

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Petar M. Nikić

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE KOD
BOLESNIKA SA TERMINALNOM BUBREŽNOM
INSUFICIJENCIJOM

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Petar M. Nikić

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN
PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

MENTOR:

Akademik prof. dr Vladimir S. Kostić, redovni profesor na katedri neurologije
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Biljana Stojimirović, redovni profesor na katedri nefrologije
Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Marina Svetel**, redovni profesor Medicinskog fakulteta
u Beogradu
2. **Prof. dr Marina Savin**, redovni profesor Medicinskog fakulteta u
Beogradu
3. **Prof. dr Marija Žarkov**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u
Novom Sadu
4. **Prof. dr Elka Stefanova**, vanrednii profesor Medicinskog fakulteta u
Beogradu
5. **Doc. dr Nataša Dragašević-Mišković**, docent na Medicinskom fakultetu u
Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

Svom mentoru Akademiku prof. dr Vladimiru S. Kostiću, na nesebičnoj pomoći i poverenju koje mi je ukazao u izradi ove disertacije dugujem najveću zahvalnost. Savremena saznanja iz neuronauka nisu moguća ukoliko ne stojimo na ramenima svojih velikih učitelja (“Standing on the Shoulder of Giants”), ali je još veća privilegija ukoliko radimo i stvaramo u vremenu istinskih divova neurologije kao što je profesor Kostić. Hvala mu na održavanju iskre radoznalosti i žeđi za novim znanjima koju inspiriše svojim radom i pristupom nauci.

Komentoru prof. Biljani Stojimirović dugujem ogromnu zahvalnost na iskrenom prijateljstvu i dugogodišnjoj uspešnoj saradnji u proučavanju neuroloških poremećaja kod nefroloških bolesnika. Sugestije, razmišljanja i razgovori, ne samo o medicini, su za mene od neprocenjivog značaja i izvor velikog zadovoljstva.

Prof. Dragoslavu Sokiću za nesebičnu pomoć i savete tokom naše dugogodišnje saradnje sam veoma zahvalan. Doc. Jasni Zidverc, neurologu, asist. Jasni Trbojević-Stanković, dr Mariji Milinković, i dr Branislavu Andriću nefrolozima dugujem veliku zahvalnost za uspešnu saradnju i razmenu ideja tokom izrade ove disertacije. Prof Goranu Trajkoviću i asist. Zoranu Bukimiriću sa Instituta za medicinsku statistiku dugujem ogromnu zahvalnost na pomoći i idejama koje sam dobio prilikom izrade ovog rada.

Nefrološkim bolesnicima, članovima njihovim porodica, i medicinskim radnicima koji su učestvovali u ovom istraživanju, na ogromnom strpljenju i naporima koje su podneli da bi ovaj rad bio uspešan, dugujem veliku zahvalnost u nadi da terminalna bubrežna insuficijencija ne bude više “Opprobium medicorum” savremene medicine.

Na kraju, ali uvek na prvom mestu, mojoj porodici za davanje smisla životu.

Ovaj rad posvećujem mojoj deci kao podsticaj da budu mnogo bolji i uspešniji ljudi od svojih roditelja.

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE KOD BOLESNIKA SA TERMINALNOM BUBREŽNOM INSUFICIJENCIJOM

Petar M.Nikić

Rezime:

Uvod: Ljudski bubreg, najvažniji deo urinarnog sistema, predstavlja jedan od najsloženijih organa čija građa odražava kompleksne fiziološke funkcije koje obavlja. Bubreg procesima filtracije, reapsorpcije i sekrecije vrši krucijalni uticaj na: održavanje homeostaze telesnih tečnosti; eliminaciju nusprodukata metabolizma, velikog broja toksina i lekova; sintezu, metabolizam, i sekreciju određenih enzima, hormona i vitamina. Hronična bubrežna bolest (HBB) se formalno definiše kao abnormalnosti u strukturi ili funkciji ovog organa, koje traju duže od 3 meseca, a koje imaju negativan efekat na zdravlje. HBB se može ispoljavati u širokom rasponu od početnih stadijuma, koji su često asimptomatski, do onih najtežih koji su ukoliko se ne leče dijalizom ili transplatacijom organa inkompatibilni sa životom. Terminalna bubrežna insuficijencija (TBI) predstavlja ireverzibilno oštećenje bubrežne funkcije koje je toliko ozbiljno da ukoliko se ne primeni neki od modaliteta terapije koja nadoknađuje ili zamenjuje renalnu funkciju dolazi do smrtnog ishoda. Najčešći uzroci TBI su dijabetes mellitus (DM), hipertenzija, glomerulonefritis i policistični bubrezi. Prevalenca bolesnika sa TBI se, kako u razvijenim zemljama tako i u Srbiji, konstantno povećava po stopi od oko 2% godišnje usled starenja populacije, veće zastupljenosti faktora rizika, kao što je DM, i boljeg lečenja HBB. Hemodijaliza (HD) je najčešći način lečenja bolesnika sa TBI. U Srbiji je zaključno sa 31.12.2012. godine, u 59 centara od ukupno 5414 bolesnika, 88% lečeno regularnom HD. Poremećaji nervnog sistema kod bolesnika sa HBB su česti, i u velikoj meri zavise od stepena bubrežne insuficijencije ali takođe i mnogih drugih faktora. Na kliničku sliku u najvećoj meri utiče deo nervnog sistema koji je predominantno zahvaćen i brzina napredovanja neurološkog oštećenja.

Cilj: Ciljevi našeg istraživanja su određivanje učestalosti neuroloških komplikacija kod bolesnika sa TBI; ispitivanje asocijacije kliničkih, biohemijskih i hematoloških karakteristika neuroloških komplikacija sa osnovnim uzrokom, dužinom HD i najvažnijim komorbidnim stanjima; procena kognitivnog statusa i kvaliteta života (QoL) kod bolesnika na HD sa neurološkim komplikacijama; i ispitivanje odnosa

medikamentoznog lečenja na učestalost i kliničke karakteristike neuroloških komplikacija kod bolesnika sa TBI.

Metodologija: Istraživanje predstavlja observacionu studiju preseka u populaciji od ukupno 151 bolesnika, starijih od 18 godina koju su bili na programu regularne HD duže od 3 meseca, u centru za dijalizu u regionu centralne Srbije u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. Nakon primene glavnih ekskluzionih kriterijuma u istraživanje je uključeno ukupno 125 ispitanika. Svi bolesnici koji su učestvovali u studiji su pregledani, ispitani i praćeni u smislu neuroloških komplikacija na početku istraživanja kao i tokom kontrolnih pregleda od strane jednog istraživača (PMN). Za procenu kognicije koristili smo Montrealski test kognitivnih funkcija i Mini mental test. Za procenu poremećaja spavanja koristili smo Pitsburški indeks kvaliteta spavanja, skalu dnevne pospanosti po Epworthu, Atinsku skalu za insomniju, Berlinski upitnik za obstruktivnu apneju u spavanju i formalni intervju sa bolesnikom. Za procenu prisustva sindroma nemirnih nogu (SNN) koristili smo standardizovani upitnik Međunarodne grupe za istraživanje sindroma nemirnih nogu i upitnik sa procenu intenziteta ovog senzomotornog poremećaja. Procena depresije, anksioznosti, apatije i stepena zamora je procenjivana modifikovanom verzijom Bekove skale za procenu depresije, Bekove skale za procenu anksioznosti, skalom za apatiju, i upitnikom za funkcionalnu procenu zamora kod hroničnih oboljenja. Procena glavobolje je obavljena putem intervjuja i korišćenjem upitnika prema dijagnostičkim kriterijumima II revizije Međunarodne klasifikacije glavobolja. Prisustvo polineuropatije je bazirano na modifikovanoj verziji kliničkog ispitivanja Mičigen skринing instrumenta za detekciju neuropatije, dok je neurofiziološko ispitivanje obuhvatilo merenje motorne i senzitivne brzine sprovođenja kroz medijalni i tibijalni nerv, uz određivanje minimalne latence F talasa tibijalnog nerva. Prisustvo moždanog udara je bazirano na kliničkim simptomima, rezultatima neurološkog pregleda, komorbidnim stanjima, i dodatnim dijagnostičkim ispitivanjima ukoliko je bilo potrebno. Dijagnostikovanje vestibularnog poremećaja je zasnovano na kliničkoj klasifikaciji i kriterijumima: tip vertiga, trajanje vertiginoznih smetnji, provokativni faktori, i epizodičnost javljanja vertiginoznih smetnji. Tranzitoran gubitak svesti je definisan kao prolazni, nagli, iznenadni i kratkotrajni prekid kontinuiteta svesti praćen poremećajem tonusa, padom, i mogućim različitim motornim manifestacijama, dok je epileptički napad definisan kao prolazna pojava simptoma i/ili znakova koji su posledica nenormalne prekomerne ili hipersinhronne aktivnosti neurona u mozgu. Prisustvo i intenzitet seksualne disfunkcije je određivan na osnovu odgovora na pitanja o seksualnim navikama skraćene

verzije KDQOL-SF upitnika za procenu kvaliteta života kod bubrežnih bolesti, verzija 1.3. Druga neurološka oboljenja i sindromi su registrovani na osnovu istorije bolesti, neurološkog pregleda, i rezultata dodatnih analiza, ukoliko je bilo potrebno. Za procenu QoL koristili smo srpsku verziju Evropskog upitnika za procenu kvaliteta zdravlja (EQ-5D) kao i generički upitnik SF-36.

Rezultati: Neurološke komplikacije imalo 98% ispitanih bolesnika sa TBI, a četiri-petina svih ispitanika (82%) je imalo tri ili više udruženih neuroloških komplikacija. Najčešće komplikacije su bile: oštećenja perifernog nervnog sistema, kognitivno oštećenje, i poremećaj spavanja. Glavobolju je imalo 40% bolesnika, a najčešće su bile tenziona i hemodijalizna glavobolja. Trećina bolesnika (35,8%) je imalo neki od vestibularnih poremećaja najčešće zbog disfunkcije perifernog vestibularnog sistema, dok je 14% imalo vestibularne simptome isključivo tokom dijalize. Svaki peti bolesnik je imao moždani udar, a najčešći su bili lakunarni ishemični moždani udari usled bolesti malih krvnih sudova. U vreme izvođenja ispitivanja dijagnostičke kriterijume za SNN je ispunjavalo dvadeset devet bolesnika (24,3%) dok je dvadeset sedam ispitanika (22,8%) imalo u prošlosti ovaj senzomotorni poremećaj. Među svim bolesnicima sa SNN njih 43% je imalo izražene ili veoma izražene tegobe. Nije bilo značajnih razlika u ispitivanim demografskim i biohemijskim varijablama između bolesnika sa i bez ovog sindroma. Oštećenje perifernog nervnog sistema je dijagnostikovano kod 85% bolesnika. Neuropatiju je imalo 96 ispitanika (80%), od toga uremičnu polineuropatiju sedamdeset tri bolesnika (60,8%). Kompresivnu mononeuropatiju je imalo dvadeset pacijenata (16,7%). Nađene su elektrofiziološke abnormalnosti na ispitivanim senzornim i motornim nervima kod svih ispitivanih bolesnika, uglavnom u obliku usporenja senzitivnih i motornih brzina sprovođenja uz produženje minimalne latence F-talasa. Bolesnici koji su bili duže od 40 meseci na dijalizi su imali značajno sporije brzine sprovođenja kroz senzitivne i motorne nerve u odnosu na grupu ispitanika koji su bili na programu HD kraće vreme. Izraženu seksualnu disfunkciju je imalo 41,7% seksualno aktivnih ispitanika, najčešće ispoljenu kao redukovani libido i impotenciju. Tranzitorne poremećaje ili gubitke svesti je imalo 19,2% bolesnika, od kojih su najzastupljeniji bili sinkopa i epileptični napadi. Od ostalih neklasifikovanih neuroloških komplikacija najčešće su bile miopatije i ekstrapiramidni poremećaji. Loš subjektivni kvalitet spavanja je imalo 77% ispitanika. Najčešći poremećaj spavanja je bila insomnija od koje je patilo 59,6% ispitanika. Kognitivno oštećenje je nađeno kod skoro četiri-petine (79,3%) svih ispitanika, a najviše su bile pogođene egzekutivne funkcije, koje su bile izrazito narušene

kod 22% testiranih osoba. Bolesnici su na testovima kognitivnih funkcija nakon dijalize imali značajno lošije mentalne performanse, posebno u domenu jezičkih funkcija, u odnosu na rezultate testiranja pre dijaliznog tretmana. Svi uremični bolesnici sa neurološkim komplikacijama su imali značajno loš kvalitet života, a ukupni za zdravlje vezan QoL je bio najlošiji kod bolesnika sa moždanim udarom i kod ispitanika sa neklasifikovanim neurološkim komplikacijama. Faktori povezani sa povećanim rizikom za kognitivno oštećenje su bili: stariji uzrast, vestibularni poremećaji, insomnija, i depresija, a sa smanjenim rizikom: viši stepen edukacije, manji zamor, i zbirni index QoL. U modelu multivarijantne logističke regresije se kao značajan prediktor kognitivnog oštećenja izdvojio stariji uzrast dok je viši nivo obrazovanja bio povezan sa smanjenim rizikom. Faktori povezani sa povećanim rizikom za lošiji QoL su bili: stariji uzrast, komorbidna stanja, DM, insomnija, kognitivno oštećenje, depresija, anksioznost, niži stepen obrazovanja i veći zamor. U modelu multivarijantne logističke regresije kao značajan prediktor lošijeg QoL se izdvojio zamor.

Zaključak: Preporučuje dalje ispitivanje korišćenja indeksa zamora kao markera lošije prognoze u populaciji bolesnika sa TBI. Korišćenje medikamentozne terapije, najvažnija komorbidna stanja i ukupan indeks komorbiditeta nisu imali uticaja na prisustvo kognitivnog oštećenja, dok su DM, i ukupan indeks komorbiditeta bili povezani sa lošijim QoL. Kognitivna oštećenja sa izraženom egzekutivnom disfunkcijom su prevalentna kod bolesnika i utiču na lošiji QoL, zbog čega je neophodno da svi uremični bolesnici imaju regularnu procenu kognitivne funkcije. Veoma je važna detekcija i prevencija modifikabilnih faktora rizika, kao što su insomnija i depresija, koje mogu dovesti do nastanka ili pogoršanja već postojećeg kognitivnog oštećenja. Bolesnici sa TBI, iako je to uobičajeno i odgovara zdravstvenim radnicima, ne bi trebalo da donose odluke o svojoj bolesti i lečenju za vreme ili nakon obavljene dijalizne procedure.

Ključne reči: Hronična bubrežna bolest, Uremija, Hemodijaliza, Nervni sistem, Neurološke komplikacije, Neuropatija, Kvalitet Života, Kognitivno oštećenje

Naučna oblast: Medicina, Neurologija

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE

Petar M. Nikić

Abstract:

Introduction: Human kidney is the most important part of the urinary system. It is one of the most complex organs whose cytoarchitecture reflects the complex physiological functions it performs. The prime function of the kidney is, through the processes of filtration, selective reabsorption, and selective secretion, to maintain a stable homeostasis by the removal of metabolic waste products and foreign substances from plasma, along with secretion of several hormones and vitamins. Chronic kidney disease (CKD) is formally defined as a damage of the kidney structure or its function persisting for 3 months or more irrespective of the cause, with negative impact on health. CKD can manifest itself within a wide clinical spectrum, from the initial stages, often asymptomatic, to those so grave that if not treated by dialysis or renal transplantation are incompatible with life. End-stage renal disease (ESRD) is defined as the irreversible decline in kidney function that is severe enough to be fatal in the absence of dialysis or renal transplantation. The most important causes of ESRD are: diabetes mellitus (DM), hypertension, glomerulonephritis, and adult polycystic kidney disease. Prevalence of ESRD in developed countries and Serbia as well, is steadily increasing with rate of 2% per year mainly due to aging population, greater frequency of risk factors such as DM, and better treatment of advanced CKD. Hemodialysis (HD) is the most common treatment modality for patients with ESRD. In Serbia, as of 31.12.2012., out of 5414 patients, 88% underwent regular HD in 59 facilities. Nervous system disorders in patients with chronic renal failure are common and largely depend on the degree of renal impairment, but on many other factors as well. The clinical picture depends largely on the temporal progression of neurological damage and of the part of the nervous system that is predominantly affected.

Objective: The main aims of our study are: exploring the frequency of neurological complications in patients with chronic renal failure; testing associations between clinical, biochemical and hematological characteristics of neurological complications with the underlying cause, duration of HD treatment and the most important comorbid conditions;

the assessment of cognitive status and quality of life (QoL) in patients on dialysis with neurological complications; and, finally the investigation of the relationship between medical treatment and the incidence and clinical features of neurological complications in patients with ESRD.

Methodology: This is an observational, cross-sectional clinical study that had been performed from 01.01.2013. to 31.12.2013. The initial sample consisted of 151 adult patients, with ESRD, receiving conventional HD for a minimum of three months, from the community hospital dialysis facility in central Serbia. After application of the main exclusion criteria, the remaining 125 patients were recruited for this study. All eligible patients were examined, tested and monitored regarding neurological complications at baseline and during regular examinations by one researcher (PMN). For the screening of cognitive functions we used the Montreal Cognitive Assessment test and The Mini Mental State Examination. The general level of daytime subjective sleepiness was assessed by the Epworth Sleepiness Scale and the possible presence of clinically significant insomnia by the Athens Insomnia Scale. We used the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Berlin Questionnaire for the evaluation of subjective sleep quality and obstructive sleep apnea, retrospectively. Restless legs syndrome (RLS) was evaluated using a standard questionnaire based on diagnostic criteria elaborated by the International Restless Legs Syndrome Study Group, and the severity rating scale for RLS. The presence of depression, anxiety, apathy, and fatigue was assessed by the Beck Depression Inventory-II, the Beck Anxiety Inventory, Apathy scale, and the FACIT Fatigue Scale, retrospectively. Assessment of headache was performed using a structured clinical interview and a questionnaire based on the second revision of the International Headache Classification diagnostic criteria. The presence of clinical peripheral neuropathy was determined by the modified Michigan neuropathy screening instrument. Electrophysiological study consisted of the repetitive measurements of the motor and sensory nerve conduction velocities of the median, peroneal and posterior tibial nerves and the minimal latency of the F-wave. The diagnosis of stroke was based on the general medical examination, neurologic history and examination, and interpretations of reports of neuroradiologic and laboratory data. Clinical classification of vestibular disorders was based on the following criteria: the type, frequency and the duration of vestibular system disturbance, provocative events, and a history of episodic vestibular symptoms. Transient loss of consciousness is defined as a sudden, abrupt and self-limited partial or complete loss of consciousness with possible various motor phenomena and epileptic

seizure as transient paroxysmal event, characterized by clinical symptoms and signs due to the abnormal excessive neuronal activity in the brain. Disturbance in sexual function was diagnosed based on the responses to items regarding sexual habits from Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), version 1.3. Other specific, previous nonclassifiable neurological diseases and syndromes were included based on the results of neurological examination, personal medical history and additional diagnostic tests if deemed necessary. For the measurement of health related QoL we used the Serbian version of standardized, generic the EuroQol (EQ-5D) instrument and the 36-item short-form health survey.

Results: Neurological complications are prevalent in the population of patients with uremia. Of the 125 patients with ESRD included in the study, neurological complications developed in 98% of them. Fourth-fifths of all respondents (82%) had three or more associated neurological conditions. The most common neurological complications were: disorders of the peripheral nervous system, impaired cognition and sleep disorders. Headache was reported by 40% of the patients studied and the most common were episodic tension-type headache and dialysis headache. Among a variety of types of vestibular disorders that were reported in one-third of our patients (35,8%) with ESRD, peripheral vestibular dysfunctions were the most common. In addition, 14% of the patients with vestibular dysfunction became symptomatic only during dialysis treatment. Every fifth patient in our study had stroke. The most common were ischemic stroke mainly due to small cerebral vessel disease leading to lacunar infarctions. Twenty-nine patients (24,3%) fulfilled the diagnostic criteria for RLS at the time of investigation, and twenty-seven (22,8%) reported RLS in the past. Among the patients with RLS 43% rated their discomfort as severe and very severe. This sensorimotor syndrome was not associated with the calculated demographic or biochemical variables. Approximately 85% of our patients with ESRD had peripheral nervous system abnormalities. The sensorimotor peripheral neuropathy had been detected in ninety-six (80%) of the patients. The uremic neuropathy was diagnosed in seventy-three (60,8%) subjects and the compressive mononeuropathy was found in twenty (16,7%) patients. We found electrophysiologic abnormalities of both the motor and sensory nerves in tested subjects, and the most common were slowdowns of conduction velocities and delayed latencies of F-wave. The subjects that had been on dialysis for more than 40 months had significantly slower conduction velocities compared to the rest of the patients. Among twenty-four sexually active patients, severe disturbance in sexual function was reported by ten (41,7%)

subjects. The most common complaints were decreased libido and erectile dysfunction. Transient loss or impairment of consciousness was reported by 19,2% patients and the most frequent causes were syncope and seizures. Of all not otherwise classifiable neurological complications, the most common were myopathy and movement disorders. Poor subjective sleep quality was found in 77,6% patients. Insomnia was the most frequent sleep disturbance that affected 59,6% of patients. In our study 79,3% of eligible patients were cognitively impaired. The most affected cognitive domain was executive functions that were severely impaired in 22% of tested subjects. Cognitive performance in temporal relation to dialysis session was significantly worse (especially the language domain) compared to the cognitive functions performed before dialysis treatment. All uremic patients with neurological complications had significantly impaired QoL, and overall health-related QoL was most affected in patients with stroke and subjects with non-others classified neurological complications. Factors associated with an increased risk for cognitive impairment were older age, vestibular disorders, insomnia, and depression. Factors associated with a reduced risk were: higher level of education, lesser level of fatigue, and EQ-5D index EU. In multivariate logistic regression model old age stood out as a significant predictor of cognitive impairment, while the higher level of education was associated with a decreased risk. Determinates for the lower QoL were older age, comorbid conditions, DM, insomnia, cognitive impairment, depression, anxiety, lower levels of education and greater level of fatigue. In multivariate logistic regression model as a significant predictor of lower QoL singled out a greater level of fatigue.

Conclusion: Further research concerning fatigue as a possible marker for poor prognosis in the population of patients with ESRD is advisable. Pharmacotherapy, the most important comorbid conditions, and comorbidity index had no significant influence on the presence of cognitive impairment, but DM and overall comorbidity index were found to significantly affect QoL. Cognitive impairment with prominent executive dysfunction is prevalent and has negative impact on QoL in patients with ESRD. Thus it is important that all patients with ESRD have regular assessment of their cognitive functions. In addition, detection and prevention of modifiable risk conditions, such as insomnia and depression, are prudent in order to delay or slow the progression of cognitive impairment. Based on the results of our study, we recommend that patients with ESRD should not make decisions about their disease and therapy while on or immediately after dialysis session.

Key words: Chronic kidney disease, Uremia, Hemodialysis, Nervous system, Neurological complications, Neuropathy, Quality of life, Cognitive impairment

Scientific field: Medicine, Neurology

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Funkcija bubrega	2
1.2. Bolesti bubrega	3
1.3. Definicija terminalne bubrežne insuficijencije	8
1.3.1. Epidemiologija hronične bubrežne bolesti i terminalne bubrežne insuficijencije	9
1.3.1.2. Uzroci TBI	15
1.3.2.3. Transplantacija bubrega	23
1.4. Komplikacije hemodijalize	25
1.4.1. Neurološke komplikacije	27
2. Ciljevi istraživanja	28
3. Materijali i metode istraživanja	29
3.1. Klinička evaluacija	31
3.1.1. Procena kognitivnih funkcija	31
3.1.2. Procena poremećaja spavanja	32
3.1.3. Procena prisustva SNN	33
3.1.4. Procena depresije, anksioznosti, zamora, i apatije	34
3.1.5. Procena glavobolje	35
3.1.6. Procena ostalih neuroloških komplikacija	37
3.1.6.1. Neuromuskularni poremećaji	37
3.1.6.2. Cerebrovaskularne bolesti	38
3.1.6.3. Vestibularni poremećaji i tranzitorni gubici svesti	38
3.1.6.4. Autonomni poremećaji	39
3.1.6.5. Ostali neurološki poremećaji i sindromi	40
3.2. Procena kvaliteta života	40
3.3. Statistička analiza	42

4. Rezultati.....	43
4.1 Neurološke komplikacije.....	50
4.1.1 Glavobolje	53
4.1.2 Vestibularni poremećaji	57
4.1.3 Moždani udar.....	58
4.1.4 Sindrom nemirnih nogu.....	60
4.1.5 Poremećaji perifernog nervnog sistema	63
4.1.6 Autonomni poremećaji.....	70
4.1.7 Simptomi	73
Tranzitorni senz. simptomi i bol	73
4.1.8 Poremećaji spavanja.....	74
4.1.9 Kognitivni poremećaji.....	77
Posebne kognitivne kategorije (domeni) na osnovu Montrealskog testa kognicije	78
4.1.10 Tranzitorni poremećaji svesti	89
4.1.11 Ostale neurološke komplikacije	90
4.1.12 EQ5D-Zdravstveni profil neuroloških komplikacija kod bolesnika sa TBI.....	91
5. Diskusija	103
6. Zaključci:	153
7. Literatura	155

Lista skraćenica:

ABS	akutna bubrežna slabost
ADPBB	autozomno-dominantna policistična bolest bubrega
AF	atrijalna fibrilacija
AIS	Atinska skala za insomniju (<i>“the Athens Insomnia Scale”</i>)
AKE-I	angiotenzin-konevrtirajući enzim inhibitor
AMU	akutni moždani udar
ARB	angiotenzin-receptor blokator
AS	skala za apatiju
ATP	adenozin trifosfat
AVF	arteriovenska fistula
BAI	Bekova skala za procenu anksioznosti (<i>“the Beck Anxiety Inventory”</i>)
BDI	Bekova skala za procenu depresije (<i>„the Beck Depression Inventory-II”</i>)
BPPV	benigni paroksizmalni pozicioni vertigo
CDS MAV	ultrazvučni kolor doppler krvnih sudova vrata
CI	interval poverenja (<i>“confidence interval”</i>)
CPK	kreatininfosfokinaza
CT	kompjuterizovana tomografija mozga
DM	diabetes mellitus
EGTT	epizodična glavobolja tenzionog tipa
eJGF	procenjena jačine glomerulske filtracije (<i>“estimated glomerular filtration rate”</i>)
EKG	elektrokardiogram
EQ-5D	Evropski generički indeks kvaliteta zdravlja
EQ-5D indeks	zbirni indeks stanja zdravlja
ERA–EDTA	Evropsko udruženje za bolesti bubrega-Evropsko udruženje za dijalizu i transplataciju (<i>“European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association”</i>)
ESS	skala pospanosti po Epworthu (<i>“the Epworth Sleepiness Scale”</i>)
FACIT	skala funkcionalne procene terapije kod hroničnih bolesti (<i>“the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy”</i>)
GN	glomerulonefritis
HBB	hronična bubrežna bolest
HD	hemodijaliza
HDG	hemodijalizna glavobolja
HDL	lipoproteini visoke gustine
Hgb	hemoglobin
HGTT	hronična glavobolja tenzionog tipa
HLK	hipertrofija leve komore
HLP	hiperlipoproteinemije
HOBP	hronična opstruktivna bolest pluća
HR-QoL	kvalitet života povezan sa zdravljem
HTN	hipertenzija
IBS	ishemijska bolest srca
ICH	intracerebralna hemoragija

ICHD-III	III revizija međunarodne klasifikacije glavobolja
IRLSSG	Međunarodna grupa za istraživanje SNN („ <i>the International Restless Legs Syndrome Study Group</i> “)
JGF	jačina glomerulske filtracije
K/DOQI	Inicijativa za poboljšanje ishoda američkog nacionalnog udruženja za bubrežne bolesti („ <i>the National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i> “)
KAPD	kontinuirana ambulantorna peritonealna dijaliza
KDQOL-SF	skraćena verzija upitnika za procenu kvaliteta života kod bubrežnih bolesti, verzija 1.3 („ <i>Kidney Disease Quality Of Life-Short Form, version 1.3</i> “)
Kt/V	indeks adekvatnosti hemodijalize
LDL	lipoproteini male gustine
MMT	mini mental test
MNSI	Mičigen skrining instrument za detekciju neuropatije
MoCA	Montrealska procena kognicije
MSLT	test merenja multiple latence spavanja
MU	moždani udar
NMR	nuklearna magnetna rezonancija
OR	odnos šansi
OSA	obstruktivna apneja u spavanju
PD	peritonealna dijaliza
PSQI	Pitsburški indeks kvaliteta spavanja („ <i>the Pittsburgh Sleep Quality Index</i> “)
PTH	paratiroidni hormon
PVB	periferna vaskularna bolest
QoL	kvalitet života
RR	relativni rizik
SAH	subarahnoidalna hemoragija
SF-36	modifikovana skraćena verzija opšteg upitnika za procenu kvaliteta života („ <i>Short Form 36 Health Survey</i> “)
SKT	sindrom karpalnog tunela
SNN	sindrom nemirnih nogu
SZO	Svetska Zdravstvena Organizacija
TB	transplatacija bubrega
TBI	terminalna bubrežna insuficijencija
TIA	tranzitorni ishemični atak
TZRF	terapija koja zamenjuje renalnu funkciju („ <i>renal replacement therapy</i> “)
USRDS	Baza podataka o bubrežnoj bolesti Sjedinjenih Američkih Država („ <i>U.S. Renal Data System</i> “)
VAS	vizuleno-analogna skala

1. Uvod

Bubreg predstavlja najvažniji deo urinarnog sistema. Ovaj parni parenhimatozni organ se nalazi u retroperitonealnom prostoru sa obe strane kičmenog stuba u nivou donjih grudnih i gornjih lumbalnih pršljenova. Ljudski bubreg je jedan od najsloženijih i najdiferentovanijih organa u čijoj građi i funkciji učestvuje 30 različitih tipova ćelija. Ovako veliki broj različitih ćelija, kao i složena citoarhitektura bubrega, odražavaju složene fiziološke funkcije koje ovaj organ obavlja i predstavljaju rezultat dugotrajne evolucije složenih ćelijskih organizama nakon prelaska iz vodene sredine na kopno. Osnovne komponente bubrega su nefroni, sabirni kanalići, i specifična mikrovaskulatura. U najvažnije funkcije bubrega spadaju održavanje i regulacija sastava telesnih tečnosti, i eliminacija iz organizma toksičnih produkata humanog metabolizma kao i hemijskih supstanci koja su prisutne u organizmu ali se u njemu ne proizvode (ksenobiotici-kao na primer lekovi, teški metali, itd.). Mada bubrezi procesima filtracije, reapsorpcije i sekrecije vrše presudan uticaj na sastav i regulisanje telesnih tečnosti, veoma je značajna i njihova uloga u sintezi, metabolizmu, i sekreciji određenih hormona i lipida koji utiču na ravnotežu elektrolita u organizmu i održavanje stabilnog arterijskog pritiska. Bolesti bubrega predstavljaju različite poremećaje strukture i/ili funkcije ovog organa. Nije iznenađenje da zbog veoma kompleksnih fizioloških funkcija koje obavlja, čak i blagi poremećaji bubrežne funkcije povećavaju rizik od komplikacija na drugim organima. Značaj bolesti bubrega se može sagledati iz činjenice da svaki deseti stanovnik planete ima hronično oboljenje ovog organa, čiji je najteži oblik terminalna bubrežna insuficijencija koja se javlja kod oko 1% svih bolesnika. Terminalna bubrežna insuficijencija (TBI) predstavlja ireverzibilno hronično oštećenje bubrežne funkcije koje je toliko ozbiljno da može dovesti do smrtnog ishoda ukoliko se ne primene metode koje mogu da zamene renalnu funkciju, kao što su dijaliza ili transplatacija bubrega. Zbog malog broja dostupnih ljudskih bubrega za transplataciju (uglavnom od živih srodnika ili od kadavera) bolesnici sa TBI se u najvećem broju slučajeva doživotno tretiraju regularnom hroničnom hemodijalizom (HD) u posebnim centrima za dijalizu. Danas se zahvaljujući napretku medicine pojam "uremija" uopšteno koristi da bi se opisalo stanje koje se javlja kod bolesnika sa uznapredovalom bubrežnom disfunkcijom, a koja se ne može objasniti poremećajima u zapremini ekstraćelijske tečnosti, koncentraciji

neorganskih jona, ili deficitom poznatih produkata koji se sintetišu u bubregu. Uremija nastaje najvećim delom usled nagomilavanja organskih štetnih produkata metabolizma, koji do sada nisu u potpunosti identifikovani, a koji se u normalnim okolnostima izlučuju preko bubrega [1]. Hronična bubrežna slabost značajno redukuje životni vek bolesnika i negativno utiče na funkciju svih organa u telu, uključujući kardiovaskularni, koštanozglobni, mišićni, a posebno na periferni i centralni nervi sistem. Mada su napredak i poboljšanja u lečenju poslednjih godina doprineli produženju i poboljšanju kvaliteta života (QoL) osoba sa TBI, neurološke komplikacije usled bubrežne slabosti su česte i značajno povezane sa povećanim morbiditetom, mortalitetom, lošijim QoL, kao i troškovima lečenja ovih bolesnika. Ove komplikacije su važan uzrok morbiditeta i mortaliteta, ali su često neprepoznate i nedovoljno ispitivane i lečene. Bolesnici sa TBI zahtevaju detaljno ispitivanje i praćenje pojave neuroloških komplikacija, jer se odgovarajućim preventivnim metodama i lečenjem mogu sprečiti ili značajno ublažiti simptomi koje premećaji i oštećenja nervnih struktura mogu izazvati u ovoj vulnerabilnoj populaciji.

1.1. Funkcija bubrega

Osnovu fiziološku jedinicu bubrega čini nefron kojih ima oko million u svakom od bubrega. Svaki nefron se sastoji od dve glavne komponente: bubrežnog telašca (korpuskul ili glomerul) i bubrežnog kanalića (tubul). Glomerul je osnovna jedinica filtracije, koja se sastoji od guste mreže kapilara povezanih dovodnom i odvodnom arteriolom, okruženih kapsulom. Bubrežni kanalić se sastoji od proksimalnog izuvijanog tubula, Henleove petlje i distalnog izuvijanog tubula koji povezuju glomerul sa sabirnim kanalom. Nefroni zbijeni jedan do drugog grade parenhim bubrega koji se na osnovu izgleda može podeliti u: *spoljni deo (cortex)* u kome se nalaze glomeruli i veći deo proksimalnog tubula; i *unutrašnji deo (medulla)* koji se sastoji od paralelno poređanih Henleovih petlji i sabirnih kanalića. Medula formira kubaste regione koji se nazivaju Malpigijeve piramide, a čiji vrhovi grade papile koje grade rešetkasto polje sa 10-20 papilarnih otvora, putem kojih se mokraća iz srži izliva u male bubrežne čašice. Spajanjem dve-tri male čašice nastaju velike bubrežne čašice, a one se ulivaju u bubrežnu karlicu. U tubul se uliva primarna mokraća, gde se tokom transporta procesima apsorpcije

i sekrecije od primarnog ultrafiltrata obrazuje konačni produkt urin koji se zatim odliva u bubrežnu karlicu, potom u ureter, a zatim se sabira u mokraćnoj bešici odakle se konačno kroz uretralni kanal izlučuje iz organizma u spoljnu sredinu.

Osnovne funkcije bubrega su:

A) Održavanje homeostaze telesnih tečnosti (*milieu intérieur*)

Bubrezi regulišu zapreminu tečnosti u telu i njihovu osmolarnost; koncentraciju elektrolita, i acido-baznu ravnotežu telesnih tečnosti. Bubrezi ovo postižu preciznom regulacijom količine vode i jona koji se izlučuju putem urina. Promenama sekrecije u urinu reguliše se koncentracija natrijuma, kalijuma, hlora, kalcijuma, magnezijuma i fosfora u organizmu.

B) Ekskrecija nusprodukata metabolizma i stranih supstanci

Putem bubrega se eliminišu brojni nusprodukti metabolizma (kao što su ureja, kreatin, mokraćna kiselina, itd.) i brojni toksini i lekovi (ksenobiotici).

C) Stvaranje i sekrecija enzima, hormona, i vitamina

Najvažniji su:

Renin-enzim koga stvara jukstaglomerularni aparat, a koji katalizuje proces formiranja angiotenzina od globulina angiotenziogena iz plazme. Stvoreni peptid-angiotenzin je snažan vazokonstriktor i ima važnu ulogu u metabolizmu soli i regulaciji krvnog pritiska.

Eritropoetin-glikolizirani protein stvaraju intersticijalne ćelije bubrežnog korteksa. Ovaj hormon stimuliše sazrevanje eritrocita u koštanoj srži.

1,25-DihidroksivitaminD3-sintetizuju ćelije proksimalnih kanalića. Ovaj steroidni hormon ima važnu ulogu u regulaciji i održavanju balansa kalcijuma i fosfora [2].

1.2 Bolesti bubrega

Bubrežna bolest se definiše kao poremećaj strukture ili funkcije bubrega koji može nastati naglo, može biti prolazno ili hronično stanje, a negativno utiče na zdravlje

pogođene osobe. Bolesti bubrega mogu biti akutne ili hronične. Hronična bubrežna bolest (engl. *chronic kidney disease*) (HBB) je opšti pojam različitih oboljenja nastalih usled poremećaja strukture i funkcije ovog organa, sa raznovrsnom kliničkom prezentacijom, koja u velikoj meri zavisi od uzroka, težine, i brzine napredovanja bolesti [3,4]. Rizik za pojavu bubrežne slabosti predstavlja predilekcija zbog naslednih ili sociodemografskih faktora i/ili izloženosti renotoksičnim supstancama unetim iz spoljne sredine. U najvećem broju slučajeva strukturalna oštećenja bubrega predhode funkcionalnim poremećajima. U zavisnosti od stepena oštećenja strukture i funkcije, kao i efekta na zdravlje neke osobe bolesti bubrega se mogu ispoljavati u širokom rasponu od početnih stadijuma, koji su često asimptomatski i otkrivaju se slučajno tokom ispitivanja nekog drugog komorbidnog stanja, do onih najtežih koji su inkompatibilni sa životom ukoliko se ne leče dijalizom ili transplatacijom organa. Bubrežna bolest se može razvijati veoma sporo, nekad čak i tokom više decenija, ali ponekad može progresivno napredovati i za veoma kratko vreme dovesti do TBI. Posebno je važno što je prepoznat značaj HBB kao činioca koji, zbog rastuće prevalence, lošeg ishoda, i visoke cene lečenja, predstavlja rizik za zdravlje čitavog društva. Ovo zahteva angažovanje čitavog zdravstvenog sistema, kao i celokupne zajednice, u prevenciji, ranom otkrivanju stanja koja predisponiraju oboljenju bubrega lečenju bubrežne bolesti, a sa osnovnim ciljevima da se spreči nastanak bolesti bubrega, uspori napredak hronične renalne insuficijencije i što je više moguće smanji pojava komplikacija na drugim organima ili sistemima [5].

1.2.1 Definicija i klasifikacija hronične bubrežne bolesti

Za razvoj savremene nefrologije od prelomnog značaja je 2002. godina, kada je od strane grupe eksperata okupljenih oko Nacionalne Fondacije za bubrežne bolesti Sjedinjenih Američkih Država (engl. *the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative-KDOQI*) objavljen konceptualni predlog definicije i klasifikacije stadijuma HBB [6]. Ovaj predlog je veoma brzo postao prihvaćen u celom svetu što je dovelo do naglog razvoja novih saznanja o HBB. Do tada su istraživanja bila opterećena prilično nejasnom terminologijom (korišćeni su nazivi-hronična renalna insuficijencija, hronična bubrežna slabost, hronična renalna disfunkcija) i nepreciznim definicijama. U srpskom jeziku se za engleski termin "*Chronic Kidney Disease*" uglavnom koriste pojmovi "Hronična bolest bubrega" ili "Hronična bubrežna bolest" [7]. HBB se formalno definiše kao abnormalnosti u strukturi ili funkciji bubrega, koje traju

duže od 3 meseca, a koje imaju negativan efekat na zdravlje. Klasifikuje se na osnovu uzroka, jačine glomerulske filtracije (JGF), i kategorije albuminurije [3]. Ova generička definicija se bazira na dve neophodne komponente koje služe za identifikaciju bolesti bubrega bez obzira na etiologiju: A) dokaz o postojanju oštećenja bubrega kao što su proteinurija (albuminurija), renalna hematurija ili leukociturija, patološki nalazi prilikom izvođenja određenih dijagnostičkih procedura (ultrazvuk, CT, Ro bubrega, itd.) ili dobijenih patohistološkim pregledom; i B) dokaz o nivou oštećenja renalne funkcije izražen putem procene JGF (eng. *estimated glomerular filtration rate-eGFR*).

Oštećenje bubrega može nastati zbog abnormalnosti parenhima, patoloških promena na velikim krvnim sudovima, ili poremećaja u sistemu za prikupljanje mokraće unutar bubrega. U novije vreme se kao marker za oštećenje bubrega koristi sve učestalije određivanje albuminurije (povećano izlučivanje albumina preko urina) umesto proteinurije. Sve više se u savremenoj nefrologiji koristi naziv "albuminurija" umesto ranijeg termina "mikroalbuminurija". Oštećenje bubrega duže od 3 meseca sa vrednostima albuminurije $\geq 30\text{mg}$ tokom 24h, definiše HBB. Albuminurija se prema količini izlučenog albumina u urinu klasifikuje u tri kategorije: A1 $< 30\text{mg/dan}$ (normalno); A2 $30\text{-}300\text{mg/dan}$ (umereno uvećanje); A3 $> 300\text{mg/dan}$ (veoma uvećano). Jačina glomerularne filtracije se definiše kao zapremina plazme koja se filtrira u glomerulima u jedinici vremena. JGF se meri stepenom izlučivanja nekog egzogenog ili endogenog markera filtracije [8]. Obično se izračunava korišćenjem matematičkih formula koje upoređuju starost, pol, rasu i veličinu neke osobe sa vrednostima endogenog markera filtracije u serumu kao što je kreatinin. Manje vrednosti označavaju teže oštećenje bubrežne funkcije. Procena JGF je široko prihvaćena kao marker ekskretorne renalne funkcije i smatra se najpouzdanijim pokazateljem rada bubrega. JGF se smanjuje kod strukturnog oštećenja bubrega, a ostale funkcije bubrega se redukuju paralelno sa smanjenjem JGF. HBB definiše smanjenje JGF ispod 60ml/min/1,73m^2 u periodu dužem od 3 meseca. Ova vrednost JGF je izabrana jer predstavlja polovinu normalne glomerulne filtracije kod zdravih mladih ljudi (125ml/min/1,73m^2). U populacionim studijama bubrežna disfunkcija sa vrednostima $\text{JGF} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$ je značajno povezana sa mortalitetom, progresijom HBB i nastankom TBI [8,9]. Treći uslov koji definiše hroničnost je arbitrarno određena dužina trajanja oboljenja duže od 3 meseca (odnosno > 90 dana) [10]. Iako su uzroci većine HBB za sada nelečivi, a glavni cilj predstavlja

usporenje progresije bubrežne insuficijencije, termin hroničan nije istovetan sa pojmomom ireverzibilan, jer čak i TBI može imati reverzibilni tok nakon renalne transplatacije. U tabeli 1 su dati kriterijumu za dijagnozu HBB.

Tabela 1. Kriterijumi za dijagnozu HBB(bilo koji od glavnih kriterijuma > 3 meseca)[3]

Znaci oštećenja bubrežne funkcije (jedan ili više)	-Albuminurija>30mg/24h -Abnormalan sediment urina -Abnormalnosti elektrolita usled poremećaja funkcije renalnih kanalića -Patološke promene otkrivene biopsijom -Strukturne promene otkrivene dijagnostičkim procedurama -Istorija renalne transplatacije
Smanjenje JGF	JGF<60ml/min/1,73m ² (HBB kategorije G3a-G5)

HBB se klasifikuje na osnovu uzroka, stepena smanjenja JGF, i kategorije albuminurije. Uzrok HBB se zasniva na prisustvu ili odsustvu sistemskog oboljenja, kao i na nađenom ili pretpostavljenom pato-anatomskom nalazu. Razlika između sistemskih bolesti koji oštećuju bubrež (dijabetes melitus, ateroskleroza, hipertenzija) ili primarnog oboljenja bubrega (difuzni ili fokalni glomerulonefritis, renalni kalkulusi) zasniva se na etiologiji i lokaciji osnovnog patološkog procesa. Treba naglasiti da se kod mnogih osoba uzrok HBB ne može pouzdano utvrditi ali se može pretpostaviti, međutim kod mnogih bolesnika uzrok u nakon svih obavljenih ispitivanja ostaje nepoznat. HBB se prema jačini glomerularne filtracije arbitrarno klasifikuje u pet stadijuma (Tabela 2).

Tabela 2. Klasifikacija HBB na osnovu vrednosti JGF

Kategorija	JGF (ml/min/1,73m ²)	Termin HBB*
G1	≥ 90	Normalna ili povećana
G2	60-89	Blago smanjenje
G3a	45-59	Blago do umereno smanjenje
G3b	30-44	Umereno do teže smanjenje
G4	15-29	Teško smanjenje
G5	<15	Terminalna bubrežna insuficijencija

* U nedostatku dokaza za postojanje strukturnog oštećenja bubrega, kategorije G1 i G2 ne ispunjavaju kriterijume za definiciju HBB

Za postavljanje dijagnoze HBB u kliničkoj praksi je eJGF na osnovu vrednosti kreatinina u serumu, njenom klasifikovanju u odgovarajuće stadijume, kao i u praćenju progresije renalne disfunkcije u potpunosti adekvatna. Ipak postoje mišljenja da nekritička upotreba

eJGF za dijagnostikovanje HBB (kategorije G3) može dovesti do velikog broja “lažno-pozitivnih” dijagnoza HBB, posebno u zdravstvenim sistemima gde starije osobe čine veliki deo populacije (ovde se ubraja i naša zemlja) [11].

1.2.2. Uzroci i prognoza hronične bubrežne slabosti

Ukoliko se kriterijumi za HBB ispune, bitan preduslov za odgovarajuće lečenje i prognozu je otkrivanje uzroka renalne insuficijencije. Kod primarnih bolesti osnovni patološki proces se odvija u samom bubregu, ali je mnogo češće renalno oštećenje posledica nekog sistemskog oboljenja koje pored ostalih organa pogađa i bubreg. Postoje i stanja, kao što su pojedine nasledne bolesti (na primer policistična bolest bubrega), gde može doći do preklapanja ova dva osnovna patofiziološka procesa. U svetu postoje značajne varijacije u geografskoj distribuciji osnovnih uzroka bubrežne slabosti. U razvijenim zemljama, posebno kod starijih osoba, hipertenzija (HTN) i dijabetes melitus (DM) su najčešći razlozi za HBB. Treba istaći da ne samo u bogatim državama nego i u zemljama u razvoju veoma brzo raste broj osoba koje boluju od sistemskih oboljenja (posebno DM) koje mogu dovesti do HBB. Povećan rizik za nastanak HBB su: HTN, DM, starost preko 60god., i pozitivna porodična anamneza za oboljenja bubrega. Za prognozu HBB važno je da se identifikuju faktori povezani sa progresijom renalne insuficijencije: etiologija HBB, stepen redukcije JGF, intenzitet albuminurije, uzrast, pol, rasna ili etička pripadnost, HTN, hiperglikemija, dislipidemija, pušenje, gojaznost, postojanje kardiovaskularne bolesti, korišćenje nefrotoksičnih supstanci, itd. Brža progresija bubrežne slabosti je povezana za povećanim rizikom od pojave ozbiljnih kliničkih komplikacija kao i smrtnog ishoda. Kod bolesnika sa HBB gubitak renalne funkcije (izražen kao eJGF) često nije konstantno progresivan već ima neravnomeran odnosno nelinearan tok. Kod osoba sa HBB se mogu javiti duži vremenski periodi stabilnog-neprogresivnog toka, ali i periodi koje karakteriše akutno pogoršanje odnosno pojava akutne bubrežne slabosti (ABS). Najčešći faktori rizika za pojavu naglog i drastičnog pada u JGF kod bolesnika sa HBB su: obstrukcija urotrakta; dehidratacija; korišćenje određenih lekova (na primer nesteroidni antiinflamatorni lekovi, aminoglikozidi, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (AKE-I), blokatori angiotenzin-receptora (ARB), itd.) i upotreba radiokontrastnih sredstava koja se izlučuju preko bubrega [12,13]. Progresija HBB zavisi od stadijuma eJGF i kategorije albuminurije, a ove dve varijable najvećim delom deluju nezavisno jedna od druge na

prognozu bolesti. U tabeli 3 je dat shematski stepen rizika za progresiju HBB u zavisnosti od stadijuma JGF i kategorije albuminurije.

Tabela 3. Prognoza HBB na osnovu eJGF i kategorije albuminurije

eJGF stadijum	Albuminurija kategorije		
	A1 (<30mg)	A2 (30-300mg)	A3 (>300mg)
G1	mali rizik	umeren rizik	visok rizik
G2			
G3a	umeren rizik	visok rizik	
G3b	visok rizik		
G4			
G5	veoma	visok	rizik

Osobe sa hroničnom renalnom insuficijencijom zbog oštećenja endokrinih i egzokrinih renalnih funkcija imaju veliki rizik od pojave komplikacija na mnogim organima. Sa napredovanjem bubrežne insuficijencije, izražene preko stepena redukcije eJGF (JGF kategorije), progresivno se povećava incidenca i prevalenca komplikacija bez obzira na njihov etiološki mehanizam nastanka [14]. Pored mogućih komplikacija, HBB takođe utiče negativno na ishod operativnog lečenja, invazivnih procedura, neželjenih efekata medikamenata, itd. Rano otkrivanje oštećenja bubrega može uz odgovarajuće lečenje doprineti da se uspori ili potpuno zaustavi napredovanje renalne insuficijencije, kao i da se spreče ili ublaže moguće komplikacije. U suprotnom HBB vremenom neminovno dovodi do povećanog morbiditeta, mortaliteta, uz veoma visoke troškove lečenja ovih bolesnika.

1.3 Definicija terminalne bubrežne insuficijencije

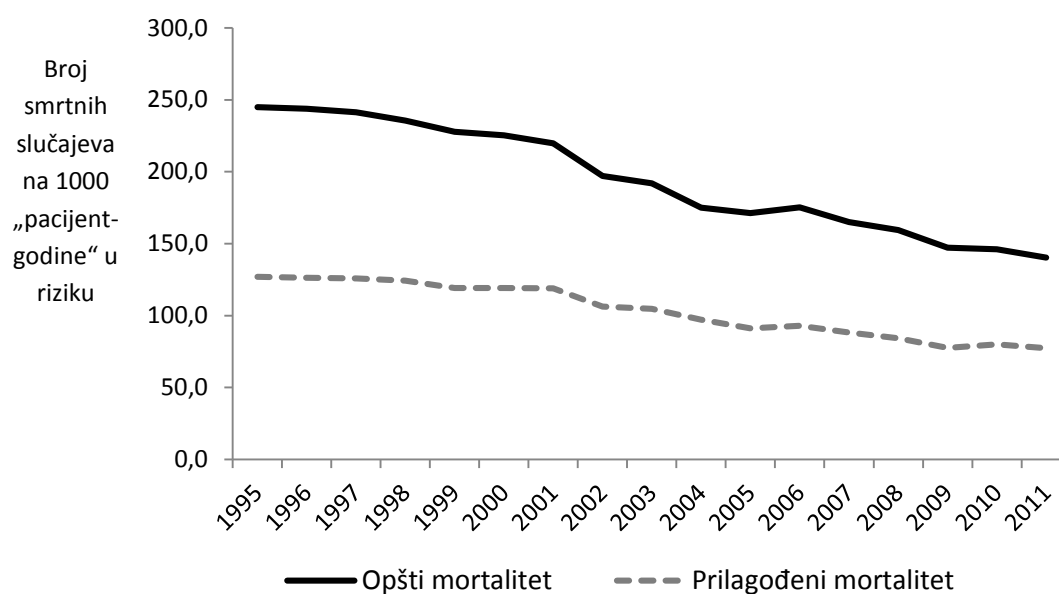
Terminalna bubrežna insuficijencija predstavlja ireverzibilno oštećenje bubrežne funkcije koje je toliko ozbiljno da ukoliko se ne primeni neki od modaliteta terapije koja nadoknađuje ili zamenjuje renalnu funkciju (TZRF; engl. *renal replacement therapy*) kao što su dijaliza ili transplatacija bubrega, dolazi do smrtnog ishoda. Ona je uključena u kategoriju 5 (eJGF<15ml/min/1,73m²) HBB. Na engleskom jeziku se za ovaj najteži stepen hroničnog bubrežnog oštećenja koriste termini “*end-stage renal disease*”, “*chronic renal failure*” i “*kidney failure*”, a u srpskom jeziku su uobičajeni nazivi terminalna

bubrežna insuficijencija ili terminalna bubrežna slabost. Treba uočiti da je opšte prihvaćena definicija pragmatična i da se zasniva na korišćenju određenog modaliteta TZRF. Za sada ne postoje jasni i objektivni dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze TBI. Ovo ima značajan uticaj na istraživanja i mora se uzeti u obzir prilikom interpretacije epidemioloških podataka vezanih za TBI [15]. Znaci i simptomi TBI nastaju usled metaboličkih poremećaja zbog nemogućnosti bubrega da regulišu balans elektrolita i telesnih tečnosti, kao i zbog posledične akumulacije toksičnih produkata metabolizma mnogih supstanci (na primer aminokiselina). Ipak uvođenje dijalize kao tretmana TBI predstavlja veliki uspeh medicine, jer zahvaljujući ovome bubrezi ostaju jedini organ čiji prestanak funkcije ne dovodi do sigurne smrti bez transplatacije. I pored napretka u razumevanju patofizioloških mehanizama, kao i sve savremenijih metoda lečenja morbiditet i mortalitet kod bolesnika sa TBI i dalje ostaje veoma visok.

1.3.1. Epidemiologija hronične bubrežne bolesti i terminalne bubrežne insuficijencije

Široko prihvaćena definicija i klasifikacija bubrežne slabosti su bile od presudnog značaja za razvoj validnih epidemioloških studija u savremenoj nefrologiji [6]. Ipak kod interpretacije epidemioloških podataka HBB treba uzeti u obzir nekoliko ograničavajućih faktora. Učestalost HBB se veoma razlikuje u zavisnosti od formule JGF koja se koristi, a postoje i problemi prilikom kalibracije merenja nivoa kreatinina u serumu. Takođe, u svim epidemiološkim studijama da bi se definisala HBB koristi se samo jedan rezultat snižene JGF, mada formalna definicija zahteva najmanje dva merenja JGF u periodu ne kraćem od tri meseca. Konačno postoje brojne kritike i mišljenja među ekspertima da definisanje HBB vrednostima JGF manjim od $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, bez dokaza o strukturnom renalnom oštećenju, može mnoge normalne starije osobe (posebno preko 70. god. života) svrstati u kategoriju hroničnih bubrežnih bolesnika. Ovi faktori mogu dovesti do toga da su stvarne vrednosti incidence i prevalencije HBB u opštoj populaciji niže od dobijenih rezultata epidemioloških istraživanja. Sve ovo značajno može uticati na identifikaciju i prevenciju HBB u opštoj populaciji, kao i izbegavanje štetnih efekata pogrešne dijagnoze i lečenja kod lažno-pozitivnih slučajeva [16]. Postoji samo nekoliko longitudinalnih kohortnih studija iz kojih se mogu dobiti podaci o incidenciji HBB. Učestalost novih slučajeva HBB se procenjuje na 10,350 do 13,000 na 1 milion osoba-godina (“*person-years*”) [17,18]. Najrelevantnije informacije o prevalenciji HBB u opštoj

populaciji, su objavljene u okviru nacionalnog ispitivanja zdravlja i ishrane u Sjedinjenim Američkim Državama (*Health The National and Nutrition Examination Surveys-NHANES*). Prevalenca HBB (kategorije eJGF 1-4) kod bolesnika starijih od dvadeset godina, za period od 1988.-1994., je iznosila 12,3%. U novije vreme je primećen porast prevalence HBB u opštoj populaciji, koja je dostigla 14% za period praćenja od 2005.-2010. god. Preko jedne trećine (35%) osoba starijih od 60god. je bolovala od HBB [19]. Stopa mortaliteta kod bolesnika sa HBB u velikoj meri zavisi od individualnih karakteristika odnosno kompleksnosti renalnog poremećaja, komorbidnih stanja, kao i stadijuma bolesti. Neprilagođene (opšte) stope mortaliteta su u proseku za 15% veće nego prilagođene, a obe ove stope se progresivno povećavaju u zavisnosti od složenosti poremećaja bubrežne funkcije. Bolji uvid u stopu smrtnosti ipak daje prilagođena stopa mortaliteta. Kao primer može se uzeti podatak da u najtežim stadijumima renalne insuficijencije (stadijum 4 i 5), mortalitet iznosi 74/1000 osoba-godina (*“patient-years”*) kod bolesnika koji nemaju kardiovaskularna oštećenja ili šećernu bolest, dok je ona skoro duplo veća (139/1000) kod osoba koje imaju neko od ovih oboljenja. Poslednjih dvadesetak godina se u razvijenim zemljama može uočiti negativan trend odnosno progresivno smanjenje stope mortaliteta (Grafikon 1) [20].



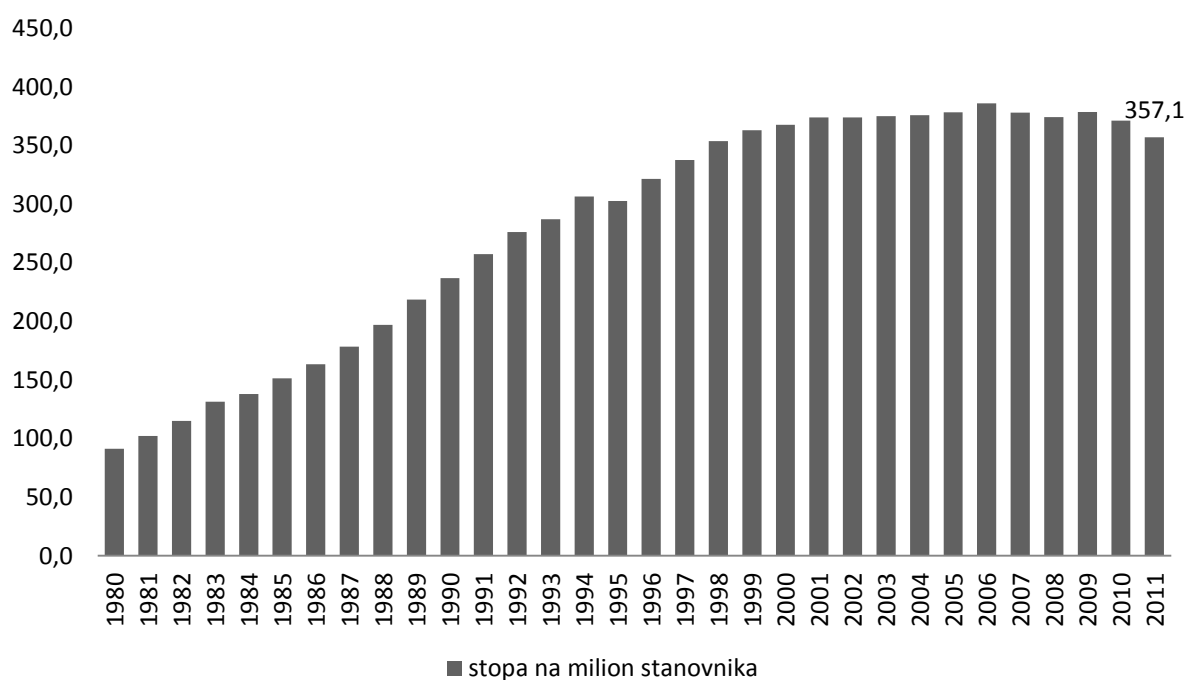
Grafikon 1. Opšti i prilagođeni mortalitet kod bolesnika sa HBB

Važno je pomenuti da je generalno kod bolesnika sa HBB znatno veći rizik od letalnog ishoda nego kod osoba sa TBI. Tokom petoipogodišnjeg praćenja oko 28.000 bolesnika,

koji su imali na početku eJGF<90ml/min/1,73m², samo 3,1% bolesnika sa umerenim i težim stepenom HBB (stadijumi od 2 do 4) je moralo da započne sa dijalizom zbog progresije bolesti, dok je čak jedna četvrtina osoba iz ove kohorte (24,9%) umrla [21]. Nivo eJGF ispod koga rizik od pogoršanja, koji će zahtevati TZRF, prevazilazi rizik od smrtnog ishoda u velikoj meri zavisi od starosti bolesnika. Kod osoba preko 85god. života sa HBB rizik od letalnog ishoda uvek je veći nego rizik od TZRF, dok kod odraslih osoba mlađih od 44. god. ova granična vrednost eJGF iznosi 45ml/min/1,73m² [22].

1.3.1.1 Incidenca i prevalenca TBI

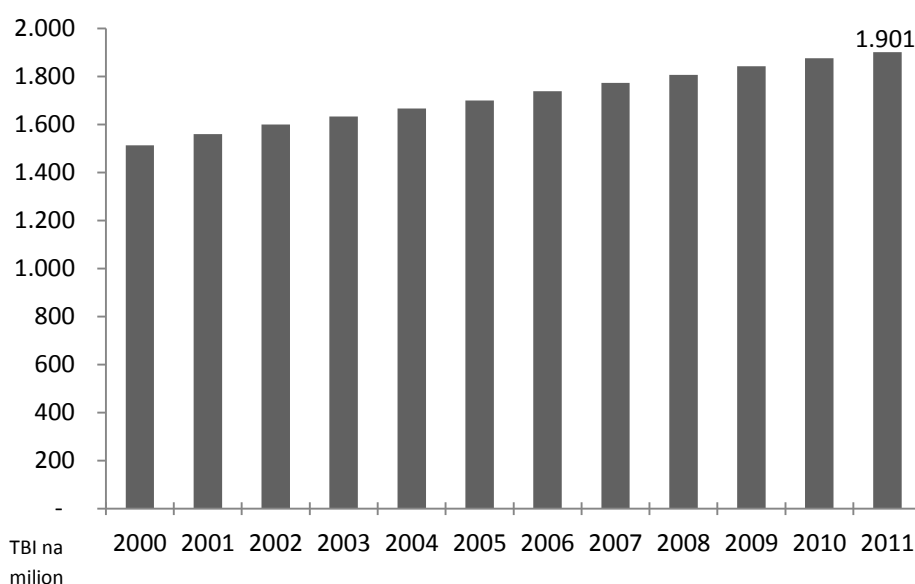
Broj novih slučajeva TBI u opštoj populaciji se najbolje mogu sagledati iz podataka USRDS (*U.S. Renal Data System*) objavljenih 2013, po godinama, zaključno sa 2011.god. Incidenca TBI za 2011. god. za područje Sjedinjenih Američkih Država iznosi 357 slučajeva na milion osoba. Iz grafičkog prikaza (Grafikon 2) se može videti da postoji izvestan trend stagnacije pa i opadanja novih slučajeva TBI poslednjih godina [20].



Grafikon 2. Incidenca TBI na milion stanovnika

Međutim stope incidence se značajno razlikuju po starosnim grupama. Od početka ovog milenijuma prilagođena stopa incidence je najviše porasla (7,1%) zaključno sa 2011. god.

za osobe starije od 75.god. Broj novih slučajeva TBI je ubedljivo najveći u ovoj starosnoj grupi i iznosi 1,707 novih slučajeva na milion stanovnika za 2011.godinu. Incidenca u srednjoj životnoj dobi (osobe od 45-64.god. života) je više nego tri puta manja i iznosi 507/1.000.000. Uopšteno prevalenca bolesnika sa hroničnim bolestima predstavlja kombinaciju incidence i stepena preživljavanja (odnosno specifičnog mortaliteta) ovih osoba. S obzirom na predhodno navedeni podatak da incidenca poslednjih godina stagnira ili čak opada, uočen porast zastupljenosti TBI u opštoj populaciji je posledica povećanog preživljavanja ovih bolesnika, odnosno značajnog napretka u njihovoj nezi i lečenju. Smatra se takođe da je relativan porast prevalencije TBI u odnosu na prevalencu HBB posledica boljeg preživljavanja osoba sa hroničnim nerenalnim oboljenjima kao i nešto labaviji kriterijumi za započinjanje TZRF [23]. Prevalenca TBI, u opštoj populaciji, za 2011. god. u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 1,901 na milion osoba. Ovo je za jednu četvrtinu više (26%) nego 2000. god. Iz grafikona 3 se može videti da postoji stalni trend rasta broja bolesnika sa TBI u opštoj populaciji. Prevalenca bolesnika sa TBI se konstantno od 2000. god. povećava za oko 2% (1,7-2,2%) godišnje.



Grafikon 3. Prevalenca TBI na milion stanovnika po godinama

Za 2011. god. najveća prevalenca TBI je u životnoj dobi od 65-74. god. života i iznosi 6,307/1.000.000. Najveći porast broja bolesnika je u uzrastu preko 75.god. i iznosi 6,007/1.000.000, što je za 48% više nego 2000. godine. Populacija bolesnika sa TBI je u 2011. bila za 71% veća nego 2000. god. [20]. Iako je stopa mortaliteta u populaciji bolesnika sa TBI na HD opala za petinu (21%) u predhodnih petnaest godina, ona je i

dalje skoro deset puta veća nego u opštoj populaciji. Ovo se posebno odnosi na prve mesece od započinjanja dijaliznog tretmana. Kod bolesnika na HD stopa mortaliteta unutar prva dva meseca od započinjanja dijalize je dva puta veća nego tokom prvih 12 meseci (440/1000 vs 201/1000 „*patient-years*“). Činjenica da samo 52% osoba preživi prve tri godine nakon započinjanja HD jasno odslikava koliko je ova grupa bolesnika vulnerabilna u odnosu na opštu populaciju. Prilagođena stopa mortaliteta za sve uzroke kod bolesnika na HD je 7-8 puta veća nego kod osoba u opštoj populaciji, a kod starijih osoba sa uremijom ova stopa smrtnosti je još izraženija (Tabela 4). Kod bolesnika na HD starijih od 65god. mortalitet je duplo veći nego kod obolelih od DM, kancera, moždanog udara ili srčane dekompenzacije u opštoj populaciji [20]. Godišnji izveštaj evropskog udruženja za bolesti bubrega i evropskog udruženja za dijalizu i transplataciju (ERA-EDTA), koje obuhvata registre 30 zemalja Evrope i Mediterana, je pokazao da, za bolesnike koji su započeli sa TZRf između 2003. i 2007. god., petogodišnje preživljavanje za osobe na dijalizi iznosi samo 39,9% (95% CI 39.2–39.4), dok je preživljavanje za isti interval nakon transplatacije bubrega od živog donora preko 94%. Preživljavanje u prve dve godine za kohortu 2006.-2010.god. je iznosilo 70.3% (95% CI 70.1-70.5). Treba pomenuti da su ovo podaci o preživljavanju iz registara 11 evropskih zemalja u koje nije uključena Srbija [24].

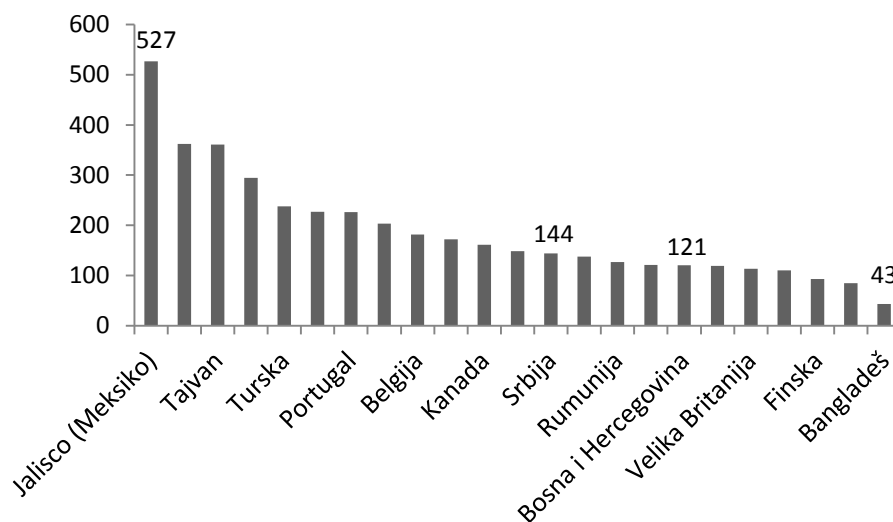
Tabela 4. Prilagođena stopa mortaliteta kod bolesnika sa TBI, i u opštoj populaciji za 2011.god.

uzrast (godine)	TBI	dijaliza	transplatacija	opšta populacija
<20	27,2*	49,6	6,4	6,3
20-44	44,5	78,2	10,7	11,2
45-64	101,6	149,9	27,5	21,7
65+	272,5	314,3	71,8	48,0

* (broj na 1000 „*osoba-godine*“)

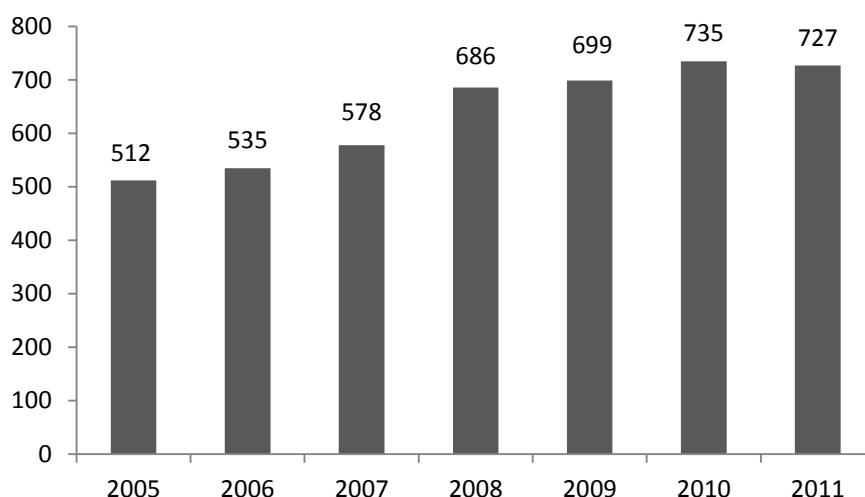
Što se tiče epidemioloških karakteristika TBI u svetu, najbolji prikaz daje komparacija stopa incidencije i prevalencije između 42 zemlje i regiona u svetu koje je objavljena u atlasu TBI za 2013. god. [20]. Kod tumačenja treba imati u vidu činjenicu da je direktno upoređivanje ovih rezultata problematično zbog nepostojanja unimorfni kriterijuma za kalibraciju kreatinina u serumu, a često i nedostatka reprezentativnih nacionalnih studija o prevalenci TBI u opštoj populaciji. Najveća poznata stopa incidence za 2011. god. je u

gradu Jalisco u Meksiku (527/1.000.000), dok je najmanja incidenca u Bangladešu (32/1.000.000) i Rusiji (43/1.000.000). Incidenca TBI za 2011. god. u Srbiji iznosi 144/1.000.000, što je približno broju novih slučajeva u Francuskoj (149/1.000.000) ili Austriji (137/1.000.000) (Grafikon 4). Interepretacija prevalence u međunarodnim okvirima je veoma problematična jer pored već opisanih ograničavajućih faktora, od velike važnosti je ekonomski razvoj određene države ili regiona.



Grafikon 4. Incidenca TBI na 1.000.000 stanovnika za 2011. god.

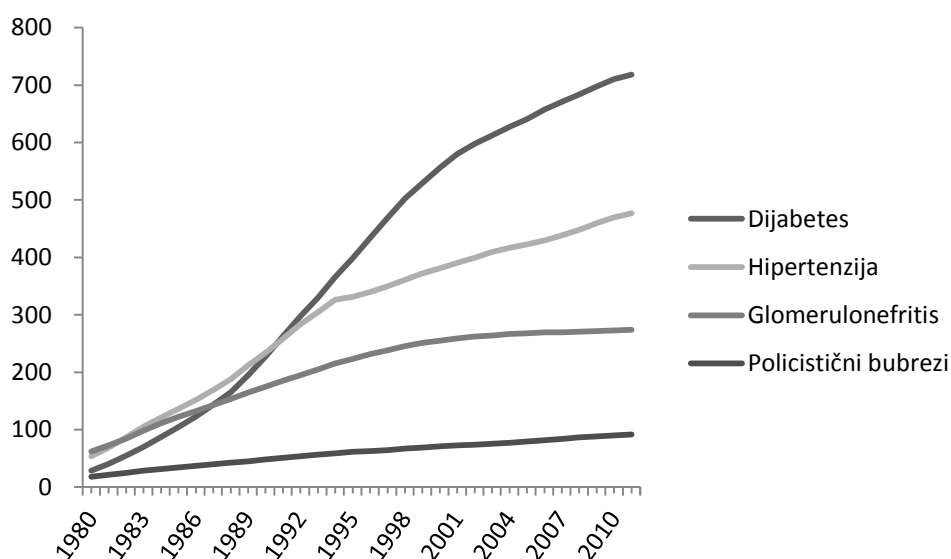
Na primer u siromašnijim zemljama se zbog nedostatka sredstava akcenat lečenja TBI odnosno primena TZRF ograničava na mlađe bolesnike, dok se u ekonomski razvijenim zemljama leče i bolesnici koji ne ispunjavaju sve kriterijume za peti stadijum HBB. Najveća zastupljenost TBI je u zemljama dalekog istoka (Tajvan 2,584/1.000.000 i Japan 2,309/1.000.000), dok su najniže prevalencije zabeležene u Bangladešu (192/1.000.000) i Rusiji (192/1.000.000). U Srbiji je prevalenca za 2011.god. iznosila 727/1.000.000 osoba, dok je ukupan broj bolesnika sa TBI iste godine iznosio 5,275. Iz grafikona 5 se može jasno videti tendencija ka povećanju prevalencije bolesnika sa TBI u Srbiji [25, 26].



Grafikon 5. Prevalenca TBI u Srbiji na 1.000.000 stanovnika

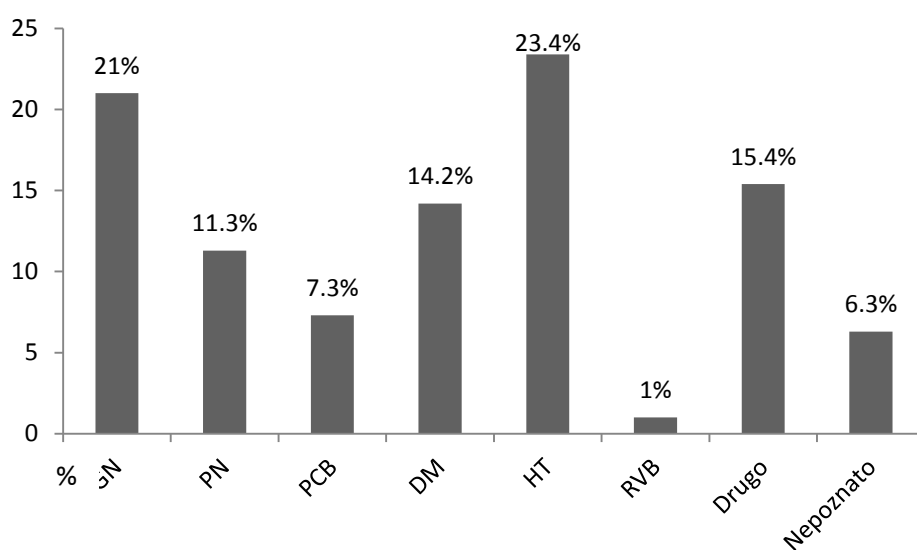
1.3.1.2. Uzroci TBI

Najčešći uzroci TBI su DM, HTN, glomerulonefritis (GN) i autozomno-dominantna policistična bolest bubrega (ADPBB). U većini zemalja kao što su na primer Meksiko, Japan, SAD, i Novi Zeland broj novih slučajeva TBI nastalih usled šećerne bolesti je preko 40%, dok u manjem broju zemalja kao što su Rusija, Norveška, ili Rumunija DM je odgovoran za manje od petine godišnje incidence TBI.



Grafikon 6. Uzroci TBI po godinama u SAD (stopa na milion stanovnika)

U razvijenim zemljama, kao na primer SAD, zbog starenja populacije i porasta obolelih od DM, stopa prevalencije TBI usled šećerne bolesti naglo raste poslednjih godina (Grafikon 6) [20]. U Srbiji, zaključno sa 2012. god., kod trećine bolesnika je uzrok TBI bio GN (33,4%), kod četvrtine HTN (23,4%), a DM je bio etiološki faktor uremije kod 14% osoba (Grafikon 7). Treba napomenuti da je kod više od petine obolelih uzrok TBI bio neki drugi ili je ostao nepoznat. Slična procentualna zastupljenost najčešćih uzroka TBI je bila i u ostalim zemljama regiona (Hrvatska: GN 38%, DM 18%, HTN 12%; Bosna i Hercegovina-GN 39%, DM 17%, HTN 9%; Slovenija-GN-33%, DM-16%, HTN 10%) [24]. Što se tiče najčešćih uzroka TBI, i u Srbiji je u protekloj deceniji primećen trend smanjenja zastupljenosti GN kao etiološkog faktora uz povećanje stope zastupljenosti DM i HTN kao glavnih uzroka TBI. Kao što je već rečeno kod interpretacije etiologije TBI treba imati u vidu da se često kao osnovni uzrok od strane nefrologa označava bolest koja je dominira pred započinjanje dijalize, a ona često ne mora biti i osnovni uzrok bubrežne insuficijencije već njena posledica (kao na primer HTN kao posledica predhodnog oštećenja bubrežnog tkiva nekim drugim oboljenjem).



GN-glomerulonefritis; PN-pijelonefritis; PCB-polcistična bolest bubrega; DM-dijabetes melitus; HT-hipertenzija; RVB-vaskularno oboljenje bubrega

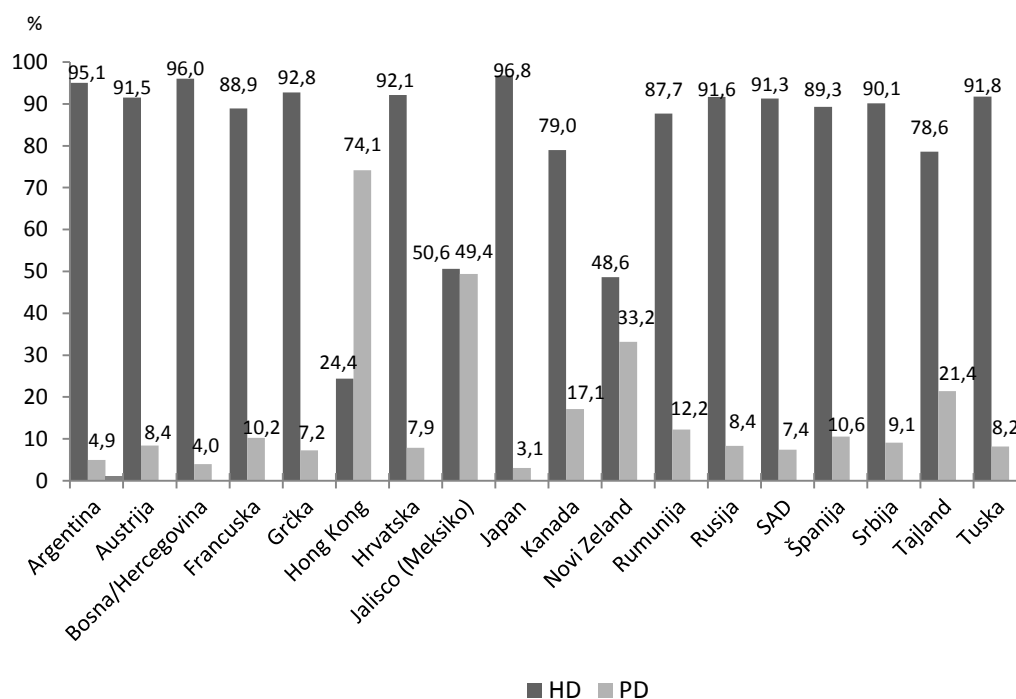
Grafikon 7. Prevalenca uzroka TBI kod bolesnika u Srbiji zaključno sa 31.12.2012.

Takođe ne retko postoji više uzroka TBI istovremeno. Ipak treba naglasiti da glavni uzrok povećanja incidence TBI u budućnosti predstavlja rastući trend gojaznosti i DM u opštoj populaciji ne samo u razvijenim već i srednje razvijenim zemljama.

1.3.2. Lečenje terminalne bubrežne insuficijencije

Tri osnovna načina lečenja TBI su: hemodijaliza (HD), peritonealna dijaliza (PD), i transplatacija bubrega (TB) gde je davalac organa živa osoba (najčešće član porodice) ili se organ uzima od kadavera. Postoje velike razlike u modalitetima lečenja TBI, u zavisnosti od organizacije i ekonomskih mogućnosti zdravstvenog sistema, kao i usvojenih protokola lečenja. Ipak u velikom broju zemalja se najveći broj bolesnika sa TBI tretira u centrima za HD (Grafikon 8).

Vreme započinjanja dijalize kod bolesnika sa progresivnom HBB nije jasno definisano. Radna grupa eksperata u okviru globalne inicijative za poboljšanje ishoda bubrežne bolesti (*“The Kidney Disease: Improving Global Outcomes”-KDIGO*) unapredila je 2012. kliničke preporuke za započinjanje dijalize i razmatranja transplatacije, koje su prvi put predložene 2002. god. u okviru inicijative za poboljšanje ishoda Američkog Nacionalnog Udruženja za Bubrežne Bolesti (*“the National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcome Quality Initiative”-K/DOQI*) [6].



HD-hemodijaliza; PD-peritonealna dijaliza

Grafikon 8. Procentualna zastupljenost hemodijalize i peritonealne dijalize kod prevalentnih bolesnika sa TBI za 2011. (adaptirano iz ref. 20)

U najnovijim preporukama se sugerira da se lečenje dijalizom može započeti ako postoji jedan ili više sledećih faktora: simptomi ili znaci nastali usled bubrežne insuficijencije; nemogućnost kontrole volumena tečnosti u telu ili krvnog pritiska; progresivna deterioracija nutritivnog statusa koja se ne može poboljšati modifikovanjem ishrane; ili kognitivno oštećenje. Ovo se obično dešava (mada ne uvek) kada JGF padne na vrednosti od 5-10ml/min/1,73m². Kao preporuka za razmatranje RT od živog donora se predlaže vrednost JGF < 20ml/min/1,73m², uz dokaze o progresivnoj i ireverzibilnoj HBB u predhodnih 6-12 meseci [3]. Kao što se može videti osnovni kriterijum za započinjanje dijalize je klinički status bolesnika, a egzaktni laboratorijski parametri bubrežne insuficijencije su uglavnom orijentacionog značaja. Treba naglasiti da među osnovne kriterijume za započinjanje lečenja TBI dijalizom predstavlja prisustvo neuroloških simptoma i oštećenja. Planiranje dijalize treba započeti znatno ranije i to obično kada JGF bude < 30ml/min/1,73m², jer se na taj način ostavlja dovoljno vremena za odgovarajuću edukaciju bolesnika i članova njegove porodice, kao i kreiranje odgovarajućeg pristupa u zavisnosti od modaliteta dijalize. Na primer kod bolesnika koji se odluče za lečenje HD potrebno je da se najmanje 6 meseci pre planiranog započinjanja sa tretmanima kreira vaskularni arteriovenski pristup, od strane vaskularnog hirurga, najčešće u obliku fistule (AVF).

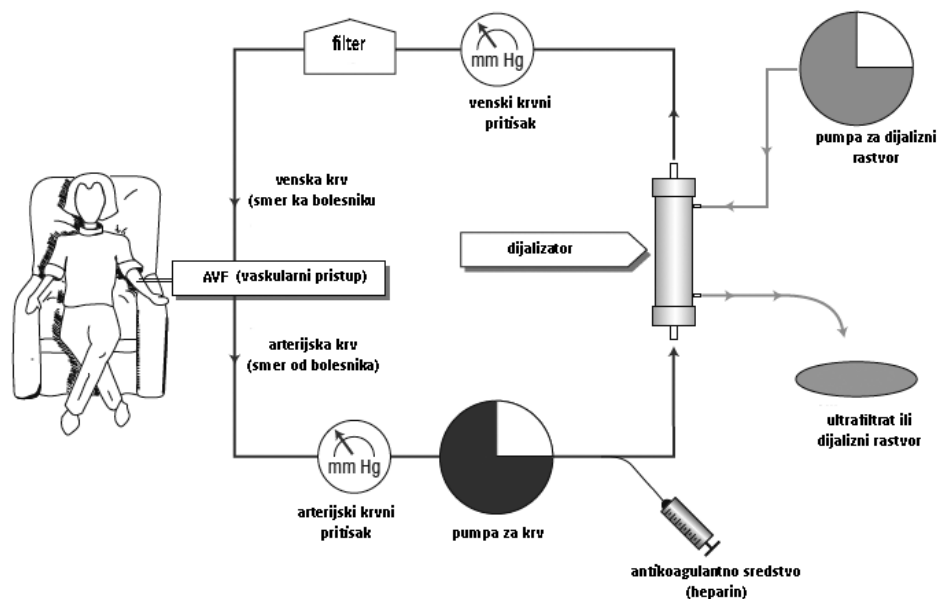
1.3.2.1 Hemodijaliza

HD je najčešći način lečenja kod bolesnika sa akutnom bubrežnom insuficijencijom i TBI. Svetske epidemiološke studije pokazuju da u preko 76% zemalja, koje su poslale svoje registre USDRS i koje je objavljen u atlasu za TBI 2013. god., više od četiri-petine (80%) svih bolesnika sa TBI tretirano je HD [20]. U Srbiji je zaključno sa 31.12.2012. godine, od ukupno 5414 bolesnika sa TBI, 87,9% lečeno regularnom HD u 59 centara za dijalizu [24]. Iako postoje nekoliko tehnika HD osnovni principi i aplikacije ovih procedura su u principu slični.

Hemodijaliza predstavlja perfuziju krvi i fiziološkog slanog rastvora koji se nalaze na suprotnim stranama polupropustljive membrane. Različite substance (na primer: voda, ureja, kreatinin, uremični toksini, lekovi, itd.) se kreću iz krvi preko polupropustljive membrane u slani rastvor (dijalizat), putem pasivne difuzije, osmoze, i ultrafiltracije (konvekcije). Difuzija je spontano i pasivno kretanje čestica pod uticajem odgovarajućeg gradijenta duž gradijenta koncentracije iz zone više u zonu niže koncentracije. Step

difuzije preko semipermeabilne membrane zavisi od nekoliko faktora: 1) razlike u koncentraciji rasvorenih čestica koje se nalaze u krvi i njihove koncentracije u dijaliznom rastvoru; 2) karakteristika dijaliznog rastvora; 3) sastava dijalizne membrane; i 4) brzine kojom krv i dijalizni rastvor protiču preko membrane [27]. Ultrafiltracija je transport (pokretanje) vode preko dijalizne membrane kao posledica hidrostatskog ili osmotskog pritiska, i predstavlja glavni način eliminacije viška vode iz tela. Ovo je osnovni mehanizam za ukljanjanje materija iz krvi prilikom prolaska kroz glomerule. Ultrafiltracija prenosi srednje velike i velike molekule i tečnost kroz dijaliznu membranu. Osmoza je prolazak vode kroz polupropustljivu membranu iz područja niske koncentracije rastvorene materije u područje visoke koncentracije. Mada je prva uspešna HD izvedena još 1945. od strane holandskog lekara Willema Kolffa kod 67-godišnje bolesnice koja je bila primljena u bolnicu zbog akutnog zastoja bubrega, ova metoda je počela da se šire koristi tek za vreme rata u Koreji 1952. god. Prvi bolesnik sa uremijom je počeo sa regularnim HD tretmanima u Univerzitetskoj bolnici Vašington u Sijetlu 1960.god. Početkom šezdesetih godina prošlog veka je uvođenjem teflonskog šanta od strane Scribnera i Quintona, omogućen stalni vaskularni pristup što je omogućilo rutinsko korišćenje HD kod bolesnika sa TBI, koji su do tada bili osuđeni na neizbežnu smrt usled komplikacija renalne insuficijencije [28]. Nakon toga započinje era kontinuiranog napretka u tehnologiji dijalize koja je doprinela razvoju sve efikasnijih biokompatibilnih membrana i sve sigurnije procedure, a HD počinje širom sveta da se primenjuje kao terapija izbora za akutno i hronično zatajenje bubrežne funkcije. Prvu HD u Srbiji, kojom je tretiran bolesnik sa ABS, uradio je prof. dr Vasilije Jovanović na Nefrološkom odeljenju Gradske Bolnice u Beogradu 1962. god. [29]. Hronična HD zahteva stalni vaskularni pristup, da bi krv mogla putem cevčica da se sprovede u dijalizator, tu očisti od štetnih materija i vrati natrag u krvotok. Stalni vaskularni pristup krvotoku bolesnika se može ostvariti na više načina, i to pomoću: 1) centralnog katetera (može biti privremen, a ređe trajan); 2) arteriovenskog grafta (veštački umetak između arterije i vene, u slučajevima kada su vene premale da naprave fistulu), i 3) arteriovenska fistula (AVF). Nativna AVF se formira kreiranjem anastomoze između vene i arterije (najbolje između radijalne arterije i cefalične vene podlaktice). Ova vrsta vaskularnog pristupa ima mnoge prednosti u odnosu na druge modalitete. AVF ima najduži vek trajanja, najnižu stopu komplikacija (na primer infekcije ili tromboza krvnog suda), i najbolje preživljavanje u poređenju sa druge dve osnovne metode vaskularnog pristupa. Nedostaci su: vremenski

period od 1-2 meseca koji je potreban da fistula “sazri” da bi se upotrebila za rutinsku HD, i otežano formiranje kod starih osoba i bolesnika sa perifernim vaskularnim oboljenjima (posebno dijabetičara) [30]. Sistem za HD se sastoji od eksternog cirkulatornog toka kroz koji uz pomoć mehaničke pumpe, kroz sterilna polietilenska creva, teče krv bolesnika do filtera za dijalizu ili membranu. Potom krv prolazi kroz dijalizator sa jedne strane semipermeabilne membrane i vraća se pročišćena kroz AVF u venski sistem bolesnika. Dijalizni rastvor (dijalizat), koji se sastoji od prečišćene vode i rastvora elektrolita (dijalizat), istovremeno se pumpa kroz dijalizator sa druge strane polupropustljive membrane u smeru suprotnom od toka krvi. Prostor s dijalizatom u mašini za dijalizu (dijalizatoru) je pod negativnim pritiskom u odnosu na prostor gde cikruše krv, a to osigurava hidrauličku ultrafiltraciju tečnosti kroz polupropustljivu membranu. U najvećem broju slučajeva se koristi sistemska antikoagulacija sa heparinom da bi se sprečilo zgrušavanje krvi tokom prolaska kroz eksterni cirkulatorni tok mašine za dijalizu (Figura 9).



Grafikon 9. Shematski prikaz postupka hemodijalize

HD se tradicionalno koristi tri puta nedeljno u trajanju od 3-5h (kod dece 3-4h). Bolesnici sa većom telesnom težinom zahtevaju duži pojedinačni dijalizni tretman da bi se uklonila odgovarajuća količina rastvora u odnosu na druge bolesnike. Pored klasične (intermitentne) HD, postoje i drugi načini primene HD ali su oni su znatno ređe

zastupljeni u lečenju TBI od standardne HD, i obično se koriste kućnim uslovima. Kratki svakodnevni dijalizni tretmani u trajanju do 2h (dnevna HD) ili dugotrajna dijaliza tokom noći (nokturnalna HD) spadaju u intenzivne metode dijalize, i mada postoje dokazi da su efikasniji i da dovode do boljeg ishoda lečenja u odnosu na standardnu intermitentnu HD, njihova primena je ograničena zbog visoke cene i tehničkih preduslova neophodnih za njihovo korišćenje.

Kod određivanja HD je važno da se u najkraćem potrebnom vremenu postignu dva osnovna cilja: odgovarajuća "suva težina" nakon dijaliznog tretmana pri kojoj je bolesnik normotenzivan i bez edema; i uklanjanje endogenih toksičnih produkata kao što je na primer ureja. Široko prihvaćena definicija adekvatnosti dijalize je da "adekvatna je ona dijaliza koja bolesniku pruža što je više moguće normalnu dužinu i kvalitet života, kao i dobru kliničku toleranciju sa minimumom problema tokom dijalize i interdijaliznog perioda" [29]. Adekvatna dijaliza podrazumeva dobru eliminaciju uremijskih toksina u najkraćem potrebnom vremenu, uz dobru kliničku toleranciju i adekvatnu rehabilitaciju. Adekvatnost HD zavisi od trajanja dijaliznog tretmana, karakteristika dijalizatora, protoka krvi, protoka dijalizne tečnosti, kvaliteta vode, telesne mase bolesnika, vrste HD, i koncentracije toksina. Za procenu adekvatnosti HD služimo se Indeksom Kt/V koji predstavlja parametar kojim se kvantifikuje deo bolesnikove totalne telesne zapremine tečnosti koji se očisti od ureje za vreme dijaliznog tretmana. Kt/V je bezdimenzioni odnos koji predstavlja volumen plazme koji se očisti (Kt) podeljen sa zapreminskom distribucijom ureje (V). Kt/V se izračunava kao klirens ureje (K) preko dijalizatora u L/h pomnožen sa trajanjem dijalize u časovima (t), sve to podeljeno sa zapreminskom distribucijom ureje u litrima (V) [31]. Iako još uvek postoje brojna sporenja oko najadekvatnijeg načina izračunavanja i tumačenja značaja Kt/V u proceni efikasnosti dijalize, sugeriše se da ciljna vrednost, prema K/DOQI smernicama, treba da iznosi $> 1,2$, ili sa stepenom smanjenja uree, koji treba da bude $>65\%$. Procena adekvatnosti je potrebno da se vrši redovno na svaka 3 meseca [32].

1.3.2.2. Peritonealna dijaliza

Peritonealna dijaliza (PD) je prvi put korišćena u lečenju uremije još 1923.god., ali se sve do osamdesetih godina prošlog veka veoma sporo razvijala kao metoda za tretiranje TBI. Usvajanje tehničkih inovacija, kao što su unapređeni kateteri i kese za dijalizu, dovelo je do smanjenja morbiditeta i bolje prognoze, što je doprinelo da PD

postane važna alternativa za HD u tretiranju TBI. Danas se u svetu oko 8% svih uremičkih bolesnika leči PD. U Evropi se ovaj procenat kreće od 3,3% u Bosni i Hercegovini do 10,4% u Danskoj. U Srbiji je zaključno sa 2012. godinom 7,8% uremičnih bolesnika bilo na programu PD, a prevalenca prilagođena za uzrast i pol je bila deset puta manja nego prevalenca bolesnika na HD (PD-54,9/na milion vs HD-541/na milion stanovnika) [24]. Izuzetak od ovog pravila je dečji uzrast gde se u lečenju TBI većinom koristi PD.

Kandidati za PD su uglavnom bolesnici koji imaju delimično očuvanu renalnu funkciju ili oni koji su hemodinamski nestabilni. Značajno je da se ova metoda primenjuje u kućnim uslovima, najčešće od strane samih bolesnika, što doprinosi boljem kvalitetu života i manjem broju hospitalizacija. Ipak većina pacijenata na PD nakon nekoliko godina prelazi na neki drugi modalitet TZRF (najčešće HD, a ređe RT) i to zbog pojave komplikacija kao što su ponavljani peritonitisi ili problemi sa kateterima. Veoma retko se dešava da bolesnici na HD prelaze na PD.

Osnovi fiziološki princip ove procedure je isti kao i kod obavljanja dijalize preko krvotoka uz pomoć mašine za HD. Krvni sudovi koji snabdevaju abdominalne organe, muskulaturu i mezenterijum su arterijski deo, a krvni sudovi koji odvođe krv iz abdomena čine venski deo krvotoka. Peritonealna membrana koja oblaže trbušnu šupljinu predstavlja polupropustljivu prirodnu membranu (endogeni dijalizator) kroz koju se vrši difuzija i ultrafiltracija toksičnih produkata iz krvi u dijalizni rastvor koji se preko permanentnog katetera ubacuje u peritonealni prostor kroz trbušni zid. Ovaj prostor u truhu koji oblaže peritoneum normalno sadrži oko 100ml tečnosti ali se može ubacivanjem dijalizata proširiti na više litara. Peritonealna membrana ima ukupnu površinu od jednog do dva kvadratna metra. Zbog nemogućnosti da se precizno reguliše protok krvi, kao i dužeg puta koji moraju toksične materije da prevale iz krvi da bi se izbacile preko dijaliznog rastvora u spoljnu sredinu, PD nije tako efikasna procedura kao što je HD. Zbog toga je neophodno da se ovaj proces dijaliziranja obavlja gotovo kontinuirano da bi se dobila zadovoljavajuća eliminacija metaboličkih toksina. Postoji nekoliko varijanti PD, ali kod svih osnovni princip ostaje isti: određena količina dijaliznog rastvora se ubaci u trbušnu šupljinu, a onda se nakon izvesnog vremena ovaj rastvor u koga su prešli toksični produkti iz krvi preko peritoneumske membrane odstrani. Ordinirana PD može se modifikovati promenom određenih parametara kao što su: broj tretmana u toku dana, jačine koncentracije glukoze u rastvoru ili promenom zapremine

ubačenog dijalizata. Povećanjem bilo kog od ovih parametara se povećava efektivni osmotski gradijent kroz peritonealnu membranu što dovodi do porasta difuzije i ultrafiltracije i veće eliminacije toksina. Najčešće se koristi PD 24h dnevno svih sedam dana u nedelji-kontinuirana ambulatorna peritonealna dijaliza (KAPD). U porastu je korišćenje automatske PD, gde se najčešće tokom noći u nekoliko intervala u trajanju do 1-2h, vrši dijaliza putem automatskog cirkulatora. Adekvatnost PD se kao i kod HD izračunava putem Kt/V indeksa. Najčešće medicinske komplikacije PD su rekurentni peritonitis i infekcija na mestu izlaska katetera.

1.3.2.3 Transplatacija bubrega

U pogledu preživljavanja, kvaliteta života i troškova lečenja transplatacija bubrega (TB) predstavlja najoptimalniji način lečenja TBI [33]. Prva uspešna transplatacija bubrega je obavljena 1954. god. u Bostonu. Najveći broj transplatacija se obavi u Norveškoj, Sjedinjenim Američkim Državama i Španiji, gde je stopa prevalencije TB preko 50 na milion stanovnika. Srbija se po broju TB nalazi među zemljama sa niskom stopom prevalencije transplantiranih od samo 15/1.000.000 stanovnika. Kao ilustracija može poslužiti podatak da je na žalost incidenca TB za 2012. god. bila samo 12 (11 TB od živog srodnika i jedna kadaverična), što čini samo 1,4% lečenih bolesnika sa TBI [24]. Zbog porasta broja bolesnika sa TBI u celom svetu postoji manjak donora bubrega pa su liste čekanja potencionalnih primaoca sve duže i potražnja za davaocima organa za transplataciju sve veća.

Postoje dve osnovne vrste TB:

A) kod kadaverične transplatacije se bubreg uzima od donora koji se najčešće nalazi u jedinici intenzivne nege u stanju moždane smrti zbog teške intrakranijalne traume ili krvarenja, a gde se pomoću medikamenata i arteficialne respiracije održava rad srca i cirkulacija (takozvani donori kod kojih srce radi). Ređe se radi o donorima bubrega kod kojih je srce prestalo da kuca, najčešće kao posledica postcirkulatornog aresta. Zbog velike potražnje za bubrezima potrebnim za transplataciju organizovane su posebne asocijacije koje se bave edukacijom i prikupljanjem organa od kadavera, kao što je na primer Eurotransplant. Ova neprofitna međunarodna organizacija je osnovana sa ciljem da olakša dostupnost organa za transplataciju odgovarajućim primaocima između

evropskih zemalja. Eurotransplant se rukovodi medicinskim i etičkim principima zdravstvenih sistema Evropske Unije tako da predstavlja i deluje kao neka vrsta medijatora između bolnica u kojima leže potencijalni donori i transplatacionih centara. Kao ilustracija može poslužiti podatak da je uz pomoć ove organizacije presađeno u 2013. godini 3199 bubrega od 1682 donora (od 1517 donora su uzeta oba bubrega), a da se na listi čekanja za TB 2013. god. nalazilo 11120 bolesnika. Samo na bubreg je čekalo 10757 bolesnika, što čini porast od 6,6% u odnosu na predhodnu godinu [34].

B) Najpoželjniji metod TB je od živog davaoca, najčešće srodnika bolesnika. Osnova za ovu vrstu TB je preduslov da odstranjenje jednog bubrega ne utiče negativno na preživljavanje i preostalu renalnu funkciju donora. Meta-analiza 3124 osoba sa gubitkom renalnog tkiva, najvećim delom zbog donacije bubrega radi transplatacije (61%), pokazala je da nakon nefrektomije dolazi do prosečne redukcije eJGF za oko 17 ml/min/1,73m², ali bez daljeg progresivnog pogoršanja renalne funkcije tokom vremena praćenja[35].

Od najvećeg značaja kod transplatacije je izbor odgovarajućih kandidata kao i potencijalnih donora. Selekcija odgovarajućih kandidata za TB je od krucijalnog značaja za uspeh lečenja, ali je opterećena brojnim ograničavajućim faktorima kao i nepostojanjem čvrstih kriterijuma. U nefrološkim publikacijama akcenat se stavlja na proces ispitivanja uremičnih bolesnika koji mogu biti potencijalni primaoci, ali ne i na sam proces selekcije kandidata. Izbor potencijalnog kandidata se uglavnom ostavlja svakom centru za dijalizu i transplataciju po njihovim utvrđenim kriterijumima [36].

Komplikacije TB se mogu na osnovu vremena nastanka podeliti na: 1) *Neposredne*-akutna nekroza tubula, komplikacije tokom hiruškog zahvata, i hiperakutno odbacivanje koje je jako retko; 2) *Rane*-akutno odbacivanje grafta u prva tri meseca se javlja kod 10-30% primalaca koji su na savremenim imunosupresivnoj terapijama; infektivne komplikacije (posebno oportunističke infekcije), i mehaničke; 3) *Kasne*-hronično odbacivanje presađenog organa, ponovno javljanje renalnog oboljenja, kardiovaskularna bolest koja predstavlja glavni razlog mortaliteta u populaciji bolesnika sa TB, i maligniteti. Treba istaći da doživljeni akutni moždani udar (AMU) ili tranzitorni ishemični atak (TIA) u predhodna 3 meseca predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za TB. AMU predstavlja treći najčešći uzrok mortaliteta kod bolesnika kod kojih je urađena TB.

Prevalenca moždanog udara (MU) nakon deset godina po TB iznosi 8%, sa prosečnim javljanjem nakon 4 godine (49,3 meseca) od operacije. Mortalitet je oko 50% u prva tri meseca, a primećena je veća zastupljenost intracerebralnih hemoragija (ICH) (37% svih MU) [37].

1.3.2.4 Konzervativno (palijativno) lečenje

Pošto ne postoje apsolutne kontraindikacije za terapiju TBI dijalizom u nekim državama postoji zagarantovano pravo bolesnika, ukoliko to želi, da se leči dijalizom bez obzira na težinu i prirodu komorbidnih stanja. Međutim postoje određene smernice za prekid odnosno ne upućivanje na dijalizu određenih bolesnika, koji se u tim slučajevima leče palijativnom terapijom. Ova odluka se mora zasnivati: na razgovoru sa bolesnikom i porodicom, njihovim pristankom na ili odbijanjem terapije, prognozi bolesti, i vremenskom trajanju eventualne dijalize. Palijativno lečenje kod odraslih je najčešće opcija kod bolesnika starijih od 75 god. koji su sa: i) uznapredovalom malignom bolešću (Karnofsky skor manji od 40); ii) izraženom demencijom zbog čega je saradnja sa bolesnikom, veoma otežana ili onemogućena; iii) teškim oštećenjima jetre koje dovode do ascita, poremećaja koagulacije ili encefalopatije; i iv) izraženom hroničnom malnutricijom. U ovim slučajevima je izvođenje same dijalize jako teško, a često dijaliza ne može da koriguje preopterećenje tečnošću ili dovodi do pojave izražene hipotenzije [38].

1.4 Komplikacije hemodijalize

Tokom dijalize, koji može trajati godinama pa čak i decenijama, komplikacije su brojne. One se mogu klasifikovati na više načina: na one koje se javljaju tokom same procedure (intradijalizne), i komplikacije vaskularnog pristupa; zatim na osnovu vremena nastanka na akutne i hronične; na osnovu organa koji je zahvaćen, itd. Akutne komplikacije za vreme dijalize mogu biti: kardiovaskularne (intradijalizna hipotenzija, intradijalizna hipertenzija, srčane aritmije, iznenadna smrt, perikarditis, sindrom vaskularne krađe); neuromuskularne (grčevi mišića, nevoljni pokreti, epileptični napadi, glavobolja); hematološke (neutropenija, intradijalizna hemoliza, hemoragija, trombocitopenija); plućne (hipoksemija); tehničke (vazdušna embolija, neodgovarajući sastav dijaliznog rastvora, hipernatremija, hiponatremija, metabolička acidoza i alkalozna, neadekvatna korekcija temperature dijalizata, gubitak krvi, zgrušavanje krvi unutar

dijaliznog sistema), dijalizne reakcije (anafilaktička, pirogena); i ostale (postdijalizni zamor, pruritus, priapizam, gubitak vida i sluha). Za PD su specifične redukcija ultrafiltracije, curenje dijalizata, bolna stanja, i infektivne komplikacije (bakterijski, gljivični, eozinofilni i rekurentni pruritus). U tabeli 5 je data modifikovana klasifikacija komplikacija dijalizne terapije koja je bazirana na podeli oštećenja usled same procedure i na ostale komplikacije koje su razvrstane na osnovu zahvaćenog sistema, iz monografije “Komplikacije dijalize”, urednika Lameira i Mehte [39].

Tabela 5. Komplikacije dijalizne terapije

A. Komplikacije povezane sa samom procedurom hemodijalize

1. Komplikacije vaskularnog pristupa
2. Komplikacije povezane sa nadoknadom vode, substitucionih tečnosti, i sastava dijaliznog rastvora
3. Komplikacije biokompatibilnosti hemodijalizne membrane
4. Akutne dijalizne komplikacije
5. Komplikacije povezane sa neadekvatnom dozom akutne ili hronične dijalize
6. Problemi povezani sa antikoagulantnom terapijom
7. Komplikacije hemoperfuzije

B. Komplikacije kod bolesnika na hemodijalizi

1. Kardiovaskularna oboljenja
2. Hematološki problemi
3. Poremećaji koagulacije
4. Artropatije i oboljenja koštanog sistema
5. Acido-bazni poremećaji
6. Infekcije
7. Disfunkcija imunog sistema
8. Nutritivne komplikacije i nutritivni problemi
9. Endokrini i seksualni problemi
10. Dermatološki problemi
11. Hipertenzija
12. Respiratorne komplikacije
13. Dislipidemija
14. Poremećaji metabolizma ugljenih hidrata, proteina, i oligoelemenata
15. Gastrointestinalne komplikacije
16. Oftamološke komplikacije
17. Psihijatarske komplikacije
18. Neurološke komplikacije

Među česte intradijalizne komplikacije spadaju: hipotenzija (20-30%), krampovi (5-20%), mučnina i povraćanje (5-15%), glavobolja (5%), bol u grudima (2-5%), bol u leđima (2-5%), pruritus (5%), i povišena temperatura i drhtavica (ispod 1%). U ređe ali potencijalno opasne komplikacije spadaju: disekvilibrijski sindrom, reakcije na dijalizator (anafilaksa, itd.), srčane aritmije, tamponada srca, intrakranijalno krvarenje, konvulzije, hemoliza, i vazдушna embolija. Ostale komplikacije za vreme izvođenja dijalize su neutropenija, aktivacija komplementa, i hipoksemija [40]. Najčešće komplikacije vaskularnog pristupa su tromboza i infekcija. Tromboza je posebno problematična kod postavljenih centralnih venskih katetera, a ređe se dešava kod AVF. Infekcije krvnih sudova na mestu pristupa su takođe značajan problem kod bolesnika na HD. Najčešći uzrok je infekcija zlatnim stafilokokom (*staphylococcus aureus*), česte su i infekcije gram-negativnim bakterijama. Vrsta vaskularnog pristupa je glavni faktor rizika za pojavu infekcije. Najveći rizik je kod privremenih katetera, zatim kod ubačenih katetera, a potom kod graftova. Najmanji procenat infekcija je kod bolesnika sa AVF.

1.4.1 Neurološke komplikacije

Poremećaji nervnog sistema kod bolesnika sa hroničnim oštećenjem renalne funkcije su česti i u velikoj meri zavise od stepena HBB, ali i mnogih drugih faktora. Disfunkcija nervnog sistema se ispoljava u obliku veoma različitih simptoma i sindroma. Klinička slika u najvećoj meri zavisi od brzine napredovanja neurološkog oštećenja kao i dela nervnog sistema koji je predominantno zahvaćen. Sama dijalizna terapija može biti uzrok neuroloških komplikacija kod bolesnika koji su na programu regularne HD. Dijaliza može dovesti do disfunkcije centralnog (sindrom disekvilibrijuma, centralna pontina mijelinoliza, itd), ili perifernog nervnog sistema (određene mononeuropatije, prednja ishemična optička neuropatija, komplikacije vaskularnog pristupa, itd.). S druge strane neke od neuroloških komplikacija mogu da se modifikuju dijalizom (kao na primer poboljšanje uremične encefalopatije, ili pogoršanje intracerebralne i precerebralne ateroskleroze krvnih sudova). Sama tehnika i modaliteti dijalizne procedure utiču na posredan ili neposredan način na ispoljavanje i težinu skor svih drugih neuroloških komplikacija [41]. Bolesnici sa TBI na dijalizi imaju višestruko povećanu stopu morbiditeta kao i mortaliteta, uz lošiji kvalitet života u odnosu na zdrave osobe. U tabeli 7 je dat pregled osnovnih neuroloških komplikacija koje nastaju zbog dijalizne terapije.

Tabela 6. Komplikacije dijalizne terapije

- Sindrom dijalizne encefalopatije/demencije
- Sindrom dijaliznog disekvilibriruma (Dialysis Dysequilibrium Syndrome)
- Osmotska mijelinoliza
- Wernikeova encefalopatija
- Konvulzije/epi napadi usled hemodijalize
- Intradijalizna hipotenzija, glavobolja, vestibularni poremećaji

Uremični bolesnici imaju redukovanu mišićnu i koštanu masu, manje su fizički aktivni, što sve dovodi do smanjenja tolerancije na napor. Ova fizička ograničenja su u najvećoj meri posledica poremećaja koje zahvataju strukture nervog sistema. Neurološke komplikacije kod bolesnika sa TBI na HD (zbog same bolesti ili kao posledica terapije) dovode do česte i izražene disfunkcije kognitivnog, autonomnog, neuromišićnog i somatosenzornog sistema. Uzevši u obzir činjenicu da će u budućnosti prevalenca HBB (a samim tim i TBI) neprekidno rasti u svim zemljama, a da je TB kao modalitet lečenja limitirana, proučavanje, kao i razvoj adekvatne strategije za prevenciju i lečenje neuroloških komplikacija kod bolesnika sa TBI, sa stanovišta zdravlja nacije je od prioritarnog značaja [42].

2. Ciljevi istraživanja

1. Određivanje učestalosti neuroloških komplikacija kod populacije bolesnika sa TBI koji su na hroničnoj supstitucionoj terapiji renalne funkcije
2. Ispitivanje povezanosti kliničkih, biohemijskih i hematoloških karakteristika neuroloških komplikacija sa osnovnim uzrokom i ukupnom dužinom trajanja hemodijalize, kao i najvažnijim komorbidnim stanjima
3. Procena kognitivnog statusa i kvaliteta života bolesnika na hemodijalizi koji imaju neurološke komplikacije
4. Ispitivanje odnosa medikamentoznog lečenja i tehnika dijalize na učestalost i kliničke karakteristike neuroloških komplikacija kod bolesnika sa TBI

3. Materijali i metode istraživanja

Istraživanje predstavlja studiju preseka u populaciji bolesnika na regularnoj HD zbog TBI. Inicijalni uzorak je činilo 151 bolesnika koji su bili na programu regularne, hronične, konvencionalne HD u trajanju od najmanje 3 meseca, u centru za dijalizu nefrološkog odeljenja ZC Kruševac. Ispitivanje je urađeno u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine. Svi učesnici u istraživanju su bili stariji od 18 god., i koristili su standardnu intermitentnu HD naizmeničnim radnim danima i subotom tri puta nedeljno, sa pojedinačnim trajanjem svakog dijaliznog tretmana 4h. Kod svih bolesnika tokom dijalize je korišćen bikarbonatni rastvor i kapilarni dijalizatori, a bolesnici su bili na dijaliznim tretmanima u prepodnevnom (08-13h) i poslepodnevnom terminu (14-18h). Glavni kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: odbijanje ili nemogućnost da se da odobrenje za učestvovanje u istraživanju ili nemogućnost dobijanja relevantnih podataka; ozbiljna komorbidna stanja ili mentalna konfuznost zbog čega u dva ponovljena intervjua ili pregleda nije bilo moguće uraditi adekvatno ispitivanje; prisustvo medicinskih događaja od značaja kao što su smrtni ishod, transfer u drugu ustanovu, ili TB. Nakon što je 26 bolesnika na osnovu glavnih ekskluzionih kriterijuma isključeno iz studije, u istraživanju je ostalo 125 bolesnika sa TBI na programu hronične HD. Svi ispitanici su upoznati sa osnovnim ciljevima istraživanja i informacijom da će dobijeni podaci biti korišćeni isključivo u naučne svrhe, kao i da se garantuje anonimnost svih dobijenih podataka i identiteta ispitanika. Istraživanje je odobreno od strane etičkog komiteta Medicinskog Fakulteta u Beogradu, svi bolesnici su potpisali informacioni pristanak za učestvovanje u istraživanju.

Demografske i antropomorfne karakteristike, komorbidna stanja, uzrok HBB, trajanje uremije, datum prve dijalize, i drugi relevantni podaci su prikupljeni iz raspoložive medicinske dokumentacije i tokom intervjua sa svakim bolesnikom. Svi rezultati se beleženi u bazi podataka korišćenjem standardizovanih protokola. Osnovni uzroci TBI su podeljeni u nekoliko grupa: hronični i intersticijalni GN, DM, HTN, ADPBB, i ostali uzroci. Komorbidna stanja su u ovom istraživanju definisana na sledeći način: 1) DM kao metabolički poremećaj sa vrednostima glikoliziranog hemoglobina A1C (HbA1C) $\geq 6.5\%$, ili glikemije našte $\geq 7,0$ mmol/l, ili glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obrok) $\geq 11,1$ mmol/l uz prisustvo tipičnih dijabetesnih

simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u telesnoj težini), ili hronična upotreba antidijabetične terapije [43]. 2) HTN kao srednje vrednosti dva ili više odgovarajućih merenja na svakom od dva ili više uzastopnih pregleda $\geq 140/90$ mm Hg, ili korišćenje antihipertenzivne terapije [44]. 3) Hiperlipoproteinemija (HLP) kao vrednosti našte LDL (lipoproteini male gustine) >3.36 mmol/L, HDL (lipoproteini visoke gustine) <1.03 mmol/L, i trigliceridi >1.69 mmol/L, ili korišćenje antilipemičke terapije [45,46]. 4) Ishemijska bolest srca (IBS) kao postojeća dijagnoza koronarne arterijske bolesti, ili angine pectoris, ili akutnog koronarnog sindroma, ili podatak o ranijoj revaskularizaciji miokarda [47]. 5) Hipertrofija leve komore (HLK) dokazana pomoću ehokardiografije ili elektrokardiograma (EKG). 6) Atrijalna fibrilacija (AF) kao pretkomorski poremećaj srčanog ritma koji se karakteriše nekoordinisanom aktivacijom pretkomora, što dovodi do poremećaja njene mehaničke funkcije. 6) Hronična srčana insuficijencija (HSI) kao simptomi srčanog popuštanja u miru ili tokom napora, i objektivni nalaz disfunkcije miokarda [48]. 8) Vaskulitis kao zapaljenje krvnih sudova. 9) Periferna vaskularna bolest (PVB) na osnovu dijagnoze ili simptoma perifernog aterosklerotskog oboljenja arterija donjih ekstremiteta (intermitentna klaudikacija, aortofemoralna revaskularizacija, amputacija ekstremiteta usled okluzije arterije, itd.) ili dijagnoza aneurizme aorte. 10) Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) kao hronično zapaljenje disajnih puteva i plućnog parenhima koje dovodi do suženja disajnih puteva, bronhoopstrukcije, i ispoljava se kao hronični bronhitis i emfizem pluća [49]. U vezi pušačkih navika bolesnici su klasifikovani kao aktivni pušači (jedna ili više cigareta dnevno), bivši pušači, i nepušači. Korišćenje kafe kao i upotreba medikamenata je dobijeno iz upitnika kao i dostupne medicinske dokumentacije. Uzeto je u obzir u istraživanju upotreba sledećih medikamenata: psihotropnih lekova (benzodiazepini, antidepresivi, antikonvulzivi, neuroleptici); običnih i kombinovanih analgetika (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, metamizol, paracetamol); eritropoetina; antidijabetika; antihipertenzivnih lekova (AKE-I; antagonisti Ca; beta blokatori; diuretici), direktnih vazodilatatora i ostalih lekova od značaja (dopa agonisti, miorelaksanti, imunosupresivi, hormonska supstitucija, itd.). Kao indeks komorbiditeta smo koristili Čarlsion indeks komorbiditeta („the Charlson Comorbidity Index“-CCI), sa korekcijom za pacijente na dijalizi. Zbog visoke povezanosti sa mortalitetom sve forme srčane bolesti su skorovane sa indeksom 1, dok su bolesnici sa dijabetesom dobijali inimalni skor 4 (2 za postojanje dijabetesa i 2 za TBI), uremični nedijabetični bolesnici minimalni skor 2 (2 poena za TBI). Pored toga za svaku

dekadu iznad 40. godine dodavan je po 1 poen ukupnom skoru komorbiditeta [50,51]. Formirane su potom četiri grupe na osnovu 25-tog, 50-tog, i 75-tog percentila: mali indeks komorbiditeta, umeren indeks komorbiditeta, visok komorbiditet, i veoma visok indeks komorbiditeta.

Tokom ispitivanja svim bolesnicima su pre dijaliznog tretmana, ili u danima kada nisu bili na dijalizi, uzimani uzimani uzorci venske krvi radi određivanja vrednosti: hemoglobina (Hgb), hematokrita, TIBC (total iron binding capacity), feritina, broja eritrocita, intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH), glukoze, elementarnog gvožđa, kreatinina, ureje, natrijuma, kalijuma i ukupnih proteina u krvi. Svim bolesnicima su određivane vrednosti ureje u krvi pre i posle HD, a zatim izračunavan Kt/V index po standardnoj proceduri [32]. Uzorak seruma za određivanje biohemijskih analiza je uziman iz antekubitalne vene u jutarnjim satima, posle najmanje 12 časova od poslednjeg obroka. Sve biohemijske analize kod bolesnika koji su učestvovali u studiji su urađene tokom vremenskog perioda od 4 nedelje.

3.1 Klinička evaluacija

Svi bolesnici koji su učestvovali u studiji su pregledani i praćeni u smislu neuroloških komplikacija od strane jednog istraživača (PMN), na početku istraživanja kao i tokom kontrolnih pregleda (ukupno 3 pregleda). Kliničke karakteristike neuroloških komplikacija su određivane na osnovu neurološkog pregleda, rezultata dijagnostičkih analiza, kao i odgovora na pitanja iz upitnika za određene neurološke simptome. Kod bolesnika koji nisu bili u mogućnosti da samostalno odgovore na pojedina pitanja iz upitnika (izražena slabost vida, AVF u dominantnoj ruci, deformacija prstiju, itd.) pružena su neophodna pojašnjenja i pomoć od strane istraživača ili odgovorne medicinske sestre odeljenja.

3.1.1 Procena kognitivnih funkcija

Kod svih bolesnika ispitivanje kognitivnih funkcija je urađeno unutar jednog sata od započinjanja dijalize, odnosno oko 48 sati nakon uključivanja predhodnog dijaliznog tretmana. Kod bolesnika koji se nisu osećali dobro i/ili nisu mogli da započnu ili završe kompletno testiranje, ispitivanje je ponovljeno tokom sledećeg dostupnog termina. Kod osoba sa izraženim oštećenjem vida, pojedine stavke u testiranju su obavljene oralnim putem. Sva kognitivna ispitivanja su obavljena od strane jednog ispitivača. Za skrining

kognitivnih funkcija koristili smo Montrealsku procenu kognicije (MoCA) [52]. Ovaj test smo izabrali zbog: jednostavnosti primene (trajanje testiranja oko 10 minuta), visoke senzitivnosti za otkrivanje blagih kognitivnih poremećaja, zbog obuhvaćene procene egzekutivnih funkcija, i zbog veće senzitivnosti u odnosu na Mini Mental Test, „Mini Mental State Examination“, (MMT). Skor 26 i više od mogućih 30 bodova (1 poen se dodaje dobijenom skoru na testu kod osoba sa manje od 12 godina školovanja) se smatra normalnim nalazom. Rezultati testova za vizuospacijalne/egzekutivne funkcije su korigovani u pojedinačnim slučajevima ukoliko su postojale manje greške prilikom crtanja na osnovu procene isptivača. Specifične kognitivne kategorije na MoCA testu određivane na sledeći način. Vizuospacijalne sposobnosti: na osnovu testa crtanja sata i kopiranja trodimenzionalne kocke (maksimalno 4 poena). Egzekutivne funkcije: zadatak alternativnog povezivanja slova i brojeva („trailmaking task part B“), test fonemske fluentnosti, i verbalna apstrakcija (maksimalno 4 poena). Pažnja, koncentracija i radna memorija: zadatak održavanja pažnje, serijsko oduzimanje, zadatak ponavljanja brojeva unapred i unazad (maksimalno 6 poena). Jezičke funkcije: zadatak imenovanja tri manje poznate životinje, ponavljanje dve sintatski komplikovane rečenice, i test fluentnosti (maksimalno 6 poena). Kratkotrajna memorija: odloženo prisećanje pet imenica nakon 5 minuta (maksimalno 5 poena). Orijentacija u vremenu i prostoru (maksimalno 6 poena). Takođe kod svih bolesnika je urađeno testiranje i uz pomoć MMT. Za kompletiranje ovog testa bolesnicima je potrebno oko 7-10 minuta. Ukupan skor manji od 24 (od ukupno 30) smo uzeli kao granicu za detekciju kognitivnog oštećenja. Kod dvadesetdva ispitanika, izabranih metodom slučajnog odabira, smo uradili testiranje neposredno pre uključivanja i unutar jednog časa po završetku istog dijaliznog tretmana [53].

3.1.2 Procena poremećaja spavanja

Za evaluaciju subjektivnog kvaliteta spavanja koristili smo upitnik Pitsburški indeks kvaliteta spavanja, „the Pittsburgh Sleep Quality Index“ (PSQI), kojim se procenjuje ukupni kvalitet spavanja kod bolesnika u kliničkim studijama. Ovaj upitnik se sastoji do 19 pitanja, na koje bolesnik sam odgovara uglavnom po tipu modifikovane Linkertove skale sa 4 odgovora (od 0-3), a podeljen je na sedam delova kojim se ocenjuju: subjektivni kvalitet sna, latenca sna, trajanje spavanja, efikasnost spavanja, poremećaji spavanja, upotreba hipnotika, i disfunkcionalnost u toku dana. Takođe sastavni deo upitnika su i 5 pitanja o uobičajenim simptomima za vreme spavanja, tokom proteklog

meseca, na koje odgovara eventualni bračni partner ukoliko spava u istoj prostoriji bolesnikom. Globalni skor PSQI skale je u rasponu od 0 do 21 poena, s tim što viši skor ukazuje na lošiji kvalitet spavanja. Ukupan zbir 5 i više ukazuje na loš kvalitet spavanja [54]. Nivo subjektivne pospanosti u toku dana smo kod naših bolesnika procenjivali Skalom pospanosti po Epworthu, "the Epworth Sleepiness Scale" (ESS). Ova skala predstavlja upitnik koji se sastoji od 8 upita na koje bolesnik sam odgovara, po tipu modifikovane Linkertove skale sa 4 moguća odgovora. Raspon mogućih skorova na ovoj skali se kreće od 0-24, a zbir 11 i više označava značajan nivo subjektivne pospanosti tokom dana [55]. Postojanje klinički značajne nesanice zbog procenjivali na osnovu Atinske skale za insomniju, "the Athens Insomnia Scale" (AIS). Ovaj instrument se sastoji od upitnika sa 8 pitanja kojim se mere najčešći simptomi nesanice tokom predhodnog meseca, i potencijalni negativan efekat narušenog spavanja na aktivnosti u toku dana. Pojedinačni skor se kreće na Linkertovoj skali od 0 (bez problema) do maksimalno 3 (izražen problem), a ukupan zbir 6 i više, ukazuje na značajnu insomniju sa ukupnom senzitivnošću od oko 90% [56]. Takođe tokom intervjua su svi ispitanici i članovi porodice ispitivani u smislu subjektivnih i objektivnih simptoma poremećaja spavanja. Zatim je od strane ispitivača spavanje klasifikovano na sledeći način: normalno; fragmentarno-sa čestim buđenjem u toku noći; insomnija; rano buđenje-2 i više sati pre uobičajenog vremena buđenja; generalizovani poremećaj spavanja-koji obuhvata sva tri predhodna simptoma; obstruktivna apneja u spavanju-glasno hrkanje koje ometa druge članove porodice i česti observirani periodi zastoja disanja u toku spavanja duži od 10 sekundi; i na kraju ostali poremećaji spavanja. Za prisustvo sindroma obstruktivne apneje u spavanju (OSA) smo koristili Berlinski upitnik, koji se sastoji od tri kategorije. Bolesnici su svrstani u grupu sa visokim rizikom za OSA na osnovu prisustva pozitivnog nalaza u dve i tri kategorije [57].

3.1.3 Procena prisustva SNN

Prisustvo simptoma SNN je procenjivano na osnovu standardizovanog upitnika, koji su popunjavali sami bolesnici, uz neophodna objašnjenja odgovorne medicinske sestre ili ispitivača ukoliko je bilo potrebno, tokom ili neposredno pre dijalizne terapije. Prvi deo upitnika je zasnovan na osnovnim kriterijuma za dijagnozu SNN koje je definisala Međunarodna grupa za istraživanje SNN, „The International Restless Legs Syndrome Study Group“ (IRLSSG). Pitanja neophodna za postavljanje dijagnoze su

glasila: 1) Da li ste ikada imali neodoljivu potrebu da pomerate noge zbog neprijatnog ili neugodnog osećaja u njima? 2) Da li ove neprijatne tegobe počinju ili se pogoršavaju za vreme mirovanja odnosno neaktivnosti? 3) Da li pokretanje nogu dovodi do olakšanja ili prestanka tegoba? 4) Da li su simptomi izraženiji ili se javljaju samo uveče ili tokom noći? [58,59]. Posle obavljenog lekarskog pregleda i obrade dobijenih odgovora na pitanja iz upitnika, sve bolesnike koji su odgovorili pozitivno na najmanje tri pitanja, neophodna za postavljanje dijagnoze SNN, ispitaio je i obavio neurološki pregled jedan ispitivač (PMN). Ispitana je klinička istorija senzomotornih smetnji sa posebnim naglaskom na druge moguće kliničke karakteristike koje podržavaju dijagnozu SNN kao što su: priroda neprijatnih senzacija u nogama-njihov kvalitet, frekvencija i intenzitet; variranje tegoba tokom 24h; i sekundarni poremećaji ciklusa spavanje-budnost. Kod svakog bolesnika je obavljen neurološki pregled sa posebnim osvrtom na objektivne neurološke znake koji sugerišu oštećenje perifernog nervnog sistema (neuropatije i radikulopatije). Posle ovih ispitivanja bolesnike smo klasifikovali u dve grupe: “siguran SNN”-bolesnici koji su ispunili esencijalne kriterijume za dijagnozu SNN uz potvrdu neurologa (klinička dijagnoza SNN je postavljena kao “zlatni standard”) i “bez SNN”-bolesnici koji su ispunili manje od tri uslova (od četiri moguća). Težina simptoma je procenjena na osnovu IRLSSG upitnika za intenzitet SNN. Ovaj upitnik se sastoji od deset pitanja gde se pomoću petostepene Linkertove skale meri subjektivni intenzitet SNN od strane samih bolesnika. Pitanja su skorovana od 0-4, s tim da veći skor ukazuje na ozbiljnije simptome, a maksimalan zbir iznosi 40. Bolesnici sa SNN su na osnovu ukupnog skora klasifikovani na osnovu intenziteta simptoma u četiri grupe: blag (zbir 1-10); umeren (zbir 11-20); težak (zbir 21-30); i veoma težak (zbir 31-40) [60].

3.1.4 Procena depresije, anksioznosti, zamora, i apatije

U cilju evaluacije i mogućeg uticaja raznih mentalnih stanja na kognitivne poremećaje i druge neurološke komplikacije svaki učesnik istraživanja je kompletirao bateriju testova kojima su procenjenivani simptomi depresije, anksioznosti, zamora i apatije. U cilju procene depresivne polarizacije afekta korišćena je modifikovana verzija Bekove skale za procenu depresije, „The Beck Depression Inventory-II” (BDI). Ovaj upitnik, za procenu prisustva depresije, se sastoji od 21 pitanja koje popunjava sam bolesnik. Ukupan zbir poena se kreće od 0-63, a viši skor označava izraženiju depresivnost [61]. Pokazano je da kod osoba sa TBI skor 16 i viši maksimizira

senzitivnost i specifičnog ovog testa za otkrivanje depresije kod bolesnika na HD [62]. Za određivanje nivoa anksioznosti koristili smo Bekovu skalu za procenu anksioznosti, "The Beck Anxiety Inventory" (BAI), koja je sastavljena tako da su dobijeni rezultati u najvećoj meri nezavisni od simptoma depresivnosti koji se procenjuju BDI upitnikom. Upitnik se sastoji od 21 pitanja sa više ponuđenih odgovora na koje odgovara sam bolesnik, a jačina simptoma anksioznosti se kreće na skali od 0-3. Ukupan zbir poena na postavljena pitanja od 8 do 15 se smatra kao blag intenzitet anksioznosti, dok 16 i više poena predstavlja izražen stepen anksioznosti sa tipičnim pratećim somatskim simptomima [63]. Za procenu prisustva zamora koristili smo skalu funkcionalne procene terapije kod hroničnih bolesti, "The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy" (FACIT), koja predstavlja jedan od upitnika koji se koriste za procenu kvaliteta života u okviru tretmana hroničnih oboljenja, koji se naziva FACIT sistem merenja. FACIT skala se sastoji od 13 pitanja, na koja se putem četvorostepene Linkert skale (0-4), meri intenzitet zamora za vreme uobičajenih aktivnosti u toku nedelju dana pre popunjavanja upitnika. Ukupan dobijeni zbir na pitanja iz upitnika se kreće od 0-52 poena, a dobijeni rezultat je negativno povezan sa nivoom zamora (viši skor ukazuje na manji intenzitet zamora) [64]. Za skrining sindroma apatije, kao i merenje njenog inteziteta, koristili smo Skalu za apatiju (AS), koju je predložio Starkstajn 1992.god, a koja predstavlja modifikovanu i skraćenu verziju Marinove skale za evaluaciju apatije koja je suviše zahtevna za bolesnike sa hroničnim bolestima. Uptinik se sastoji od 14 pitanja na koje bolesnik odgovara sa četiri moguća odgovora: nimalo, blago, umereno, i mnogo. Ukupan zbir 14 i više se sa smatra da ukazuje na prisustvo apatije kod ispitanika [65].

3.1.5 Procena glavobolje

Ispitivanje bolesnika, o prisustvu i vrstama glavobolje, obavljeno je uz korišćenje upitnika, urađenog prema dijagnostičkim kriterijumima III revizije Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-III) [66]. Upitnikom kao i tokom pregleda svakog bolesnika dobijenu su podaci o sledećim karakteristikama glavobolje: vremenu prvog javljanja glavobolju u životu; frekvenci napada; intenzitetu (korišćena je verbalno-analogna skala od 0 bez bola do 10 najači bol koji oseća); lokalizaciji (difuzna, jednostrana, potiljačna, čeona, „ubodna“); kvalitetu bola (pulsirajući i tup odnosno konstantan); pratećim simptomima (mučnina, foto/fono/osmo fobija, nauzeja, povraćanje, vizuelni i drugi neurološki simptomi); trajanju glavobolje i vremenu javljanja

u odnosu na dijalizni tretman. Kod svih bolesnika sa ponavljanim glavoboljama obavljen je neurološki i oftamološki pregled, a dopunska neurodijagnostika je indikovana po potrebi. Na osnovu dijagnostičkih kriterijuma ICHD-III klasifikovali smo glavobolje u nekoliko grupa: I. Glavobolja bez specifičnih karakteristika koja se javlja za vreme i izazvana je dijalizom, spontano prolazi unutar 72h nakon završetka tretmana-Hemodijalizna glavobolja (ICHD-III kod 10.2): A) najmanje tri ataka akutne glavobolje koji ispunjavaju kriterijum C; B) Bolesnik je na regularnoj HD; C) dokaz etiologije koji se dobija ispunjavanjem najmanje dva od sledećih uslova: 1) svaki atak glavobolje se razvija tokom HD, 2) svaki atak glavobolje prolazi unutar 72h od završetka dijalizne procedure, 3) glavobolja se više ne javlja nakon obavljene TB ili prestanka lečenja HD-om; D) ne postoji bolje objašnjenje i dijagnoza na osnovu ICHD-3 klasifikacije. Kao posebnu podgrupu smo izdvojili glavobolju nastalu usled nagle eliminacije kofeina tokom HD, kod uremičkih bolesnika koji regularno konzumiraju velike količine crne kafe odnosno kofeina („Caffeine-withdrawal headache“-ICHD-III kod 8.3.1). II. Glavobolju tenzionog tipa (ICHD-III kod: II) A) najmanje deset napada glavobolje sličnih karakteristika; B) trajanje od 30 minuta do 7 dana; C) najmanje dve od sledeće četiri karakteristike: 1) bilateralna lokalizacija, 2) osećaj pritiska ili stezanja (bez „pulsiranja“); 3) blag ili umeren intenzitet bola, 4) nema agravacije na fizički napor; D) oba uslova: 1) bez mučnine ili povraćanja, 2) bez (ili samo jedna) foto ili fonofobija; E) ne postoji bolje objašnjenje ili prikladnija dijagnoza na osnovu ICHD-III klasifikacije. Na osnovu učestalosti napada se tenzione glavobolje dele u dve velike grupe: epizodičnu glavobolju tenzionog tipa (EGTT) gde se napadi javlju sa frekvencom ≤ 180 dana godišnje i hroničnu glavobolju tenzionog tipa (HGTT) gde se napadi javljaju > 180 dana godišnje. III. Migrena (ICHD-III kod I): A) najmanje 5 napada glavobolje; B) trajanje glavobolje od 4-72h; C) najmanje dve od sledeće četiri karakteristike: 1) jednostrana lokalizacija; 2) pulsirajući kvalitet bola; 3) umeren do jak intenzitet bola; 4) agravacija (ili izbegavanje tokom napada) fizičkom aktivnošću; D) za vreme glavobolje najmanje jedna od sledeće dve karakteristike: 1) mučnina i/ili povraćanje, 2. foto i fonofobija; E) ne postoji bolje objašnjenje ili prikladnija dijagnoza na osnovu ICHD-III klasifikacije. Ostale vrste glavobolja kao i bolova u predelu glave koje ne spadaju u ove tri predhodno pobrojane grupe su pojedinačno klasifikovane na osnovu ICHD-III u dve grupe: druge primarne glavobolje (ICHD-III kod: IV) i ostale glavobolje (ICHD-III kod: XIV) [66].

3.1.6. Procena ostalih neuroloških komplikacija

3.1.6.1 Neuromuskularni poremećaji

Neurološki pregled je obavljen kod svakog bolesnika, sa posebnim akcentom na objektivne znake koji sugerišu prisustvo periferne neuropatije ili miopatije. Kriterijum za prisustvo polineuropatije je baziran na modifikovanoj verziji kliničkog ispitivanja Mičigen skrining instrumenta za detekciju neuropatije (MNSI) [67]. Kliničko ispitivanje sa sastojalo od: a) fizičke inspekcije distalnih delova ekstremiteta za postojanje trofičkih promena i hipotrofije malih mišića; b) ispitivanje prisustva Ahilovog refleksa na oba ekstremiteta, korišćenjem odgovarajućeg neurološkog čekića, nakon odgovarajućeg optimalnog pozicioniranja stopala da bi se dobila optimalna istegnutost mišića. U slučaju odsustva refleksa, nakon palpacije tetive, ponovo je izvršeno ispitivanje refleksa korišćenjem procedura za pojačanje ("stezanje vilice", Jendrašikov manevar); c) kvantitativno ispitivanje vibracionog senzibiliteta je vršeno tako što je drška velike zvučne viljuške od 128Hz stavljena na dorzalni deo prvog zgloba palca na oba stopala ispitanika koji drži zatvorene oči. Potom se postavlja pitanje ispitaniku da li oseća vibraciju, ukoliko oseća nakon koliko sekundi se ovaj osećaj gubi. Svako testiranje je obavljeno dva puta na svakoj nozi, a ukoliko je bilo potrebno trajanje vibracije je poređeno sa subjektivnim osećajem ispitivača koji je držao prst ispod nožnog palca bolesnika.; d) Površni bol je ispitivan korišćenjem sterilne zatupljene igle, koja je vertikalnim pravcem primenjena kratko (<1sec.), aritmično i obostrano četiri puta, u dorzalni predeo nožnog palca između donje ivice nokta i zgloba. Bolesnik koji je prilikom ovog ispitivanja držao oči zatvorene, je potom pitan da li oseća bol ili ne. Za svaki deo testa odgovor je beležen kao dihotomna varijabla (0-bez senzacije, 1-prisutna senzacija), skor je bio u rasponu od 0-8. Ukupan skor ≥ 2 poena je uzet kao granična vrednost sa prisustvo uremične neuropatije, jer je kod bolesnika sa perifernom dijabetičnom neuropatijom ova vrednost pokazala najbolji odnos između specifičnosti i senzitivnosti sa dijagnostičkom tačnošću od 76% [68]. Neurofiziološko ispitivanje perifernih neuropatija je vršeno aparatu za EMNG (Medelec-Oxford, England). Elektrofiziološko imerenje je vršeno korišćenjem površnih elektroda po prihvaćenim opštim standardima. Na gornjim ekstremitetima merenje je rađeno na ekstremitetu na kome nije ugrađena AVF. Merena je distalna latenca i amplituda M talasa, i zatim izračunavana motorna brzina provođenja na dva standardizovane tačke kroz medijalni i (peronealni) tibijalni nerv. Motorna brzina provođenja (m/sec) je određivana deljenjem rastojanja (mm)

između dve tačke koje su stimulisane sa razlikom u proksimalnoj i distalnoj vremenskoj latenci (ms) dobijenih odgovora. Senzorna brzina provođenja medijalnog i tibijalnog nerva je određivana sa ortodromnom stimulacijom korišćenjem površnih prstenastih elektroda, na II prstu za medijalni nerv, kao i površnim elektrodama za detekciju signala u predelu ručnog zgloba. Tibijalni nerv je ispitivan stimulacijom ispod lateralnog maleolusa, a detekcija akcionog potencijala je bila na 14cm proksimalno od mesta stimulacije nerva. F talas je određivan nakon supramaksimalne stimulacije motornog nerva u predelu poplitealne jame i detekcije signala površnom elektrodom koja je postavljena u predeo abduktora palca stopala. Stimulacija je vršena 16 puta sa frekv signala od 1Hz. Potom je izračunavana minimalna latenca signala (ms). Temperature kože je za vreme snimanja održavana na 30-36C. Takođe su ispitanici pregledani i ispitani u smislu postojanja proksimalne mišićne slabosti, hipotrofije proksimalnih mišića, uz ograničenu toleranciju na napor i povećanu zamorljivost koja odgovara kliničkoj slici miopatije. Ukoliko je postojala sumnja na miopatiju urađeni su dodatni biohemijski testovi. Bolesnici su u okviru upitnika za SNN odgovarali i na pitanje o postojanju uremičkog pruritisa.

3.1.6.2 Cerebrovaskularne bolesti

Cerebrovaskularna oboljenja u ovom istraživanju su definisana kao svi poremećaji kod kojih je neki deo mozga tranzitorno ili permanentno oštećen usled ishemije ili krvarenja i/ili kod kojih je jedan ili više krvnih sudova primarno oštećen patološkim procesom. Moždani udar je generički pojam za klinički sindrom koji obuhvata infarkt, hemoragiju, i subarahnoidalnu hemoragiju (SAH) [69]. Prisustvo moždanog udara je u ovoj studiji bazirano na: kliničkim simptomima, rezultatima neurološkog pregleda, komorbidnim stanjima, i dodatnim dijagnostičkim ispitivanjima (kompjuterizovana tomografija (CT), NMR, i ultrazvučni kolor doppler krvnih sudova vrata (CDS MAV), i eho srca ukoliko je bilo potrebno. MU su klasifikovani u nekoliko osnovnih tipova na osnovu predloga Američkog udruženja za srce i moždani udar: 1) ICH; 2) SAH; i 3) infarkt mozga koji je na osnovu kliničkih kriterijuma subklasifikovan u tri podgrupe-a) aterotrombotički, b) kardioembolijski, c) lakunarni [69].

3.1.6.3 Vestibularni poremećaji i tranzitorni gubici svesti

Dijagnostikovanje vestibularnog poremećaja je zasnovano na kliničkoj klasifikaciji uz pomoć sledećih kriterijuma: tipa vertiga (rotatorni vertigo), trajanja

vertiginoznih smetnji, provokativnih faktora, i epizodičnog javljanja vertiginoznih smetnji [70]. Tegobe su klasifikovane kao: periferni vestibularni poremećaj povezan sa dijaliznim tretmanom (tokom same dijalize ili unutar 60 minuta po završetku tretmana), benigni paroksizmalni pozicioni vertigo (BPPV), ostali periferni vestibularni poremećaji, i verovatni centralni vestibularni poremećaj. Epizodičan gubitak svesti je definisan kao prolazni (tranzitorni), nagli, iznenadni i kratkotrajni prekid kontinuiteta svesti praćen poremećajem tonusa, padom, i mogućim različitim motornim manifestacijama. Posle kraćeg vremena koje se meri u minutima, bolesnik se najčešće oporavlja na stanje pre gubitka svesti. Sinkopa predstavlja simptom koji se definiše kao nagli i tranzitorni gubitak svesti praćen gubitkom posturalnog tonusa, a usled globalne hipoperfuzije mozga. Epileptički napad je definisan kao prolazna pojava simptoma i/ili znakova koji su posledica nenormalne prekomerne ili hipersinhronne aktivnosti neurona u mozgu [71]. Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije je perdožila praktičnu definiciju epilepsije na osnovu konceptulne definicije iz 2005. godine, koja je primenjena u ovom istraživanju. Epilepsija je definisana kao oboljenje mozga koje karakteriše bilo koji od sledećih kriterijuma: 1) najmanje dva neprovocirana epi napada u razmaku većem od 24h; 2) jedan neprovociran epileptični napad i verovatnoća za nastankom novih napada koja je slična riziku nakon dva spontana napada (>60%) u sledećih deset godina; i 3) dijagnoza epileptičkog sindroma [72].

3.1.6.4 Autonomni poremećaji

Postojanje autonomnih poremećaja je vršeno na osnovu upitnika za autonomnu disfunkciju. Bolesnici su odgovarali na pitanja tako što su zaokruživali više ponuđenih odgovora o tegobama karakterističnim za autonomne poremećaje, provocirajućim faktorima, pridruženim simptomima, i medikamentoznoj terapiji. Bolesnici koji su odgovorili pozitivno na pitanja o autonomnoj disfunkciji su testirani sledećim testovima. Za predominantno simaptičku disfunkciju: merenje arterijskog krvnog pritiska uz praćenje pulsa tokom stajanja nakon kratkog perioda provedenog u ležećem položaju. Redukcija pritiska u odnosu na izmerene vrednosti u ležećem položaju za ≥ 20 mmHg sistolnog, i/ili ≥ 10 mmHg dijastolnog, unutar 3 minuta, smo smatrali značajnim za postojanje ortostatske hipotenzije. Za predominantno parasimpatičku disfunkciju: varijabilnost srčanog rada (odnos minimalnog sa maksimalnim vrednostima RR intervala na urađenom EKG snimku), ili varijabilnost pulsa, praćenjem frekvencije na arteriji radialis ili

auskultacijom srčanog rada, za vreme inspiratorne i ekspiratorne faze dubokog disanja, u ležećem položaju. Gubitak varijabilnosti smo smatrali značajnim za postojanje autonomne disfunkcije. Sva ispitivanja su urađena u danima kada ispitanik nije bio na dijaliznom tretmanu, a ukoliko to tehnički nije bilo moguće unutar 1h pre uključivanja na dijaliznu mašinu. Kod pojedinih bolesnika sa značajnim kardiovaskularnim komorbiditetima (kao što su teška srčana slabost i srčane aritmije), kao i kod ispitanika sa drugim stanjima koja su sprečavala izvođenje pojedinih testova ispitivanje nije rađeno ili je urađen samo jedan od navedenih testova. Ispitanike koji su imali znake autonomne disfunkcije na bilo kom od kliničkih testova, smatrali smo pozitivnim za prisustvo autonomne disfunkcije [73,74]. Prisustvo i intenzitet seksualne disfunkcije je određivan na osnovu odgovora na pitanja o seksualnim navikama skraćene verzije KDQOL-SF upitnika za procenu kvaliteta života kod bubrežnih bolesti, verzija 1.3 („Kidney Disease Quality Of Life-Short Form, version 1.3“) [75].

3.1.6.5 Ostali neurološki poremećaji i sindromi

Druga neurološka oboljenja i sindromi su registrovani na osnovu istorije bolesti, neurološkog pregleda, i rezultata dodatnih analiza, ukoliko je bilo potrebno. U prvom redu prisustvo ekstrapiramidnih (nevoljni pokreti, akinetsko-rigidni sindrom) i cerebelarnih poremećaja, kao i kongenitalnih i razvojnih anomalija. Ukoliko je bilo potrebno obavljani su razgovori sa članovima porodice bolesnika ili njihovim starateljima. Kod bolesnika sa kognitivnim oštećenjima ili izraženom depresijom uzimani su heteropodaci o eventualnim znacima ili simptomima ranijih neuroloških poremećaja i tranzitornih moždanih disfunkcija (encefalopatija). Takođe je kod svih bolesnika registrovana upotreba neuroloških i psihotropnih medikamenata. Na kraju je kod svakog ispitanika posebno razmatrano prisustvo deset najčešćih neuroloških bolesti, na osnovu projekcije za 2015. god. za zemlje Evrope sa malom stopom smrtnosti dece i visokom stopom smrtnosti odraslih, koju je objavila Svetska Zdravstvena Organizacija. Ove neurološke bolesti po stepenu učestalosti su: migrena, neurološke povrede, nutricionarne neuropatije, cerebrovaskularne bolesti, demencije, epilepsija, Parkinsonova bolest, neuroinfekcije, i multipla skleroza [76].

3.2 Procena kvaliteta života

Za procenu kvaliteta života koristili smo u našem istraživanju, zbog lake razumljivosti i jednostavnosti primene, srpsku verziju Evropskog upitnika za procenu

kvaliteta zdravlja (EQ-5D). EQ-5D predstavlja generičku meru stanja zdravlja koju je razvila međunarodna istraživačka grupa za ispitivanje kvaliteta zdravlja u Evropi („EuroQol“ grupa). Ovaj test za ispitivanje kvaliteta života se sastoji iz upitnika koji ima pet osnovnih delova, kao i vizuelno-analognu mernu skalu (VAS) [77]. Stanje zdravlja na osnovu EQ-5D se zasniva na proceni pet osnovnih atributa: mobilnost, samozbrinjavanje, uobičajene aktivnosti, bol/neprijatnost, i anksioznost/depresija. Svaki od navedenih atributa ima tri osnovna odgovora: bez tegoba (1), povremeno prisutne tegobe (2), i izražene tegobe (3). Dobijeni odgovori u različitim kombinacijama daju 243 teoretski moguća stanja zdravlja. Veći skorovi označavaju bolji kvalitet života. Informacije koje su dobijene na osnovu upitnika smo konvertovali u jedinstven zbirni indeks stanja zdravlja („EQ-5D indeks“), koristeći standardizovane skorove (EQ-VAS) dobijene iz opšte populacije za celu Evropu [78]. Zbog jednostavnosti i malog broja pitanja kod bolesnika kod kojih je kod popunjavanja upitnika nedostajao odgovor u vezi jednog ili više atributa takav upitnik nije uziman u razmatranje. Takođe smo koristili i generički upitnik SF-36, „Short Form 36 Health Survey“ (SF-36) za procenu kvaliteta života obolelih, koji se često koristi za procenu QoL i kod bolesnika sa TBI [79]. SF-36 je nastao kao skraćena verzija opširnijeg upitnika od ukupno 149 pitanja koji je razvijen u sklopu RAND eksperimenta zdravstvenog osiguranja („RAND Health Insurance Experiment“). SF-36 je precizniji do svog predhodnika SF-20, i sastoji se od 36 pitanja, sa ponuđenim multiplim odgovorima na svako pitanje koncipiranim po tipu Linkert skale. Trideset pet pitanja su grupisana u osam oblasti ili zdravstvenih koncepata: 1. fizičko funkcionisanje, 2. fizička uloga, 3. telesni bol, 4. opšte zdravlje, 5. vitalnost, 6. društveno funkcionisanje, 7. emocionalna uloga i 8. mentalno zdravlje. Odgovori se odnose na period od četiri nedelje koje su prethodile anketiranju. Nakon skorovanja svakog od ovih zdravstvenih koncepta, transformisani rezultat je prikazan u vidu 0-100 skale, pri čemu veći skor indikuje bolji QoL [80]. Rezultat SF-36 se može podeliti na dva agregatna zbirna skora: ukupna percepcija fizickog zdravlja i ukupna percepcija mentalnog zdravlja. Osnovna prednost zbirnih skorova je u tome da postoje utvrđeni skorovi u opštoj populaciji, kao i da se kod primene ovih skorova smanjuje „*floor i ceiling*“ (minimum-maksimum) efekat [81]. Sve upitnike za ocenu QoL su popunjavali sami bolesnici, da bi se izbegao eventualna pristrasnost („*bias*“) u proceni kod bolesnika na HD [82].

3.3 Statistička analiza

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza, metode za ispitivanje zavisnosti i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora.

Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, Mann Whitney test, Wilcoxonov test, Hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće.

Od metoda za analizu zavisnosti upotrebljeni su Pearsonov koeficijent linearne korelacije i Spearmanov koeficijent korelacije ranga.

Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

4. Rezultati

Istraživanje je, nakon primene ekskluzivnih kriterijuma, obuhvatilo 125 ispitanika, starijih od 18 godina, sa TBI na programu regularne hronične intermitentne HD standarnim bikarbonatnim rastvorom tri puta nedeljno. U sledećim tabelama su dati demografski, antropološki i klinički podaci subjekata uključenih u ispitivanje.

Tabela 7. Struktura ispitanika prema polu

Pol	n	%
muški	83	66,4
ženski	42	33,6
Ukupno	125	100,0

U tabeli 7 je dat pregled bolesnika u našoj studiji prema polu. Od ukupnog broja ispitanika 66,4% je bilo muškog, i 33,6% ženskog pola.

Tabela 8. Starost, BDI, vremenski period proveden na hemodijalizi

	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Starost (godine)	125	60,79	11,97	61,0	23	83
BDI (kg/m ²)	125	24,63	3,98	24,26	17,09	37,04
Trajanje dijalize (meseci)	125	64,82	67,24	47,00	3	334
Kt/V (efikasnost dijalize)	125	1,16	0,27	1,16	0,47	1,90

U tabeli 8 su date demografske i kliničke karakteristike ispitanika u studiji. Prosečna starost ispitanika u istraživanju iznosi 60,79±11,97 godina (opseg 23-83). Prosečan BMI svih ispitanika u istraživanju iznosi 24,63±3,98 kg/m² (opseg 17,09-37,04). Prosečan vremenski period proveden na programu regularne HD je iznosio 64,82±67,24 meseci, minimum vremena proveden na programu dijalize je bio 3 meseca, a najduži 334 meseca. Prosečan indeks efikasnosti dijalize (Kt/V) je iznosio 1,16.

Tabela 9. Struktura ispitanika u istraživanju prema pušačkom statusu

Pušenje	n	%
nepušač	70	56,9
aktivni pušač	21	17,1
bivši pušač	31	26,0
Ukupno	123	100,0

Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje, 56,9% su činili nepušači, 17,1% je bilo aktivnih pušača. Bivših pušača je bilo 26,0% (Tabela 9).

Tabela 10. Korišćenje alkohola

Korišćenje alkohola	n	%
ne	119	96,7
da	4	3,3
Ukupno	123	100,0

Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje, 96,7% nije koristilo alkohol, dok je 3,3% bolesnika redovno konzumiralo alkoholna pića ili je imalo dijagnozu hroničnog alkoholizma (Tabela 10).

Tabela 11. Struktura ispitanika u istraživanju prema regularnoj konzumaciji kofeina

Svakodnevno korišćenje crne kafe	n	%
ne	29	24,0
1 doza dnevno	37	30,6
2 doze dnevno	35	28,9
preko 2 doze dnevno	20	16,5
Ukupno	121	100,0

Doza-60-120ml/jedna šolja

Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje, 24,0% nije konzumiralo crnu kafu, 30,6% je ispijalo svakodnevno jednu šolju, 28,9% je koristilo dve šolje, a 16,5% je konzumiralo više od 2 šolje crne kafe svakodnevno (Tabela 11).

Tabela 12. Step obrazovanja

Nivo obrazovanja	n	%
do 4 razreda osnovne škole	32	25,8
osnovna škola	37	29,8
srednja škola	43	34,7
fakultet	12	9,7
Ukupno	124	100,0

U tabeli 12 je data obrazovna struktura bolesnika koji su učestvovali u istraživanju. Od svih ispitanika 55,6% su imali osnovni nivo obrazovanja (25,8% do 4 razreda i 29,8% osam razreda školovanja. Srednje obrazovanje, odnosno 12 godina školovanja 34,7%, a

9,7% viši ili visoki stepen obrazovanja odnosno više od 14 godina školovanja. Svi bolesnici su bili na programu regularne HD tri puta nedeljno.

Tabela 13. Raspored ispitanika po vremenu aplikacije hemodijaliznog tretmana

Smena	n	%
prepodne	64	53,8
popodne	55	46,2
Ukupno	119	100,0

U tabeli 13 je data podela po smenama u odnosu na vreme primene dijalizne procedure. Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje, 53,8% je bilo na programu HD u prepodnevnom časovima, dok je 46,2% bilo na programu dijalize u poslepodnevnim časovima.

Tabela 14. Korišćenje sedativa

Upotreba sedativa	n	%
ne	74	59,2
da	51	40,8
Ukupno	125	100,0

Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje, 40,8% je redovno koristilo sedative (benzodiazepine), dok ih 59,2% ispitanika nije upotrebljavalo. Svaki deseti ispitanik (11%) je povremeno koristilo hipnotike zbog nesanice (Tabela 14).

Tabela 15. Korišćenje antidepresiva

Upotreba antidepresiva	n	%
ne	114	91,2
da	11	8,8
Ukupno	125	100,0

U tabeli 15 je dat pregled učestalosti korišćenja antidepresiva kod bolesnika u našem istraživanju. Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje, 8,8% je redovno koristilo antidepresive, najčešće iz grupe inhibitora serotoninskih receptora, dok ih 91,2% ispitanika nije upotrebljavalo. Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje, 6,4% nije primalo eritropoetin, dok je 93,6% ispitanika redovno dobijalo ovaj hormon, u cilju regulisanja anemije (Tabela 16).

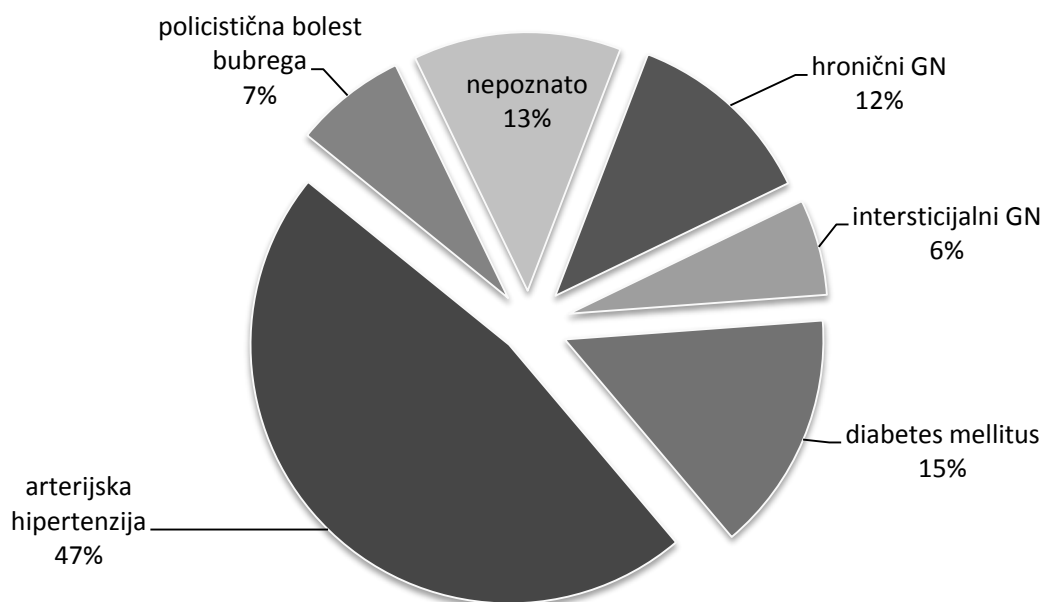
Tabela 16. Korišćenje eritropoetina

Upotreba Epo	n	%
ne	8	6,4
da	117	93,6
Ukupno	125	100,0

U tabeli 17 je dat pregled osnovnih uzroka TBI. Kod 12% uzrok je bio hronični glomerulonefritis, kod 5,6% intersticijalni nefritis, kod 15,2% DM, kod 47,2% HTN, kod 7,2% ADPBB, dok je kod 12,8% ispitanika uzrok nepoznat (Grafikon 10).

Tabela 17. Uzrok terminalne bubrežne insuficijacije

Uzroci	n	%
Hronični gliomerulonefritis	15	12,0
Hronični intersticijalni glomerulonefritis	7	5,6
Diabetes mellitus	19	15,2
Arterijska hipertenzija	59	47,2
Policistična bolest bubrega	9	7,2
Nepoznato	16	12,8
Ukupno	125	100,0

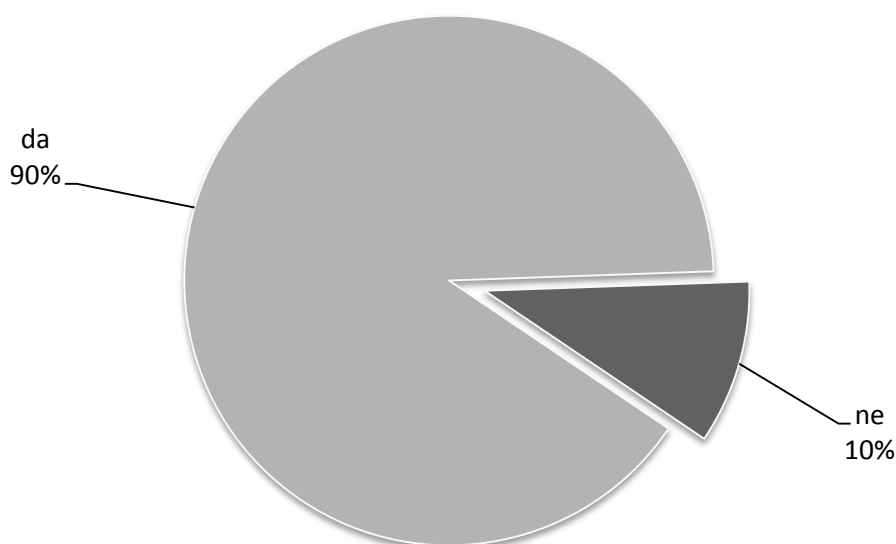


Grafikon 10. Uzroci TBI

Tabela 18. Postojanje komorbiditeta

Komorbiditeti	n	%
ne	12	9,6
da	113	90,4
Ukupno	125	100,0

U tabeli 18 je prikazano prisustvo drugih oboljenja i stanja. Od ukupnog broja ispitanika u našem istraživanju, 12 (9,6%) nije imalo neki od komorbiditeta, dok je 113 (90,4%) imalo jednu ili više udruženih bolesti odnosno komorbiditeta. Na grafikonu 11 je dat shematski pregled ukupne učestalosti komorbiditeta kod naših bolesnika sa TBI.



Grafikon 11. Prisustvo jednog ili više komorbiditeta

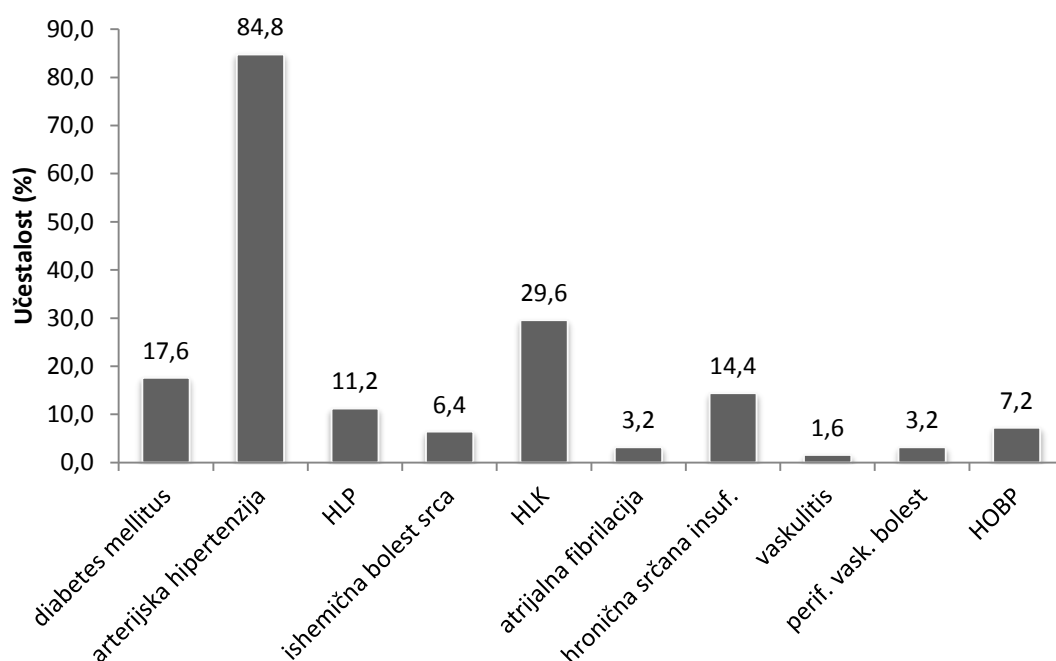
Od komorbiditeta najzastupljenija su bila kardiovaskularna oboljenja. HTN je bilo prevalentno komorbidno stanje koje je dijagnostikovano kod 84,8% bolesnika. HLK je nađena kod više od jedne četvrtine bolesnika (29,6%). DM je imalo 17,6%, a srčanu insuficijenciju 14,4% osoba. HLP je konstatovana kod 11,2%, HOBP kod 7,2%, i IBS kod 6,4% ispitanika. Najmanje su bili zastupljeni AF i PVB po 3,2%, i vaskulitis koji je imalo dva ispitanika (1,6%) obuhvaćenih istraživanjem.

Prikaz broja bolesnika kao i procentualna zastupljenost najvažnijih komorbidnih stanja je data u tabeli 19.

Tabela 19. Učestalost pojedinih komorbidnih stanja

Oboljenje	n	%
diabetes mellitus	22	17,6
arterijska hipertenzija	106	84,8
hiperlipidemija	14	11,2
ishemična bolest srca	8	6,4
hipertrofija leve komore	37	29,6
atrijalna fibrilacija	4	3,2
hronična srčana insuficijencija	18	14,4
vaskulitis	2	1,6
periferna vaskularna bolest	4	3,2
hronična obstruktivna bolest pluća	9	7,2

Od komorbiditeta su bili najzastupljenija HTN i kardiološka oboljenja, dok je DM imalo manje od petine (17,6%) učesnika u našoj studiji, što je shematski prikazano na grafikonu 12.



Grafikon 12. Učestalost pojedinih komorbidnih stanja

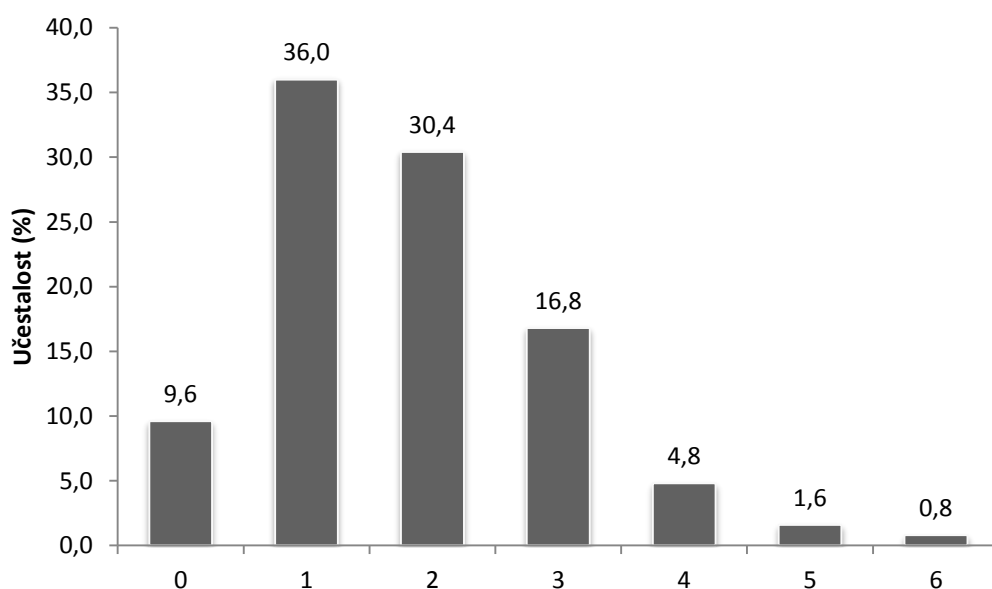
Najveći broj bolesnika je imao više od jednog komorbiditeta, dok je tek svaki deseti bolesnik u našem istraživanju bio bez dijagnostikovanog prisustva nekog drugog

pridruženog oboljenja odnosno komorbidnih stanja. U tabeli 20 je dat prikaz učestalosti jednog i više komorbiditeta.

Tabela 20. Broj komorbiditeta

BROJ KOMORBIDITETA	n	%
0	12	9,6
1	45	36,0
2	38	30,4
3	21	16,8
4	6	4,8
5	2	1,6
6	1	0,8
Ukupno	125	100,0

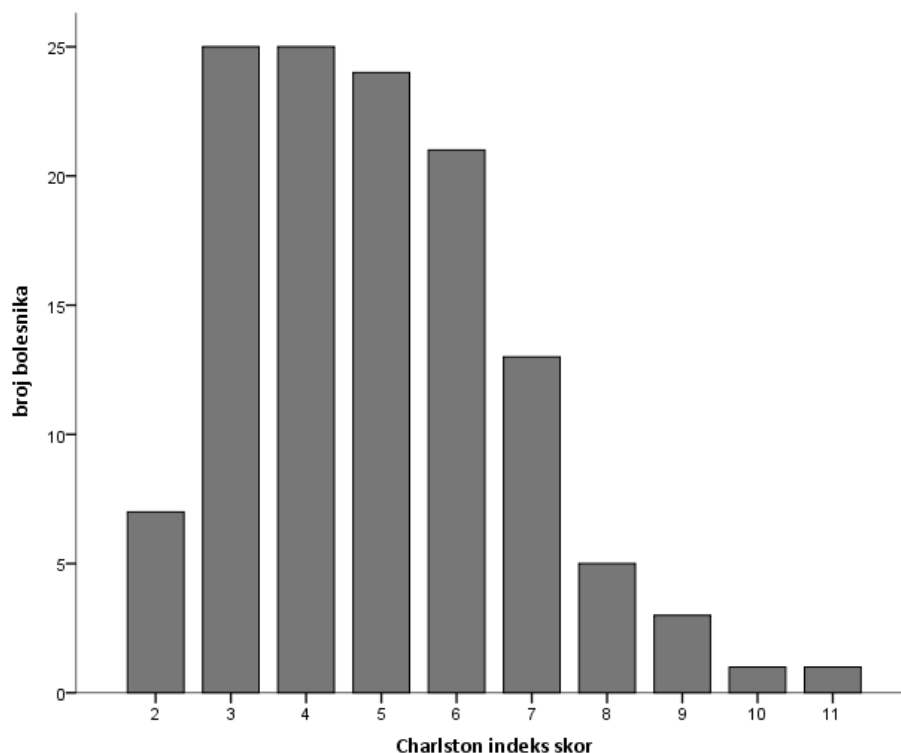
Bez ispitivanih komorbiditeta je bilo 9,6% ispitanika, sa jednim komorbiditetom 36%, sa dva 30,4%, sa tri 16,8%, sa četiri 4,8%, sa pet 1,6%, i sa ukupno šest komorbidnih stanja 0,8% ispitanika. Četvrtina bolesnika je imalo tri i više komorbidnih stanja. Dve trećine bolesnika je imalo jedno ili dva komorbidna stanja. Shematski prikaz procentualne zastupljenosti komorbidnih stanja je dat na grafikonu 13.



Grafikon 13. Učestalost različitih komorbiditeta kod pojedinačnog ispitanika

Modifikovani Charlson indeks skor za procenu ukupne težine i značaja komorbiditeta prilagođen za bolesnike na dijalizi je u našem istraživanju imao prosečnu vrednost $4,91 \pm 1,82$ (mediana 5), a opseg je iznosio od 2-11 poena. Skor za prvi, drugi i treći kvartil

je iznosio 3, 5 i 6 poena. Na grafikonu 14 je data učestalost određenih skorova Charlson indeksa komorbidnih stanja za bolesnike na HD u našoj studiji.



Grafikon 14. Modifikovani Charlson indeks komorbiditeta

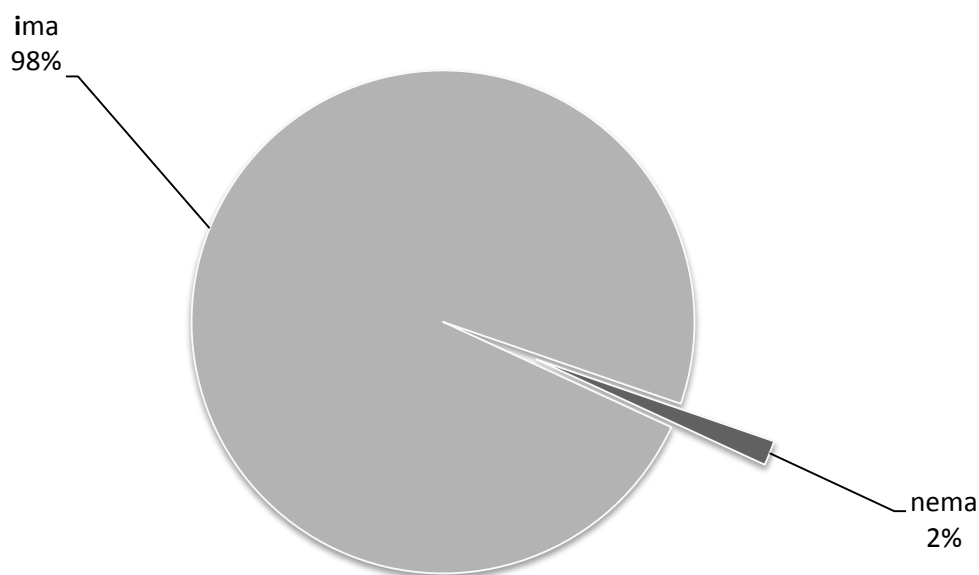
Skor 3 i 4 poena je imalo po 25 (20%) ispitanika, dok je najmanje bolesnika (po 0,8%) imalo najveće skorove 10 i 11 poena. 25-ti percentil je iznosio 3, 50-ti percentil 5, a 75-ti percentil 6 poena. Na osnovu ukupnog Charlson indeksa nizak nivo komorbiditeta je imalo 26%, umeren 38%, izražen 17%, i veoma izražen 18% ispitanika. Srednja vrednost Charlson indeksa komorbiditeta bez modifikacije za uzrast, kognitivno oštećenje i cerebrovaskularne bolesti je iznosio $3,24 \pm 1,26$ (mediana 3).

4.1 Neurološke komplikacije

Tabela 21. Prisustvo neuroloških komplikacija

Neurološke komplikacije	n	%
ne	2	1,6
da	123	98,4
Ukupno	125	100,0

U tabeli 21 je dato ukupno prisustvo neuroloških komplikacija u našem istraživanju. Od ukupnog broja ispitanika, 123 (98,4%) je imalo neku od ispitivanih neuroloških komplikacija, dok ih samo 2 (1,6%) bolesnika nije imalo. Na grafikonu 15 je prikazana procentualna zastupljenost neuroloških komplikacija nađena kod bolesnika u našoj studiji.

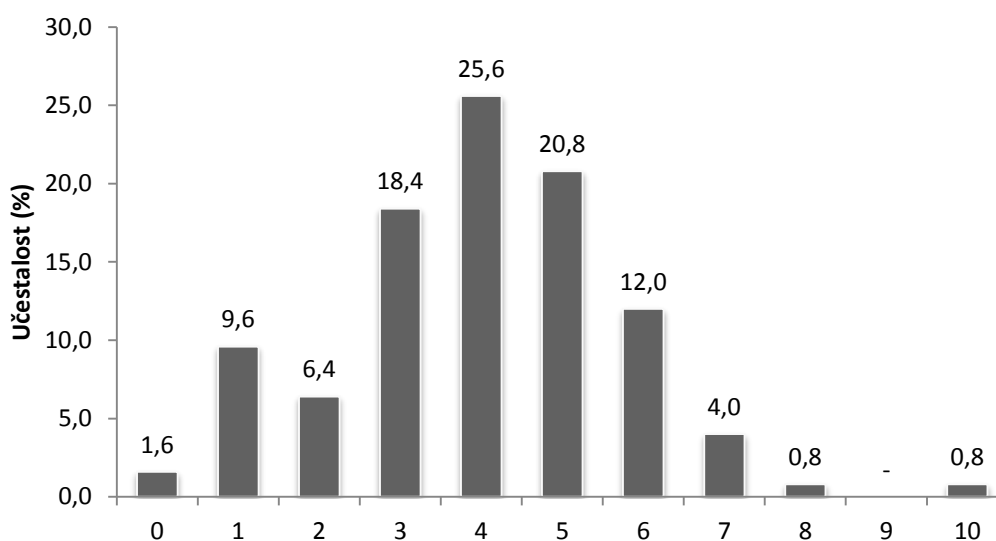


Grafikon 15. Postojanje bilo koje neurološke komplikacije

Tabela 22. Ukupan broj neuroloških komplikacija

Broj neuroloških komplikacija	n	%
0	2	1,6
1	12	9,6
2	8	6,4
3	23	18,4
4	32	25,6
5	26	20,8
6	15	12,0
7	5	4,0
8	1	0,8
9	-	-
10	1	0,8
Ukupno	125	100,0

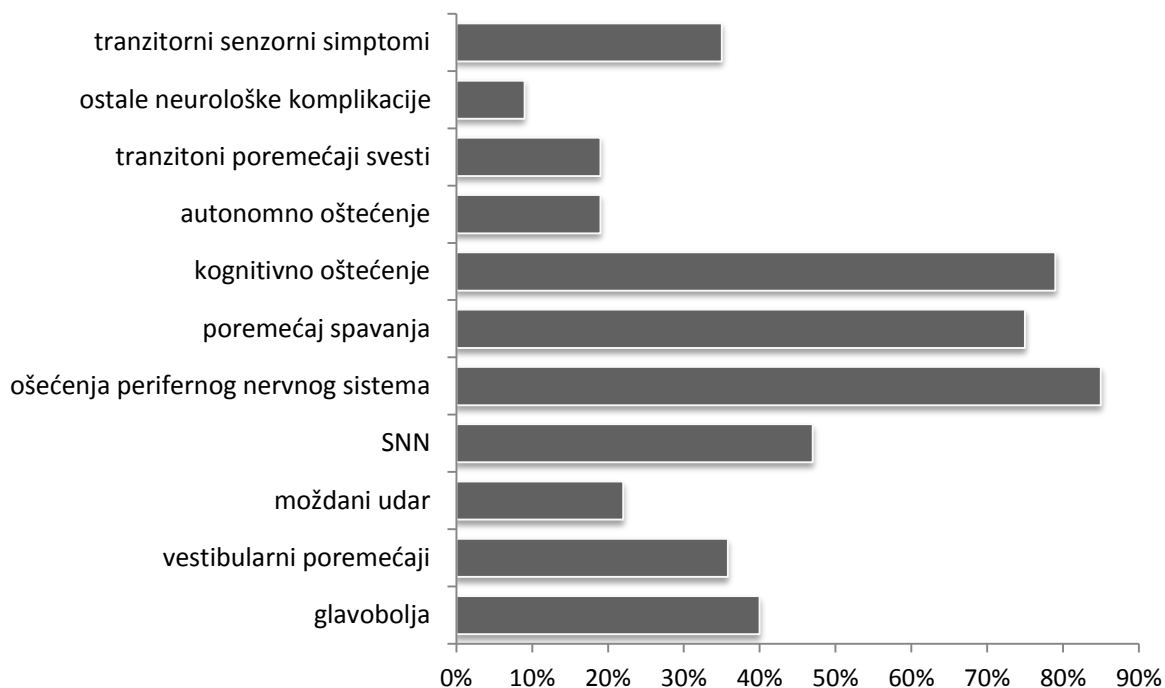
U tabeli 22 je dat prikaz bolesnika sa jednom i više komplikacija. Bez neuroloških komplikacija je bilo 1,6% sa jednom komplikacijom 9,6%, sa dve 9,6%, sa tri 18,4%, sa četiri 25,6%, sa pet 20,8%, sa šest 12,0%, sa sedam 20,8%, sa osam i svih deset komplikacija je bilo po 0,8% ispitanika. Pet i više komplikacija je imalo 38,4% ispitanika u našem istraživanju. Nešto više od trećine bolesnika (36%) je imalo do tri neurološke komplikacije. Jedan bolesnik je imao svih deset ispitivanih neuroloških komplikacija (Grafikon 16).



Grafikon 16. Zastupljenost neuroloških komplikacija

Na grafikonu 17 je prikazana učestalost najvažnijih kategorija neuroloških komplikacija čije prisustvo smo utvrđivali u našoj studiji. Od svih neuroloških komplikacija najčešća su bila oštećenja perifernog nervnog sistema koja su zabeležena kod 85% naših ispitanika. Kognitivno oštećenje je nađeno kod 79% bolesnika, dok se nešto ređi bili poremećaji spavanja koji su dijagnostikovani kod 75% osoba. Aktuelne ili ranije simptome SNN, na osnovu standardizovanog upitnika, intervjua sa bolesnikom i kliničkih kriterijuma, je imalo 47% osoba u našem ispitivanju. Različite tipove glavobolja je imalo 40% naših ispitanika, dok su centralni i periferni vestibularni poremećaji nađeni kod malo više od trećine (36%) naših bolesnika. Cerebrovaskularno oboljenje je imao svaki peti ispitanik (22%), dok su tranzitorni poremećaji svesti i autonomni poremećaji zabeleženi kod po 19% bolesnika u našoj studiji. Ostale neurološke komplikacije u koje su uvrštena oboljenja i poremećaji koji nisu ranije klasifikovani, kao što su miotonija i

ekstrapiramidni poremećaj je imalo 9% ispitanika u našem istraživanju. Na kraju, tranzitorne senzorne simptome kao što su bol, pruritus, i osećaj grčeva u nogama je imalo 35% ispitanika.



Grafikon 17. Prevalenca neuroloških komplikacija po grupama

4.1.1 Glavobolje

Tabela 23. Prisustvo glavobolje

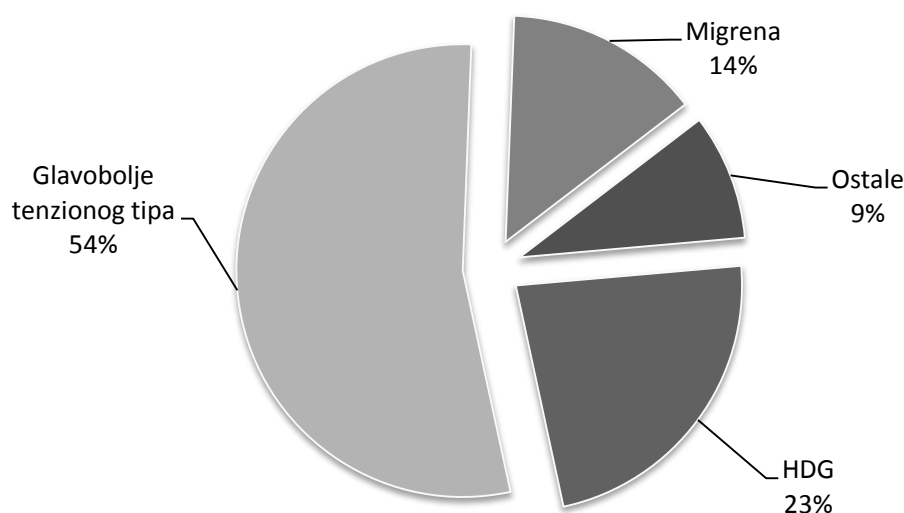
Glavobolja	n	%
ne	72	60,0
da	48	40,0
Ukupno	120	100,0

U tabeli 23 je data ukupna učestalost svih vrsta glavobolje. Od ukupnog broja bolesnika koji su učestvovali u ispitivanju, 60% nije imalo glavobolju, dok je 40% ispitanika imalo neku od različitih tipova glavobolja.

Tabela 24. Zastupljenost glavnih tipova glavobolja

Tipovi glavobolje	n	%
HDG	13	22,80
tenzione	31	54,38
migrena	8	14,03
Ostale primarne	5	8,77
Ukupno		100

U tabeli 24 je dat broj bolesnika sa različitim tipovima glavobolje, kao i procentualna zastupljenost određenih vrsta u odnosu na sve glavobolje. Glavobolje tenzionog tipa su činile 54,38%, HDG 22,8%, migrenozne 14,03%, a ostale vrste primarnih glavobolja su činile 8,77% svih glavobolja, što je shematski prikazano na grafikonu 18.



Grafikon 18. Zastupljenost određenih tipova glavobolje kod bolesnika sa TBI

U tabeli 25 je data učestalost HDG kod bolesnika u našoj studiji. Od ukupnog broja ispitanika, 10,8% je imalo hemodijaliznu glavobolju, dok 89,2% nije imalo ovu vrstu glavobolje.

Tabela 25. Hemodijalizna glavobolja

	n	%
ne	107	89,2
da	13	10,8
Ukupno	120	100,0

U tabeli 26 je dat prikaz kliničkih karakteristika HDG, kao i pojava pratećih neuroloških simptoma i korišćenje medikamentozne terapije kod bolesnika koji su učestvovali u našoj studiji. Kod nešto manje od 80% ispitanika koji su u našem istraživanju imali dijagnozu HDG, bol je počinjao tokom četvorosatnog dijaliznog tretmana. Kod 11 (85%) bolesnika je trajanje glavobolje bilo manje od 4h. Glavobolja je najčešće bila umerenog intenziteta, posteriorne lokalizacije (parijeto-okcipitalno), i tupog kvaliteta. Kod jedne četvrtine bolesnika bol je imao pulsirajući karakter. Udružene simptome tokom ataka glavobolje je imalo 77% bolesnika, a preko tri-četvrtine je koristilo analgetike (najčešće mešovite obične) u okviru akutne simptomatske terapije ovog tipa glavobolje.

Tabela 26. Kliničke karakteristike hemodijalizne glavobolje

Karakteristike	Učestalost (%)
javljanje samo tokom HD	10 (76,9)
trajanje bola	
< 4h	11 (84,7)
> 4h	2 (15,3)
lokalizacija bola	
frontalno-temporalno	3 (23,0)
parijeto-okcipitalno	8 (61,5)
difuzna	2 (15,5)
intenzitet bola	
Blag VAS<5	2 (15,5)
Umeren VAS 5-8	7 (53,8)
Jak VAS>8	4 (30,7)
kvalitet bola	
oštar	4 (30,8)
tup	6 (46,1)
pulsirajući	3 (23,1)
udruženi simptomi	10 (76,8)
korišćenje akutne simptomatske analgetske terapije	10 (76,8)

U tabeli 27 su date demografske, kliničke, i biohemijske karakteristike kod grupe bolesnika sa dijagnozom HDG i kod ispitanika koji nisu imali ovu vrstu glavobolje. Bolesnici bez HDG su bili nešto starije životne dobi (61 vs 56 god.) ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost. Različite vrste glomerulonefritisa su bile zastupljenije kod bolesnika sa HDG, dok je DM bio znatno češći kod osoba bez ove vrste glavobolje,

međutim ova razlika nije bila statistički značajna. Takođe nije bilo statistički značajne razlike kod ostalih ispitivanih uzroka TBI između osoba sa i bez HDG. Bolesnici sa HDG su imali nešto više vrednosti ispitivanih hematoloških parametara kao što su broj eritrocita, vrednosti Hgb i hematokrita u krvi, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Vrednosti BMI kao i nivoa gvožđa u krvi su bile skoro identične kod bolesnika sa i bez HDG. Vrednosti kreatinina i natrijuma u serumu su bile nešto više kod bolesnika sa HDG ali ova razlika nije bila statistički značajna. Takođe ispitivane vrednosti kalijuma i albumina u serumu se nisu značajno razlikovale među grupama u zavisnosti od prisustva HDG.

Tabela 27. Demografski i biohemijske karakteristike bolesnika sa hemodijaliznom glavoboljom i ostalih ispitanika

	Hemodijalizna glavobolja	ostali	p
broj pacijenata	13	107	
uzrast (godine)	56,3±10,6	61,3±11,6	0,141
Pol (%)			
muškarci	8 (61,5%)	71 (66,4%)	0,762
žene	5 (38,5%)	36 (33,6%)	
uzrok TBI (%)			
nefritis	4 (30,8%)	18 (16,8%)	0,254
DM	0 (0,0%)	18 (16,8%)	0,213
HTN	6 (46,2%)	50 (46,7%)	1,000
nepoznato	2 (15,4%)	13 (12,1%)	0,666
BMI (kg/m ²)	24,4±2,8	24,6±4,1	0,841
eritrociti (mil/μL)	3,6±0,5	3,5±0,5	0,582
hemoglobin (g/L)	105,5±10,2	102,2±13,0	0,385
hematokrit (%)	34,6±3,9	32,6±4,3	0,102
gvožđe (μmol/L)	10,5±2,9	10,0±4,2	0,709
kreatinin (μmol/L)	842,5±228,3	784,6±194,2	0,324
Na ⁺ (mmol/L)	141,9±2,9	140,0±2,6	0,238
K ⁺ (mmol/L)	5,6±0,9	5,7±0,9	0,772
albumin (g/L)	40,6±3,4	39,3±3,2	0,192

U tabeli 28 je data prevalenca tenziona glavobolje, kao i različitih oblika ove vrste glavobolje u zavisnosti od vremenske učestalosti ataka. Od svih ispitanika koji su učestvovali u istraživanju tenzionu glavobolju je imao svaki četvrti bolesnik (25,8%). Retku EGTT koja se karakteriše sa manje od 12 napada godišnje je imalo 10 (8,3%)

ispitanika. Čestu EGTT sa atacima bola do 14 puta mesečno je imalo 16 (13,3%), hroničnu EGTT sa više od 15 dana sa glavoboljom mesečno 5 (4,2%) bolesnika u našoj studiji.

Tabela 28. Tenziona glavobolja

	n	%
nema	89	74,2
retka TG (<12 ataka/godišnje)	10	8,3
Česta TG (1-14 dana/mesečno)	16	13,3
Hronična TG (\geq 15 dana/mesečno)	5	4,2
Ukupno	120	100,0

Od ukupnog broja ispitanika, njih 8 (6,7%) je imalo glavobolju koja odgovara migreni bez aure. 112 ispitanika (93,3%) nije imalo ovaj tip glavobolje (Tabela 29).

Tabela 29. Migrena

Postojanje migrene	n	%
ne	112	93,3
da	8	6,7
Ukupno	120	100,0

Od ukupnog broja ispitanika, 5 (4,2%) je imalo neku od primarnih glavobolja, koje ne ispunjavaju kriterijume za migrenu ili glavobolju tenzionog tipa ostalih 114 (95,8%) bolesnika nije imalo ove primarne glavobolje (Tabela 30).

Tabela 30. Druge primarne glavobolje

Ostale primarne glavobolje	n	%
ne	114	95,8
da	5	4,2
Ukupno	119	100,0

4.1.2 Vestibularni poremećaji

Od ukupnog broja ispitanika 43 (35,8%) je imalo neki od poremećaja vestibularnog sistema, dok njih 77 (64,2%) nije imalo ovu vrstu poremećaja ravnoteže (Tabela 31).

Tabela 31. Prisustvo vestibularnog poremećaja

	n	%
ne	77	64,2
da	43	35,8
Ukupno	120	100,0

U tabeli 32 je dat pregled zastupljenosti određenih vestibularnih poremećaja. Od 43 ispitanika sa vestibularnim smetnjama, 6 (13,96%) je imalo vestibularni poremećaj povezan sa dijaliznom procedurom odnosno javljali su se za vreme ili neposredno nakon završetka pojedinačnog dijaliznog tretmana.

Tabela 32. Tip vestibularnog poremećaja

	n	%
Vestibularni poremećaj povezan sa HD	6	13,96
Benigni paroksizmalni vertigo (BPPV)	3	6,97
Drugi periferni vestibularni poremećaj	25	58,14
Centralni vestibularni poremećaj	9	20,93
Ukupno	43	100,0

Tri bolesnika (6,97%) je ispunjavalo dijagnostičke kriterijume za vestibularni poremećaj usled pozicionog odnosno benignog paroksizmalnog vertiga, kao posledicu kanalolitijaze posteriornog polukružnog kanalića. Preko polovine bolesnika (58,14%) je imalo neki drugi vestibularni poremećaj usled disfunkcije perifernog centra za ravnotežu. Devet (20,93%) ispitanika je imalo vestibularni poremećaj usled oštećenja centralnih vestibulocerebelarnih puteva. Od svih bolesnika sa povremenim vestibularnim smetnjama, četiri-petina (n-34) je imalo poremećaj perifernog vestibularnog sistema ili centra za ravnotežu.

4.1.3 Moždani udar

Tabela 33. Prisustvo moždanog udara

Postojanje moždanog udara	n	%
ne	95	77,9
da	27	22,1
Ukupno	122	100,0

Od ukupnog broja ispitanika u našoj studiji, 27 (22,1%) je imalo moždani udar, dok 95 (77,9%) bolesnika nije imalo cerebrovaskularno oboljenje (Tabela 33).

Tabela 34. Klinička podela moždanih udara

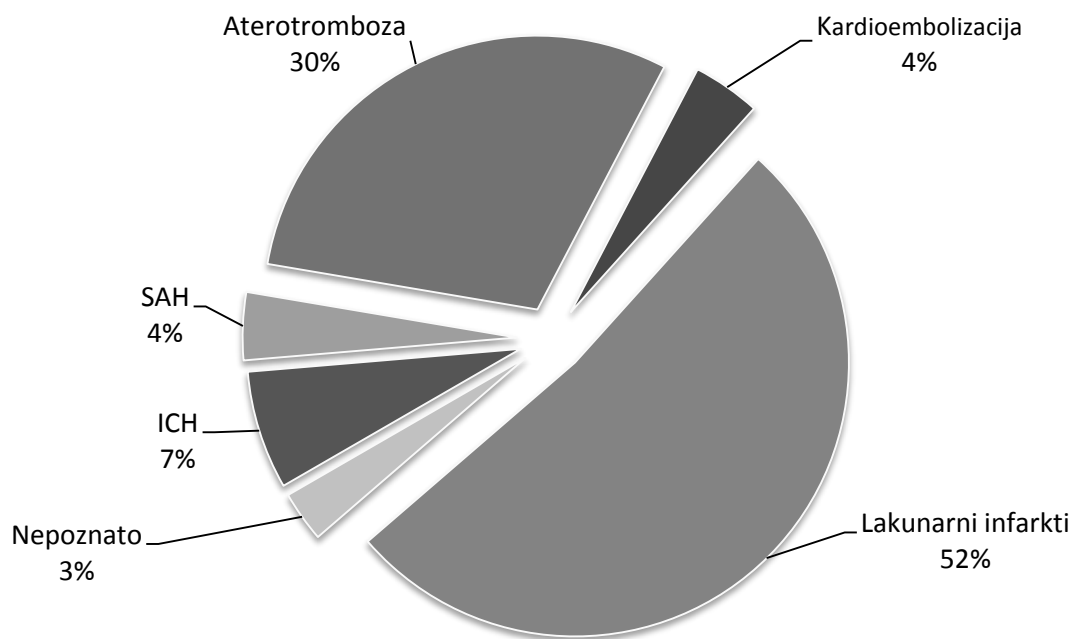
Podela moždanih udara	n	%
Teritorijalni ishemički	9	33,3
Lakunarni	14	51,9
Hemoragijski	2	7,4
Ostalo	2	7,4
Ukupno	27	100,0

U tabeli 34 je data zastupljenost određenih moždanih udara na osnovu kliničke klasifikacije. Na osnovu ove klasifikacije kod naših ispitanika sa pretrpljenim moždanim udarom, 9 bolesnika (33,3%) je imalo teritorijalni ishemički moždani udar, a 14 (51,9%) lakunarne ishemijske moždane udare. Po dva ispitanika je imalo hemoragični moždani udar i druge tipove moždanog udara (7,4% svaki).

Tabela 35. Etiološka klasifikacija moždanih udara

Etiologija moždanih udara	n	%
Intracerebralna hemoragija	2	7,4
Subarahnoidalna hemoragija	1	3,7
Aterotromboza	8	29,6
Kardiomebolizacija	1	3,7
Lakunarni infarkti	14	51,9
Nepoznato	1	3,7
Ukupno	27	100,0

U tabeli 35 je data učestalost određenih moždanih udara u zavisnosti od uzroka. Od 27 ispitanika sa moždanim udarom, 2 (7,4%) je imalo ICH, 1 (3,7%) SAH, 8 (29,6%) intrakranijalnu aterotrombozu, 1 (3,7%) kardioembolizaciju, i 14 (51,9%) bolesnika lakunarne infarkte. Kod 1 bolesnika (3,7%) uzrok moždanog udara je ostao nepoznat nakon standardnog neurološkog i kardiološkog ispitivanja. 11% bolesnika je imalo intrakranijalno krvarenje, dok je 52% imalo bolest malih krvnih sudova mozga. Na grafikonu 19 je shematski prikazana procentualna zastupljenost etioloških uzroka moždanog udara kod bolesnika u našoj studiji.



Grafikon 19. Etiologija moždanog udara kod bolesnika sa TBI

Najčešća etiologija moždanog udara su bili bolest malih krvnih sudova mozga i ateroskleroza intrakranijalnih cerebralnih arterija. Kod bolesnika kod kojih je urađeno ultrasonografsko ispitivanje magistralnih arterija vrata, u sklopu dijagnostičkog ispitivanja etiologije cerebrovaskularnog oboljenja, nisu nađene hemodinamski značajne stenoze zajedničke i untrašnje karotidne arterije. Permanentna AF je dijagnostikovana samo kod jednog ispitanika sa moždanim udarom u našoj studiji, što ne isključuje mogućnost paroksizmane AF kod drugih ispitanika.

4.1.4 Sindrom nemirnih nogu

Tabela 36. Prisustvo sindroma nemirnih nogu

Simptomi SNN	n	%
Ne	63	52,9
Da		
aktuelno (unutar 30 dana)	29	24,3
bilo kada ranije	27	22,8
Ukupno	119	100,0

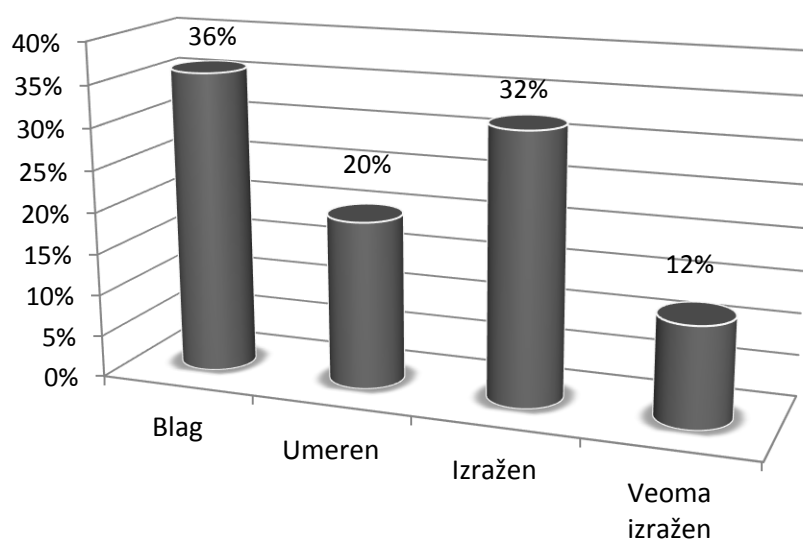
U tabeli 36 je data zastupljenost SNN kod bolesnika u našem istraživanju. Od ukupnog broja ispitanika, 56 (47,1%) je imalo simptome SNN na osnovu dijagnostičke klasifikacije IRLSSG, dok 63 (52,9%) nije imalo ovaj sindrom. Od ukupnog broja

ispitanika aktuelne simptome SNN (unutar mesec dana od vremena ispitivanja) je imalo 29 (24,3%) bolesnika. Ranije simptome SNN, ali bez pojave u vremenskom periodu 30 dana pre odobavljenog istraživanja, je navelo 27 (22,8%) subjekata tokom intervjuja.

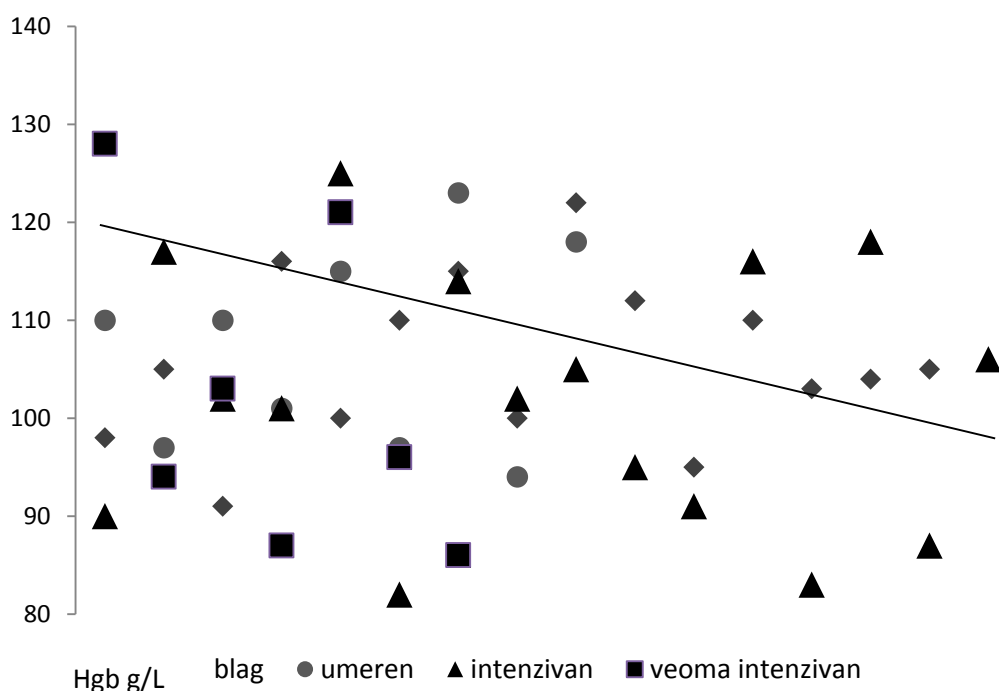
Tabela 37. Intenzitet simptoma SNN

Intenzitet	n	%
Blagi	20	35,7
Umereni	11	19,6
Izraženi	18	32,1
Veoma izraženi	7	12,5
Ukupno	56	100,0

U tabeli 37 je data učestalost određenih oblika SNN na osnovu težine ispoljenih simptoma. Na osnovu stepena intenziteta na skali za SNN, blag intenzitet simptoma (1-10 poena) je navelo 20 (35,7%) ispitanika, umeren intenzitet simptoma (11-20 poena) 11 (19,6%) bolesnika, a izražene odnosno teške simptome SNN (21-30 poena) 18 (32,1%), i veoma izražene simptome (31-40 poena) 7 (12,5%) ispitanika. Blag i umeren intenzitet simptoma SNN je imao 31 (55,4%), dok je izražene i veoma izražene simptome imao 25 (43,6%) ispitanik. Na grafikonu 19 je prikazana procentualna zastupljenost težine simptoma SNN.



Grafikon 20. Intenzitet simptoma kod bolesnika sa RLS



Grafikon 21. Korelacija vrednosti hemoglobilna u serumu i intenziteta SNN

Iako je intenzitet SNN negativno korelirao sa vrednostima hemoglobina u serumu bolesnika sa ovim senzomotornim poremećajem, ovo nije dostiglo statističku značajnost (pearson koeficijent korelacije $\rho=0,175$; $p=0,235$). Ovo je shematski prikazano na grafikonu 21.

Tabela 38. Demografski i antropometrijski podaci za bolesnike na HD sa i bez SNN

	SNN	bez SNN	p
Pacijenti (%)	56 (47,1%)	63 (52,9%)	
Uzrast (godine)	62,9±10,3	57,11±13,36	0,056
Pol			
muškarci	36 (64,3%)	42 (66,7%)	0,785
žene	20 (35,7%)	21 (33,3%)	
BMI (kg/m ²)	25,0±4,3	24,3±3,7	0,426
dužina HD (meseći)*	47 (5-334)	47 (4-282)	0,896
primarni eritropoetin	53 (94,6%)	60 (95,2%)	0,882
sedativi	28 (50,0%)	22 (34,9%)	0,096
DM	8 (14,3%)	12 (19,0%)	0,488
aktivni pušač	11 (19,6%)	10 (15,9%)	0,766

*mediana (opseg)

U tabeli 38 su date demografske i kliničke karakteristike grupe bolesnika na HD sa i bez SNN. Nisu nađene statistički značajne razlike u ispitivanim demografskim i kliničkim varijablama za bolesnike na regularnoj HD koji su imali SNN u odnosu na one bez ovog senzomotornog poremećaja.

Tabela 39. Biohemijske karakteristike bolesnika na HD sa i bez SNN

	SNN	bez SNN	p
eritrociti (mil/ μ L)	3,4 \pm 0,5	3,5 \pm 0,5	0,272
hemoglobin (g/dL)	101,4 \pm 11,3	104,4 \pm 13,5	0,215
gvožđe (μ g/dL)	9,9 \pm 3,7	10,2 \pm 4,4	0,667
ureja (mg/dL)	24,4 \pm 6,1	23,0 \pm 5,1	0,179
kreatinin (mg/dL)	798,9 \pm 190,4	784,9 \pm 205,9	0,710
Kt/V	1,1 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	0,618
kalcijum (mg/dL)	2,3 \pm 0,2	2,3 \pm 0,2	0,926
fosfor (mg/dL)	1,7 \pm 0,5	1,6 \pm 0,4	0,252
albumin (g/L)	39,6 \pm 3,0	39,3 \pm 3,4	0,574
PTH* (pg/mL)	166,5 (8,3-1892,0)	122,0 (6,0-2500,0)	0,788
Feritin* (mcg/L)	138,0 (8,0-1437,0)	213,0 (11,0-1650,0)	0,453
TIBC (mcmol/L)	49,6 \pm 17,8	46,6 \pm 14,6	0,338

*mediana (opseg)

U tabeli 39 su date biohemijske karakteristike bolesnika sa i bez SNN. Nisu nađene statistički značajne razlike u ispitivanim biohemijskim parametrima za bolesnike koji su imali SNN u odnosu na ispitanike bez ovog sindroma. Takođe nije nađena značajna razlika u efikasnosti HD, izražena kroz indeks efikasnosti-kt/V, između grupa ispitanika koji su imali SNN u odnosu na one bez ovog sindroma.

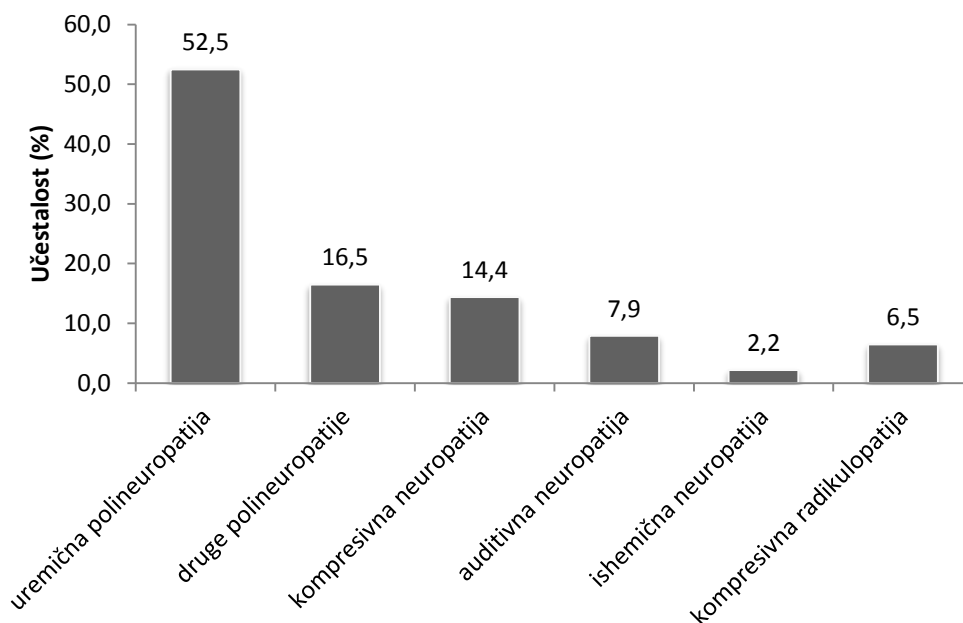
4.1.5 Poremećaji perifernog nervnog sistema

Tabela 40. Zastupljenost pojedinih poremećaja perifernog nervnog sistema*

Poremećaj perifernog nervnog sistema	n	%
Uremična polineuropatija	73	52,5
Druge polineuropatije	23	16,5
Kompresivna mononeuropatija	20	14,4
Auditivna neuropatija	11	7,9
Ishemična neuropatija	3	2,2
Kompresivna radikulopatija	9	6,5
Ukupno		100,0

*neki bolesnici su imali više od jednog poremećaja

U tabeli 40 je dat prikaz zastupljenosti određenih tipova u odnosu na sve poremećaje perifernog nervnog sistema. Od neuroloških komplikacija koja predstavljaju oštećenje perifernog nervnog sistema kod naših ispitanika najzastupljenija je bila uremična polineuropatija kod 73 (52,5%), zatim ostale polineuropatije 23 (16,5%), kompresivna mononeuropatija 20 (14,4%), auditivna neuropatija 11 (7,9%), kompresivna radikulopatija 9 (6,5%), i ishemična monomijelična neuropatija kod 3 (2,2%) bolesnika.



Grafikon 22. Vrste poremećaja perifernog nervnog sistema kod bolesnika sa TBI

Na grafikonu 22 je shematski predstavljena procentualna zastupljenost određenih poremećaja perifernog nervnog sistema. U tabeli 41 je prikazano postojanje poremećaja perifernog nervnog sistema. Od ukupnog broja ispitanika, 102 (85,0%) je imalo, dok 18 (15,0%) bolesnika nije imalo neki od poremećaja perifernog nervnog sistema.

Tabela 41. Ukupno prisustvo oštećenja perifernog nervnog sistema

Oštećenje PNS	n	%
ne	18	15,0
da	102	85,0
Ukupno	120	100,0

U tabeli 42 je prikazana učestalost klinički značajne polineuropatije. Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 96 (80,0%) je imalo na osnovu kliničkih

kriterijuma znake i simptome polineuropatije dok 24 (20,0%) bolesnika nije imalo polineuropatiju na osnovu primenjenog Mičigen skora za detekciju polineuropatije.

Tabela 42. Prisustvo polineuropatije (Michigan skor ≥ 2)

Polineuropatija	n	%
ne	24	20,0
da	96	80,0
Ukupno	120	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju polineuropatiju izazvanu uremijom je imalo 73 (60,8%) bolesnika dok njih 47 (39,2%) nije imalo ovu vrstu oštećenja perifernog nervnog sistema (Tabela 43).

Tabela 43. Uremična polineuropatija

Uremična neuropatija	n	%
ne	47	39,2
da	73	60,8
Ukupno	120	100,0

U tabeli 44 je prikazana zastupljenost mononeuropatije usled kompresije na nerv. Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u našoj studiji, 20 (16,7%) je imalo klinički značajnu kompresivnu mononeuropatiju dok je 100 (83,3%) bolesnika nije imalo ovu vrstu oštećenja pojedinačnog perifernog nerva.

Tabela 44. Prisustvo kompresivne mononeuropatije

Kompresivna neuropatija	n	%
ne	100	83,3
da	20	16,7
Ukupno	120	100,0

U tabeli 45 je dat prikaz zastupljenosti auditivne neuropatije kod bolesnika u našoj studiji. Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju 11 (9,1%) je imalo na osnovu testiranja klinički značajnu auditivnu neuropatiju, dok 110 (90,9%) bolesnika nije imalo znake oštećenja kohlearnog nerva.

Tabela 45. Prisustvo auditivne neuropatije

Auditivna neuropatija	n	%
ne	110	90,9
da	11	9,1
Ukupno	121	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u studiji 3 (2,5%) je imalo ishemičnu mononeuropatiju, dok ostalih 117 (97,5%) bolesnika nije imalo ovu neuropatiju (Tabela 46).

Tabela 46. Prisustvo ishemične-monomijelične mononeuropatije

Ishemična neuropatija	n	%
ne	117	97,5
da	3	2,5
Ukupno	120	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju njih 9 (7,5%) je imalo simptome i znake kompresivne radikulopatije, dok 111 (92,5%) bolesnika nije imalo. U tabeli 48 su dati podaci za brzine sprovođenja kroz motorne i senzitivne periferne nerve na gornjim ekstremitetima (medianlni nerv) i donjim ekstremitetima (tibijalni nerv), uz minimalnu latencu F talasa (Tabela 47).

Tabela 47. Prisustvo kompresivne radikulopatije

Kompresivna radikulopatija	n	%
ne	111	92,5
da	9	7,5
Ukupno	120	100,0

U tabeli 48 su dati elektrofiziološki parametri ispitivanih senzornih i motornih nerava kod bolesnika sa uremičnom neuropatijom. Prosečna vrednost motorne brzine sprovodljivosti duž medijalnog nerva je iznosila $39,3 \pm 5,2$ m/sec. Najniža brzina je iznosila 27,6 a najviša 48,8 m/sec. Prosečna brzina sprovodljivosti kroz tibijalni nerv je iznosila $38,96 \pm 4,6$ m/sec. Najniža brzina je iznosila 30,1 a najviša 47,1 m/sec. Prosečna senzitivna brzina sprovođenja kroz medijalni nerv je iznosila $40,36 \pm 5,95$ m/sec. Najniža brzina je bila 29,3 a najviša 49,8 m/sec. Prosečne senzitivne brzine sprovođenja kroz tibijalni nerv

je iznosila $42,5 \pm 5,93$ m/sec. Najniža brzina je bila 30,9 a najviša 52,4 m/sec. Prosečna vrednost minimalne latence F talasa je iznosila $39,47 \pm 5,98$ msec. Najniža vrednost je bila 29,4 a najveća 52,1 msec (opseg 22,7 msec).

Tabela 48. Elektrofiziološki parametri kod uremične neuropatije

	n	raspon	min	maks.	\bar{x} statist.	SE	SD
motorna brzina sprovođenja kroz medijalni nerv (m/sec)	24	21,20	27,60	48,80	39,32	1,06	5,19
motorna brzina sprovođenja kroz (peronealni) tibijalni nerv (m/sec)	25	17,00	30,10	47,10	38,96	0,92	4,63
senzitivna brzina sprovođenja kroz medijalni nerv (m/sec)	25	20,50	29,30	49,80	40,36	1,19	5,95
senzitivna brzina sprovođenja kroz tibijalni (suralni) nerv (m/sec)	23	21,50	30,90	52,40	42,05	1,23	5,93
F talas minimalna latenca (msec)	25	22,70	29,40	52,10	39,47	1,19	5,98

SE-standardna greška

Prosečne brzine motorne sprovođenosti za medijalni nerv u odnosu na uzrast i trajanje HD su dati u Tabeli 49.

Tabela 49. Motorna sprovođenost kroz medijalni nerv

		\bar{x}	sd	med	min	max	p
Starost	do 60 godina	40,3	4,1	39,1	35,1	46,3	0,363
	više od 60 godina	38,3	6,1	37,9	27,6	48,8	
Trajanje hemodijalize	do 40 meseci	41,6	5,2	43,7	31,3	48,8	0,042
	više od 40 meseci	37,4	4,5	36,5	27,6	45,3	

(brzina-m/sec)

Prosečna vrednost motorne sprovođenosti kroz medijalni nerv kod ispitanika do 60 godina starosti bila je $40,3 \pm 4,1$ m/sec (opseg 35,1-46,3), dok je kod ispitanika sa preko 60 godina starosti iznosila $38,3 \pm 6,1$ m/sec (opseg 27,6-48,8), što nije statistički značajna razlika ($t=0,928$; $p=0,363$). Prosečna vrednost motorne brzine sprovođenosti kroz medijalni nerv kod bolesnika sa uremijom koji su bili na programu regularne HD do 40 meseci iznosila je $41,6 \pm 5,2$ m/sec (opseg 31,3-48,8), dok je kod ispitanika koji su bili duže od 40 meseci na dijalizi iznosila $37,4 \pm 4,5$ m/sec (opseg 27,6-45,3), što je bila statistički značajna razlika ($t=2,163$; $p=0,042$).

Tabela 50. Motorna sprovodljivost kroz tibijalni nerv

		\bar{x}	sd	med	min	max	p
Starost	do 60 godina	39,8	3,8	38,8	34,4	47,1	0,395
	više od 60 godina	38,2	5,3	38,8	30,1	46,6	
Trajanje hemodijalize	do 40 meseci	41,6	3,7	42,1	34,7	47,1	0,003
	više od 40 meseci	36,5	4,1	36,8	30,1	43,8	

(brzine-m/sec)

Brzine motorne sprovodljivosti duž tibijalnog nerva u odnosu na uzrast i vremensko trajanje HD su date u tabeli 50. Prosečna vrednost brzine motorne sprovodljivosti duž tibijalnog nerva kod ispitanika do 60 godina starosti je iznosila $39,8 \pm 3,8$ m/sec (opseg 34,4-47,1), dok je kod ispitanika sa preko 60 godina starosti bila $38,2 \pm 5,3$ m/sec (opseg 30,1-46,6), što nije bila statistički značajna razlika ($t=0,866$; $p=0,395$). Prosečna vrednost brzine motorne sprovodljivosti kroz tibijalni nerv kod ispitanika koji su bili na regularnom programu HD do 40 meseci iznosila je $41,6 \pm 3,7$ m/sec (opseg 34,7-47,1), dok je kod ispitanika koji su bili duže od 40 meseci na dijalizi iznosila $36,5 \pm 4,1$ m/sec (opseg 30,1-43,8), što je bila statistički značajna razlika ($t=3,274$; $p=0,003$).

Tabela 51. Senzitivna sprovodljivost kroz medijalni nerv

		\bar{x}	sd	med	min	max	p
Starost	do 60 godina	41,5	5,8	42,4	32,6	49,8	0,367
	više od 60 godina	39,3	6,1	39,4	29,3	47,3	
Trajanje hemodijalize	do 40 meseci	43,0	4,5	43,9	33,7	49,8	0,031
	više od 40 meseci	37,9	6,3	36,4	29,3	49,4	

(brzine-m/sec)

Srednje vrednosti senzitivne sprovodljivosti kroz medijalni nerv u odnosu na uzrast i vreme provedeno na HD su date u tabeli 51. Prosečna senzitivna brzina sprovođenja duž medijalnog nerva u istraživanju je bila $40,4 \pm 5,9$ m/sec. Najniža vrednost iznosila je 29,3 a najviša 49,8 m/sec. Prosečna vrednost senzitivne brzine sprovođenja duž medijalnog nerva kod ispitanika do 60 godina starosti iznosila je $41,5 \pm 5,8$ m/sec (opseg 32,6-49,8), dok je kod ispitanika sa preko 60 godina starosti bila $39,3 \pm 6,1$ m/sec (opseg 29,3-47,3), što nije dostiglo statistički značajnu razlikau ($t=0,920$; $p=0,367$). Prosečna vrednost senzitivne brzine sprovođenja kroz medijalni nerv kod ispitanika koji su proveli programu

regularne HD do 40 meseci je iznosila $43,0 \pm 4,5$ m/sec (opseg 33,7-49,8), dok je kod ispitanika sa TBI koji su bili duže od 40 meseci na dijalizi iznosila $37,9 \pm 6,3$ m/sec (opseg 29,3-49,4), što je bila statistički značajna razlika ($t=2,293$; $p=0,031$).

Tabela 52. Senzitivna sprovodljivost kroz tibijalni nerv

		\bar{x}	sd	med	min	max	p
Starost	do 60 godina	43,3	5,7	42,7	36,5	52,4	0,337
	više od 60 godina	40,9	6,2	42,9	30,9	49,3	
Trajanje hemodijalize	do 40 meseci	44,6	5,6	44,7	30,9	51,3	0,049
	više od 40 meseci	39,8	5,5	37,8	33,3	52,4	

(brzine-m/sec)

U tabeli 52 su date prosečne brzine senzitivne sprovodljivosti kroz tibijalni nerv u zavisnosti od starosti i vremena provedenog na HD. Prosečna senzitivna brzina duž tibijalnog nerva u istraživanju je bila $42,1 \pm 5,9$ m/sec. Najniža vrednost je iznosila 30,9 a najviša 52,4 m/sec. Prosečna vrednost senzitivne brzine sprovođenja duž tibijalnog kod ispitanika do 60 godina starosti je iznosila $43,3 \pm 5,7$ m/sec (opseg 36,5-52,4), dok je kod ispitanika sa preko 60 godina starosti bila $40,9 \pm 6,2$ m/sec (opseg 30,9-49,4), što nije bila statistički značajna razlika ($t=0,983$; $p=0,337$). Prosečna vrednost senzitivne brzine sprovođenja duž tibijalnog nerva kod ispitanika koji su bili na programu regularne HD do 40 meseci je iznosila $44,6 \pm 5,6$ m/sec (opseg 30,9-51,3), dok je kod ispitanika koji su bili preko 40 meseci na dijalizi iznosila $39,8 \pm 5,5$ m/sec (opseg 33,3-52,4), što je bila statistički značajna razlika ($t=2,091$; $p=0,049$).

Tabela 53. F talas-minimalna latenca

F talas		\bar{x}	sd	med	min	max	p
Starost	do 60 godina	40,0	5,5	41,3	31,5	47,6	0,681
	više od 60 godina	39,0	6,6	40,3	29,4	52,1	
Trajanje hemodijalize	do 40 meseci	41,3	6,4	42,3	29,4	52,1	0,144
	više od 40 meseci	37,8	5,2	37,8	30,8	47,2	

(latenca-msec)

Srednje vrednosti minimalne latence F-talasa u zavisnosti od uzrasta i vremena provedenog na HD su date u tabeli 53. Prosečna vrednost latence F talasa u našem istraživanju je iznosila $39,5 \pm 6,0$ msec. Najniža vrednost je bila 29,4 a najviša 52,1 msec.

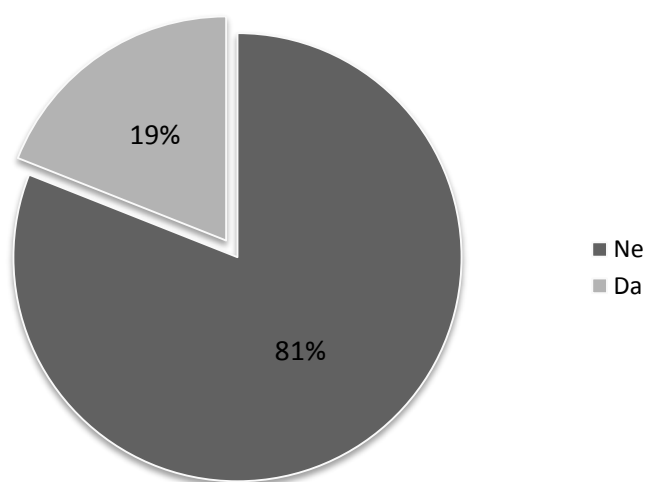
Prosečna vrednost F talasa kod ispitanika do 60 godina starosti je iznosila $40,0 \pm 5,5$ msec (opseg 31,5-47,6), dok je kod ispitanika sa više od 60 godina starosti bila $39,0 \pm 6,6$ msec (opseg 29,4-52,1), što nije bila statistički značajna razlika ($t=0,508$; $p=0,681$). Prosečna vrednost F talasa kod ispitanika koji su bili na programu regularne HD do 40 meseci je iznosila $41,3 \pm 6,4$ msec (opseg 29,4-52,1), dok je kod ispitanika koji su bili duže od 40 meseci na dijalizi iznosila $37,8 \pm 5,2$ msec (opseg 30,8-47,2), što nije dostiglo statistički značajnu razliku ($t=1,514$; $p=0,144$).

4.1.6 Autonomni poremećaji

Tabela 54. Autonomni poremećaj

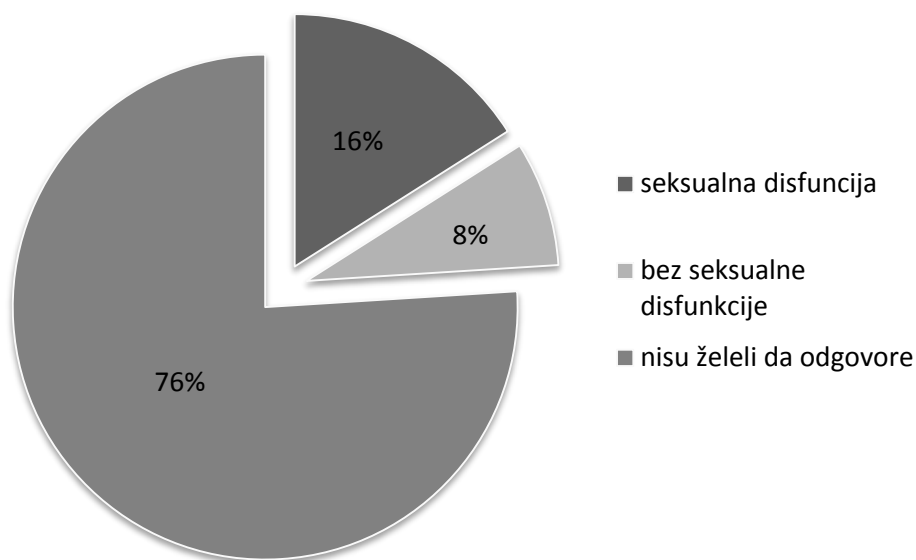
Poremećaj autonomnog nervnog	n	%
Ne	97	80,8
Da	23	19,2
Ukupno	120	100,0

U tabeli 54 je dat prikaz ukupne učestalosti poremećaja autonomnog nervnog sistema kod bolesnika u našoj studiji. Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju 23 (19,2%) je imalo kliničke simptome i znake oštećenja autonomnog nervnog sistema, dok 97 (80,8%) bolesnika nije imalo ovaj poremećaj. Na grafikonu 23 je prikazana procentualna zastupljenost poremećaja autonomnog nervnog sistema kod naše grupe ispitanika.



Grafikon 23. Prisustvo klinički manifestnih poremećaja autonomnog nervnog sistema

Ukupno 76% ispitanika nije želelo da odgovori na pitanje o postojanju seksualne disfunkcije. Od subjekata koji su učestvovali u istraživanju 20 ispitanika (16%) nije imalo seksualne odnose ili su imali izražen poremećaj seksualne disfunkcije. 10 (8%) bolesnika nije imalo ili je imalo veoma blagu seksualnu disfunkciju. Na grafikonu 24 je prikazana procentualna zastupljenost ispitanika u zavisnosti od toga da li su želeli da odgovore na pitanja o postojanju seksualne disfunkcije. Bolesnici koji su dali odgovore na postavljena pitanja u istraživanju su procentualno raspodeljeni u odnosu na postojanje ili nepostojanje seksualne disfunkcije.



Grafikon 24. Prisustvo seksualne disfunkcije

U tabeli 55 je dat prikaz broja i procentualne zastupljenosti aktuelne seksualne disfunkcije u grupi bolesnika unutar mesec dana od vremena obavljenog ispitivanja.

Tabela 55. Simptomi seksualne disfunkcije

Seksualna disfunkcija	n	%
Ne	14	58,3
Da	10	41,7
Ukupno	24	100,0

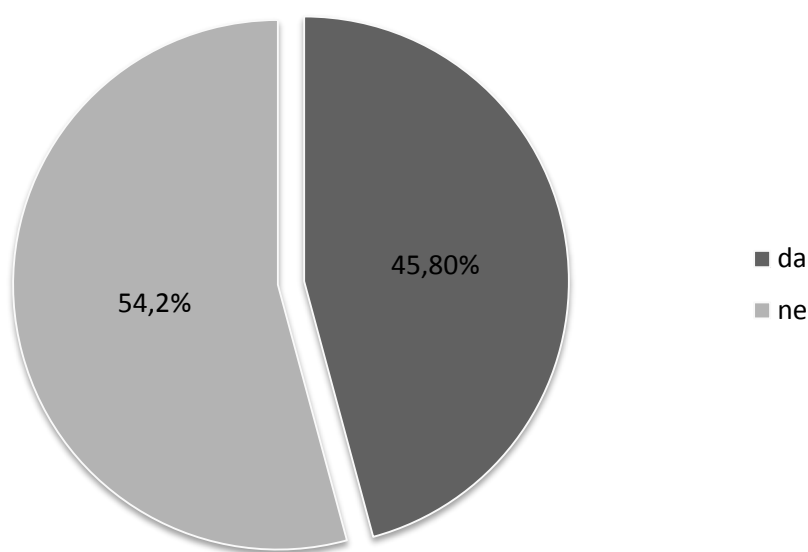
Od 30 ispitanika (21 muškarac i 9 žena), koji su odgovorili na pitanje o svojim seksualnom navikama i životu, 24 je imalo odnose u predhodnom mesecu. Od tog broja 10 (41,7%) ispitanika je imalo izražen poremećaj seksualne disfunkcije, dok je 14 (58,3%) bolesnika navelo da nema problema ili ima blagu seksualnu disfunkciju.

Tabela 56. Ukupni skorovi seksualne disfunkcije kod ispitivanih bolesnika

	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Seksualna disfunkcija	24	63,54	33,56	75,0	0,0	100,0

Prosečna vrednost skora seksualne disfunkcije na osnovu KDQL-36 upitnika kod 24 bolesnika u našem istraživanju koji su odgovorili na pitanja je iznosila 63 poena, dok je medijana bila na 75 poena, sa opsegom rezultata od 0-100 poena (Tabela 56).

Na grafikonu 25 je shematski prikazana procentualna zastupljenost nedostatka libida kao osnovnog uzroka seksualne disfunkcije kod 20 bolesnika sa seksualnim poremećajem.



Grafikon 25. Nedostatak libida i impotencija kao razlog seksualne disfunkcije

Kao osnovni razlog seksualne disfunkcije u našoj studiji 11 (45,8%) ispitanika, koji su odgovorili na postavljena pitanja o seksualnom životu, je navelo redukovani libido i impotenciju.

4.1.7 Simptomi

U tabeli 57 je data procentualna zastupljenost neprijatnih simptoma i senzacija kod bolesnika koji su učestvovali u našoj studiji. Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 62 (51,7%) je imalo povremeno ili stalno neku od neprijatnih senzacija ili simptoma, kao što su bolovi, grčevi u mišićima nogu i/ili svrab (pruritus), dok 58 (48,3%) bolesnika nije imalo ove neprijatne senzorne simptome ili nelagodnost.

Tabela 57. Neprijatni simptomi i nelagodnost

Nelagodnost	n	%
ne	58	48,33
da	62	51,67
Ukupno	120	100,0

Tranzitorni senz. simptomi i bol

Tabela 58. Senzitivni bolni simptomi

Bolni simptomi	n	%
ne	77	65,3
da	41	34,7
Ukupno	118	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 77 (65,3%) nije imalo, dok je 41 (34,7%) bolesnika imala povremene kratkotrajne tranzitorne bolove (ne uključujući bolna stanja pomenuta u ostalim neurološkim komplikacijama kao što su glavobolje, SKT, itd.). Ovi bolovi su najčešće bili locirani u predelu trupa i donjih ekstremiteta (Tabela 58). U tabeli 59 je prikazana zastupljenost mišićnih krampa, koji su najčešće bili lokalizovani u velikim mišićima donjih ekstremiteta.

Tabela 59. Prisustvo grčeva u nogama

Grčevi u nogama	n	%
ne	112	92,6
da	9	7,4
Ukupno	121	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 112 (92,6%) nije imalo, dok je 9 (7,4%) bolesnika imalo povremeno grčeve u mišićima nogu, nezavisno od vremena primenjene dijalizne procedure.

Tabela 60. Pruritus

Pruritus	n	%
ne	107	89,9
da	12	10,1
Ukupno	119	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 107 (89, 9%) nije ili je veoma retko imalo tranzitoran ili stalan osećaj svraba, dok je 12 (10,1%) bolesnika imalo pruritus nezavisno od doba dana i primenjene terapije. Kod svih bolesnika sa prisustvom pruritisa tegobe su bile jakog intenziteta i javljale su se najmanje tri puta nedeljno unutar mesec dana od vremena ispitivanja (Tabela 60).

4.1.8 Poremećaji spavanja

Tabela 61. Prisustvo poremećaja spavanja

Poremećaj spavanja	n	%
ne	28	25,2
da	83	74,8
Ukupno	111	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju 83 (74,8%) je imalo neki od poremećaja spavanja, dok 28 (25,2%) bolesnika nije imalo tegobe sa spavanjem (Tabela 61).

Tabela 62. Subjektivni kvalitet spavanja (PQSI)

Kvalitet spavanja	n	%
Dobar (PQSI<5)	24	22,4
Loš (PQSI≥5)	83	77,6
Ukupno	107	100,0

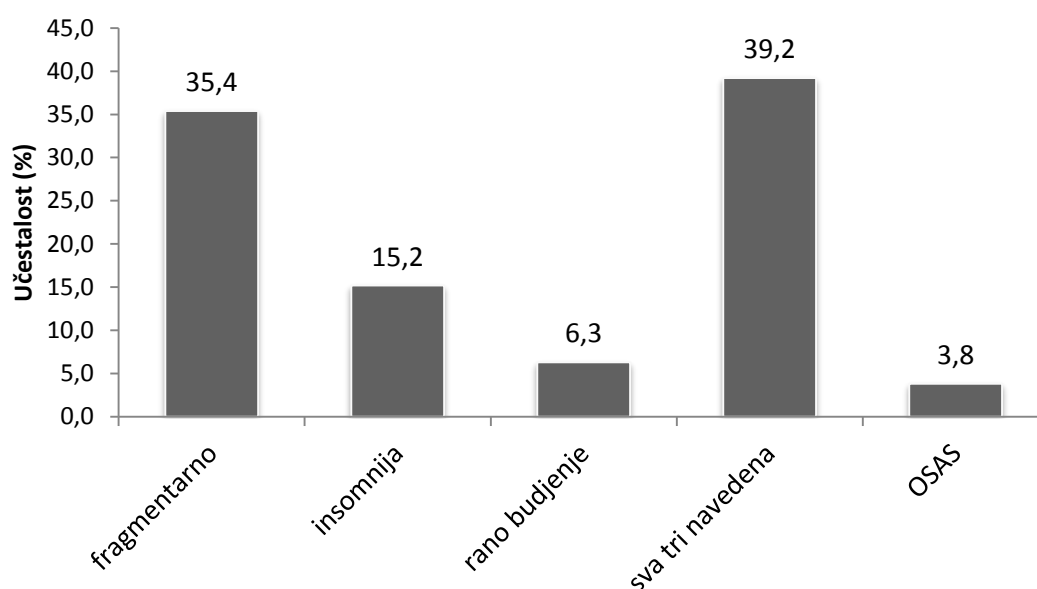
Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 83 (77,6%), je na osnovu skora jednakog ili većeg od 5 poena na PQSI upitniku za procenu kvaliteta spavanja,

imalo loš subjektivni kvalitet spavanja. Manje od jedne četvrtine (n-24; 22,4%) bolesnika u našoj studiji je imalo dobar subjektivni kvalitet spavanja (Tabela 62). U tabeli 63 je dat prikaz učestalosti tipova poremećaja spavanja na osnovu upitnika i intervjua kod 79 ispitanika.

Tabela 63. Učestalost pojedinih tipova poremećaja spavanja

Poremećaj spavanja	n	%
Fragmentarno spavanje	28	35,4
Insomnija	12	15,2
Rano buđenje	5	6,3
Sva tri gore navedena	31	39,2
Obstruktivna apneja u spavanju	3	3,8
Ukupno		100,0

Od ispitivanih tipova poremećaja spavanja, na osnovu intervjua sa bolesnicima, najčešći poremećaj je bio kombinacija insomnije, ranog buđenja i fragmentarnog spavanja koju je imalo 31 (39,2%) ispitanika. Fragmentarno spavanje kao izolovani poremećaj je navelo 28 (35,4%) ispitanika sa poremećajima spavanja. Insomnija je zabeležena kod 12 (15,2%), rano buđenje kod 5 (6,3%) i sindrom obstruktivne apneje u spavanju (OAS) kod samo 3 (3,8%) bolesnika.



Grafikon 26. Zastupljenost određenih vrsta poremećaja spavanja kod bolesnika sa TBI na osnovu intervjua

Na grafikonu 26 je shematski data procentualna zastupljenost određenih poremećaja spavanja na osnovu intervjua.

Na osnovu Berlinskog upitnika OSA je dijagnostikovana kod 50% ispitanika. Bolesnici bez OSA su imali bolji kvalitet spavanja na VAS skali od 0-10 (veći skor bolje spavanje) $5,96 \pm 2,2$ vs $5 \pm 2,2$, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$). Od bolesnika koji su odgovorili na Berlinski upitnik o OSA njih 52% je imalo visok rizik na osnovu kategorije 1 (hrkanje) ovog upitnika. Kod ovih bolesnika je prosečna vrednost na vizuelno analognoj skali za procenu kvaliteta spavanja iznosio $5,66 \pm 2,61$.

Prisustvo insomnije na osnovu Atinskog upitnika za procenu nesanice je dat u tabeli 64. Od ukupnog broja ispitanika (n=109) koji su u potpunosti odgovorili na pitanja iz upitnika, 65 (59,6%) je ispunjavalo formalne kriterijume za dijagnozu insomnije, na osnovu skora jednakog ili većeg od 6 poena na Atinskoj skali za procenu simptoma nesanice. Ukupno 44 (40,4%) ispitanika u našem istraživanju nije imalo nesanicu kao glavni uzrok poremećaja spavanja. Jedna četvrtina ispitanika (24,7%) je imalo skor ≥ 10 poena. Od ukupno 65 bolesnika sa skorom ≥ 6 poena njih 27 (41%) je imalo skor ≥ 10 poena.

Tabela 64. Insomnija

Insomnija	n	%
Ne (<6)	44	40,4
Da (≥ 6)	65	59,6
Ukupno	109	100,0

U tabeli 65 je dat prikaz učestolosti ekstenzivne dnevne pospanosti na osnovu formalnog ispitivanja pomoću Epworth-ove skale. Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju 24 (22,4%) je imalo ekstenzivnu dnevnu pospanost na osnovu formalnih kriterijuma (ukupan skor Epworth-ove skale ≥ 11 poena), dok 83 (77,6%) bolesnika nije imalo ekstenzivnu dnevnu pospanost.

Tabela 65. Ekstenzivna dnevna pospanost

Dnevna pospanost	n	%
Ne (<11)	83	77,6
Da (≥ 11)	24	22,4
Ukupno	107	100,0

U tabeli 66 je dat pregled mera centralne tendencije skorova za subjektivni kvalitet spavanja, insomniju i dnevnu pospanost. U našoj grupi ispitanika koji su učestvovali u studiji srednja vrednost subjektivnog kvaliteta spavanja na PSQI instrumentu za procenu kvaliteta spavanje je iznosila $7,76 \pm 4,43$ (raspon od 0 do 19), a medijana 7 poena. Srednja vrednost skora na Atinskoj skali za procenu nesanice je iznosila $7,65 \pm 5,6$ (raspon 0 do 22), a medijana 7 poena. Prosečna vrednost skora na osnovu Epworth upitnika za procenu dnevne pospanosti je iznosila $7,03 \pm 5,18$ (raspon 0 do 24), a medijana 6 poena. Kod velike većine ispitanika koji su učestvovali u studiji i popunili upitnike o specifičnim poremećajima spavanja intenziteti nesanice i dnevne pospanosti su bili umereni. Takođe je subjektivni kvalitet spavanja kod većine bolesnika sa lošim kvalitetom spavanja bio umerenog stepena. Samo 7 bolesnika je imalo PSQI skor ≥ 15 poena.

Tabela 66. Poremećaj spavanja

Rezultati na skalama za formalno ispitivanje spavanja	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Kvalitet spavanja (PSQI)	107	7,76	4,43	7,00	0,00	19,00
Insomnija (Athens skor)	109	7,65	5,60	7,00	0,00	22,00
Dnevna pospanost (Epworth skor)	107	7,03	5,18	6,00	0,00	24,00

4.1.9 Kognitivni poremećaji

Tabela 67. Prisutno kognitivno oštećenje MoCA test

Kognitivno oštećenje	n	%
Ne (≥ 26)	24	20,7
Da (< 26)	92	79,3
Ukupno	116	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 92 (79,3%) je imalo kognitivno oštećenje na osnovu dobijenih skorova na instrumentu za procenu kognitivnih funkcija-MoCA testa, dok 24 (20,7%) bolesnika nije imalo oštećenje mentalnih funkcija (Tabela 67). Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, na osnovu skorova dobijenih pomoću instrumenta Mini Mental Test (MMT) njih 55 (46,6%) je imalo ukupan skor manji od 24 poena što je ukazivalo na kognitivni poremećaj, dok 63 (53,4%) bolesnika nije imalo kognitivno oštećenje (Tabela 68).

Tabela 68. Prisustvo kognitivnog poremećaja MMT test

Kognitivni poremećaj	n	%
Ne (≥ 24)	63	53,4
Da (< 24)	55	46,6
Ukupno	118	100,0

Posebne kognitivne kategorije (domeni) na osnovu Montrealskog testa kognicije

Tabela 69. Vizuospacijalne sposobnosti (MoCA domen)

Skor	n	%
0	13	12,6
1	14	13,6
2	9	8,7
3	26	25,2
4	41	39,8
Ukupno	103	100,0

Vizuospacijalne sposobnosti su kod 41 (39,8%) ispitanika bile uredne, dok je 62 (60,2%) bolesnika imalo poremećaj vizuospacijalnih sposobnosti na osnovu ove potkategorije MoCA testa. Veoma izražen poremećaj vizuospacijalnih sposobnosti je imalo 13 (12,6%) ispitanika, dok je 23 (22,3%) bolesnika imalo izražen poremećaj, što je prikazano u tabeli 69.

Tabela 70. Egzekutivne funkcije

Skor	n	%
0	23	22,3
1	31	30,1
2	24	23,3
3	17	16,5
4	8	7,8
Ukupno	103	100,0

Na osnovu ove potkategorije MoCA testa samo 8 (7,8%) ispitanika je imalo dobro očuvane egzekutivne funkcije, dok je 78 (75,7%) bolesnika imalo veoma teško do teško oštećenje egzekutivnih funkcija. Više od petine svih ispitanika (22,3%) je imalo izrazito narušene egzekutivne funkcije, dok je 39,8% imalo umereno ili blago oštećenje ovog

ispitivanog kognitivnog domena (Tabela 70). U tabeli 71 je data prikaz pojedinačnih skorova postignutih na domenu pažnja i koncentracija kao ispitivanog kognitivnog domena u okviru MoCA testa. Ukupno je 65 (63,1%) osoba imalo oštećenje pažnje i koncentracije na osnovu MoCA instrumenta za procenu kognitivnih funkcija, dok su kod više od trećine ispitanika odnosno 38 (36,9%) bolesnika ove mentalne funkcije bile uredne.

Tabela 71. Pažnja i koncentracija

Skor	n	%
0	1	1,0
1	2	1,9
2	3	2,9
3	12	11,7
4	19	18,4
5	28	27,2
6	38	36,9
Ukupno	103	100,0

Kod 6 (4,8%) bolesnika je postojalo veoma izraženo ili izraženo oštećenje kognitivnog domena pažnje i koncentracije. Kod 47 (45,6%) ispitanika je oštećenje vigilonosti bilo blagog i umerenog stepena.

Tabela 72. Jezičke funkcije

	n	%
1	2	1,9
2	6	5,8
3	9	8,7
4	12	11,7
5	40	38,8
6	34	33,0
Ukupno	103	100,0

Kod samo jedne trećine ispitanika (33%) su jezičke funkcije bile uredne, dok je dve trećine imalo neki od poremećaja jezičkih funkcija na osnovu MoCA testa. Izražen poremećaj je imalo 8 (7,5%) bolesnika, dok je umereno izraženo oštećenje jezičkih funkcija imalo 21 (20,6%) ispitanika u našoj studiji (Tabela 72).

Kratkotrajno odloženo pamćenje je bilo teško oštećeno kod petine ispitanika (20,4%), dok je samo 6 (5,8%) osoba imalo na MoCA testiranju uredan nalaz na testovima kratkotrajnog prisećanja. Umereno izražen poremećaj kratkotrajne memorije je imalo 49 (47,6%) ispitanika (Tabela 73).

Tabela 73. Odloženo pamćenje

	n	%
0	21	20,4
1	16	15,5
2	31	30,1
3	18	17,5
4	11	10,7
5	6	5,8
Ukupno	103	100,0

U tabeli 74 je dat prikaz domena orijentacija na MoCA testu kognitivnih funkcija. Na testu orijentacije gotovo 90 procenata svih ispitanika je odgovorilo ispravno na svih 6 pitanja odnosno imalo uredan nalaz, dok je samo oko dva posto (1,9%) imalo umereno izražen poremećaj na ovoj kognitivnoj podkategoriji MoCA testa. Blag poremećaj u domenu orijentacije je imalo 9 (8,8%) ispitanika.

Tabela 74. Orijentacija

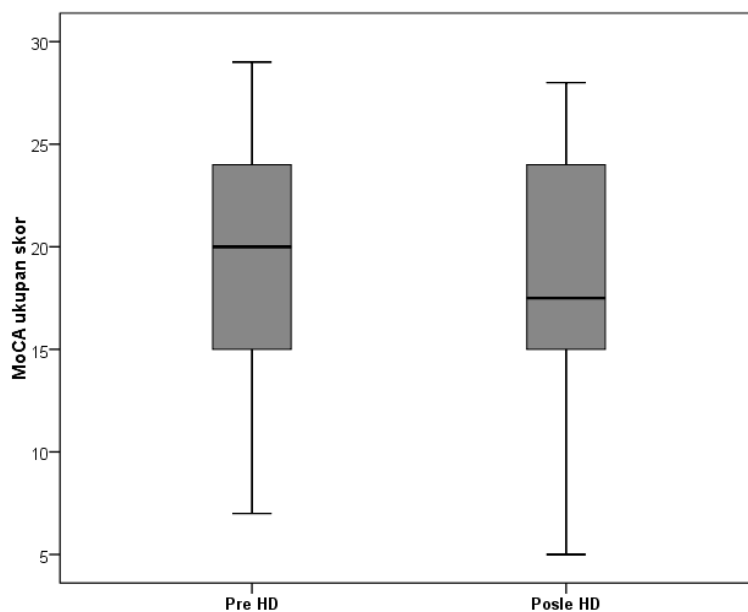
	n	%
3	2	1,9
4	4	3,9
5	5	4,9
6	92	89,3
Ukupno	103	100,0

Mere centralne tendencije oba kognitivna testa (MoCA i MMT) su date u tabeli 75.

Tabela 75. Nominalne vrednosti kognitivnih testova

	n	\bar{x}	sd	med	min	max
MoCA skor	103	20,78	5,59	22,50	6,00	29,00
MMT skor	118	23,53	5,15	24,00	8,00	30,00

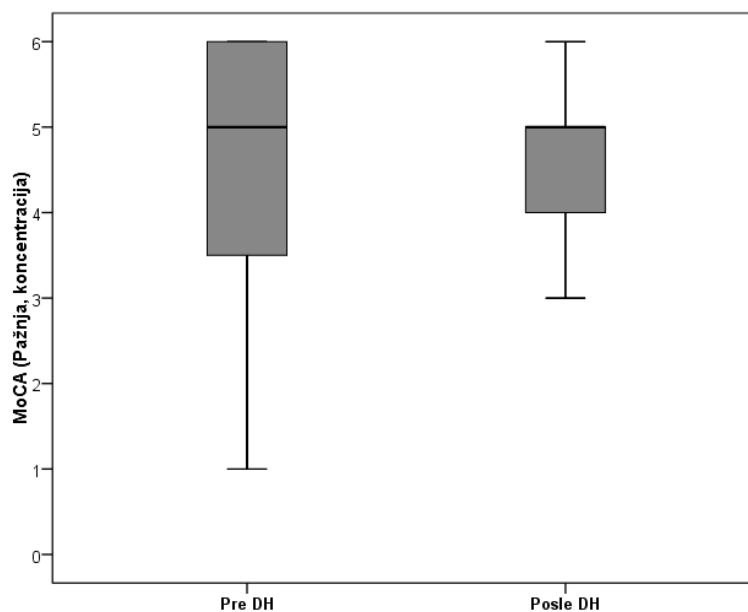
Kod testiranih ispitanika (n-103) je srednja vrednost ukupnog MoCA skora iznosila $21 \pm 5,59$ poena (raspon 6 do 29), dok je medijana bila 22,5. Kod bolesnika koji su testirani sa MMT (n-118) prosečan skor na testiranju je iznosio $23 \pm 5,15$ poena (raspon 8 do 30), dok je medijana bila 24. Na grafikonu 27 su shematski prikazane vrednosti kognitivnih funkcija procenjenih pomoću MoCA testa pre i nakon dijalizne procedure.



Grafikon 27. Ukupni skorovi MoCA testa pre i nakon HD

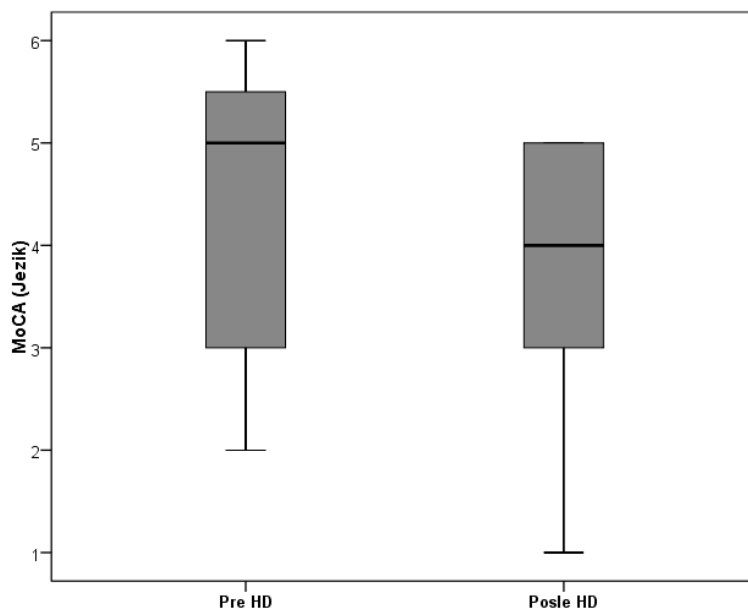
Medijana vrednosti MoCA pre početka dijalize je iznosila 20 (opseg 7-29), a posle terapije 17,5 (opseg 5-28). Kognitivne funkcije su na osnovu vrednosti MoCA skora nakon završetka dijalizne procedure bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pre HD terapije, što ukazuje na značajno oštećenje ukupnog kognitivnog funkcionisanja nakon tretmana ($Z=-2.431$, $p=0,015$).

Na grafikonu 28 je shematski prikazana kognitivna podkategorija MoCA testa za domen pažnja i koncentracija pre započinjanja i nakon završetka četvorosatnog dijaliznog tretmana. Medijana MoCA stavke pažnja-koncentracija pre uključivanja hemodijalize je iznosila 5 (opseg, 1-6), dok je u prvom satu nakon obavljene dijalize bila takođe 5 poena (opseg, 0-6), što nije bila statistički značajna razlika ($Z=1,604$; $p=0,109$).



Grafikon 28. Pažnja i koncentracija pre i nakon hemodijaliznog tretmana

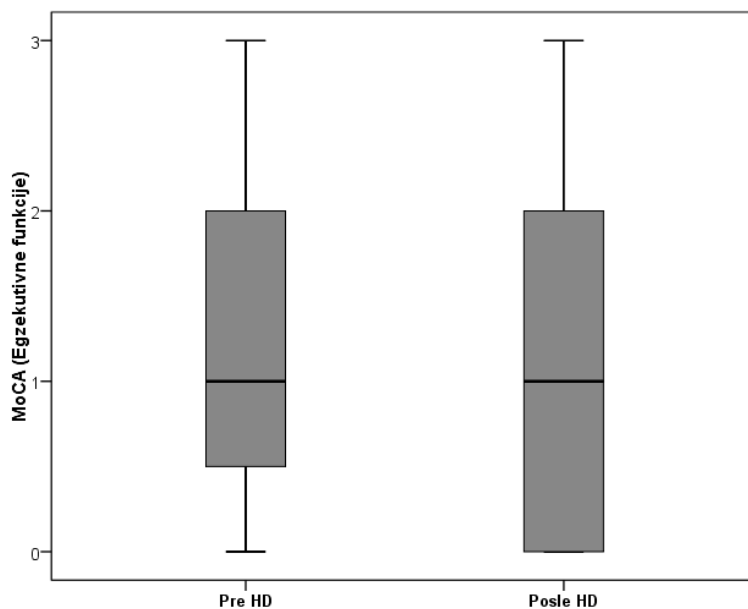
Na grafikonu 29 je shematski prikazana vrednost podkategorije jezičke funkcije na osnovu pitanja kojima sa procenjivao ovaj domen na MoCA testu pre i nakon dijaliznog tretmana.



Grafikon 29. Jezičke funkcije pre i nakon hemodijaliznog tretmana

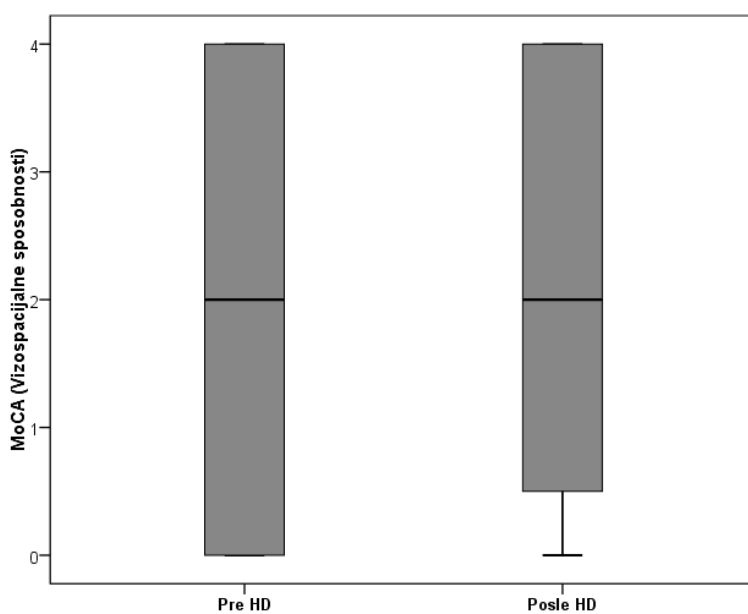
Medijana MoCA stavke jezik pre započinjanja dijalize je iznosila 5 (opseg, 2-6), dok je nakon obavljenog četvorosatnog hemodijaliznog tretmana bila 4 poena (opseg, 1-5), što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($Z=2,357$; $p=0,018$). Posle hemodijaliznog

tretmana došlo je do značajnog smanjenja skora podkategorije jezičke funkcije, u odnosu na stanje pre započinjanja dijalizne procedure.



Grafikon 30. Egzekutivne funkcije pre i nakon hemodijaliznog tretmana

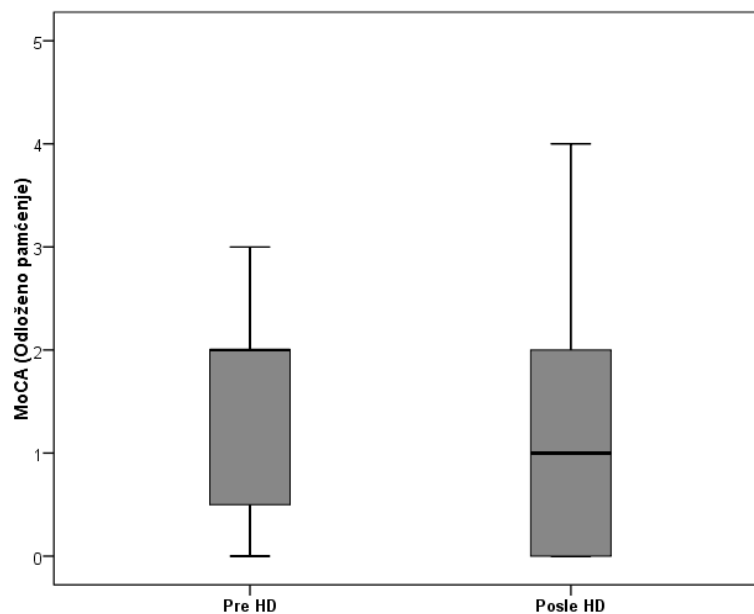
Na grafikonu 30 je prikazana podkategorija egzekutivne funkcije pre i nakon dijaliznog tretmana.



Grafikon 31. Vizuospacijalne sposobnosti pre i nakon hemodijaliznog tretmana

Medijana MoCA domena egzekutivne funkcije pre dijalize je iznosila 1 (opseg, 0-3), dok je posle dijalizne procedure bila takođe 1 poen (opseg, 0-3), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,302$; $p=0,763$).

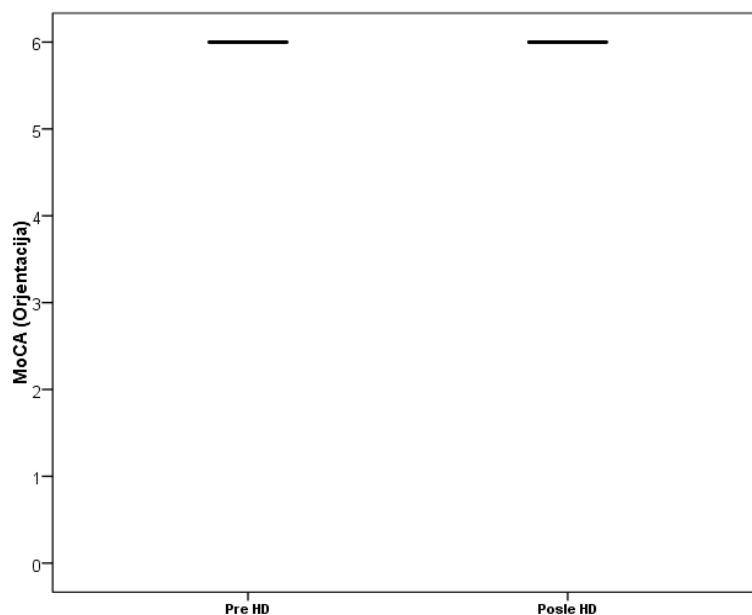
Na grafikonu 31 su date vrednosti medijane MoCA testa za podkategoriju vizospacijalnih sposobnosti pre i nakon obavljene HD. Pre primene dijaliznog tretmana mediana je iznosila 2 poena (opseg, 0-4), dok je nakon dijalize takođe bila 2 poena (opseg, 0-4), što nije predstavljalo statistički značajnu razliku ($Z=0,000$; $p=1,000$).



Grafikon 32. Odloženo pamćenje pre i nakon hemodijaliznog tretmana

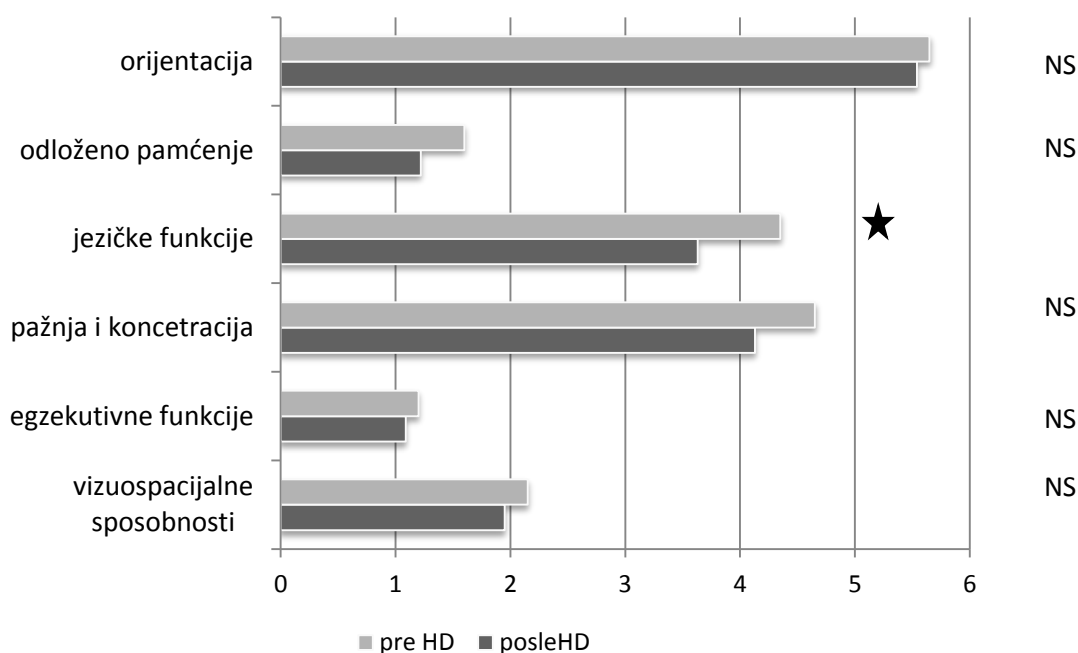
Na grafikonu 32 je prikazana vrednost skorova za odloženo pamćenje pre i nakon HD. Vrednost medijane je pre dijalize iznosila 2 poena (opseg, 0-5), dok je nakon procedure bila manja vrednost odnosno 1 poen (opseg, 0-4), ali ova razlika nije dostigla statistički značajnu razliku u odnosu na skor pre započinjanja dijalizne procedure ($Z=1,291$; $p=0,197$).

Na grafikonu 33 su prikazane vrednosti za domen orijentacije kod bolesnika pre i nakon završetka četvorosatne dijalizne procedure. Vrednosti mediane za podkategoriju orijentacije na MoCA testu merene pre i nakon dijaliznog tretmana su kod svih ispitanika iznosile 6 poena, što ukazuje na efekat maksimalnih vrednosti “ceiling” kod testiranja ovog domena kognitivnih sposobnosti.



Grafikon 33. Orijentacija pre i nakon hemodijaliznog tretmana

Na grafikonu 34 su date vrednosti prosečnih skorova za navedene MoCA podkategorije kognitivnih funkcija pre i nakon obavljenog četvorosatnog dijaliznog tretmana.

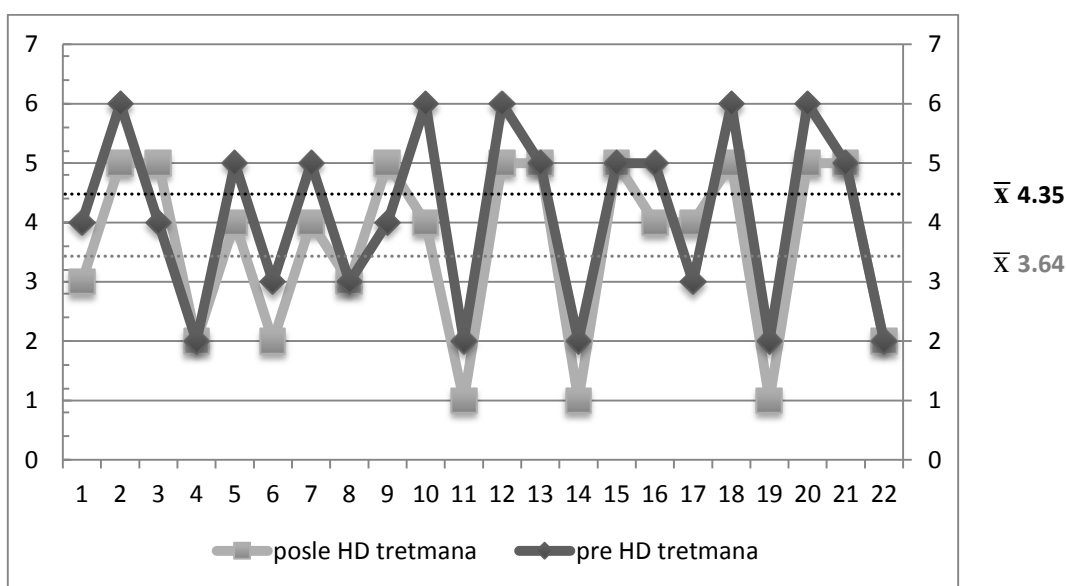


★ Značajna razlika-Z=-2,357, p=0,018 (Wilcoxon test ekvivalentnih parova)

Grafikon 34. Vrednosti prosečnih skorova pojedinih potkategorija MoCA testa pre i nakon HD terapije

Značajna razlika je nađena takođe samo u potkategoriji pitanja kojima se ispituju jezičke funkcije. Vrednosti prosečnog skora jezičkih funkcija posle dijalizne terapije su bile

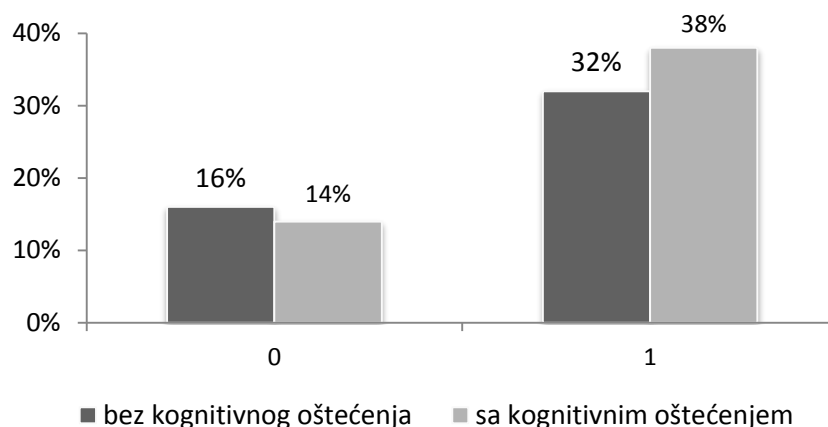
značajno niže u odnosu na vrednost dobijene na testiranju pre uključivanja terapije ($Z=-2.537$, $p=0,18$). Kod ostalih ispitivanih potkategorija kao što su vizuospacijalne funkcije, egzekutivne funkcije, pažnja i koncentracija, memorija i orijentacija, takođe su nađene niže vrednosti nakon obavljene HD. Međutim nađene razlike prilikom kognitivnog testiranja ovih specifičnih domena pre i nakon dijaliznog tretmana nisu bile statistički značajne.



Grafikon 35. Pojedinačni skorovi potkategorije MoCA testa jezičke funkcije kod bolesnika pre i nakon HD tretmana

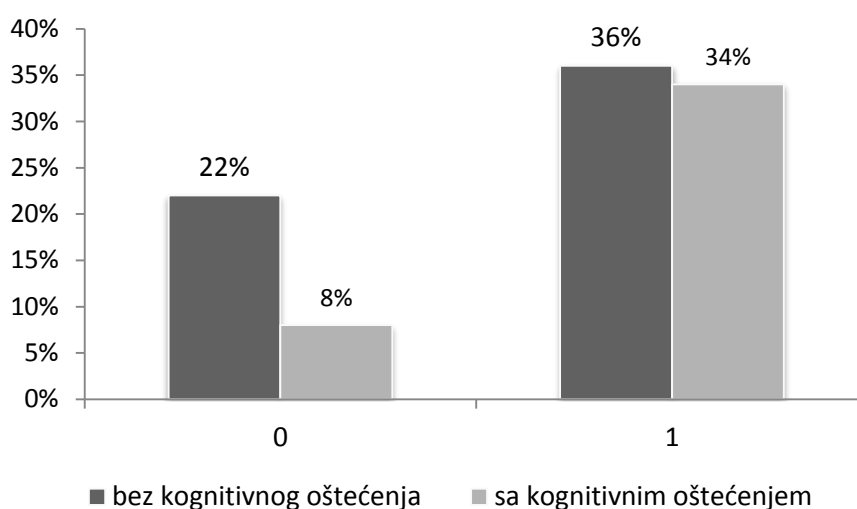
Na grafikonu 35 je shematski prikazan pojedinačni skor na podkategoriji jezičkih funkcija dobijenih iz MoCA testa, za svakog od 22 ispitanika kod kojih je obavljeno ispitivanje pre i nakon obavljenog dijaliznog tretmana. Prosečne vrednosti skora za jezičke funkcije pre uključivanja dijaliznog tretmana su bile značajno više ($\bar{x}=4.35$) u odnosu na prosečne vrednosti dobijene za ovaj domen kognitivnog funkcionisanja nakon obavljene dijalizne procedure ($\bar{x}=3.64$).

Na grafikonima 36-39 su prikazane vrednosti pojedinih kategorija Berlinskog upitnika za OSA i prisutnost kognitivnog oštećenja, uz ukupan rizik za pojavu OSA kod bolesnika sa i bez kognitivnog oštećenja.



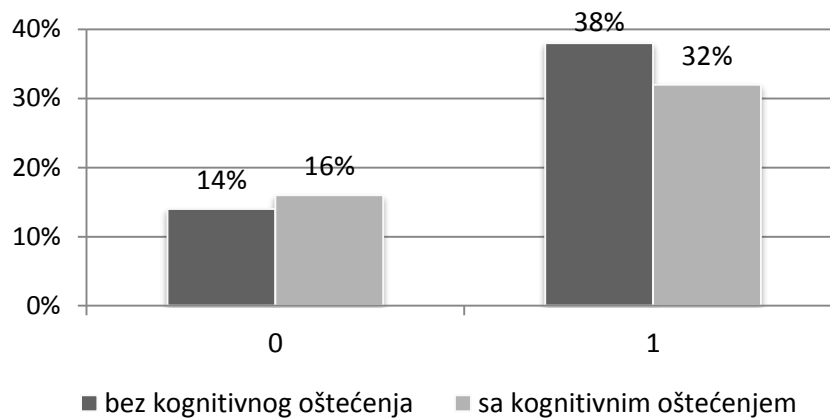
Grafikon 36. Postojanje kognitivnog oštećenja i prisustvo OSA na osnovu Berlinskog upitnika Kategorija 1 hrkanje kod bolesnika sa TBI

Bolesnici sa kognitivnim oštećenjem su imali veće smetnje sa otežanim disanjem (hrkanjem) tokom noći u odnosu na ispitanike bez kognitivnog oštećenja, ali ova razlika nije bila statistički značajna (χ^2 ; $p=0.76$) (Grafikon 36).



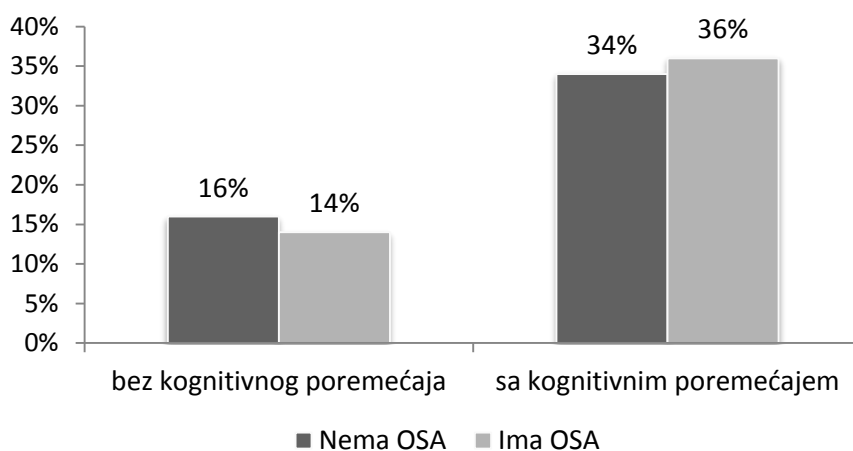
Grafikon 37. Postojanje kognitivnog oštećenja i prisustvo OSA na osnovu Berlinskog upitnika Kategorija 2 somnolencija kod bolesnika sa TBI

Bolesnici bez kognitivnog oštećenja su imali manje izraženu pospanost u odnosu na ispitanike sa kognitivnim oštećenjem, na osnovu kategorije 2 Berlinskog upitnika, ali ova razlika nije bila statistički značajna (χ^2 ; $p=0.215$) (Grafikon 37).



Grafikon 38. Postojanje kognitivnog oštećenja i prisustvo OAS na osnovu Berlinskog upitnika Kategorija 3 povišen pritisak kod bolesnika sa TBI

Bolesnici sa kognitivnim oštećenjem su imali nešto manje zastupljenu hipertenziju od grupe ispitanika bez kognitivnog oštećenja na osnovu kategorije 3 Berlinskog upitnika za OSA, ali ova razlika nije bila statistički značajna (χ^2 ; $p=0.760$) (Grafikon 38).



Grafikon 39. Postojanje kognitivnog oštećenja i prisustvo ukupnog visokog rizika od OSA na osnovu Berlinskog upitnika kod bolesnika sa TBI

Bolesnici sa kognitivnim poremećajem su ukupno veći rizik za prisustvo OSA na osnovu ukupnog skora Berlinskog upitnika, dok su bolesnici bez kognitivnog oštećenja imali manji rizika za pojavu ovog poremećaja spavanja, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost (χ^2 $p=0.758$) (Grafikon 39).

4.1.10 Tranzitorni poremećaji svesti

Tabela 76. Tranzitorni poremećaji svesti

Tranzitorni gubici i poremećaji	n	%
Ne	97	80,8
Da	23	19,2
Ukupno	120	100,0

U tabeli 76 je prikazana ukupna zastupljenost prolaznih gubitaka i poremećaja svesti kod bolesnika u našem istraživanju. Od ukupnog broja 23 (19,2%) je imalo neki od tranzitornih poremećaja svesti, dok 97 (80,8%) ispitanika nije imalo ove tegobe.

Tabela 77. Epilepsija

Epilepsija	n	%
Ne	114	95,0
Da	6	5,0
Ukupno	120	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju 6 (5,0%) osoba je imalo ponavljane spontane epileptičke napade odnosno epilepsiju. Od 6 bolesnika polovina je bila u remisiji dužoj od 5 godina, a dva ispitanika je imala epi napade sa frekvencijom do tri puta godišnje uz redovno uzimanje antiepileptičke terapije. Jedan bolesnik je imao česte napade tokom dijaliznog tretmana. Kod 5 bolesnika epileptični napadi su bili po tipu generalizovanog toničkog-kloničkog napada, a kod jednog se radilo o dijaleptičkim napadima (najverovatnije kompleksno-parcijalnim). Kod svih ispitanika epileptički napadi su se javili pre započinjanja sa regularnom HD (Tabela 77).

Tabela 78. Sinkopa

Sinkopa	n	%
Ne	100	83,3
Da	20	16,7
Ukupno	120	100,0

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u istraživanju, 20 (7%) je imalo tranzitorne gubitke svesti koji odgovaraju sinkopi, dok ih 100 (83,3%) bolesnika nije imalo (Tabela 78).

4.1.11 Ostale neurološke komplikacije

Tabela 79. Druge neurološke komplikacije

	n	%
Ne	114	91,2
Da	11	8,8
Ukupno	125	100,0

Neku od ostalih neuroloških komplikacija, koje nisu navedene u predhodnim kategorijama, je imalo 11 (8,8%) ispitanika u našem istraživanju (Tabela 79).

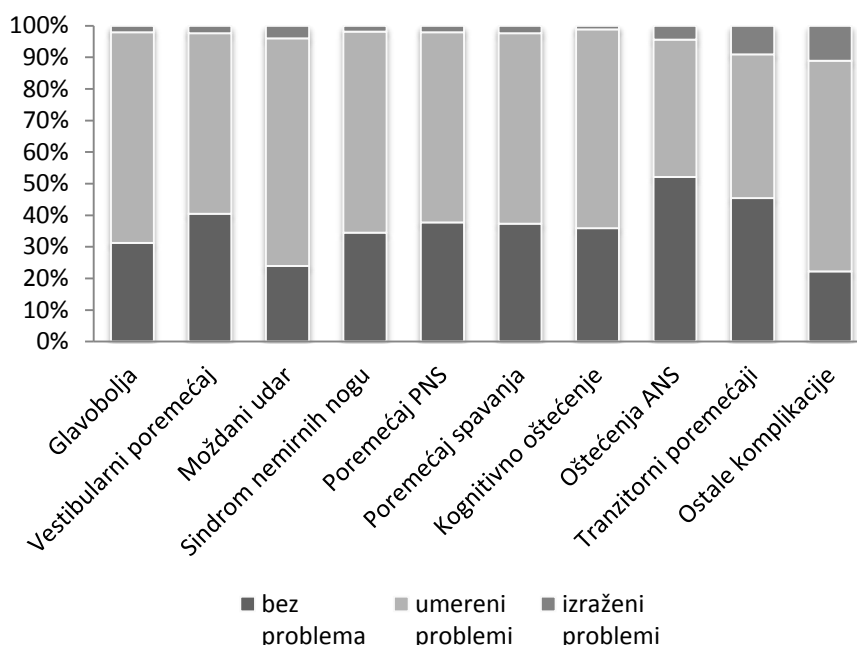
Tabela 80. Učestalost ostalih neklasifikovanih neuroloških oboljenja

Vrste neuroloških oboljenja	n	%
diskinezije	2	18,2
tremor	2	18,2
neuromiotonija	1	9,1
miopatija	4	36,4
parkinsonizam	2	18,2
Ukupno	11	100,0

U tabeli 80 je dat pregled učestalosti pojedinih neuroloških oboljenja koja su uključena u kategoriju ostalih neklasifikovanih neuroloških komplikacija. Od 11 bolesnika, koji su imali neku od ostalih neuroloških komplikacija, najčešća je bila miopatija koja je dijagnostikovana kod 4 (36,4%) bolesnika u našoj studiji. Jedan od ovih bolesnika je imao izraženu osifikaciju mišića sa kliničkim znacima moguće facioscapulohumeralne distrofije, ali bez povišenih vrednosti CPK u serumu, i bez pozitivne porodične anamneze. Ekstrapiramidni poremećaji (diskinezije, tremor, i parkinsonizam) su nađeni kod 6 bolesnika (54,6%). Nevoljne pokrete je imalo 2 (18,2%) ispitanika, od kojih je jedna bolesnica imala oromandibularne diskinezije, a drugi bolesnik povremene horeično-distonične pokrete koji su se javljali nezavisno od tretmana, ali su tokom dijalize bili naglašeniji. Ovaj bolesnik je imao od ranije dijagnostikovani usporeniji razvoj odnosno cerebranu paralizu. Posturalni, najverovatnije esencijalni tremor je imalo dva (18,2%) bolesnika. Parkinsonova bolest je dijagnostikovana kod takođe dva (18,2%) ispitanika, od kojih je kod jednog bolesnika bila u početnoj fazi. Kod jednog bolesnika (9,1%) je dijagnostikovana moguća neuromiotonija.

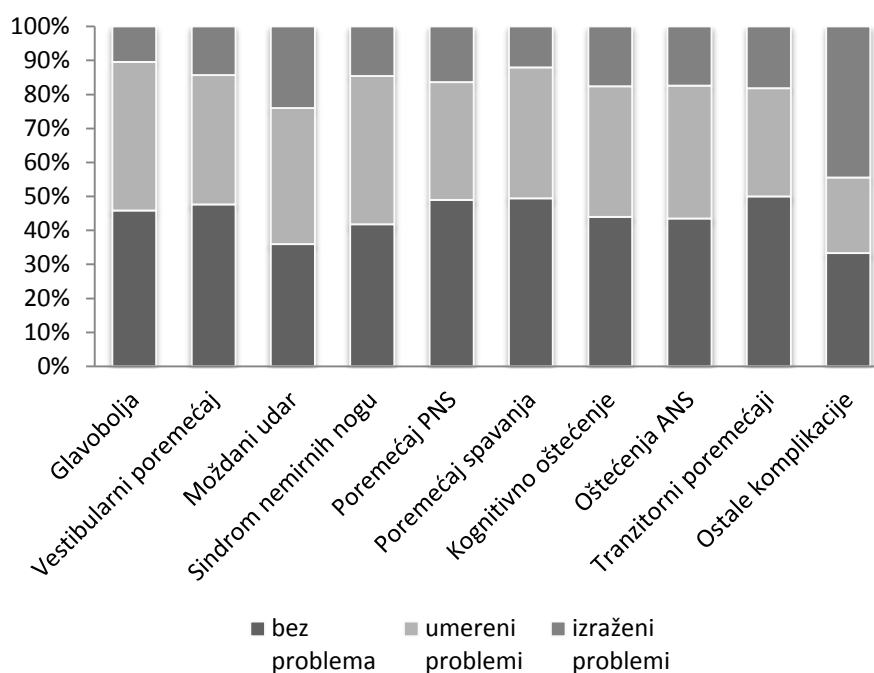
4.1.12 EQ5D-Zdravstveni profil neuroloških komplikacija kod bolesnika sa TBI

Na grafikonima 40-44 je prikazan zdravstveni profil neuroloških komplikacija za pojedine dimenzije dobijene na generičkom instrumentu za procenu HR-QoL.



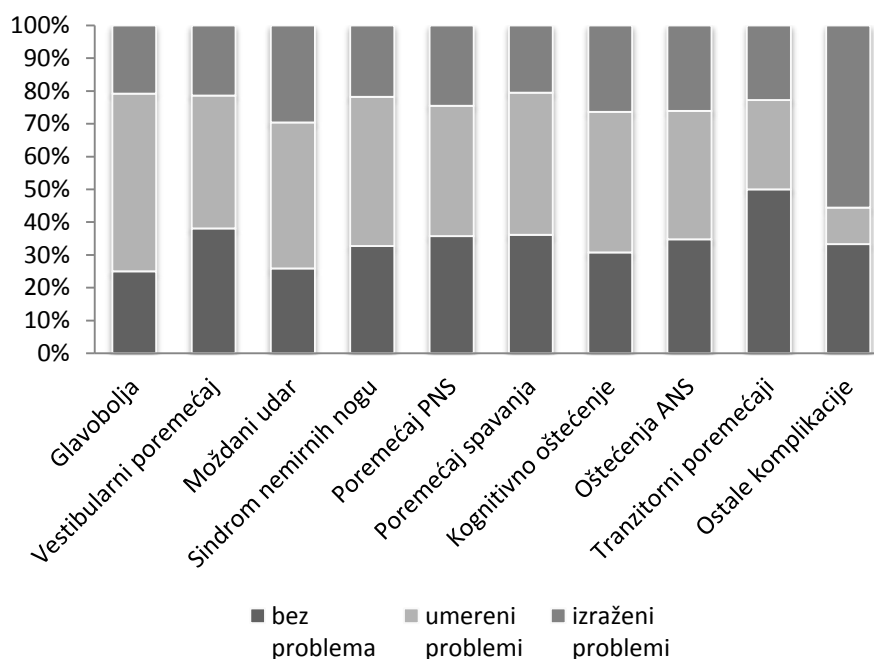
Grafikon 40. EQ5D-Dimenzija pokretljivost

Na grafikonu 40 je shematski prikazan HR-QoL kod bolesnika sa TBI, baziran na generičkom EQ-5D instrumentu za dimenziju pokretljivost odnosno mobilnost. Najizraženije probleme sa pokretljivošću su imali bolesnici u kategoriji ostalih neuroloških poremećaja (11%), dok je umerene probleme sa pokretljivošću navelo najviše bolesnika u grupi osoba koje su pretrpele moždani udar (72%). Bolesnici sa oštećenjem autonomnog nervnog sistema su imali najmanje problema sa pokretljivošću (52%). Na grafikonu 41 je prikazan QoL kod bolesnika sa TBI, baziran na generičkom EQ-5D instrumentu za dimenziju briga o sebi. Izražene probleme u vezi brige o sebi na osnovu ovog upitnika imali su bolesnici u kategorijama ostalih neuroloških poremećaja (44%) i bolesnika sa pretrpljenim moždanim udarom (24%). Najviše bolesnika koji nisu imali problema u dimenziji brige o sebi je bilo u kategoriji osoba sa tranzitornim neurološkim poremećajima (50%), kao i kod bolesnika sa poremećajima perifernog nervnog sistema i poremećajem spavanja (49% svaki).



Grafikon 41. EQ5D-Dimenzija briga o sebi

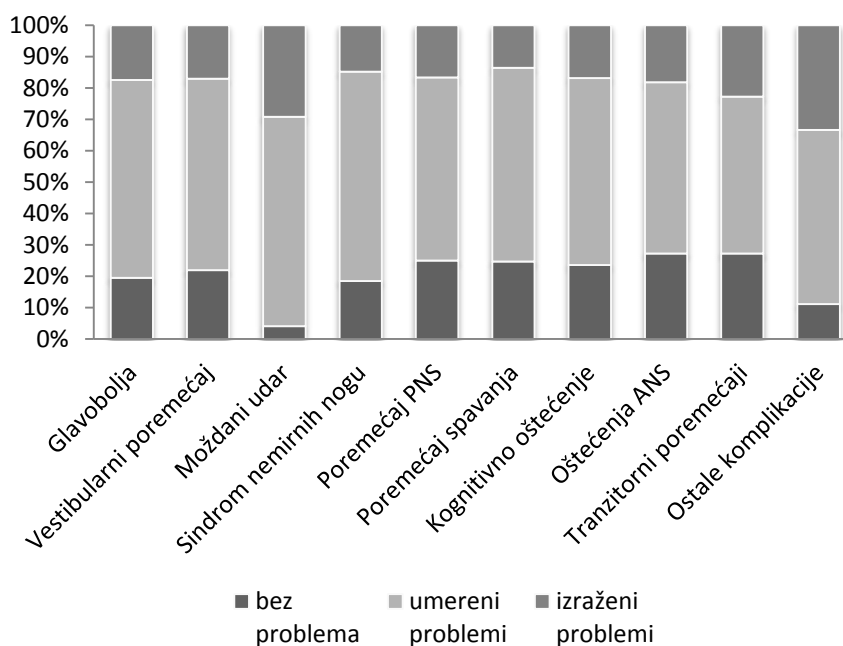
Na grafikonu 42 je prikazan QoL kod bolesnika sa TBI, baziran na generičkom EQ-5D instrumentu za dimenziju uobičajene dnevne aktivnosti.



Grafikon 42. EQ5D-Dimenzija uobičajene dnevne aktivnosti

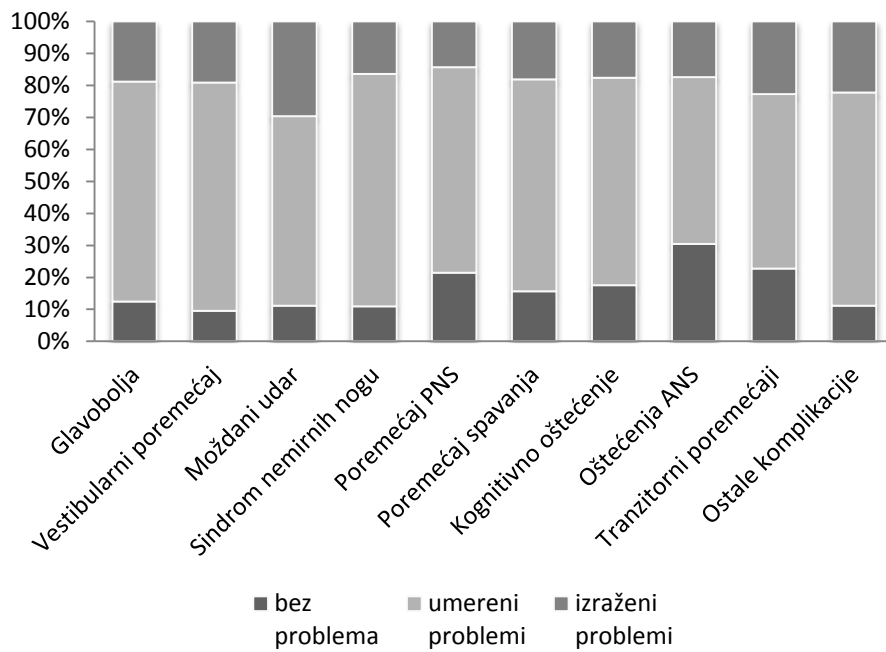
Izražene probleme u uobičajenim dnevnim aktivnostima je imalo najviše bolesnika sa neurološkim komplikacijama u kategoriji poremećaja autonomnog nervnog sistema

(56%). Umerene probleme u dnevnim aktivnostima je imalo preko jedne polovine bolesnika sa glavoboljom (54%). Bez problema u obavljanju uobičajenih dnevnih aktivnosti je bilo najviše bolesnika u kategoriji tranzitornih neuroloških poremećaja (50%). Na grafikonu 43 je prikazan QoL kod bolesnika sa TBI, za dimenziju bol i nelagodnost.



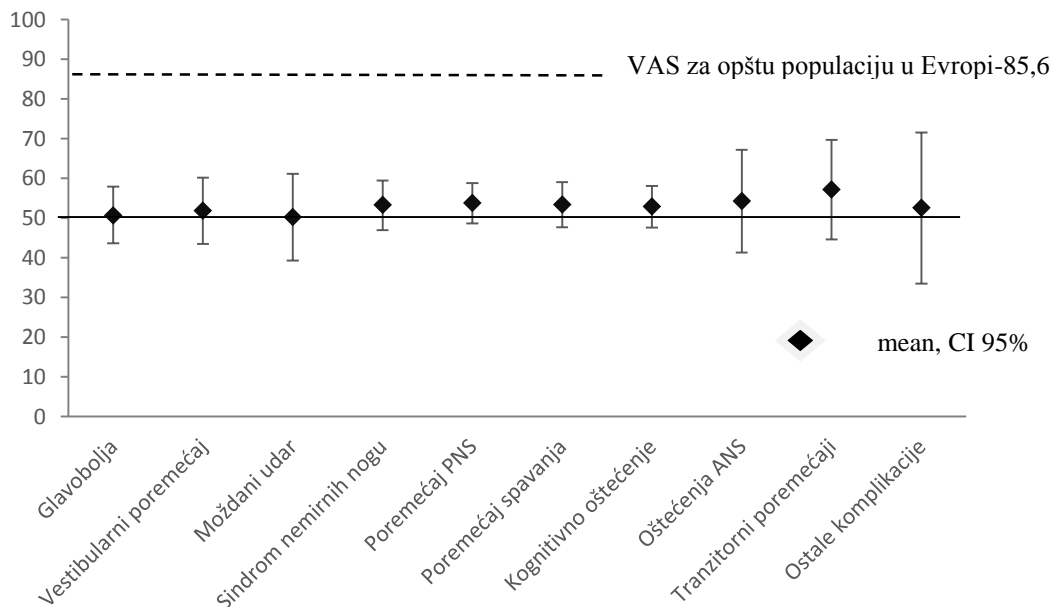
Grafikon 43. EQ5D-Dimenzija bol/nelagodnost

Bol i nelagodnost su bili najizraženiji u kategoriji bolesnika ostalih neuroloških komplikacija (33%), i kod ispitanika sa preležanim moždanim udarom (29%). Umerene probleme sa bolovima i nelagodnošću je imalo najviše ispitanika sa glavoboljom (63%), i bolesnici sa SNN (66%). Bolove i nelagodnost su najmanje bili prisutni u kategoriji bolesnika sa tranzitornim neurološkim poremećajima kao i kod ispitanika sa oštećenjem autonomnog sistema (27% svaki). Na grafikonu 44 je prikazan QoL kod bolesnika sa TBI, baziran na generičkom EQ-5D instrumentu za dimenziju briga i potištenost. Izražene probleme sa brigom/potišćenošću je imalo najviše bolesnika sa neurološkim komplikacijama u kategoriji sa preživljenim moždanim udarom (24%). Umerene probleme u dimenziji briga/potištenost je imalo najviše bolesnika sa SNN (72%). Najmanje problema u ovoj dimenziji su imali ispitanici sa oštećenjem autonomnog nervnog sistema (30%).



Grafikon 44. EQ5D-Dimenzija briga/potištenost

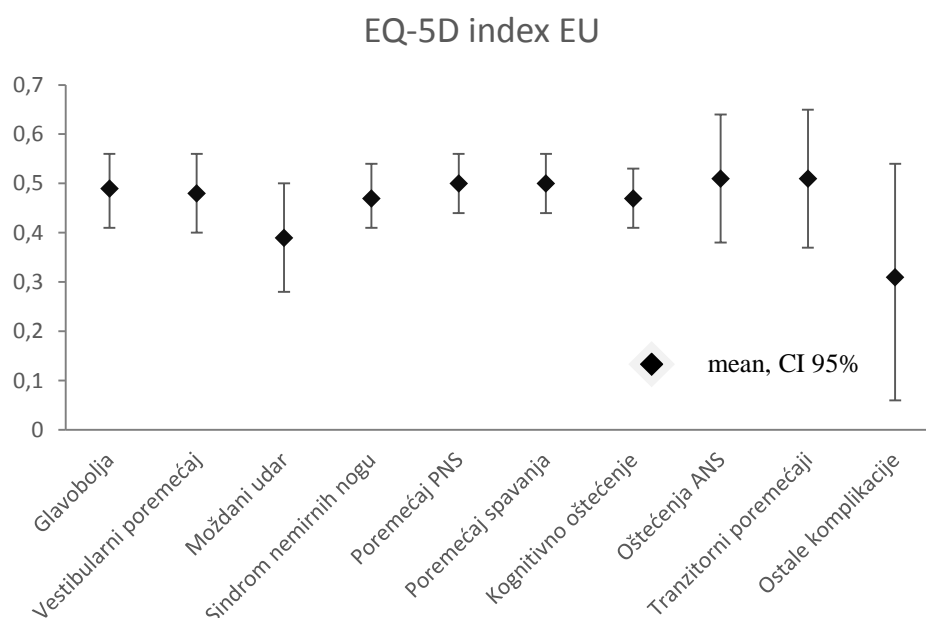
Na grafikonu 45 su shematski prikazane prosečne vrednosti dobijene na VAS skali u okviru generičkog EQ-5D instrumenta za procenu HR-QoL.



Grafikon 45. EQ-5D-skorovi na vizuelno analognoj skali za pojedine neurološke komplikacije kod bolesnika sa TBI

Svi bolesnici sa neurološkim komplikacijama u našem istraživanju su imali značajno niže vrednosti kvaliteta života bazirane na subjektivnoj samoproceni QoL putem VAS u odnosu na normativne vrednosti dobijene za opštu populaciju Evrope (0,856; raspon 0,724-0,907). Prosečne vrednosti QoL dobijene putem VAS nisu prelazile 0,6 ni kod jedne od ispitivanih neuroloških komplikacija. Na osnovu prosečnih skorova, najlošiji QoL su imali bolesnici sa moždanim udarom, kao i bolesnici sa glavoboljama i vestibularnim poremećajima. Najviše prosečne skorove su imali bolesnici sa tranzitornim poremećajima i ispitanici sa oštećenjem autonomnog nervnog sistema.

Na grafikonu 46 su prikazne vrednosti zbirnog indeksa za procenjeni HR-QoL za pojedine neurološke komplikacije kod bolesnika sa TBI u našem istraživanju.



Grafikon 46. Vrednosti EQ-5D indeksa za područje Evrope za pojedinačne neurološke komplikacije

Svi bolesnici sa neurološkim komplikacijama u našem istraživanju su imali značajno niže vrednosti kvaliteta života bazirane na subjektivnoj samoproceni QoL putem VAS u odnosu na normativne vrednosti dobijene za opštu populaciju Evrope (0,856; raspon 0,724-0,907). Prosečne vrednosti QoL dobijene putem VAS nisu prelazile 0,6 ni kod jedne od ispitivanih neuroloških komplikacija. Na osnovu prosečnih skorova, najlošiji

QoL su imali bolesnici sa moždanim udarom, kao i bolesnici sa glavoboljama i vestibularnim poremećajima. Najviše prosečne skorove su imali bolesnici sa tranzitornim poremećajima i ispitanici sa oštećenjem autonomnog nervnog sistema.

U tabeli 81 je data univarijantna analiza ispitivanih demografskih, medikamentoznih, kliničkih, neuroloških, neuropsihijatarskih i varijabli za procenu QoL sa kognitivnim oštećenjem (MoCA skor < 26) kao zavisnom varijablom. U univarijantnim logističkim modelima varijable koje su povezane sa povećanim rizikom za kognitivno oštećenje (MOCA skor manji od 26 poena) kod ispitanika na HD u našoj studiji su bili: stariji uzrast ($B=0,112$; $p<0,001$), vestibularni poremećaji ($B=1,213$; $p=0,039$), nesanica odnosno insomnija ($B=1,664$; $p=0,002$), i depresija ($B=1,166$; $p=0,034$). U univarijantnim logističkim modelima varijable koje su u našem istraživanju bile povezane sa smanjenim rizikom za kognitivno oštećenje (MOCA skor manji od 26) kod ispitanika na HD su: viši stepen edukacije ($B=-0,999$; $p=0,001$), manji zamor ($B=-0,072$; $p=0,004$), i EQ-5D index EU ($B=-3,069$; $p=0,003$).

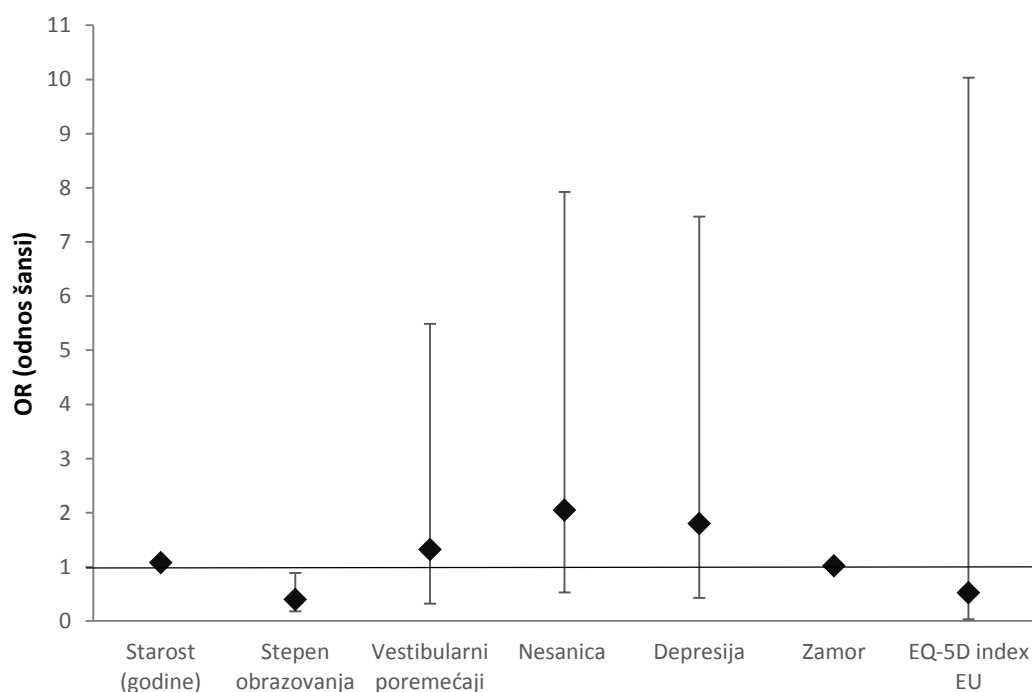
Tabela 81. Univarijantna logistička regresija sa skorom manje od 26 na MOCA testu kao zavisnom varijablom kod ispitanika na HD.

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Demografski podaci					
Starost	0,112	<0,001	1,12	1,06	1,18
Pol	1,075	0,068	2,93	0,92	9,29
Stepen edukacije	-0,999	0,001	0,37	0,21	0,66
Konsumacija alkohola	-0,255	0,829	0,78	0,08	7,80
Lekovi					
sedativi	-0,140	0,762	0,87	0,35	2,15
antidepresivi	-0,265	0,756	0,77	0,14	4,07
eritropoetin	-0,279	0,803	0,76	0,08	6,80
antidijabetici	1,722	0,103	5,59	0,71	44,22
ACE inhibitori	0,211	0,647	1,23	0,50	3,04
Ca antagonisti	-0,294	0,523	0,75	0,30	1,84
beta blokatori	-0,323	0,503	0,72	0,28	1,86
diuretici	0,147	0,755	1,16	0,46	2,92
vazodilatatori	-0,262	0,711	0,77	0,19	3,08
analgetici	0,310	0,648	1,36	0,36	5,16
HD					
trajanje HD (godine)	-0,005	0,119	1,00	0,99	1,00
razlog HD - Hr. glomerulonefritis	-0,495	0,441	0,61	0,17	2,15
razlog HD - Hr. int. nefritis	0,473	0,669	1,60	0,18	14,00
razlog HD - DM	1,500	0,157	4,48	0,56	35,76
razlog HD - HTN	0,336	0,468	1,40	0,56	3,47
razlog HD - ADPBB	-0,551	0,452	0,58	0,14	2,42
razlog HD -Ostalo	-0,887	0,148	0,41	0,12	1,37
Kt/V	-0,885	0,310	0,41	0,07	2,28
Komorbiditeti					
DM	1,722	0,103	5,59	0,71	44,22
HTN	0,195	0,755	1,22	0,36	4,13
Ishemična bolest srca/SI	-0,911	0,237	0,40	0,09	1,82
AF	19,904	0,999	-	<0,01	-
Neurološke komplikacije					
Glavobolja	-0,534	0,248	0,59	0,24	1,45
Vestibularni poremećaji	1,213	0,039	3,36	1,06	10,64
Moždani udar	-0,079	0,890	0,92	0,30	2,81
SNN	-0,131	0,776	0,88	0,36	2,16
Poremećaj PNS	0,457	0,435	1,58	0,50	4,97
Poremećaj spavanja (PQSI skor ≥ 5)	0,976	0,065	2,65	0,94	7,47
Nesanica	1,664	0,002	5,28	1,84	15,11
Dnevna pospanost	2,054	0,051	7,80	0,99	61,50
Oštećenje autonomnog sistema	0,196	0,747	1,22	0,37	4,00
Tranzitorni poremećaj svesti	-0,223	0,697	0,80	0,26	2,46
Ostale neurološke komplikacije	-0,551	0,452	0,58	0,14	2,42
Neuropsihijatrijske varijable					
Depresija	1,166	0,034	3,21	1,09	9,42
Anksioznost	0,034	0,109	1,03	0,99	1,08
Apatija	-0,078	0,892	0,93	0,30	2,84
Zamor	-0,072	0,004	0,93	0,89	0,98
Kvalitet života					
EQ-5D index EU	-3,069	0,003	0,05	0,01	0,35
EQ VAS	-0,014	0,172	0,99	0,97	1,01

U tabeli 82 je data multivarijantna logistička analiza najvažnijih prediktora nađenih u modelu univarijantne logistike regresije za postojanje kognitivnog oštećenja sa skorom manjim od 26 poena na MoCA testu kao zavisnom varijablom. U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori MOCA skora manje od 26 koji su u modelima univarijantne logističke regresije bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05

Tabela 82. Multivarijantna logistička regresija sa skorom manje od 26 na MOCA testu kao zavisnom varijablom kod ispitanika na HD.

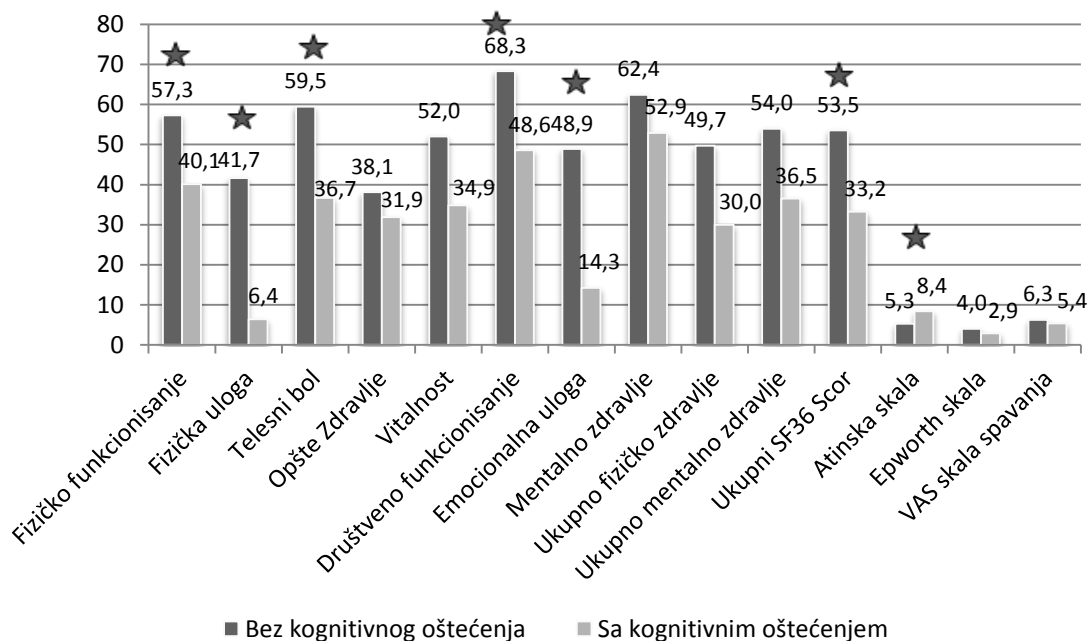
Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost (godine)	0,076	0,019	1,08	1,01	1,15
Stepen obrazovanja	-0,922	0,025	0,40	0,18	0,89
Vestibularni poremećaji	0,275	0,705	1,32	0,32	5,49
Nesanica	0,720	0,296	2,05	0,53	7,92
Depresija	0,588	0,418	1,80	0,43	7,47
Zamor	0,021	0,602	1,02	0,94	1,11
EQ-5D index EU	-0,657	0,664	0,52	0,03	10,03



Grafikon 47. Multivarijantni logistički model sa prisutnim kognitivnim oštećenjem kao zavisnom varijablom

Shematski pregled multivarijantne logističke regresione analize sa MoCA skorom <26 poena, kao kriterijumom za prisustvo kognitivnog oštećenja, je dat na grafikonu 47.

Model multivarijantne logističke regresije sadrži 7 prediktora navedenih u Tabeli br 82. koji su upoređeni na 100 ispitanika. Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan ($\chi^2=29,603$; $DF=7$; $p<0,001$). U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajan prediktor kognitivnog oštećenja (MOCA skor manje od 26) bio je: stariji uzrast ($B=0,076$; $p=0,019$) čiji je odnos šansi $OR=1,08$. To pokazuje da sa svakom dodatnom godinom života ispitanici imaju 8% veći rizik za MOCA skor manji od 26, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. U modelu multivarijantne logističke regresije varijabla koja je bila povezana sa smanjenim rizikom od kognitivnog oštećenja (MOCA skor manje od 26) je: Stepen obrazovanja ($B=-0,922$; $p=0,025$) čiji je odnos šansi $OR=0,40$. To pokazuje da sa svakim dodatnim stepenom obrazovanja ispitanici imaju 60% manji rizik za MOCA skor manji od 26, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.



Vrednosti izražene kao srednja vrednost. ★-statistički značajna razlika $p<0,05$ (Mount-Whithney U test)

Grafikon 48. Kvalitet života ispitanika sa i bez kognitivnog oštećenja na osnovu KDQOL-SF upitnika i poremećaji spavanja kod bolesnika sa TBI

Na grafikonu 48 su shematski prikazne vrednosti QoL na osnovu KDQOL-SF upitnika kod bolesnika sa i bez kognitivnog oštećenja, kao i kod bolesnika sa najvažnijim

poremećajima spavanja, uz prikaz 8 skala merenja i dve zbirne vrednosti fizičkog i mentalnog zdravlja. Analiza HR-QoL je pokazala da bolesnici sa kognitivnim poremećajima imaju značajno niže vrednosti u odnosu na ispitanike bez kognitivnog oštećenja na KDQOL-SF skalama za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, telesni bol, društveno funkcionisanje i emocionalni bol. Vrednosti zbirnih skala za mentalno i fizičko zdravlje dobijene na KDQOL-SF instrumentu su bile niže kod naših bolesnika sa kognitivnim oštećenjem ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost. Bolesnici sa insomnijom i kognitivnim oštećenjem su imali značajno lošije skorove u odnosu na ispitanike bez kognitivnog poremećaja. Nije bilo značajne razlike HR-QoL u odnosu na vrednosti VAS za procenu kvaliteta spavanja, kao i prema postojanju ekstenzivne dnevne pospanosti.

U Tabeli 83 je data univarijanta logistička analiza najvažnijih demografskih, medikamentoznih, kliničkih, neuroloških, i neuropsihijatarskih varijabli ispitivanih u našoj studiji uz HR-QoL Evropski zbirni indeks sa skorom manjim od 55 kao zavisnom varijablom. U univarijantnim logističkim modelima varijable koje su našim istraživanju bile povezane sa povećanim rizikom za loš HR-QoL (skor manji od 55 na EQ 5D index EU ispitanika) na HD su: stariji uzrast ($B=0,043$; $p=0,014$), korišćenje antidijabetičnih medikamenata ($B=1,131$; $p=0,043$), Charlson zbirni indeks komorbiditeta prilagođen za bolesnike na dijalizi ($B=0,281$; $p=0,013$), DM kao komorbiditet ($B=1,131$; $p=0,043$), poremećaj spavanja ($B=0,980$; $p=0,041$), nesаница odnosno insomnija ($B=1,173$; $p=0,005$), kognitivno oštećenje ($B=1,520$; $p<0,001$), depresija ($B=0,782$; $p=0,045$) i anksioznost ($B=1,074$; $p<0,001$). U univarijantnim logističkim modelima varijable koje su u našem istraživanju bile povezane sa smanjenim rizikom za loš HR-QoL (skor manji od 55 na EQ 5D indeks za Evropu) kod ispitanika na HD su: viši nivo obrazovanja ($B=-0,784$; $p<0,001$) i veći zamor ($B=-0,151$; $p<0,001$). Pol, korišćenje ostalih ispitivanih medikamenata, etiologija TBI, kao i ostale ispitivane neurološke komplikacije nisu bile značajno povezane sa povećanim ili smanjenim rizikom za loš HR-QoL.

Tabela 83. Univarijantna logistička regresija sa skorom EQ-5D index EU <55 kao zavisnom varijablom kod ispitanika na HD.

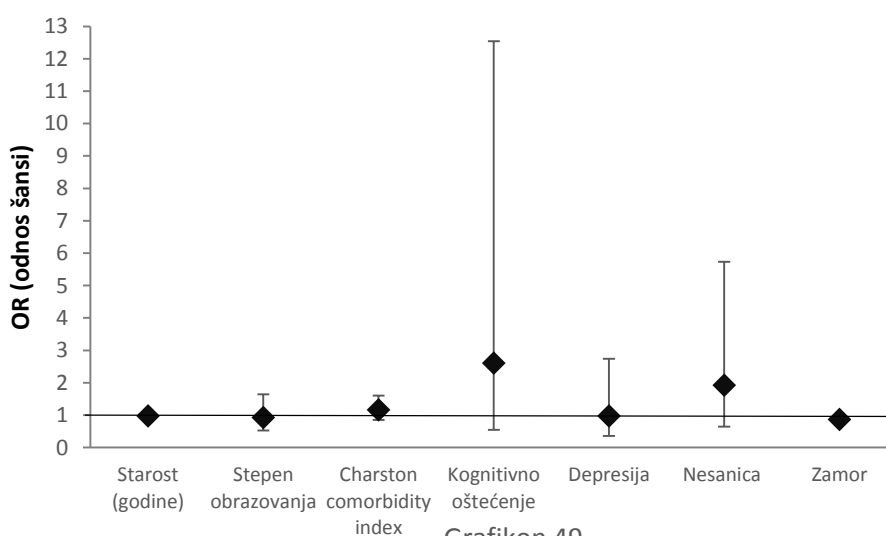
Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Demografski podaci					
Starost	0,043	0,014	1,04	1,01	1,08
Pol	0,049	0,900	1,05	0,49	2,25
Stepen edukacije	-0,784	<0,001	0,46	0,30	0,70
Konzumacija alkohola	-0,070	0,945	0,93	0,13	6,85
Lekovi					
sedativi	-0,118	0,752	0,89	0,43	1,85
antidepresivi	1,099	0,190	3,00	0,58	15,52
eritropoetin	0,071	0,932	1,07	0,21	5,55
antidiijabetici	1,131	0,043	3,10	1,04	9,26
ACE inhibitori	0,406	0,272	1,50	0,73	3,10
Ca ATG	-0,377	0,319	0,69	0,33	1,44
beta blokatori	0,417	0,269	1,52	0,72	3,18
diuretici	-0,497	0,193	0,61	0,29	1,29
vazodilatatori	-0,145	0,800	0,87	0,28	2,66
analgetici	0,733	0,173	2,08	0,72	5,98
HD					
trajanje HD (meseci)	-0,004	0,207	1,00	0,99	1,00
razlog HD - Hr. glomerulonefritis	-0,742	0,210	0,48	0,15	1,52
razlog HD – Hr. int. nefritis	0,234	0,767	1,26	0,27	5,91
razlog HD – DM	0,828	0,150	2,29	0,74	7,06
razlog HD – HTN	0,280	0,450	1,32	0,64	2,73
razlog HD – ADPBB	-0,996	0,165	0,37	0,09	1,50
razlog HD –Ostalo	-0,078	0,884	0,92	0,32	2,65
Kt/V	-0,797	0,278	0,45	0,11	1,90
Komorbiditeti					
Charlson comorbidity index	0,281	0,013	1,32	1,06	1,65
DM	1,131	0,043	3,10	1,04	9,26
HTN	0,369	0,496	1,45	0,50	4,18
Ishemična bolest srca/SI	-0,073	0,921	0,93	0,22	3,91
AF	-0,070	0,945	0,93	0,13	6,85
Neurološke komplikacije					
Glavobolja	0,196	0,603	1,22	0,58	2,55
Vestibularni poremećaji	0,191	0,620	1,21	0,57	2,58
Moždani udar	0,884	0,064	2,42	0,95	6,17
SNN	0,524	0,161	1,69	0,81	3,52
Poremećaj PNS	0,857	0,112	2,36	0,82	6,78
Poremećaj spavanja (PQSI skor ≥ 5)	0,980	0,041	2,66	1,04	6,81
Nesanica	1,173	0,005	3,23	1,43	7,28
Dnevna pospanost	0,409	0,390	1,51	0,59	3,82
Kognitivno oštećenje (MOCA<26)	1,668	0,002	5,30	1,82	15,45
Oštećenje autonomnog sistema	0,262	0,575	1,30	0,52	3,26
Tranzitorni poremećaj svesti	0,161	0,734	1,17	0,46	2,98
Ostale neurološke komplikacije	0,675	0,357	1,96	0,47	8,25
Neuropsihijatrijske varijable					
Depresija	0,782	0,045	2,19	1,02	4,70
Anksioznost	1,074	<0,001	2,93	1,66	5,16
Apatija	0,959	0,050	2,61	1,00	6,82
Zamor	-0,151	<0,001	0,86	0,81	0,91

U tabeli 84 i grafikonu 49 je data multivarijantna regresiona analiza najvažnijih prediktora nađenih u univarijantnoj analizi sa EQ-5D<55 kao zavisnom varijablom.

Tabela 84. Multivarijantna logistička regresija sa skorom manje od 55 na EQ 5D index EU kao zavisnom varijablom kod ispitanika na HD.

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starost (godine)	-0,023	0,415	0,977	0,924	1,033
Stepen obrazovanja	-0,075	0,798	0,928	0,523	1,647
Charston comorbidity index	0,154	0,341	1,167	0,849	1,603
Kognitivno oštećenje	0,958	0,232	2,607	0,542	12,54
Depresija	-0,017	0,975	0,983	0,353	2,737
Nesanica	0,656	0,237	1,928	0,649	5,729
Zamor	-0,138	<0,001	0,871	0,813	0,932

U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori EQ 5D index EU <55 koji su u modelima univarijantne logističke regresije bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05. Model sadrži 7 prediktora navedenih u Tabeli br 84 koji su upoređeni na 100 ispitanika. Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan ($\chi^2=41,623$; DF=7; $p<0,001$). U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajan prediktor EQ 5D indexa EU manjeg od 55 je varijabla zamora (B=-0,138; $p<0,001$) čiji je odnos šansi OR=0.871. To pokazuje da sa svakim dodatnim skorom na FACIT skali zamora ispitanici imaju nešto više od 10% manji rizik za EQ 5D index EU manji od 55, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.



Grafikon 49.
OR sa EQ 5D indeksom EU <55 kao zavisnom varijablom

5. Diskusija

Iako samo 1% osoba sa HBB progredira do stadijuma u kojem je neophodna TZRF i/ili transplatacija bubrega, TBI značajno smanjuje očekivani životni vek bolesnika i dovodi do najvećih troškova lečenja od svih hroničnih bolesti. Komplikacije TBI se mogu javiti na svim organima što utiče na povećanje morbiditeta, mortaliteta, kao i troškova lečenja. Ove komplikacije mogu dovesti do povećanog rizika od neželjenih efekata medikamentozne terapije, slabije komplijanse, kao i lošijeg ishoda hiruških ili drugih invazivnih procedura. Među najvažnije komplikacije TBI spadaju one koje se zahvataju periferni i centralni nervni sistem. U ovoj studiji smo ispitivali učestalost i kliničke karakteristike neuroloških komplikacija u grupi od 151 bolesnika sa uremijom koji su bili na tretmanu hroničnom regularnom hemodijalizom, bikarbonatnim rastvorom, u periodu dužem od tri meseca. Nakon isključenja osoba koje su imale neki od ekskluzivnih kriterijuma ili nisu želeli da daju informacioni pristanak, u ispitivanje je uključeno 125 ispitanika (66% muškog i 34% ženskog pola). Veći zastupljenost muškaraca sa TBI na programima HD ili PD je zabeležena u celom svetu i može se delom objasniti povezanošću muškog pola sa bržim stepenom progresije oštećenja bubrežne funkcije, posebno kod nedijabetične bolesti bubrega, kao i lošijom prognozom kod muškaraca sa HBB [83]. U tabelama 7-17. dati su demografski, antropološki i klinički podaci ispitanika koji su učestovali u našem istraživanju. Prosečna starost ispitanika je iznosila 60,7 godina (raspon 23-83; mediana 61), prosečan BDI je iznosio 24,6kg/m², prosečno vreme trajanja dijalize je bilo nešto više od 5 godina (65 meseci), a efikasnost dijalize izražena indeksom Kt/V je iznosila 1,16, dok je 40% bolesnika imalo ovu vrednost preko 1,2. Ovi demografski podaci odgovaraju epidemiološkim podacima za celokupnu populaciju bolesnika sa TBI na području Srbije (N=5414) zaključno sa 2012. god., gde je 63% bolesnika na TZRF bilo muškog pola, prosečan BDI je iznosio 25 kg/m², a prosečan uzrast započinjanja dijaliznog tretmana nakon 91. dana je iznosio 60,4 god. Prosečan uzrast prevalentnih bolesnika na TZRF zaključno sa 31. decembrom 2012. u Srbiji je bio 57,5 god. (mediana 59,5 god). Procenat bolesnika na HD u Srbiji sa indeksom efikasnosti Kt/V>1,2 je bio nešto veći nego kod naših ispitanika i iznosio je oko 50%. Kod naših ispitanika najčešći uzrok TBI je bila HTN (47%), drugi po učestalosti je bio DM (15%), a na trećem mestu se nalazi hronični GN (12%). Kod 12% naših ispitanika uzrok uremije nije bio poznat. Ovo u najvećoj meri odgovara zastupljenosti uzroka TBI u ukupnoj populaciji uremičnih bolesnika za područje Srbije, a slična zastupljenost uzroka je i u

ostalim zemljama jugoistočne Evrope [24,25]. Naša grupa ispitanika se po procentulanoj zastupljenosti etioloških faktora, demografskih karakteristika, kao i najvažnijih biohemijskih parametara nije značajno razlikovala od epidemioloških podataka za celokupnu populaciju uremičnih bolesnika u Srbiji. U našem istraživanju jedno ili više komorbidnih stanja je imalo 90% ispitanika. Prisustvo komorbiditeta je veoma važno jer može uticati na vreme otkrivanja, prognozu, primenu terapije i prognozu osnovnog odnosno indeksnog oboljenja. Povezanost je složena jer komorbiditeta može biti uzrok, ali i posledica indeksnog oboljenja. Iako je merenje komorbidnih stanja u poslednje vreme sve zastupljenije u kliničkim istraživanjima još uvek ne postoji konsenzus u vezi definicije komorbiditeta. Najčešće se komorbiditet definiše kao bilo koji određeni entitet koji je postojao ili se javio tokom trajanja indeksnog oboljenja, ili kao prisustvo više bolesti kod jednog bolesnika [84,85]. Pored problema u različitim definicijama komorbiditeta, ne postoji ni standardizovana lista bolesti, tako da prevalenca komorbidnih stanja u velikoj meri zavisi od toga koliko je oboljenja uzeto u razmatranje za vreme kliničkog istraživanja. Od ispitivanih komorbidnih stanja, kod naših bolesnika najzastupljenija je bila HTN (85%), zatim HLK (30%), DM (18%), i hronična srčana insuficijencija (14%). Najmanje su bile zastupljene IBS (6%), AF (3%) i PVB (3%). Preko trećine ispitanika (36%) je imalo jedan, a dva komorbiditeta 30% bolesnika. Sa tri komorbiditeta je bio 21 bolesnik (17%), dok je četiri i više komorbiditeta imalo 9 bolesnika (7%). Slična frekvencija komorbidnih stanja je nađena i u prospektivnoj, observacionoj studiji bolesnika na HD koja je sprovedena u sedam zemalja Evrope, Sjedinjenih Američkih Država i Japana (*"The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study"*-DOPPS). Za komparaciju smo koristili pacijente iz 101 centra za HD u Evropi (n=2590) koji su se po demografskim podacima bili veoma slični ispitanicima iz naše studije (prosečna životna dob-60,2god.; 57,5% muškaraca; prosečno trajanje HD 5,1 god.; 96% bela rasa). U ovoj studiji je prevalenca HTN iznosila 72,7%, DM 20,1%, HOBP 10,7%, što je slično učestalosti pojedinih komorbidnih stanja kod naše grupe. U ovoj studiji su nađene nešto češće zastupljenosti kongestivne srčane insuficijencije (25%), HLK (55,2%) i PVB (22,5%), što je verovatno posledica primenjenih dijagnostičkih kriterijuma, kao i različitih definicija pojedinih komorbidnih stanja jer su podaci o kardiovaskularnim stanjima u najvećoj meri uzimani iz medicinske dokumentacije. Ovome govori u prilog konfauding efekat nađen u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi za HLK kod evropskih bolesnika. U ovoj studiji je pokazano, da u predviđanju mortaliteta kod bolesnika na HD,

velika većina komorbidnih stanja ima povećan relativni rizik (opseg 1.06-2.96) i u univarijantnoj i multivarijantnoj regresionoj analizi. Zanimljivo da je HTN povezana sa značajno nižim rizikom (26%) za mortalitet (RR u multivarijantnoj analizi-0.74), ali se ovaj pozitivan efekat HTN veoma redukovao nakon prve godine tretmana (RR-0.99 i 0.92) [47]. Perzistentna AF je detektovana kod 3,2% naših bolesnika što je više od prevalencije u opštoj populaciji, ali nešto niža nego u studijama prevalencije AF kod bolesnika na dugotrajnoj HD (7-27%) [86,87]. Ovo je verovatno usled značajno veće zastupljenosti kardiovaskularnih bolesti, posebno kod bolesnika afro-američkog porekla, u Sjedinjenim Američkim Državama u odnosu na Evropu, kao i starijeg uzrasta i vremena provedenog na HD u studiji italijanskih autora. Treba naglasiti da se paroksizmalna AF javlja kod bolesnika na HD značajno češće nego u opštoj populaciji [88].

Za procenu ukupnog komorbiditeta kod bolesnika smo koristili komorbidni indeks kojim se prvo identifikuje, a zatim određuje ozbiljnost ili patofiziološka težina određenog oboljenja. Procena težine odnosno ozbiljnosti nekog pridruženog oboljenja se utvrđuje na osnovu RR od umiranja, i prvenstveno služi da ukaže na činjenicu da sva komorbidna stanja nemaju isti značaj za mortalitet indeksne (osnovne) bolesti koja je predmet istraživanja. Mana ovih indeksa je da se podaci koji se koriste za uvrđivanje skora komorbiditeta dobijaju na osnovu intervjua sa bolesnikom, upitnika, kliničkog pregleda i/ili iz dostupne medicinske dokumentacije. Pošto se radi o retrospektivno prikupljenim podacima, njihova preciznost i kompletnost veoma zavisi od sposobnosti bolesnika i njegove rodbine da se prisete ranijih detalja iz istorije bolesti. Na ovu sposobnost davanja relevantnih autoanamnestičkih podataka značajno utiče obrazovanje a naročito memorija ispitanika, koja je kod bolesnika sa TBI često oštećena. U našem istraživanju smo koristili modifikovan Charlson indeks komorbiditeta za bolesnike na dijalizi. Beddhu i sar., su pokazali da je ukupan skor ovog modifikovanog indeksa komorbiditeta značajno povezan svim ispitivanim ishodima: dužinom boravaka u bolnici, troškovima lečenja, i mortalitetom [89]. Ukupan Charlson skor je kod naših bolesnika bio nešto niži (\bar{x} : $4,9 \pm 1,82$; mediana 5; opseg 2-11), nego kod 174 ispitanika na HD u njihovoj grupi (\bar{x} : 6 ± 3 ; mediana 6; opseg 2-15) što se može objasniti većom zastupljenošću DM i kardioloških oboljenja u studiji koja je sprovedena u tercijarnom centru Univerziteta u Pitsburgu. Mortalitet bolesnika sa TBI je u Sjedinjenim Američkim Državama značajno veći nego u Evropi ili Japanu, između ostalog i zbog većeg opterećenja komorbidnim stanjima kao i starijim uzrastom bolesnika na HD [47].

Komplikacije koje zahvataju periferni i centralni nervni sistem su zabeležene kod gotovo svih naših bolesnika. Samo dva ispitanika (1,6%) nisu imali neku od neuroloških komplikacija. Kod bolesnika sa neurološkim komplikacijama 91,3% je imalo dve i više komplikacija. Svaki četvrti bolesnik je imao četiri neurološke komplikacije (n=32; 25,6%), dok je šest i više udruženih neuroloških komplikacija imalo 22 bolesnika (17,6%). Najčešće neurološke komplikacije su bila oštećenja perifernog nervnog sistema koja su nađena kod 85% naših bolesnika, dok su na drugom i trećem mestu po učestlosti bila kognitivna oštećenja (79%) i poremećaji spavanja (75%). Najređi su bili tranzitorni poremećaji svesti i poremećaji autonomnog sistema (po 19% svaki). Ostale neurološke komplikacije koje nisu klasifikovane među glavnim kategorijama su zabeležene kod 9% ispitanika. Prevalence neuroloških komplikacija kod osoba na TZRF se u velikoj meri razlikuju u zavisnosti od demografskih i kliničkih karakteristika ispitivane grupe bolesnika i dijagnostičkih kriterijuma koji su korišćeni za definiciju određenih neuroloških poremećaja. Najnoviji revijalni radovi o neurološkim komplikacijama kod bolesnika na hroničnoj regularnoj HD daju slične procenete koji su nađeni i kod ispitanika u našoj studiji. Najčešće neurološke komplikacije su bile periferna neuropatija sa prevalencom u pojedinom studijama do 100%, zatim poremećaji spavanja (do 80%), i kognitivni poremećaji koji su registrovani kod 70% ispitanika na HD [41,90,91]. Treba naglasiti da su u novijim studijama nađene znatno veće učestalosti neuroloških komplikacija nego što se ranije smatralo. O prevalenci i kliničkim karakteristikama pojedinih komplikacija biće više reči u daljem tekstu koji se bavi svojstvima određenih neuroloških poremećaja razvrstanih na osnovu kliničkih kriterijuma.

Pojava da se neurološke komplikacije gotovo bez izuzetaka javljaju kod nelečenih bolesnika sa HBB je poznata odavno. Još 1839. god. je briljantni engleski lekar Tomas Adison u jednom radu pretpostavio da su simptomi progresivne uremije i HBB povezani sa poremećajem u radu mozga [92]. Nije onda čudno da se sindrom uremije ranije definisao kao primarno neurološki poremećaj jer kod bolesnika sa teškim oštećenjem renalne funkcije dominiraju mentalna usporenost, smanjena mentalna aktivnost i pažnja, pospanost, iritabilnost, nervoza, mioklonus, konvulzije, uz ostale prateće somatske simptome kao što su anoreksija, nauzeja, povraćanje, pruritus, i hipotermija. Zbog predhodno navedenog smatralo se da su simptomi uremije primarno izazvani disfunkcijom nervnih struktura i da odslikavaju kognitivne, somatosenzorne, neuromuskularne ili autonomne poremećaje usled renalne insuficijencije. Pored toga,

mnogi od ovih simptoma mogu da se kontrolišu ili poprave odgovarajućim tretmanom uz pomoć dijalize. Teschan i saradnici su zaključili da se kvantitativno ispitivanje nervnih funkcija može koristiti kao biološki način “merenja ishoda” efekata TBI, a koji su od značaja za generisanje uremičnih simptoma i njihovog odgovora na različite vrste terapije [93].

Neurološko komplikacije TBI se mogu klasifikovati na više načina. U zavisnosti od brzine nastanka neurološke disfunkcije ove komplikacije mogu biti akutne i hronične. Takođe neurološke komplikacije mogu nastati kao posledica uticaja same renalne insuficijencije na nervne strukture ili mogu biti posledica primenjene terapije (najčešće dijalize). Danas je najviše u upotrebi klasifikacija neuroloških komplikacija u odnosu na deo nervnog sistema koji je dominantno pogođen. Treba istaći da kod većine neuroloških komplikacija postoji preklapanje više različitih etiologija, a intenzitet i učestalost tegoba izazvanih neuralnom disfunkcijom se može menjati tokom vremena [41,42,94,95]. Neke od neuroloških komplikacija koje su dominirale u prvim godinama nakon uvođenja hronične dijalize u cilju lečenja uremije su danas veoma retke zahvaljujući napretku u tehnikama izvođenja HD, kao i njihovoj boljoj prevenciji. Sa druge strane neke od komplikacija koje zahvataju nervni sistem su poslednjih decenija u porastu zahvaljujući boljem lečenju i napretku u korišćenim dijagnostičkim metodama. Posebna grupa neuroloških komplikacija se javlja nakon TB, najčešće zbog korišćenja agresivne imunosupresivne terapije. U tabeli 85 su date osnovne vrste neuroloških komplikacija u zavisnosti od dela nervnog sistema koji je zahvaćen. Većina akutnih neuroloških komplikacija su posledica metaboličkog disbalansa i ukoliko se prepoznaju na vreme mogu u velikom broju slučajeva da se izleče. Drugačija slika je kada su u pitanju hronične neurološke komplikacije koje nastaju postepno, često sa nespecifičnom kliničkom slikom, zbog čega je njihovo dijagnostikovanje i lečenje ponekad veoma teško.

Na osnovu kliničkih kriterijuma mi smo u našem ispitivanju podelili neurološke komplikacije u nekoliko glavnih grupa: glavobolje, poremećaji perifernog i centralnog sistema za ravnotežu, cerebrovaskularna oboljenja, SNN, oštećenja perifernog nervnog sistema, poremećaji spavanja, kognitivna oštećenja, oštećenja autonomnog nervnog sistema, tranzitorni poremećaji svesti, tranzitorni senzorni simptomi, i ostale neurološke komplikacije neklasifikovane na drugom mestu. U tabeli 86 je dat pregled neuroloških komplikacija prema zahvaćenom delu nervnog sistema. Osnovna podela je na oštećenja

centralnog i perifernog nervnog sistema u koje spadaju oštećenja perifernih senzornih i motornih nerava, autonomnog nervnog sistema, i mišića. Neke od neuroloških komplikacija mogu biti posledica i perifernih i centralnih oštećenja nervnog sistema (kao na primer SNN, poremećaji spavanja, itd).

Tabela 85. Podela neuroloških komplikacija u odnosu na zahvaćen deo nervnog sistema

Centralni nervni sistem

Uremična encefalopatija

Glavobolja

Epileptični napadi

Moždani udar

Hemoragijski

Ishemični

Poremećaji pokreta

Hipokinezije (Parkinsonova bolest i parkinsonizam)

Hiperkinezije (horeja, distonija, mioklonus, tikovi, tremor, sindrom nemirnih nogu)

Poremećaji spavanja

Sindrom nemirnih nogu, obstruktivna apneja u spavanju

Oportune infekcije

Neuropsihijatarski sindromi

Demencija

Kognitivni poremećaji

Delirijum

Depresija

Apatija

Periferni nervni sistem

Polineuropatija

Mononeuropatije

Pruritus

Autonomni sistem

Autonomna neuropatija

Mišić

Miopatija

Pored osnovne anatomske podele, veoma važna je i vremenska podela u odnosu na brzinu nastanka neurološkog oštećenja. U tabeli 86 su prikazane najčešće neurološke komplikacije u odnosu na brzinu nastanka tegoba od strane nervnog sistema sa formalnom podelom na dve osnovne grupe: akutne (unutar mesec dana, a najčešće u 24h) i hronične (preko mesec dana) [96].

Tabela 86. Neurološke komplikacije kod bolesnika sa TBI, u zavisnosti od brzine nastanka

Akutne komplikacije

Epiduralni i subduralni hematomi
Subarahnoidalno krvarenje
Embolizacija krvnih sudova mozga i ishemični moždani udari
Tranzitorni ishemični ataci
Poremećaji osmolalnosti telesnih tečnosti
Hipo ili hipernatremija
Intradijalizna hipotenzija
Epiduralni apsces
Hipertenzivna encefalopatija
Hipoglikemija
Hiperkalcemija
Paralize kranijalnih nerava ili konvulzije
Posteriorna leukoencefalopatija

Hronične komplikacije

Dijalizna encefalopatija
Dijalizna demencija
Sindrom deplecije
Wernikeov sindrom
Disfunkcija autonomnog nervnog sistema
Oštećenja kranijalnih nerava
Neuropatije

Postoje pretpostavke da je tokom evolucije bubreg kao organ nastao zbog potrebe da se kontinuirano eliminišu toksini iz ekstracelularne tečnosti. Filtracija krvi kroz glomerule se odvija veoma brzo, što ilustruje podatak da se u toku samo dva časa isfiltrira količina tečnosti koja je ekvivalentna celokupnoj zapremini ekstracelularne tečnosti. Za procese reapsorpcije ovako velike količine filtrata se troši oko 10% ukupne energije tela u mirovanju. Osnovna patofiziološka karakteristika HBB je progresivno smanjenje glomerularne filtracije, što dovodi do nakupljanja toksičnih jedinjenja jer bubrezi više nisu u mogućnosti da ove produkte metabolizma uklone iz cirkulacije. Ova jedinjenja ukoliko su biološki ili biohemijski aktivna nazivaju se uremični toksini. Do sada je identifikovano preko sto različitih jedinjenja koja ako se akumuliraju u dovoljnoj količini dovode do postepene endogene intoksikacije koja negativno utiče na veliki broj telesnih funkcija [97]. Klasifikacija ovih toksičnih jedinjenja je bazirana na fizičko-hemijskim osobinama njihovih molekula što ima direktan uticaj na mogućnost njihovog uklanjanja

preko dijalizne membrane. Izvršena je podela na tri osnovne grupe: 1) Mala jedinjenja rastvorljiva u vodi sa molekularnom težinom <500Da. Ova jedinjenja se lako uklanjaju putem dijalize. Tipični predstavnici su urea i kreatinin. Jedinjenja iz ove grupe obično nemaju izraženu toksičnu aktivnost; 2) Srednji molekuli sa molekularnom težinom >500Da. U ovu grupu spadaju β_2 -microglobulin i leptin. Ovi molekuli se mogu odstraniti iz organizma samo sa određenim dijaliznim tehnikama gde se koriste membrane sa dovoljno velikim porama uz hemofiltraciju-hemodiafiltraciju („high-flux“ strategija HD). Neki od ovih molekula mogu imati i molekularnu težinu veću od 15,000Da i onda se nazivaju proteini srednje molekularne težine; i 3) Jedinjenja vezana za proteine. Većina ovih jedinjenja ima nisku molekularnu težinu. U ovu grupu se svrstavaju indoli i fenoli. Ova jedinjenja se veoma teško ili nikako ne mogu ukloniti do sada poznatim dijaliznim procedurama. Većina supstanci iz ove grupe ispoljava in-vivo već na ćelijskom nivou toksički efekat kao što je na primer inhibicija natrijum-kalijum ATP-aze u eritrocitima uremičnih bolesnika [98]. Ureja negativno utiče na skoro sve fiziološke procese u organizmu. Među najznačajnije metaboličke efekte uremije ubrajaju se: insulinska rezistencija koja je najverovatnije rezultat akumulacije azotnih materija, oksidativni stres, i sistemska inflamacija [1].

U najvažnije i najčešće simptome uremije spadaju neuromuskularni poremećaji. Simptomi koji nastaju kao posledica zadržavanja neurotoksičnih materija zbog renalne insuficijencije, između ostalog su: zamor, neuropatije, konvulzije, smanjena funkcija senzornih čula (posebno poremećaji mirisa i ukusa), poremećaji spavanja, sindrom nemirnih nogu (SNN), mišićni krampovi, pruritus, redukcija mentalne pažnje i vigilnosti, kognitivni poremećaji, itd. Kod TBI postoji veliki broj supstanci koje imaju toksičan efekat na strukture centralnog i/ili perifernog nervnog sistema. Njihov broj i međusobna interakcija je toliko kompleksna da mnogi autoriteti iz nefrologije govore o „univerzumu uremije“. Potencijalne neurotoksične supstance nisu samo jedinjenja koja se zadržavaju u organizmu zbog nemogućnosti njihove efikasne eliminacije već i mnoge druge endogene supstance koje se proizvode zbog narušenog metabolizma, kao što je na primer povišen nivo paratiroidnog hormona koji dovodi do nakupljanja kalcijuma u mozgu (PTH). Ilustracija složenosti patofizioloških procesa kod uremije može se sagledati iz činjenice da je do sada od strane evropske radne grupe za proučavanje uremičnih toksina (European Uremic Toxin Work Group) identifikovano preko dvadeset supstanci koje

štetno deluju na vaskulaturu kod HBB, i to tako što negativno utiču na funkciju leukocita, trombocita, glatkih mišićnih i endotelnih ćelija zida krvnog suda. Vaskularna oštećenja sa druge strane utiču na pogoršanje ili pojavu novih neuroloških komplikacija [99].

Neuropatološke studije kod bolesnika koji su umrli od TBI sem nekroze ćelija u granularnom sloju moždane kore, nisu pokazale druge specifične histološke promene. Kod oko 10% bolesnika su uočene takođe male intracerebralne hemoragije sa nekrotičnim jezgrom. Fokalna glijalna proliferacija je uočena na histopatološkim preparatima tkiva CNS-a kod oko 2% obdukovanih bolesnika umrlih zbog uremije [100]. Od značaja je da edem moždanog tkiva nije primećen kod bolesnika ni sa ABS ni sa TBI. Napretkom poslednjih decenija neuroslikovnih tehnika u ispitivanju neuroloških poremećaja omogućeno je da se ispituju strukovne promene in-vivo kod bolesnika sa TBI koji su na HD. U komparativnim studijama gde su poređeni snimci nuklearnom magnetnom rezonancijom (NMR) kod bolesnika na HD i zdravih kontrola uočena je visoka učestalost moždane atrofije, kao i prisustvo konfluentnih hiperintenznih promena duboke bele mase mozga na T2W sekvencama kod trećine uremičnih osoba [101]. Savremene studije rađene na NMR mašinama velike snage (NMR 3T) pokazale su da kod bolesnika na HD, u poređenju sa kontrolama, pored izražene cerebralne kortikalne atrofije, i hiperintenznih promena duboke bele mase, postoji i smanjenje zapremine hipokampalnih struktura [102]. Generalni zaključak je da su eksperimentalne studije na životinjama, kao i kliničke studije kod obolelih, pokazale da kod uremije nastaje veliki broj različitih i kompleksnih biohemijskih i hormonskih poremećaja koji dovode do patofizioloških promena svih organa, a posebno nervnog sistema. I pored brojnih naučnih otkrića, do sada nije otkriven fundamentalni proces koji dovodi do poremećaja kod bolesnika sa TBI. Verovatno tek sa napretkom našeg još limitiranog znanja o fiziološkoj ulozi bubrega u očuvanju zdravog organizma, uz razvoj naprednih tehnika molekularnog i genetskog istraživanja, moći će se u budućnosti otkriti etiologija toksičnog efekta uremije, a samim tim postići odgovarajuća prevencija i lečenje komplikacija koje nastaju usled renalne disfunkcije.

Jedan od neuroloških simptoma koji se veoma često sreće kod bolesnika na HD je glavobolja. 40% naših ispitanika je imalo povremeno ili stalno neku od glavobolja. Glavobolje smo na osnovu dijagnostičkih kriterijumima ICHD-III svrstali u dve osnovne grupe-primarne i sekundarne glavobolje. Najčešći uzroci primarnih glavobolja su bili

migrena i tenziona glavobolja, dok je od sekundarnih najvažnija bila hemodijalizna glavobolja. Među svim tipovima glavobolja najzastupljenija je bila tenziona glavobolja koja se javljala kod 54% svih bolesnika sa glavoboljom. Od 31 ispitanika sa ovom vrstom glavobolje, više od polovine je imalo više ataka mesečno (česta EGTT), dok je 5 bolesnika ispunjavalo kriterijume za HGTT. U našoj ranijoj studiji koja se bavila kliničkim i biohemijskim karakteristikama glavobolje kod bolesnika na HD, najčešća vrsta glavobolje je takođe bila tenziona glavobolja [103]. Jedan od osnovnih problema prilikom utvrđivanja učestalosti određenih tipova glavobolje je pojava da mnogi ataci glavobolje ne ispunjavaju striktno kriterijume koji su dati u ICHD klasifikaciji. Posebno se ovo odnosi na jasno razlikovanje primarnih od sekundarnih uzroka glavobolja kod bolesnika sa hroničnim bolestima, naročito onih gde postoji veliki broj komorbiditeta kao što je slučaj sa uremičnim bolesnicima na HD. Olensen i saradnici su došli do zaključka da je na osnovu zadatih kriterijuma veoma teško postaviti definitivnu dijagnozu sekundarne glavobolje ukoliko se osnovno oboljenje ne sanira (na primer nakon uspešne TB), što ipak nije moguće kod većine naših bolesnika [104]. U ICHD-III su kriterijumi za sekundarnu glavobolju delimično redigovani. Pored ostalog navedeno je da „kada primarna glavobolja postane hronična ili značajno teža u bliskoj vremenskoj relaciji sa uzročnim oboljenjem, treba da se koristi dijagnoza i primarne i sekundarne glavobolje“. Kao smernica za težinu bola je dato značajno povećanje frekvence ili intenziteta glavobolje, za dva ili više puta u odnosu na ranije ispoljene simptome [66]. Ovakvo tumačenje u velikoj meri otežava pravilnu i preciznu klasifikaciju glavobolja, a samim tim i utvrđivanje prevalencije, posebno kod bolesnika na hroničnoj intermitentnoj dijalizi. Antoniazzi i sar., su u svom radu predložili jednostavnu podelu glavobolja na one koje su se javile i pre započinjanja HD i one koje su se javile nakon početka dijaliznog tretmana. I pored svih ovih modifikacija i dalje mnoge glavobolje koje se javljaju kod bolesnika na HD se na osnovu postojećih ICHD kriterijuma ne mogu precizno klasifikovati [105]. Zbog već navedenih razloga ne čudi da se učestalost glavobolje kod bolesnika na HD u kliničkim studijama kreće u rasponu od 27-70% [106-108]. U studiji Goksela i sar., učestalost svih tipova glavobolja kod bolesnika na HD bila je značajno niža i iznosila je oko 30%, što je slično prevalenciji glavobolje u našoj studiji [109]. Razlozi opadanja učestalosti različitih tipova glavobolja poslednjih godina verovatno su promena parametara i kvaliteta hemodijaliznog postupka uz adekvatnije praćenje bolesnika, kao i primena formalnih dijagnostičkih kriterijuma. U našem istraživanju hemodijalizna

glavobolja (HDG) je registrovana kod 11% ispitanika. U tabelama 26. i 27. date su kliničke i demografske karakteristike, uz najvažnije biohemijske parametre, kod bolesnika sa HDG. Međunarodno društvo za glavobolje je 2013. god. objavilo revidirane kriterijume za dijagnozu HDG. Dijagnostički kriterijumi za dijagnozu HDG kao posebne vrste sekundarnih glavobolja su najmanje tri ataka akutne glavobolje koja ispunjava sledeće uslove: A) bolesnik je na HD; B) Dokaz o kauzalnosti uz ispunjavanje najmanje dva od sledećih navedenih uslova: 1. Svaki atak glavobolje započinje za vreme dijaliznog tretmana, 2. Najmanje jedan od sledećeg navedenog-glavobolja se pogoršava za vreme dijalizne sesije, svaki atak prolazi unutar 72h od završetka dijalize; C) glavobolje prolaze nakon uspešne TB; D) nema boljeg objašnjenja za dijagnozu nekog drugog tipa glavobolje na osnovu ICHD-III kriterijuma [66]. Prevalenca glavobolje koja ispunjava kriterijume za HDG se u ranijim studijama kretala se od 18,1% (Bana i sar.), 27,6% (Antoniazzi i sar.), do 48% (Goskan i sar.) [106-108]. U našoj ranijoj studiji prevalenca HDG je bila skoro identična 11,1%, dok je u najnovijoj studiji koja se bavila učestalošću HDG kod bolesnika na HD i PD u Srbiji ona bila nešto manja-6% [103,110]. Razlozi opadanja učestalosti HDG poslednjih godina slični su kao i kod ostalih vrsta glavobolja kod bolesnika na dijalizi. Korišćenje novih dijagnostičkih kriterijuma međunarodne klasifikacije glavobolja doprinelo je boljem definisanju i razlikovanju različitih tipova glavobolja. Pored toga, u starijim studijama uglavnom su korišćeni acetatni dijalizatori dok se u novim ispitivanjima bolesnici tretiraju bikarbonatnim rastvorima tokom HD. Ranije je pokazano da se glavobolja češće javlja kod bolesnika sa acetatnim, u odnosu na one tretirane bikarbonatnim dijalizomnim rastvorima. To se tumačilo stvaranjem negativnog baznog viška nakon korišćenja acetatne dijalize (uz sniženje vrednosti PaCO₂), dok nakon bikarbonatne dijalize PaCO₂ dovodi do povećanja sadržaja baza. Pad PaCO₂ utiče na sniženje cerebralnog protoka i posledičnu cerebralnu disfunkciju, kojom se može objasniti češće javljanje glavobolje posle acetatne dijalize [111]. Iako se ova hipoteza činila verovatnom, novije studije nisu našle razliku u učestalosti glavobolje u odnosu na korišćeni dijalizni rastvor [108]. Ipak i pored konstantnih poboljšanja kriterijuma za dijagnozu i klasifikaciju glavobolja i dalje postoje brojni problemi. Čak i striktnim korišćenjem dijagnostičkih kriterijuma za klasifikaciju glavobolja očigledno da prolaze mnoge nepreciznosti, tako da ne čudi da su pojedini autori objavili da se čak 28,6% glavobolja povezanih sa HD ne mogu klasifikovati na osnovu ICHD kriterijuma. Nakon pažljivog prospektivnog praćenja pokazano je da više od polovine HDG mogu

početi i između dijaliznih sesija, tako da ne ispunjavaju striktne kriterijume za postavljanje dijagnoze HDG. Iako smo u našoj studiji koristili kratkotrajno longitudinalno praćenje, očigledno da postoji trend redukcije učestalosti HDG „sensu stricto“ u zavisnosti od vremena prospektivnog praćenja ovih bolesnika [107]. Patofiziološki mehanizam koji dovodi do pojave HDG nije jasan. U ranijim studijama sugerisani su mnogi faktori koji provociraju nastanak glavobolje tokom HD: nivoi natrijuma i ureje tokom dijaliznog tretmana, supstrat koji se koristi za dijalizni rastvor, skokovi arterijskog pritiska itd. Nagli i ozbiljni porast HTN se navodi kao jedan od mogućih uzroka glavobolje tokom dijaliznog tretmana. Italijanski autori su našli da kod 23,7% osoba na HD uzrok glavobolje može biti skok HNT [107]. U našoj ranijoj studiji, kao i u radovima drugih autora nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska između grupa bolesnika sa i bez glavobolje [103,108,109]. Nije bilo značajne razlike u srednjim ispitivanim vrednostima biohemijskih parametara između naših bolesnika sa glavoboljom i kontrolne grupe. Jedan od faktora koji se smatraju značajnim u patofiziologiji glavobolja je nivo magnezijuma, uz hipotezu da niske vrednosti magnezijuma u serumu mogu biti faktor rizika za pojavu hemodijalizne glavobolje. Ranije studije su pokazale da bolesnici sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom imaju niže vrednosti magnezijuma u serumu. Snižen nivo magnezijuma u serumu dovodi do: cerebralne vazokonstrikcije povećanjem influksa kalcijuma u sarkoplazmatski i endoplazmatski retikulum vaskularnih glatkih mišićnih ćelija, smanjenog stvaranja slobodne energije u mitohondrijama mozga, oslobađanja supstance P i nekih proinflamatornih citokina, kao i modulacije N-metil-d-aspartat (NMDA) receptora. Kombinacija ovih faktora izazvana niskim nivoima magnezijuma može biti odgovorna za nastanak glavobolje [112]. Nagli pad vrednosti ureje može biti jedan od faktora koji doprinose razvitku HDG. Naime, zbog postojanja krvno-moždane barijere difuzija ureje iz CNS u krv je sporija, te se stvara osmotski gradijent, što dovodi do zadržavanja vode u mozgu i otoka moždanog parenhima uz pojavu simptoma glavobolje (“reverzni efekat ureje“) [108]. Postoje takođe dokazi za postojanje jake povezanosti doživljenog bola, depresivnosti i poremećaja spavanja kod bolesnika na HD [113]. Najveći broj osoba sa HDG je imalo trajanje bola do 4h, dok je više od polovine imalo oštar ili pulzirajući kvalitet bola. Napadi HDG mogu u velikoj meri da liče na kliničku sliku migrene bez aure. Takođe bolesnici sa migrenom mogu imati glavobolje koje podsećaju na HDG. U našoj studiji 23% bolesnika sa HDG je imalo pulsirajući kvalitet

bola, što je slično učestalosti od 20% koju su našli Raskin i sar. [114]. Samo migrenske glavobolje je imalo 7% naših ispitanika. Kod bolesnika sa HDG je bazalna koncentracija kalcitonin-gen povezanog peptida povećana pre započinjanja, da bi se potom značajno smanjila nakon dijalizne sesije. Takođe je pokazano da je koncentracija substance P povišena nakon završetka dijaliznog tretmana. Promene u serumskim koncentracijama ovih jedinjenja mogu biti jedan od biohemijskih uzroka koji doprinose susceptibilnosti bolesnika sa primarnim glavoboljama za pojavu HDG, a takođe i za pojavu sličnih kliničkih karakteristika HDG i migrenskih glavobolja. Zanimljivo je da kod pojedinih bolesnika sa glavoboljama može doći do dramatičnog smanjenja frekvence napada i intenziteta bola, nakon započinjanja sa regularnom HD. Interesantno da je među ostalim vrstama glavobolja i slučaj bolesnice sa glavoboljom usled akutnog deficita kofeina, koji nastaje usled akutne eliminacije kofeina iz krvi tokom procesa hemodijalize. Ova vrsta sekundarne glavobolje je navedena u ICHD-III klasifikaciji sekundarnih glavobolja. Prvi dokumentovan slučaj ovog tipa glavobolje kod bolesnika na HD je publikovala naša grupa [115].

Simptome disfunkcije labirinta je imalo preko trećine (36%) svih naših ispitanika. Iako su vestibularne smetnje česte kod bolesnika sa TBI, do sada se u medicinskoj literaturi malo pažnje posvećivalo ovom problemu. U nekoliko publikovanih radova učestalost se kretala od 40-50%, ali se ovi rezultati ne mogu upoređivati zbog različitih metoda ispitivanja, tehnika dijalize i demografskih karakteristika ispitanika. Na primer, među prvim publikovanim radovima navedeno je da je 47,6% bolesnika na dijalizi imalo simptome vertiga [116] U novijim radovima učestalost se kretala oko 41%, dok je oko 50% osoba imalo abnormalan nalaz prilikom testiranja vestibularnog sistema [117]. Kod naših bolesnika 14% je imalo simptome vertiga povezanih sa dijaliznom sesijom, dok je vestibularni poremećaj usled disfunkcije centralnih vestibulocerebelarnih puteva imalo 21% ispitanika. Oko 7% ispitanika sa simptomima tranzitornog vestibularnog poremećaja je imalo kliničku sliku benignog pozicionog vertiga. Bolesnici sa TBI imaju izražene fluktuacije u nivoima i distribuciji elektrolita (posebno Na i K) u krvi, što dovodi do poremećaja koncentracije ovih jona u perilimfi i endolimfi čula za ravnotežu smeštenog u unutrašnjem uvu. Potrošnja energije potrebna za održavanje normalne funkcije u centru za ravnotežu unutrašnjeg uva je ekstremno visoka, što ga čini veoma osetljivim na razne nokse koje utiču na metaboličke procese. U patohistološkim nalazima uzoraka temporalne kosti kod bolesnika sa TBI i vestibularnom disfunkcijom nađene su promene

u striji vascularis ali one nisu bile dovoljne da objasne sve simptome kod ovih bolesnika [118]. Važno je istaći da faktori koji dovode do senzoneuralnog gubitka sluha mogu uticati i na nervna vlakna u vestibularnom sistemu što uzrokuje otolitnu disfunkciju. Važan uzrok vestibularne disfunkcije kod bolesnika na HD, je česta upotreba ototoksičnih lekova kao što su diuretici Henleove petlje i aminoglikozidni antibiotici. Jedan od čestih simptoma je pojava vertiginoznih smetnji pri kraju ili nakon završenog dijaliznog tretmana. U nekim studijama je, na osnovu upitnika, 63% bolesnika imalo vrtoglavicu nakon završetka dijalizne procedure [119]. Još jedan bitan razlog koji može doprineti oštećenju struktura unutrašnjeg uva je brza i velika fluktuacija arterijskog pritiska za vreme dijalize. Ove hemodinamske promene su povezane sa narušenom kontrolom arterijskog krvnog pritiska putem simpatičkog autonomnog nervnog sistema, što kompromituje cirkulaciju u arteriolama unutrašnjeg uva i dovodi do kohleovestibularne disfunkcije. Takođe suviše brza ultrafiltracija tokom dijalize može dovesti do relativne intravaskularne hipovolemije. Simptomi vestibularne disfunkcije su češći kod bolesnika koji su imali veće koncentracije natrijuma u dijalizatnom rastvoru ($>140\text{mmol/L}$) [120]. Oko petine naših bolesnika je imalo vestibularnu disfunkciju usled oštećenja centralnih struktura. U jednom radu gde je kod 14 bolesnika sa vertiginoznim smetnjama, urađeno neuroradiološko ispitivanje, kod 71% su nađena cerebrovaskularna oštećenja. Autori su kao najčešću etiologiju pojave vertiginoznog sindroma kod bolesnika na HD našli aterosklerozne promene u arterijama zadnjeg moždanog sliva [121].

Odavno je poznata pozitivna veza između oštećene bubrežne funkcije i kardiovaskularnih oboljenja ali do još pre samo petnaestak godina nije bila dovoljno podataka da se zaključi o eventualnoj povezanosti HBB i cerebrovaskularnih bolesti [122]. U međuvremenu veliki broj epidemioloških studija je dalo jasne dokaze da su cerebrovaskularne bolesti i moždani udar jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa HBB, a posebno onih sa TBI. Ova sklonost za pojavu cerebrovaskularnih oboljenja kod bolesnika na dijalizi je povezana sa značajno većom prevalencijom vaskularnih faktora rizika (na primer DM i HTN), ali i faktora koji su specifični za bolesnike na TZRF kao što su ubrzana ateroskleroza, uremični toksini, vaskularni pristup (AVF), modalitet dijalize (HD vs PD), korišćenje antikoagulantne terapije tokom dijalize, pothranjenost, itd. Kod naših bolesnika više od petine je pretrpelo moždani udar (22%). Mada kardiovaskularne bolesti kao što su infarkt miokarda, kardiomiopatija i aritmije spadaju u najčešće uzroke mortaliteta,

cerebrovaskularne bolesti, a posebno moždani udar, su među najvažnijim drugim kardiovaskularnim oštećenjima koja povećavaju smrtnost kod bolesnika sa TBI. U Srbiji su kardiovaskularne bolesti najčešći uzrok morbiditeta (43%), dok su cerebrovaskularne bolesti na drugom mestu sa 17%. Dok je za kardiovaskularne bolesti primećen trend povećanja učestalosti kao glavnog uzroka mortaliteta poslednjih godina, za cerebrovaskularna oboljenja je nađen trend smanjenja, uz redukciju težine funkcionalnog oštećenja [25]. Veći broj epidemioloških studija, uglavnom rađenih u Sjedinjenim Američkim Državama i Japanu, pokazao je da bolesnici sa TBI imaju visok rizik za klinički manifestan MU. Incidenca AMU je kod bolesnika na HD 5-10 puta veća u odnosu na opštu populaciju. Ova povećana učestalost se odnosi kako na hemoragijske tako i na ishemične MU [123-126]. U najvećoj evropskoj studiji koja je sprovedena u Velikoj Britaniji gde je 2,474 bolesnika na HD praćeno prosečno 3 godine od započinjanja terapije, zabeleženo je 145 AMU. Incidenca je bila skoro deset puta veća nego u opštoj populaciji. Posebno je bio veliki broj MU u prve dve godine nakon započinjanja dijalizne terapije. Takođe je prognoza nakon MU bila jako loša jer je stopa od uzroka zavisnog mortaliteta („case fatality rate“) bila čak 35% [127]. U studiji Caplina i sar., 14,2% bolesnika je imalo cerebrovaskularno oboljenje, što je nešto niže nego u našoj grupi [119]. Kod naših bolesnika 11% je imalo hemoragijski MU, 34% ishemički, dok je 52% imalo lakunarne ishemijske MU. Procentualna zastupljenost određenih subtipova MU se razlikuje u zavisnosti od mesta izvođenja epidemioloških studija, odnosno od rasne pripadnosti ispitanika. U dalekoistočnoj populaciji (Japan, Tajvan) dominiraju hemoragijski, dok su u zapadnim razvijenim zemljama češće javljaju ishemički MU. Takođe hemoragijski MU su češći kod ispitanika Afroameričkog porekla. Distribucija ishemičkih moždanih udara u najvećoj meri odgovara njihovom javljanju u opštoj populaciji koja se ispituje. Kod naših bolesnika ishemički MU su bili tri puta češći u odnosu na hemoragijske. Trećina naših bolesnika je imalo teritorijalne ishemične MU izazvane kardiomobilizacijom ili trombozom velikih intracerebralnih krvnih sudova. S obzirom da se radi o studiji preseka, manji broj hemoragičkih MU kod naših bolesnika je verovatno posledica lošije prognoze i slabijeg preživljavanja ovih pacijenata. Velika zastupljenost ishemičkih moždanih udara je posledica pozitivnog trenda u prevalenci ishemičkih MU koja je primećena poslednjih godina kao i boljeg lečenja, a samim tim i preživljavanja ovih bolesnika. Kod naše grupe ispitanika više od polovine je imalo lakunarne infarkte uz izraženu leukoarajozu što u velikoj meri odgovara ranijim studijama

gde je pokazano da kod bolesnika sa TBI koji nisu imali MU ili TIA, oko 50% ima ishemične lezije na nuklearnoj magnetnoj rezonanci (NMR). Pored toga ove osobe imaju i povećani rizik od nastanka novih cerebrovaskularnih oštećenja u odnosu na bolesnike koji nisu imali ishemična oštećenja na neurodijagnostici [128]. U studiji Fazekasa i sar., gde je korišćena NMR kod mlađih bolesnika na HD, nađeni su hronični lakurani infarkti ili izražena oštećenja duboke bele mase kod preko trećine bolesnika [101]. Ovo je u skladu sa nalazima novijih studija gde je pokazana skoro pet puta veća prevalenca „nemih“ u odnosu na klinički manifestne MU kod bolesnika na regularnoj HD [129]. U jednoj Korejskoj studiji je prisustvo bolesti malih krvnih sudova, koja se ispoljava u obliku leukoarajoze, nađeno prilikom snimanja NMR na T2 sekvenci kod 68% ispitanika bez DM koje su bili na programu PD [130]. U tabeli 87. je dat pregled najvažnijih epidemioloških studija o učestalosti i predominantnom subtipu MU kod bolesnika sa TBI.

Tabela 87. Pregled najvažnijih epidemioloških studija o učestalosti MU kod bolesnika na dijalizi

Studija	dizajn	Broj pacijenata (%HD)	Broj MU	Subtip
Iseki et al; 1993 ⁽¹³¹⁾	prospektivna	1,609 (100%)	41	hemoragični (4x)*
Kawamura et al; 1998 ⁽¹²³⁾	retrospektivna	1,064 (100%)	85	hemoragični (4x)
Iseki et al; 2000 ⁽¹³²⁾	prospektivna	3,741 (100%)	271	hemoragični (1.7x)
Seliger et al; 2003 ⁽¹²⁴⁾	retrospektivna	8,920 (89%)	915	ishemični (5.5x)
Toyoda et al; 2005 ⁽¹³³⁾	retrospektivna	1,740 (100%)	151	ishemični (-)
Sozio et al; 2009 ⁽¹²⁵⁾	prospektivna	1,041 (74%)	200	ishemični (6.7x)
Chan et al; 2009 ⁽¹³⁴⁾	retrospektivna	1,671 (100%)	102	ishemični (3x)
Sanchez-Perales; 2010 ⁽¹³⁵⁾	retrospektivna	449 (81%)	30	ishemični (-)
Power et al; 2012 ⁽¹²⁷⁾	retrospektivna	2,384 (100%)	127	ishemični (2x)
Wang et al; 2014 ⁽¹²⁶⁾	retrospektivna	28,940 (100%)	2,134	ishemični (1.5x)

*u zagradi je dato koliko su puta češći navedeni MU; (-) nema podataka

Velika epidemiološka studija Moraga i sar., je pokazala da čak i blaga bubrežna insuficijencija značajno povećava rizik od TIA i MU, nezavisno od prisutnih komorbiditeta. Ovaj rizik je bio proporcionalan stepenu HBB [136]. Mozak i bubrežni su krajnji organi koje odlikuje veoma slična vaskularizacija koja se odlikuje malim intravaskularnim otporom uz istovremeno izražen odnosno pojačan protok krvi za vreme srčanog ciklusa. Fluktuacije cerebralnog protoka su posebno izražene kod bolesnika na HD gde su jasno pokazane izražene oscilacije moždane perfuzije svaka 2-3 dana, sa

padom na 60% uobičajenih vrednosti pri kraju intradijaliznog intervala, da bi opet porasle na normalne vrednosti za vreme dijaliznog tretmana. Odavno je zapaženo da su patološki korelati oštećenja duboke bele mase mozga i bubrežnog tkiva kao što su zadebljanje intima-media kompleksa arteriola i hijalinoza skoro identični kod bolesnika sa HBB. Velika učestalost cerebrovaskularnih oboljenja kod HBB može biti posledica zajedničkih faktora rizika i sličnosti vaskularnih sistema koji ishranjuju ova dva organa [137]. Hronični renovaskularni poremećaji se ispoljavaju oštećenjem glomerularne filtracije koje se manifestuje povišenim vrednostima kreatinina u serumu ili albumina u urinu, dok se cerebrovaskularna oboljenja ispoljavaju oštećenjem mozga koja dovode do kliničkih neuroloških oštećenja kao što su TIA, MU ili kao oštećenja duboke bele mase koja utiču na pojavu kognitivnih oštećenja i poremećaja raspoloženja. HBB može dovesti do cerebrovaskularnih poremećaja direktno ili indirektno tako što modifikuje neki od faktora rizika. Na primer sklonost bolesnika sa HBB za pojavu oštećenja duboke bele mase mozga usled bolesti malih krvnih sudova, može biti usled disfunkcije endotela cerebralnih arterija zbog povećanih koncentracija inhibitora azot-monoksida, kao i povećanih nivoa homocisteina i inflamatornih faktora koje je skoro univerzalna pojava kod ovih pacijenata [138]. Takođe je poznato da su tradicionalni najvažniji vaskularni faktori rizika kao što su HTN, DM i AF, značajno češći kod bolesnika sa TBI u odnosu na opštu populaciju. Pokazano je takođe da osobe na dijalizi koji su anemični imaju za 22% veći rizik od cerebrovaskularnih oštećenja u odnosu na ostale uremične bolesnike [139]. Ogromno opterećenje bolesnika na HD cerebrovaskularnim oboljenjima se ne može ipak objasniti samo razlikama u prevalenci poznatih vaskularnih faktora rizika. Sama uremija dovodi do ubrzane ateroskleroze nezavisno od prisutnih komorbiditeta i faktora rizika. Kao što smo već naveli i sam postupak dijalize, usled izražene oscilacije u cerebralnoj perfuziji dovodi do povećanog rizika od ishemičkih MU, dok rutinska primena heparina povećava rizik od ICH i hemoragičke transformacije akutnih ishemičkih moždanih lezija. Rizik od ishemičkih cerebrovaskularnih oštećenja, kod bolesnika na HD, je veći kod žena kao i kod osoba kavkaskе rase, što ukazuje na moguć uticaj genetskih faktora na pojavu MU [124]. Zbog malog broja ispitanika sa kliničkim MU tokom izvođenja naše studije nismo mogli detaljnije da ispitamo povezanost ovih biohemijskih i demografskih karakteristika sa nastankom cerebrovaskularnih oštećenja.

SNN (Willis-Ekbom bolest) je senzornomotorni cirkadijalni neurološki poremećaj, koji se karakteriše izraženom potrebom da se zbog osećaja neprijatnosti,

pokreću (u najvećem broju slučajeva) donji ekstremiteti. Tegobe su obično provocirane ili se pogoršavaju motornom inaktivnošću, najčešće u večernjim časovima [140]. SNN može biti: a) *idiopatski* koji je često nasledan sa početkom simptoma pre 30. god. života, i b) *sekundarni* koji se javlja usled različitih medicinskih i neuroloških poremećaja (sideropenična anemija, HBB, itd), kao i fizioloških stanja (trudnoća). Sekundaran SNN obično počinje kasnije od idiopatskog, a odlikuje ga i brža progresija simptoma [141]. Još pre četiri decenije je pokazano da je u odnosu na opštu populaciju SNN češći kod osoba sa hroničnom renalnom insuficijencijom [142]. Takođe je utvrđeno da se kod bolesnika sa HBB, izraženost i intenzitet tegoba povećava sa napredovanjem bubrežne slabosti, dok se nakon TB značajno smanjuje [143]. U našoj studiji 47% bolesnika je na osnovu dijagnostičkih kriterijuma imalo bar jednom simptome SNN nakon započinjanja sa HD, dok je 24% ispitanika imalo aktuelno (unazad mesec dana od vremena ispitivanja) ovaj senzomotorni poremećaj. U populaciji bolesnika na regularnoj HD, metodološki korektno epidemiološke studije, u kojima je korišćen upitnik za procenu prevalencije, pokazale su zastupljenost SNN od 6,6% do 68% [144-149]. Velike varijacije u dobijenim stopama su posledica različitih kriterijuma korišćenih za definiciju SNN, visoke zastupljenosti drugih senzomotornih simptoma kod uremičnih bolesnika, kao i rasnih i etničkih posebnosti ispitivanih populacija [150,151]. Kod bolesnika na HD u našoj studiji prevalencija aktuelnog SNN je oko 24%, što je u skladu sa prevalencijom ovog poremećaja koji je nađem u drugim epidemiološkim studijama koje su koristile esencijalne kriterijume međunarodne grupe za proučavanje SNN, gde je nađena učestalost od 12-33% [143, 152-154]. U našoj multicentričnoj studiji SNN kod bolesnika na HD iz Centralne Srbije nađena je skoro identična prevalencija od 23% [155]. Treba naglasiti da je postavljanje pouzdane dijagnoze SNN, i pored jasnih formalnih kriterijuma, kod bolesnika sa hroničnim bolestima često jako teško. Slični senzomotorni simptomi, u vidu neprijatnih senzacija i potrebe za pomeranjem nogu koji dovode do privremene redukcije tegoba, se javljaju i kod mnogih hroničnih neuropatija, bolnih stanja, poremećaja spavanja i psihijatarskih poremećaja. Ovo je od posebne važnosti kod dijagnostikovanja SNN kod bolesnika sa TBI, jer je u ovoj populaciji zbog visoke prevalencije svih ovih komorbidnih stanja i preklapanja simptoma kod pojedinačnog bolesnika dijagnoza jako teška [153]. Pored toga, zbog kognitivnih poremećaja autoanamnestički podaci o ranijem prisustvu simptoma SNN mogu biti nepouzdana. Zato ne čudi velika diskrepanca između prisustva SNN u anamnezi (47%) i aktuelne pojave simptoma (24%) kod naših ispitanika.

Korišćenje samo upitnika sa esencijalnim pitanjima za dijagnozu SNN, na koja bolesnik sam odgovara, je zbog subjektivnog karaktera senzitivnih smetnji manje pouzdano u poređenju sa kliničkom dijagnozom nakon evaluacije neurologa. U dve studije dijagnoza SNN, kod bolesnika na HD, je postavljena na osnovu kliničke evaluacije neurologa. U radu u kome je bilo ispitano 136 bolesnika na regularnoj HD nađena je prevalenca SNN gotovo identična našem rezultatu-23% (23/136). U ovoj studiji je zapaženo da je 9% svih bolesnika (12/135) bilo teško klasifikovati, odnosno da su pripadali grupi koja odgovara pojmu „nesiguran SNN“. Collado-Seidel i sar., su u zaključku naglasili da je neke bolesnike sa SNN veoma teško klasifikovati i sugerisali dodatna neurofiziološka ispitivanja (polisomnografija ili aktigrafija) za potvrđivanje ili odbacivanje dijagnoze SNN [152]. U radu Cirgnotta i sar., kod bolesnika na programu HD, posle kliničke evaluacije koju su obavila dva neurologa, prevalenca SNN je bila 33% (38/114). U ovoj studiji je srednja životna dob ispitanika (64 god.) bila veća nego u našem radu, što uz značajno duži period proveden na HD (74 mes.), može biti razlog nađenoj većoj učestalosti SNN [153]. Na osnovu IRLSSG upitnika za intenzitet SNN, u našoj studiji blage simptome (1-10 poena) je imalo 36%, umerene (11-20 poena) oko 20%, i teške i veoma teške simptome (21-40 poena) oko 44% ispitanika. U korejskoj studiji je blage simptome takođe imalo oko 39% ispitanika, dok je broj osoba sa umerenim intenzitetom SNN imalo oko 46% [143]. U CHOICE studiji jak intenzitet SNN je imalo 15,6% osoba na HD [156]. U Hrvatskoj studiji na 82 bolesnika koji su bili na programu HD, SNN je zabeležen kod 60% ispitanika, a 25 osoba (31%) je imalo izražene ili veoma izražene simptome [157]. U velikoj epidemiološkoj studiji o karakteristikama SNN u opštoj populaciji, nađeno je da je ovaj senzomotorni poremećaj značajno povezan sa starijim uzrastom, povećanim BMI, DM, i aktivnim pušenjem [158]. Mi nismo našli kod naših bolesnika povezanost SNN sa ispitivanim demografskim i kliničkim karakteristikama, kao ni sa korišćenjem sedativa i eritropoetina. U studiji Kavangha i sar., za pojavu SNN kod bolesnika na dijalizi kao faktori rizika su označeni: ženski pol, dužina trajanja dijalize i sideropenična anemija, mada većina studija o SNN kod bolesnika na HD nije potvrdila ove rezultate ili su rezultati bili nekonzistentni [150]. U nedavnoj meta-analizi 23 studije o faktorima rizika za pojavu SNN kod bolesnika na HD, kao jedini faktori rizika su nađeni DM kod uremičkih bolesnika iz Azije, i niski nivoi Hgb/gvožđa kod celokupne populacije na dijalizi kao i pripadnika kavkaske rase. Nije nađena povezanost SNN sa uzrastom, trajanjem HD, BMI i ostalim biohemijskim varijablama što odgovara i nalazu u našoj

studiji [159]. Iako su kod naših ispitanika vrednosti koncentracije Hgb, gvožđa, i feritina bile niže kod osoba sa SNN, ova razlika nije dostigla statističku značajnost verovatno zbog malog broja ispitanika. Takođe je uočena i negativna korelacija između vrednosti nivoa Hgb i intenziteta SNN, ali bez statistički visoko značajne razlike. Ovo je u skladu sa pretpostavljenim patofiziološkim mehanizmom nastanka SNN. Pokazano je da su niske koncentracije gvožđa u mozgu usled disfunkcije transporta ovog elementa iz seruma važne za nastanak idiopatskog SNN, dok je deficit gvožđa povezan sa prevalencom i intenzitetom simptoma [160]. Većina bolesnika na dijalizi su anurični i nisu zbog toga sposobni da izlučuju mikroelemente i druge supstance putem urina. Pored toga SNN je povezan sa disregulacijom dopamina u mozgu. Korelacija između dopaminergičkog sistema i gvožđa je odavno dobro poznata. Ona se najčešće manifestuje smanjenjem nivoa feritina u serumu, što je pokazano i u našoj studiji. Treba imati u vidu da uobičajeni biohemijski parametri koji se koriste u kliničkoj praksi nisu savršeni indikatori prisustva deficita gvožđa kod bolesnika sa HBB. Nivoi gvožđa u serumu značajno variraju tokom 24 časa, a feritin u serumu kao reaktant u akutnoj fazi može biti lažno povišen kod bolesnika sa uremijom. Uz to, korekcija anemije nadoknadom gvožđa uz korišćenje eritropoetina je uobičajena praksa kod pacijenata na HD. Ipak i adekvatni depoi gvožđa u organizmu ne sprečavaju mogući defekt u metabolizmu gvožđa na nivou centralnog nervnog sistema. U nedavno publikovanoj hipotezi, sugerisano je da je SNN posledica disfunkcije male grupe dopaminergičkih neurona u dorzoposteriornom delu hipotalamusa koja predstavlja jedini izvor dopamina u kičmenoj moždini. Prema ovom modelu bilo koji mehanizam koji povećava tonus simpatikusa ili dovodi do hipertenzije može olakšati ili dovesti do pojave SNN. Ovaj model može da predstavlja vezu između primarnih i sekundarnih formi SNN i to posebno kod bolesnika sa HBB [161].

Odavno je poznato da su HBB i uremija povezani sa hroničnim poremećajima perifernog nervnog sistema. Mada je napredak u tehnikama TZRF doveo do smanjenja najtežih oblika neuropatija, neuromuskularni poremećaji su i dalje veoma česti kod ove populacije bolesnika. [162-166]. Oštećenja perifernog nervnog sistema su nađena kod 85% naših ispitanika i predstavljaju najčešće neurološke komplikacije zabeležene u našem istraživanju. Na osnovu kriterijuma za detekciju polineuropatije baziranih na modifikovanoj verziji MNSI, kliničke simptome i znake polineuropatije na osnovu odgovora na standardizovani upitnik i nakon neurološkog ispitivanja, imalo je 80% bolesnika na regularnoj HD koji su učestvovali u našoj studiji. U engleskoj studiji gde su

tokom desetogodišnjeg perioda praćeni bolesnici sa uremijom na HD, oko 25% od 139 bolesnika je tokom perioda praćenja imalo kliničke simptome neuropatije, od kojih su najčešće bile parestezije na koje se žalilo 10% ispitanika. Inicijalno je simptome neuropatije (uglavnom senzorne) imalo oko 15% osoba. Objektivne znake polineuropatije je imalo oko 50% ispitanika. Nešto niža učestalost kliničkih simptoma se može objasniti činjenicom da u ovu studiju nisu bili uključeni bolesnici sa drugim metaboličkim poremećajima, u prvom redu oni sa DM. Uz to, radilo se o mlađim osobama sa prosečnim uzrastom od 36god. prilikom uključivanja u studiju [167]. Finski autori predvođeni Laaksonenom, koristeći modifikovanu verziju skora za neuropatske simptome Dycka i saradnika, našli su da je 81% bolesnika sa TBI imalo znake i simptome neuropatije, što je veoma slično našem rezultatu [168,169]. U novijoj studiji gde su korišćeni slični kriterijumi koji su kombinovali simptome neuropatije i elektrofiziološka ispitivanja, znaci neuropatije su nađeni kod 93% bolesnika, a izražene neuropatske simptome je imalo 21% ispitanika [170]. Ograničavajući faktori u tumačenju naših rezultata su za MNSI skor ≥ 2 (koji smo mi koristili) senzitivnost 65% i specifičnost 91%, uz nepostojanje specifične validacije ovog instrumenta za detekciju neuropatije kod bolesnika na HD. Najčešća neuropatija kod bolesnika sa TBI je distalna simetrična polineuropatija. Na moguću povezanost bubrežne insuficijencije i oštećenja perifernog nervnog sistema su ukazala još krajem devetnaestog veka velika imena neurologije Žan-Marten Šarko i Viljem Osler. Prvi originalni opis uremičke neuropatije kod dva muškarca sa intesticijalnim nefritisom i gluvoćom, su Marin i Tyler dali 1961.god., ali su patološke promene na distalnim nervima pogrešno pripisali naslednom oboljenju [171]. Uvođenjem HD u lečenje bolesnika sa TBI dolazi do novih saznanja o neuropatijama kao komplikaciji TBI. Američki neurolozi A. Asbury, M. Viktor, i R.D. Adams su obavili detaljna klinička i patološka ispitivanja na četiri bolesnika sa TBI različitog uzroka. Ovu distalnu simetričnu senzomotornu neuropatiju, sa predominantno distalnom aksonalnom degeneracijom nazvali su “uremična polineuropatija” [172,173]. Dyck i sar., su detaljnim ispitivanjem provodljivosti kroz zahvaćene nerve kao i proučavanjem mikrostrukture korišćenjem elektronskog mikroskopa, postavili temelje savremenog shvatanja uremične polineuropatije [174]. Bolton i Nielsen sa svojim saradnicima su tokom osme decenije prošlog veka u većem broju značajnih radova pokazali da je kod bolesnika sa uremijom provodljivost usporena i u perifernim nervima gde nije bilo kliničkih poremećaja funkcije, kao i postojanje korelacije između težine HBB i stepena usporenja nervne

spvodljivosti, uz poboljšanje svih neurofizioloških parametara nakon TB [175-179]. Uremična polineuropatija nastaje postepeno tokom više meseci ili godina. Obično u blažim stadijumima HBB nema izraženih kliničkih simptoma, mada se blage abnormalnosti perifernih nerava mogu naći prilikom elektrofizioloških ispitivanja uz tokom pregleda diskretne neurološke znake distalne simetrične neuropatije. Tek sa nastupanjem TBI javljaju se simptomi i znaci teže polineuropatije. Težina i brzina progresije uremične polineuropatije je ekstremno varijabilna, uz značajno veću zastupljenost muškaraca među obolelima. Prevalenca uremičke polineuropatije kod bolesnika na HD u velikoj meri zavisi od kriterijuma za dijagnozu, delova nervnih segmenata koji su ispitivani, broja ispitivanih perifernih nerava, elektrofizioloških kriterijuma, vremena kada je obavljeno ispitivanje, itd. Prevalenca kliničkih znakova uremične polineuropatije iznosi od 10-83%, dok je korišćenjem elektrofizioloških kriterijuma kao senzitivnijeg postupka za detekciju neuropatije učestalost značajno veća i kreće se od 57-100% [94,169,170,180-183]. Slična prevalenca polineuropatije je i kod dece sa TBI na regularnoj HD. Može se reći da praktično kod svih uremičnih bolesnika na HD postoje blage elektrofiziološke abnormalnosti tokom ispitivanja. Uremična polineuropatija, je dijagnostikovana kod 61% naših ispitanika. Pored toga što se još uvek raspravlja da li je primarno mesto oštećenja usled metaboličke ili toksične disfunkcije Švanovih ćelija i/ili aksona perifernih nerava, ne zna se ni sam patofiziološki mehanizam koji dovodi do uremičke polineuropatije. U opticaju su najmanje tri patogenetska mehanizma: a) delovanje toksičnih materija, b) hormonski disbalans i c) deficit određenih vitamina [166]. Hegstrom sa saradnicima je još početkom šezdesetih godina prošlog veka postavio hipotezu da je uremična neuropatija izazvana nakupljanjem određenih supstanci koje se slabo ili uopšte nedijaliziraju u krvi bolesnika sa TBI [184]. Nešto kasnije je utvrđeno da bolesnici na PD imaju manju učestalost uremične neuropatije i pored viših koncentracija ureje i kreatinina u krvi. Ovo je shvaćeno na taj način da se tokom PD bolje dijaliziraju toksini odgovorni za nastanak uremične polineuropatije u odnosu na celofanske filtere koji se koriste u dijalizatorima za vreme hemodijalize. Na osnovu ovoga je postavljena "teorija molekula srednje molekularne težine" 0,5-500kDa za koje se predpostavlja da su toksični za aksona, usporavaju aksonalni transport, i na taj način dovode do znakova uremične polineuropatije [97,98]. Iako je ova teorija veoma logična, za sada nije nađen specifičan neurotoksin, a takođe nije pokazano da postoji povezanost između koncentracija molekula srednje težine u krvi bolesnika sa uremijom i pojave

neuropatije [185]. Postoje i dokazi da se periferni nervi kod bolesnika sa TBI nalaze u stanju hronične depolarizacije usled inhibicije Na/K pumpe zbog hiperkalemije, što dovodi do smanjenja ekscitabilnosti nakon HD [186]. Sprovodljivost kroz motorne nerve je značajno redukovana kod bolesnika sa povećanim koncentracijama paratiroidnog hormona (PTH) koji dovodi do veće količine intracelularnog kalcijuma u tkivima, međutim nije pokazano da dolazi do poboljšanja u elektrofiziološkim parametrima kod uremičkih bolesnika kod kojih je urađena subtotalna paratiroidektomija [187]. Takođe je postavljena sumnja da deficijencija određenih vitamina rastvorljivih u vodi (na primer tiamin-B1, vitamin B6) može dovesti do neuropatije usled njihove povećane eliminacije tokom procesa dijalize, međutim nadoknada ovih vitamina nije dovela do promene u kliničkom toku uremične polineuropatije [188]. Treba istaći da među stručnjacima preovladava mišljenje da je uzrok uremične polineuropatije kompleksan, ali da su kao uzročnici ipak najvažniji neurotoksini srednje molekularne težine. Postoji veliki broj bolesnika sa TBI usled DM, koji su na regularnoj HD a kod kojih postoji izražena aksonalna, distalna senzomotorna polineuropatija. U našoj studiji 23 bolesnika (16,5%) je imalo ovu vrstu neuropatije. Kod ovih bolesnika je praktično nemoguće da se periferno oštećenje sa sigurnošću pripiše jednom ili drugom metaboličkom poremećaju, ali treba naglasiti da TB poboljšava simptome samo kod uremične, ali ne i dijabetične neuropatije [189]. Oštećenja pojedinih perifernih nerava odnosno mononeuropatije su česte kod bolesnika na HD, jer uremični toksini čine nerve osetljivijim na dejstvo kompresije ili ishemije. Najčešća mononeuropatija je zbog kompresivne lezije medijalnog nerva u kanalu ručja. Ukupno 16,7% svih bolesnika u našoj studiji je imalo sindrom karpalnog tunela (SKT), što je činilo 14,4% svih oštećenja perifernog nervnog sistema. U drugim kliničkim studijama prevalenca SKT kod bolesnika na dijalizi se kretala od 6 do 31% [190-193]. Švarc i saradnici su klinički ispitali 145 bolesnika na HD i našli učestalost SKT od 15%, što je veoma slično našem rezultatu. Takođe su našli da incidenca SKT raste sa dužinom trajanja HD [194]. Pokazano je da nakon 25 godina provedenih na HD svi bolesnici imaju SKT [195]. Glavni etiološki faktor za pojavu SKT je nakupljanje amiloidnih depozita koji su građeni od plazma belančevine β_2 -mikroglobulina koja se ne filtrira preko celulozne dijalizne membrane [195,196]. Kompresivna radikulopatija je nađena kod 7,5% svih bolesnika iz naše grupe, verovatno kao posledica veće osetljivosti lumbosakralnih korenova na vaskularno oštećenje kod bolesnika sa dijabetičnom nefropatijom kao uzrokom TBI. Iako se hematom iliopsoasnog mišića usled TBI koagulopatije navodi kao

mogući uzrok lumbosakralne pleksopatije, mi ovaj uzrok radikulopatije nismo našli kod naših bolesnika. Jasne kliničke znake ostalih kompresivnih moneuropatija (ulnarna, peronealni nerv, itd.) nismo našli kod naših ispitanika verovatno zbog toga što se one najčešće javljaju kod nepokretnih i kahektičnih bolesnika koji imaju znatno veći mortalitet od drugih subjekata na HD. Ishemičnu neuropatiju je imalo troje naših bolesnika. Ova vrsta neuropatije koja se naziva i ishemička monomelička neuropatija nastaje usled lokalnog AVF šanta koji dovodi do akutne ishemije ekstremiteta usled odvođenja arterijalne krvi od distalnih delova ruke na kojoj se nalazi fistula ("sindrom vaskularne krađe") [197]. Ovoj perifernoj neuropatiji posebno su sklone osobe ženskog pola kao i bolesnici sa DM. Zanimljivo je da je oštećenje slušnog živca usled neuropatije VIII kranijalnog nerva imalo čak 11 bolesnika (9%) koji su učestvovali u našem istraživanju. TBI može dovesti do oštećenja kohlearne ili vestibularne komponentne osmog kranijalnog nerva. Gubitak sluha je veoma čest kod bolesnika sa TBI i to češće u vidu senzoneruralnog poremećaja zbog oštećenja struktura unutrašnjeg uva, receptivnih ćelija u Kortijevom organu, ili usled lezije samog auditivnog nerva. Uzroci su kod većine bolesnika poznati: upotreba diuretika Henleove petlje, ototoksičnih antibiotika, hereditarne otonefropatije, uticaj buke, itd. Učestalost poremećaja sluha kod bolesnika sa TBI se kreće od 20-87%. Teža oštećenja sluha su nađena kod oko 16% svih bolesnika na HD. Veća učestalost auditivne neuropatije nego u našoj studiji je verovatno posledica korišćenja formalnih elektrofizioloških kriterijuma (audiometrija, timpanometrija, merenje praga konduktivne provodljivosti, itd.) [198]. Ovde treba napomenuti da još uvek ne postoje jasni dijagnostički kriterijumi za razlikovanje oštećenja sluha izazvanog gore pomenutim uzrocima i auditivne neuropatije kao posledice same uremije. Kod naših ispitanika sa uremičnom neuropatijom elektrofiziološki parametri su pokazali usporenje senzitivnih i motornih brzina sprovođenja kroz medijalni nerv na gornjim i kroz tibijalni nerv na donjim ekstremitetima, dok je prosečna minimalna distalna latenca (F talas) od $39,4 \pm 5,9$ msec bila značajno produžena u odnosu na referentnu opštu populaciju. Uopšteno govoreći rezultati elektrofizioloških ispitivanja kod bolesnika sa TBI su u skladu sa kliničkim simptomima i znacima neuropatije. Donji ekstremiteti su više pogođeni od gornjih. Rezultati kod naših bolesnika ukazuju na usporenje brzine sprovođenja kroz ispitivane nerve, kao i produženje distalne latence nerava donjih ekstremiteta merene putem F talasa. Dobijene brzine idu u prilog primarne aksonalne degeneracije perifernih nerava, što je u skladu sa stavom da uremičnu polineuropatiju

karakteriše multipla neuropatija usled aksonalne degeneracije senzornih i motornih nerava koja počinje od najdužih nerava donjih ekstremiteta najpodložnijih uticaju uremičkih toksina sa posledičnom sekundarnom demijelinizacijom [174,199,200]. Dobijene redukcije brzina kroz periferne nerve su uglavnom do 70% za gornje i 60% za donje ekstremitete u odnosu na granične vrednosti brzina sprovodljivosti kod zdravih osoba [199]. U praksi se u elektrodijagnostici oštećenja perifernog nervnog sistema kod bolesnika na HD najviše koriste brzine sprovodljivosti kroz motorne nerve zbog relativno jednostavne tehnike izvođenja i dobre reproduktabilnosti [201,202]. Ipak treba imati na umu da kod nekih bolesnika sa TBI, pored toga što nije moguće dobiti adekvatne elektrofiziološke nalaze, motorne brzine sprovođenja mogu značajno da variraju [203]. Usporenje brzina sprovodljivosti kroz tibialni (suralni) nerv je senzitivniji indikator subkliničke rane faze uremične polineuropatije [204]. Nakon uspešne TB dolazi do brzog ali obično blagog poboljšanja u brzinama nervne sprovodljivosti, što se može objasniti remijelinizacijom ali ne i regeneracijom aksona. Bolton je predložio da se kao najsenzitivniji indikator uspešnosti TB koristi motorna brzina sprovođenja kroz peronealni nerv [176]. Postoje neslaganja među stručnjacima da li su proksimalni delovi perifernih nerava više zahvaćeni od distalnih. Ovo je posledica toga što se kod uremije radi o difuznom metaboličkom procesu koji ne mora da se detektuje ispitivanjima kratkih segmenata motornih i senzitivnih perifernih nerava koji se rutinski koriste u praksi. Ukoliko se radi o veoma blagim oblicima oštećenja, čini se da su proksimalni segmenti (koji se ispituju putem F-talasa ili H-refleksa) dominantno zahvaćeni. Distalne latence F-talasa su bile značajno produžene kod naše grupe ispitanika sa uremičnom polineuropatijom što je pokazano i u drugim elektrofiziološkim studijama [204-206]. Hojs-Fabijan i Laaksonen su pokazali da je latenca F-talasa najsenzitivniji neurofiziološki parametar za detekciju uremične polineuropatije kao i za procenu adekvatnosti HD [169,183]. Poznato je da osobe starije životne dobi imaju opadanje motornih i senzitivnih brzina sprovođenja za približno 10m/sec nakon šeste decenije života, ali kod naših ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u rezultatima elektrofizioloških ispitivanja u odnosu na uzrast ispod i iznad 60. god. života [207]. Brzine sprovođenja su bile značajno sporije kod bolesnika koji su bili duže od 3 godine na HD. Bazzi i sar., su našli izraženije elektrofiziološke poremećaje na ulnarnom i suralnom nervu kod starijih bolesnika na HD u poređenju sa mlađima, i to najviše kod onih koji su proveli duže vremena na HD [208]. Takođe i studije Caccia i Okude su pokazale sporije brzine

spvođenja kod bolesnika koji su duže vremena proveli na HD [209,210]. Leone i sar., su našli da su brzine spvođenja kroz ularne i peronealne motorne nerve značajno sporije kod bolesnika nakon 3 godine provedenih na HD, što je slično i našem rezultatu [211]. U kliničkoj studiji Ogure i sar., bolesnici su podeljeni na grupe u zavisnosti od vremena od kada su na regularnoj HD. Oni koji su duže vremena proveli na HD su imali veće usporenje senzitivnih i motornih brzina spvođenja na gornjim ekstremitetima, ali nije bilo promena u brzinama na ispitivanim perifernim nervima (tibijalni i suralni) donjih ekstremiteta. Ovo su objasnili efektom kompresivne neuropatije medianusa usled SKT. Zaključili su da efekat kompresivne mononeuropatije u predelu ručja ograničava merenje brzina spvodljivosti na gornjim ekstremitetima u cilju ispitivanja težine uremične neuropatije [212]. U našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u distalnim latencama F-talasa u odnosu na uzrast, kao i vreme provedeno na HD. Minimalna latenca F-talasa ima mnogo manji stepen fluktuacije izmerenih vrednosti od elektrofizioloških ispitivanja brzine spvodljivosti kroz motorne i senzitivne nerve zbog čega je veoma korisna u utvrđivanju intenziteta uremične polineuropatije. U navedenoj studiji Ogure i sar., nisu nađene razlike u distalnim latencama F-talasa u odnosu na vreme provedeno na HD, što je slično našem rezultatu dobijenom u našem ispitivanju [212]. Kod naših ispitanika u 19% slučajeva su otkriveni poremećaji autonomnog nervnog sistema i to uglavnom u vidu intradijalizne hipotenzije, poremećaja znojenja (hiperhidroza), i gastrointestinalnih tegoba. Poremećaji seksualne funkcije su posebno obrađeni zbog malog broja ispitanika koji su dali odgovore na postavljena pitanja. U ranijim ispitivanjima je pokazano da autonomna neuropatija može imati ulogu u pojavi intradijalizne ili ortostatske hipotenzije, i gastrointestinalnih smetnji (inkontinencija, dijareja, konstipacija) [213, 214]. Ortostatsku hipotenziju je navelo 16% naših ispitanika. Ortostatska hipotenzija nije tako česta, ali je nađeno da oko 36% bolesnika sa TBI na HD imaju povremeno simptome i znake posturalne sinkope. Iako su ranije studije pokazale da postoji korelacija između poremećaja perifernog nervnog sistema i autonomne disfunkcije kod uremičnih bolesnika, u novijim istraživanjima ova povezanost nije mogla biti potvrđena [215-217]. U brojnim studijama koje su uz pomoć provokacionih testova ispitivale pojavu autonomnog oštećenja koji dovodi do abnormalnosti kardiovaskularnog sistema, nađena je jasna povezanost ova dva poremećaja [218-221]. Disfunkcija parasimpatičkog sistema se javlja sa većom učestalošću od poremećaja simpatičkog autonomnog sistema, koji je pak češći poremećaj kod uremičnih bolesnika sa DM.

Patofiziološki mehanizam koji dovodi do uremične autonomne neuropatije nije poznat, ali znaci i simptomi autonomne neuropatije se popravljaju sa započinjanjem HD, a redukuju u najvećoj meri nakon uspešne TB [164]. U našem istraživanju preko $\frac{3}{4}$ ispitanika nije želelo da odgovori na pitanja o seksualnim funkcijama, što je najverovatnije posledica socioloških faktora karakterističnih za određena društva. Ovo u velikoj meri utiče i na tumačenje odgovora naših ispitanika, posebno muškaraca, na postavljena pitanja. Od 30 bolesnika (21 muškarac i 9 žena) koji su dali odgovore 41,7% je navelo da ima izraženu seksualnu disfunkciju. Redukovani libido i impotencija su bili osnovni razlog seksualne disfunkcije kod 45,8% ispitanika. Poremećaji seksualne funkcije su veoma česti kod osoba sa TBI, a pokazano je da ni HD ni TB ne dovode do značajnog poboljšanja [222]. Prevalenca erektilne disfunkcije kod muškaraca na HD se u literaturi kreće u rasponu od 41-93%, ali su ovi podaci, zbog malog broja subjekata i korišćene metodologije, nedovoljno informativni [223-230]. Iako je na osnovu KDQL-36 upitnika prosečan skor za seksualnu disfunkciju kod naših bolesnika bio jako nizak (63 poena), zbog malog broja ispitanika respondera nije moguće izvesti validne zaključke. Jedan od glavnih razloga seksualne disfunkcije kod bolesnika sa uremijom je autonomna neuropatija. U studiji Wanga i sar., od 36 ispitanika sa TBI 42% je bilo impotentno [231]. Poznato je da su razvoju autonomne neuropatije (posebno oštećenje malih nemijeliniziranih vlakana), naročito skloni bolesnici sa DM, što utiče na veliku učestalost erektilne disfunkcije kod muškaraca sa TBI usled dijabetične nefropatije [164]. Pojedini istraživači su našli da korišćenje eritropoetina smanjuje seksualnu disfunkciju kod bolesnika na HD [232]. Ovu tvrdnju kao i negativnu korelaciju između korišćenja određenih medikamenata (na primer beta-blokeri, antidepresivi) nismo mogli dalje ispitati zbog malog broja muškaraca sa erektilnom disfunkcijom koji su koristili ove medikamente u našoj studiji. Četiri bolesnika (3,2%) u našem istraživanju je imalo izraženu proksimalnu miopatiju. Uremična miopatija se obično javlja kada eJGF bude ispod 25ml/min (G4 stadijum TBI) i napreduje sa daljim razvojem bubrežne insuficijencije. Kod TBI miopatija može biti posledica uremije ili komplikacija terapije, a prevalenca kod bolesnika na HD se procenjuje na oko 14-50% [163, 179]. Obično je zahvaćena proksimalna muskulatura i to izraženije mišići karličnog nego oni ramenog pojasa [233]. Iako se kod oko 20% bolesnika na HD javlja porast kreatininfosfokinaze (CPK), kod bolesnika sa uremičnom miopatijom su nalazi elektromiografije i nivoi CPK uglavnom u referentnim granicama pa se dijagnoza postavlja prvenstveno kliničkim

pregledom [234]. Patohistologija je nespecifična i pokazuje uglavnom atrofiju mišićnih vlakana tip II [235]. Tačan uzrok uremične miopatije nije poznat. Kao mogući etiološki činioci se navode: sekundarni hiperparatiroidizam, nedostatak karnitina, nakupljanje metala kao što su aluminijum ili gvožđe, amiloidoza usled β -2 mikroglobulinemije, deficit vitamina D, i sistemska fibroza zbog dijalize [163]. Relativno velika učestalost miopatije kod HBB usled DM navode na zaključak o velikom značaju insulinske rezistencije za pojavu hroničnog oštećenja velikih mišića kod osoba sa TBI [236,237]. Važno je da uremična miopatija razlikuje od miopatije izazvane korišćenjem steroida u tretmanu imunoloških nefropatija, kao i od proksimalne slabosti zbog poremećaja u ravnoteži vode i elektrolita [238,239]. TB značajno smanjuje simptome ali ne dovodi do potpune rezolucije uremične miopatije [236]. Oštećenja neuromuskularne spojnice su veoma retka kod bolesnika na HD, i ako se jave obično su posledica korišćenja određenih antibiotika (aminoglikozidi) ili usled hipermagnezijemije.

U našem ispitivanju 75% ispitanika je imalo izražen poremećaj spavanja, što ih čini trećom neurološkom komplikacijom po učestalosti kod bolesnika sa TBI na hroničnoj HD. Na osnovu intervjua najčešći poremećaji spavanja su bili insomnija, fragmentarno spavanje, rano buđenje, kao i dnevna pospanost. Najveći broj bolesnika sa poremećajem spavanja (39%) je imalo tri ili više različitih problema sa spavanjem. Poremećaji spavanja i povećana dnevna pospanost su uobičajene tegobe kod bolesnika na HD, ali često ih je veoma teško formalno klasifikovati [240-243]. Poremećaji spavanja kod bolesnika na HD utiču negativno na obavljanje dnevnih aktivnosti, povećavaju učestalost nezgoda, smanjuju osećaj dobrog raspoloženja, dovode do značajnog porasta učestalosti kardiovaskularnih oboljenja i većeg mortaliteta [240,244]. Prevalenca poremećaja spavanja i dnevne pospanosti kod bolesnika na HD iznosi od 40-80% [241,243,245,246]. U studiji Ilieskua i sar., prevalenca od 71% je bila slična kao i u našem istraživanju [247]. Insomnija se formalno definiše kao subjektivni osećaj kratkotrajnog, nedovoljno zadovoljavajućeg spavanja uprkos očuvanoj sposobnosti i adekvatnim uslovima za spavanje [248]. Međutim definisanje insomnije je složeno iz više razloga. Prvo, insomnija se može javiti kao simptom, poremećaj spavanja ili oba zajedno. Drugo, insomnija može početi kao simptom nekog drugog oboljenja a potom postati poremećaj koji se nastavlja i pored uspešnog tretiranja osnovnog uzroka. Treće, insomnija predstavlja heterogeni poremećaj koji obuhvata različite tipove, dužinu trajanja, kao i uzroke koji dovode do

nesanice. Na osnovu vremenskog trajanja insomnija može biti akutna, kratkotrajna ili hronična [249]. Tipovi insomnije mogu biti: otežano uspavljanje, rano jutarnje buđenje, nedovoljno vreme spavanja, itd. Insomnija može biti primarni ili sekundarni poremećaj koji nastaje kao posledica komorbidnih stanja. Da bi se dijagnostikovala potrebno je da postoje i problemi tokom dana kao posledica lošeg spavanja, kao što su na primer iritabilnost, zamor, nedovoljna koncentracija itd...Populacione studije su pokazale da prevalenca simptoma insomnije iznosi oko 30% (4-48%), dok formalne dijagnostičke kriterijume za insomniju ispunjava 6-10% odraslih u opštoj populaciji [250]. Insomnija je češća kod žena, starijih osoba i radnika koji rade noćne smene. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti oko 20% pacijenata navodi izražene simptome insomnije [251]. Insomnija je veoma česta kod bolesnika sa TBI bez obzira na modalitet dijalizne terapije [252]. Prevalenca insomnije kod bolesnika na HD se kreće od 50-73% u zavisnosti od korišćene metodologije, i znatno je veća od učestalosti u odnosu na uzrast prilagođene ispitanike u opštoj populaciji koja iznosi 12% [246,253-256]. Na osnovu formalnih kriterijuma, baziranih na skoru ≥ 6 AIS, insomniju je imalo oko 60% bolesnika u našoj studiji. Ovo je veoma slično rezultatu u multicentričnoj italijanskoj studiji gde je prevalenca insomnije iznosila 55%. Kao faktori rizika za insomniju su bili trajanje dijalize duže od godinu dana, povišen nivo PTH i dijaliza u jutarnjim časovima [257]. Treba istaći da su simptomi insomnije bili kod naših bolesnika u proseku umerenog intenziteta (\bar{x} 7,6 poena; mediana 7 poena). Takođe je kod naših ispitanika korišćenje sedativa i hipnotika bilo veoma zastupljeno (41% sedativi, 11% hipnotici), što ide u prilog značaju poremećaja spavanja kod bolesnika sa HD. U drugim studijama je pokazan slična zastupljenost korišćenja hipnotika od 9-31% [253, 258,259]. Uzroci insomnije kod bolesnika na HD su mnogobrojni: a) SNN; b) apneja u spavanju; c) metabolički faktori kao što su anemija, hiperkalcemija, pruritus, d) grčevi u nogama; e) hronični bolni sindrom; f) psihijatarski poremećaji; g) određeni lekovi i psihostimulansi; h) loša higijena spavanja, i mnogi drugi [244,260]. Iako su poremećaji spavanja kao što je nesanica kod osoba sa TBI dugo bili zapostavljena tema, njihov značaj je veoma veliki jer je pokazano da je pojava insomnije povezana sa kraćim preživljavanjem kod bolesnika na dijalizi [261,262]. Ekcesivna dnevna pospanost je ozbiljan problem kod bolesnika na HD. U našoj studiji 22% bolesnika na HD je imalo izraženu dnevnu pospanost bazirano na ESS. ESS se veoma često koristi u kliničkim i istraživačkim studijama kao prigodna i cenom-prihvatljiva zamena objektivnog testa merenja multiple latence spavanja (MSLT) radi

procene subjektivne dnevne pospanosti [263]. Skorovi ≥ 11 (koje smo i mi koristili) su nađeni kod poremećaja spavanja sa izraženom somnolencijom u toku dana. Kod normalnih kontrola posećan skor na ESS je iznosio $5,9 \pm 2,2$, a kod bolesnika sa izraženom OSA $16 \pm 4,4$ [55]. U studiji Parkera i sar. 30% od 46 ispitanika je imalo skor na ESS ≥ 11 , dok je srednja vrednost skora iznosila $7,4 \pm 4,6$ što je skoro identično našem rezultatu (\bar{x} $7,03 \pm 5,2$) uz medijanu 6 što je nešto niže nego u našem uzorku gde je iznosila 7 [264]. U studiji Hanly i sar., na 24 bolesnika srednja vrednost ESS je iznosila $8,3 \pm 4,1$, a 46% bolesnika je imalo skor > 8 [265]. Od značaja je da rezultati MSLT kao objektivnog kriterijuma, i zlatnog standarda za postojanje dnevne pospanosti, i ESS skora kao subjektivnog testa nisu bili povezani. Sklonost ka spavanju tokom dana se u realnom životu u velikoj meri razlikuje od fiziološke dnevne pospanosti, a bolesnici na HD često nemaju uvid u postojanje fiziološke pospanosti. Zaključeno je da ESS, iako neosporno ima svoje mesto u detekciji ekcesivne dnevne pospanosti, i posebno evaluaciji terapijskih pokušaja lečenja, ne bi trebalo da se koristiti kao zamena za objektivno merenje kao što je MSLT [264]. Postoje mnogobrojni uzroci povećane dnevne pospanosti kod bolesnika na HD: a) korišćenje medikamenata sa sedativnim efektom (psihotropni lekovi, antihistaminici...); b) postojanje OSA; c) metabolički efekti uremičnih toksina na centar za kontrolu spavanja; d) periodični pokreti nogu u spavanju, e) sam postupak dijalize sa svojim efektima na neurotransimtere i nivo melatonina, itd. Veoma je često observiran loš subjektivni kvalitet spavanja kod bolesnika sa TBI, što doprinosi lošijoj prognozi, kognitivnim oštećenjima, i lošijem kvalitetu života kod osoba na regularnoj hroničnoj HD. U našoj studiji loš subjektivni kvalitet spavanja (PSQI ≥ 5 poena) je imalo 77% ispitanika, što je veoma slično rezultatu Tela i sar., gde je 78% osoba na HD imalo PQSI ≥ 5 . U ovoj studiji na 150 bolesnika je loš kvalitet spavanja bio značajno povezan sa starijim uzrastom i vremenom provedenim na HD, tako da su osobe koje su bile duže od 3 godine na dijalizi u 55% slučajeva imale prosečne vrednosti PSQI 14,5 poena [266]. U drugim studijama je takođe nađena pozitivna korelacija između dužeg boravka na HD (više od 5 god.) i lošijeg kvaliteta spavanja [245,267,268]. Značaj kvaliteta spavanja kod bolesnika sa TBI se može sagledati iz studije Eldera i sar., gde je 11351 pacijent koji je bio na programu hronične regularne HD ispitivan o kvalitetu spavanja. Skoro polovina ispitanika je imalo loš kvalitet spavanja, a on je bio povezan za povećanim rizikom mortaliteta [262]. Pored ovih subjektivnih tegoba koje se odnose na slabije spavanje kod osoba na HD, postoje i objektivni pokazatelji o manjoj dužini uz istovremeno izraženu

fragmentarost spavanja kod uremičnih bolesnika. Polisomnografske studije su pokazale da je ukupno vreme noćnog spavanja kod bolesnika sa TBI oko 4,4-6h, a da postoji velika učestalost kratkotrajnog buđenja koja iznosi i do 30 puta u toku jednog časa. Zbog ovoga je ukupna efikasnost spavanja značajno smanjena i iznosi od 66-85% u odnosu na kontrolnu grupu [264,265,269].

Osobe sa HBB imaju povećan rizik od kognitivnog oštećenja u odnosu na osobe koje nemaju oboljenje bubrega, kako u studijama preseka tako i u longitudinalnim epidemiološkim studijama [270]. HBB je nezavisan faktor rizika za kognitivno oštećenje sa negativnom korelacijom između eJGF i prevalence kognitivnog poremećaja. U velikoj Američkoj studiji koja je obuhvatila 24,512 osoba, od kojih je kod 23,469 ispitana kognitivna funkcija, utvrđeno je da za svakih 10ml/min/1.73m² redukcije eJGF raste prevalenca kognitivnog oštećenja za 11%. Nađena je nonlinearna povezanost između prevalence kognitivnog oštećenja kod osoba sa HBB (eJGF<50ml/min/1.73²) u odnosu na osobe sa normalnom funkcijom bubrega. Rezultati su ukazali da je bubrežna insuficijencija, pored drugih modifikabilnih kardiovaskularnih faktora rizika, važan marker kognitivnog oštećenja u opštoj populaciji [271]. Kognitivno oštećenje je posebno važan problem kod bolesnika sa uremijom na regularnoj hroničnoj HD jer je pokazano da su u ovoj populaciji kognitivno oštećenje i demencija povezani sa povećanim mortalitetom, redukovanim QoL, češćim epizodama bolničkog lečenja, lošom komplijansom, i donošenjem neodgovarajućih odluka. U longitudinalnoj prospektivnoj studiji koja je sedam godina pratila 145 bolesnika na HD (98 je imalo kognitivno oštećenje pri započinjaju praćenja), nađeno je da kognitivno oštećenje predstavlja nezavisan prediktor mortaliteta (odnos rizika "hazard ratio" za smrtni ishod je bio 2.53; 95%CI 1.03-6.22) čak i nakon prilagođavanja za demografske, medicinske, i psihološke faktore [272]. U našoj studiji kognitivno oštećenje je imalo 47% bolesnika na osnovu vrednosti <24 na MMT, kao i 79% ispitanika na osnovu skora <26 poena na MoCA testu. Prevalenca kognitivnih poremećaja kod bolesnika na HD u velikoj meri zavisi od metodologije koja je korišćena, odnosno od vrste neuropsihološke evaluacije (opšti skrining globalnog mentalnog funkcionisanja u odnosu na detaljno ispitivanje pojedinačnih kognitivnih domena) i dizajna epidemiološkog ispitivanja (studije preseka u odnosu na prospektivne longitudinalne studije). Većina ranijih istraživanja koja su se bavile evaluacijom kognitivnog poremećaja kod bolesnika na HD su bile studije preseka

i koristile su MMT sa skorom <24 kao graničnom vrednošću za kognitivno oštećenje. U ovim studijama prevalenca kognitivnog oštećenja se kretala od 40-60%, što je slično i vrednostima koje smo mi dobili u našem ispitivanju [101,273,274]. U studiji Sarnaka i sar., 22% od ispitanih 350 bolesnika na hroničnoj HD je imalo skor na MMT manji od 24 poena [275]. Pokazano je da bolesnici na HD imaju veoma često kognitivno oštećenje i pored takozvanih "normalnih" rezultata postignutih na MMT. U manjoj pilot studiji koja je obuhvatila 25 bolesnika na dijalizi pokazano je da ispitanici i pored skora na $MMT \geq 24$, imaju subtilne znake kognitivnog oštećenja. Autori su zaključili da je kod bolesnika na HD neophodno da se uzme u obzir postojanje blagog ili suptilnog kognitivnog poremećaja, i pored skora na MMT u granicama normale, zato što su u ovoj populaciji dominiraju poremećaji predominantno egzekutivnih i subkortikalnih mentalnih sistema verovatno usled vaskularnih oštećenja duboke bele mase mozga [276]. U našoj studiji kao metodu za ispitivanje kognitivnog poremećaja koristili smo MoCA test zbog veće senzitivnosti za blago do umereno kognitivno oštećenje, kao i bolju detekciju egzekutivne disfunkcije u odnosu na MMT. Ovo poslednje je od velikog značaja s obzirom na veliku učestalost egzekutivnih disfunkcija kod bolesnika sa HBB. Kliničke studije pokazuju da je za dobre rezultate na MoCA testu veoma važna očuvanost egzekutivnih sistema posebno kod populacije hroničnih bolesnika sa oštećenjima subkortikalnih frontalnih struktura [277]. Sugerisana je vrednost od 26 poena na MoCA testu kao granična sa detekciju blagog kognitivnog poremećaja [52]. Nedavno publikovana studija nemačkih autora je pokazala da je MoCA test senzitivian skrining instrument za detekciju kognitivnog oštećenja kod bolesnika na hroničnoj HD. Međutim oni su predložili granični skor od ≤ 24 poena kao marker kognitivnog oštećenja zbog dobre senzitivnosti (77%) i specifičnosti (79%) MoCA skora u njihovoj studiji [278]. Granični skorovi za detekciju kognitivnog oštećenja baziranog na rezultatima MoCA testa u velikoj meri zavisi od populacije koja se ispituje. Ukupno gledano senzitivnost MoCA testa iznosi 90% za detekciju blagog kognitivnog oštećenja i 100% za otkrivanje demencije, nasuprot uvrđenoj senzitivnosti MMT od samo 18% i 87% za blag i izražen kognitivni poremećaj retrospektivno [279,280]. Prevalenca kognitivnog oštećenja kod bolesnika na HD, koja se definiše kao novi deficit u dva ili više područja mentalnog funkcionisanja, se procenjuje da iznosi od 30-87% [101,274,281,282]. Rezultat našeg ispitivanja gde je više od tri-četvrtine testiranih osoba imalo skor manji od 26 na MoCA testu, potvrđuje visoku učestalost kognitivnog oštećenja u ovoj populaciji. U studiji Mureja i sar., od inicijalnog

uzorka koje je sačinjavalo 374 bolesnika sa TBI, kognitivnom testiranju putem baterije neuropsiholoških testova je podvrgnuto njih 338. Svi ispitanici su bili stariji od 55god. života i najmanje dva meseca na programu regularne HD. Kao ozbiljno kognitivno oštećenje se smatrao rezultat koji je pokazivao oštećenje u barem jednom primenjenom testu od dva ili više kognitivna domena (pamćenje, egzekutivne, ili jezičke funkcije). U ovom istraživanju je takođe pokazana visoka učestalost kognitivnog poremećaja kod bolesnika na HD. Od ukupnog broja 13,9% je imalo blag, 36,1% umeren, a čak 37,3% izražen kognitivni poremećaj. Samo 12,7% ispitanika je imalo normalnu kogniciju. Važno je istaći da je pre ovog testiranja samo 2,9% bolesnika imalo notifikovano kognitivno oštećenje [281]. U studiji grupe sa Univerziteta u Ahemu, gde je od ukupno 48 kod 43 bolesnika korišćen MoCA test, uz bateriju drugih neuropsiholoških testova, za detekciju kognitivnog oštećenja, rezultati su bili slični kao i u našem radu. Kognitivna disfunkcija je nađena kod 70%, od toga kod 24% je kognitivni deficit bio umeren, a kod 46% je otkriveno izraženo kognitivno oštećenje ($> 2SD$ ispod norme za neuropsihološki test). U ovoj studiji prosečan skor na MoCA testu je bio značajno viši nego kod naših ispitanika (24 vs 21 poen). Ovo je verovatno zbog toga što su u istraživanju autora sa Univerziteta u Mančesteru bili isključeni bolesnici koji su imali neurološka ili psihijatarska oboljenja, kao i zbog skoro duplo kraćeg perioda provedenog na regularnoj HD u odnosu na naše ispitanike (36 vs 65 meseci) [278]. Ispitivanje kognitivnih funkcija uključuje procenu brojnih kognitivnih područja, kao što su pamćenje, pažnja, jezičke i egzekutivne funkcije. Kod naših bolesnika su na osnovu MoCA testiranja nađena značajna kognitivna oštećenja u svim ovim domenima. U pojedinačnim kognitivnim kategorijama je 60% i više bolesnika na HD pokazivalo znakove oštećenja koje je kod mnogih bilo izraženog stepena. Uočen profil oštećenja kognitivnih domena kao što su deficit pažnje, procesuiranje informacija, fluentnost, kratkotrajno verbalno i neverbalno pamćenje ukazuju na značaj vaskularnih faktora kao moguće etiologije. Poznato je su cerebrovaskularne bolesti značajan faktor rizika za razvoj kognitivnog oštećenja u opštoj populaciji [283]. U velikoj populacionoj studiji je pokazano da su lezije periventrikularne duboke bele mase, moždani infarkti i generalizovana atrofija mozga značajno povezani sa stepenom kognitivnog propadanja. Strukturalne promene nađene na magnetnoj rezonanci, a za koje se smatra da su posledica bolesti malih krvnih sudova, su specifično povezane sa oštećenjem brzine procesuiranja informacija i egzekutivnom disfunkcijom [284]. Zbog velike prevalence vaskularnih faktora rizika, kao i visoke učestalosti

cerebrovaskularnih bolesti i subkliničkih, posebno subkortikalnih, oštećenja, smatra se da je kognitivno oštećenje kod bolesnika na dijalizi verovatno uzrokovano oboljenjima krvnih sudova mozga, a da je uloga neurodegenerativnih bolesti (na primer demencije Alzheimerovog tipa) mnogo manja [124,130,285,286]. Posebno je značajno oštećenje kognitivnih radnji koje su neophodne za planiranje i izvršenje sekvencijalnih problema, kao i za rasuđivanje, a koje se nazivaju egzekutivne funkcije. U našoj studiji preko ¾ ispitanika je imalo poremećaj egzekutivnih funkcija. Većina bolesnika je imala izraženo oštećenje u multiplim domenima egzekutivnih procesa. Slično oštećenje egzekutivnih funkcija je nađeno u našoj studiji koja se bavila uticajem habitualne konzumacije kofeina na mentalne funkcije kod bolesnika na HD [287]. Od značaja je da više od 80% učesnika u našem ispitivanju nije moglo da kompletira alternacioni test u okviru MoCA testa, koji je adaptiran iz B dela „trailmaking“ testa. Ovo svedoči o izraženom oštećenju egzekutivne funkcije kod bolesnika na HD, a što je potvrđeno i u drugim studijama [275,282]. Ovo je od velikog značaja jer zbog egzekutivne disfunkcije, koja remeti planiranje i izvršavanje planiranih radnji, mnogi uremični bolesnici nisu sposobni da prate i izvršavaju složene postupke uzimanja i menjanja raznih medikamenata kao i dijetalnih režima koji su uobičajeni kod pacijenata na programu regularne HD. U longitudinalnim studijama je pokazano da je egzekutivna disfunkcija značajno povezana sa ukupnim mortalitetom čak i nakon prilagođavanja uzroka za vaskularna oboljenja. Nije nađena povezanost MMT, koji se najčešće koristi u skriningu kognitivne funkcije, i mortaliteta kod bolesnika na HD [288]. Kod bolesnika na HD postoje faktori vezani sa samim procesom dijalize koji mogu dovesti ili ubrzati progresiju kognitivnog oštećenja [289]. Indeks atrofije frontalnih delova mozga je značajno povezan za brojem lakunarnih infarkta i hipotenzivnim epizodama za vreme dijalize [290]. Takođe je primenom ultrazvučnog doppler signala pokazano prisustvo mikroembolusa u veni subklaviji za vreme same dijalize [291]. Za razliku od pojave sindroma dijaliznog disekvilibrjuma sa kliničkom slikom encefalopatije koji je unapređenjem tehnike dijalize sada od istorijskog značaja posebno je važna pojava subkliničkog edema mozga za vreme hemodijalizne procedure [292-294]. Kod naših ispitanika varijable povezane sa povećanim rizikom od kognitivnog oštećenja (MoCA<26) u univarijantnom modelu su bile: uzrast, vestibularni poremećaji, poremećaj spavanja (nesanica), i depresija. Varijable povezane sa smanjenim rizikom od kognitivnog oštećenja kod bolesnika na HD su u našoj studiji bili: viši nivo edukacije, manji stepen zamora, i bolji opšti EQ-5D indeks QoL. Na osnovu modela sedam

najvažnijih prediktora za kognitivno oštećenje (skor MoCA<26) koji je baziran na rezultatima univarijantne analize, najvažniji faktor rizika u modelu multivarijantne logističke regresije su bile godine života (OR 1.08; 95%CI 1.01-1.15) i niži stepen obrazovanja (OR 0.40; 95%CI 0.18-0.89). Posebno je važna uloga edukacije jer se sa svakim dodatnim stepenom obrazovanja rizik smanjivao za 60%. Brojne kliničke i eksperimentalne studije su ukazale na pozitivnu povezanost između nivoa obrazovanja i većeg volumena mozga, boljih mentalnih sposobnosti, sporijeg nastanka kognitivnog oštećenja, i razvoja demencije [295-298]. Međutim postoje studije koje negiraju direktan efekat edukacije na stepen kognitivnog propadanja [299,300]. Ipak u velikoj meta-analizi, koja je analizirala 133 validnih kvantitativnih kliničkih studija sa ukupno 437,477 subjekata, nađena je snažna i konzistentna povezanost između manjeg stepena obrazovanja i većeg rizika od nastanka demencije. Zbirni OR za studije koje su analizirale prevalencu je iznosio 2.61 (95% CI 2.21-3.07), a OR za one koje su se bavile incidencom je bio 1.88 (95% CI 1.51-2.34). Ova meta analiza je ponudila robustan dokaz o tome da viši nivo edukacije dovodi da smanjenog rizika od pojave neurodegenerativne, vaskularne i nespecifične demencije [301]. Ovo je u skladu sa teorijom kognitivne rezerve koja se sastoji u tome da osobe sa većim nivoom obrazovanja, odnosno godinama školovanja, imaju veći "prag" za nastajanje kognitivnog oštećenja (odnosno mogućnost boljeg tolerisanja i adaptacije na moždano oštećenje) zbog inicijalnog maskiranja kliničkih manifestacija demencije, ali kada se klinički simptomi kognitivne disfunkcije jave napreduju znatno brže nego kod ostalih osoba. Takođe je pokazano da nivo obrazovanja ima pozitivan efekat na kognitivan status kod obolelih od cerebrovaskularnih bolesti, posebno onih sa subkortikalnim frontalnim lezijama bele mase koje se česte kod bolesnika na HD [302,303]. Pored toga protektivni efekat obrazovanja na smanjenje rizika od kognitivnog oštećenja postoji i kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću koji imaju visok stepen egzekutivne disfunkcije usled oštećenja frontalnih subkortikalnih struktura slično kao i bolesnici na HD [304]. Međutim u razmatranju opservirane visoke povezanosti stepena obrazovanja i kognitivnog oštećenja kod naših bolesnika na HD treba uzeti u obzir nekoliko činjenica. Prvo, MoCA test i pored korekcije za nizak stepen obrazovanja ima dosta nisku senzitivnost (40%) uz visoku specifičnost (100%) za detekciju kognitivnog oštećenja kod osoba sa vaskularnom demencijom, zbog čega pojedini autori preporučuju vrednost od 22-23 poena kao "cut-off", za detekciju demencije uz adaptaciju na osnovu postignutog nivoa edukacije [305]. Drugo, moguće je

da osobe sa tercijskim nivoom obrazovanja imaju bolje zdravstvene navike, bolju komplijansu, a samim tim i bolje preživljavanje, mada u nekim studijama nije nađen jasan uticaj obrazovanja na zdravstvene navike bolesnika [306]. Treće, moguće je da postoji protektivan efekat obrazovanja u domenu vizuospacijalnih funkcija, koje su posebno pogođenje kod bolesnika sa HD, jer je pokazano da je visok nivo edukacije povezan sa većom zapreminom sive mase prefrontalnog korteksa što utiče na veću brzinu procesuiranja informacija [307]. Četvrto, postignut nivo obrazovanja nije samo odraz inteligencije već predstavlja kompleksni odraz mnogih naslednih faktora, i stečenih navika [308]. Pokazano je da u prvoj godini nakon započinjanja HD postoji povezanost između lošeg spavanja, depresivne polarizacije afekta, i kognitivnih funkcija [309,310]. Naši rezultati su u univarijantnom regresionom modelu takođe pokazali negativan uticaj depresije, zamora, i nesаницe na kognitivno funkcionisanje osoba na HD. Nedavno je pokazano da osobe sa insomnijom, a bez drugih značajnih komorbidnih stanja, imaju teškoće u kognitivnom funkcionisanju, posebno domena kao što su epizodična radna memorija, i brzo menjanje fokusa pažnje [311,312]. Značajno je da uticaj insomnije na dnevno funkcionisanje nije usled izražene dnevne pospanosti zbog deprivacije spavanja, već je posledica disfunkcije moždanih struktura koje regulišu inhibitorne procese tokom kognitivnih radnji. Ovi inhibitorni procesi u najvećoj meri zavise od integriteta struktura prefrontalnog korteksa, što je pokazano u funkcionalnim neurodijagnostičkim studijama [313,314]. Kod bolesnika na dijalizi oštećenje egzekutivnih funkcija ukazuje na poremećaj frontalnih struktura, što može predstavljati vezu između simptoma nesаницe i kognitivnog oštećenja kod ovih bolesnika. Pored uticaja multiplih faktora koji dovode do oštećenja mentalnih funkcija kod uremičnih bolesnika na regularnoj HD, na rezultate kognitivnih testiranja može uticati i vreme aplikacije testa u odnosu na dijalizni tretman. Zbog mogućnosti da fluktuacija rezultata neuropsiholoških testova može nastati usled povećane akumulacije toksičkih produkata uremije za vreme intradijaliznog perioda, kao i zbog hemodinamskih i vaskularnih faktora povezanih sa samom dijaliznom procedurom, mi smo testirali 22 bolesnika pre i nakon dijaliznog tretmana. Našli smo da je ukupan skor MoCA testa bio značajni niži nakon terapije, a da su od kognitivnih domena posebno bile oštećene jezičke funkcije. Ranije je pokazano da bolesnici na HD imaju progresivno oštećenje kognitivnih funkcija nakon završetka dijalizne procedure, i da su kognitivne funkcije najviše pogođene 67 časova nakon tretmana za razliku od bolesnika na PD gde nije evidentirano ovakvo temporalno pogoršanje u odnosu na vreme

dijalize. U nekoliko studija je nađeno da je najbolje kognitivno funkcionisanje 24 časa nakon završetka dijaliznog tretmana u komparaciji sa testiranjem obavljenim neposredno pre ili nakon završetka dijalize [315,316]. U studiji na 47 bolesnika na HD kognitivno testiranje je obavljeno 24 časa pre i 1 čas nakon završetka dijaliznog tretmana. Nađena je značajna varijacija u kognitivnim dostignućima, uz izražene individualne fluktuacije među manjim brojem bolesnika. Najveća deterioracija u kognitivnim rezultatima nakon dijalize je nađena za neuropsihološke zadatke povezane sa pažnjom, brzinom psihomotornog reagovanja, i egzekutivnim funkcijama [317]. Međutim, pored ove intradijalizne varijabilnosti, veoma je važna i fluktuacija u kognitivnom statusu pre i nakon dijalizne procedure iz više razloga: a) zbog praktičnosti većina kognitivnih testiranja kod bolesnika na HD se obavlja na dan same dijalize; b) konfuzija i slabija saradnja tokom same dijalize može dovesti do greške u pridržavanju propisane terapije, kao i loše komplijanse; i c) medicinsko osoblje znatno duže provodi vreme u obavljanju terapijskih procedura kod bolesnika koji su kognitivno izmenjeni [274]. U studiji Ann Murray i sar., testirano je pomoću baterije neuropsiholoških testova 28 bolesnika pre i nakon dijalize. Pokazano je da postoji akutno oštećenje u kognitivnom funkcionisanju za vreme samog dijaliznog tretmana posebno za testove neposrednog pamćenja i egzekutivne funkcije. Kao i u našoj studiji najizraženiji poremećaj nakon završetka dijalize je bio u jezičkim funkcijama i to posebno verbalnoj fluentnosti [318]. Od značaja je takođe i efekat maksimalnih vrednosti-“ceiling effect” nađen u našoj studiji u kognitivnom domenu orijentacije koji ukazuje da na ovaj kognitivni domen na MoCA testu treba obratiti pažnju u narednim istraživanjima prilikom aplikovanja ovog testa. Pored drugih neuroloških simptoma koji su usko povezani sa samim dijaliznim postupkom (HDG, tranzitorni senzorni simptomi, vestibularni poremećaji) i akutna kognitivna deterioracija predstavlja moguću posledicu same dijalize posebno ukoliko se koriste dijalizne membrane sa visokim fluksom koje dovode do izraženije hemodinamske nestabilnosti usled osmotskog pomaka u odnosu na konvencionalne membrane. Jedan od glavnih razloga za akutno oštećenje kognitivnih funkcija za vreme dijalize je moždana hipoperfuzija koja može dovesti do izražene konfuznosti, pa čak i delirijuma. Pokazano je da postoji smanjena cerebralna perfuzija, uz smanjen moždani protok u kranijalnim arterijama nakon završene dijalizne procedure [319-322]. Zbog svega gore navedenog veoma je važno da se bolesnici ne konsultuju i ne donose značajne odluke u vezi svog lečenja, prognoze bolesti, kao i daljim dijagnostičkim ispitivanjima za vreme i

neposredno nakon završetka dijaliznog tretmana. Ovo je od suštinskog značaja jer se do sada zbog praktičnosti većina nefroloških i neuroloških konsultacija obavljala za vreme same dijalize.

Obstruktivna apneja u spavanju je dijagnostikovana kod 50% naših bolesnika, što je u skladu sa nađenom prevalencom ovog poremaćaja spavanja kod bolesnika sa TBI koja se kreće od 50-60% [323]. Ovo je skoro deset puta više od prevalence OSA u opštoj populaciji koja iznosi od 2-4% [324]. Razlog velike zastupljenosti OSA kod bolesnika na dijalizi nije poznat ali se smatra da u uzroci mnogostruki i da obuhvataju kako perifernu obstrukciju vazdušnih puteva, tako i centralnu apneju uz veliku zastupljenost mešovite etiologije. Visoka učestalost OSA kod bolesnika na HD ukazuje na moguću ulogu specifičnih faktora kao što su uticaj uremičnih toksina na pojavu centralne apneje i povećane intradijalizne težine usled hipervolemije [269,323,325]. Kao što smo već naveli kognitivno oštećenje čak i blagog stepena nije samo uzgredan nalaz već predstavlja nezavistan pokazatelj povećanog mortaliteta, češćih epizoda hospitalizacija i povećanih troškova lečenja kod bolesnika na dijalizi. U našoj studiji grupe bolesnika bez i sa OSA nisu se značajno razlikovale u vezi prisustva kognitivnog oštećenja. Takođe, iako su naši ispitanici sa OSA imali nešto lošiji kvalitet spavanja, on se nije statistički značajno razlikovao u odnosu na ostale ispitanike. U studijama koje su se bavile uticajem OSA na kogniciju kod osoba u opštoj populaciji rezultati nisu u potpunosti jasni. U meta-analizi koja je obuhvatila studije objavljene do 2001. god. nađeno je da su od kognitivnih domena kod bolesnika sa OSA najviše pogođene vigilnost, motorna koordinacija i egzekutivne funkcije, ali je ovaj efekat umeren i u velikoj meri zavisi od primenjene metodologije istraživanja [326]. U nedavnoj američkoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 1204 osobe, uticaj OSA na neurokognitivne funkcije je bio veoma mali, a pokazatelji kiseonične desaturacije su objašnjavali celokupnu povezanost između stepena OSA i kognicije. Autori su zaključili da se efekat OSA na kognitivne funkcije može u potpunosti objasniti težinom hipoksemije [327]. U studiji norveških autora, koji koristili Berlin upitnik kod osoba u opštoj populaciji, nađena je samo slaba povezanost između OSA i pojedinih kognitivnih funkcija (verbalno pamćenje i egzekutivne funkcije), uz takođe uočenu povezanost kognitivnog oštećenja i hiposaturacije kiseonikom kod osoba sa težom OSA [328]. Uticaj umerene OSA na kogniciju je minimalan ili ne postoji. Zanimljivo je da kod bolesnika na dijalizi nije pokazana povezanost između postojanja OSA i mortaliteta, iako

je nokturalna hipoksemija (<95%) povezana sa povećanom učestalošću kardiovaskularnih oboljenja [323,329].

U našoj studiji 5% bolesnika je imalo epilepsiju, a do toga je polovina bila u remisiji dužoj od 5 godina. Jedan bolesnik je imao česte epileptičke napade tokom dijaliznog tretmana. Iako su epileptički napadi znatno češće javljaju kod bolesnika sa ABS, oni nisu retki ni kod bolesnika sa HBB. Postoji mali broj studija koje su se bavile učestalošću epileptičkih napada kod bolesnika na HD. U studiji Bergena i sar., je nađena incidenca epileptičkih napada od oko 10% [330]. U radu Scorza i sar., je od 189 bolesnika na HD samo 5 subjekata (2%) imalo epi napade. Od toga 2 pacijenta je imalo epileptičke napade pre započinjanja sa HD. Dva bolesnika su imali epi napade tokom dijaliznog tretmana [331]. Kod većine se radilo o generalizovanim konvulzivnim epileptičkim napadima. Učestalost aktivne epilepsije u našoj studiji od 2,5% je skoro identična rezultatu koji su dobili brazilski autori. Ovo pokazuje da je učestalost epileptičkih napada, zahvaljujući napretku u tehnici dijalize, znatno manja nego što se ranije smatralo. Faktori rizika za pojavu epilepsije kod bolesnika na HD su mlađi uzrast, maligna hipertenzija, uremična encefalopatija, vaskularno oštećenje moždane kore, srčana slabost, i epileptički napadi pre započinjanja TZRF [332]. Osmotski disekvilibrijum, hipokalcemija, uremični toksini, anafilaksa, izražena hipotenzija, hemodinamski i metabolički disbalans, takođe mogu da dovedu do pojave simptomatskih epileptičkih napada tokom dijaliznog tretmana [333].

Od ostalih neuroloških komplikacija u našoj grupi ispitanika kod 6 bolesnika su uočeni ekstrapiramidni poremećaji, od koji su kod trećine registrovane povremene diskinezije (retki horeični pokreti), kod trećine posturalni tremor, a kod ostalih akinetsko-rigidni sindrom. Kod jednog bolesnika je nađena neuromiotonija (“*Isaacs Syndrome*”; “Periferna nervna ekscitabilnost”) najverovatnije kao stečena forma u okviru autoimunog oboljenja odnosno vaskulitisa. Poremećaji pokreta su čest znak akutne uremične encefalopatije, gde se najčešće javljaju u obliku multifokalnog mioklonusa i asteriksa, ali se (izuzetak je SNN) retko viđaju kod bolesnika sa HBB. Mogu biti posledica bubrežne insuficijencije ili samog lečenja kao što su dijalizni tretman, TB, ili imunosupresivna terapija. Kod osoba sa HBB postoji selektivna osetljivost bazalnih ganglija na različite uremične i egzogene toksine, posebno kod onih sa dijabetičnom nefropatijom. Ova populacija je sklona čestim epizodama hemodinamske nestabilnosti, a takođe i

komorbidnim stanjima koja dovode do mikro ili makrovaskularnih komplikacija [334]. Većina uremičnih bolesnika sa bilateralnim oštećenjima bazalnih ganglija ima duži niz godina DM sa posledičnom nefropatijom. Glavna klinička karakteristika ovog simetričnog oštećenja bazalnih ganglija kod uremičnih bolesnika sa dijabetičnom nefropatijom je slika parkinsonizma (akinetsko-rigidni sindrom bez statičkog tremora) ili ređe diskinezije po tipu horeje. Pored ovih ekstrapiramidnih znakova mogu se javiti izmene stanja svesti, konfuznost, dizatrija i oštećeno gutanje [335,336]. Patogeneza ovog poremećaja kod osoba sa dijabetičnom nefropatijom nije još uvek jasna ali se smatra da uremični toksini ili hipoksemija oštećuju neurone bazalnih ganglija koji imaju slabiju metaboličku iskoristljivost energije zbog fluktuirajućih nivoa glukoze [337]. U našem ispitivanju bolesnici sa parkinsonizmom nisu imali DM. U nedavnoj studiji kojom je obuhvaćena kohorta od 2862 uremičnih bolesnika iz Tajvana koji su praćeni tokom tri godine, nađeno je da kod osoba sa TBI postoji 1.8 puta veći rizik za pojavu parkinsonizma u odnosu na za uzrast i pol prilagođenu kontrolnu grupu. Na ovaj rizik nije uticao DM kao komorbiditet. Prevalenca parkinsonizma u ovoj studiji od 1,2% je bila veoma slična učestalosti u našem istraživanju od 1,6% [338]. Ovi rezultati pokazuju da je parkinsonizam, zbog vulnerabilnosti neurona bazalnih ganglija, kod uremičnih bolesnika na HD bez obzira da li imaju DM češći nego kod osoba u opštoj populaciji. Zbog toga je neophodno rano prepoznavanje simptoma ekstrapiramidnog oštećenja kod uremičnih bolesnika jer je agresivnom HD moguće usporiti progresiju bolesti. Ipak neophodna su dalja istraživanja u ovoj oblasti da bi se doneo precizan zaključak i smernice u lečenju ove neurološke komplikacije kod bolesnika sa TBI.

Povelja Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) definiše zdravlje kao “stanje potpunog fizičkog, mentalnog, i socijalnog blagostanja (eng. “*well-being*”), a ne samo nepostojanje bolesti. Iz ove definicije proizilazi da je za ispitivanje i procenu zdravstvenog stanja nekog bolesnika/bolesnice neophodno, pored praćenja težine oboljenja, i procena njegovog/njenog fizičkog, mentalnog, i socijalnog blagostanja. SZO definiše kvalitet života kao percepciju pojedinca o njegovom mestu u životu u kontekstu kulturoloških i socijalnih vrednosti društva u kome žive, kao i u odnosu na postavljene životne ciljeve, očekivanja, standarde i brige. Iz ovoga protiče da je QoL jedan širok koncept koji obuhvata fizičko zdravlje, psihološko stanje, socijalne interakcije, i lična ubeđenja nekog pojedinca uz interaktivan odnos prema svom okruženju [339]. Ispitivanje

QoL je posebno važno kod bolesnika sa TBI jer se radi o hroničnom oboljenju koje zahteva doživotno lečenje a gde su pacijenti izloženi gotovo kontinuiranim stresogenim faktorima. Još 1985. su Evans i saradnici, u svojoj studiji preseka koja je obuhvatila 859 bolesnika sa TBI, našli da osobe na HD imaju značajno lošiji QoL u odnosu na one sa TB [340,341]. Pokazano je da je lošiji QoL značajnije povezan sa povećanim mortalitetom i brojem hospitalizacija kod bolesnika na HD nego klinički parametri kao što je na primer nivo albumina u serumu [342]. Instrumenti za merenje QoL se mogu podeliti na: a) generičke-koji mere zdravstveno stanje kao bazičnu ljudsku vrednost i relevantni su za svačije zdravlje i blagostanje, i b) specifične: koji su fokusirani na probleme povezane sa određenim bolesnim stanjima [343]. Ne postoji idealan instrument za merenje QoL. U kliničkim studijama se obično koristi više različitih testova ili se kombinuju generički i specifični instrumenti u jednom testu. U proceni QoL značajnija je percepcija samog bolesnika sa TBI nego klinička procena od strane kvalifikovanih istraživača [344]. U našem istraživanju smo za procenu QoL kod bolesnika sa neurološkim komplikacijama koristili generički EQ-5D i specifični KDQOL-SF instrument koji kombinuje generički SF-36 sa modulom specifičnim za HBB. Za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HR-QoL) smo izabrali EQ-5D zbog svoje jednostavnosti, lake primene, validacije u evropskoj populaciji, formiranja zbirnog EQ-5D indeksa kao mere populacionog kvaliteta života, uz mogućnosti ponavljanog ispitivanja i mogućnost poređenja sa QoL osoba sa drugim hroničnim oboljenjima. Pored toga, ovaj generički instrument omogućava poređenje QoL kod pojedinih bolesnika sa prediktivnim vrednostima dobijenim iz opšte populacije, na taj način konfrontirajući dva različita viđenja istog zdravstvenog stanja. Numerička vrednost izražena kroz ukupan skor se može koristiti i za procenu i izračunavanje ekonomskih činilaca i troškova lečenja koji su od velikog značaja kod ove grupe bolesnika. Ovaj instrument za procenu QoL je korišćen u većem broju kliničkih studija koje su se bavile procenom QoL kod bolesnika sa TBI [345,346]. Svi bolesnici sa neurološkim komplikacijama su imali snižene vrednosti QoL na VAS. Najlošiji QoL su imali bolesnici sa moždanim udarom, kao i bolesnici sa glavoboljama i vestibularnim poremećajima. Najviše prosečne skorove su imali bolesnici sa tranzitornim neurološkim poremećajima i ispitanici sa oštećenjem autonomnog nervnog sistema. EQ-5D meri zdravstveni profil u pet dimenzija. U našoj studiji HR-QoL najizraženije probleme u dimenziji pokretljivost su imali bolesnici na HD sa ostalim neurološkim komplikacijama, što je očekivano jer se radi uglavnom o osobama sa

akinetsko-rigidnim sindromom. Sa umerenim problemima bilo je najviše bolesnika koji su preboleli MU što je takođe očekivano zbog njihovog posledičnog deficita koji ograničava njihovu mobilnost. U prospektivnoj studiji DeOreo i sar., gde je kod 1000 ispitanika QoL ispitivan tokom 2 godine korišćenjem SF-36, a zatim upoređen sa rezultatima kod 2,474 kontrola, nađeno je da je kod bolesnika na HD fizički aspekt značajno više oštećen nego mentalno funkcionisanje [347]. Bolesnici koji su imali ove neurološke komplikacije imali su najniže skorove i u domenu brige o sebi, dok su najmanje problema sa ovim aspektom QoL imali pacijenti sa tranzitornim simptomima, kao i oni sa oštećenjima perifernog nervnog sistema i poremećajem spavanja. Izražene probleme u domenu uobičajenih dnevnih aktivnosti je imalo najviše bolesnika u grupi sa poremećajem autonomnog nervnog sistema što je verovatno posledica ortostatske hipotenzije i čestih sinkopa. Pored toga i bolesnici sa glavoboljama su imali izražene probleme u ovom domenu, što ukazuje na značaj hroničnog ili epizodičnog bola u svakodnevnom životu. Bol i nelagodnost su bili najizraženiji u grupi bolesnika sa ostalim neurološkim komplikacijama i bolesnika sa moždanim udarom. Izražene probleme sa brigom/potišćenošću je imalo najviše bolesnika u grupi onih sa moždanim udarom, dok je umerene probleme sa brigom/potišćenošću je imalo najviše bolesnika sa SNN. Nije iznenađenje da bolesnici na HD sa cerebrovaskularnim oboljenjima imaju najlošije skorove u svim ispitivanim EQ-5D domenima, jer je pokazano da moždani udar redukuje QoL čak i kod osoba kod kojih ne zaostaje trajno funkcionalno neurološko oštećenje [348-352]. Veliki broj naših ispitanika je pored glavobolje imao druge hronične ili epizodične bolove, kao i neprijatne senzacije, što ukazuje na izuzetno opterećenost populacije bolesnika na HD ovim tegobama što u velikoj meri može redukovati HR-QoL. Bolna stanja utiču kako na mentalnu tako i na fizičku komponentu QoL, što dovodi do emocionalne i psihološke disfunkcije koja se reperkutuje niskom skorovima QoL kao što je bio slučaj i u našoj studiji [353-355]. S druge strane, što je i u našem istraživanju pokazano, neurološke komplikacije kod bolesnika na HD kao što je moždani udar ili akinetsko-rigidni sindrom, dovode do niskih skorova u domenu bola na HR-QoL. Poznato je da prevalenca hroničnog bola kod bolesnika sa preležanim moždanim udarom iznosi oko 10% (8-55%), što značajno utiče na QoL kod bolesnika na HD [356].

Zbirni indeks ukupnog QoL za Evropu, je kod svih bolesnika bio niži od 0,5. Najniži skorovi su nađeni kod ispitanika sa moždanim udarom i kod bolesnika sa ostalim komplikacijama (u koje spadaju ekstrapiramidalni poremećaji). U studiji preseka

italijanskih autora korišćeni su instrumenti EQ-5D i SF36 za procenu HR-QoL, na 1,011 odraslih osoba prosečne starosti 49 godina koji su bili na pregledu kod lekara opšte prakse. U ovoj studiji je nađena visoko značajno slaganje između rezultata SF6D (agregatni skor dobijen iz SF36 testa) i EQ5D (95% raspona slaganja između -0.414 do 0.230), uz sličan uticaj različitih faktora i sposobnost diskriminacije, a u multivarijantnoj regresionoj analizi na HR-QoL značajno su negativno uticali ženski pol i hronične bolesti. Prosečne vrednosti EQ5D indeksa su iznosile 0.80 ± 0.20 (mediana 0.80), što ukazuje na znatno lošiji QoL kod naših ispitanika na HD u odnosu na ispitanike iz opšte populacije sa blagim do umerenim hroničnim oboljenjima [357]. Već duži niz godina u razvijenim zemljama za uspešnost lečenja nije dovoljna samo dužina preživljavanja već je neohodno da se postigne i bolji HR-QoL. Kod naših bolesnika smo ispitali QoL u odnosu na postojanje kognitivnog oštećenja (MoCA skor < 26 poena). Bolesnici sa kognitivnim oštećenjem su imali značajno niži ukupni SF36 skor, kao i skorove na skalama za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, telesni bol, društveno funkcionisanje i emocionalni bol, uz značajno izraženiji poremećaj spavanja (nesanica). Međutim vrednosti opšteg fizičkog i mentalnog funkcionisanja se nisu značajno razlikovale između bolesnika sa i bez kognitivnog oštećenja. Iako je pokazano da brojni sociodemografski, klinički i psihosocijalni faktori utiču na QoL kod bolesnika na dijalizi veoma malo je studija koje su se bavile kognitivnim statusom i QoL kod bolesnika sa TBI. Poseban problem je korišćenje instrumenata za procenu kognitivnog statusa, kao što je MMT, jer nije pogodan za procenu egzekutivnih funkcija koje su predominantno oštećene kod bolesnika sa TBI. Nemački autori iz Univerzitetske bolnice u Esenu su nedavno pokazali da pored starije životne dobi i depresivnih simptoma, i kognitivno stanje modifikuje QoL bolesnika sa HBB uključujući i one koji su na dijalizi [358]. Uticaj kognitivnog oštećenja na QoL se može videti i kod drugih hroničnih oboljenja gde postoji sličan obrazac cerebralne lezije. Na primer kod bolesnika sa moždanim udarima usled bolesti malih krvnih sudova i blagim do umerenim funkcionalnim deficitom pokazano je da kognitivni status negativno korelira sa QoL [359,360]. Takođe slična povezanost kognitivnog oštećenja i lošijeg QoL postoji i kod bolesnika u ranim stadijumima neurodegenerativnih demencija i Parkinsonove bolesti [361,362]. Veoma je važan uticaj socijalnih faktora u proceni QoL kod bolesnika na HD. Pokazano je da su nezaposlenost, nizak nivo obrazovanja i slabije finansijsko stanje, povezani sa lošijim QoL kod bolesnika sa TBI [363-365]. Postoji međutim i pitanje da li bolesnici sa kognitivnim oštećenjem mogu adekvatno da procene

sve elemente svog QoL. Kod bolesnika sa bolešću malih krvnih sudova mozga je pokazano da egzekutivna disfunkcija može imati uticaj na kognitivnu "svest" subjektivne procene QoL ispitanika. Sličan slučaj može se pretpostaviti da postoji i kod bolesnika na HD, a uticaj kognicije na shvatanje i uvid u sopstveni QoL zahteva dalje istraživanje [366]. U meta-analizi povezanosti psihosocijalnih varijabli i QoL kod bolesnika na dijalizi, nađeno je da je pored poremećaja afekta, i izlaganja stresovima, veoma važna i kognitivna procena. Autori su zaključili da su psihosocijalni faktori, posebno afekt i kognicija, mogući ciljevi za unapređenje QoL kod bolesnika na dijalizi, što bi trebalo dovesti do redukcije mortaliteta i morbiditeta u ovoj vulnerabilnoj grupaciji [367]. Gore navedeni faktori koji se dovode u vezu sa QoL kod bolesnika sa TBI su u skladu sa našim rezultatima. U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi varijable povezane sa povećanim rizikom za lošiji QoL kod bolesnika na HD u našem istraživanju su bile: stariji uzrast, korišćenje antidijabetika, ukupni komorbidet izražen kor Charlson indeks komorbiditeta, DM, poremećaj spavanja, nesаница, kognitivno oštećenje, zamor, depresija i anksioznost. Varijabla povezana sa boljim QoL je bile stepen obrazovanja. U modelu multivarijantne logističke regresije u koji su uključeni svi prediktori za lošiji QoL, kao značajan prediktor izdvojio se zamor (OR-0.87). Sa svakim dodatnim skorom na skali zamora ispitanici imaju za nešto više od 10% manji rizik od lošijeg prosečnog QoL na osnovu indeksa generičkog HR-QoL za evropsku populaciju.

U tabeli 88 dat je pregled najvažnijih faktora koji utiču na lošiji QoL kod bolesnika na dijalizi.

Tabela 88. Pregled najvažnijih faktora povezanih sa lošijim QoL kod bolesnika na dijalizi

Sociodemografski faktori

- Ženski pol ⁽³⁶⁸⁾
- *Stariji uzrast ^(363, 369, 370)
- Lošija ekonomska situacija (loše finansije, nezaposlenost) ^(364, 370-372)
- *Nizak nivo edukacije ^(363, 364)

Klinički faktori

- *Komorbiditet ^(363, 372-374)
- *Dijabetes ^(375, 376)
- Kongestivna srčana insuficijencija ⁽³⁷⁷⁾
- Anemija (nizak nivo Hct, Hgb) ^(363, 377-381)
- Malnutricija ^(382, 383)
- Dijalizni modalitet (dužina dijalize, 3x nedeljna HD) ^(384, 385)

Psihosocijalni faktori

- *Depresija ^(382, 386-389)
- *Anksioznost ^(387, 390)
- Seksualna disfunkcija ⁽³⁹¹⁾
- Stres ⁽³⁶⁷⁾
- **Zamor

Neurološki faktori

- *Kognitivni poremećaj ^(358, 392)
- *Poremećaj spavanja

Faktori za koje je pokazano u našem istraživanju da utiču na lošiji QoL (*univarijantna analiza, **multivarijantni model)

U našem istraživanju je lošiji QoL bio povezan sa brojnim faktorima za koje je pokazano u ranijim studijama da ispoljavaju negativan uticaj na kvalitet života kod bolesnika sa TBI. Od varijabli ispitivanih u našoj studiji nije uočen značajan uticaj anemije na lošiji QoL najverovatnije zbog podatka da je preko 90% bolesnika primalo regularno eritropoetin. Zbog malog broja ispitanika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom nismo ispitivali njen uticaj na QoL, ali kod naših bolesnika na HD koji su imali ishemičnu

bolest srca ili apsolutnu aritmiju nije nađena značajna povezanost ovih kardioloških stanja na QoL kod osoba na regularnoj HD. Iako je u mnogim studijama nađeno da žene imaju lošiji QoL u odnosu na muškarce sa TBI, razlog nije jasan. Smatra se da se ne radi o uticaju same bolesti već su od većeg značaja psihološki faktori kao što su depresija i socijalni činioci na primer negativan uticaj hronične bolesti na ulogu žene u porodici [393]. Zanimljivo da ni u studiji švajcarskih autora koji su koristili EQ5D za procenu QoL kod bolesnika sa TBI nije nađena značajna razlika u odnosu na pol [345]. Pored drugih, već opisanih, pristrasnosti (“*bias*”) koji mogu uticati na procenu QoL neophodno je uzeti u obzir i instrumente koji su korišćeni u ispitivanju [394]. Zbog toga su neophodna dalja klinička istraživanja uticaja različitih generičkih i specifičnih instrumenata za procenu QoL kod uremičnih bolesnika sa različitim modalitetima TZRF.

Od neuroloških komplikacija koje su značajno uticale na lošiji QoL u univarijantnoj regresionoj analizi izdvojili su se: kognitivno oštećenje, slabiji subjektivni kvalitet spavanja, i nesanica. O uticaju kognitivnog oštećenja na HR-QoL kod bolesnika sa HD smo ranije diskutovali. U našem istraživanju $\frac{3}{4}$ ispitanika je imalo probleme sa spavanjem ili izraženu dnevnu pospanost. Zbog toga što su poremećaji spavanja veoma česti, ispitivanje njihovog uticaja na QoL je veoma važno radi boljeg lečenja i prognoze bolesnika sa TBI. Na loš subjektivni kvalitet spavanja kod bolesnika na dijalizi utiču mnogi faktori koji često deluju udruženo: stariji uzrast, godine provedene na dijalizi, korišćenje eritropoetina, depresija, kardiovaskularna oboljenja, polineuropatija, smanjena fizička aktivnost, veći BMI, efikasnost dijalize, telesni bol, nivoi PTH, fosfora, i kreatinina u serumu, itd. [243,262,266]. U kliničkim studijama kod bolesnika na dijalizi gde je korišćeno polisomnografsko ispitivanje pokazano je da postoji snažna povezanost između lošeg subjektivnog i objektivno procenjenog kvaliteta spavanja, i da se ova povezanost ne može objasniti starijim životnim dobom ili hroničnim komorbidnim stanjima [259]. Osobe sa lošijim kvalitetom spavanja imaju znatno češće smanjenu vitalnost, snižen osećaj fizičkog ili mentalnog blagostanja, i izraženije bolove. Pokazano je da bolesnici sa lošijim kvalitetom spavanja imaju veći mortalitet u odnosu na osobe bez poremećaja spavanja koje se dijaliziraju [261,262]. Iako se ranije smatralo da konzumacija kofeina negativno utiče na kvalitet spavanja, naši rezultati nisu pokazali povezanost regularnog uzimanja kofeinskih napitaka sa poremećajem spavanja [287]. Poremećaj spavanja je povezan sa lošijim QoL kod bolesnika sa TBI. Iliescu i sar., su u studiji preseka na 89 bolesnika, koji su bili duže od 6 meseci na programu HD, ispitali

povezanost subjektivnog kvaliteta spavanja merenog putem PSQI skora i HR-QoL procenjenog uz pomoć SF-36 upitnika. U ovom istraživanju 71% bolesnika je imalo loš kvalitet spavanja (skor>5), što je slično prevalenci lošeg spavanja u našoj studiji koja je iznosila 77%. Ispitanici sa lošim subjektivnim kvalitetom spavanja su u svim ispitivanim domenima imali snižene vrednosti HR-QoL. Ukupni PSQI skor je bio značajan nezavisan prediktor mentalne i fizičke komponente SF-36, čak i nakon kontrole svih ostalih faktora koji mogu imati uticaj na QoL [247]. Studije koje su koristile objektivne testove za procenu kvaliteta spavanja kod stabilnih bolesnika na HD, kao što je celonoćna polisomnografija, su pokazale da osobe sa boljim kvalitetom spavanja i manjom dnevnom pospanošću imaju bolji QoL. U studiji Parkera i sar., slično našim rezultatima, nije nađena povezanost ukupnog skora za procenu dnevne pospanosti (ESS) sa QoL [395]. U našoj studiji najvažniji poremećaj spavanja koji utiče na QoL je bila nesanica odnosno insomnija. Insomnija je najčešći poremećaj spavanja. U analizi više od 50 kliničkih studija koje su se bavile problemom insomnije, prevalenca ovog poremećaja spavanja u zavisnosti od definicije i primenjenih kriterijuma se kretala od 4-48%. Uočeno je da prevalenca ovog poremećaja spavanja drastično opada na samo 4,4-6,4% ukoliko se primeni striktna definicija insomnije na osnovu kriterijuma dijagnostičko-statističkog priručnika Američkog Udruženja Psihijatarata (DSM-IV). Prisustvo simptoma nesanice pokazuje znatno veći varijabilitet sa procenjenom učestalošću od 10-38% [250]. Poseban problem predstavlja insomnija koja se javlja u okviru drugih somatskih oboljenja ili psihijatarskih poremećaja (*sekundarna ili komorbidna insomnija*). Medicinska stanja kod kojih postoji visoka prevalenca nesanice su: artritis, maligna oboljenja, HTA, DM, hronična bolna stanja, kao i srčana, respiratorna, i bubrežna oboljenja [396]. Pokazano je da insomnija u opštoj populaciji ima negativan uticaj na dnevne aktivnosti, obavljanje određenih zadataka, socijalne funkcije, a da u izraženijim slučajevima može dovesti i do povećanja broja nesrećnih slučajeva. Nije onda iznenađujuće da je nesanica povezana sa lošijim QoL [397-399]. Kao što smo već pomenuli u diskusiji o premećajima spavanja, insomnija je veoma čest problem kod bolesnika na HD a učestalost nesanice u zavisnosti od primenjenih kriterijuma može značajno da varira. Tako su na primer Musci i sar. našli da 19% bolesnika na HD ima insomniju na osnovu rigoroznijih dijagnostičkih kriterijuma (skor AIS>10 vs. AIS>6 u našoj studiji), što poboljšava specifičnost ali smanjuje senzitivnost testa [400]. Bolesnici sa TBI imaju redukovano ukupno vreme spavanja (260-360minuta), izraženu fragmentarnost, iregularnost ciklusa spavanja, i manje

efikasno spavanje u poređenju sa osobama bez bubrežne slabosti. Pokazano je da uremični bolesnici imaju manju količinu sporo-talasnog i REM spavanja, u odnosu na prvi i drugi stadijum spavanja, uz povećani indeks kratkotrajnog razbuđivanja tokom noći [401,402]. U nekim kliničkim studijama je pokazano da postoji pozitivna veza između insomnije, SNN, i lošijeg QoL kod bolesnika na HD ili nakon TB [156,400,403]. Iako su naši ispitanici sa SNN imali lošiji QoL ova razlika nije dostigla statističku značajnost što je slično nalazu Erdogana i sar. u studiji sa pacijentima na PD [404]. Kao i u slučaju primarnog SNN, i dalje nije jasno da li sam SNN, njegova uticaj na lošije spavanje (nesanica, loš subjektivni kvalitet spavanja), ili neki drugi komorbidni faktori dovode do redukcije QoL kod bolesnika na HD, zbog čega su neophodna dalja istraživanja ovog problema. U nedavnoj studiji grčkih autora o uticaju nesanice na QoL ispitano je 144 bolesnika sa TBI (84 na HD i 60 na PD) i nađeno je da insomnija značajno utiče na QoL kod osoba sa uremijom. Takođe veoma slično kao i u našoj studiji nađen je negativan uticaj depresije i anksioznosti na QoL [405]. Depresivni poremećaj i anksioznost se veoma često javljaju zajedno, a uticaj ovih psiholoških faktora na poremećaje spavanja je bidirekcionalan. Oko 44% osoba sa insomnijom imaju generalizovani anksiozni poremećaj, a poznato je da među najznačajnije uzroke insomnije spadaju poremećaji afekta [406,407]. Osobe sa anksioznim poremećajem imaju češće simptome fizičkog i mentalnog distresa, loše opšte zdravstveno stanje, i izraženije bolne simptome. Kod starijih osoba anksiozni poremećaj dovodi do lošijeg QoL nego neka hronična stanja kao što su infarkt miokarda ili DM [408]. Pokazano je u studijama u opštoj populaciji da teški ali i blaži oblici depresije dovode do lošijeg QoL, kao i da pogoršavaju simptome bolesti ukoliko se jave u sklopu drugih hroničnih oboljenja [409,410]. Kod bolesnika na dijalizi je takođe pokazan negativan uticaj depresivne polarizacije afekta i anksioznosti na HR-QoL [411]. U multivarijantnoj analizi kao glavni preditor lošijeg QoL se izdvojio zamor. Zamor se definiše kao subjektivni osećaj slabosti, nedostatka energije, i umora [412]. Zamor je jedan od najčešćih simptoma kod osoba sa TBI, a procenjena prevalenca se kreće od 60-97% [413,414]. Zamor je kod bolesnika na HD povezan sa mnogim faktorima od kojih su najvažniji: a) demografski-stariji uzrast, ženski pol; kavkaska rasa b) psihosocijalni-depresija, anksioznost, socijalna podrška, i c) fiziološki-visok nivo interleukina, nizak albumin, itd. [415]. Poseban problem predstavlja zamor koji se javlja nakon dijalizne sesije (“postdijalizni zamor”) a koji može da traje i nekoliko sati nakon završetka procedure. Postoje sugestije da zamor može predstavljati deo kompleksa

simptoma usled promene balansa tečnosti i elektrolita tokom HD, u koje spadaju i osećaj mučnine, grčevi u mišićima, i glavobolja [416]. Ovo može predstavljati vezu između zamora nakon dijalize i pojave hemodijalizne glavobolje. Takođe slabije kognitivno funkcionisanje nakon dijaliznog tretmana, koje je pokazano i u našoj studiji, može predstavljati novi neurološki postdijalizni sindrom. Povezanost postdijaliznog zamora, glavobolje i fluktuacije kognitivnog funkcionisanja nakon dijalize zaslužuje dalje kliničko istraživanje. Pokazano je da prisustvo zamora značajno korelira sa smanjenom vitalnošću i lošijim QoL kod bolesnika na HD [417]. Pored depresije i poremećaji spavanja značajno utiču na pojavu zamora kod bolesnika [261]. Insomnija je uz to povezana i sa većim osećajem zamora preko dana. U studiji Fortier-Brochu i sar., je uz pomoć objektivnih metoda (polisomnografija), pokazano da osobe sa većim intenzitetom zamora imaju lošiji QoL u odnosu na osobe sa blažim zamorom, a da kod istog nivoa zamora osobe sa težim poremećajem spavanja imaju lošiji QoL. Ovo pokazuje blisku povezanost između veće zamorljivosti i redukovano HR-QoL [418]. U studiji gde je za procenu zamora korišćen FACIT skala, koju smo i mi koristili, pokazano je da je intenzitet zamora kod uznapredovalih stadijuma HBB sličan kao i kod bolesnika sa TBI, a da je težina zamora slična kao i kod anemičnih bolesnika sa kancerom [419]. Zamor predstavlja zajednički simptom odnosno “finalni put” gde konvergiraju mnogi simptomi kod bolesnika sa TBI, među ostalim i neurološke komplikacije kao što su između ostalog poremećaji spavanja, kognitivna oštećenja, ali i psihosocijalni faktori kao što su depresija i anksioznost. Zbog gore navdenih razloga je neophodno da se kod svih bolesnika sa TBI proceni stepen zamora, kao i prisustvo najvažnijih neuroloških i psihosocijalnih komplikacija. Mada se generički EQ-5D instrument sve više koristi za procenu QoL, zbog svoje jednostavnosti i mogućnosti komparacije različitih grupa, “ahilova tetiva” ovog testa je slaba diskriminacija kod bolesnika sa blagim oštećenjima zdravlja kao i “ceiling” efekt sa maksimalnim skorovima kod 31% ispitanika u opštoj populaciji [420]. Ipak ovo je od malog značaja u populaciji bolesnika sa hroničnim bolestima koje ozbiljno narušavaju zdravlje u koje spadaju i uremični bolesnici na programu regularne HD. Pitanje QoL je veoma značajno kod bolesnika na HD jer predstavlja kompleksan dinamičan proces koji odslikava dugotrajno hronično progresivno oboljenje koje može biti posledica ali i uzrok brojnih komorbidnih stanja koje utiču na QoL ovih osoba. Kada bolesnici sa HBB započnu sa TZRF njihovo fizičko i mentalno stanje je već značajno narušeno. Primenjena terapija nadoknade bubrežne funkcije, posebno HD (takođe i PD),

delimično popravlja simptome uremije ali istovremeno zbog specifičnog režima primene značajno utiče na život i dotadašnje navike ovih bolesnika. U novije vreme postoji trend uključivanja sve starijih osoba, kao i povremena promena modaliteta TZRF u zavisnosti od medicinskih indikacija ili odbacivanja grafta nakon TB. Zbog svega navedenog procena QoL je kod pojedinačnog bolesnika sa TBI veoma teška jer zahteva obuhvatanje i praćenje velikog broja varijabli tokom dijalize. Ona je ipak od ogromnog značaja, jer je bolji QoL povezan sa boljim preživljavanjem i boljom komplijansom kod ovih bolesnika [393]. S druge strane procena QoL u kasnijim stadijuma HD, kao što je slučaj u našoj studiji gde je prosečno vreme provedeno na HD iznosilo preko 5 godina, može dovesti od potcenjivanja QoL zbog toga što bolesnici sa težim oblicima bolesti i komorbidnim stanjima a samim tim i lošijim ukupnim QoL imaju veći mortalitet. Takođe i način same procene, prezentiranja testa za merenje (na pr. telefonom ili putem neposrednog intervjua), kao i izbor subjekata (izostavljanje starijih i teških bolesnika, osoba sa značajnim komorbidnim stanjima ili funkcionalnim smetnjama) značajno utiče na dobijen HR-QoL. Poznato je da bolesnici koji popunjavaju upitnik o QoL u kućnim uslovima imaju prilikom procene manji morbiditet nego kao se ispitivanje radi tokom dijaliznog tretmana gde ne postoji privatnost i gde bolesnici često nastoje da se prikažu u pozitivnijem svetlu što takođe utiče na dobijene rezultate [82]. Takođe nije jasno da li globalni skor koji se dobija različitim instrumentima za merenje QoL stvarno predstavlja odraz "blagostanja" određenog pojedinca, jer ograničen izbor pitanja kao i sistem bodovanja koji se koristi ne može da pokaže individualne i kulturološke vrednosti individue kojoj su u prvom redu namenjeni. Iako se iz gore navedenog može zaključiti da HR-QoL ima dosta nedostataka on predstavlja nezamenljivi deo procene zdravlja bolesnika sa hroničnim oboljenjima. Bolesnicima sa TBI kojima je neophodna TZRF nije dovoljno samo da prežive već je od suštinskog značaja da postignu što veći stepen zadovoljstva odnosno blagostanja u životu koji vode. U cilju adekvatnije procene kod bolesnika na HD pogodnije su prospektivne longitudinalne studije sa serijskom procenom QoL. Procenu HR-QoL je poželjno započeti već u ranim stadijumima HBB. S druge strane metodološka mana studija koje procenju QoL u više centara (naročito gde se koriste podaci iz više zemalja), je da postoji konzervativnija procena poveznosti QoL i psihosocijalnih domena nego kod monocentričnih studija. Takođe monocentrične studije imaju često homogeniju i kvalitetniju metodologiju odnosno instrumente merenja ispitivanih varijabli u odnosu na multicentrične studije.

6. Zaključci:

Neurološke komplikacije je imalo 98% bolesnika sa TBI, a istovremeno tri i više komplikacija je imalo četiri-petine svih ispitanika. Najčešće neurološke komplikacije su bile: oštećenja perifernog nervnog sistema, kognitivno oštećenje, i poremećaj spavanja.

Glavobolju je imalo 40% bolesnika. Najčešći tipovi glavobolje su bili tenziona i hemodijalizna glavobolja. Trećina bolesnika je imalo neki od vestibularnih poremećaja najčešće zbog disfunkcije perifernog vestibularnog sistema, dok je 14% bolesnika imalo vestibularne simptome isključivo tokom dijalize.

Petina bolesnika (22%) sa TBI je imala moždani udar. Najčešći su bili lakunarni ishemični moždani udari usled bolesti malih krvnih sudova, dok je trećina svih bolesnika imala infarkte mozga zbog ateroskleroze velikih cerebralnih arterija.

SNN je aktuelno imalo 24% svih ispitanika, a izražene i veoma izražene simptome 44% osoba sa ovim senzomotornim poremećajem. Nije bilo značajnih razlika u ispitivanim demografskim i biohemijskim varijablama između bolesnika sa i bez SNN.

Uremičnu polineuropatiju je imalo 61%, a kompresivnu mononeuropatiju 17% ispitanika. Ispitivane senzitivne i motorne brzine sprovodljivosti perifernih nerava i latenca F-talasa se nisu značajno razlikovale u odnosu na starosnu dob, ali su bile značajno sporije kod bolesnika koji su proveli duže vremena na HD.

Petina bolesnika je imalo oštećenje autonomnog nervnog sistema. Izraženu seksualnu disfunkciju je imalo 41% ispitanika, najčešće u vidu redukovanog libida i impotencije. Tranzitorne poremećaje ili gubitke svesti je imala petina naših bolesnika, a najzastupljeniji su bili sinkopa i epileptični napadi. Od ostalih neklasifikovanih neuroloških komplikacija najčešće su bile miopatije i ekstrapiramidni poremećaji.

Loš subjektivni kvalitet spavanja je imalo 77% ispitanika. Najčešći poremećaj spavanja je bila insomnija, od koje je patilo 60% i, dok je ekscesivnu dnevnu pospanost imalo 22% osoba sa uremijom u studiji.

Kognitivno oštećenje je nađeno kod skoro četiri-petine (79%) svih ispitanika. Egzekutivne funkcije su bile najviše narušen kognitivni domen, sa izraženim oštećenjem

kod 22% ispitanika. Kognitivne funkcije su se kod bolesnika na HD značajno razlikovale u odnosu na vreme ispitivanja tokom dijaliznog tretmana. Bolesnici su na testovima kognitivne funkcije nakon dijalize imali značajno lošije mentalne performanse, posebno u domenu jezičkih funkcija, u odnosu na rezultate testiranja pre dijaliznog tretmana. Naši rezultati ukazuju da se važne odluke o lečenju, za koje je neophodna saradnja bolesnika, ne obavljaju za ili neposredno nakon završetka dijalizne procedure.

Svi uremični bolesnici sa neurološkim komplikacijama su imali značajno lošiji QoL. Najlošiji QoL su imali bolesnici sa moždanim udarom, a najbolji sa glavoboljama i autonomnim poremećajima. Ukupni HR-QoL je bio najlošiji kod bolesnika sa moždanim udarom i kod ispitanika sa ostalim neklasifikovanim neurološkim komplikacijama, a ove dve grupe ispitanika su imale najviše problema i u domenima pokretljivosti, brige o sebi, i bolovima. Izražene probleme u uobičajenim dnevnim aktivnostima je imalo preko polovine bolesnika sa autonomnim poremećajima, dok su najizraženije probleme sa brigom i potištenošću imali bolesnici sa moždanim udarom.

Faktori koji su povezani sa povećanim rizikom za kognitivno oštećenje kod ispitanika na HD su: stariji uzrast, vestibularni poremećaji, poremećaj spavanja (nesanica), i depresija, a sa smanjenim rizikom: viši stepen edukacije, manji zamor, i niži zbirni index QoL. U modelu multivarijantne logističke regresije se kao značajan prediktor kognitivnog oštećenja izdvojio stariji uzrast (OR=1.08), a dok je viši nivo obrazovanja povezan sa smanjenim rizikom za kognitivno oštećenje (OR=0.40). Bolesnici sa kognitivnim poremećajima su imali značajno niže vrednosti u odnosu na ispitanike bez kognitivnog oštećenja na KDQOL-SF skalama za fizičko funkcionisanje, fizičku ulogu, telesni bol, društveno funkcionisanje i emocionalni bol.

Faktori povezani sa povećanim rizikom za lošiji QoL ispitanika su: stariji uzrast, komorbidna stanja, dijabetes mellitus, poremećaj spavanja, kognitivno oštećenje, depresija, anksioznost, niži stepen obrazovanja i veći zamor. U modelu multivarijantne logističke regresije kao značajan prediktor lošijeg QoL se izdvojio zamor (OR=0.871).

Korišćenje medikamentozne terapije, najvažnija komorbidna stanja i ukupan indeks komorbiditeta nisu imali uticaja na prisustvo kognitivnog oštećenja, dok su korišćenje antidijabetika, postojanje DM, i ukupan indeks komorbiditeta bili povezani sa lošijim QoL kod bolesnika sa TBI.

7. Literatura

1. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1316-25.
2. Briggs JP, Kriz W, Schnermann JB. Overview of Kidney Function and Structure. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, editors. *Primer on Kidney Diseases*. 5th Ed ed. Philadelphia: National Kidney Foundation; 2009.
3. Group KDIGO KCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2013;3(Suppl):1–150.
4. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35.
5. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):522-35.
6. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
7. Republicka strucna komisija za izradu i implementaciju vodica dobre klinicke prakse MzRS. Nacionalni vodici dobre klinicke prakse za prevenciju, dijagnostikovanje i lecenje hronicne bolesti bubrega. . Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova; 2013.
8. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
9. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80(1):93-104.
10. Glasscock RJ, Winearls C. Diagnosing chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(2):123-8.
11. Poggio ED, Rule AD. A critical evaluation of chronic kidney disease--should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a 'disease'? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):698-700.

12. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):504-12.
13. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(6):533-6.
14. Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(12):2322-31.
15. Hsu C. Epidemiology of Kidney Disease. In: Taal MW BB, Rector FC., editor. *Brenner&Rector's the Kidney.* 1. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 728-41.
16. Moynihan R, Glasscock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ.* 2013;347:f4298.
17. Kshirsagar AV, Bang H, Bomback AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, et al. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2466-73.
18. Bash LD, Coresh J, Kottgen A, Parekh RS, Fulop T, Wang Y, et al. Defining incident chronic kidney disease in the research setting: The ARIC Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170(4):414-24.
19. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1 Suppl):A7.
20. U.S. Renal Data System, USRDS 2013, Annual Data Report. *Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.; 2013.
21. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-63.
22. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2758-65.

23. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):180-8.
24. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012 Amsterdam, The Netherlands: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, 2014 [cited 2014 July 19]. Available from: www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2012.pdf.
25. Djukanovic L, Aksic-Milicevic B, Antic M, Bakovic J, Varga Z, Gojakovic B, et al. Epidemiology of end-stage renal disease and hemodialysis treatment in Serbia at the turn of the millennium. *Hemodial Int.* 2012;16(4):517-25.
26. Noordzij M, Kramer A, Abad Diez JM, de la Torea RA, Fuster EA, Bikbov BT, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2011 ERA–EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J.* 2014;7:227-38.
27. Foote EF, Manley HJ. Hemodialysis and peritoneal dialysis. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.* New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p. O103–17.
28. Blagg CR. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: a view from Seattle. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):482-96.
29. Hrvačević R. *Savremene metode dijalize.* 2 izdanje ed. Beograd: Grafolik; 2012. 1-327 p.
30. Hayashi R, Huang E, Nissenson AR. Vascular access for hemodialysis. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(9):504-13.
31. Daugirdas JT. Physiologic principles and urea kinetic modeling. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 25–58.
32. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(suppl 1):S1-S322.
33. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.

34. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2013. Leiden: Eurotransplant International Foundation; 2014. Available from: www.eurotransplant.org.
35. Kasiske BL, Bia MJ. The evaluation and selection of living kidney donors. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(2):387-98.
36. Kiberd B. Evaluation and Selection of the Kidney Transplant Candidate. In: Molony DA, Craig JC, editors. *Evidence-based Nephrology*. Chichester, West Sussex: Blackwell Publishing Ltd; 2009. p. 535-44.
37. Oliveras A, Roquer J, Puig JM, Rodriguez A, Mir M, Orfila MA, et al. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant.* 2003;17(1):1-8.
38. Renal Physicians Association. *Shared Decision Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal From Dialysis*. 2nd ed. Rockville, MD: Renal Physicians Association; 2010.
39. Lameire N, Mehta R, editors. *Complications of Dialysis*. Madison Avenue, New York: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
40. Sherman RA, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during Hemodialysis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 171-91.
41. Rizzo MA, Frediani F, Granata A, Ravasi B, Cusi D, Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol.* 2012;25(2):170-82.
42. Krishnan AV, Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(10):542-51.
43. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35 Suppl 1:S64-71.
44. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
45. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
46. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4 Suppl 3):I-IV, S1-91.

47. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(12):3270-7.
48. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26(11):1115-40.
49. Republicka strucna komisija za izradu i implementaciju vodica dobre klinicke prakse MzRS. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća. Beograd.: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.; 2013.
50. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
51. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med.* 2000;108(8):609-13.
52. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
53. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
54. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
55. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
56. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res.* 2003;55(3):263-7.
57. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.

58. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995;10(5):634-42.
59. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19.
60. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4(2):121-32.
61. Beck AT, Steer RA, MG G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988;8(1):77-100.
62. Watnick S, Wang PL, Demadura T, Ganzini L. Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):919-24.
63. Beck AT, RA S. Manual for the Beck Anxiety Inventory. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1990.
64. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
65. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(2):134-9.
66. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629-808.
67. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001;24(2):250-6.
68. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(5):477-81.
69. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke.* 1990;21(4):637-76.
70. Brandt T DM, Strupp M,. *Vertigo and Dizziness: common complaints.* London Springer-Verlag 2005.

71. Republicka stručna komisija za izradu i implementaciju vodica dobre kliničke prakse MzRS. Gubitak svesti. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Srpsko lekarsko društvo.; 2005.
72. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
73. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46(3):873-80.
74. Savica V, Musolino R, Di Leo R, Santoro D, Vita G, Bellinghieri G. Autonomic dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1):S118-21.
75. Hays RD, KJ, Mapes DL, et al. . Kidney Disease Quality of Life short form (KDQOL-SF™), version 1.3. A manual for use and scoring. : RAND; 1997.
76. World Health Organization. Neurological disorders : public health challenges. Geneva, Switzerland: WHO Press. ; 2006. 232 p.
77. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
78. EuroQol G. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D: Springer Dordrecht Heidelberg New York London; 2014.
79. Kurtin PS, Davies AR, Meyer KB, DeGiacomo JM, Kantz ME. Patient-based health status measures in outpatient dialysis. Early experiences in developing an outcomes assessment program. *Med Care*. 1992;30(5 Suppl):MS136-49.
80. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
81. Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care*. 1995;33(4 Suppl):AS264-79.
82. Unruh M, Yan G, Radeva M, Hays RD, Benz R, Athienites NV, et al. Bias in assessment of health-related quality of life in a hemodialysis population: a comparison of self-administered and interviewer-administered surveys in the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2132-41.

83. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(2):319-29.
84. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970;23:455-68.
85. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol.* 1996;6(5):376-80.
86. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003;4:1.
87. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):897-902.
88. Zebe H. Atrial fibrillation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(6):765-8.
89. Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care.* 1996;34(1):73-84.
90. Bansal VK, Bansal S. Nervous system disorders in dialysis patients. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:395-404.
91. Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:383-93.
92. Addison T. On the disorders of the brain connected with diseased kidneys. *Guy's Hosp Rep.* 1839;4:1-9.
93. Teschan PE, Ginn HE, Bourne JR, Ward JW, Hamel B, Nunnally JC, et al. Quantitative indices of clinical uremia. *Kidney Int.* 1979;15(6):676-97.
94. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):1-16.
95. Barrett KM. Neurologic manifestations of acute and chronic renal disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2011;17(1 Neurologic Complications of Systematic Disease):45-55.
96. Biasioli S. Neurological Complications of Dialysis. In: Lamiere N, Mehta RL, editors. *Complications of Dialysis.* Madison Avenue, New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2000. p. 573-89.

97. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol.* 2008;23(8):1211-21.
98. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003;63(5):1934-43.
99. Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs.* 2001;24(10):695-725.
100. Rotter W, Roettger P. Comparative pathologic-anatomic study of cases of chronic global renal insufficiency with and without preceding hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1973;1(4):257-65.
101. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H, Krejs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci.* 1995;134(1-2):83-8.
102. Drew DA, Bhadelia R, Tighiouart H, Novak V, Scott TM, Lou KV, et al. Anatomic brain disease in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):271-8.
103. Nikić PM, Zidverc-Trajković J, Andrić BR, Djurić M, Stojimirović BB. [Headache associated with haemodialysis]. *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(7-8):343-9.
104. Olesen J, Steiner T, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First MB, et al. Proposals for new standardized general diagnostic criteria for the secondary headaches. *Cephalalgia.* 2009;29(12):1331-6.
105. Antoniazzi AL, Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Headache associated with dialysis: the International Headache Society criteria revisited. *Cephalalgia.* 2003;23(2):146-9.
106. Bana DS, Yap AU, Graham JR. Headache during hemodialysis. *Headache.* 1972;12(1):1-14.
107. Antoniazzi AL, Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Headache and hemodialysis: a prospective study. *Headache.* 2003;43(2):99-102.
108. Goksan B, Karaali-Savrun F, Ertan S, Savrun M. Haemodialysis-related headache. *Cephalalgia.* 2004;24(4):284-7.
109. Goksel BK, Torun D, Karaca S, Karatas M, Tan M, Sezgin N, et al. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache.* 2006;46(1):40-5.

110. Stojimirovic B, Milinkovic M, Zidverc-Trajkovic J, Trbojevic-Stankovic J, Maric I, Milic M, et al. Dialysis headache in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ren Fail.* 2015;37(2):241-4.
111. Neyer U, Woss E, Haller R, Kross R. [Headache and EEG changes caused by acetate and bicarbonate dialysis]. *Acta Med Austriaca.* 1983;10(1):15-23.
112. Truttmann AC, Faraone R, Von Vigier RO, Nuoffer JM, Pfister R, Bianchetti MG. Maintenance hemodialysis and circulating ionized magnesium. *Nephron.* 2002;92(3):616-21.
113. Harris TJ, Nazir R, Khetpal P, Peterson RA, Chava P, Patel SS, et al. Pain, sleep disturbance and survival in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(2):758-65.
114. Raskin NH, Fishman RA. Neurologic disorders in renal failure (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976;294(4):204-10.
115. Nikić PM, Zidverc-Trajkovic J, Andrić B, Milinković M, Stojimirović B. Caffeine-withdrawal headache induced by hemodialysis. *J Headache Pain.* 2009;10(4):291-3.
116. Yassin A, Safwat F, Fatt-Hi A. Ear, nose and throat manifestations in cases of renal failure treated by dialysis. *Hemodialysis and peritoneal dialysis. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1966;75(1):192-201.
117. Klagenberg KF, Zeigelboim BS, Liberalesso PB, Sylvestre Lde C, Marques JM, Carvalho HA, et al. Vestibular dysfunction in adolescents and young adults after kidney transplant. *Int Tinnitus J.* 2013;18(2):149-55.
118. Kusakari J, Kobayashi T, Rokugo M, Arakawa E, Ohyama K, Kawamoto K, et al. The inner ear dysfunction in hemodialysis patients. *Tohoku J Exp Med.* 1981;135(4):359-69.
119. Caplin B, Kumar S, Davenport A. Patients' perspective of haemodialysis-associated symptoms. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2656-63.
120. Meira FS, Poli de Figueiredo CE, Figueiredo AE. Influence of sodium profile in preventing complications during hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007;11 Suppl 3:S29-32.
121. Alajbegovic A, Resic H, Merhemcic Z, Rasic S, Bratic M. [The vertigo syndrome, magnetic resonance and magnetic angiography of the head in patients on a chronic hemodialysis program]. *Med Arh.* 2001;55(4):227-9.

122. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl 3):S5-13.
123. Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):991-6.
124. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, Jr., Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;64(2):603-9.
125. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, Jaar BG, Fink NE, Plantinga LC, et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(3):468-77.
126. Wang HH, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(4):604-11.
127. Power A, Chan K, Singh SK, Taube D, Duncan N. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):249-57.
128. Naganuma T, Uchida J, Tsuchida K, Takemoto Y, Tatsumi S, Sugimura K, et al. Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;67(6):2434-9.
129. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T, et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2003;23(2):86-90.
130. Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, Kim BS, Shin SK, Do JY, et al. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):98-107.
131. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 1993;44(5):1086-90.
132. Iseki K, Fukiyama K. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(11):1808-13.

133. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):1058-66.
134. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(10):2223-33.
135. Sanchez-Perales C, Vazquez E, Garcia-Cortes MJ, Borrego J, Polaina M, Gutierrez CP, et al. Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3343-8.
136. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology.* 2006;67(2):224-8.
137. Prohovnik I, Post J, Uribarri J, Lee H, Sandu O, Langhoff E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(11):1861-9.
138. Seliger SL, Longstreth WT, Jr. Lessons about brain vascular disease from another pulsating organ, the kidney. *Stroke.* 2008;39(1):5-6.
139. Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2623-31.
140. Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Pantzaris MC, Stefanidis I, Sakkas GK. Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidence-based review. *Kidney Int.* 2014;85(6):1275-82.
141. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(6):337-46.
142. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology.* 1966;16(4):359-61.
143. Kim JM, Kwon HM, Lim CS, Kim YS, Lee SJ, Nam H. Restless legs syndrome in patients on hemodialysis: symptom severity and risk factors. *J Clin Neurol.* 2008;4(4):153-7.
144. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(3):372-8.

145. Huiqi Q, Shan L, Mingcai Q. Restless legs syndrome (RLS) in uremic patients is related to the frequency of hemodialysis sessions. *Nephron*. 2000;86(4):540.
146. Miranda M, Araya F, Castillo JL, Duran C, Gonzalez F, Aris L. [Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients]. *Rev Med Chil*. 2001;129(2):179-86.
147. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med*. 2003;4(2):143-6.
148. Goffredo Filho GS, Gorini CC, Purysko AS, Silva HC, Elias IE. Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis in a Brazilian city: frequency, biochemical findings and comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3b):723-7.
149. Lin CH, Sy HN, Chang HW, Liou HH, Lin CY, Wu VC, et al. Restless legs syndrome is associated with cardio/cerebrovascular events and mortality in end-stage renal disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):142-9.
150. Kavanagh D, Siddiqui S, Geddes CC. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):763-71.
151. Kutner NG, Bliwise DL. Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients. *Sleep Med*. 2002;3(6):497-500.
152. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(2):324-8.
153. Cirignotta F, Mondini S, Santoro A, Ferrari G, Gerardi R, Buzzi G. Reliability of a questionnaire screening restless legs syndrome in patients on chronic dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):302-6.
154. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):833-9.
155. Nikic PM, Andric BR, Stojanovic-Stanojevic M, Dordevic V, Petrovic D, Stojimirovic BB. [Restless legs syndrome prevalence in patients on chronic hemodialysis in central Serbia]. *Vojnosanit Pregl*. 2007;64(2):129-34.
156. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):900-9.

157. Telarovic S, Relja M, Trkulja V. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with calcium antagonists. A preliminary report. *Eur Neurol.* 2007;58(3):166-9.
158. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2137-41.
159. Mao S, Shen H, Huang S, Zhang A. Restless legs syndrome in dialysis patients: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2014;15(12):1532-8.
160. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 2005;14(1):43-7.
161. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology.* 2006;67(1):125-30.
162. Young GB, Bolton CF. Peripheral nervous system complications in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 1997;10(1):46-51.
163. Al-Hayk K, Bertorini TE. Neuromuscular complications in uremics: a review. *Neurologist.* 2007;13(4):188-96.
164. Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve.* 2007;35(3):273-90.
165. Ramirez BG, PA. Uraemic neuropathy: A review. *International Journal of Genetics and Molecular Biology.* 2012;3(11):155-60.
166. Said G. Uremic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:607-12.
167. Thomas PK. Screening for peripheral neuropathy in patients treated by chronic hemodialysis. *Muscle Nerve.* 1978;1(5):396-9.
168. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve.* 1988;11(1):21-32.
169. Laaksonen S, Metsarinne K, Voipio-Pulkki LM, Falck B. Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure. *Muscle Nerve.* 2002;25(6):884-90.
170. Krishnan AV, Phoon RK, Pussell BA, Charlesworth JA, Bostock H, Kiernan MC. Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease. *Brain.* 2005;128(Pt 9):2164-74.
171. Marin OS, Tyler HR. Hereditary interstitial nephritis associated with polyneuropathy. *Neurology.* 1961;11:999-1005.
172. Asbury A, Victor M, Adams RD. Uremic polyneuropathy. *Trans Am Neurol Assoc.* 1962;87:100-3.

173. Asbury AK, Victor M, Adams RD. Uremic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 1963;8:413-28.
174. Dyck PJ, Johnson WJ, Lambert EH, O'Brien PC. Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1971;46(6):400-31.
175. Bolton CF, Baltzan MA, Baltzan RB. Effects of renal transplantation on uremic neuropathy. A clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med.* 1971;284(21):1170-5.
176. Bolton CF. Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. *Neurology.* 1976;26(2):152-61.
177. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. V. Sensory and motor conduction velocity. *Acta Med Scand.* 1973;194(5):445-54.
178. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. VII. Longitudinal course during terminal renal failure and regular hemodialysis. *Acta Med Scand.* 1974;195(3):155-62.
179. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. IX. Recovery after renal transplantation. Electrophysiological aspects (sensory and motor nerve conduction). *Acta Med Scand.* 1974;195(3):171-80.
180. Bolton CF. Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci.* 1980;7(2):89-96.
181. Mitz M, Prakash AS, Melvin J, Piering W. Motor nerve conduction indicators in uremic neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1980;61(1):45-8.
182. Van den Neucker K, Vanderstraeten G, Vanholder R. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in haemodialysis patients. A study of 54 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1998;38(8):467-74.
183. Hojs-Fabjan T, Hojs R. Polyneuropathy in hemodialysis patients: the most sensitive electrophysiological parameters and dialysis adequacy. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118 Suppl 2:29-34.
184. Hegstrom RM, Murray JS, Pendras JP, Burnell JM, Scribner BH. Two year's experience with periodic hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1962;8:266-80.
185. Said G, Boudier L, Selva J, Zingraff J, Drueke T. Different patterns of uremic polyneuropathy: clinicopathologic study. *Neurology.* 1983;33(5):567-74.

186. Kiernan MC, Walters RJ, Andersen KV, Taube D, Murray NM, Bostock H. Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarization due to hyperkalaemia. *Brain*. 2002;125(Pt 6):1366-78.
187. Di Giulio S, Chkoff N, Lhoste F, Zingraff J, Drueke T. Parathormone as a nerve poison in uremia. *N Engl J Med*. 1978;299(20):1134-5.
188. Dobbstein H, Korner WF, Mempel W, Grosse-Wilde H, Edel HH. Vitamin B6 deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. *Kidney Int*. 1974;5(3):233-9.
189. Oh SJ, Clements RS, Jr., Lee YW, Diethelm AG. Rapid improvement in nerve conduction velocity following renal transplantation. *Ann Neurol*. 1978;4(4):369-73.
190. Jain VK, Cestero RV, Baum J. Carpal tunnel syndrome in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Jama*. 1979;242(26):2868-9.
191. Delmez JA, Holtmann B, Sicard GA, Goldberg AP, Harter HR. Peripheral nerve entrapment syndromes in chronic hemodialysis patients. *Nephron*. 1982;30(2):118-23.
192. Benz RL, Siegfried JW, Teehan BP. Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(6):473-6.
193. Bicknell JM, Lim AC, Raroque HG, Jr., Tzamaloukas AH. Carpal tunnel syndrome, subclinical median mononeuropathy, and peripheral polyneuropathy: common early complications of chronic peritoneal dialysis and hemodialysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991;72(6):378-81.
194. Schwarz A, Keller F, Seyfert S, Poll W, Molzahn M, Distler A. Carpal tunnel syndrome: a major complication in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1984;22(3):133-7.
195. Kessler M, Hestin D, Aymard B, Mainard D, Claudon M, Netter P, et al. Carpal-tunnel syndrome with beta 2-microglobulin amyloid deposits and erosive arthropathy of the wrist and spine in a uraemic patient before chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(2):298-9.
196. Hauglustaine D, Waer M, Michielsen P, Goebels J, Vandeputte M. Haemodialysis membranes, serum beta 2-microglobulin, and dialysis amyloidosis. *Lancet*. 1986;1(8491):1211-2.

197. Miles AM. Vascular steal syndrome and ischaemic monomelic neuropathy: two variants of upper limb ischaemia after haemodialysis vascular access surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(2):297-300.
198. Jakic M, Mihaljevic D, Zibar L, Jakic M, Kotromanovic Z, Roguljic H. Sensorineural hearing loss in hemodialysis patients. *Coll Antropol*. 2010;34 Suppl 1:165-71.
199. Thomas PK, Hollinrake K, Lascelles RG, O'Sullivan DJ, Baillod RA, Moorhead JF, et al. The polyneuropathy of chronic renal failure. *Brain*. 1971;94(4):761-80.
200. Savazzi GM, Buzio C, Migone L. Lights and shadows on the pathogenesis of uremic polyneuropathy. *Clin Nephrol*. 1982;18(5):219-29.
201. Codish SD, Cress RH. Motor and sensory nerve conduction in uremic patients undergoing repeated dialysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1971;52(6):260-3.
202. Honet JC, Jepsen RH, Tenckhoff HA, McDonald JR. Motor nerve conduction velocity in chronic renal insufficiency. *Arch Phys Med Rehabil*. 1966;47(10):647-52.
203. Kominami N, Tyler HR, Hampers CL, Merrill JP. Variations in motor nerve conduction velocity in normal and uremic patients. *Arch Intern Med*. 1971;128(2):235-9.
204. Ackil AA, Shahani BT, Young RR, Rubin NE. Late response and sural conduction studies. Usefulness in patients with chronic renal failure. *Arch Neurol*. 1981;38(8):482-5.
205. Panayiotopoulos CP, Scarpalezos S. F-wave studies on the deep peroneal nerve. Part 2.--1. Chronic renal failure 2. Limb-girdle muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1977;31(3):331-41.
206. Panayiotopoulos CP, Lagos G. Tibial nerve H-reflex and F-wave studies in patients with uremic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1980;3(5):423-6.
207. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 1989.
208. Bazzi C, Pagani C, Sorgato G, Albonico G, Fellin G, D'Amico G. Uremic polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study in 135 short- and long-term hemodialyzed patients. *Clin Nephrol*. 1991;35(4):176-81.
209. Caccia MR, Mangili A, Mecca G, Ubiali E, Zanoni P. Effects of hemodialytic treatment on uremic polyneuropathy. A clinical and electrophysiological follow-up study. *J Neurol*. 1977;217(2):123-31.

210. Okuda Y AH, Yasui A, et al. Changes of nerve conduction velocity in patients undergoing long-term hemodialysis. *J Jpn Soc Surg Hand* 1989(6):377–81.
211. Leone M, Bottacchi E, Alloatti S, Nebiolo PE, Aimino M, Baldini S. Follow-up of nerve conduction in chronic uremic patients during hemodialysis. *Ital J Neurol Sci*. 1992;13(4):317-21.
212. Ogura T, Makinodan A, Kubo T, Hayashida T, Hirasawa Y. Electrophysiological course of uraemic neuropathy in haemodialysis patients. *Postgrad Med J*. 2001;77(909):451-4.
213. Angus-Leppan H, Burke D. The function of large and small nerve fibers in renal failure. *Muscle Nerve*. 1992;15(3):288-94.
214. Stanley E, Brown JC, Pryor JS. Altered peripheral nerve function resulting from haemodialysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(1):39-43.
215. Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N Engl J Med*. 1974;290(12):650-3.
216. Vita G, Dattola R, Calabro R, Manna L, Venuto C, Toscano A, et al. Comparative analysis of autonomic and somatic dysfunction in chronic uraemia. *Eur Neurol*. 1988;28(6):335-40.
217. Sato M, Horigome I, Chiba S, Furuta T, Miyazaki M, Hotta O, et al. Autonomic insufficiency as a factor contributing to dialysis-induced hypotension. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(8):1657-62.
218. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 1981;20(2):246-53.
219. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron*. 1975;15(6):424-9.
220. Gulati PD, Goel MK, Kalra JM, Janki S, Rizvi SN. Autonomic neuropathy in chronic uraemics. *J Indian Med Assoc*. 1980;74(3):45-8.
221. Zoccali C, Ciccarelli M, Maggiore Q. Defective reflex control of heart rate in dialysis patients: evidence for an afferent autonomic lesion. *Clin Sci (Lond)*. 1982;63(3):285-92.
222. Al Khallaf HH. Analysis of sexual functions in male nondiabetic hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2010;23(2):176-81.

223. Thurm J. Sexual potency of patients on chronic hemodialysis. *Urology*. 1975;5(1):60-2.
224. Milne JF, Golden JS, Fibus L. Sexual dysfunction in renal failure: a survey of chronic hemodialysis patients. *Int J Psychiatry Med*. 1977;8(4):335-45.
225. Levy NB. Sexual dysfunctions of hemodialysis patients. *Clin Exp Dial Apheresis*. 1983;7(4):275-88.
226. Procci WR. The study of sexual dysfunction in uremic males: problems for patients and investigators. *Clin Exp Dial Apheresis*. 1983;7(4):289-302.
227. Procci WR, Martin DJ. Effect of maintenance hemodialysis on male sexual performance. *J Nerv Ment Dis*. 1985;173(6):366-72.
228. Glass CA, Fielding DM, Evans C, Ashcroft JB. Factors related to sexual functioning in male patients undergoing hemodialysis and with kidney transplants. *Arch Sex Behav*. 1987;16(3):189-207.
229. Alleyne S, Dillard P, McGregor C, Hosten A. Sexual function and mental distress status of patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Transplant Proc*. 1989;21(6):3895-8.
230. Cerqueira J, Moraes M, Glina S. Erectile dysfunction: prevalence and associated variables in patients with chronic renal failure. *Int J Impot Res*. 2002;14(2):65-71.
231. Wang SJ, Liao KK, Liou HH, Lee SS, Tsai CP, Lin KP, et al. Sympathetic skin response and R-R interval variation in chronic uremic patients. *Muscle Nerve*. 1994;17(4):411-8.
232. Bommer J, Kugel M, Schwobel B, Ritz E, Barth HP, Seelig R. Improved sexual function during recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(3):204-7.
233. Floyd M, Ayyar DR, Barwick DD, Hudgson P, Weightman D. Myopathy in chronic renal failure. *Q J Med*. 1974;43(172):509-24.
234. Quintanilla AP, Sahgal V. Uremic myopathy. *Int J Artif Organs*. 1984;7(5):239-42.
235. Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(5):677-84.
236. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney Int*. 2002;62(5):1901-13.

237. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron*. 1992;61(4):377-82.
238. Kunis CL, Markowitz GS, Liu-Jarin X, Fisher PE, Frei GL, D'Agati VD. Painful myopathy and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(5):1098-104.
239. Riggs JE. Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurol Clin*. 1989;7(3):509-23.
240. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev*. 2003;7(2):131-43.
241. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2004;17(2):109-14.
242. Hanly P. Sleep disorders and end-stage renal disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):543-50.
243. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):184-90.
244. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):751-6.
245. Williams SW, Tell GS, Zheng B, Shumaker S, Rocco MV, Sevick MA. Correlates of sleep behavior among hemodialysis patients. The kidney outcomes prediction and evaluation (KOPE) study. *Am J Nephrol*. 2002;22(1):18-28.
246. Holley JL, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans*. 1991;37(3):M456-7.
247. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):126-32.
248. Meyer TJ. Evaluation and management of insomnia. *Hosp Pract (1995)*. 1998;33(12):75-8, 83-6.
249. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*. 2005;28(9):1049-57.
250. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97-111.

251. Simon GE, VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry*. 1997;154(10):1417-23.
252. Eryavuz N, Yuksel S, Acarturk G, Uslan I, Demir S, Demir M, et al. Comparison of sleep quality between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):785-91.
253. Unruh ML, Hartunian MG, Chapman MM, Jaber BL. Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol*. 2003;59(4):280-8.
254. Yngman-Uhlin P, Edell-Gustafsson U. Self-reported subjective sleep quality and fatigue in patients with peritoneal dialysis treatment at home. *Int J Nurs Pract*. 2006;12(3):143-52.
255. Stepanski E, Faber M, Zorick F, Basner R, Roth T. Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(2):192-7.
256. Holley JL, Nespor S, Rault R. A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(2):156-61.
257. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, Pisani A, Ragosta A, Esposito R, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(5):852-6.
258. Noda A, Nakai S, Soga T, Sugiura T, Iwayama N, Maeda K, et al. Factors contributing to sleep disturbance and hypnotic drug use in hemodialysis patients. *Intern Med*. 2006;45(22):1273-8.
259. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Chami H, et al. Subjective and objective sleep quality in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the sleep heart health study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):305-13.
260. Pai MF, Hsu SP, Yang SY, Ho TI, Lai CF, Peng YS. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia. *Ren Fail*. 2007;29(6):673-7.
261. Unruh ML, Buysse DJ, Dew MA, Evans IV, Wu AW, Fink NE, et al. Sleep quality and its correlates in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):802-10.
262. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, et al. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):998-1004.

263. Chervin RD. The multiple sleep latency test and Epworth sleepiness scale in the assessment of daytime sleepiness. *J Sleep Res.* 2000;9(4):399-401.
264. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):394-402.
265. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):403-10.
266. Tel H, Tel H, Esmek M. Sleep in hemodialysis patients. *Dial Transplant.* 2007;36:479–84.
267. Puntriano M. The relationship between dialysis adequacies and sleep problems in hemodialysis patients. *Anna j.* 1999;26(4):405-7.
268. Yoshioka M, Ishii T, Fukunishi I. Sleep disturbance of end-stage renal disease. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1993;47(4):847-51.
269. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med.* 2001;344(2):102-7.
270. Etgen T, Chonchol M, Forstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35(5):474-82.
271. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):227-34.
272. Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):693-703.
273. Kutlay S, Nergizoglu G, Duman N, Atli T, Keven K, Erturk S, et al. Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2001;23(6):781-7.
274. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(1):41-9.
275. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology.* 2013;80(5):471-80.
276. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Chandra P, Bluestein R, Griffith J, et al. Subcortical cognitive impairment in dialysis patients. *Hemodial Int.* 2007;11(3):309-14.

277. Zadikoff C, Fox SH, Tang-Wai DF, Thomsen T, de Bie RM, Wadia P, et al. A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):297-9.
278. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Kruger T, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One.* 2014;9(10):e106700.
279. Murray AM, Knopman DS. Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):615-8.
280. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, Mehta Z, Rothwell PM. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke.* 2010;41(6):1290-3.
281. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology.* 2006;67(2):216-23.
282. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(11):1863-9.
283. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1215-22.
284. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain.* 2005;128(Pt 9):2034-41.
285. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):448-62.
286. Seliger SL, Sarnak MJ. Subclinical vascular disease of the brain in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):8-10.
287. Nikic PM, Andric BR, Stojimirovic BB, Trbojevic-Stankovic J, Bukumiric Z. Habitual coffee consumption enhances attention and vigilance in hemodialysis patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:707460.

288. Drew DA, Weiner DE, Tighiouart H, Scott T, Lou K, Kantor A, et al. Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(2):303-11.
289. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2008;21(1):29-37.
290. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract.* 2004;97(1):c23-30.
291. Droste DW, Kuhne K, Schaefer RM, Ringelstein EB. Detection of microemboli in the subclavian vein of patients undergoing haemodialysis and haemodiafiltration using pulsed Doppler ultrasound. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):462-6.
292. Kretschmar K, Nix W, Zschiegler H, Philipp T. Morphologic cerebral changes in patients undergoing dialysis for renal failure. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1983;4(3):439-41.
293. La Greca G, Biasioli S, Chiaramonte S, Dettori P, Fabris A, Feriani M, et al. Studies on brain density in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron.* 1982;31(2):146-50.
294. Walters RJ, Fox NC, Crum WR, Taube D, Thomas DJ. Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron.* 2001;87(2):143-7.
295. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology.* 2009;72(5):460-5.
296. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology.* 2007;69(14):1442-50.
297. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med.* 2006;36(4):441-54.
298. Ho AJ, Raji CA, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, et al. The effects of physical activity, education, and body mass index on the aging brain. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(9):1371-82.
299. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, Bontempo D, Dixon RA, MacDonald SW, et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(6):1039-46.

300. Schneider AL, Sharrett AR, Patel MD, Alonso A, Coresh J, Mosley T, et al. Education and cognitive change over 15 years: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(10):1847-53.
301. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7(6):e38268.
302. Lane EM, Paul RH, Moser DJ, Fletcher TD, Cohen RA. Influence of education on subcortical hyperintensities and global cognitive status in vascular dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(3):531-6.
303. Ojala-Oksala J, Jokinen H, Kopsi V, Lehtonen K, Luukkonen L, Paukkunen A, et al. Educational history is an independent predictor of cognitive deficits and long-term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(11):2931-5.
304. Kierzyńska A, Kazmierski R, Kozubski W. Educational level and cognitive impairment in patients with Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2011;45(1):24-31.
305. Wu Y, Wang M, Ren M, Xu W. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2013;20(10):1406-10.
306. Mocan N, Altindag DT. Education, cognition, health knowledge, and health behavior. *Eur J Health Econ.* 2014;15(3):265-79.
307. Mortby ME, Burns R, Janke AL, Sachdev PS, Anstey KJ, Cherbuin N. Relating education, brain structure, and cognition: the role of cardiovascular disease risk factors. *Biomed Res Int.* 2014;2014:271487.
308. Krapohl E, Rimfeld K, Shakeshaft NG, Trzaskowski M, McMillan A, Pingault JB, et al. The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(42):15273-8.
309. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Bliwise DL. Patient-reported sleep difficulty and cognitive function during the first year of dialysis. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(1):203-10.
310. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Bliwise DL. Association of sleep difficulty with Kidney Disease Quality of Life cognitive function score reported by patients who recently started dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):284-9.
311. Fortier-Brochu E, Morin CM. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep.* 2014;37(11):1787-98.

312. Shekleton JA, Flynn-Evans EE, Miller B, Epstein LJ, Kirsch D, Brogna LA, et al. Neurobehavioral performance impairment in insomnia: relationships with self-reported sleep and daytime functioning. *Sleep*. 2014;37(1):107-16.
313. D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J. Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1998;7(1):1-13.
314. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202.
315. Griva K, Newman SP, Harrison MJ, Hankins M, Davenport A, Hansraj S, et al. Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Health Psychol*. 2003;22(6):570-8.
316. Williams MA, Sklar AH, Burright RG, Donovan PJ. Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):705-11.
317. Costa AS, Tiffin-Richards FE, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Kruger T, et al. Clinical predictors of individual cognitive fluctuations in patients undergoing hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):434-42.
318. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter AK, Miller WA, Li Q, et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):270-8.
319. Gottlieb D, Mildworf B, Rubinger D, Melamed E. The regional cerebral blood flow in patients under chronic hemodialytic treatment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987;7(5):659-61.
320. Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, Rubba P, Federico S. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke*. 1991;22(12):1508-11.
321. Hata R, Matsumoto M, Handa N, Terakawa H, Sugitani Y, Kamada T. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*. 1994;25(2):408-12.
322. Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, Omae T, Hirakata E, Ibayashi S, et al. Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(6):1096-104.
323. Argekar P, Griffin V, Litaker D, Rahman M. Sleep apnea in hemodialysis patients: risk factors and effect on survival. *Hemodial Int*. 2007;11(4):435-41.

324. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
325. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3503-9.
326. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep.* 2003;26(3):298-307.
327. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ, et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance--the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep.* 2011;34(3):303-14b.
328. Hrubos-Strom H, Nordhus IH, Einvik G, Randby A, Omland T, Sundet K, et al. Obstructive sleep apnea, verbal memory, and executive function in a community-based high-risk population identified by the Berlin Questionnaire Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep Breath.* 2012;16(1):223-31.
329. Zoccali C. Sleep apnoea and nocturnal hypoxaemia in dialysis patients: mere risk-indicators or causal factors for cardiovascular disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(12):1919-21.
330. Bergen DC, Ristanovic R, Gorelick PB, Kathpalia S. Seizures and renal failures. *Int J Artif Organs.* 1994;17(5):247-51.
331. Scorza FA, Albuquerque M, Arida RM, Cysneiros RM, Henriques TM, Scorza CA, et al. Seizure occurrence in patients with chronic renal insufficiency in regular hemodialysis program. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63(3b):757-60.
332. Scorza FA, Arida RM, Cavalheiro EA. Cardiovascular abnormalities in patients with epilepsy receiving renal replacement therapy with dialysis: a true convergence of clinical cardiology, nephrology and neurology. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1775-6; author reply 6.
333. McIntyre CW. Nervous System and Sleep Disorders. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis.* Fifth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.; 2015. p. 759–66.

334. Teodoro T, Ferreira JJ. Movement disorders in renal diseases. In: Poewe W, Jankovic J, editors. *Movement Disorders in Neurologic and Systemic Disease*. New York: Cambridge University Press 2014. p. 172-88.
335. Wang HC, Brown P, Lees AJ. Acute movement disorders with bilateral basal ganglia lesions in uremia. *Mov Disord*. 1998;13(6):952-7.
336. Lee PH, Shin DH, Kim JW, Song YS, Kim HS. Parkinsonism with basal ganglia lesions in a patient with uremia: Evidence of vasogenic edema. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(2):93-6.
337. Wang HC, Cheng SJ. The syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremic patients. *J Neurol*. 2003;250(8):948-55.
338. Lin HL, Lin HC, Chen YH. Increased risks of parkinsonism in the 3 years after chronic renal failure. *Int J Clin Pract*. 2012;66(5):499-503.
339. WHOQOL. Measuring Quality of Life, Program on Mental Health, 1997 02/07/2015. Available from: http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf.
340. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr., Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1985;312(9):553-9.
341. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*. 2003;64(1):339-49.
342. Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Fukuhara S, McKeivitt P, Wikstrom B, et al. Health-related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 Suppl 2):54-60.
343. Guyatt G, Feeny D, Patrick D. Issues in quality-of-life measurement in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1991;12(4 Suppl):81s-90s.
344. Kimmel PL, Emont SL, Newmann JM, Danko H, Moss AH. ESRD patient quality of life: symptoms, spiritual beliefs, psychosocial factors, and ethnicity. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):713-21.
345. Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1594-9.

346. Kang GW, Lee IH, Ahn KS, Lee J, Ji Y, Woo J. Clinical and psychosocial factors predicting health-related quality of life in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2015;19(3):439-46.
347. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(2):204-12.
348. Duncan PW, Samsa GP, Weinberger M, Goldstein LB, Bonito A, Witter DM, et al. Health status of individuals with mild stroke. *Stroke.* 1997;28(4):740-5.
349. Edwards DF, Hahn M, Baum C, Dromerick AW. The impact of mild stroke on meaningful activity and life satisfaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15(4):151-7.
350. Kim P, Warren S, Madill H, Hadley M. Quality of life of stroke survivors. *Qual Life Res.* 1999;8(4):293-301.
351. Niemi ML, Laaksonen R, Kotila M, Waltimo O. Quality of life 4 years after stroke. *Stroke.* 1988;19(9):1101-7.
352. Jaracz K, Kozubski W. Quality of life in stroke patients. *Acta Neurol Scand.* 2003;107(5):324-9.
353. Davison SN, Jhangri GS. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(3):477-85.
354. Kafkia T, Chamney M, Drinkwater A, Pegoraro M, Sedgewick J. Pain in chronic kidney disease: prevalence, cause and management. *J Ren Care.* 2011;37(2):114-22.
355. Abdel-Kader K, Unruh ML, Weisbord SD. Symptom burden, depression, and quality of life in chronic and end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1057-64.
356. O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS trial. *Stroke.* 2013;44(5):1238-43.
357. Quercioli C, Messina G, Barbini E, Carriero G, Fani M, Nante N. Importance of sociodemographic and morbidity aspects in measuring health-related quality of life: performances of three tools: comparison of three questionnaire scores. *Eur J Health Econ.* 2009;10(4):389-97.
358. Seidel UK, Gronewold J, Volsek M, Todica O, Kribben A, Bruck H, et al. Physical, cognitive and emotional factors contributing to quality of life, functional health

and participation in community dwelling in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(3):e91176.

359. Dhamoon MS, McClure LA, White CL, Lau H, Benavente O, Elkind MS. Quality of life after lacunar stroke: the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):1131-7.

360. Chou CY. Determinants of the health-related quality of life for stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(3):655-62.

361. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, Barker RA, et al. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1071-5.

362. Teng E, Tassniyom K, Lu PH. Reduced quality-of-life ratings in mild cognitive impairment: analyses of subject and informant responses. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(12):1016-25.

363. Moreno F, Lopez Gomez JM, Sanz-Guajardo D, Jofre R, Valderrabano F. Quality of life in dialysis patients. A spanish multicentre study. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 2:125-9.

364. Rocco MV, Gassman JJ, Wang SR, Kaplan RM. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(6):888-96.

365. Sesso R, Rodrigues-Neto JF, Ferraz MB. Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):186-95.

366. Brookes RL, Herbert V, Paul S, Hannesdottir K, Markus HS, Morris RG. Executive dysfunction, awareness deficits and quality of life in patients with cerebral small vessel disease: a structural equation model. *Neuropsychology*. 2014;28(2):247-53.

367. Chan R, Brooks R, Steel Z, Heung T, Erlich J, Chow J, et al. The psychosocial correlates of quality of life in the dialysis population: a systematic review and meta-regression analysis. *Qual Life Res*. 2012;21(4):563-80.

368. Santos PR, Daher EF, Silva GB, Jr., Liborio AB, Kerr LR. Quality of life assessment among haemodialysis patients in a single centre: a 2-year follow-up. *Qual Life Res*. 2009;18(5):541-6.

369. Blake C, Codd MB, Cassidy A, O'Meara YM. Physical function, employment and quality of life in end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2000;13(2):142-9.

370. Stojanovic M, Stefanovic V. Assessment of health-related quality of life in patients treated with hemodialysis in Serbia: influence of comorbidity, age, and income. *Artif Organs*. 2007;31(1):53-60.
371. Simmons RG, Abress L. Quality-of-life issues for end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 1990;15(3):201-8.
372. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Tierney WM. Clinical correlates of functional status in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(2):161-6.
373. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, Rempert A, Szeifert L, et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *J Psychosom Res*. 2006;60(5):495-504.
374. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):478-85.
375. Sorensen VR, Mathiesen ER, Watt T, Bjorner JB, Andersen MV, Feldt-Rasmussen B. Diabetic patients treated with dialysis: complications and quality of life. *Diabetologia*. 2007;50(11):2254-62.
376. Gumprecht J, Zelobowska K, Gosek K, Zywiec J, Adamski M, Grzeszczak W. Quality of life among diabetic and non-diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(3):205-8.
377. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G, et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res*. 2005;28(1):41-7.
378. Evans RW. Recombinant human erythropoietin and the quality of life of end-stage renal disease patients: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis*. 1991;18(4 Suppl 1):62-70.
379. Levin NW. Quality of life and hematocrit level. *Am J Kidney Dis*. 1992;20(1 Suppl 1):16-20.
380. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux PY. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1929-37.
381. Alexander M, Kewalramani R, Agodoa I, Globe D. Association of anemia correction with health related quality of life in patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):2997-3008.

382. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Boyle DH, Cruz I, et al. Aspects of quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1418-26.
383. Kalantar-Zadeh K, Unruh M. Health related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(2):367-78.
384. Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home haemodialysis in The Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(11):2853-60.
385. Vasilieva IA. Quality of life in chronic hemodialysis patients in Russia. *Hemodial Int.* 2006;10(3):274-8.
386. Patel SS, Shah VS, Peterson RA, Kimmel PL. Psychosocial variables, quality of life, and religious beliefs in ESRD patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):1013-22.
387. Vazquez I, Valderrabano F, Fort J, Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, et al. Psychosocial factors and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Qual Life Res.* 2005;14(1):179-90.
388. Kao TW, Lai MS, Tsai TJ, Jan CF, Chie WC, Chen WY. Economic, social, and psychological factors associated with health-related quality of life of chronic hemodialysis patients in northern Taiwan: a multicenter study. *Artif Organs.* 2009;33(1):61-8.
389. Trbojevic-Stankovic J, Stojimirovic B, Bukumiric Z, Hadzibulic E, Andric B, Djordjevic V, et al. Depression and quality of sleep in maintenance hemodialysis patients. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(7-8):437-43.
390. Cukor D, Ver Halen N, Fruchter Y. Anxiety and quality of life in ESRD. *Semin Dial.* 2013;26(3):265-8.
391. Fernandes GV, dos Santos RR, Soares W, de Lima LG, de Macedo BS, da Fonte JE, et al. The impact of erectile dysfunction on the quality of life of men undergoing hemodialysis and its association with depression. *J Sex Med.* 2010;7(12):4003-10.
392. Sorensen EP, Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott T, Giang LM, Kirkpatrick B, et al. The kidney disease quality of life cognitive function subscale and cognitive performance in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(3):417-26.
393. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):443-64.

394. Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JV, Meyer KB, Finkelstein FO, Chapman MM, et al. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):743-53.
395. Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients on hemodialysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:68.
396. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30(2):213-8.
397. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5 Suppl):S7-10.
398. Drake CL, Roehrs T, Roth T. Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety*. 2003;18(4):163-76.
399. Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract*. 2002;51(3):229-35.
400. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(3):571-7.
401. Hallett MD, Burden S, Stewart D, Mahony J, Farrell PC. Sleep apnea in ESRD patients on HD and CAPD. *Perit Dial Int*. 1996;16 Suppl 1:S429-33.
402. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Polysomnographic measures of nocturnal sleep in patients on chronic, intermittent daytime haemodialysis vs those with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1422-8.
403. Molnar MZ, Novak M, Szeifert L, Ambrus C, Keszei A, Koczy A, et al. Restless legs syndrome, insomnia, and quality of life after renal transplantation. *J Psychosom Res*. 2007;63(6):591-7.
404. Erdogan A, Dervisoglu E, Kutlu A. Sleep quality and its correlates in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(6):441-7.
405. Theofilou P. Association of insomnia symptoms with kidney disease quality of life reported by patients on maintenance dialysis. *Psychol Health Med*. 2013;18(1):70-8.
406. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res*. 2003;37(1):9-15.
407. Costa e Silva JA. Sleep disorders in psychiatry. *Metabolism*. 2006;55(10 Suppl 2):S40-4.

408. Wetherell JL, Thorp SR, Patterson TL, Golshan S, Jeste DV, Gatz M. Quality of life in geriatric generalized anxiety disorder: a preliminary investigation. *J Psychiatr Res.* 2004;38(3):305-12.
409. Gaynes BN, Burns BJ, Tweed DL, Erickson P. Depression and health-related quality of life. *J Nerv Ment Dis.* 2002;190(12):799-806.
410. Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, Gillin JC, Koch WL, Grant I. Assessment of the quality of life of patients with major depression. *Psychiatr Serv.* 1997;48(2):224-30.
411. Preljevic VT, Osthus TB, Os I, Sandvik L, Opjordsmoen S, Nordhus IH, et al. Anxiety and depressive disorders in dialysis patients: association to health-related quality of life and mortality. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(6):619-24.
412. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34(11):1670-6.
413. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2487-94.
414. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(1):82-99.
415. Horigan AE. Fatigue in hemodialysis patients: a review of current knowledge. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(5):715-24.
416. Sklar A, Newman N, Scott R, Semenyuk L, Schultz J, Fiacco V. Identification of factors responsible for postdialysis fatigue. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):464-70.
417. Jhamb M, Argyropoulos C, Steel JL, Plantinga L, Wu AW, Fink NE, et al. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1779-86.
418. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin CM. Relations between sleep, fatigue, and health-related quality of life in individuals with insomnia. *J Psychosom Res.* 2010;69(5):475-83.
419. Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, et al. Prevalence and correlates of fatigue in chronic kidney disease and end-stage renal disease: are sleep disorders a key to understanding fatigue? *Am J Nephrol.* 2013;38(6):489-95.
420. Macran S, Weatherly H, Kind P. Measuring population health: a comparison of three generic health status measures. *Med Care.* 2003;41(2):218-31.

Biografija:

Petar, Momčila, Nikić je rođen 24.09.1961. god. u Beogradu. Osnovnu školu i Klasičnu gimnaziju je pohađao u Kruševcu i završio sa odličnim uspehom. Zvanje doktora medicine je stekao na Medicinskom Fakultetu u Beogradu 27.04.1987. god. sa prosečnom ocenom 8,35. Nakon završenog lekarskog staža i položenog državnog ispita radio je u Domu Zdravlja ZC Kruševac od 1987. do 1995. kada prelazi na rad na Neurološko Odeljenje Opšte Bolnice u Kruševcu. ECFMG U.S.A. sertifikat dobio 20.01.1993.godine. Specijalistički ispit iz neurologije je sa odličnim uspehom položio na Institutu za Neurologiju KCS 19.01.2001. Ispit iz kliničke elektroencefalografije je položio 20.11.2002. na Institutu za Neurologiju u Beogradu. Naziv magistra nauka je dobio na Medicinskom Fakultetu u Beogradu je dobio 14.06.2014. sa radom “Debljina intima-medija kompleksa unutrašnje karotidne arterije, kao faktora rizika za cerebralnu i koronarnu aterosklerozu”. Od 2008. godine radi kao neurolog u Specijalnoj Bolnici za Cerebrovaskularne Bolesti “Sveti Sava” u Beogradu. Od 2011. godine je predsednik Etičkog Komiteta bolnice. Naziv primarijusa je dobio od strane Ministarstva Zdravlja Republike Srbije oktobra 2012. godine. Zvanje istraživača saradnika Medicinskog Fakulteta u Beogradu za predmet neurologija i cerebrovaskularna fiziologija dobio je 07.03.2013. godine. Autor je većeg broja naučnih radova u domaćim i stranim medicinskim časopisima.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Petar M. Nikić

broj upisa 06-17512/62-12

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Neurološke komplikacije kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.12.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Petar M. Nikić

Broj upisa 06-17512/62-12

Studijski program Neurologija

Naslov rada Neurološke komplikacije kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom

Mentor Akademik prof. Dr Vladimir S. Kostić

Potpisani Petar M. Nikić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.12.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Neurološke komplikacije kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda



U Beogradu, 10.12.2015.