti, nego potpuno fizičko, psihičko i socijalno blagostanje. Ideal zdravlja definiran je kao *Dodaj godine životu* (Add years to life) i *Dodaj život godinama* (Add life to years), čime se gubi važnost samo kvantitativnog trajanja života, a prednost se daje kvaliteti (135). U posljednjih nekoliko desetljeća opće je prihvaćeno da se težina osobnoga tereta bolesti ne može potpuno opisati samo mjerama, kao što su, npr., veličina infarkta, proširenost tumora, broj crvenih ili bijelih krvnih stanica, ili veličina forsiranog ekspiratornog volumena. U obzir treba uzeti i psihosocijalne čimbenike, kao što su bol, strah, smanjena mobilnost i druga funkcionalna oštećenja, otežano ispunjavanje osobne i obiteljske odgovornosti, financijska opterećenost, kao i smanjene kognitivne sposobnosti. "Kvaliteta života povezana sa zdravljem" (health related quality of life, HRQoL) termin je koji nadilazi važnost izravnih manifestacija bolesti, a uzima u obzir i razne posljedice koje bolest i liječenje imaju na svakodnevni život i životna zadovoljstva. Pojam procjene kvalitete života postao je sastavna varijabla ishoda u kliničkim istraživanjima. Iako je važnost kvalitete života općenito prepoznata i priznata, postoji skepsa i nedoumice o tome kako kvalitetu života treba mjeriti, kao što postoje i nedoumice o korisnosti tih mjerenja u medicinskim istraživanjima. Te reakcije mogu odražavati važna konceptualna i metodološka ograničenja postojećeg koncepta kvalitete života. Kad se opisuju procjene koje ljudi daju o svom životu, ponekad se pojavljuju terminološke poteškoće. Kvaliteta života, subjektivna kvaliteta života, zadovoljstvo životom i sl., pojavljuju se kao sinonimi mjere za subjektivno zadovoljstvo životom u cjelini ili njegovim pojedinim aspektima. Posljednjih petnaestak godina u svjetskoj literaturi postao je uvriježen termin *kvaliteta života* (136). Pojam kvalitete života odnosi se na osjećaj sveukupnog blagostanja, na koje utječu objektivni pokazatelji, a, u osnovi, rezultat je subjektivne percepcije na temelju vrednovanja tjelesnog, materijalnog, socijalnog i emotivnog blagostanja, osobnog razvoja i svrhovite aktivnosti. Sve spomenuto pod utjecajem je osobnih vrijednosti pojedinca (137). Kvaliteta života može se definirati i kao subjektivno doživljavanje vlastitoga života, određeno objektivnim okolnostima u kojima osoba živi, karakteristikama ličnosti koje utječu na doživljavanje realnosti i njezinog specifičnog životnog iskustva (138). Istraživanja su pokazala da objektivni i subjektivni faktori nisu linearno povezani. U situaciji loših socijalnih uvjeta života, poboljšanjem uvjeta povećat će se i subjektivna percepcija zadovoljstva životom, ali na određenoj razini ta se povezanost gubi

(139). Ukoliko su zadovoljene osnovne životne potrebe pojedinca, povećanje materijalnog bogatstva neće značajno utjecati na subjektivnu mjeru kvalitete života.

1. 4. 1. Kvaliteta života opće populacije

Provedena su brojna istraživanja sa svrhom otkrivanja kolika je, zapravo, kvaliteta života opće populacije. Pitanja koja su postavljena u svrhu dobivanja tog podatka uglavnom su bila varijacija pitanja: „Koliko ste zadovoljni svojim životom u cijelosti?“. Cummins je prikupljene nalaze standardizirao na skalu od 0-100%-skalnog maksimuma (%SM) kako bi ih mogao međusobno usporediti (136). Dobivenim nalazima pokazao je da u zapadnim zemljama prosječna kvaliteta života iznosi $75 \pm 2.5\%$ -skalnog maksimuma. Ukoliko se tome dodaju i nalazi u nezapadnim zemljama, dobiveni prosjeci kreću se u rasponu od 60 do 80%SM. Ljudi subjektivno zadovoljstvo životom uglavnom opisuju koristeći se pozitivnim dijelom skale raspona, od nezadovoljan do zadovoljan. Kvaliteta života odražava se u homeostazi (140). Homeostatički sustav sličan je ravnoteži koja se javlja kod krvnog tlaka ili tjelesne temperature, koji se u normalnim okolnostima zadržavaju na optimalnoj razini za funkcioniranje organizma. Subjektivnu procjenu kvalitete života određuje interakcija okolnih uvjeta i psiholoških osobina pojedinca. Među osobinama ličnosti ističu se ekstraverzija, neuroticizam, optimizam i lokus kontrole, kao čimbenici koji utječu na procjenu zadovoljstva životom. U svakodnevnom životu subjektivna percepcija kvalitete života prilično je stabilna te se u prosjeku procjenjuje kao $\frac{3}{4}$ maksimalne vrijednosti. Do narušavanja ravnoteže subjektivnog doživljaja dolazi ukoliko dođe do promjena u okolnim uvjetima ili nekoj od psiholoških varijabli pojedinca. Ljudi i u takvim situacijama pokušavaju pronaći ravnotežu i vratiti se u homeostazu. Bolest pojedinca izazov je njegovoj ravnoteži, međutim, odnos medicinskoga zdravlja i razine subjektivne kvalitete života nije jednoznačan. Iako se obolijevanje odražava na razinu kvalitete života, osobine ličnosti odredit će veličinu te promjene. Bolest izaziva tjelesne simptome i time ograničava funkcioniranje, ali ima i indirektno učinke, kao što su promjene u radnoj sposobnosti i veća ovisnost o drugima. Sve to vrlo često dovodi i do promjena u psihičkom stanju pojedinca, koje se mogu manifestirati kao depresija, anksioznost, osjećaj bespomoćnosti i smanjen osjećaj kontrole. Nalazi dosadašnjih istraživanja kroničnih bolesnika i njihove subjektivne kvalitete života nisu konzistentni. Nekonzistentnost je dijelom uvjetovana metodološkim razlozima, ali neki autori sugeriraju da su psihološke posljedice i doživljavanje bolesti ono što dovodi do razlike u podacima. Ograničenje mnogih instrumenata je njihova primjenjivost isključivo na populaciju oboljelih

osoba. Teme koje takvi instrumenti zahvaćaju, povezane isključivo sa zdravljem, mogu biti preuske za odgovarajuće spoznavanje kvalitete života zdravih osoba (141, 142). Još jedno ograničenje je da čak i oni instrumenti koji omogućuju širu primjenu na zdrave i oboljele osobe, mjere kvalitetu života u kontekstu samo jedne kulture, čime se gubi mogućnost međukulturalne usporedbe rezultata.

1. 4. 2. Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Pojam kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQoL) nastao je kao posljedica shvaćanja da je dobro zdravlje vrlo važan, ako ne i najvažniji uvjet dobre kvalitete života (143). Prva teorijska razmatranja mjerenja kvalitete života, kao i ljestvice za mjerenje, datiraju iz 19. stoljeća (1854.), a prva znanstvena istraživanja i razvoj mjernih instrumenata provedeni su 1929. i 1932. (143). Sedamdesetih godina dvadesetoga stoljeća raste interes za temu, posebno u području kroničnih nezaraznih bolesti. Za rezultate su, svatko zbog svojih razloga, zainteresirani bolesnici, liječnici i osiguravatelji, tj. fondovi, zbog financiranja i radi planiranja zdravstvene zaštite (144). Kvaliteta života definira se kao percepcija pojedinca o vlastitom položaju u životu u kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojima žive, kao i prema svojim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesu. Odnosi se na fizičko zdravlje pojedinca, psihološki status, materijalnu neovisnost, socijalnu neovisnost i odnos prema značajnim karakteristikama vanjske sredine (135,145). Temeljne odrednice multidimenzionalne, o zdravlju ovisne kvalitete života - odnose se na fizičko funkcioniranje te na funkcionalno, psihološko/emocionalno, socijalno i radno/profesionalno funkcioniranje.

1. 4. 3. Mjerenje kvalitete života

Povijesno gledano, dva su osnovna pristupa u mjerenju kvalitete života. Jedan pristup podrazumijeva mjerenje kvalitete života u cjelini i on se naziva jednodimenzionalnim, jer promatra kvalitetu života kao jedinstven entitet. Prema drugom pristupu, kvaliteta života se poima kao složena konstrukcija diskretnih domena (146-148). U mjerenju kvalitete života koriste se upitnici kojima se procjenjuje više različitih područja života pojedinca. Usprkos izostanku slaganja oko definiranja kvalitete života, među istraživačima danas postoji slaganje oko dva osnovna aspekta koncepta kvalitete života: subjektivnost i multidimenzionalnost. Subjektivnost se odnosi na činjenicu da se kvaliteta života može razumjeti samo iz perspektive pojedinca. Multidimenzionalnost potječe iz psihometrijske tradicije mjerenja

zdravstvenog statusa i iz rezultata istraživanja, koja sustavno pokazuju da postoje brojna različita područja života pojedinca važna za njegovu kvalitetu života. Objektivne okolnosti čine relativno trajni uvjeti, koji određuju mogućnost zadovoljenja osobno važnih potreba (socio-ekonomski status pojedinca i njegove obitelji, prirodna okolina, itd.), kao i sadašnji događaji koji su značajni za ispunjenje ciljeva pojedinca (gubitak posla, bolest, gubitak voljene osobe, itd.). Emocionalne reakcije su, prema definiciji, ovisne o trajnim dimenzijama ličnosti, kao što su to ekstraverzija i neuroticizam te psihoticizam. Iako svi navedeni faktori predstavljaju relativno stabilne determinante kvalitete života, specifični, važni životni događaji (značajno zdravstveno, materijalno, socijalno i psihološko pogoršanje ili poboljšanje) također mogu imati snažan utjecaj na kvalitetu života. Objektivni pristup u mjerenju kvalitete života pretpostavlja da su zdravlje, fizikalna okolina, prihodi, stanovanje i drugi indikatori koje je moguće opažati i izmjeriti - valjane mjere kvalitete života i da postoje apsolutni standardi za procjene tih varijabli (148). Međutim, ti pokazatelji mogu navesti na pogrešan put. Objektivni kriteriji, kao što su prehrana, gustoća populacije, stanovanje, migracije, socijalna mobilnost, religija - različiti su za različite kulture. Glavni problem s objektivnim pristupom je povezanost objektivnih i subjektivnih kriterija. Kvaliteta života može se procjenjivati na temelju različitih parametara, ekonomskih, socijalnih, filozofskih, političkih, okolišnih i svih drugih koji su važni procjenitelju. Da bi bila objektivno usporediva, mora se mjeriti standardiziranim upitnicima. Sa zdravljem vezana kvaliteta života može se procjenjivati jedino sa stajališta pojedinca. Zbog toga postoje brojni instrumenti kojima se zahvaća i mjeri konstrukt kvalitete života povezan s područjem zdravlja, a mogu se podijeliti u tri skupine. Prvu skupinu čine opći upitnici, kojima se zahvaća veći broj područja kvalitete života te su oni stoga uglavnom višedimenzionalni. Takva vrsta upitnika ima najširu upotrebu te se koristi kod različitih bolesti, ali i kod zdrave populacije ljudi, pri čemu se ispituju demografske i međukulturalne razlike u kvaliteti života. U skupinu instrumenata ove vrste koji se najčešće koriste spadaju SF-36 (149) i Upitnik kvalitete života Svjetske zdravstvene organizacije, WHOQOL (The World Health Organization Quality of Life Instrument) (150). Drugu skupinu čine instrumenti konstruirani za procjenu utjecaja simptoma i znakova neke specifične bolesti na kvalitetu života oboljelih. Upitnicima se zahvaćaju ona područja kvalitete života koja su značajna za pojedino oboljenje. Treću skupinu instrumenata čine mjere pojedinačnih područja kvalitete života, poput tjelesnog funkcioniranja ili psihičkoga zdravlja. Primjer ove vrste upitnika je Beckov inventar depresije (Beck Depression Inventory) (151). Prema njima, kvaliteta života definira se kao percepcija uloge pojedinca u kontekstu kulture i vrijednosti u kojima živi te u odnosu na njegove ciljeve,

očekivanja, standarde i brige (150). Iz spomenutog je vidljivo da se ovdje radi o subjektivnoj evaluaciji kvalitete života u okvirima kulture, socijalne okoline i okruženja u kojem pojedinac živi.

1. 4. 4. Kvaliteta života u Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj provedeno je više istraživanja s ciljem procjene kvalitete života stanovništva, za koje su korišteni različiti upitnici. U sklopu velike „Hrvatske zdravstvene ankete“ provedeno je istraživanje sa svrhom procjenjivanja zdravstvenog stanja stanovništva, a korišten je model SF-36. Uzorak se sastojao od 5048 stanovnika (1983 muškarca i 3065 žena) starijih od 18 godina, što čini 1% stanovništva Hrvatske (152). Zdravstvenim stanjem procjenjuju se u njega inkorporirane dimenzije, kao što su fizičko, psihološko i socijalno funkcioniranje, ispunjavanje svoje uloge u zajednici te percepcija vlastitoga zdravlja. Srednje vrijednosti rezultata, koje predstavljaju postotke postignute od ukupnog mogućeg rezultata, bile su sljedeće: *fizičko funkcioniranje* (PF) 69,94, *ispunjavanje fizičke uloge* (RP) 63,01, *tjelesni bolovi* (BP) 64,51, *cjelokupno zdravlje* (GH) 53,40, *vitalnost* (VT) 51,85, *socijalno funkcioniranje* (SF) 72,96, *ispunjavanje emocionalne uloge* (RE) 72,42, *mentalno zdravlje* (MH) 61,71 i *promjena zdravlja* (HT) 44,79. Istraživanje je pokazalo da su rezultati SF-36 zdravstvene ankete u Hrvatskoj vrlo slični onima u drugim europskim zemljama, s naznakom da je ukupna kvaliteta života manja u Hrvatskoj (152).

2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog istraživanja pokazati utjecaj kronične neuropatske neodontogene orofacijalne boli na kvalitetu života oboljelih pomoću

1. dijagnostike neuropatske boli na temelju Leedskog upitnika neuropatskih simptoma i znakova (LANSS),
2. ocjene utjecaja boli na duševno zdravlje pomoću revidiranog Beckovog inventara depresije (BDI- II)
3. ocjene indikatora o zdravlju ovisne kvalitete života pomoću Upitnika zdravstvenoga statusa SF-36.

Istraživanje se temelji na hipotezi da kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol različite etiologije smanjuje kvalitetu života oboljelih zbog utjecaja na fizičko zdravlje bolesnika, tako što uzrokuje fizičku ograničenost ili nesposobnost, utječe na mentalno zdravlje, doprinoseći razvoju psihičkog komorbiditeta, depresije, te utječe na nastanak oštećenja u socijalnom funkcioniranju.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3. 1. Ispitanici

Ispitivanju u ovoj kontroliranoj studiji poprečnog presjeka pristupilo je 255 punoljetnih osoba u dobi od 18 do 75 godina, od toga 136 ispitanika/bolesnika, prema redoslijedu njihova dolaska, koji su od svog obiteljskog liječnika ili doktora dentalne medicine upućeni s kliničkom dijagnozom orofacijalne boli različite etiologije. Ispitanici/bolesnici su ambulantno ili hospitalno kontrolirani i/ili liječeni u Općoj bolnici Bjelovar, poglavito u Djelatnosti za neurologiju i u Ambulanti za bol. U studiju su uključeni bolesnici na temelju anamneze i kliničkog pregleda specijalista neurologa, nakon provedene uobičajene dijagnostičke obrade, koja uključuje i pregled doktora dentalne medicine radi isključivanja odontogene komponente. Odontogena orofacijalna bol nije bila predmet interesa ovog ispitivanja. Ispitanici su morali zadovoljiti kriterije za dijagnozu orofacijalne boli IHS-ICHD3, koja traje najmanje tri mjeseca (76). Klinički kriteriji za utvrđivanje dijagnoza navedeni su u poglavlju o neodontogenoj neuropatskoj orofacijalnoj boli (str.22.).

Iz ispitivanja je isključeno 36 ispitanika/bolesnika te su analizirani podaci 100 ispitanika/bolesnika, 28 muškaraca i 72 žene. Iz studije je isključeno 36 ispitanika/bolesnika, jer je u četrnaest ispitanika rezultat, dobiven upotrebom Leedskog upitnika neuropatskih simptoma i znakova (LANSS), bio manji od dvanaest te nije vjerojatna neuropatska komponenta u mehanizmu njihove boli; tri ispitanika/bolesnika nisu odgovorila na jedno ili više pitanja u dijelu upitnika koji je rezultat samoiskaza (dva se odnose na pitanje o suicidalnim idejama u Beckovom inventaru depresije II, BDI-II), a sedam ispitanika/bolesnika u terapiji su duže vrijeme imali lijekove iz skupine antidepresiva i/ili antipsihotika. U četiri slučaja radilo se o naknadno potvrđenoj dijagnozi odontogene orofacijalne boli ili se ona pojavila kao komorbiditet uz već nazočnu bol neodontogenog uzroka. Jedan ispitanik/bolesnik zbog kognitivnih ograničenja, a jedna ispitanica zbog značajnog stupnja naglušnosti, nisu mogli shvatiti pitanja. Šest ispitanika/bolesnika imalo je komorbiditet s velikim utjecajem na tjelesno funkcioniranje pa tako i na rezultat u dijelu upitnika koji se odnosi na tjelesno funkcioniranje, što nije u uzročno-posljedičnoj vezi s ispitivanim svojstvom.

Kontrolnu skupinu čini 119 zdravih, starosno i prema spolu usklađenih ispitanika, 47 muškaraca i 72 žene, pretežno djelatnika bolnice i članova njihovih obitelji, bez psihijatrijske dijagnoze, a osobito bez dijagnoze boli u orofacijalnoj regiji ili drugom dijelu tijela. U istraživanje, kao kontrolna skupina, nisu bili uključeni ispitanici koji su iz bilo kojeg razloga uzimali analgetike, antidepresive i/ili antiepileptike. Utjecaj boli kao subjektivnog iskustva na

život oboljelog mjereno je ocjenskim ljestvicama koje su se u dosadašnjim usporednim ispitivanjima u svijetu pokazale valjanima i pouzdanima. Procjena postojanja neuropatskih mehanizama boli provedena je na temelju LANSS upitnika, koji se sastoji od dva dijela: upitnika u obliku intervjua, koji ispunjavaju sami bolesnici, a odnosi se na ocjenu kvalitativnih svojstava boli, i kratkog kliničkog pregleda specijalista neurologa, radi utvrđivanja postojanja senzoričkog deficita i evocirane boli. Pregled neurologa neophodan je i zbog isključenja postojanja funkcionalnog deficita, koji bi mogao utjecati na ocjenu kvalitete života. Sa zdravljem povezana kvaliteta života mjerena je uz pomoć SF-36 zdravstvenog upitnika, koji je do sada korišten u velikom broju studija kronične boli druge lokalizacije, pri čemu se pokazao valjanim i pouzdanim. Utjecaj boli na duševno zdravlje ispitanika je pomoću BDI-II upitnika, koji je uspješno korišten u velikom broju kliničkih ispitivanja stupnja depresije u općoj populaciji te u ispitivanjima depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika. Ispitanici su ispunili i obrazac o životnim navikama. Osobni podaci su izdvojeni i zaštićeni, a statistička analiza rezultata provedena je anonimno.

3. 2. Postupci

3. 2. 1. Opći upitnik o ispitaniku

Ovim upitnikom prikupljeni su podaci o spolu i dobi ispitanika, tjelesnoj težini i visini te o navici pušenja cigareta, konzumaciji alkohola i uzimanju lijekova. Prikupljeni su i podaci o stručnoj spremi, statusu zaposlenja, intenzitetu i učestalosti aktivnosti na poslu i u slobodno vrijeme, bračnom statusu, djeci i komorbiditetu. Upitnik sadrži i pitanja o dužini trajanja bolesti (orofacijalne boli), učestalosti napadaja i intenzitetu boli. Isto tako sadrži i pitanja o uzimanju lijekova zbog ispitivanoga svojstva (orofacijalne boli) i lijekova koje ispitanik uzima radi liječenja drugih bolesti. Rizične navike pušenja i konzumacije alkoholnih pića za potrebe istraživanja procijenjene su putem upitnika na temelju samoiskaza, koji sadrži pitanja o specifičnim namirnicama i njihovim količinama koje ispitanik unosi u organizam dnevno ili tjedno. Rizična navika nepravilne prehrane procijenjena je na temelju indeksa tjelesne mase (body mass index - BMI). Konzumacija alkohola promatrana je prema kriterijima National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Prema NIAAA, osobe s rizičnim ponašanjem konzumiranja alkohola su svi oni muškarci koji piju četrnaest i više jedinica alkohola tjedno ili četiri i više jedinica alkohola odjednom. Za žene postoje stroži kriteriji te se rizičnim ponašanjem smatraju količine od sedam i više jedinica alkohola tjedno odnosno tri

i više jedinice alkohola odjednom (153). Tjelesna aktivnost mjerena je pomoću parametara koji opisuju učestalost i intenzitet aktivnosti tijekom slobodnog vremena te koji opisuju samu tjelesnu zahtjevnost posla, koji ispitanik obavlja. Ovakav način mjerenja tjelesne aktivnosti uobičajen je u istraživanjima, budući da se, kao i za ostale navike, promatra kumulativni (tjedni) učinak svih tjelesnih aktivnosti koje ispitanik obavlja.

3. 2. 2. Leedski upitnik simptoma i znakova neuropatske boli (LANSS)

Leedski upitnik za ispitivanje simptoma i znakova neuropatske boli (The LANSS pain scale, The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) instrument je probira, koji se sastoji od dva dijela, a dizajniran je za identifikaciju boli predominantno neuropatskoga podrijetla (154). Prvi dio upitnika sastoji se od pet pitanja s dvije mogućnosti odgovora. Drugi dio ispunjava educirani zdravstveni djelatnik nakon kliničkog pregleda, prilikom kojeg se ispituje postojanje ili odsutnost alodinije i prag boli prilikom uboda standardiziranom iglom. Dobiveni brojevi iznose upućuju na nazočnost ili odsutnost neuropatskih mehanizama boli, koju ispitanik osjeća. Snaga je upitnika u jednostavnosti njegove primjene, u djelotvornoj identifikaciji bolesnika s boli primarno neuropatskoga podrijetla. Iako prvenstveno nije dizajniran kao sredstvo za mjerenje, pokazao se osjetljivim prigodom ocjene djelotvornosti različitih terapijskih postupaka. Validiran je u različitim ispitivanjima, pri čemu je pokazao zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost (155). Njegovo relativno ograničenje može biti što je to više sredstvo probira, a ne alat za postavljanje dijagnoze te nije dizajniran da bude sredstvo za mjerenje. Ako se ispituje više bolnih regija, LANSS upitnik treba biti primijenjen za svaku ispitanu regiju ponaosob. Ne postoji hrvatska inačica. Originalna verzija prevedena je korištenjem dvosmjerne metode prevođenja.

3. 2. 3. Upitnik zdravstvenoga statusa SF-36

Upitnik zdravstvenoga statusa SF-36 (The short form 36 health survey questionnaire SF-36) instrument je kojim se mjeri subjektivni osjećaj zdravlja. Razvijen je za korištenje u kliničkoj praksi i istraživanjima, populacijskim zdravstvenim anketama te mjerenju zdravstvenog statusa pojedinih populacijskih skupina, podgrupa i pojedinaca (156). Upitnikom se ispituju razne tjelesne, duševne ili društvene posljedice nastale zbog ograničenog zdravlja. SF-36 je najčešće korišten instrument za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem. Upitnik se sastoji od 36 pitanja (čestica), koja se odnose na vremensko razdoblje od četiri tjedna. Po tipu

odgovora pitanja su višestrukog izbora. Rezultat se standardno izražava na devet dimenzija, koje čine profil zdravstvenog statusa. To su sljedeće dimenzije:

1. *fizičko funkcioniranje* (PF- physical functioning) - sastoji se od deset čestica,
2. *ispunjavanje fizičke uloge* (RP - role limitation due to physical problems) - četiri čestice,
3. *tjelesni bolovi* (BP - bodily pain) - dvije čestice,
4. *percepcija općeg zdravlja* (GH - general health perception) - pet čestica,
5. *vitalnost i energija* (VT- vitality/energy) - četiri čestice,
6. *socijalno funkcioniranje* (SF- social functioning) - dvije čestice,
7. *ispunjavanje emocionalne uloge* (RE - role limitation due to emotional problems) - tri čestice,
8. *mentalno zdravlje* (MH - mental health) - pet čestica,
9. *promjena zdravlja* (HT - health transition ili CH - change in health) - jedna čestica, koja se odnosi na promjene u zdravlju u odnosu na prošlu godinu.

Osim navedenih mjera zdravlja, moguće je izračunati i zajedničke mjere tjelesnog zdravlja (PCS, engl. Physical Common Score) i duševnog zdravlja (MCS, engl. Mental Common Score). Zbirne mjere su opravdane multivarijatnom analizom, koja je pokazala jasnu podjelu navedenih devet osnovnih domena na dvije skupine - tjelesnu komponentu i duševnu komponentu. Upitnik SF-36 reprezentira teorijski utemeljenu i empirijski provjerenu operacionalizaciju dvaju generalnih koncepata zdravlja – fizičko zdravlje i psihičko zdravlje te dvije njegove općenite manifestacije – funkcioniranje i dobrobit. U skladu s tim, upitnik sadrži četiri vrste ljestvica ili četiri konceptualno različite mjere zdravlja. One se odnose na sljedeće procjene ili pokazatelje zdravlja: a) funkcioniranje na ponašajnoj razini, b) percipirana dobrobit, c) ograničenja vezana uz socijalni život i ostvarenje različitih životnih uloga, d) osobnu procjenu (percepciju) ukupnog zdravlja. Na manifestnoj razini, svaka od čestica upitnika odnosi se na jedno od osam različitih područja zdravlja, unutar dva općenita koncepta zdravlja, psihičkog i fizičkog. Na taj način upitnik SF-36 sadrži osam različitih ljestvica zdravlja, a ukupan se rezultat prikazuje u formi profila. Pojedini odgovori za svaku od čestica različito se boduju prema unaprijed utvrđenim empirijskim normama, a s obzirom na dijagnostičku vrijednost određenog odgovora sudionika. Pojedine ljestvice ili manifestacije zdravlja obuhvaćene su različitim brojem čestica, a njihov je broj također empirijski utvrđen u skladu sa psihometrijskim kriterijima pouzdanosti i valjanosti. Stoga se broj bodova zabilježen na svakoj ljestvici upitnika transformira u standardne vrijednosti i baždaren je na

jedinstvenu ljestvicu, čiji teorijski minimum iznosi 0, a maksimum 100 bodova. Na taj je način moguće kvantitativno uspoređivati različite manifestacije zdravlja koje upitnik mjeri, interpretirati ukupnu razinu i diferenciranost osam točaka profila. Rezultat se izražava kao standardizirana vrijednost u rasponu od 0 do 100 za svaku dimenziju. Niski rezultati odražavaju ograničenu ili izgubljenu funkciju, postojanje bolova i procjenu zdravlja lošim. Visoki rezultati odražavaju procjenu zdravlja dobrim, bez bolova i bez funkcionalnih ograničenja. Pet ljestvica upitnika (PF, RP, BP, SF i RE) definiraju zdravlje kao odsutnost ograničenja i nesposobnosti pa predstavljaju kontinuirane i jednodimenzionalne mjere zdravlja. Maksimalnih 100 bodova na svakoj od navedenih ljestvica postižu sudionici koji ne primjećuju bilo kakva ograničenja ili nesposobnosti. Tri preostale ljestvice (GH, VT, CH) po svojoj su prirodi bipolarne, što znači da mjere puno širi raspon negativnih i pozitivnih aspekata zdravlja. Srednji rezultat na ovim ljestvicama postižu sudionici koji ne izvještavaju o ograničenjima i nesposobnostima, a više od 50 bodova postižu sudionici koji, pored odsutnosti ograničenja i nesposobnosti, uz svoje zdravlje vezuju pozitivne percepcije i zadovoljstvo. Maksimalnih 100 bodova na ovim ljestvicama postižu sudionici koji ne primjećuju nikakva zdravstvena ograničenja, navode pozitivna stanja i svoje zdravlje procjenjuju poželjnim. Od osam ljestvica, tri (PF, RP i BP) imaju veći validitet kao mjerila stanja fizičkoga zdravlja. Međutim, svaka ljestvica obrađuje neki drugi aspekt fizičkog zdravlja. Ljestvica PF mjeri ograničenja učinkovitosti ponašanja pri svakodnevnim fizičkim aktivnostima, RP mjeri opseg invaliditeta u svakodnevnim aktivnostima uslijed fizičkih problema, a BP se izričito usredotočuje na težinu tjelesne boli i rezultirajuća ograničenja u aktivnostima. Tri mentalne komponente stanja zdravlja su ljestvice MH, RE i SF. Sve imaju veći validitet za mjerenje mentalnog zdravlja. One se razlikuju po rasponu izmjenog mentalnog zdravlja, pri čemu savršeni zbroj bodova SF i RE dobivaju oni koji izjave da nemaju nikakvih ograničenja ili invaliditeta uslijed osobnih ili emocionalnih problema. Nasuprot tome, ljestvica MH bipolarna je ljestvica, u kojoj zbroj bodova iz sredine ljestvice dobivaju oni koji izjave da nemaju simptoma psihološke patnje. Ljestvica VT i GH su najosjetljivije i na fizičke i na mentalne ishode zdravlja. One imaju umjerenu empirijsku vrijednost za te dvije komponente. To su relativno precizne ljestvice s 21 razinom. Na ljestvici VT zbroj bodova srednjeg raspona postižu oni koji ne izjave da se osjećaju umorni ili iscrpljeni, a zbroj od 100 bodova, osim što ukazuje na odsutnost tih simptoma, dobiju samo oni koji izjave da se čitavo vrijeme osjećaju puni poleta i energije. Na bipolarnoj ljestvici GH zbroj bodova iz sredine ljestvice dobivaju oni koji opće zdravlje ne ocijene nijednom nepovoljnom ocjenom. Najveći mogući zbroj bodova na svim ljestvicama, osim na tri,

ukazuje na odsutnost nekog negativnog stanja (ograničenje, invaliditet, bol). Osim navedenih osam aspekata zdravlja, upitnik jednom česticom (CH) mjeri i subjektivnu procjenu stabilnosti zdravstvenog stanja u proteklom jednogodišnjem razdoblju. Ono se zasniva na hipotezi da promjene zdravlja o kojima su sudionici izvijestili sami odražavaju stvarne promjene zdravlja tijekom razdoblja iz sudionikova prisjećanja. Ova čestica odnosi se na promjenu i izražava se posebno u formi distribucije frekvencija po kategorijama. Rezultati još mogu biti sažeti u dvije sumarne mjere fizičkog i psihičkog zdravlja. U sumarnu mjeru fizičkog zdravlja ulaze sljedeće dimenzije: fizičko funkcioniranje, fizička uloga i tjelesni bolovi. U sumarnu mjeru psihičkoga zdravlja ulaze dimenzije: emocionalna uloga, socijalno funkcioniranje i psihičko zdravlje. Instrument posjeduje zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike. Utvrđena je korelacija od 0,40 ili veća s većinom poznatih mjerila općeg zdravlja. Test-retest u većini slučajeva postiže vrijednost višu od 0,80. Metodološka utemeljenost koja je pratila razvoj Upitnika zdravlja SF-36 te njegova pozitivna internacionalna reputacija razlog su uvrštavanja navedenog upitnika u ovo istraživanje (149).

3. 2. 4. Vizualna analogna ljestvica (VAS)

Mjerenje boli i danas je povezano s brojnim poteškoćama. Bol je subjektivan osjećaj i svaka je osoba osjeća na svoj način. Zadovoljavajuće liječenje boli ovisi o dobroj procjeni karaktera i intenziteta boli. Intenzitet boli može se procijeniti upitnicima na temelju samoiskaza. Upotrebljavajući isti alat konzistentno, moguće je tijekom vremena nadgledati uspješnost terapijskih sredstava ili postupaka u individualnog pacijenta ili ispitanika. Tijekom povijesti bilo je više pokušaja objektivizacije mjerenja boli, uključujući elektrofiziološke metode, kao što je kombinacija snimanja električne aktivnosti mišića (elektromiografija) i moždane aktivnosti (158-160). Iako obećavajuće, te metode imaju i brojne mane: nedostatak usporedbe s različitim tipovima kliničke boli, kompleksna metodologija prikupljanja podataka i teškoće u validaciji podataka.

U procjeni boli liječnici se mogu služiti s nekoliko ljestvica. Najpoznatija je vizualna analogna skala (VAS), koja se sastoji od linije dužine deset centimetara, na čijim su krajevima označeni ekstremi boli, pri čemu nula označuje odsutnost boli, a deset najjaču bol. Bolesnik samostalno, pomoću vizualne ljestvice, određuje mjesto koje odgovara njegovom doživljaju intenziteta boli te se ono očitava kao numerička vrijednost između jedan i deset. Intenzitet boli je tako prema numeričkoj ljestvici definiran kao blaga bol (VAS 0 do 4), umjerena bol

(VAS 5 do 6) te jaka bol (VAS 7 do 10) (161). Ovaj način objektivizacije boli je važan za praćenje učinka terapije kod pacijenata.

3. 2. 5. Beckov inventar depresije II (BDI-II)

Beckov inventar depresije - drugo izdanje (BDI-II) instrument je samoiskaza, koji sadrži 21 česticu, pomoću kojih se ocjenjuje težina depresije kod odraslih osoba i adolescenata od 13. godine nadalje. Inventar, BDI-I osmislio je Aaron Beck 1961. godine (162). Godine 1996., prema napatku Američkog psihijatrijskog društva, učinjena je revizija upitnika, koji je usklađen s novom klasifikacijom depresivnih poremećaja u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje – četvrto izdanje (DSM-IV; 1994.) te se danas u ispitivanjima kod dijagnosticiranih bolesnika i za otkrivanje moguće depresije u normalnoj populaciji koristi revidirani upitnik BDI-II (163). Na svako od 21 pitanja moguće je odgovoriti s četiri odgovora, koji se ocjenjuju vrijednostima od nula do tri. Ispituje se poremećaj raspoloženja, gubitak nade, osjećaj odbačenosti, nesposobnost za uživanje, osjećaj krivice, potreba za kaznom, mržnja prema sebi, samoosušivanje, sklonost samoubojstvu, plačljivost, razdražljivost, poremećaj u odnosu s drugim ljudima, neodlučnost, negativna slika o sebi, nesposobnost za rad, poremećaj sna, umor, nedostatak apetita, mršavljenje, hipohondrija i gubitak libida. Minimalni rezultat je nula, a maksimalni 63. Prosječni rezultati pokazuju da ispitanici koji su postigli do jedanaest bodova nemaju depresiju, ispitanici koji su postigli rezultat od dvanaest do devetnaest bodova imaju blagu, od 20 do 27 umjerenu depresiju. Teška depresivna epizoda dijagnosticira se kada je postignut rezultat veći od 28. U hrvatskoj verziji (2011.), tijekom procesa standardizacije, u svrhu razvoja trijažnog instrumenta za veliku depresiju koji bi se mogao koristiti u kliničke svrhe, osjetljivost testa (vjerojatnost točne klasifikacije osobe kao depresivne ili teže depresivne) smatrana je važnijom od njegove specifičnosti (vjerojatnost točne klasifikacije osobe kao nedepresivne ili manje teško depresivne), po uzoru na originalnu standardizaciju (164). BDI je uspješno korišten u velikom broju kliničkih ispitivanja stupnja depresije u općoj populaciji te u ispitivanjima depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika (165,166).

3. 3. Statistička obrada podataka

Podaci su prikazani tablično i grafički. Smirnov-Kolmogorovljevim testom analizirana je normalnost raspodjele podataka te su se, shodno dobivenim rezultatima, u daljnjoj statističkoj obradi primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kvantitativni podaci su prikazani kroz medijane i interkvartilne raspone, dok su se nominalni i kategorijski podaci prikazali kroz apsolutne frekvencije i odgovarajuće učestalosti. Razlike između skupina u kontinuiranim vrijednostima analizirane su Mann-Whitneyevim U testom, dok su se razlike u nominalnim i kategorijskim vrijednostima analizirale hi-kvadrat testom. Između pojedinih kliničkih parametara izračunat je Spearmanov koeficijent korelacije. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U statističkoj obradi koristila se programska podrška STATISTICA, verzija 10.0 (www.statsoft.com).

3. 4. Etička načela

Bolesnicima i ispitanicima je objašnjena svrha istraživanja, način njegova izvođenja, kao i činjenica da je sudjelovanje u istraživanju dragovoljno. Osigurana je tajnost i zaštita podataka. Od ispitanika je tražena suglasnost putem potpisivanja informiranog pristanka, koji je odobrilo etičko povjerenstvo Opće bolnice Bjelovar i Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ispitanici su u bilo kojem trenutku i bez dodatnog objašnjenja mogli odustati od ispitivanja, a u slučaju potrebe za kliničkim liječenjem, mogli su se obratiti provoditelju istraživanja. Bolesnicima kod kojih je ispitivanjem utvrđen težak stupanj depresije predložena je i dogovorena konzultacija sa psihijatrom te, prema potrebi, osigurano bolničko liječenje u skladu s etičkim standardima i algoritmom liječenja depresije. Istraživanje je na ispitanicima i bolesnicima provedeno u skladu sa svim važećim i primjenljivim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

4. REZULTATI

Obilježja ispitanika

Na temelju kriterija navedenih u poglavlju *Ispitanici i postupci*, u istraživanje je uključeno 219 ispitanika, od toga 100 ispitanika/bolesnika (28 muškaraca i 72 žene) i 119 zdravih ispitanika (47 muškaraca i 72 žene), kao kontrolna skupina. Demografske karakteristike skupine oboljelih i kontrolne skupine prikazane su u Tablici 2. 88 % ispitanika imalo je jednostranu “klasičnu” trigeminalnu neuralgiju, sa zahvaćanjem jedne ili dvije grane trigeminalnog živca, najčešće druge i/ili treće, uz višegodišnju stabilnu kliničku sliku. 8% ispitanika imalo je postoperativnu ili posttraumatsku trigeminalnu neuralgiju, dvoje nakon operativnog liječenja tumora u pontocerebelarnom kutu, pet kao posljedicu traume u području lica i posljedičnog operativnog liječenja. 4% ispitanika starije životne dobi imali su postherpetičku neuralgiju. Korišteni su klinički kriteriji za utvrđivanje dijagnoza ICHD-3 (76) koji su navedeni u poglavlju o neodontogenoj neuropatskoj orofacijalnoj boli (str. 22).

Spol i dob ispitanika

U obje skupine više je ispitanica, nešto je veći postotak u skupini oboljelih, ali ta razlika nije statistički značajna. Minimalna dob je 18 godina, a maksimalna 75 godina, u obje skupine. Prosječna je dob bolesnih ispitanika 56,95 ($\pm 13,58$), a zdravih 57,21 ($\pm 13,87$) godina. Prosječna dob te prikaz distribucije dobi za obje skupine ispitanika prikazani su u Tablici 2. Skupine su potpuno ujednačene prema dobi.

Indeks tjelesne mase

Indeks tjelesne mase ne razlikuje se značajnije između skupina. Prosječni je BMI bolesnih ispitanika 27,01 ($\pm 4,55$), a zdravih 26,89 ($\pm 4,30$). Općenito se može reći da većina ispitanika u obje skupine ima prekomjernu tjelesnu težinu.

Tablica 2. Demografske karakteristike skupine oboljelih i kontrolne skupine

		Skupina						X2 test df p
		Zdrava kontrola N=119		Bolesni N=100		Total N=219		
		N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	47	39,5%	28	28,0%	75	34,2%	3,189 1 0,074
	Ženski	72	60,5%	72	72,0%	144	65,8%	
Pušenje*	Ne	77	64,7%	74	74,0%	151	68,9%	6,065 2 0,048
	<20 cigareta na dan	35	29,4%	16	16,0%	51	23,3%	
	>20 cigareta na dan	7	5,9%	10	10,0%	17	7,8%	
Vino*	Ne	53	44,5%	60	60,0%	113	51,6%	5,022 1 0,023
	Da	66	55,5%	40	40,0%	106	48,4%	
Pivo*	Ne	62	52,1%	68	68,0%	130	59,4%	5,694 1 0,017
	Da	57	47,9%	32	32,0%	89	40,6%	
Žestoko piće	Ne	83	69,7%	73	73,0%	156	71,2%	0,280 1 0,596
	Da	36	30,3%	27	27,0%	63	28,8%	
Antidepresivi	Ne	118	100,0%	100	100,0%	219	100,0%	0,844 1 0,358
	Da	0	,0%	0	,0%	0	,0%	
Posao	Zaposlen	57	47,9%	42	42,0%	99	45,2%	2,471 3 0,481
	Nezaposlen	5	4,2%	9	9,0%	14	6,4%	
	U mirovini	54	45,4%	47	47,0%	101	46,1%	
	Student	3	2,5%	2	2,0%	5	2,3%	
Aktivnosti na poslu	Sjedeći	78	65,5%	76	76,0%	154	70,3%	6,292 3 0,098
	Sjedeći/stojeći	34	28,6%	15	15,0%	49	22,4%	
	Lagan fizički	3	2,5%	5	5,0%	8	3,7%	
	Težak fizički	4	3,4%	4	4,0%	8	3,7%	
Aktivnost u slobodno vrijeme	Ne	11	9,2%	6	6,0%	17	7,8%	0,952 3 0,813
	Ponekad	45	37,8%	38	38,0%	83	37,9%	
	Nekoliko puta tjedno	34	28,6%	32	32,0%	66	30,1%	
	Svakodnevno	29	24,4%	24	24,0%	53	24,2%	
Živi s partnerom*	Ne	23	19,3%	35	35,0%	58	26,5%	6,855 1 0,009
	Da	96	80,7%	65	65,0%	161	73,5%	
Djeca	Ne	15	12,6%	16	16,0%	31	14,2%	0,515 1 0,473
	Da	104	87,4%	84	84,0%	188	85,8%	
Stručna sprema*	OŠ	6	5,0%	16	16,0%	22	10,0%	8,656 3 0,034
	SSS	71	59,7%	46	46,0%	117	53,4%	
	VŠS	15	12,6%	12	12,0%	27	12,3%	
	VSS i više	27	22,7%	26	26,0%	53	24,2%	

* p< 0,05

Konsumacija alkoholnih pića

Nema statistički značajne razlike u konzumaciji žestokih alkoholnih pića između dviju skupina te je ona tek neznatno češća u skupini zdravih ispitanika sa zastupljenošću od 30% u odnosu na 27% u skupini oboljelih. Konzumiranje vina u 55,5% i piva 47,9% češće je u populaciji zdravih, nego u populaciji oboljelih (40,0% vino, 32,0% pivo) i ta je razlika statistički značajna. Može se reći kako u cjelini nalazimo veću sklonost konzumaciji alkohola među zdravim ispitanicima.

Pušenje

Premda je u skupini oboljelih nešto više nepušača, statistički je značajna razlika u zastupljenosti teških pušača među oboljelima u odnosu na uzorak zdravih (10% naspram 5,9%).

Obiteljske prilike

U skupini oboljelih statistički je značajno više onih koji ne žive s partnerom (samci) – 35% naspram 19,3%. Nešto je više oboljelih koji nemaju djece, ali ta razlika nije statistički značajna.

Stručna sprema, zaposlenost i tjelesna aktivnost

Analiza stručne spreme dviju skupina također pokazuje statistički značajnu razliku u smislu naglašeno više oboljelih s osnovnom školom (16% prema 5,0%). 46% oboljelih u odnosu na 59,7% zdravih ima srednju stručnu spremu. Osobitosti zaposlenja, aktivnosti na radnom mjestu te u slobodno vrijeme ne pokazuju statistički značajne razlike.

Tablica 3. Osobine orofacijalne boli i vrste primjenjenih lijekova

		Skupina						X2 test df p
		Zdrava kontrola N=119		Bolesni N=100		Total N=219		
		N	%	N	%	N	%	
Orofacijalna bol*	Ne	119	100,0%	0	,0%	119	54,3%	219,000
	Da	0	,0%	100	100,0%	100	45,7%	1 <0,001
Komorbiditet	Ne	81	68,1%	70	70,0%	151	68,9%	0,095
	Da	38	31,9%	30	30,0%	68	31,1%	1 0,758
Bol 1-3x god.*	Ne	119	100,0%	1	1,0%	120	54,8%	215,003
	Da	0	,0%	99	99,0%	99	45,2%	1 <0,001
Bol 30 d/god.*	Ne	119	100,0%	20	20,0%	139	63,5%	149,991
	Da	0	,0%	80	80,0%	80	36,5%	1 <0,001
Bol u proteklih mjesec dana*	Svaki dan	0	,0%	47	47,0%	47	21,5%	211,073
	2-6 puta tjedno	0	,0%	26	26,0%	26	11,9%	3
	Nekoliko puta mjesečno	0	,0%	25	25,0%	25	11,4%	<0,001
	Bez boli	119	100,0%	2	2,0%	121	55,3%	
NSAR*	Ne	119	100,0%	39	39,0%	158	72,1%	100,615
	Da	0	,0%	61	61,0%	61	27,9%	1 <0,001
Tramadol*	Ne	119	100,0%	66	66,0%	185	84,5%	47,896
	Da	0	,0%	34	34,0%	34	15,5%	1 <0,001
Jaki opioidi	Ne	119	100,0%	100	100,0%	219	100,0%	.
	Da	0	,0%	0	,0%	0	,0%	.
Ostali analgetici	Ne	119	100,0%	100	100,0%	219	100,0%	.
	Da	0	,0%	0	,0%	0	,0%	.
Antiepileptici*	Ne	119	100,0%	80	80,0%	199	90,9%	26,192
	Da	0	,0%	20	20,0%	20	9,1%	1 <0,001
Kortikosteroidi	Ne	119	100,0%	100	100,0%	219	100,0%	.
	Da	0	,0%	0	,0%	0	,0%	.
Spazmolitici	Ne	119	100,0%	100	100,0%	219	100,0%	.
	Da	0	,0%	0	,0%	0	,0%	.
Ostali koanalgetici	Ne	119	100,0%	98	98,0%	217	99,1%	2,402
	Da	0	,0%	2	2,0%	2	,9%	1 0,121
Drugi lijekovi	Ne	81	68,1%	68	68,0%	149	68,0%	0,000
	Da	38	31,9%	32	32,0%	70	32,0%	1 0,992

* p < 0,001

Upotreba lijekova

Nesteroidni antiinflamatorni analgetici, antikonvulzivi i slabi opioidi

Statistički je značajno više oboljelih koji uzimaju lijekove iz skupine nesteroidnih antireumatika (61%), antiepileptika (20%) i slabih opioida, predstavnik kojih je tramadol (34%). Tramadol uzimaju samostalno ili u fiksnoj kombinaciji s paracetamolom. Rezultati su prikazani u Tablici 3.

Triciklički antidepresivi, jaki opioidi, ostali analgetici i koanalgetici

Upotreba lijekova iz skupine jakih opioida, skupine ostalih analgetika i koanalgetika, tricikličkih antidepresiva, kortikosteroida i spazmolitika te drugih lijekova statistički se ne razlikuje između skupina. Navedene skupine lijekova ne koristi niti jedan ispitanik ni u jednoj skupini.

Osobine orofacijalne boli

Skupina pitanja koja se odnosi na prisutnost orofacijalne boli u oboljelih u odnosu na zdrave (100% prema 0%), te ostalih karakteristika te boli ne može se uspoređivati među skupinama.

Kvantitativne osobine boli

U istraživanju su sudjelovali ispitanici s trajanjem bolesti od sedam do tri stotine mjeseci. Srednja dužina trajanja bolesti iznosi 46,52 ($\pm 42,69$), medijan je 36,0. Napadaje boli od 1-3 puta godišnje imalo je 99% bolesnih ispitanika. Bol u trajanju dužem od 30 dana u protekloj

godini imalo je 80 % ispitanika. 47% ispitanika imalo je svakodnevnu bol u proteklih mjesec dana, 26% od 2-6 puta tjedno, a 25% nekoliko puta u proteklom mjesecu. 2% ispitanika nije osjećalo bol u proteklih mjesec dana. Vizualno analognom ljestvicom mjeren intenzitet boli u trenutku pregleda kretao se u rasponu od 0 do 10, prosječno 5,78 ($\pm 2,47$), s medijanom 6,0. Intenzitet boli mjeren VAS –om u prethodnih mjesec dana bio je u rasponu od 1 do 10, prosječno 7,04 ($\pm 1,95$), medijan 7,0.

Kvalitativne osobine boli

Raspon rezultata dobivenih LANSS upitnikom kretao se između 12 i 24 boda, prosječno 17,18 ($\pm 3,82$), medijan 16,0. Rezultati su prikazani u Tablici 4.

Duševno zdravlje

Raspon rezultata dobivenih BDI-II upitnikom kretao se između 0 i 17 u skupini zdravih, prosječno 5,87 ($\pm 6,19$), s medijanom 2,0. Raspon rezultata u skupini bolesnih bio je između 0 i 41, prosječno 18,31 ($\pm 9,92$) s medijanom 18,5.

Komorbiditet

Komorbiditet, koji se uglavnom odnosi na hipertenziju, dislipidemiju i blaže oblike kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), podjednako je zastupljen u obje skupine (31,9 % prema 30%) .

SF-36

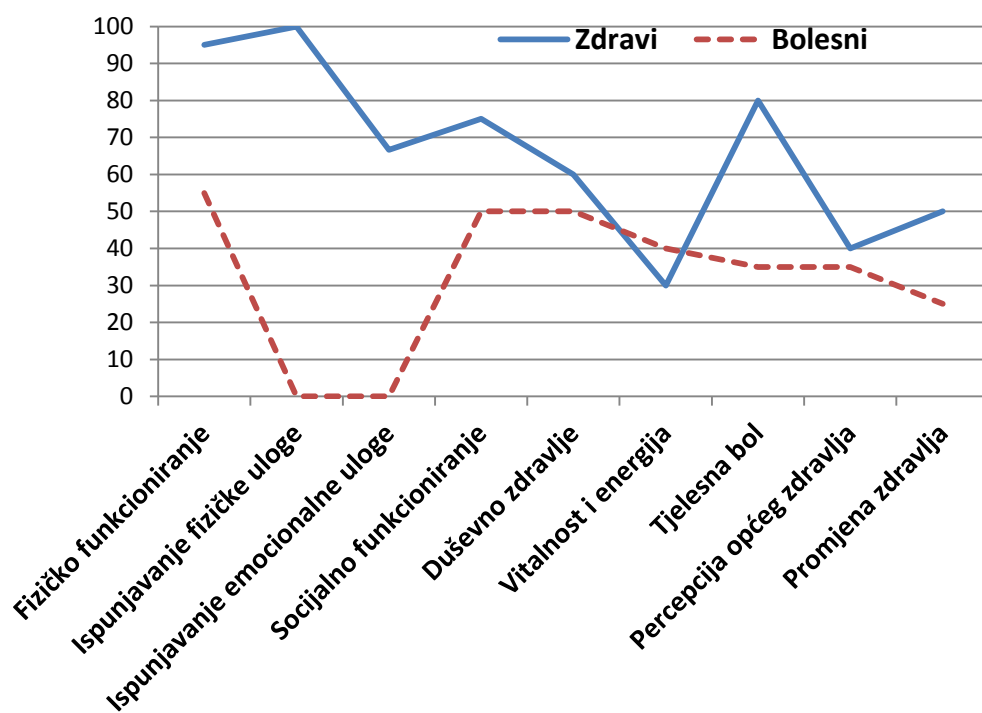
Usporedba tzv. domena koje mjeri SF-36, a koje se mogu podijeliti u one koje opisuju ili čine tjelesnu komponentu zdravlja: *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje fizičke uloge, tjelesni bolovi i cjelokupno zdravlje*, te one koje opisuju mentalnu komponentu zdravlja: *vitalnost, socijalno funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, mentalno zdravlje* te domenu *promjena zdravlja* ukazuje da se svaka od tih domena statistički signifikantno razlikuje između bolesnih i zdravih, analizirano Mann-Whitneyjevim U testom. U svim domenama osim jedne (*energija/vitalnost*) zdrava kontrola postiže veći postotak skalnog maksimuma u odnosu na skupinu s OFP boli. Ispitanici iz kontrolne skupine prelaze ukupan rezultat od 60% skalnog maksimuma (SM) u 6 od 9 kategorija, dok skupina oboljelih ne prelazi granicu od 60% ni u jednoj kategoriji.

Tablica 4. Razlika između ispitivane i kontrolne skupine u kontinuiranim varijablama: Mann-Whitneyjev U test

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
						25.	Medijan	75.
Dob (godine)	Zdrava kontrola	57,21	13,87	18,00	75,00	48,00	59,00	69,00
	Bolesni	56,95	13,58	18,00	75,00	48,00	57,00	69,00
BMI (kg/m ²)	Zdrava kontrola	26,89	4,30	16,11	39,79	24,22	26,57	30,45
	Bolesni	27,01	4,55	16,11	43,56	23,82	26,20	30,12
Trajanje OF boli (mjeseci)	Zdrava kontrola	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Bolesni	46,52	42,69	7,00	300,00	16,25	36,00	60,00
VAS trenutno	Zdrava kontrola	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Bolesni	5,78	2,47	0,00	10,00	4,00	6,00	7,00
Prosječni VAS u zadnjih mjesec dana	Zdrava kontrola	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Bolesni	7,04	1,95	1,00	10,00	6,00	7,00	8,00
LANSS	Zdrava kontrola	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Bolesni	17,18	3,82	11,00	24,00	14,00	16,00	19,00
BDI II	Zdrava kontrola	5,87	6,19	0,00	17,00	0,00	2,00	12,00
	Bolesni	18,31	9,92	0,00	41,00	11,00	18,50	25,75

Tablica 5. Razlika između ispitivane i kontrolne skupine u kontinuiranim varijablama

	Mann-Whitney U	Z	P
Dob (godine)	5873,500	-0,164	0,870
BMI (kg/m ²)	5806,500	-0,307	0,759
Trajanje OF boli (mjeseci)	0,000	-13,907	<0,001
VAS trenutno	59,500	-13,809	<0,001
Prosječni VAS u zadnjih mjesec dana	0,000	-13,927	<0,001
LANSS	0,000	-13,919	<0,001
BDI II	1730,500	-9,100	<0,001



Slika 5. Grafički prikaz medijana vrijednosti pojedinih domena

Tablica 6. Deskriptivna statistika za SF-36 upitnik, zdravi i bolesni

Skupina	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
						25.	Medijan	75.
Fizičko funkcioniranje	Zdrava kontrola	119	8,27	65,00	95,00	80,00	95,00	95,00
	Bolesni	100	25,57	5,00	100,00	40,00	55,00	70,00
Ispunjavanje fizičke uloge	Zdrava kontrola	119	29,82	0,00	100,00	50,00	100,00	100,00
	Bolesni	100	41,46	0,00	100,00	0,00	0,00	50,00
Ispunjavanje emocionalne uloge	Zdrava kontrola	119	12,11	0,00	66,67	66,67	66,67	66,67
	Bolesni	100	46,40	0,00	100,00	0,00	0,00	100,00
Socijalno funkcioniranje	Zdrava kontrola	119	6,57	50,00	87,50	75,00	75,00	75,00
	Bolesni	100	27,11	0,00	100,00	37,50	50,00	75,00
Duševno zdravlje	Zdrava kontrola	119	3,14	40,00	64,00	60,00	60,00	60,00
	Bolesni	100	19,55	16,00	96,00	40,00	50,00	68,00
Vitalnost i energija	Zdrava kontrola	119	7,28	20,00	55,00	25,00	30,00	40,00
	Bolesni	100	17,27	0,00	90,00	30,00	40,00	48,75
Tjelesni bolovi	Zdrava kontrola	119	8,59	40,00	80,00	70,00	80,00	80,00
	Bolesni	100	21,43	10,00	90,00	20,00	35,00	50,00
Percepcija općeg zdravlja	Zdrava kontrola	119	7,46	30,00	72,00	37,00	40,00	47,00
	Bolesni	100	20,34	0,00	100,00	30,00	35,00	50,00
Promjena zdravlja	Zdrava kontrola	119	17,13	50,00	100,00	50,00	50,00	75,00
	Bolesni	100	39,50	0,00	100,00	25,00	25,00	50,00

Tablica 7. Razlika između ispitivane i kontrolne skupine u odnosu na SF-36 domene

	Mann-Whitney U	Z	P
Fizičko funkcioniranje	1860,000	-9,080	<0,001
Ispunjavanje fizičke uloge	2329,500	-8,295	<0,001
Ispunjavanje emocionalne uloge	4169,500	-4,170	<0,001
Socijalno funkcioniranje	2745,000	-7,245	<0,001
Duševno zdravlje	4618,000	-3,059	,002
Vitalnost	3790,500	-4,696	<0,001
Bol	913,500	-11,166	<0,001
Opće zdravlje	4352,500	-3,449	,001
Promjene zdravlja	3254,500	-6,163	<0,001

Odnos dviju skupina za svaku od SF- 36 domena grafički prikazuju Tablica 6 i 7. Srednje vrijednosti rezultata koje predstavljaju postotke SM postignute od ukupnog mogućeg rezultata su sljedeće: *fizičko funkcioniranje (PF)* zdravi 89,71, bolesni 55,75; *ispunjavanje fizičke uloge (RP)* zdravi 81,09, bolesni 31,0; *tjelesni bolovi (BP)* zdravi 75,71, bolesni 38,50; *cjelokupno zdravlje (GH)* zdravi 41,98, bolesni 40,69; *vitalnost (VT)* zdravi 31,64, bolesni 38,50; *socijalno funkcioniranje (SF)* zdravi 75,74, bolesni 53,38; *ispunjavanje emocionalne uloge (RE)* zdravi 63,03, bolesni 37,0; *mentalno zdravlje (MH)* zdravi 59,43, bolesni 52,84; te kategoriju *promjena zdravlja (HT)* zdravi 61,13, bolesni 39,50.

Tablica 8. Korelacije domena kvalitete života s ostalim parametrima: samo ispitanici s OFP

Spearmenov koeficijent korelacije	BDI II	Fizičko funkcioniranje	Ispunjavanje fizičke uloge	Ispunjavanje emocionalne uloge	Socijalno funkcioniranje	Duševo zdravlje	Vitalnost i energija	Tjelesni bolovi	Percepcija općeg zdravlja	Promjena zdravlja
Rho		-0,212	-0,180	-0,405	-0,229	-0,416	-0,356	-0,103	-0,211	-0,149
P		0,034	0,073	<0,001	0,022	<0,001	<0,001	0,306	0,035	0,138
N		100	100	100	100	100	100	100	100	100
Rho	0,108	-0,051	0,061	0,007	0,006	-0,029	0,045	-0,055	-0,061	0,076
P	0,286	0,612	0,548	0,945	0,952	0,772	0,658	0,589	0,549	0,450
N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Rho	0,302	-0,271	-0,077	-0,363	-0,144	-0,277	-0,279	-0,320	0,010	-0,161
P	0,002	0,006	0,448	<0,001	0,153	0,005	0,005	0,001	0,925	0,110
N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Rho	0,063	-0,067	-0,121	-0,239	-0,133	-0,111	-0,173	-0,283	-0,009	-0,171
P	0,535	0,507	0,232	0,016	0,185	0,272	0,084	0,004	0,930	0,088
N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Rho	-0,011	-0,025	-0,072	-0,076	0,054	0,128	0,085	-0,067	-0,016	-0,022
P	0,915	0,802	0,478	0,450	0,595	0,205	0,402	0,507	0,874	0,826
N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Rho	-0,006	-0,299	-0,258	-0,066	-0,121	0,039	-0,027	-0,226	-0,270	0,013
P	0,949	0,002	0,010	0,513	0,229	0,698	0,788	0,024	0,006	0,901
N	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Korelacija domena kvalitete života s ostalim parametrima- samo bolesnici s orofacijalnom boli

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitana je međuovisnost SF-36 domena kao domena kvalitete života s nekoliko ključnih parametara svojstvenih OFP skupini, a to su BDI-II, LANSS, trenutni VAS, prosječni VAS u posljednjih mjesec dana, trajanje orofacijalne boli i dob. Rezultati su prikazani u Tablici 8.

Rezultati pokazuju statistički značajnu korelaciju depresije izražene vrijednošću BDI-II s domenama *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, socijalno funkcioniranje, mentalno zdravlje, energija/vitalnost, bol i opća percepcija zdravlja*. Nije dokazana statistički značajna korelacija BDI-II rezultata s domenama *ispunjavanje fizičke uloge i promjena zdravlja*.

LANSS ne korelira ni sa jednom od SF 36 domena predstavljajući neovisan parametar ili svojstvo skupine bolesnika.

Prosječna jačina boli u trenutku ispitivanja mjerena VAS-om je u statistički značajnoj korelaciji s BDI-II, SF-36 domenama *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, mentalno zdravlje, energija/vitalnost* i tjelesna *bol*.

Prosječna jačina boli mjerena VAS-om u mjesecu koji je prethodio istraživanju korelira samo s domenom tjelesna *bol*.

Dužina trajanja bolesti izražena u mjesecima (od početka bolesti do trenutka istraživanja) također se pokazuje kao neovisni parametar te ne korelira statistički signifikantno ni sa jednom od SF-36 domena, niti sa BDI II.

Dob oboljelih u korelaciji je s domenama *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje fizičke uloge, tjelesna bol i opća percepcija zdravlja*.

Prema kriterijima hrvatske verzije BDI-II inventara 71,43 % ispitanika kontrolne skupine pripada u skupinu s minimalnom, a 28,57 % s blagom depresijom. Istovremeno, 28,0 % bolesnih ispitanika ima minimalnu, 27,0% blagu, 27,0% umjerenu, te 18,0% tešku depresiju. Tablice od 9. do 17. pokazuju raspodjelu uzorka zdravih i bolesnih prema stupnju depresije od minimalne do teške, mjereno Beckovim inventarom depresije II, u usporedbi sa svakom od SF-36 domena uzimajući 60% SM kao graničnu vrijednost zadovoljavajuće kvalitete života.

Tablica 9. pokazuje usporedbu vrijednosti dobivenih BDI-II upitnikom s domenom *fizičko funkcioniranje*. 85 je zdravih ispitanika (71,43 %) u skupini *minimalne depresije*, a 34 (28,57%) u skupini *blage depresije*. U skupini zdravih ispitanika nema osoba s umjerenom ili teškom depresijom. Procijenjena kvaliteta života u odnosu na domen *fizičko funkcioniranje* je jednaka ili veća od 60% SM u svih ispitanika kontrolne skupine. U skupini oboljelih nalazimo ispitanike u skupini minimalne, blage, umjerene i teške depresije. Procijenjena kvaliteta života 54% bolesnih ispitanika manja je od 60% SM, a u 46 % je jednaka ili veća od 60% SM, u vezi s domenom *fizičko funkcioniranje*. Analiza χ^2 testom ne pokazuje statistički signifikantnu razliku unutar dviju ispitivanih skupina.

Tablica 10. pokazuje usporedbu vrijednosti dobivenih BDI-II upitnikom s domenom *ispunjavanje fizičke uloge*. 69,7 % zdravih ispitanika svoju kvalitetu života, u odnosu na ovu domen, procjenjuje kao zadovoljavajuću, a u skupini bolesnih samo 24,0%. Procjena zadovoljavajuće kvalitete života opada s većom težinom procijenjenog stupnja depresije. U ovom slučaju nalazimo statistički signifikantne razlike kako u skupini zdravih tako i u skupini bolesnih uz $p = 0,000$, odnosno $p = 0,001$.

U Tablici 11. uspoređuju se vrijednosti dobivene BDI-II upitnikom s domenom *ispunjavanje emocionalne uloge*. I ovdje nalazimo statistički signifikantne razlike kako u skupini zdravih tako i u skupini bolesnih uz $p = 0,045$, odnosno $p = 0,01$. U kontrolnoj skupini, 90,8% ispitanika kvalitetu života u odnosu na ovu domen procjenjuje zadovoljavajućom, za razliku od 37,0% bolesnih.

Tablica 9. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *fizičko funkcioniranje*.

Skupina				Fizičko funkcioniranje		Total
				<60%	>=60%	
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N		85	85
			%		100,0%	100,0%
	Blaga	N		34	34	
		%		100,0%	100,0%	
Total		N		119	119	
		%		100,0%	100,0%	
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N	11	17	28
			%	39,3%	60,7%	100,0%
	Blaga	N	18	9	27	
		%	66,7%	33,3%	100,0%	
	Umjerena	N	14	13	27	
		%	51,9%	48,1%	100,0%	
Teška	N	11	7	18		
	%	61,1%	38,9%	100,0%		
Total		N	54	46	100	
		%	54,0%	46,0%	100,0%	
Total	BDI II skupine	Minimalna	N	11	102	113
			%	9,7%	90,3%	100,0%
	Blaga	N	18	43	61	
		%	29,5%	70,5%	100,0%	
	Umjerena	N	14	13	27	
		%	51,9%	48,1%	100,0%	
Teška	N	11	7	18		
	%	61,1%	38,9%	100,0%		
Total		N	54	165	219	
		%	24,7%	75,3%	100,0%	

 χ^2 - test

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	. ^a		
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	4,601 ^b	3	0,203
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	37,942 ^c	3	0,000
	N of Valid Cases	219		

Tablica 10. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *ispunjavanje fizičke uloge*.

Skupina			Ograničenja zbog fizičkog zdravlja		Total	
			<60%	>=60%		
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N %	9 10,6%	76 89,4%	85 100,0%
		Blaga	N %	27 79,4%	7 20,6%	34 100,0%
	Total		N %	36 30,3%	83 69,7%	119 100,0%
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N %	14 50,0%	14 50,0%	28 100,0%
		Blaga	N %	25 92,6%	2 7,4%	27 100,0%
		Umjerena	N %	23 85,2%	4 14,8%	27 100,0%
		Teška	N %	14 77,8%	4 22,2%	18 100,0%
	Total		N %	76 76,0%	24 24,0%	100 100,0%
Total	BDI II skupine	Minimalna	N %	23 20,4%	90 79,6%	113 100,0%
		Blaga	N %	52 85,2%	9 14,8%	61 100,0%
		Umjerena	N %	23 85,2%	4 14,8%	27 100,0%
		Teška	N %	14 77,8%	4 22,2%	18 100,0%
	Total		N %	112 51,1%	107 48,9%	219 100,0%

 χ^2 -test

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	54,518 ^a	1	0,000
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	15,733 ^c	3	0,001
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	88,895 ^d	3	0,000
	N of Valid Cases	219		

Tablica 11. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *ispunjavanje emocionalne uloge*.

Skupina			Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća		Total	
			<60%	>=60%		
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N	5	80	85
			%	5,9%	94,1%	100,0%
	Blaga	N	6	28	34	
		%	17,6%	82,4%	100,0%	
	Total	N	11	108	119	
%		9,2%	90,8%	100,0%		
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N	9	19	28
			%	32,1%	67,9%	100,0%
	Blaga	N	20	7	27	
		%	74,1%	25,9%	100,0%	
	Umjerena	N	20	7	27	
		%	74,1%	25,9%	100,0%	
	Teška	N	14	4	18	
		%	77,8%	22,2%	100,0%	
Total	N	63	37	100		
	%	63,0%	37,0%	100,0%		
Total	BDI II skupine	Minimalna	N	14	99	113
			%	12,4%	87,6%	100,0%
	Blaga	N	26	35	61	
		%	42,6%	57,4%	100,0%	
	Umjerena	N	20	7	27	
		%	74,1%	25,9%	100,0%	
	Teška	N	14	4	18	
		%	77,8%	22,2%	100,0%	
Total	N	74	145	219		
	%	33,8%	66,2%	100,0%		

 $\chi^2 - test$

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	4,007 ^a	1	0,045
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	15,965 ^c	3	0,001
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	60,412 ^d	3	0,000
	N of Valid Cases	219		

U Tablici 12. uspoređuju se vrijednosti dobivene BDI-II upitnikom s domenom *socijalno funkcioniranje*. Ovdje nalazimo statistički signifikantnu razliku samo u skupini bolesnih uz $p = 0,015$. 47,0% bolesnih ispitanika kvalitetu života procjenjuje zadovoljavajućom, za razliku od 97,5% zdravih ispitanika.

Tablica 13. pokazuje usporedbu vrijednosti dobivenih BDI-II upitnikom s domenom *mentalno zdravlje*. Ovdje nalazimo statistički signifikantnu razliku samo u skupini bolesnih uz $p = 0,002$. U kontrolnoj skupini 93,3% ispitanika kvalitetu života u odnosu na ovu domenu procjenjuje zadovoljavajućom, za razliku od 40,0% bolesnih. Vidljiv je značajan pad postotka bolesnih ispitanika sa zadovoljavajućom kvalitetom života, u ovisnosti o procijenjenom stupnju depresije.

Tablica 14. pokazuje usporedbu vrijednosti dobivenih BDI-II upitnikom s domenom *energija/vitalnost*. Ovdje nalazimo statistički signifikantnu razliku samo u skupini bolesnih uz $p = 0,000$. Svi ispitanici kontrolne skupine kvalitetu života u usporedbi s ovom domenom procjenjuju ispod 60% SM, za razliku od 92,0% bolesnih.

Tablica 12. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *socijalno funkcioniranje*.

Skupina				Socijalno funkcioniranje		Total
				<60%	>=60%	
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N	2	83	85
			%	2,4%	97,6%	100,0%
		Blaga	N	1	33	34
			%	2,9%	97,1%	100,0%
Total		N	3	116	119	
		%	2,5%	97,5%	100,0%	
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N	8	20	28
			%	28,6%	71,4%	100,0%
		Blaga	N	19	8	27
			%	70,4%	29,6%	100,0%
		Umjerena	N	15	12	27
			%	55,6%	44,4%	100,0%
Total		N	53	47	100	
		%	53,0%	47,0%	100,0%	
Total	BDI II skupine	Minimalna	N	10	103	113
			%	8,8%	91,2%	100,0%
		Blaga	N	20	41	61
			%	32,8%	67,2%	100,0%
		Umjerena	N	15	12	27
			%	55,6%	44,4%	100,0%
Total		N	56	163	219	
		%	25,6%	74,4%	100,0%	

 χ^2 -test

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	,034 ^a	1	0,853
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	10,524 ^c	3	0,015
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	42,971 ^d	3	0,000
	N of Valid Cases	219		

Tablica 13. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *mentalno zdravlje*.

Skupina				Duševno zdravlje		Total
				<60%	>=60%	
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N	5	80	85
			%	5,9%	94,1%	100,0%
	Blaga	N	3	31	34	
		%	8,8%	91,2%	100,0%	
Total			N	8	111	119
			%	6,7%	93,3%	100,0%
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N	9	19	28
			%	32,1%	67,9%	100,0%
	Blaga	N	19	8	27	
		%	70,4%	29,6%	100,0%	
	Umjerena	N	17	10	27	
		%	63,0%	37,0%	100,0%	
Total			N	60	40	100
			%	60,0%	40,0%	100,0%
Total	BDI II skupine	Minimalna	N	14	99	113
			%	12,4%	87,6%	100,0%
	Blaga	N	22	39	61	
		%	36,1%	63,9%	100,0%	
	Umjerena	N	17	10	27	
		%	63,0%	37,0%	100,0%	
Total			N	15	3	18
			%	83,3%	16,7%	100,0%
Total			N	68	151	219
			%	31,1%	68,9%	100,0%

 χ^2 -test

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	0,335 ^a	1	0,563
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	14,446 ^c	3	0,002
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	54,923 ^d	3	0,000
	N of Valid Cases	219		

Tablica 14. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *vitalnost i energija*.

Skupina				Vitalnost i energija		Total
				<60%	>=60%	
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N %	85 100,0%		85 100,0%
		Blaga	N %	34 100,0%		34 100,0%
	Total	N %	119 100,0%		119 100,0%	
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N %	20 71,4%	8 28,6%	28 100,0%
		Blaga	N %	27 100,0%	0 ,0%	27 100,0%
		Umjerena	N %	27 100,0%	0 ,0%	27 100,0%
		Teška	N %	18 100,0%	0 ,0%	18 100,0%
	Total	N %	92 92,0%	8 8,0%	100 100,0%	
Total	BDI II skupine	Minimalna	N %	105 92,9%	8 7,1%	113 100,0%
		Blaga	N %	61 100,0%	0 ,0%	61 100,0%
		Umjerena	N %	27 100,0%	0 ,0%	27 100,0%
		Teška	N %	18 100,0%	0 ,0%	18 100,0%
	Total	N %	211 96,3%	8 3,7%	219 100,0%	

 χ^2 –test

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	. ^a		
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	22,360 ^b	3	0,000
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	7,789 ^c	3	,051
	N of Valid Cases	219		

Tablica 15. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *tjelesna bol*.

Skupina				Pain		Total
				<60%	>=60%	
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N	2	83	85
			%	2,4%	97,6%	100,0%
	Total	Blaga	N	3	31	34
			%	8,8%	91,2%	100,0%
			N	5	114	119
			%	4,2%	95,8%	100,0%
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N	16	12	28
			%	57,1%	42,9%	100,0%
	Total	Blaga	N	25	2	27
			%	92,6%	7,4%	100,0%
		Umjerena	N	24	3	27
			%	88,9%	11,1%	100,0%
			N	13	5	18
			%	72,2%	27,8%	100,0%
			N	78	22	100
			%	78,0%	22,0%	100,0%
Total	BDI II skupine	Minimalna	N	18	95	113
			%	15,9%	84,1%	100,0%
	Total	Blaga	N	28	33	61
			%	45,9%	54,1%	100,0%
		Umjerena	N	24	3	27
			%	88,9%	11,1%	100,0%
			N	13	5	18
			%	72,2%	27,8%	100,0%
			N	83	136	219
			%	37,9%	62,1%	100,0%

 χ^2 -test

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	2,526 ^a	1	0,112
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	12,664 ^c	3	0,005
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	63,670 ^d	3	0,000
	N of Valid Cases	219		

Tablica 16. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *percepcija općeg zdravlja*.

Skupina				Percepcija općeg zdravlja		Total
				<60%	>=60%	
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N	81	4	85
			%	95,3%	4,7%	100,0%
		Blaga	N	33	1	34
			%	97,1%	2,9%	100,0%
	Total		N	114	5	119
		%	95,8%	4,2%	100,0%	
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N	21	7	28
			%	75,0%	25,0%	100,0%
		Blaga	N	23	4	27
			%	85,2%	14,8%	100,0%
		Umjerena	N	26	1	27
			%	96,3%	3,7%	100,0%
Total		N	85	15	100	
		%	85,0%	15,0%	100,0%	
Total	BDI II skupine	Minimalna	N	102	11	113
			%	90,3%	9,7%	100,0%
		Blaga	N	56	5	61
			%	91,8%	8,2%	100,0%
		Umjerena	N	26	1	27
			%	96,3%	3,7%	100,0%
Total		N	15	3	18	
		%	83,3%	16,7%	100,0%	
Total		N	199	20	219	
		%	90,9%	9,1%	100,0%	

 χ^2 -test

Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	0,188 ^a	1	0,665
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	4,938 ^c	3	0,176
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	2,304 ^d	3	0,512
	N of Valid Cases	219		

Tablica 17. Usporedba BDI- II skupina sa SF-36 domenom *promjena zdravlja*.

Skupina				Promjena zdravlja		Total
				<60%	>=60%	
Zdrava kontrola	BDI II skupine	Minimalna	N	77	8	85
			%	90,6%	9,4%	100,0%
	Blaga	N	2	32	34	
		%	5,9%	94,1%	100,0%	
	Total	N	79	40	119	
%		66,4%	33,6%	100,0%		
Bolesni	BDI II skupine	Minimalna	N	19	9	28
			%	67,9%	32,1%	100,0%
	Blaga	N	23	4	27	
		%	85,2%	14,8%	100,0%	
	Umjerena	N	21	6	27	
		%	77,8%	22,2%	100,0%	
	Teška	N	14	4	18	
%		77,8%	22,2%	100,0%		
Total	N	77	23	100		
	%	77,0%	23,0%	100,0%		
Total	BDI II skupine	Minimalna	N	96	17	113
			%	85,0%	15,0%	100,0%
	Blaga	N	25	36	61	
		%	41,0%	59,0%	100,0%	
	Umjerena	N	21	6	27	
		%	77,8%	22,2%	100,0%	
	Teška	N	14	4	18	
%		77,8%	22,2%	100,0%		
Total	N	156	63	219		
	%	71,2%	28,8%	100,0%		

 χ^2 -test

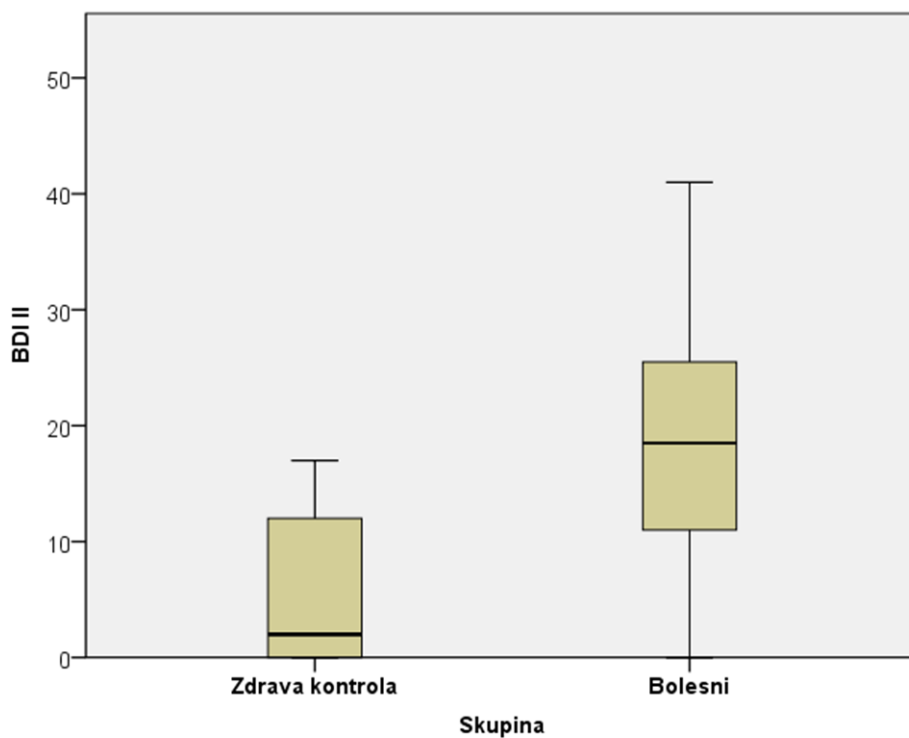
Skupina		Value	df	P
Zdrava kontrola	Pearson Chi-Square	78,088 ^a	1	0,000
	N of Valid Cases	119		
Bolesni	Pearson Chi-Square	2,358 ^c	3	0,501
	N of Valid Cases	100		
Total	Pearson Chi-Square	38,564 ^d	3	0,000
	N of Valid Cases	219		

U Tablici 15. uspoređuju se vrijednosti dobivene BDI-II upitnikom s domenom *tjelesni bolovi*. Ovdje nalazimo statistički signifikantnu razliku samo u skupini bolesnih uz $p = 0,005$. 95,8% zdravih ispitanika kvalitetu života u usporedbi s ovom domenom procjenjuju zadovoljavajućom, za razliku od 22,0% bolesnih.

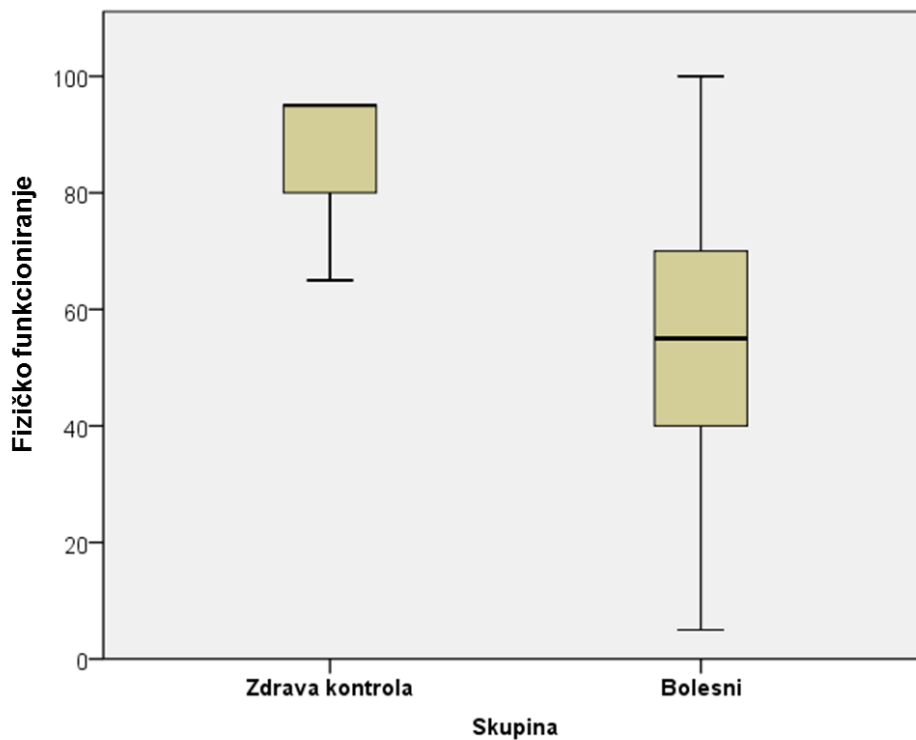
U Tablici 16. uspoređuju se vrijednosti dobivene BDI-II upitnikom s domenom *cjelokupno zdravlje*. Ovdje ne nalazimo statistički signifikantnu razliku ni u skupini bolesnih ni u skupini zdravih. Samo 4,2% ispitanika kontrolne skupine kvalitetu života u usporedbi s ovom domenom procjenjuju zadovoljavajućom, za razliku od 15,0% bolesnih.

Tablica 17. pokazuje usporedbu vrijednosti dobivenih BDI-II upitnikom s domenom *promjena zdravlja*. Ni ovdje ne nalazimo statistički signifikantnu razliku ni u skupini bolesnih niti u skupini zdravih. U kontrolnoj skupini 33,6% ispitanika kvalitetu života povezanu s ovom domenom procjenjuje zadovoljavajućom, za razliku od 23,0% bolesnih.

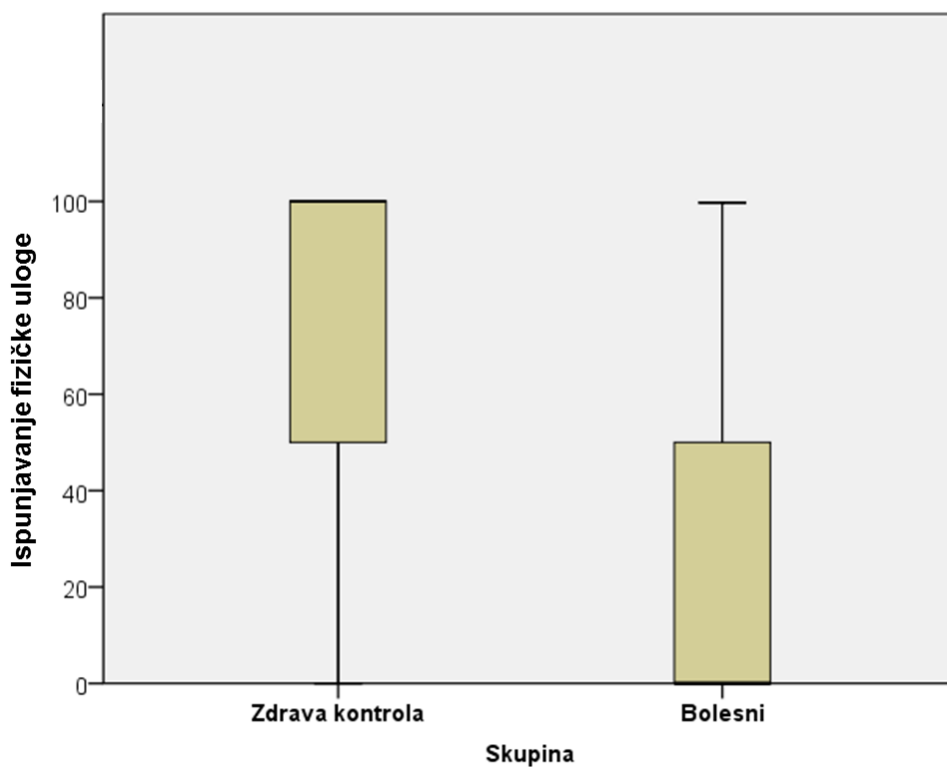
Slike od 5. do 14. grafički prikazuju razlike između skupine bolesnih i kontrolne skupine u odnosu na BDI-II, te domene koje opisuju tjelesnu komponentu zdravlja: *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje fizičke uloge, tjelesni bolovi i cjelokupno zdravlje*, te one koje opisuju mentalnu komponentu zdravlja: *vitalnost, socijalno funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, mentalno zdravlje* kao i kategoriju *promjena zdravlja*.



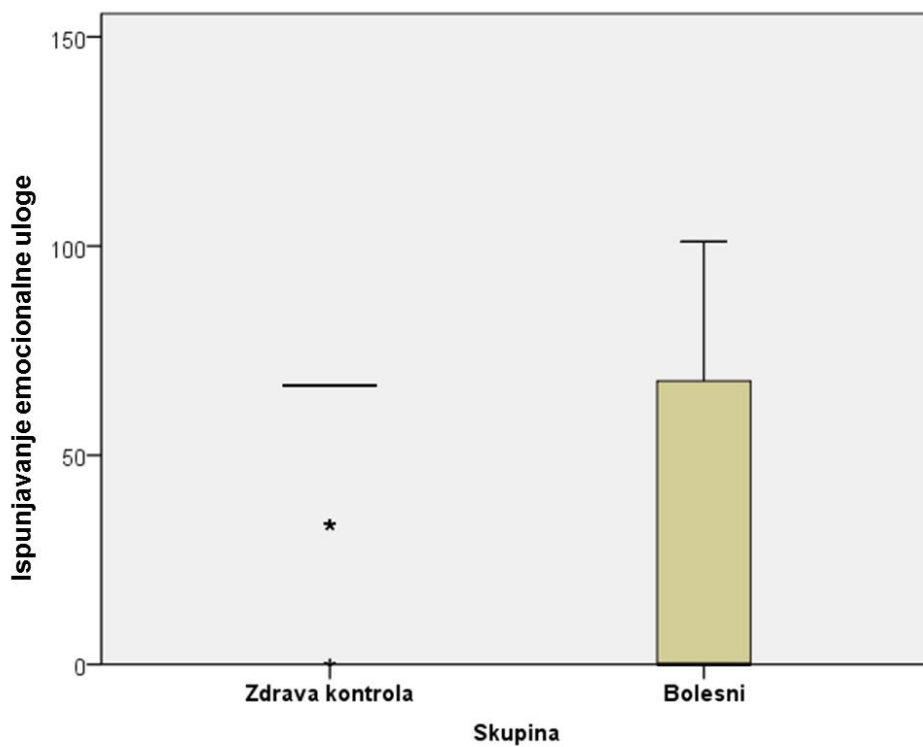
Slika 6. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na BDI-II.



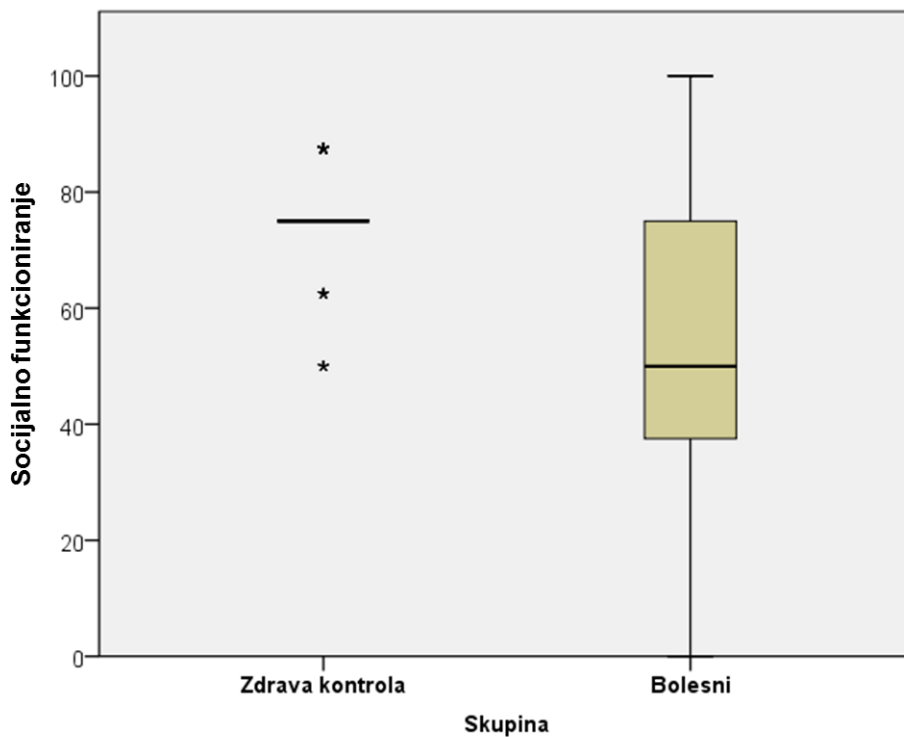
Slika 7. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *fizičko funkcioniranje*.



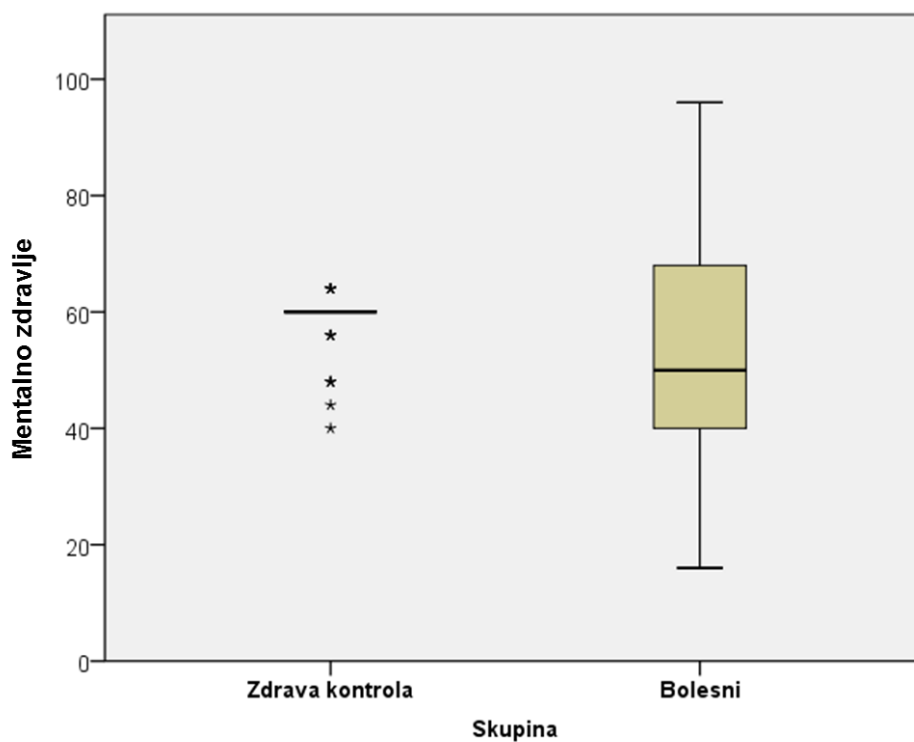
Slika 8. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *ispunjavanje fizičke uloge*.



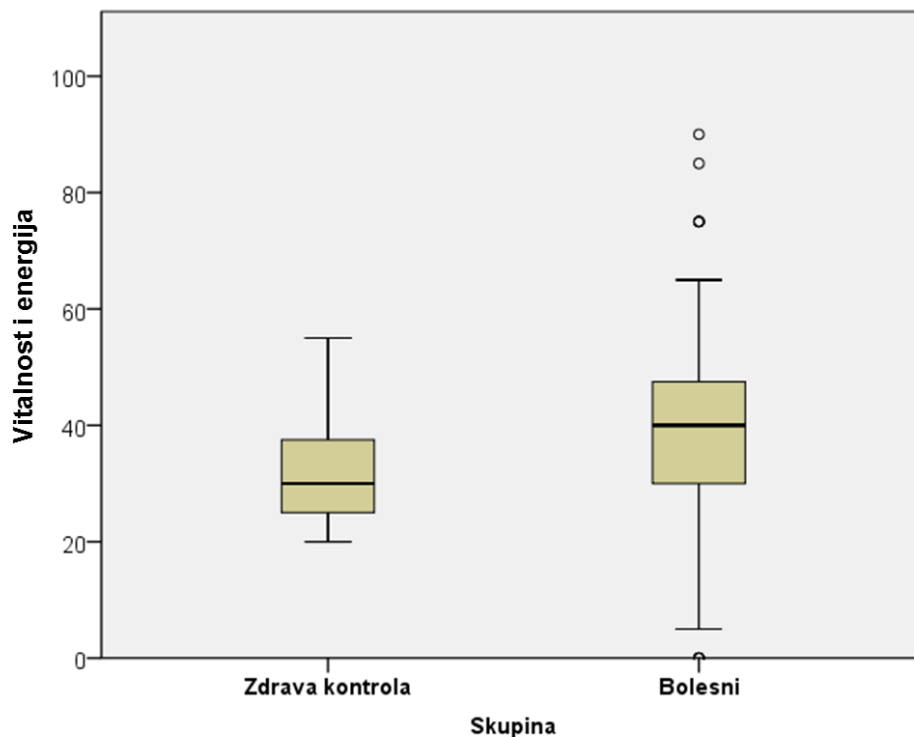
Slika 9. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *ispunjavanje emocionalne uloge*.



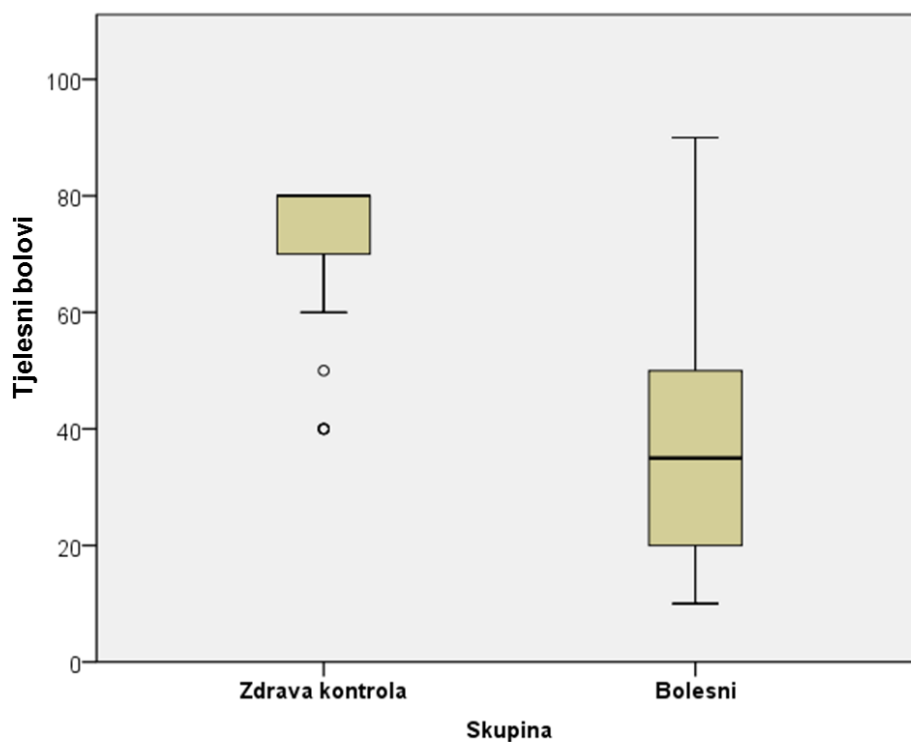
Slika 10. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *socijalno funkcioniranje*.



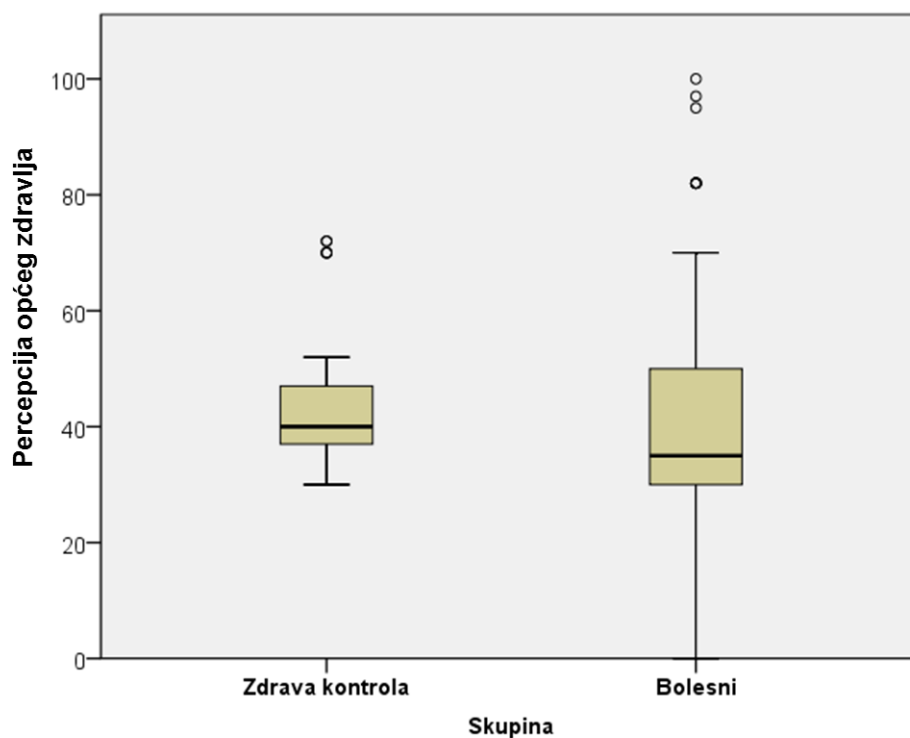
Slika 11. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *mentalno zdravlje*.



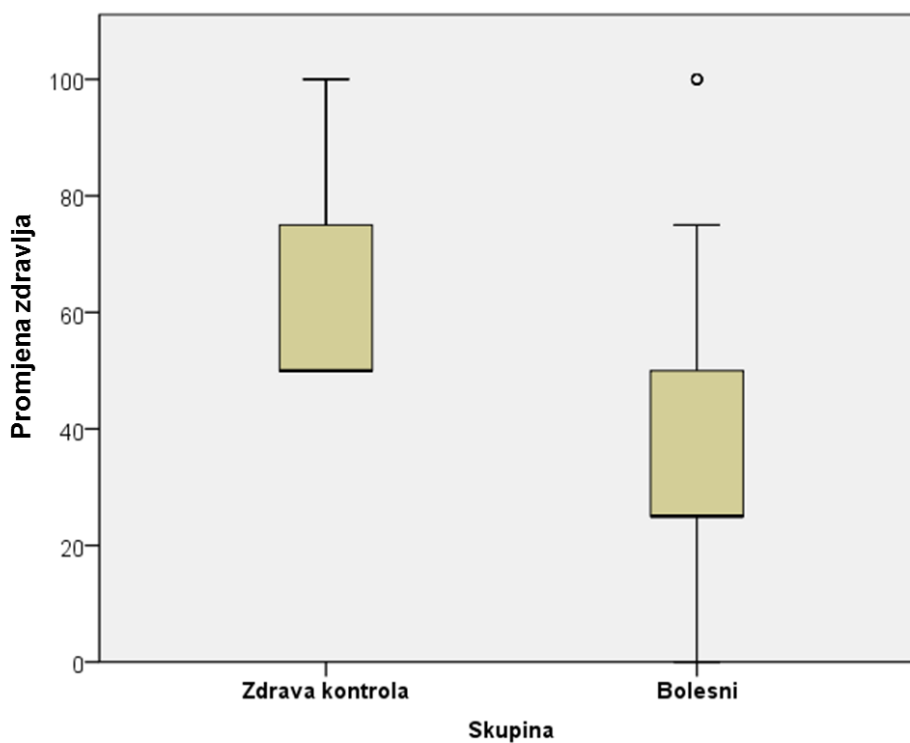
Slika 12. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *vitalnost i energija*.



Slika 13. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *tjelesni bolovi*.



Slika 14. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *percepcija općeg zdravlja*.



Slika 15. Box i Whiskerov plot razlika zdravih i bolesnih u odnosu na SF-36 domenu *promjena zdravlja*.

Stanja koja uzrokuju orofacijalnu bol predstavljaju značajnu i skupu komponentu zdravstvene zaštite, visoke su prevalencije, bol je visokog intenziteta, a srazmjerno tome ima i značajan utjecaj na kvalitetu života oboljelih (167). Ispitivanja na razini populacije pokazuju da više od 22% Amerikanaca starijih od osamnaest godina povremeno osjeća bol u orofacijalnoj regiji (18), a sličnu prevalenciju pokazuju i ispitivanja provedena u Velikoj Britaniji (168,169), Njemačkoj (170) i regionalnim centrima za bol u SAD-u (171, 172). Bol u oralnoj i kraniofacijalnoj regiji, općenito, predstavlja veliki medicinski i socijalni problem.

“ Oralno zdravlje znači mnogo više od zdravih zubi. Znači biti slobodan od kronične orofacijalne boli“ (173).

Osobine skupina

Analizirani su podaci 219 ispitanika, od toga 100 ispitanika/bolesnika te 119 zdravih ispitanika, ujednačene, pretežno starije životne dobi. U obje skupine više je ispitanica, što je u skladu s podacima iz literature (80). Za očekivati je, u budućnosti, porast incidencije i prevalencije kronične boli općenito, pa tako i neuropatske boli, zbog starenja populacije, produženoga životnog vijeka oboljelih od kroničnih stanja, kao što su dijabetes i različite vrste karcinoma te sve veće upotrebe terapijskih metoda koje rezultiraju neuropatskom boli (174). Kronična tjelesna bol, spol i dob bolesnika, kao i psihosocijalni čimbenici, predstavljaju čimbenike rizika za nastanak orofacijalne boli (175-179). Brojne su epidemiološke studije pokazale veću prevalenciju kroničnih bolnih sindroma u žena nego u muškaraca (180-182), kao i to da žene jače percipiraju bol i tijekom dužeg vremenskog razdoblja, za razliku od muškaraca (183). Razlika je nazočna i u odgovoru na analgetsku terapiju. U studijama na animalnim modelima pokazan je efikasniji analgetski učinak iste doze opioidnih analgetika u ženki. U ovom trenutku nije poznato može li se taj zaključak potpuno preslikati na žene (184). Naša skupina bolesnika etiološki je prilično homogena, kliničku sliku čini kronična neodontogena neuropatska bol zbog bolesti ili ozljede živčanog sustava. Jednostranu, “klasičnu” trigeminalnu neuralgiju imalo je 88% ispitanika, većinom s dužim stažem trajanja bolesti, uz višegodišnju stabilnu kliničku sliku. Zahvaćene su jedna ili dvije grane trigeminalnoga živca, najčešće druga i/ili treća. Kako je već navedeno u poglavlju *Rezultati*, ostali ispitanici imali su postherpetičku neuralgiju te postoperativnu i posttraumatsku trigeminalnu neuralgiju. Svi novoprimiti bolesnici upućeni su na odgovarajuću dijagnostičku obradu. Ovakva distribucija dijagnoza ne omogućuje usporedbu među grupama. Neuropatska bol, prema opisu ispitanika, karakterizirana je kombinacijom

pozitivnih simptoma (žareća bol, bol poput električnog udara, dizestezije, alodinja) i negativnim simptomima (senzorički deficit), što je razlikuje od ostalih tipova kronične boli. Opis je u skladu s podacima iz literature (185, 186). Pozitivni simptomi odnose se na različite dimenzije (površinska, duboka, paroksizmalna, izazvana) boli (187). Govoreći o životnim navikama ispitanika, zaključujemo da je ukupno više pušača u skupini zdravih, ali je u skupini bolesnih više teških pušača. Udio pušača u obje skupine ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na udio pušača među stanovništvom Hrvatske (188). U cjelini nalazimo veću sklonost konzumaciji alkohola među „zdravim“ ispitanicima. Indeks tjelesne mase ne razlikuje se značajnije između skupina. Općenito se može reći da većina ispitanika u obje skupine ima prekomjernu tjelesnu težinu. Nezdrave životne navike mogu se djelomično pripisati lošoj socioekonomskoj situaciji, koja je rezultat povećane nezaposlenosti i smanjenih prihoda, a djelomično, što proizlazi iz rezultata ovog istraživanja, smanjenom fizičkom funkcioniranju uslijed aktualne boli, starijoj životnoj dobi i izraženoj simptomatologiji umjerene ili teške depresije u skupini bolesnika. Prekomjerna tjelesna težina sama po sebi smanjuje kvalitetu života. Osim u slučaju boli u koljenima, nema jednoznačnog odgovora na pitanja: uzrokuje li debljina bol i može li kronična bol uzrokovati debljinu? Promjene metabolizma i hormonske ravnoteže utječu ne samo na leptin i grelin, nego i na neuroaktivne supstancije, kao što su endogeni opioidni peptidi. Bol može egzistirati i kao posljedica sjedilačkog načina života ili pušenja (189). Nije zanemariv niti utjecaj nekih analgetika, koji kao neželjeni efekt imaju povećanje tjelesne težine. U skupini oboljelih statistički je znatno više samaca. Nešto je više oboljelih koji nemaju djece, ali ta razlika nije statistički signifikantna. Može se postaviti pitanje: jesu li smanjene socijalne interakcije uzrok niže kvalitete života, ili je snižena kvaliteta života zbog kronične boli uzrok slabijeg socijalnog funkcioniranja? Naglašeno je više oboljelih s osnovnom školom. Postoji više radova koji dokazuju vezu između nižeg stupnja obrazovanja i povećane učestalosti i intenziteta bolnih stanja, kao i ishoda nakon poduzetih mjera liječenja (190). To se posebice odnosi na muskuloskeletnu bol. Obrazovanje se smatra najboljom surogat mjerom socioekonomskog statusa, jer je do podataka lako doći, a dostignuta razina obrazovanja stabilan je podatak koji se neće promijeniti pod utjecajem kroničnih bolesti u srednjoj ili starijoj životnoj dobi. Obrazovanje može biti i marker za specifičnosti poput inteligencije, stjecanja adaptivnih vještina ili svijesti o rizičnom zdravstvenom ponašanju (191). Niži stupanj edukacije u skupini ispitanika/bolesnika može biti i umjetan, jer je vjerojatno manje upitnika podijeljeno zdravim osobama s najnižim stupnjem obrazovanja ili je među njima bio najmanji odaziv. Aktivnosti na radnom mjestu te u slobodno vrijeme ne pokazuju statistički značajne razlike.

Kvalitativne osobine boli

Skupina pitanja koja se odnosi na prisutnost orofacijalne boli u oboljelih (100% naspram 0%) te ostalih karakteristika ove boli ne može se uspoređivati među skupinama. Rezultat izmjeren LANSS upitnikom veći od dvanaest indikator je nazočnosti vjerojatnog neuropatskog mehanizma boli i uziman je kao diskriminator uključivanja ili isključivanja ispitanika s orofacijalnom boli u skupinu ispitanika. Raspon rezultata dobivenih LANSS upitnikom kretao se između 12 i 24 boda, s medijanom 16,0 u skupini bolesnika, a 0,0 u skupini zdravih. Nije dokazana statistički značajna korelacija između rezultata dobivenih LANSS upitnikom s rezultatima dobivenim BDI-II upitnikom, kao niti s jednim područjem kvalitete života mjerene SF-36 upitnikom. Ili, drugačije rečeno, nije dokazana povezanost kvalitativnih osobina neuropatske boli naših ispitanika s većim stupnjem depresivnih simptoma ili većom fizičkom, emocionalnom ili mentalnom onesposobljenošću. Drugačiji je slučaj kada govorimo o kvantitativnim osobinama boli, o čemu će kasnije biti riječi. Kao što je već rečeno, neuropatska bol naših ispitanika karakterizirana je kombinacijom pozitivnih i negativnih fenomena s različitom distribucijom, a opis je u skladu s podacima u literaturi (192- 196).

Mjerenje boli

Bilježimo rapidan napredak medicinske znanosti u pitanjima kontrole boli, ali taj napredak ne prati i napredak u objektivnim metodama mjerenja boli, prema principima medicine temeljene na dokazima. Bol je kompleksno iskustvo, koje osim senzornih uključuje i emocionalne faktore, pa još uvijek u praktičnom radu s pacijentima najčešću metodu mjerenja predstavlja odgovor na pitanje: „Osjećate li se bolje“? U pokušaju objektivizacije mjerenja boli predloženo je više elektrofizioloških metoda, koje su uključivale mjerenje električne aktivnosti mišića i moždane aktivnosti (197, 198). Iako obećavajuće, zbog višestrukih ograničenja, nisu zaživjele u svakodnevnom radu s bolesnicima. Jedan od osnovnih prigovora nedostatak je specifičnosti nalaza u korelaciji s kliničkim oblicima boli. Bol je više opažanje nego osjet, mjerenje boli sadrži razmatranje svih aspekata percepcije boli (28). Percepcija boli osobno je iskustvo. Slikovne studije pokazale su da stimulacija istog intenziteta izaziva različit osjećaj neugode, odnosno intenzitet boli, u različitim individua, koji se objektivno prikazuje različitim stupnjem aktivnosti specifičnih područja mozga (199). To je dokaz postojanja individualnih razlika na razini mozga te potrebe individualizacije analgetske terapije. Nedostatak operativnih i validiranih dijagnostičkih kriterija ostaje glavni problem u

ovom području, vjerojatno i razlog slabog prepoznavanja neuropatske boli, pa posljedično i neodgovarajućega liječenja. Razvoj i validacija kliničkih oruđa u obliku upitnika nedvojbeno je jedan od najaktivnijih i najproduktivnijih aspekata kliničkih istraživanja neuropatske boli posljednjeg desetljeća. Ti klinički instrumenti, koji su zbog jednostavnosti upotrebe iskoristivi i u svakodnevnom kliničkom radu i u kliničkim istraživanjima, mogu biti upotrijebljeni za identifikaciju ili za mjerenje neuropatske boli. Njihov broj je ograničen, a sadržaj se uglavnom odnosi na opisivanje različitih kvaliteta boli (deskriptori boli). Prethodna IASP-ova definicija neuropatske boli kao „boli izazvane ili uzrokovane primarno lezijom ili disfunkcijom živčanog sustava“ (200) često je bila predmet rasprave u posljednjih nekoliko godina (201-203), posebice zbog termina „disfunkcija“, koja je, prema mišljenju nekih istraživača, nedovoljno jasna. Stoga je 2008. predložena nova definicija: „bol koja nastaje kao direktna posljedica lezije ili bolesti somatosenzornog sustava“ (23). Ta definicija ograničava kategoriju neuropatske boli na jasno definirani neurološki poremećaj. Identifikacija ozljede živca u podlozi prethodi dijagnozi vrste boli (neuropatska ili neneuropatska), pa bi prema toj definiciji, u pacijenata s neurološkom bolešću, svaka bol mogla biti proglašena neuropatskom, što oslikava potrebu deskripcije boli u bilo kojem algoritmu. U kliničkim istraživanjima upitnici ne samo da imaju poboljšanu karakterizaciju, nego također vode razvoju nove konceptualizacije sindroma neuropatske boli kao multidimenzionalnih entiteta. Promjena načina shvaćanja neuropatskih sindroma može imati za posljedicu drugačije osmišljavanje kliničkih istraživanja lijekova, ali i načina liječenja. Kao i svaki alat, i ovi upitnici nisu imuni od ograničenja. Probir i mjerenje neuropatskih simptoma različiti su procesi. Probir služi identificiranju oboljelih, osobito od nespecijalista, a mjerenje neuropatskih simptoma je korisno za vrednovanje učinaka liječenja i razlikovanja između različitih mehanizama boli, povezanih s različitim dimenzijama iskustva oboljelih sa sindromima neuropatske boli. Rezultati uvijek trebaju biti interpretirani u kontekstu šireg kliničkoga vrednovanja bolesnikovih simptoma i utjecaja na kvalitetu života. Osnovna je ideja da upitnici, kao jednostavno i lako primjenjivo sredstvo, pomognu kliničaru, osobito onom koji nije specijaliziran u liječenju boli, u prepoznavanju neuropatske boli. Sustavna upotreba upitnika, kao prve stepenice u dijagnostici, trebala bi pomoći u identifikaciji velikog postotka neprepoznatih neuropatskih sindroma. Da bi upitnici mogli biti široko upotrebljivi, moraju biti validirani. LANSS je upitnik probira koji se sastoji od dva dijela - intervju (simptomi) i dijela koji se odnosi na ispitivanje osjeta (znakovi). Jednostavna usporedba dviju skupina ispitanika pokazuje da subgrupa s neuropatskom boli upotrebljava specifične deskriptore, značajno više nego subgrupa bez neuropatske boli. Zanimljivo je da niti jedan od tih

deskriptora nije patognomoničan, čak niti specifičan za neuropatsku bol. Samo kombinacija nekih deskriptora može biti od dijagnostičke vrijednosti. Upitnici su validirani na uzorku pacijenata s boli u ekskluzivno ili predominantno jednoj regiji. Sposobnost upitnika da razlikuju neuropatsku od neneuropatske boli je vjerodostojna samo ako se primijeni na jednu specifičnu bolnu regiju. Upitnici probira ne bi se trebali primjenjivati u dijagnostici bolesnika s boli u više regija. Rezultati upitnika ne mogu potpuno zamijeniti kliničku prosudbu. Njihovi rezultati uvijek moraju biti interpretirani u kontekstu cjelovite procjene kliničkog statusa bolesnika. Upitnici su osmišljeni da identificiraju moguću neuropatsku bol, a ne da daju informacije o uzroku boli, za što je potrebno učiniti potpunu dijagnostičku obradu, uključujući laboratorij, slikovne metode i elektrofiziološko testiranje, u nekim slučajevima. Upitnici probira uključeni su u dijagnostičke kriterije u brojnim kliničkim istraživanjima (204, 205). Zbog jednostavnosti i dobre osjetljivosti i specifičnosti, jedna od glavnih mogućnosti primjene epidemiološka su istraživanja. Unatrag nekoliko godina provedene su dvije velike neovisne studije populacije s ciljem utvrđivanja prevalencije boli s neuropatskim karakteristikama, a korišteni su upitnici S-LANSS (206) i DN4 (52). Dobiveni su slični rezultati, uz upotrebu dva različita alata probira, što govori u prilog njihove pouzdanosti. Rezultati upućuju na zaključak da je veličina problema neuropatske boli u populaciji podcijenjena, ali zaključci moraju biti oprezno interpretirani (207, 208).

Kvantitativne osobine boli

U našem istraživanju sudjelovali su ispitanici s trajanjem bolesti od sedam do tri stotine mjeseci. Srednja dužina trajanja bolesti iznosi 46,52(±42,69) mjeseci. Napadaje boli, od jedan do tri puta u prethodnoj godini, imalo je 99% bolesnih ispitanika. Bol u trajanju dužem od 30 dana u protekloj godini imalo je 80% ispitanika. Polovica ispitanika imala je svakodnevnu bol u proteklih mjesec dana, trećina od dva do šest puta tjedno, a četvrtina nekoliko puta u proteklom mjesecu. Samo 2% ispitanika nije osjećalo bol u proteklih mjesec dana. Intenzitet boli je procijenjen upitnikom na temelju samoiskaza, vizualno analognom ljestvicom. Intenzitet boli u trenutku pregleda kretao se u rasponu od nula do deset, s medijanom 6,0. Intenzitet boli mjeren VAS-om u prethodnih mjesec dana bio je u rasponu od jedan do deset, s medijanom 7,0. Dokazana je statistički značajna korelacija između aktualne boli mjerene VAS-om i rezultata dobivenih mjerenjem pomoću BDI-II te SF-36 područja: *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, mentalno zdravlje, energija/vitalnost i*

tjelesna bol. Prosječni VAS u posljednjih mjesec dana u linearnoj je korelaciji samo s područjem *tjelesna bol*. Dužina trajanja bolesti (u mjesecima) ne korelira niti s jednim područjem kvalitete života.

Upotreba lijekova

Statistički je značajno više oboljelih koji uzimaju lijekove iz skupine nesteroidnih antireumatika (61%), antiepileptika (20%) i slabih opioida, predstavnik kojih je tramadol (34%). Tramadol uzimaju samostalno ili u fiksnoj kombinaciji s paracetamolom. Upotreba lijekova iz skupine jakih opioida, skupine ostalih analgetika i koanalgetika, tricikličkih antidepressiva, kortikosteroida i spazmolitika te drugih lijekova statistički se ne razlikuju između skupina. Navedene skupine lijekova ne koristi ni jedan ispitanik niti u jednoj skupini. Može se zaključiti da prevladavajući način liječenja nije u skladu sa suvremenim algoritmom liječenja neuropatske boli. Jedan od razloga je svakako administrativna nedostupnost lijekova u Hrvatskoj. Iako registrirani u Hrvatskoj, noviji antiepileptici nisu na pozitivnoj listi HZZO-a za tu indikaciju, a stav o odobravanju lijekova putem bolničkih povjerenstava za lijekove nije identičan u svim zdravstvenim ustanovama. Izbor lijeka značajno ovisi o spektru nuspojava. Noviji lijekovi većinom su specifičniji i s manje štetnih nuspojava. Neznatan broj oboljelih naveo je da koristi neke druge metode liječenja, poput akupunkture, „biofeedbecka“, i sl. Jedan je dio bolesnika i bez stalne terapije. Djeca i osobe starije životne dobi pokazuju specifične karakteristike u percepciji boli i odgovoru na liječenje. Dugo vremena postojalo je vjerovanje da mala djeca osjećaju zanemarivu bol, jer kod njih nije dovršena mijelinizacija živčanih puteva (209). Isto tako, postojalo je vjerovanje među istraživačima da je bol simptom normalnog starenja (210). Danas znamo da starenje nije sinonim za bol. Bol nije normalna posljedica starenja, dok god postoji patološki proces u podlozi (211, 212). Dozu analgetika određujemo prema starosti i tjelesnoj težini bolesnika, ali još uvijek ne uzimamo u obzir spol.

Još uvijek nije potpuno razjašnjeno je li multidimenzionalna priroda neuropatske boli povezana s etiologijom ili lokacijom lezije živčanog sustava, kao ni to je li različita etiologija združena sa specifičnom kombinacijom simptoma ili su kliničke manifestacije neuropatske boli jednake, bez obzira na uzrok nastanka. Simptomi vrlo vjerojatno reflektiraju patofiziološki mehanizam u podlozi. Ta informacija može biti značajna u terapijskom pristupu zasnovanom na patofiziološkom mehanizmu nastanka neuropatske boli. Identifikacija sub-sindroma koji korespondiraju s različitim kombinacijama simptoma koji su u vezi, ili nisu, s

etiologijom, može doprinijeti preispitivanju prevladavajućih terapijskih strategija. Na velikom uzorku bolesnika s različitim vrstama perifernih ili centralnih bolnih sindroma, ispitivana je moguća povezanost specifične kombinacije neuropatskih simptoma s etiologijom ili lokacijom neuroloških lezija (213), uz upotrebu upitnika Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). Rezultati dobiveni NPSI upitnikom pokazuju da je pet dimenzija neuropatske boli nazočno u podjednakim proporcijama u svim etiologijama, s nekoliko izuzetaka (trigeminalna neuralgija, avulzija pleksusa i postherpetička neuralgija). Rezultati pokazuju da ima više sličnosti nego razlika u različitim neuropatskim sindromima, potvrđujući jaku dosljednost neuropatske boli kao multidimenzionalnog kliničkog entiteta. Različite kombinacije simptoma reflektiraju specifične mehanizme, mogu biti i u jednoj specifičnoj etiologiji, ili jedna specifična kombinacija simptoma može biti u različitim neurološkim stanjima. Tradicionalna kategorizacija neuropatske boli temeljena na etiologiji još uvijek prevladava u kliničkim, eksperimentalnim i farmakološkim studijama te su potrebna daljnja istraživanja. Farmakološke studije neuropatsku bol ocjenjuju kao globalan i uniformni simptom. Taj empirijski pristup mogući je glavni uzrok terapijskog neuspjeha u tih bolesnika. Iako je postignut značajan napredak u identifikaciji patofizioloških mehanizama u podlozi akutne i kronične boli, ta znanja nisu dovela do razvoja efikasnijih, sigurnijih i podnošljivijih analgetika. Za većinu stanja koja uzrokuju kroničnu bol, opioidni i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi najčešće su preporučena terapija (214). S druge strane, potencijal za zlouporabu opioida je prepoznat, a upotreba nesteroidnih antiinflamatornih analgetika ograničena zbog gastrointestinalnih, renalnih i kardiovaskularnih nuspojava (215, 216). Budući da se na svaki od uključenih neurotransmitera može farmakološki utjecati u smislu potenciranja njegovog fiziološkog učinka, to čini teorijsku osnovu za terapiju neuropatske, ali i nociceptivne boli. Za potenciranje antinocicepcijske uloge serotonina i noradrenalina kod liječenja neuropatske boli najviše se primjenjuju triciklički antidepresivi, npr., amitriptilin, koji istovremeno pojačava djelovanje obaju navedenih neurotransmitera. Neki noviji antidepresivi imaju manju učinkovitost u liječenju neuropatske boli (SSRI), dok se drugi (SSNRI), prema nekim preporukama, smatraju često i lijekovima prvoga izbora (217). Osim na modulaciju ulaza informacija o boli na razini leđne moždine, antidepresivi su važni kod liječenja kronične boli i zbog vrlo česte istodobne depresije. Na dvojni način djeluje i tramadol koji, osim djelovanja na serotonin i noradrenergički sustav, ima i opioidno djelovanje.

Duševno zdravlje

Bol je pratitelj velikog broja bolesti pa je tako i mogućnost komorbiditeta i multimorbiditeta velika. Afektivni poremećaji, kao što su depresija i anksioznost, često su povezani s boli, što može pojačati ili umanjiti percepciju boli te tako značajno utjecati na dijagnozu i liječenje. Zbog toga je važno provesti detaljnu dijagnostičku i terapijsku evaluaciju. Emocionalni poremećaji mogu doprinosti nastanku kronične boli, a mogu i izazvati egzacerbaciju već postojećeg fizičkog poremećaja.

Raspon rezultata dobivenih BDI-II upitnikom kretao se između 0 i 17 u skupini zdravih, s medijanom 2,0 te 0 i 41 u skupini bolesnih, s medijanom 18,5. Prema kriterijima hrvatske verzije BDI-II inventara, osobe koje su postigle od 0 do 11 bodova nisu depresivne i svrstava ih se u kategoriju „minimalne depresije“. U skupini zdravih ispitanika takvih je više od 70%. Nešto manje od 30% zdravih ispitanika, na temelju postignutog rezultata, svrstano je u skupinu „blage depresije“. Njihov je rezultat bio između 12 i 19 bodova. Istovremeno, 28% ispitanika s OFP ima minimalnu, 27% blagu, 27% umjerenu te 18% tešku depresiju. Može se zaključiti da gotovo dvostruko više zdravih ispitanika nije depresivno. U obje skupine podjednak je postotak ispitanika koji zadovoljavaju kriterije blage depresije, a u skupinama umjerene i teške nalazimo samo ispitanike s OFP. Rezultati skupine bolesnih ispitanika dobiveni BDI-II upitnikom, u linearnoj su statistički značajnoj korelaciji sa svim područjima kvalitete života, osim *fizičkoga funkcioniranja* i *promjene zdravlja*. Najveći postotak nezadovoljnih nalazimo u skupini blage i teške depresije. Samo polovica ispitanika s OFP, raspodijeljenih u sva četiri stupnja depresije, procjenjuje zadovoljavajućom kvalitetu života povezanu s područjem *fizičko funkcioniranje*. Nasuprot tome, svi ispitanici skupine zdravih, raspodijeljeni u dva stupnja, minimalne i blage depresije, kvalitetu života procjenjuju zadovoljavajućom.

Danas znamo da upalni mehanizmi doprinose komorbiditetu kao što su depresija, anksioznost i zlouporaba opijata. Nije potpuno razjašnjen mehanizam između ozljede živca i aktivacije glija stanica, odnosno ekspresije citokina u područjima mozga povezanim s depresijom, anksioznim poremećajem i zlouporabom opijata. Taj je utjecaj posredovan serotoninom i dopaminom, ali i neuroendokrinim sustavom. Dokazana je povećana prevalencija drugih upalnih bolesti u osoba s velikim depresivnim poremećajem (218), što navodi na zaključak da takva maladaptivna verzija urednog imunološkog odgovora predstavlja glavni čimbenik

rizika. Kronična bol sadrži raznolikost paralelne obrade između somatosenzornih, limbičkog i talamokortikalnih krugova, koji su odgovorni za senzorno-diskriminatorne, afektivno-motivacijske i kognitivno-evaluativne aspekte boli. Neuroplastične promjene u strukturama kao što su hipotalamus, amigdala i hipokampus, koji su uključeni u afektivna stanja i kognitivnu funkciju, mogu perzistirati i u odsutnosti kontinuiranog nociceptivnog podražaja (219). Brojna stanja mogu uzrokovati bol. Različita stanja koegzistiraju istovremeno, nevezano s činjenicom dijele li, ili ne dijele, istu ili sličnu etiologiju. U kliničkoj praksi, depresija ili kombinacija depresije i anksioznosti, najčešće su komplikacije stanja koja uključuju kroničnu bol. Emocionalne smetnje mogu pojačati osjećaj kronične boli, ali uglavnom u slučaju već od ranije postojećeg fizičkog poremećaja. Problem razlikovanja značajne kronične boli od njezinih emocionalnih efekata može se javiti u svih tipova boli, ali je to najveći problem u stanjima u kojima je teško definirati organski uzrok, kao što su muskuloskeletalna bol ili neke vrste glavobolja, pa i neke vrste orofacijalne boli (220). Dobar terapijski odgovor na amitriptilin protumačen je kao rezultat poboljšanja bolesnikove psihičke bolesti (221). Nekoliko drugih studija pokazalo je da u stanjima kronične boli, uključujući i bol u području lica, terapijski odgovor na antidepresive nije ovisan o njihovom antidepresivnom djelovanju (222, 223). Komorbiditetne psihološke promjene su sekundarne i eksperti se danas slažu da amitriptilin i neki drugi triciklički antidepresivi (ali ne svi) imaju neovisno analgetsko djelovanje. Bradley je pokazao da u depresivnih bolesnika, čija je bol prethodila depresiji, ona perzistira i nakon liječenja antidepresivima. U slučajevima kad se bol pojavila zajedno s depresijom, zabilježen je dobar terapijski odgovor na liječenje antidepresivima (224). Ponekad iznenadno nastala bol može biti proglašena „psihogenom“, ali su dokazi da bi prolongirana „psihogena“ bol perzistirala zbog isključivo psiholoških faktora - nedostatni. Prolongirana „psihogena“ bol u biološkom je smislu kontraproduktivna i manje je vjerojatno da perzistirajuća periferna bol ima psihološko nego fizičko podrijetlo. U literaturi 19. i 20. stoljeća navode se brojni primjeri različitih psihološki uzrokovanih stanja, kao i opisi hipohondrijaze. Iako shvaćeni kao izraz hipohondrije, kasnije su se pokazali kao fizički uzrokovani, ali modificirani bolesnikovim raspoloženjem, augmentirani anksioznošću ili zabrinutošću. Neki su ljudi više zabrinuti od drugih i zbog banalnih simptoma. Depresija može uzrokovati hipohondrijazu, a liječenje depresije može značajno poboljšati stanje. Između tridesetih i pedesetih godina 20. stoljeća publicirano je tridesetak radova psihoanalitičara, prikaza slučajeva bolesnika s kroničnom boli, koji su liječeni psihoterapijom, a bol je okarakterizirana kao stanje uma (225, 25). Pedesetih godina dvadesetog stoljeća publicirano je više radova o facijalnoj boli, temporomandibularnom poremećaju i kroničnoj

boli općenito, uzrok koje je, smatralo se, bio nezadovoljavajući život ispitanika, loši međuljudski odnosi, generalno nezadovoljstvo, loši bračni odnosi, rastave, nezanimljivi poslovi, nezadovoljna djeca,...(226-228). Kasniji radovi drugih istraživača opovrgavaju takve zaključke (229, 230), a nije dokazan niti pozitivan utjecaj dugotrajne psihoterapije ili psihoanalize na kroničnu facijalnu bol, ili je taj utjecaj bio anegdotalan (231). Radovi Marbacha i Raphaela podupiru zaključke da su psihološki fenomeni koji se javljaju kod nekih bolesnika s kroničnom boli, prije komplikacije nego primarni uzročni čimbenici (232). Istovremeno postojanje dviju ili više akutnih ili kroničnih bolesti i/ili stanja u iste osobe, pri čemu jedna nije nužno značajnija od druge (233), multimorbiditet, vrlo je čest, a učestalost se povećava u skladu s progresivnim starenjem populacije. Procjenjuje se da su multimorbiditet i/ili komorbiditet nazočni u 55% do 98% starijih osoba. U najvećem broju slučajeva, različite vrste boli dio su kliničke slike jedne ili više spomenutih bolesti (234). S produženjem očekivanog trajanja života i porastom prevalencije kroničnih bolesti i komorbidnih kroničnih stanja, kronična bol i povezana kronična stanja potencijalni su uzroci lošeg zdravlja populacije, smanjene kvalitete života i oštećenog funkcionalnog statusa. Multimorbiditet sam po sebi ima velik utjecaj na zdravstveni ishod i potrebu za korištenjem zdravstvene zaštite (235). Komorbiditet se odnosi na istodobno postojanje bolesti u iste osobe, od kojih je jedna tzv. „index condition“ (npr., bol), a druga predstavlja komorbiditet (236). U slučaju komorbiditeta koji uključuje stanja koja nisu primarno bolna, postoji mogućnost interakcije simptoma, što može imati implikacije na dijagnostiku i terapiju. Kombinacija specifičnih stanja može imati učinak na ishod veći od onog koji očekujemo u slučaju kada dvije (ili više) bolesti egzistiraju u isto vrijeme (237). Nazočnost multisistemskih ili multiorganskih simptoma u istog pacijenta značajno komplicira dijagnostičku evaluaciju i ograničava izbor i djelotvornost terapije. Većina životinjskih modela osmišljena je za proučavanje pojedinih patofizioloških stanja i tek je nekoliko dostupno za proučavanje komorbiditetnih poremećaja (238). Definicija boli prema IASP-u obuhvaća bolove organskog podrijetla, ali jednako tako i one psihološkog uzroka. Jedna od prvih definicija navodi da je bol kompleksno subjektivno neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo, povezano s aktualnim stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva određene lokalizacije (26). Organske značajke predstavljaju polazište i model, ali etiologija i dalje ostaje otvorena.

Bol se definira nociceptivnom kada je uzrokovana štetnim podražajem, upalom kada nastaje zbog oštećenja tkiva i/ili aktivacije imunih stanica, a neuropatskom kada je posljedica oštećenja živčanog sustava. Osim tih osnovnih vrsta boli, postoje bolni sindromi koji nisu uzrokovani vanjskim štetnim podražajem, upalom ili oštećenjem živčanog sustava, a

manifestiraju se preosjetljivošću na bol. Njihova etiologija danas još nije potpuno objašnjena, reflektiraju perifernu patologiju, ali i primarnu disfunkciju živčanog sustava. U tu skupinu spadaju fibromijalgija, tenzijska glavobolja, temporomandibularni poremećaj i sindrom iritabilnog crijeva. Ako je povećana senzitivnost središnjega živčanog sustava ili povećana sklonost za razvoj centralne senzitivacije zajednička značajka tih sindroma, bilo bi za očekivati povećanu sklonost komorbiditetu različitih bolesnih stanja ili multimorbiditetu. Isto je tako moguće da je povećani kapacitet za izazivanje ili održavanje centralne senzitivacije primarni defekt u tim sindromima. U studiji koja je provedena na 4000 blizanaca, a ispitala je komorbiditet kroničnog umora, križbolje, sindroma iritabilnog crijeva, kronične tenzijske glavobolje, temporomandibularnog poremećaja, depresije, paničnih napadaja i posttraumatskog stresnog poremećaja utvrđena je povećana učestalost zajedničkog pojavljivanja te je zaključak bio da spomenuta stanja dijele zajedničke etiološke čimbenike (239). Velika epidemiološka studija na 44000 ispitanika, uključujući i blizance, ispitala je komorbiditet kronične boli i kroničnog umora, bolova u zglobovima, depresije i sindroma iritabilnog crijeva, uz zaključak da povezanost rasprostranjene kronične boli i spomenutog komorbiditeta može uključivati genetske faktore (240). Još je jedna studija, provedena na 2299 ispitanika, potvrdila povećanu učestalost zajedničkog pojavljivanja kronične rasprostranjene boli, kronične orofacijalne boli, sindroma iritabilnog crijeva i sindroma kroničnog umora (241).

Neke manje studije dokazale su komorbiditet između fibromijalgije i sljedećih poremećaja: migrene u žena, ali ne i u muškaraca (242), primarne glavobolje (243), sindroma kronične boli (244), sistemskog lupusa eritematodesa (245), sindroma iritabilnog crijeva (246), reumatoidnog artritisa (247), premenstrualnog sindroma (248), kronične urtikarije (249) i cervikalnog miofascijalnog bolnog sindroma (250). Komorbiditet je dokazan i za bol u leđima i temporomandibularni poremećaj (251), migrenu i temporomandibularni poremećaj (252), sindrom iritabilnog crijeva i funkcionalnu dispepsiju, fibromijalgiju i kroničnu zdjeličnu bol (253), migrenu i sindrom iritabilnog crijeva, kronični umor i fibromijalgiju (254). Rezultati tih epidemioloških istraživanja upućuju na mogućnost zajedničkog mehanizma u podlozi različitih poremećaja te na mogućnost hereditarne komponente. Socijalni, psihološki i biološki uzroci doprinose nastanku kronične boli i nebolnih komorbiditeta. Tijekom života povećava se učestalost kroničnih bolesti. Mnogo je čimbenika u interakciji koji utječu na iskustvo boli osoba s multimorbiditetom. Studija istraživanja poprečnog presjeka (cross sectional studija) mjeri bol, nebolni komorbiditet i druge čimbenike od interesa (npr., funkcionalni status) u jedinici vremena jednokratno, ali može identificirati jaku ili pojačanu

poveznicu između kronične boli i kroničnih nebolnih stanja. Komorbiditet zapažen u našem istraživanju, a koji se uglavnom odnosi na hipertenziju, dislipidemiju, dijabetes i blaže oblike kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), podjednako je zastupljen u obje skupine ispitanika (31,9 % nasuprot 30%) . Postojanje hipertenzije ili dijabetesa može umanjiti percepciju boli u brojnim specifičnim stanjima koja u kliničkoj slici sadrže bol (npr., infarkt miokarda), odgađajući identifikaciju i pravovremenu terapiju. U nekim slučajevima, zbog komorbiditeta, neki lijekovi ili terapijski postupci mogu biti kontraindicirani (npr., kardiovaskularna bolest i migrena) .

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije „Zdravlje je stanje potpunog tjelesnog, duševnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i iznemoglosti“ (255). Težina osobnoga tereta bolesti ne može se potpuno opisati samo uobičajenim brojčanim iznosima egzaktnih parametara. “Kvaliteta života povezana sa zdravljem” termin je koji nadilazi važnost izravnih manifestacija bolesti, a uzima u obzir i razne posljedice koje bolest i liječenje imaju na svakodnevni život i životna zadovoljstva. Preduvjeti za zdravlje, istaknuti u Ottawskoj povelji o unapređenju zdravlja jesu mir, krov nad glavom, obrazovanje, hrana, prihod, stabilan ekosistem, održivi resursi, socijalna pravda i pravičnost u zdravlju (256). I zdravlje i bolest multidimenzionalne su pojave, a jednu od obuhvatnijih dimenzija čini kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Jedan od najčešće upotrebljivanih upitnika za mjerenje kvalitete života je Upitnik zdravstvenog statusa SF-36. Naše istraživanje pokazalo je da usporedba kategorija koje mjeri SF-36, a koje se mogu podijeliti u one koje opisuju ili čine tjelesnu komponentu zdravlja: *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje fizičke uloge, tjelesni bolovi* i *cjelokupno zdravlje* te one koje opisuju mentalnu komponentu zdravlja: *vitalnost, socijalno funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, mentalno zdravlje* te kategoriju *promjena zdravlja* ukazuje da se svaka od tih kategorija statistički signifikantno razlikuje između bolesnih i zdravih, analizirano Mann-Whitneyjevim U testom. U svim kategorijama, osim jedne (*energija/vitalnost*), zdrava kontrola ima viši indeks u odnosu na skupinu s OF boli. Ispitanici iz kontrolne skupine postižu rezultat jednak ili veći od 60% SM u šest od devet kategorija, dok skupina oboljelih ne prelazi granicu od 60 niti u jednoj kategoriji. Ispitanici kontrolne skupine procijenili su nezadovoljavajućom kvalitetu života u vezi s područjima *mentalno zdravlje, vitalnost i opće zdravlje*. Ispitanici Velike hrvatske ankete (257) nezadovoljavajućom su ocijenili kvalitetu života vezanu uz područja *vitalnost, opće zdravlje i*

promjena zdravlja. Može se zaključiti da kronična neuropatska neodontogena OFP negativno utječe na kvalitetu života povezanu sa svim područjima koje mjeri SF-36 upitnik.

Ne postoji jednoznačna i potpuno točna definicija vitalnosti. Pojam vitalnosti odnosi se na nazočnost energije, entuzijazma i, općenito, "životnosti" te nedostatka umora i iscrpljenosti. "Energija" je ključna osobina vitalnosti (258). Međutim, ta energija nije dovoljno dobro definirana u literaturi. Na primjer, Selye je predložio objašnjenje da pojedinci posjeduju ograničen rezervoar "adaptacijske energije", koja se potroši kad se pojedinac suoči s okolišnim stresorima i bolešću (259). On razlikuje kalorijsku energiju i adaptacijsku energiju, međutim, priroda adaptacijske energije uglavnom je nepoznata. U nedostatku jasnih mjera ove hipotetske "energije," novije konceptualizacije vitalnost tumače kao stanje raspoloženja ili subjektivno stanje. U uporabi je nekoliko upitnika koji mjere vitalnost, a jedan od najčešćih je upravo subskala *vitalnost/energija*, dio SF-36 upitnika (260). Upitnici ne prave razliku između fizičkih i psihičkih oblika vitalnosti/energije. Dakle, potvrdu "iscrpljenosti" mogu predstavljati osjećaj fizičkog napora u kontekstu slabe fizičke spremnosti ili psihološki zahtjevi ili stresori u kontekstu lošeg suočavanja s njima (261). S obzirom na posljedice lošeg fizičkog zdravlja na fizičku kondiciju i fizičku iscrpljenost, razlikovanje tih alternativnih oblika vitalnosti/energije može postati posebno važno u istraživanjima zdravlja. Većina studija o vitalnosti i zdravlju su presječne (cross-sectional). Vjerojatno je da loše fizičko zdravlje smanjuje vitalnost i energiju. Ako se vitalnost i energija uzmu kao varijable prediktivne korisnosti, potrebno je provesti longitudinalne studije u kojima vitalnost i energija mogu poslužiti za predviđanje zdravstvenih ishoda. Građani Hrvatske koji su sudjelovali u velikoj hrvatskoj anketi koja je provedena u „vremenu tranzicije“ od 1997. do 1999. godine, vrednovali su kvalitetu života u vezi s područjem vitalnost/energija s 51,85% SM. Zdravi ispitanici u našem istraživanju, koje je provedeno od 2011. do 2013. godine, vrednovali su kvalitetu života s 31,64% SM, a ispitanici s OFP s 38,50 % SM. Dakle, sve tri skupine osjećaj vitalnosti i/ili energije ocjenjuju nezadovoljavajućim, a tako i kvalitetu života u vezi s tim područjem. Mogli bismo zaključiti da ispitanicima nedostaje adaptacijske energije, jednima u suočavanju s bolešću, a drugima s izazovima svakodnevnog življenja; borbi s nedovoljnim prihodima, nezaposlenošću, nepravdom, sjedilačkim načinom života, lošom prehranom, i slično.

Korelacija područja kvalitete života s ostalim parametrima

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitana je međuovisnost SF-36 područja kao područja kvalitete života s nekoliko ključnih parametara svojstvenih OFP skupini, a to su BDI-II, LANSS, trenutni VAS, prosječni VAS u posljednjih mjesec dana, trajanje orofacijalne boli i dob. Rezultati pokazuju statistički značajnu korelaciju stupnja depresije izražene vrijednošću BDI-II s područjima *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, socijalno funkcioniranje, mentalno zdravlje, energija/vitalnost, bol i opća percepcija zdravlja*. Nije dokazana statistički značajna korelacija BDI-II rezultata s područjima *ispunjavanje fizičke uloge i promjena zdravlja*. LANSS ne korelira niti s jednim od SF-36 područja, predstavljajući neovisan parametar ili svojstvo skupine bolesnika. Prosječna jačina boli u trenutku ispitivanja mjerena VAS-om u statistički je značajnoj korelaciji s BDI-II, SF-36 područjima *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, mentalno zdravlje, energija/vitalnost i tjelesna bol*. Prosječna jačina boli mjerena VAS-om u mjesecu koji je prethodio istraživanju korelira samo s područjem *tjelesna bol*. Dužina trajanja bolesti izražena u mjesecima (od početka bolesti do trenutka istraživanja) također se pokazuje kao neovisni parametar te ne korelira statistički signifikantno niti s jednim od SF-36 područja, niti s BDI-II. Dob oboljelih u korelaciji je s područjima *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje fizičke uloge, tjelesna bol i opća percepcija zdravlja*.

Upitnici - mogućnosti i ograničenja

Upitnici probira pokazuju da neuropatski bolni sindromi imaju dosljednu kvalitetu na svim jezicima i u svim kulturama. Imaju svoj doprinos u identifikaciji i demistifikaciji neuropatske boli. Mogu biti upotrijebljeni kao prva stepenica u dijagnostici za identifikaciju neuropatske boli, ali njihovi rezultati moraju biti kombinirani s rezultatima kliničkog pregleda i drugih dijagnostičkih metoda, sa željom da se otkrije etiologija neuropatske boli. Studije koje su koristile upitnike pokazale su da je neuropatska bol multidimenzionalni entitet, ali da različiti osjetilni profili nisu vezani s etiologijom. Farmakološki, elektrofiziološki i podaci slikovnih pretraga nastoje potvrditi da su komponente neuropatske boli povezane s patofiziološkim mehanizmima. Upitnici specifično razvijeni za procjenu efekata liječenja mogu biti od pomoći u identifikaciji specifičnih profila respondera u kliničkim istraživanjima novih molekula. Orofacijalna bol može potjecati iz različitih tkiva - moždanih ovojnica, korneje, pulpe zuba, oralne ili nazalne mukoze i temporomandibularnog zgloba, pa su u njezinu

podlogu uključeni i različiti patofiziološki mehanizmi u usporedbi sa spinalnim nociceptivnim sustavom. Zbog svega navedenog, ispravna dijagnoza i učinkovito liječenje predstavljaju značajan zdravstveni problem. U posljednjih nekoliko desetljeća povećao se broj studija o fiziologiji trigeminalne boli, trigeminalnim upalnim bolestima, neuropatskim poremećajima, kroničnoj trigeminalnoj miofascijalnoj i zglobnoj boli te o drugim orofacijalnim poremećajima (262). Od budućih temeljnih i kliničkih istraživanja bolesnih stanja akutne i kronične orofacijalne boli očekuje se da uzmu u obzir jedinstvene značajke tog specifičnog sustava boli i razviju uspješnije načine liječenja oboljelih. Glavnu prepreku u poboljšanju brige za oboljele i translacijskih istraživanja predstavlja nedostatak validiranih dijagnostičkih kriterija. Iako su učinjeni napori u klasifikaciji bolesnika s temporomandibularnim poremećajem (263), osoba s glavoboljom (264) i orofacijalnom boli (265), klinička istraživanja ukazuju da su sve tri spomenute metode nedostatne za sveobuhvatnu dijagnozu orofacijalne boli (266,267). Buduća istraživanja trebala bi utvrditi sveobuhvatnu, osjetljivu i specifičnu dijagnostičku klasifikacijsku shemu za sve vrste orofacijalne boli. Sastavni dio trebali bi biti i pokazatelji kvalitete života, što bi pružilo dodatne podatke o kliničkom ishodu. (268).

6. ZAKLJUČCI

Leedski upitnik za ispitivanje simptoma i znakova neuropatske boli djelotvorno je identificirao bolesnike s boli primarno neuropatskog podrijetla i pomogao da se ispitanici grupiraju u dvije skupine. Snaga je upitnika u jednostavnosti njegove primjene, a njegovo relativno ograničenje može biti što je on više sredstvo probira, a ne alat za postavljanje dijagnoze. Klinički pregled i dalje predstavlja zlatni standard u postavljanju dijagnoze.

Beckovim inventarom depresije II ispitanici su grupirani u četiri skupine: bez simptoma depresije, sa simptomima blage, umjerene i teške depresije. Više od 70% ispitanika kontrolne skupine, za razliku od 28% bolesnih ispitanika prema kriterijima BDI-II, nisu depresivni. Podjednaki je postotak ispitanika iz obje skupine blago depresivan. Samo bolesne ispitanike nalazimo u skupini umjereno i teško depresivnih.

Usporedba kategorija koje mjeri SF-36 ukazuje da se svaka od tih kategorija statistički značajno razlikuje između bolesnih i zdravih, analizirano Mann-Whitneyevim U testom. U svim kategorijama, osim u jednoj (*energija/vitalnost*), zdrava kontrolna skupina ima viši indeks, u odnosu na skupinu s OF boli. Ispitanici iz kontrolne skupine prelaze ukupan rezultat od 60% SM u šest od devet kategorija, dok skupina oboljelih ne prelazi granicu od 60% SM niti u jednoj kategoriji.

Spearmanovim koeficijentom korelacije dokazana je statistički značajna međuovisnost depresije izražene vrijednošću BDI-II s područjima *fizičko funkcioniranje, ispunjavanje emocionalne uloge, socijalno funkcioniranje, mentalno zdravlje, energija/vitalnost, bol i opća percepcija zdravlja*. Nije dokazana statistički značajna korelacija BDI-II rezultata s područjima *ispunjavanje fizičke uloge i promjena zdravlja*.

Kronična neuropatska neodontogena orofacijalna bol različite etiologije značajno utječe na sve aspekte kvalitete života, mjerene SF-36 upitnikom u skupini bolesnih. Taj se utjecaj očituje u ograničenju fizičkoga funkcioniranja zbog intenziteta boli, zbog utjecaja na mentalno zdravlje, jer se razvija komorbiditet depresije te zbog utjecaja na nastanak oštećenja u socijalnom funkcioniranju.

7. LITERATURA

1. <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/Advocacy/DeclarationofMontr233al/default.htm> (datum pristupa 4. 6.2013.)
2. Sirois DA. Orofacial Neuralgias and Neuropathic Pain. In: Silvermann S, Eversole LR, Truelove EL, editors: *Essentials of Oral Medicine*, Hamilton, London: BC Decker Inc; 2002. p. 339-347.
3. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:723-44.
4. <http://www.efic.org/index.asp?sub=B47GFCF5J4H43I> (datum pristupa 22.3.2013.)
5. <http://www.schweitzerfellowship.org/features/about/phil/phil.aspx?id=30> (datum pristupa 4. 6. 2013.)
6. Türe H, Türe U, Göğüş FY, Valavanis A, Yaşargil MG. The art of alleviating pain in greek mythology. *Neurosurgery*. 2005;56:178-85.
7. Prpić- Mehičić G, Valentić Peruzović M. Dijagnostika boli odontogenog i neodontogenog podrijetla. U: Valentić Peruzović M, Jerolimov V, urednici: *Temporomandibularni poremećaji*. Zagreb: Stomatološki fakultet i Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2007. p. 25-39.
8. American Academy of Orofacial Pain. In: *Orofacial Pain: Guidelines for Assesment, Diagnosis, and Management*, 4th ed. de Leeuw R, editor. Chicago: Quintessence Publishing; 2008.
9. Sessle BJ. Why Are the Diagnosis and Management of Orofacial Pain So Challenging? *JCDA* www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-4/275.pdf
10. Brattberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. *Pain* 1989;37:215-222.

11. LeResche L, Drangsholt M. Epidemiology of orofacial pain: prevalence, incidence and risk factors. In: Sessle BJ, Lavigne GJ, Lund JP, Dubner R, editors. Orofacial pain: from basic science to clinical management. 2nd ed. Chicago: Quintessence; 2008. p. 13–18.
12. Renner Sitar K, Čelebić A, Mehulić K, Petričević N. Factors Related to Oral Health Related Quality of Life in TMD Patients. *Coll. Antropol.* 2013;37(2): 407–413.
13. Petričević N, Renner-Sitar K. Kvaliteta života ovisna o oralnom zdravlju kod pacijenata s novim potpunim protezama. [Acta stomatologica Croatica](#). 2009; 43(4): 279-289.
14. Vojvodić D, Žabarović D, Čelebić A. Kvaliteta života vezana uz oralno zdravlje u pacijenata s donjom potpunom protezom sidrenom mini implantatima: kliničko praćenje tijekom 5 godina. [Acta stomatologica Croatica](#). 2011;45(4):314
15. Batinjan G, Rupić I, Filipović Zore I, Gabrić Pandurić D. Procjena učinkovitosti diodnog lasera na kvalitetu života nakon kirurškog uklanjanja trećih donjih molara. *Acta stomatologica Croatica*. 2013; 47(3):282
16. Matijević M, Užarević Z, Ivanišević Z, Leović D, Macan D. Kvaliteta života nakon kirurškog odstranjenja donjeg umnjaka. *Acta stomatologica Croatica*. 2013; 47(3):277
17. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988;32:173-183.
18. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc* 1993;124:115-121.
19. Charlton T. Lewis, Charles Short, A Latin Dictionary, <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus%3Atext%3A1999.04.0059%3Aentry%3Dpoena> (datum pristupa 4. 6. 2013.)
20. Henry George Liddell, Robert Scott, A Greek-English Lexicon, <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus%3Atext%3A1999.04.0057%3Aentry%3Dpoinh%2F> (datum pristupa 4. 6. 2013.)

21. Online Etymology Dictionary, <http://www.etymonline.com/index.php?term=pain> (datum pristupa 4. 6. 2013.)
22. International Association for Study of Pain. IASP pain terminology [Internet]. Seattle, WA: International Association for the Study of Pain; 2007 [datum pristupa 13.03.2013.]. Dostupno na: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Neuropathicpain>
23. Traede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
24. Pezerović Dž, Gamulin S. Receptori za bol i uzroci boli. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*, 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2005, str. 431 - 6.
25. Bonica JJ.(ed) *The Management of Pain*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1953.
26. Merskey H, Bogduk N. editors. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
27. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci*. 2002;5:1062-7.
28. Marchand S. *The Phenomenon of Pain*. Seattle: IASP Press; 2012.
29. Beydoun A, Backonja MM. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom manage*. 2003;25:S18-30.
30. Marchand S. Thalamic stimulation: placebo component in the clinical efficacy. *Pain*. 2004;109:523-4.
31. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140:441-51.
32. Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology*. 2001;95:241-9.

33. Patt RB. Classification of cancer pain and cancer pain syndromes. In: Patt RB, editor. Cancer pain. Philadelphia: J. B. Lippincott company; 1993, p. 3 - 22.
34. Turk DC, Okifuji A. Psychological aspects of pain. In: Werfield CA, Bajwa ZH, editors. Principles and practice of pain medicine, 2nd. ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 139-47.
35. Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkühler J. Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain*. 2009;145: 204-210.
36. Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*. 2009;89(2):707-58. doi: 10.1152/physrev.00025.2008.
37. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355-474.
38. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25: 613-617.
39. Ji RR, Gereau RW, Malcangio M. et al. MAP kinase and pain. *Brain Research Reviews*. 2009;60(1):135 – 48.
40. Portenoy RK and Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695 -1700.
41. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010; 120 (11): 3742 - 4.
42. Sann H, Pierau F-K. Efferent function of C-fiber in nociception. *Z Rheumatol*. 1998;57(2):8-15.
43. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. <http://www.accessmedicine.com>
44. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *PNAS*. 1999;96(14):7723-30.
45. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999;57:1-164.

46. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-99.
47. Ren K, Dubner R. *Nature Medicine*. 2010; 16: 1267–1276. doi:10.1038/nm.2234
48. Vanegas H, Schaible H-G. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev*. 2004;46:295-309.
49. Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:623-8.
50. Harden RN. Chronic neuropathic pain: mechanisms, diagnosis and treatment. *The Neurologist*. 2005;11(2):111-22.
51. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin. J. Pain*. 2007;23(2): 143–149.
52. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3): 380–387.
53. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu. Rev. Neurosci*. 2009;32:1-32.
54. Leone C, Biasiotta A, La Cesa S, Di Stefano G, Cruccu G, Truini A. *Future Neurology*. 2011;6(4):497-509.
55. Brooks J, Tracey I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*. 2005;207:19-23.
56. Petersen-Felix S, Curatolo M. Neuroplasticity - an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:273-8.
57. Matzner O, Devor M. Hiperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage sensitive Na⁺ channels. *J. Neurophysiol*. 1994;72:349-59.

58. Zimmermann M. Pathophysiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:23-37.
59. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain - clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol.* 2005;2(2):95-106.
60. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain.* 2002;6A:61-68.
61. Terman WG, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. U: Loeser JD, urednik. *Bonica's management of pain.* Philadelphia: Lippincot Williams-Wilkins; 2001. str. 73-142.
62. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on NMDA receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.* 1991;44:293-299.
63. Jones TL, Sorkin LS. Basic neurochemistry of central sensitization. *Semin Pain Med.* 2003;1(3):184-92.
64. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis.* 2001;8:1-10.
65. Watkins LR i sur. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci.* 2001;24:450-5.
66. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003;26:696-705.
67. Inoue K, Tsuda M, Koizumi S. ATP- and adenosine-mediated signaling in the central nervous system: chronic pain and microglia: involvement of the ATP receptor P2X4. *J Pharmacol Sci.* 2004;94:112-114.

68. He Z, Rask-Madsen C, King GL. Pathogenesis of diabetic microvascular complications. U: Defronzo RA, Ferannini E, Keen H, Zimmet P. editors. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3th ed. Chichester: Wiley. 2004;1135- 1159.
69. Holtman J, Wala E. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. *Anesthesiology*. 2007;106:563-571.
70. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009;146(1–2):34–40.
71. Cruccu G, Truini A. Sensory profiles: a new strategy for selecting patients in treatment trials for neuropathic pain. *Pain*. 2009;146(1–2): 5–6.
72. Attal N, Cruccu G, Baron R *et al*. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol*. 2010;17(9): 1113–E88.
73. Cummins TR, Aglieco F, Renganathan M, Herzog RI, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons. *J. Neurosci*. 2001;21(16): 5952–5961.
74. Mattscheck D, Law AS, Nixdorf DR. Diagnosis of non-odontogenic toothache. In: Hargreaves KM, Cohen S, editors. *Cohen's pathways of the pulp*. 10th. Edition. St. Louis, MO: Mosby. 2011; pp. 49–70.
75. Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology*. 2005;65:S66.
76. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808. International Headache Society 2013. DOI: 10.1177/0333102413485658

77. Matwychuk MJ. Diagnostic Challenges of Neuropathic Tooth Pain. *J Can Dent Assoc* 2004; 70(8):542–6.
78. Katusic S, Williams DB, Beard CM, et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991; 10:276.
79. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000; 123:(4):665.
80. Rozen, TD, Capobianco, DJ, Dalessio, DJ. Cranial neuralgias and atypical facial pain. In: Silberstein, SD, Lipton, RB, Dalessio, DJ. Editors. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford University Press. 2001: p.509.
81. Childs AM, Meaney JF, Ferrie CD, Holland PC. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports. *Arch Dis Child*. 2000; 82:311.
82. Fleetwood IG, Innes AM, Hansen SR, Steinberg GK. Familial trigeminal neuralgia. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2001; 95:513.
83. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001;124:2347.
84. Bowsher D. Trigeminal neuralgia: an anatomically oriented review. *Clin Anat*. 1997; 10:409.
85. Hamlyn PJ. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 2. Neurovascular compression of the trigeminal nerve in cadaveric controls and patients with trigeminal neuralgia: quantification and influence of method. *Clin Anat*. 1997; 10:380.
86. Cheng TM, Cascino TL, Onofrio BM. Comprehensive study of diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia secondary to tumors. *Neurology*. 1993; 43:2298.

87. Linskey ME, Jho HD, Jannetta PJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar compression. *J Neurosurg.* 1994; 81:1.
88. Ildan F, Göçer AI, Bağdatoğlu H, et al. Isolated trigeminal neuralgia secondary to distal anterior inferior cerebellar artery aneurysm. *Neurosurg Rev.* 1996; 19:43.
89. Figueiredo PC, Brock M, Prill A. Arteriovenous malformation in the cerebellopontine angle presenting as trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr.* 1989; 47:61.
90. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery.* 1997; 40:1.
91. Haddad FS, Taha JM. An unusual cause for trigeminal neuralgia: contralateral meningioma of the posterior fossa. *Neurosurgery.* 1990; 26:1033.
92. Mohanty A, Venkatrama SK, Rao BR, et al. Experience with cerebellopontine angle epidermoids. *Neurosurgery.* 1997; 40:24.
93. Love S, Hilton DA, Coakham HB. Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression. *Brain Pathol.* 1998; 8:1.
94. Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery.* 1994; 35:299.
95. Fromm GH, Terrence CF, Maroon JC. Trigeminal neuralgia. Current concepts regarding etiology and pathogenesis. *Arch Neurol.* 1984; 41:1204.
96. Obermann M, Yoon MS, Ese D, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 2007; 69:835.
97. Gass A, Kitchen N, MacManus DG, et al. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1997; 49:1142.

98. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, et al. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59:253.
99. Rozen TD. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. *Neurol Clin*. 2004; 22:185.
100. Rushton JG, Stevens JC, Miller RH. Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia: a study of 217 cases. *Arch Neurol*. 1981;38:201.
101. Horowitz M, Horowitz M, Ochs M, Carrau R, Kassam A. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: two orofacial pain syndromes encountered by dentists. *J Am Dent Assoc*. 2004;135(10):1427-33.
102. Bruyn GW. Glossopharyngeal neuralgia. *Cephalalgia*. 1983; 3:143.
103. Fini G, Gasparini G, Filippini F, et al. The long styloid process syndrome or Eagle's syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2000; 28:123.
104. Soh KB. The glossopharyngeal nerve, glossopharyngeal neuralgia and the Eagle's syndrome-current concepts and management. *Singapore Med J*. 1999; 40:659.
105. Kim E, Hansen K, Frizzi J. Eagle syndrome: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2008; 87:631.
106. Elias J, Kuniyoshi R, Carloni WV, et al. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78:510.
107. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Global Burden of Disease Study*. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
108. Ministarstvo zdravstva RH. Nacionalna strategija zaštite mentalnog zdravlja za razdoblje od 2011. do 2016. godine. Zagreb: 2010. www.miz.hr.
109. Maj M, Sartorius N. *Depressive Disorders*. Chichester: John Wiley & Sons, 1999.

110. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Virginia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
111. The World Health Report 2001. Mental Health: New understanding, new hope. Geneva: WHO, 2001.
112. Hotujac Lj, Filipic I, Grubišin J, Marcinko D. Živjeti s depresijom. PLIVA, 2003.
113. WHO, World Health Organization ICD 10 Chapter V (F) Mental and behavioral disorders, clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992.
114. Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. The Journal of clinical psychiatry 2007; 68 Suppl 8:4–10.
115. Hotujac Lj. Poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji). U: Muičević V. i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada. 1995: 349-37.
116. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. Crisis. 2004; 25:147-55.
117. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. BMC Psychiatry. 2004; 4:4-37.
118. Čatipović V, Šklebar D, Koić E, Kudumija Slijepčević M. Epidemiološka slika psihijatrijskih hospitalizacija Opće bolnice u Bjelovaru. (rad prihvaćen za objavu u Liječničkom vjesniku).
119. Somatic symptoms for predicting depression: one-year follow-up study in annual health examinations. Psychiatry Clin Neurosci. 2006; 60:219-25.
120. Jakovljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina u suvremenoj psihijatriji i medicini, Zagreb: Pro Mente, 2006.

121. Geddes JR, Carney SM, Davies C. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361 (9358): 653–61.
122. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29(2):147-55.
123. Kühn KU, Maier W. Depression in patients with somatic diseases. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1997; 25:167-80.
124. Christodoulou GN. Prevention on depression. *WPA Bulletin of depression*, 2002; 5:24.
125. Matthew J, Bair R, Robinson M, Katon WJ, Kronke K. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med.* 2003; 163:2433-2445.
126. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007; 29(5):409-16.
127. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2007; 19(4):289-303.
128. Peter FM, Monique J, Heijmans W, Rijken M. Chronic disease and mental disorder. *Social Science & Medicine* 2005; 60(4)789-797.
129. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms and general medical illness. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(3):216-26.
130. Katon WJ, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. *Journal of Psychosomatic Research.* 2002; (4)859-863.
131. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *AJ Psychiatry.* 1996; 153: 1009-14.

132. Iosifescu DV. Treating depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30(1):77-90.
133. Trivedi MH, Clayton AH, Frank E. Treating depression complicated by comorbid medical illness or anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68(1): e01.
134. Weinert C. Epidemiology and treatment of psychiatric conditions that develop after critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(4):376-80.
135. World Health Report: life in the 21 st century- a vision for all. Geneva: WHO;1993.
136. Cummins, R.A. Objective and Subjective Quality of Life: An Interactive Model. *Social Indicators Research* 2000;52: 55-72.
137. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995;16(1):51-74.
138. Krizmanić, M. i Kolesarić, V. Pokušaj konceptualizacije pojma „kvaliteta života“ Primijenjena psihologija, 1989;10: 179-184.
139. Cummins, R.A. On the trail of the gold standard for life satisfaction. *Social Indicators Research.* 1995; 35: 179-200.
140. Cummins, R.A. Normative life satisfaction: measurement issues and a homeostatic model. *Social Indicators Research.* 2003;64: 225-256.
141. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press. 1993.
142. De Vries, J. and Van Heck, G.L. The World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (WHOQOL-100): Validation Study with the Dutch Version. *European Journal of Psychological Assessment.* 1997;13(3):164-178.
143. Paterson C. Quality of life measures. *Br J Gen Pract.* 2010;60(570): 53

144. Revecki DA, Kline Leidy N. Questionnaire scaling: models and issues. In: Staquet MJ, Haus RD, Fayers PM. Editors. Quality of life assessment in clinical trials, methods and practice. New York: Oxford University press; 1998; p. 157-68.
145. Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res.* 2010;68(4):319-23.
146. Breslin, S. Quality of life: How is it measured and defined? *Urologia Internationalis* 1991; 46:246-251.
147. Buchholz, M. Assessment of Quality of Life. *New England Journal of Medicine.* 1996; 335(7):520-521.
148. Liu B. Quality of life: Concept, measure and results. *American Journal of Economics and Sociology.* 1975;34:1-13.
149. Ware JE. SF-36 Health Survey: Manual & interpretation guide. Boston, MA: The Health Institute. New England Medical Center. 1993.
150. The World Health Organization Quality of Life Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-BREF): Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Field trial version. Geneva: Programme on mental health. 1996.
151. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry.* 1961;4:561-571.
152. Jureša V, Ivanković D, Vuletić G, Babić-Banaszak A, Srček I, Mastilica M, Budak The Croatian Health Survey – SF-36, *Coll. Antropol.* 2000;24(1): 69–78.
153. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide. Bethesda: 2005.

154. Bennet M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92:147-157.
155. Cruccu G, Ananad P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assesment *Eur J Neurol*. 2004;11:153-162.
156. Ware JE, Gandek, B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):903-912.
157. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130-3139.
158. Bromm B, Treede RD. Pain related cerebral potentials: late and ultralate components. *Int J Neurosci*. 1987;33:15-23.
159. Dowmann R, Glebus G, Shinnars L. Effects of response conflict on pain-evoked medial prefrontal activity. *Psychophysiology*. 2005;42:555-8.
160. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia- when the spine echoes what the brain expects. *Pain*. 2007;130:137-43.
161. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*. 1995; 61(2): 277- 84.
162. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
163. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories –IA and –II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment*. 1996;67(3): 588-597.
164. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beckov inventar depresije- II. Priručnik. Jastrebarsko:Naklada Slap. 2011.

165. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. Screening for major depression disorders in medical inpatients with Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther.*1997;35(8):785-91.
166. Steer RA, Cavalieri TA, Leonard DM, Beck AT. Use of the Beck Depression Inventory for Primary care to screen for major depression disorders. *Gen Hosp Psychiatry.*1999;21(2):106-11.
167. Sesle BJ, Hu JW. Mechanisms of pain arising from articular tissues. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69:617-26.
168. Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Craven R, Zakrzewska JM, Atkin P, Escudier MP, Rooney CA, Aggarwal V, Macfarlane GJ. Can one predict the likely specific orofacial pain syndrome from a self-completed questionnaire ? *Pain.* 2004; 111: 270-7.
169. Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Ryan P, Worthington HV, Macfarlane GJ. Orofacial pain: just another chronic pain ? Results from a population-based survey. *Pain.* 2002;99:453-8.
170. John MT, LeResche L, Koepsell TD, Hujoel P, Miglioretti DL, Micheelis W. Oral health-related quality of life in Germany. *Eur J Oral sci.* 2003;111:483-91.
171. Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, von Korff M, Howard J, Truelove E, Sommers E. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc.* 1990;120:273-81.
172. Pau AK, Croucher R, Marcenes W. Prevalence estimates and associated factors for dental pain: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2003;1:209-20.
173. U.S. Department of Health and Human Services. Oral Health in America: a report of the Surgeon General. Rockville, MD :US. Department of Health and Human Services. National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health; 2000.
174. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clinical Journal of Pain* 18: 343-349.

175. Aggarwal VR, Macfarlane GJ, Farragher TM, McBeth J. Risk factors for onset of chronic oro-facial pain – results of the North Cheshire oro-facial pain prospective population study. *Pain*. 2010;149:354-9.
176. Aggarwal VR, Macfarlane TV, Macfarlane GJ. Why is pain more common amongst people living in areas of low socio- economic status ? A population based cross- sectional study. *Br Dent J*. 2003;194:383-7 (discussion 380)
177. John MT, Miglioretti DL, LeResche L, Von Korff M, Chritchlow CW. Widespread pain as a risk factor for dysfunctional temporomandibular disorder pain. *Pain*. 2003;102:257-63.
178. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders; implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8:291-305.
179. Portenoy RK, Ugarte C, Fuller I, Hass g. Population- based survey of pain in the United States:differences among white, African, American, and Hispanic subjects. *Pain*. 2004;5:317-28.
180. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*. 1997;20:371-80.
181. Bingerfors K, Isacson D. Epidemiology , co-morbidity, and impact on health related quality of life of self-reported headache and muskuloskeletal pain-a gender perspective. *Eur J Pain*. 2004;8:435-50.
182. Dao TT, Le Resche L. Gender differences in pain. *J Orofac Pain*. 2000;14:169-84.
183. Fillingim RB. Sex, gender and pain. *Progress in pain research and management*. Seattle:IASP Press;2000.
184. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zachny J, Stijnen T, Aarts L, Sarton E. Do sexes differences exist in opioid analgesia ? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 2001;151:61-8.

185. Bennet MJ, Attal N, Backonja M. et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127:199-203.
186. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29-36.
187. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J. et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108:248-57.
188. Kovačić L, Gazdek D, Samardžić S. Croatian health survey: cigarette smoking. *Acta Med Croatica*. 2007;61(3):281-5.
189. Heim N, Snijder MB, Deeg DJ, Seidell JC, Visser M. Obesity in older adults is associated with an increased prevalence and incidence of pain. *Obesity*. 2008;16:2510-7.
190. Haase I, Kuhnt O, Klimczyk K. Importance of education level for effectiveness of multimodal pain therapy. *Schmerz*. 2012;(1):61-8. doi. 10.1007/s00482-011-1120-6.
191. Dionne CE, Von Korff M, Koepsell TD, Deyo RA, Barlow WE, Checkoway H. Formal education and back pain: a review. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55:455-468.
192. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9:807-19.
193. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite J, Iannetti G, Jensen TS, Kaupilla T, Nurmikko TJ, Rice ASC, Rowbotham M, Serra M, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPsig guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152:14-27.
194. Haanpaa M, Backonja M, Bennet M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Jensen TS, Kaupilla T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, Baron R. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med*. 2009;122:S13-21.

195. Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain.* 2002;6:47-50.
196. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429:1-11.
197. Dowman R, Glebus G, Shinnars L. Effects of response conflict on pain-evoked medial prefrontal cortex activity. *Psychophysiology.* 2005;42:555-8.
198. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia-when the spine echoes what the brain expects. *Pain.* 2007;130:137-43.
199. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YE. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:8538-42.
200. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle, WA: IASP Press;1997.
201. Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg.* 2003;97:785-90.
202. Bennet GJ. Neuropathic pain: A crisis of definition? *Anesthesia and Analgesia.* 2003;97:619-620.
203. Max MB. Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain.* 2002;96:406-407.
204. Vranken JH, Hollman MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, Pijl AJ, Dijkgraaf MGW. Duloxetine in patients with central neuropathic pain: a randomised double blind placebo controlled trial of flexible dose regimen. *Pain.* 2011;152:267-73.
205. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology.* 2009;72(17):1473-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf
206. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain.* 2006;7:281-9.

207. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tolle T, Wittchen H, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127:199-203.
208. Bennet MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain. Can we use the screening tools ? *Pain*. 2007;132:12-3.
209. Swafford LI, Allan D. Pain relief in the pediatric patient, *Med Clin North Am*. 1968;52:131-7.
210. Nation EM, Warfield CA. Pain in elderly. *Hosp Pract*. 1989;24:117-8.
211. Gibson SJ, Katz B, Corran TM, Farrell MJ, Helme RD. Pain in older persons. *Disabil Rehabil*. 1994;16:127-39.
212. Harkins SW, Price DD, Bush FM, Small RE. Geriatric pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone;1994. p 769-84.
213. Attal N, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on aetiology or anatomical lesion ? *Pain* 2008;138:343-53.
214. Melnikova I. Pain market. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:589-90.
215. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;330:1366-9.
216. Woodcock J. A difficult balance: pain management, drug safety and FDA. *N Engl J Med*. 2009;361:2105-7.
217. Kos J, Reljanović M, Barada A, Metelko Ž. Magnetoterapija u liječenju simptomatske dijabetičke polineuropatije. *Liječ Vjesn*. 1997;119(Suppl. 1):76

218. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46-56.
219. Mosbacher A, Brinkmayer J, Thiele H, Toliat MR, Steffens M, Warbrick T, Musso F, Wittsack HJ, Saleh H, Schnitzler a, Winterer G. The val158met polymorphism of human catechol-O-methyltransferase (COMT) affects anterior cingulate cortex activation in response to painful laser stimulation. *Mol Pain*. 2010;6:32.
220. Merskey H. Introduction. In: Giamberardino MA, Jensen TS. eds. *Pain Comorbidities*. Seattle:IASP Press;2012.
221. Woodforde JM, Merskey H. Personality traits of patients with chronic pain. *J Psychosom res* 1972;16:167-72.
222. Watson GD, Chandarana PC, Merskey H. Relationships between pain and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1981;138:33-6.
223. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1988;38:1427-32.
224. Bradley JJ. Severe localized pain associated with the depressive syndrome. *Br J Psychiatry*. 1963;109:741-5.
225. Merskey H, Spear FG. *Pain: psychological and psychiatric aspects*. London: Bailliere, Tindall & Casell; 1967.
226. Engel GL. Primary atypical facial neuralgia. An hysterical conversion symptom. *Psychosom Med*. 1951;13:375-96.
227. Engel GL. 'Psychogenic' pain. *Med Clin North Am*. 1958;42:1481-96.
228. Engel GL. 'Psychogenic' pain and the pain prone patient. *Am J Med*. 1959;26:899-918.

229. Salter M, Brooke RI, Merskey H, Fichter GF, Kapusyanik DH. Is the temporomandibular pain and dysfunction syndrome a disorder of the mind ? *Pain*. 1983;17:151-66.
230. Salter M, Merskey H, Brooke RI. Temporomandibular pain and dysfunction syndrome. The relationship of clinical and psychological data and outcome. *J Behav Med*. 1986;9:97-109.
231. Blumer D, Heilbronn M. The pain-prone disorder: a clinical and psychological profile. *Psychosomatics*. 1981;161:1609-13.
232. Marbach JJ. „The temporomandibular pain dysfunction syndrome“ personality: fact or fiction ? *J Oral Rehabil*. 1992;19:545-60.
233. Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: how should understanding of multimorbidity inform health system design ? *Public Health Rev*. 2010;32:1-18.
234. Giamberardino MA, Jensen TS. Eds. *Pain Comorbidities*. Seattle:IASP Press;2012.
235. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, van den Akker M. Multimorbidity's many challenges. *BMJ*. 2007;334:1016-7.
236. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Amatarian RC. Co-morbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med*. 2007;18:359-68.
237. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:27-37.
238. Malykhina AP. Experimental Animal Models of Pain and Non-Pain Comorbidities. In: Giamberardino MA, Jensen TS. eds. *Pain Comorbidities*. Seattle:IASP Press;2012.
239. Schur EA, Afari N, Furberg H, Olarte M, Goldberg J, Sullivan PF, Buchwald D. Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med*. 2007;22:818-21.

240. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population based study. *Arch Intern Med.* 2006;166:1649-54.
241. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors ? *Int J Epidemiol.* 2006;35:468-76.
242. Ifergane G, Buskilla D, Simishesvely N, Zeev K, Cohen H. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia.* 2006;26:451-6.
243. de Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, Constantini F, Vecchio E, Prudenzano MP, Lamberti P, Livrea P. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia* 2009;29:453-64.
244. Geisser ME, Strader Donnell C, Petzke F, Gracely RH, Clauw DJ, Williams DA. Comorbid somatic symptoms and functional status in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: sensory amplification as a common mechanism. *Psychosomatics.* 2008;49:235-42.
245. Staud R. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia ? *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:430-5.
246. Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, Zable E. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome and depression in Fibromyalgia. *Dig Dis Sci.* 2006;51:454-60.
247. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, Xavier RM. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:794-800.
248. Amital D, Herskovitz C, Fostick L, Silberman A, Doron Y, Zohar J, Itsekson A, Zolti M, Rubinow A, Amital H. The premenstrual syndrome and fibromyalgia-similarities and common features. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38:107-15.

249. Torresani C, Bellafiore S, De Panfilis G. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:389-92.
250. Cakit BD, Taskin S, Nacir B, Unlu I, Genc H, Erdem HR. Comorbidity of fibromyalgia and cervical myofascial pain syndrome. *Clin Rheumatol* 2010;29:405-11.
251. Wiesinger B, Malaker H, Englund E, Wanman A. Back pain in relation to musculoskeletal disorders in the jaw-face: a matched case-control study. *Pain.* 2007;131:311-9.
252. Goncalves DA, Bigal ME, Jales LC, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study. *Headache.* 2010;50:231-41.
253. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, Monnikes H. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res* 2008;64:573-82.
254. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, Drexler E, Martin VT, Hutchinson S, Aurora SK, Reicher A, Herial NA, Utley C, White L, Khuder SA. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. *Headache* 2009;49:1333-44.
255. <http://www.who.int/about/definition/en/print.html> (datum pristupa 15. 3.2014.)
256. The Ottawa Charter for Health Promotion, First International Conference on Health Promotion, Ottawa, 21 November 1986. <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>
257. Anderson M, Lobel M. Predictors of health self-appraisal: What's involved in feeling healthy? *Basic and Applied Social Psychology.* 1995;16: 121-136.
258. Buchwald D, Pearlman T., Umali J, Schmaling K & Katon W. (1996). Functional status in patients with chronic fatigue syndrome, other fatiguing illnesses, and health individuals. *American Journal of Medicine.* 1996; 101: 364-370.
259. Selye, H. *The stress of life* (rev. ed.). New York:McGraw-Hill.1956.

260. Cowen EL. In pursuit of wellness. *American Psychologist*. 1994;46:404-408.
261. Lerner D, Levine S, Malspeis S, D' Agostino RB. Job strain and health-related quality of life in national sample. *American Journal of Public Health*. 1994;84:1580-1585.
262. McHorney CS, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short form health status survey (SF-36), II: psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med. Care*. 1995;31:247-263.
263. Bereiter DA, Hargreaves KM, Hu JW. Trigeminal mechanisms of nociception: peripheral and brainstem organization. In: Basbaum AI, Kaneko A, Shepherd GM, Westhaimer G, Albright T, Masland RH, Dallos P, Oertel New York: T&AD Poyser 1983.
264. Firestein SJ, Beauchamp GK, Bushnell MC, Kaas JH, Gardner EP, editors: *The senses: a comprehensive reference*. San Diego: Academic Press;2008. p. 435-60.
265. Hargreaves KM. Orofacial pain. *Pain* 2011;152:S25-32.
266. Benoliel R, Birman N, Eliav E, Sharav Y. The International Classification of Headache disorders: accurate diagnosis of orofacial pain ? *Cephalalgia* 2008;28:752-62.
267. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *Journal of Craniomandibular Disorders*. 1992; 6(4):301-55.
268. Ni Riordain R, Moloney E, O'Sullivan K, McCreary C. Bournig mouth syndrome and oral health-related quality of life: is there a change over time ? *Oral Dis*. 2010;16:643-7.

8. ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

8. 1. Životopis

Prim. mr. sc. Duška Šklebar, dr. med., spec. neurologije

Rođena je 1964. godine u Garešnici. U rodnom gradu završava osnovnu školu. Srednju školu, smjer - suradnica u nastavi, završila je u Kutini. Godine 1990. diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Obvezni pripravnički staž odradila je u Medicinskom centru Bjelovar, u kojemu potom radi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i hitnoj medicinskoj pomoći. Od 1996. godine radi u Djelatnosti za neurologiju Opće bolnice Bjelovar. Specijalistički ispit položila je 2001. godine. Završila je edukaciju iz elektroencefalografije i epileptologije, u Klinici za neurologiju KBC Zagreb te iz ekstrakranijske i intrakranijske neurosonologije, u Klinici za neurologiju KBC „Sestre milosrdnice“. Godine 2007. magistrirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, s temom: „ Neuroendokrina obilježja fetalnih Leydigovih stanica“. Mentor rada bio je prof. dr. sc. Davor Ježek. Sudjelovala je na brojnim tečajevima trajne edukacije. Godine 2008. uključila se u TEMPUS projekt EU „Pain and Palliative“, u organizaciji Sveučilišta u Firenci i Sveučilišta u Lyonu te Medicinskog fakulteta u Zagrebu. U sklopu projekta provela je praktični dio edukacije u Firenci, Cremi i Lyonu. Od 2012. godine predavač je na Visokoj tehničkoj školi u Bjelovaru, na studiju sestrinstva. Aktivno je sudjelovala na više domaćih, europskih i svjetskih kongresa, poglavito neuroloških te iz neuroznanosti i liječenja boli. Autorica je više znanstvenih i stručnih radova, objavljenih u indeksiranim časopisima. Udana je i majka dvoje djece.

8. 2. Popis objavljenih radova

1. **Šklebar D**, Šemanjski K, Kos M, Šklebar I, Ježek D. Foetal Leydig cells and the Neuroendocrine System. *Coll Antropol.* 2008; 32(1): 149- 153.
2. **Šklebar D**, Vrabec-Matković D, Čatipović M, Šklebar I. Diagnoses of Suicidum and Tentamen suicidi in the Registers of patients of The Kingdom of Yugoslavia's Banovina Public General Hospital in Bjelovar from 1931- 1940. *Coll Antropol.* 2012;36(4): 1205-1209.
3. **Šklebar D**, Preksavec M, Gržinčić T, Vrabec Matković D, Klobučić M, Ivanac Janković R, Šklebar I. Analysis of the Key Issues in the Organization of Emergency Care for Stroke and Heart Attack Patients in Bjelovar -Bilogora County. // *Acta clinica Croatica.* 2013;52(2): 165-171.
4. Šklebar I, Brozović G, **Šklebar D**. Medikolegalne dileme primjene ograničavanja delirantnih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. *Acta Med Croatica*, 2012;66:11-16.
5. Vrabec Matković D, **Šklebar D**, Klobučić M, Ivanac Janković R, Šklebar I. Acute Paroxysmal Precordial Pain as a Simple Partial Somatosensory Onset Epileptic Seizure – Case Report. *Medicinski Glasnik* 2012;9(1):125-128.
6. Ivanac Janković R, **Šklebar D**, Klobučić M, Šklebar I , Vrabec Matković D. Lumboischialgia as the first sign of stomach cancer - Case report. *Medicinski Glasnik* 2012;9(1):128-130.
7. Klobučić M, **Šklebar D**, Ivanac Janković R, Vrabec Matković D, Jug-Klobučić A, Šklebar I. Differential Diagnosis of Acute Abdominal Pain – Acute Intermittent Porphyria. Case Report . *Medicinski Glasnik* 2011;8(2):298- 300.
8. **Šklebar D**, Šklebar I, Vrabec Matković D, Čengić Lj. Red ear syndrome- chronic pain syndrome of low prevalence. *Acta Clin Croat* 2010;49(3):327-9
9. **Šklebar D**, Vrabec Matković D, Šklebar I, Vuković A. Headache and pregnancy- a multidisciplinary approach. *Acta Clin Croat* 2006;45(1):77-80.
10. Vrabec Matković D, Ivanuša Z, Šarko B, Golubić J, **Šklebar D**. Epidemiology of multiple sclerosis in the Bjelovar- Bilogora County. *Acta Clin Croat* 2006;45(1):95-99.
11. Šklebar I, Vranko Nagy N, **Šklebar D**. Possibilities of Anesthesia cost management by analysis of different anesthesiology techniques. *Acta Clin Croat* 2006;45(1):81-86.

12. **Šklebar D.** Izazovi makroregionalnog povezivanja zdravstvenih ustanova u cilju bolje dostupnosti i kvalitete zbrinjavanja bolesnika s akutnim moždanim udarom. Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru 2013;7:125-134.
13. Šklebar I, **Šklebar D.** Mogućnosti poboljšanja kvalitete života u terminalnom stadiju neizlječive bolesti, razvojem suvremenih oblika palijativne skrbi na području Bjelovarsko-bilogorske županije. Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru 2013;7:181-188.
14. Šklebar I, **Šklebar D.** Palijativna skrb kao javnozdravstveni prioritet Bjelovarsko-bilogorske županije. Hčjz 2010;6:22
15. Vrabc Matković D, **Šklebar D.** Principi palijativne skrbi u zbrinjavanju bolesnika s neurološkim bolestima. Hčjz 2010;6:22
16. **Šklebar D,** Vrabc Matković D, Preksavec M, Gržinčić T. Vrijeme od nastanka simptoma akutnog ishemijskog moždanog udara do prijema u bolnicu - čimbenik rizika na koji se može utjecati. Hčjz 2010;6:22
17. **Šklebar D,** Vrabc Matković D, Preksavec M, Gržinčić T. Vrijeme od nastanka simptoma akutnog ishemijskog moždanog udara do prijema u bolnicu - čimbenik rizika na koji se može utjecati. Hčjz 2010;6:22
18. Šklebar I, **Šklebar D.** Procjena kulture bolesnikove sigurnosti. Medix br. 86 2010;16:55-59.
19. Šarko B, Golubić J, **Šklebar D.** Prognoza hipertenzivnog intracerebralnog hematoma i spontane subarahnoidalne hemoragije. Acta med 2001; 1-2:30-34.
20. Vrabc Matković D, **Šklebar D.** Prionske bolesti- prenosive spongiformne encefalopatije. Transfuziološki vjesnik. 2001;33.
21. Šklebar I, Vranko Nagy N, Jelić D, Kesić Valpotić G, **Šklebar D.** Naša iskustva u primjeni spinalnog bloka. Acta med 2000;1-2:76-83.

Poglavlja u recenziranoj knjizi

1. **Šklebar D,** Vrabc Matković D, Miculinić N, Ježek D. Od „Sclerose en plaques“ do multiple skleroze. U Habek D, Šklebar I, Medar M. ured. Prilozi za povijest bjelovarske bolnice. Čvor, lipanj 2011.
2. **Šklebar D,** Vrabc Matković D, Šklebar I, Miculinić N. Bolesti s neurološkim i psihijatrijskim simptomima u matičnim knjigama Opće javne banovinske bolnice Kraljevine Jugoslavije u Bjelovaru od 1931. do 1940. godine. U Habek D, Šklebar I, Medar M. ured. Prilozi za povijest bjelovarske bolnice. Čvor, lipanj 2011.