

# Nasljedni, psihološki i okolišni čimbenici kao odrednice akutne eksperimentalne boli

---

**Miljković, Ana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:933590>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-02**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

ANA MILJKOVIĆ

NASLJEDNI, PSIHOLOŠKI I OKOLIŠNI  
ČIMBENICI KAO ODREDNICE AKUTNE  
EKSPERIMENTALNE BOLI

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2023.

Ova doktorska disertacija izrađena je na Katedri za Javno zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

**Voditeljica rada:** izv. prof. dr. sc. Ivana Kolčić

**Zahvala:** Zahvaljujem mentorici i kolegama na uloženom trudu i pomoći tijekom pisanja ove disertacije te obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju.

Ovaj rad posvećujem svom tati

# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Povijesni okvir i definicija boli.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2</b>	<b>Neurobiologija boli .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3</b>	<b>Klasifikacija boli .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4</b>	<b>Prevalencija boli.....</b>	<b>10</b>
1.4.1	Prevalencija boli u svijetu.....	10
1.4.2	Prevalencija boli u Hrvatskoj.....	11
<b>1.5</b>	<b>Procjena intenziteta boli, eksperimentalne metode istraživanja i mjerenja boli .....</b>	<b>12</b>
1.5.1	Eksperimentalne metode istraživanja i mjerenja akutne boli.....	13
<b>1.6</b>	<b>Odrednice akutne boli.....</b>	<b>15</b>
1.6.1	Genetičke odrednice akutne boli .....	15
1.6.1.1	Heritabilnost .....	16
1.6.1.2	Heritabilnost boli .....	18
1.6.1.3	Geni povezani s percepcijom boli.....	19
1.6.2	Okolišne odrednice akutne boli.....	25
1.6.2.1	Spol .....	25
1.6.2.2	Dob .....	28
1.6.2.3	Sociokulturne odrednice.....	31
1.6.2.4	Socioekonomske odrednice.....	33
1.6.2.5	Kronične bolesti povezane s doživljajem boli .....	39
1.6.2.6	Pretilost .....	44
1.6.2.7	Pušenje .....	46
1.6.2.8	Konsumacija alkohola .....	48
1.6.2.9	Tjelesna aktivnost.....	50
1.6.3	Psihološke odrednice .....	52
1.6.3.1	Dispozicijski optimizam.....	56
1.6.4	Razlike između dešnjaka i ljevaka u doživljavanju boli.....	60
<b>2.</b>	<b>CILJEVI I SVRHA RADA.....</b>	<b>64</b>
<b>2.1</b>	<b>Ciljevi istraživanja .....</b>	<b>65</b>

<b>2.2</b>	<b>Hipoteze istraživanja</b> .....	<b>66</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>67</b>
<b>3.1</b>	<b>Ustroj istraživanja</b> .....	<b>68</b>
<b>3.2</b>	<b>Opis istraživane populacije</b> .....	<b>71</b>
<b>3.3</b>	<b>Mjerenja i fenotipska svojstva ispitanika</b> .....	<b>73</b>
3.3.1	Antropometrijska mjerenja .....	73
3.3.2	Upitnik .....	74
3.3.3	Socioekonomski status .....	74
3.3.4	Psihološki upitnici.....	75
3.3.4.1	Optimizam .....	76
3.3.5	Navike.....	76
3.3.6	Mjerenje eksperimentalno uzrokovane boli .....	77
3.3.7	Izolacija DNA.....	78
3.3.8	Genotipizacija.....	78
3.3.9	Podaci o rodbinskim vezama.....	79
3.3.10	Izračunavanje heritabilnosti .....	80
<b>3.4</b>	<b>Statistička analiza</b> .....	<b>80</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>82</b>
<b>4.1</b>	<b>Opis istraživanog uzorka</b> .....	<b>83</b>
4.1.1	Karakteristike ispitanika s obzirom na spol .....	83
4.1.2	Karakteristike ispitanika s obzirom na dob .....	88
4.1.3	Karakteristike ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja .....	93
<b>4.2</b>	<b>Heritabilnost akutne boli</b> .....	<b>98</b>
<b>4.3</b>	<b>Okolišne i psihološke odrednice akutne boli</b> .....	<b>103</b>
<b>4.4</b>	<b>Razlike u percepciji boli između dešnjaka i ljevaka</b> .....	<b>119</b>
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	<b>121</b>
<b>5.1</b>	<b>Utjecaj nasljednih čimbenika na doživljaj mehaničke boli</b> .....	<b>122</b>
<b>5.3</b>	<b>Povezanost okolišnih čimbenika s doživljajem boli</b> .....	<b>125</b>

5.3.1	Povezanost spola i dobi s doživljajem boli .....	125
5.3.2	Povezanost sociokulturnih i socioekonomskih odrednica s doživljajem boli .....	128
5.3.3	Povezanost zdravstvenih i ponašajnih odrednica s doživljajem boli .....	132
<b>5.4</b>	<b>Povezanost psiholoških odrednica i doživljaja boli .....</b>	<b>135</b>
5.4.1	Povezanost dispozicijskog optimizma i doživljaja boli .....	138
<b>5.5</b>	<b>Razlike u doživljaju boli u dešnjaka i ljevaka .....</b>	<b>141</b>
<b>5.6</b>	<b>Prednosti i ograničenja ovog istraživanja .....</b>	<b>144</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>146</b>
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK .....</b>	<b>149</b>
<b>8.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>152</b>
<b>9.</b>	<b>POPIS LITERATURE .....</b>	<b>155</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>193</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

BMI	engl. <i>body mass index</i> , indeks tjelesne mase
DZS	Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske
EPQ	engl. <i>Eysenck Personality Questionnaire</i> , Eysenckov upitnik o osobnosti
GHQ	engl. <i>General Health Questionnaire</i> , Opći upitnik o zdravlju
GWAS	engl. <i>Genome-wide association study</i> , Cjelogenomska studija povezanosti
ITM	indeks tjelesne mase
LOT-R	engl. <i>Life Orientation Test Revised</i> , Revidirani test životne orijentacije
PCS	engl. <i>Pain catastrophizing scale</i> , Upitnik o doživljaju boli
SES	socioekonomski status
SNP	engl. <i>single-nucleotide polymorphism</i> , polimorfizam jednog nukleotida
SOLAR	engl. <i>Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines</i>
SPSS	IBM SPSS Statistics, programski alat za statističku analizu
WHO	engl. <i>World Health Organization</i> , Svjetska zdravstvena organizacija
WHR	engl. <i>waist to hip ratio</i> , omjer opsega struka i opsega bokova

# **1. UVOD**



## 1.1 Povijesni okvir i definicija boli

Riječ „bol“ dolazi od praslavenske i staroslavenske riječi *bolb*, kao i ruska inačica *bol* te poljska *boleć* (boljeti). Engleska riječ za bol *pain* dolazi od grčke riječi *poine* i latinske *poena* što je bilo ime božice osвете poslano da kazni smrtnike koji bi razljutili bogove (1). U engleski jezik je ušla kao *peine*, od francuskog oblika riječi *peyn* u Srednjem vijeku (oko 1300. godine). Iz grčkog jezika je ušla u upotrebu i riječ *algos* koja označava bol, te je u upotrebi u hrvatskom jeziku kao prefiks *alg-* (npr. algospazam) ili sufiks *-algija*, *-algičan*, *-algički* (npr. fibromijalgija, neuralgičan). U latinskom se koristila riječ *dolor* za imenovanje boli te je u takvom obliku ušla u hrvatski jezik kao prefiks *dolor-* (dolorimetar) te u medicinsku literaturu (npr. *dolor oculi*).

Poimanje boli se mijenjalo tijekom povijesti. Bol je u početku promatrana kao vanjski neprijatelj koji napada tijelo. Kod starih Egipćana vjerovalo se da bol uzrokuju demoni koji ulaze kroz nosnice i uši da bi kaznili nevjernike (2). U kineskoj tradiciji smatralo se da bol proizlazi iz neravnoteže dviju suprotnih sila Yin i Yang. Otac medicine i antički grčki liječnik Hipokrat (460-377 pr.n.e.) je otkrio da je bol simptom bolesti koja ju izaziva (3), dok je rimski liječnik i filozof Klaudije Galen (130-200 n.e.) smatrao da bol uključuje snažnu iritaciju živaca te je promatrao bol kao najniži oblik osjeta (4). Vodeći filozof islamskog svijeta i autor priručnika „Kanon Medicine“ Avicena (980-1037 n.e.) definirao je bol kao neprirodno stanje koje pogađa tijelo te je propitujući Galenovu teoriju predložio da je istinski uzrok boli fizička promjena u određenom organu, bilo da je organ ozlijeđen ili ne (5).

Francuski filozof i znanstvenik René Decartes (1596.-1650.) je bol opisao kao još jedan osjet te je smatrao da je ona proporcionalna ozbiljnosti ozljede kojom je uzrokovana. Postavio je hipotezu da bol putuje tijelom u obliku određenih čestica sve dok ne dođe do centra za bol u mozgu (6). Također, postavio je i teoriju refleksa prema kojoj su refleksi automatske reakcije tijela na vanjske podražaje (primjerice bol) te za njih nisu potrebni misaoni procesi (*Slika 1.1.*).

Decartesove teorije su zauvijek promijenile percepciju boli u znanstvenim krugovima jer je postavio mehaničku teoriju boli prema kojoj je bol reakcija na podražaj, za razliku od dotadašnjih spiritualnih i mističnih promišljanja o boli. Za razliku od dotadašnjeg shvaćanja srca kao organa odgovornog za procesiranje boli, on definira mozak kao centar za bol (7).



**Slika 1.1** Ilustracija iz djela „Rasprava o čovjeku“ Rene Decartesa objavljenog 1664. godine koja prikazuje put boli. Prema Decartesovoj teoriji o boli „čestice vrućine“ aktiviraju mjesto na koži povezano sitnim nitima s mozgom koji potom šalje informaciju preko „animalnih demona“ mišićima da pomaknu zahvaćene dijelove tijela.

(slika je preuzeta iz (8) )

Decartesov rad postavlja temelje za *teoriju specifičnih receptora* u 19. stoljeću, prema kojoj je bol specifičan osjet sa svojim neovisnim osjetnim sustavom, odvojen od dodira i drugih osjeta, što otvara vrata brojnim značajnim otkrićima tog doba .

Škotski fiziolog i neurolog Charles Bell (1774.-1842.) je 1811. godine opisao da postoje različiti tipovi osjetnih receptora, od kojih je svaki prilagođen različitom podražaju, dok je njemački fiziolog Johannes Müller (1801.-1858.) postavio temelje senzorne teorije, s hipotezom da određeni osjetni podražaj može izazvati različite osjete, ovisno o tome koje živce podraži (9). Nekoliko dodatnih važnih otkrića u 19. stoljeću uključuju: 1831. godine je talijanski znanstvenik Filippo Pacini (1812.-1883.) pronašao živčane receptore koji reagiraju na pritisak i vibracije, 1852. godine su njemački anatomi Georg Meissner (1829.-1905.) i Rudolf Wagner (1805.-1864.) opisali receptore osjetljive na dodir, a 1860. godine je njemački znanstvenik Wilhelm Krause (1833.-1910.) otkrio receptore za nježnu vibraciju (6).

Njemački neurolog Wilhelm Erb (1840.-1921.) je 1874. godine položio temelje drugoj teoriji o boli, koja se naziva *intenzivna teorija*. Prema toj teoriji, bol može izazvati ponavljana stimulacija niskog praga boli ili intenzivna stimulacija visokog praga boli (10). Erb je smatrao da bol može biti aktivirana i nekim drugim podražajem, primjerice dodiranjem, toplinom ili hladnoćom, ukoliko je intenzitet viši od normalnog.

Teorija koja pokušava ispraviti prethodne teorije naziva se *teorija bolnih obrazaca*. Ona se nastavlja na rad američkog fiziologa Johna Nafea (1888.-1970.) iz 1934. godine, koji je smatrao da preintenzivna stimulacija bilo kojeg kožnog senzornog živčanog vlakna uzrokuje iskustvo boli (11).

Sljedeći važan trenutak u shvaćanju bolnog procesa se dogodio 1965. godine, kad su kanadski psiholog Ronald Melzack (1929.-2019.) i britanski neuroznanstvenik Patrick David Wall (1925.-2001.) postavili *teoriju nadziranog ulaza* (engl. *gate-control theory*). Prema toj teoriji, signali boli ne mogu doprijeti do mozga bez neurološkog nadzora na razini dorzalnog roga, gdje se determinira koji signali će doprijeti do mozga, a koji neće. Teorija je uključila i psihološke čimbenike, poput emocija i misli, kao važnu komponentu doživljaja boli (12).

Međunarodno udruženje za proučavanje boli (International Association for the Study of Pain, IASP) danas koristi definiciju koja je objavio Harold Merskey 1964. godine, a koja opisuje bol kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili mogućim oštećenjem tkiva ili se javlja prilikom takvog oštećenja (13). Iz te definicije je očito da postoji nekoliko odrednica koji definiraju podražaj boli, uključujući štetni događaj, emocionalno stanje osobe te kontekst povezan s boli. Ta je definicija revidirana 2020. godine te je prihvaćena nova definicija boli: „Bol je neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili je slično tome“ (13).

## 1.2 Neurobiologija boli

Četiri su faze prijenosa bolnog osjeta: transdukcija koja se zbiva na periferiji, transmisija (prijenos) koja se zbiva u živcu, modulacija (obrada) u stražnjem rogu kralježničke moždine te percepcija koja se događa u mozgu (14).

Prva faza bolnog osjeta počinje kad receptori zvani nociceptori reagiraju na oštećenje tkiva ili nagovještaj oštećenja tkiva. Ime nociceptor dolazi od latinske riječi *noceo, nocere* što znači škoditi, oštećivati. Prema tome, nocicepcija je proces kojim organizmi detektiraju potencijalno štetne podražaje. Bitno je naglasiti da nocicepcija i bol nisu istoznačnice, jer sama aktivacija nociceptora ne znači nužno i doživljaj boli, već je za bol potrebna i emocionalna komponenta. Razlikujemo 2 vrste nociceptora: mehanički i polimodalni (15). Mehanički nociceptori se nalaze na slobodnim završecima primarnih aferentnih mijeliniziranih A $\delta$  vlakana koja podražaj prenose brzinom od 1,2 do 40 m/s (16). Aktiviraju ih podražaji kao što su štipanje i gnječenje kože, a dovode do osjeta oštre, štipajuće boli. Takva bol je dobro lokalizirana i brzo prolazi, a naziva se prvom, brzom ili epikritičkom boli. Polimodalni nociceptori se nalaze na slobodnim završecima nemijeliniziranih C vlakana, koja podražaj prenose brzinom od 0,3 do 1,2 m/s. Njih aktiviraju raznoliki mehanički, kemijski i termalni podražaji, poput hladnoće (manje od 10°C), topline (više od 45°C) te jake kiseline i lužine. Bol koju prenose je slabo lokalizirana i dugotrajna, a naziva se drugom, sporom ili protopatskom boli (17).

Nociceptori su membranski proteini koji reagiraju na mehaničke deformacije ili nakon što se za njih veže neka tvar (16). Oštećenjem tkiva, a time i staničnih membrana unutarstanični sadržaj se oslobađa u međustanični prostor (ATP, protoni, kalijevi ioni). To rezultira upalnom reakcijom te otpuštanjem bradikina i prostaglandina koji senzitiviraju nociceptore. Iz nociceptora se potom oslobađa tvar P, neuropeptid koji potiče mastocite na lučenje histamina koji potom dodatno senzitivira nociceptore te uzrokuje aksonski refleks, tj. vazodilataciju ili širenje krvnih žila. Ovaj proces naziva se perifernom senzitivacijom (18).

Prilikom oštećenja tkiva javlja se i bolna preosjetljivost ili hiperalgezija. Možemo razlikovati primarnu hiperalgeziju, koja se javlja na mjestu oštećenja, te sekundarnu, koja se javlja u okolnom tkivu (19). Do hiperalgezije dolazi zbog povećanja osjetljivosti nociceptora tj. snižavanja njihovog praga. Do primarne hiperalgezije dolazi primjerice ponavljanim pregrijavanjem kože, dok ponavljani mehanički podražaji ne izazivaju primarnu, već sekundarnu hiperalgeziju (20).

Nakon periferne senzitivacije, koja se zbiva u primarnim osjetnim ( aferentnim) vlaknima perifernih živaca, nocicepcijska informacija putem primarnih aferentnih vlakana se prenosi do dorzalnog roga kralježničke moždine. U dorzalnom rogu A $\delta$  i C vlakna sinaptički završavaju na neuronima dorzalnog roga u I., II. i V. Rexedovom sloju. Primarna aferentna vlakna koriste neurotransmiter glutamat za ekscitaciju sekundarnih neurona (21). Njegovo oslobađanje aktivira postsinaptičke AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat) glutamatne receptore (22). Time djeluju na 3 vrste neurona dorzalnog roga: projekcijske sekundarne osjetne neurone, ekscitacijske neurone i inhibicijske interneurone. Uloga ekscitacijskih interneurona je prijenos informaciju na projekcijske neurone, a inhibicijskih nadzor tijekom informacija od primarnih do sekundarnih neurona. Projekcijski neuroni se dijele na specifično nocicepcijske projekcijske neurone (engl. *nociceptive specific*) na kojima sinaptički završavaju isključivo nocicepcijska A $\delta$  i C vlakna te neurone širokog dinamičkog spektra ili WDR neurone (engl. *wide dynamic range neurons*), na kojima završavaju i mehanoreceptorna A $\alpha$  i A $\beta$  vlakna (23).

Na razini dorzalnog roga događa se modulacija prijenosa osjeta boli promjenom ravnoteže aktivnosti između nociceptivnih i drugih ulaznih osjetnih informacija. Prema teoriji nadziranog ulaza (engl. *gate control theory*) Melzacka i Walla za modulaciju prijenosa boli bitne su interakcije četiri skupine neurona: C vlakna, mehanoreceptorska A $\beta$  i A $\alpha$  vlakna, sekundarni projekcijski neuroni dorzalnog roga i inhibicijski interneuroni dorzalnog roga (24). Inhibicijski interneuroni rabe neurotransmiter endogeni opijatni neuropeptid encefalin (25). Oni su spontano aktivni te inhibiraju projekcijski sekundarni neuron i time prigušuju bol. Inhibicijske interneurone aktiviraju mehanoreceptorska A $\alpha$  i A $\beta$  vlakna, a inhibiraju C vlakna. Iz toga proizlazi da C vlakna na projekcijske sekundarne neurone imaju i izravan i neizravan (preko inhibicijskog interneurona) aktivacijski učinak. S druge strane, aktivacijom mehanoreceptora aktivira se inhibicijski interneuron koji potom inhibira projekcijski sekundarni neuron. Teorija pokazuje da inhibicijski interneuron funkcionira poput vrata za protok nociceptivnih informacija (24).

U dorzalnom rogu se događa i centralna senzitivacija (26). Radi se o povećanoj podražljivosti neurona dorzalnog roga koja je jedna od značajki kronične boli. Rezultat je dugotrajnih bolnih podražaja koji dovode do strukturnih i fizioloških promjena. U neuronima dorzalnog roga dolazi do pojačane ekspresije gena c-fos i c-jun, što dovodi do promjena u tipu i količini enzima i neuropeptida koji se proizvode u neuronima, što potom uzrokuje promjene u postsinaptičkim stanicama (14). Osim toga, dolazi i do pojačanog stvaranja živčanog čimbenika rasta (engl. *nerve growth factor*), što uzrokuje promjene u načinu na koji se

ostvaruju međusobne veze između neurona dorzalnog roga. U terapiji kronične boli elektrostimulacijom pokušavaju se iskoristiti silazni inhibitorni putovi kako bi se postigla inhibicija osjeta boli (27).

Nocicepcijske informacije nakon dorzalnog roga putuju dalje prema kori mozga brojnim monosinaptičkim (jednostavni živčani put koji uključuje samo jednu sinapsu) i polisinsaptičkim vezama (složeni živčani put koji uključuje više sinapsi) (28). Tri su izravna puta kojim se informacija o štetnim podražajima prenosi do kore velikog mozga: spinothalamički put (izravne projekcije u talamus), spinobulbarni (izravne projekcije u homeostatska područja medule i moždanog debla) i spinohipotalamički put (izravne projekcije u hipotalamus i veliki mozak) (29). U mozgu nema određenog centra za bol kamo putuju ovi bolni osjeti. Oni izazivaju funkcionalnu aktivaciju moždane kore, ali električna stimulacija ovih područja ne izaziva bol.

U mozgu se izlučuju i endogeni opioidni peptidi koji djeluju analgetski (30). Tri su skupine ovih neuropeptida: encefalini, endorfini i dinorfini. Oni djeluju presinaptički tako što koče oslobađanje glutamata, tvari P i drugih neurotransmitera iz primarnih aferentnih vlakana u dorzalnom rogu te postsinaptički, tako što koče aktivnost sekundarnih projekcijskih neurona dorzalnog roga preko inhibicijskih interneurona (31).

Bitno je naglasiti da ne postoji jedno određeno mjesto u mozgu koje se može podražiti i time uzrokovati osjet boli, već su u proces uključene brojne moždane strukture. Primjer složenosti je jedan od disocijativnih poremećaja zvan asimbolija boli, kad se bol percipira, ali ne uzrokuje negativnu osjećajnu reakciju (32). Ovaj fenomen koji obično nastaje zbog ozljede inzularnog korteksa uzrokuje da bolesnici bol detektiraju, ali nemaju potrebu za odgovarajućim tjelesnim i emocionalnim reakcijama. To govori u prilog koliko je važna emocionalna dimenzija boli. Naime, osjetne informacije koje dolaze s periferije mogu, ali i ne moraju uzrokovati osjet boli jer su pod utjecajem velikog broja čimbenika, poput očekivanja boli, straha, tjeskobe, prijašnjih iskustava i ostalih. Istraživanja pokazuju da pozornost, emocionalno stanje, ali i placebo efekt najvjerojatnije uključuju silazne modulacijske krugove koji preko kralježničke moždine projiciraju u dorzalni rog i kontroliraju ulazne informacije (33).

## 1.3 Klasifikacija boli

Nekoliko je različitih pristupa prema kojima se mogu klasificirati bolni podražaji. Jedan od najčešćih je svrstati bol u tri različite skupine: nociceptivnu, upalnu i patološku bol (34). Nociceptivna bol, čiji naziv dolazi od lat. riječi *noxius*, što znači štetan, ima važnu zaštitnu ulogu za otkrivanje, izbjegavanje ili barem umanjivanje ozljeđujućeg podražaja. Nastaje kao podražaj živaca na površini tijela kojeg mogu potaknuti mehanički (udarac, pritisak), termalni (jaka toplina ili hladnoća) ili kemijski podražaji (reagensi koji oštećuju kožu). Kao reakcija na te podražaje javlja se brza refleksna reakcija povlačenja da bi ih se izbjeglo (35). Druga vrsta je upalna bol, a javlja se nakon ozljede tkiva ili infekcije, kao odgovor imunološkog sustava (34). Njezina funkcija je također zaštitna, ona utječe na brže zacjeljivanje oštećenja povećavajući osjetljivost tog dijela tkiva te time odvrćući od daljnjeg fizičkog kontakta i pomicanja. Posljednja je patološka bol, koja nema zaštitnu ulogu, već je rezultat poremećaja živčanog sustava. Razlikujemo neuropatsku patološku bol, koja nastaje kao posljedica oštećenja somatosenzornog živčanog sustava i disfunkcionalnu patološku bol, kod koje nema takvog oštećenja. Najčešći uzroci nefunkcionalne boli su fibromijalgija, sindrom iritabilnog crijeva i drugi sindromi kod kojih se javlja bol, no ne i štetni podražaji (34).

Druga često korištena klasifikacija boli je podjela s obzirom na trajanje boli, a dijeli se na akutnu i kroničnu bol (36). Akutna (fiziološka) bol je ona koja traje kratko i obuhvaća razdoblje zacjeljivanja, a najčešće je odgovor na ozljedu, upalu ili kirurški zahvat. Ima zaštitnu funkciju da ozlijeđeno područje i okolno tkivo učini osjetljivijim na sve vrste podražaja i time izbjegne daljnje povrede (37). Najčešći uzroci akutne boli proizlaze iz opekline ili udaraca, loma koštanog tkiva, operacija, zubnog karijesa te poroda, a ukoliko se uspješno liječi uzrok boli, akutna bol prestaje u roku od najviše 3 mjeseca (38).

Za razliku od akutne boli, koja ima reparativnu ulogu te se smatra simptomom bolesti, kronična traje i nakon razdoblja zacjeljivanja, a rezultat je trajnog patološkog poremećaja. Ona nastaje kao rezultat degenerativnih bolesti mišićno-koštanog sustava, zloćudnih bolesti ili neuroloških bolesti (39). Trajanje kronične boli je teško definirati, većina izvora je navode kao onu koja traje dulje od 3 mjeseca, no postoje i navodi o trajanju duljem od 30 dana, ali i duljem od godinu dana (14). Najčešće je kronična bol povezana sa stanjima kao što su karcinomi, artritis, ozljeda živca, bol u donjem dijelu leđa, glavobolja i migrena te fibromijalgija (40). Kronična bol može dovesti do niza poteškoća, poput grča mišića, otežane pokretljivost, nedostatka energije i promjena u apetitu. Osim toga, ona može biti uzrokom i raznih

emocionalnih poremećaja, kao što su depresija, anksioznost, ljutnja i strah od ponovne boli (41).

Sljedeća klasifikacija boli je obzirom na mehanizam nastanka, a dijelimo je na organsku i psihogenu, gdje je psihogena ona za koju se ne može pronaći organski uzrok (42). Organsku pak dijelimo prema uzroku nastanka na nociceptivnu somatsku i nociceptivnu visceralnu bol te neuropatsku bol (43). Nociceptivna somatska bol je kontinuirana i dobro lokalizirana, a nastaje aktivacijom perifernih nociceptora u oštećenom tkivu (kosti, zglobovi, vezivno tkivo, mišići). Za razliku od nje, nociceptivna visceralna bol je slabo lokalizirana i difuzna, a nastaje ozljedom unutrašnjih organa koju prepoznaju visceralni nociceptori.

Neuropatska bol nastaje zbog izravnog oštećenja živčanog tkiva prilikom kirurškog zahvata ili ozljede. Kao posljedica toga razvija se kronični bolni sindrom s patološkim prezentacijama, poput spontanog izbijanja boli, hiperalgezije, alodinije (44).



## 1.4 Prevalencija boli

Bol je jedan od najvažnijih globalnih izazova, što pokazuje i podatak da 1 od 5 odraslih osoba u svijetu trpi kronične bolove (45). Ta činjenica utječe na mentalno zdravlje, društvene odnose i radnu sposobnost pacijenata, a također ima utjecaj na društvo i ekonomiju općenito (46).

### 1.4.1 Prevalencija boli u svijetu

Podaci pokazuju da je u SAD-u prevalencija kronične boli 30,7%, a nešto je viša u žena (34,3%) nego u muškaraca (26,7%) te raste s dobi (47). Veliko istraživanje provedeno u 10 europskih zemalja i Izraelu pokazalo je da 19% odraslih Europljana pati od umjerenih do teških kroničnih bolova, što utječe na njihov društveni život i radne sposobnosti (48). Jedna od češćih vrsta kronične boli, bol u donjem dijelu leđa, je prilično česta u odrasloj populaciji te se smatra da je 12% ljudi patilo od tih bolova u posljednjih mjesec dana, 23% u posljednji godinu dana te 40% bilo kada u toku životnog vijeka (49).

Kad govorimo o podacima za Europu, možemo reći da više od 50% odraslih osoba izjavljuje da je imalo neki tip glavobolje unutar posljednjih godinu dana, dok se migrene pojavljuju u 15% slučajeva, a kronične glavobolje u 4% slučajeva (50). Prevalencija kronične boli u Ujedinjenom Kraljevstvu se kretala od 35 – 51% , s nižim postocima u mlađoj dobi (14,3% u ispitanika do 25 godina), dok je kod osoba starijih od 75 godina taj postotak iznosio čak 62% (51). Studija provedena na uzorku od 1.141 ispitanika u Švedskoj pokazala je da 38,5% ispitanika boluje od kronične boli, a češće se javljala u žena i u osoba starijih od 85 godina (52).

Karcinom je bolest koja se često veže uz pojavu boli. Hamieh i suradnici su proučavali prevalenciju boli u žena Libanonskog podrijetla koje su bolovale od karcinoma (53). Prevalencija boli je bila 29,8%, a među ženama koje su imale bolove njih 37,8% je imalo umjerenu bol te je 46% primalo adekvatan tretman (53). Beuken-van Everdingen i suradnici su proveli meta-analizu u koju su uključili 122 studije o boli i ozbiljnosti boli te su pokazali da je prevalencija boli u pacijenata s karcinomom bila 39,3% poslije liječenja, 55% poslije antikancerogenog postupka te 66,4% u napredovalih karcinoma u terminalnoj fazi (54).

S druge strane, akutna bol je vrlo uobičajen simptom unutar bolničkog sustava, a sustavni pregled studija koje su istraživale tu tematiku, donosi podatke da se prevalencija akutne boli u ljudi koji su se liječili u bolnicama u Ujedinjenom kraljevstvu kretala od 37,7% do 84%, dok je prevalencija intenzivne akutne boli bila od 9 do 36% (55).

## 1.4.2 Prevalencija boli u Hrvatskoj

U literaturi nema puno podataka o prevalenciji kronične boli u Hrvatskoj. Prema procjeni opterećenja bolešću za populaciju Hrvatske u 2015. g. vodeći uzroci nesposobnosti izraženi kao broj izgubljenih godina života u punom zdravlju (engl. *disability adjusted life years*, DALY) su bili ishemijska bolest srca, muskuloskeletni poremećaji (uključujući bol u donjem dijelu leđa i u vratu) te moždani udar (56). Jedno od zanimljivih istraživanja u ovom području su objavili Vuković-Cvetković i suradnici na temelju uzorka od 1.542 odrasla ispitanika oba spola iz četiri hrvatska grada; Zagreba, Splita, Dubrovnika i Osijeka. Rezultati su pokazali da je 2,4% ispitanika imalo kroničnu glavobolju koja je trajala dulje od 15 dana tijekom jedne godine u Hrvatskoj (57). Pritom su žene češće patile od kroničnih glavobolja, dok razina obrazovanja nije značajno odstupala u ispitanika koji su imali i onih koji nisu imali kroničnu glavobolju.

Presječno istraživanje koje su proveli Grazio i suradnici uključilo je 425 osoba starijih od 50 godina na području grada Zagreba te donosi podatke da je njih čak 88,2% imalo kronične bolove u leđima u nekom periodu života, a 80,1% ih je imalo te bolove u protekloj godini, što govori u prilog da su kronični bolovi u leđima čest i ozbiljan problem u populaciji starijih od 50 godina (58).

Pedišić i suradnici su proučavali odnos prevalencije kronične boli te kvalitete života na uzorku od 1.030 ispitanika oba spola starijih od 15 godina u Hrvatskoj (59). Prevalencija kroničnih bolova u leđima je bila 66,3% u žena te 62,9% u muškaraca, dok je prevalencija bolova u vratu bila 58% u žena te 53,5% u muškaraca, a ti podaci pokazuju da su kronični bolovi u leđima i vratu dosta česti te su negativno povezani s kvalitetom života u hrvatskoj populaciji (59).

## 1.5 Procjena intenziteta boli, eksperimentalne metode istraživanja i mjerenja boli

Obzirom da je bol subjektivan doživljaj, ne postoji alat kojim se može precizno izmjeriti bol, već je samo možemo procijeniti. Postoji nekoliko metoda koje se pri tome mogu koristiti.

Metode slikovnog prikaza mozga (engl. *imaging*) oslanjaju se na činjenicu da određene vrste boli mogu aktivirati određena područja mozga, što se očituje kao pojačani protok krvi kroz mozak (60). Tehnika koja detektira povećanu oksigenaciju tkiva u određenom dijelu mozga naziva se funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) (61). No, kako zasad nisu poznati biomarkeri boli, nije moguće ciljano prikazati senzaciju boli u mozgu., dok kompjutorizirana tomografija emisije pozitrona i fotona (PET, SPECT) pokazuje aktivnost mozga pomoću radioaktivnih tragača (62). Posljednja je magnetna encefalografija (MEG), koja bilježi promjene u električnoj aktivnosti mozga (63).

Pri samoprocjeni intenziteta boli koriste se jednodimenzionalne ljestvice, a one najčešće korištene u kliničkoj praksi su ljestvica izraza lica, verbalna ocjenska ljestvica, numerička ljestvica i vizualno-analogni ljestvica (64). Ljestvica izraza lica ima raspon od lica sa osmijehom do lica sa suzama, te se koristi u djece, starijih osoba i osoba s kojima je otežana komunikacija (65). Verbalnoj ljestvici nedostaje osjetljivosti te ju je nemoguće precizno definirati, a raspon joj je od „bez boli“ do „vrlo jaka bol“, dok je numerička ljestvica osjetljivija i preciznija od verbalne, a njena skala je od 0, što korelira sa stanjem bez boli, do 5 ili 10, koji predstavljaju najjaču bol (66). Pri procjeni boli korištenjem vizualno-analogne ljestvice (VAS) od ispitanika se traži da na 10 cm dugoj crti označi mjesto koje odgovara intenzitetu doživljene boli. S druge strane te skale moguće je očitati brojčanu interpretaciju njegove oznake (67).

Za razliku od jednodimenzionalnih, multidimenzionalne ljestvice uzimaju u obzir i anamnezu boli te procjenjuju i kvalitetu ispitanikova života. Najpoznatije su McGillov upitnik (engl. *McGill Pain Questionnaire*) i Kratki upitnik o boli (engl. *Brief Pain inventory*). McGillov upitnik je sastavljen od niza pitanja koja uključuju i lokaciju i intenzitet boli na VAS ljestvici (68). Kratki upitnik o boli uključuje vrstu analgetske terapije koju bolesnik uzima, učinak na bol, svakodnevne aktivnosti i također, lokaciju i intenzitet boli na VAS ljestvici (69).

### 1.5.1 Eksperimentalne metode istraživanja i mjerenja akutne boli

U istraživanjima akutne boli vrlo često se koriste različite eksperimentalne metode koje prate osjetljivost i toleranciju ispitanika na bol (70, 71). Najčešće su korištene one gdje se stimulira bol preko kože, bilo mehaničkim (ubod iglom, pritisak), kemijskim (kapsaicin), termalnim (toplina, hladnoća) i električnim podražajem. Unatoč tome što sve ove metode spadaju u istu kategoriju eksperimentalno izazvane boli, vrlo je važno napomenuti da su razlike među njima poprilične te su usporedbe među njima dosta upitne. Drugim riječima, to što je određena osoba vrlo osjetljiva na termalnu bol, ne znači nužno da će biti izrazito osjetljiva i na mehaničku bol (72).

Nekoliko je tehnika kojima možemo izazvati osjet boli u ispitanika termalnom metodom. Termalne nociceptore aktiviraju temperature koje su više od 45°C (pržeća vrelina) ili pak niže od 5°C (smrzavajuća hladnoća) (18). Prema tome, osjet boli možemo izazvati aplikacijom leda, vrećicom s ledenim gelom, termodom koja izaziva osjet hladnoće ili pak izrazito niskim temperaturama od -20°C. Nedostatak ove metode je što osjet boli uzrokovan hladnoćom dolazi i nestaje vrlo postepeno, a također je i nemoguće ponoviti eksperiment u toku sljedećih sat do dva (73). Visokim temperaturama je moguće izazvati osjet boli kontaktnom vrućinom pomoću termode ili pak pomoću lasera (74).

Bol se može izazvati električnom stimulacijom kože, mišića ili unutrašnjih organa. Uređaji koji stimuliraju bol električnim putem mogu mijenjati oblike rada, frekvencije, trajanje podražaja te tako stimulirati različite oblike boli. Ovaj oblik stimulacije zaobilazi same receptore te podražuje direktno živce, pa se taj dio osjetnog puta boli ovom metodom ne može istraživati (75).

Kemijski se bol može najčešće izazvati aplikacijom kapsaicina na kožu što uzrokuje bol u ispitanika. Ova metoda se često koristi u farmaceutskoj industriji pri ispitivanju djelovanja lijekova (76).

Sljedeća kategorija eksperimentalno izazvane boli je mehanička stimulacija, koja se može podijeliti na dodir, ubod i pritisak. Osjetljivost na dodir se može ispitati laganim pritiskom ili korištenjem von Freyevih vlakana, a glavni nedostaci su što dolazi do podraživanja i mehanoreceptora i nociceptora (77). Najvažniji nedostatak podraživanja osjeta boli ubodom igle proizlazi iz toga što je vrlo teško precizno odrediti početak i kraj boli (78). Posljednja metoda je izazivanje boli pritiskom. Prednost ove metode je što se njome može ne samo izazivati bol, već i precizno mjeriti pritisak potreban za izazivanje osjeta boli (79).

Intenzitet mehaničke eksperimentalne boli se najčešće mjeri pomoću uređaja naziva algometar (grč. *algos*, bol), tj. dolorimetar (lat. *dolor*, bol) (Slika 1.2). Pomoću njega se mjeri mehanički pritisak na površinu kože (80, 81), pa se mogu dobiti dvije vrijednosti; prag osjeta boli (engl. *pressure pain threshold*, PPT), što se tumači kao najmanji pritisak koji je potrebno primijeniti da ispitanik osjeti bol, te prag tolerancije na bol (engl. *pressure pain tolerance threshold*, PPTo), što je najveći pritisak koji ispitanik može izdržati (81). Oduzimanjem ove dvije vrijednosti dobivamo treću varijablu, a to je interval tolerancije boli (82), što možemo protumačiti kao raspon u kojem pojedinac osjeća bol, međutim još uvijek može tolerirati tu bol.



**Slika 1.2** Primjer manualnog algometara marke *Algometar Wagner ForceOne*, Greenwich, California, SAD pomoću kojeg je moguće mjeriti prag osjeta boli te prag tolerancije na bol (slika preuzeta sa stranice [www.wagnerinstruments.com](http://www.wagnerinstruments.com))

Osim što se koristi u eksperimentalnim istraživanjima, algometar ima svoju primjeru i u kliničkim uvjetima za određivanje određenih žarišta na kojima se javlja povišena osjetljivost na bol (engl. *hot spot*) (83). Primjerice, koristi se u dijagnozi miofacijalne boli ili pak hiperalgezije. Algometar je u takvim dijagnozama jednostavan, a vrlo koristan uređaj, jer osim što se mogu detektirati točke na kojima je povišena osjetljivost, može se točno izmjeriti koliki je pritisak potrebno upotrijebiti na određenom mjestu koji izaziva bol, te je tijekom rehabilitacije moguće odrediti njen napredak, prateći kako se smanjuje osjetljivost na bol određene bolne točke (84). Prvu ideju o tome da se mehanički pritisak može koristiti u ovu svrhu je dao Libmann 1934. godine, a algometar kakav danas znamo je u kliničku praksu ušao otprilike 1980. godine (85). Danas se algometar smatra vrlo pouzdanim mjernim uređajem, a ponovljena mjerenja daju vrlo bliske rezultate sa statistički neznačajnim odstupanjima (81). Makar se smatralo da je jedan od nedostataka manualnog algometra to što je upitno koliko ravnomjerno može ispitivač pojačavati svoj pritisak, istraživanje koje su proveli Kinser i suradnici ne pronalazi statistički značajne razlike između podataka izmjerenih novijim algometrom kojim upravlja računalo i onih dobivenih manualnim algometrom (84).

## 1.6 Odrednice akutne boli

Doživljaj boli je individualne prirode, a ono što određuje kako će osoba percipirati bol i koliko će biti osjetljiva te tolerantna na bol, određuju brojne karakteristike. Ugrubo se mogu podijeliti na genetičke i okolišne determinante, no svaka od tih kategorija ima brojne sastavnice (86). Tako možemo reći da genetičku podlogu percepcije boli čini popriličan broj gena i polimorfizama jednog nukleotida (engl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP), dok od okolišnih odrednica na doživljaj boli utječu dob, spol, zatim sociokulturne, socioekonomske i psihološke odrednice, gdje spada i optimizam, navike poput pušenja, konzumacije alkohola, tjelesne aktivnosti te pretilost i prisutnost određenih kroničnih bolesti.

### 1.6.1 Genetičke odrednice akutne boli

Genetičke odrednice imaju važnu ulogu u incidenciji i razvoju bolnih stanja. Utjecaj genetike određenog svojstva može se proučavati u studijama blizanaca ili bliskih srodnika, izračunavanjem ukupnog doprinosa genetičkih čimbenika, tj. heritabilnosti određenog svojstva. Drugi pristup je pronalazak određenih genetski varijanti koje su povezane s pojavnošću određenih bolnih stanja. Važno je otkriti polimorfizme i gene koji se nalaze u podlozi određenog fenotipa i bolesti jer mogu služiti kao markeri i u dijagnostici i liječenju.

### 1.6.1.1 Heritabilnost

Heritabilnost je pojam koji se koristi u genetici, a označava proporciju varijabilnosti određenog fenotipskog svojstva u populaciji, koja se može pripisati genetskim čimbenicima (87). Ono što se ne može pripisati genetskim čimbenicima odnosi se na okolišne čimbenike. Varijabilnost se u slučaju heritabilnosti mjeri kao varijanca svojstva, što je mjera raširenosti pojedinačnih vrijednosti nekog mjenog kontinuiranog svojstva oko srednje vrijednosti tog svojstva u populaciji ili u uzorku. Izračunava se kao omjer zbroja kvadrirane razlike između svakog pojedinog mjerenja i srednje vrijednosti svojstva u populaciji ili u uzorku (88).

Ovako glasi jednadžba za izračun varijance u populaciji, gdje simbolom  $\sigma^2$  označavamo varijancu svojstva, a simbol  $\mu$  srednju vrijednost, dok je srednja vrijednost varijance u nekom uzorku  $x$ :

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(x - \mu)^2}{n}$$

Obzirom na gore navedeno, varijanca određenog fenotipskog svojstva  $\sigma_p^2$  (engl. *phenotype*) bi bila zbroj genetičke  $\sigma_g^2$  (engl. *genetic*) i okolišne  $\sigma_e^2$  (engl. *environment*) sastavnice varijance:

$$\sigma_p^2 = \sigma_g^2 + \sigma_e^2$$

Heritabilnost je ona proporcija fenotipske varijance kojoj doprinose genetske odrednice te se izračunava prema jednadžbi:

$$H^2 = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_p^2}$$

U ovoj jednadžbi  $H^2$  se odnosi na heritabilnost u širem smislu riječi (engl. *broad sense heritability*), koja označava ukupan doprinos gena u varijabilnosti (89), no u istraživanju na ljudima najčešće se koristi pojam heritabilnosti u užem smislu riječi (engl. *narrow sense heritability*), jednostavnije imenovanom samo „heritabilnost“. Ona se izračunava kao proporcija fenotipske varijance kojoj doprinosi aditivna genetička sastavnica ( $\sigma_a^2$ )

$$h^2 = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_p^2}$$

Razlog tome je što se genetička sastavnica sastoji od aditivne  $\sigma_a^2$  i dominantne  $\sigma_d^2$  varijance:

$$\sigma_g^2 = \sigma_a^2 + \sigma_d^2$$

Aditivna genetička varijanca označava onu varijancu koja se pripisuje aditivnom učinku gena. Kad postoji aditivni učinak gena, dominantna varijanca je jednaka nuli ( $\sigma_d^2 = 0$ ). Smatramo da aleli imaju aditivan učinak ukoliko heterozigoti odražavaju vrijednost fenotipa koja je između vrijednosti fenotipa homozigota za svaki alel (90). U slučaju da neki alel ima dominantan učinak, to se odražava na fenotipskoj vrijednosti, koja je tada jednaka vrijednosti u homozigota za dominantan alel.

Postoje još dvije sastavnice koje mogu biti odrednice fenotipske varijance, a to su epistatska varijanca, tj. međudjelovanje različitih gena (engl. *interaction*,  $\sigma_i^2$ ) i međudjelovanje gena i okoliša ( $\sigma_{g \times e}^2$ ) (91). Pri tom se međudjelovanje gena odnosi na situaciju kad na fenotipski izražaj jednog gena utječe izražaj drugog gena, dok se međudjelovanje gena i okoliša događa kad je učinak okoliša na fenotip različit obzirom na genotip.

Iz toga proizlazi da je fenotipska varijanca zbroj aditivne i dominantne genetičke varijance, zatim epistatske varijance, varijance međudjelovanja gena i okoliša te okolišne varijance:

$$\sigma_p^2 = \sigma_a^2 + \sigma_d^2 + \sigma_i^2 + \sigma_{g \times e}^2 + \sigma_e^2$$

No, smatra se da je utjecaj epistatske varijance te varijance uslijed međudjelovanja gena i okoliša najčešće zanemariv te da je najvažnija sastavnica aditivna genetička varijanca (91).

Za izražavanje heritabilnosti koristi se postotak, pa ona može poprimiti vrijednost između 0 i 1 (0% do 100%), označavajući koliko ukupna varijabilnost određenog svojstva može biti pod utjecajem gena. U ljudi se heritabilnost procjenjuje na temelju sličnosti fenotipskih svojstava u blizanaca, braće ili daljih rođaka. Za procjenu heritabilnosti najprikladnije su studije na blizancima, tako monozigotni blizanci imaju potpuno isti genotip i okoliš, dok dizigotni blizanci imaju polovicu gena jednaku i dijele isti okoliš (92). Tako na primjeru visine možemo reći da ako je heritabilnost visoka i varijacija visine dolazi najviše od genotipa, u monozigotnih blizanaca će biti manja razlika u visini nego u dizigotnih blizanaca. U



slučaju da je heritabilnost svojstva visine osobe niska i na visinu najviše utječu okolišni uvjeti tada će razlike u visini između monozigotnih blizanaca biti jednake kao i u slučaju dizigotnih blizanaca. Prema tome, za procjenu heritabilnosti idealne bi bile studije na monozigotnih blizancima koje su posvojile različite obitelji, ali takve studije su dosta rijetke (engl. *adoption studies*) (93).

### 1.6.1.2 Heritabilnost boli

Jedno od istraživanja koje je proučavalo heritabilnost boli proveli su Malkin i suradnici (94). U tu opsežnu studiju uključeno je 3.266 blizanki (756 parova monozigotnih, 696 parova dizigotnih blizanki i 362 blizanke bez podataka o drugoj blizanki), koje su bolovale od mišićno-koštane kronične boli te 2.256 blizanki (371 par monozigotnih blizanki i 698 parova dizigotnih blizanki), koje su bolovale od boli u donjem dijelu leđa. Rezultati pokazuju da je heritabilnost mišićno-koštane kronične boli bila 58%, a boli u donjem dijelu leđa 54%. No kad promatramo zajedničke genetičke čimbenike koji doprinose heritabilnosti obje vrste kronične boli, tada 39% heritabilnosti mišićno-koštane boli i 70% heritabilnosti boli u donjem dijelu leđa možemo pripisati genetičkim čimbenicima koje dijele oba fenotipa (94).

Kato i suradnici su u svoje istraživanje uključili 15.950 parova blizanaca (4.170 parova monozigotnih blizanaca, 5.881 par dizigotnih blizanaca istog spola i 5.755 dizigotnih blizanaca različitog spola) te su pokazali da genetički i zajednički okolišni čimbenici doprinose s oko 50% varijance mišićno-koštane boli (95).

Najnovija istraživanja pokazuju da je među pacijentima koji boluju od mišićno-koštane boli visoka prevalencija neuropatske kronične boli. Momi i suradnici su se bavili ovom tematikom te su pozvali 1.357 blizanaca u studiju, od kojih je 15,9% imalo i simptome neuropatske boli (96). Pronašli su da heritabilnost neuropatske boli iznosi 37% (95% CI: 23-50) te da su heritabilnost neuropatske i mišićno-koštane kronične boli korelirane. Neki od rizičnih čimbenika neuropatske boli su bili starija dob, povišen ITM (indeks tjelesne mase), ženski spol te pušenje, dok je viši socioekonomski status negativno korelirao s neuropatskom boli (96).

Carvalho-Silva i suradnici su istraživali heritabilnost boli u donjem dijelu leđa te su došli do zaključka da postotak doprinosa genetičkih čimbenika varira s obzirom na to koji se podaci vezani uz ovu bol prikupljaju od ispitanika (97). Tako je heritabilnost kronične boli u donjem dijelu leđa iznosila 26% (95% CI: 0,09-0,42), za ograničenje aktivnosti vezano uz

doživotnu kroničnu bol 36% (95% CI: 0,18-0,52), za ograničenje aktivnosti vezano uz posljednju epizodu kronične boli 25% (95% CI: 0,03-0,46), dok je heritabilnost za intenzitet boli povezan s posljednjom bolnom epizodom iznosila 35% (95% CI: 0,11-0,55) (97).

Ferreira i suradnici su u svom sustavnom pregledu prikupili sva dotadašnja istraživanja vezano uz rizične čimbenike pojave boli u donjem dijelu leđa (98). Uključili su 27 studija u kojima se heritabilnost kretala od 21% do 67%. Genetički doprinos je bio viši u studijama koje su uključile teža kronična stanja u odnosu prema lakšim akutnim bolnim stanjima te su zaključili da heritabilnost ovisi o težini bolnog stanja (98).

Trost i suradnici su proučavali heritabilnost pretjeranog doživljavanja boli (katastrofiranja boli) u 206 monozigotnih i 194 dizigotna blizanca, korištenjem eksperimentalnog mjerenja boli ledenom kupkom te su zaključili da heritabilnost iznosi 37% (99).

Istraživanje u kojem se proučavala heritabilnost eksperimentalne mehaničke boli uključeno je 319 ispitanika s otoka Visa, a rezultati su pokazali da je heritabilnost praga osjeta boli bila 50,8% za desnu ruku i 36,2% za lijevu ruku (100). U istom istraživanju izračunata je i heritabilnost tolerancije boli, koja je iznosila 54,2% za desnu ruku, dok na lijevoj ruci rezultat bio statistički neznačajan (100).

### 1.6.1.3 Geni povezani s percepcijom boli

U genetici pod pojmom polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP) podrazumijevamo zamjenu jednog nukleotida na specifičnom položaju u genomu koji je prisutan dovoljno često u populaciji (1% ili više) (101). Primjerice na određenom mjestu u ljudskom genomu se može najčešće nalaziti citozin (C nukleotid), međutim, u određenog broja ljudi na tom mjestu će se nalaziti timin (T nukleotid), što znači da je SNP pa toj poziciji s dvije varijante, a C i T su u ovom slučaju aleli za tu određenu poziciju u genomu (102). Dok je SNP promjena u samo jednom nukleotidu, mutacija može uključivati jedan ili veći broj nukleotida. Mutacija je bilo kakva promjena u DNA slijedu, što uključuje različite reorganizacije jednog ili većeg broja nukleotida, kao što su insercije, delecije, duplikacije te inverzije, a ove promjene mogu imati učinak na fenotip. Također, postoje razlike u prevalenciji u populaciji te je frekvencija polimorfizama veća od 1%, dok su mutacije rijetke te je frekvencija njihovog pojavljivanja u populaciji manja od 1%. Ako prilikom promjene u

genomu dolazi do značajnih promjena u funkciji proteina, tada govorimo o mutaciji, a ne o polimorfizmu, unatoč tome što ta promjena može biti u samo jednom nukleotidu (103).

Značenje jednonukleotidnog polimorfizma za fenotip ovisi o tome gdje se nalazi; u kodirajućim regijama DNA unutar gena, nekodirajućim regijama DNA unutar gena ili u regijama koje su između gena. Oni SNP-ovi koji se nalaze u kodirajućim regijama mogu uzrokovati tihe ili istosmislene (eng. *silent*) mutacije, koje ne uzrokuju promjenu slijeda aminokiselina u proteinu, ali i mutacije koje uzrokuju takvu promjenu. Mutacije koje nisu istovjetne mogu biti pogrešne (eng. *missense*), prilikom kojih dolazi do promjene u slijedu aminokiselina prilikom translacije, što može uzrokovati promjenu strukture ili funkcije proteina (104) i besmislene (eng. *nonsense*), koje uzrokuju prijevremeni prestanak translacije, što uzrokuje skraćenje proteinskog produkta (105). Više od 10 do 11 milijuna SNP-ova je pronađeno u ljudskom genomu te se tipični genom čovjeka razlikuje od referentnog ljudskog genoma na 4 do 5 milijuna mjesta (106, 107).

Određene varijacije u genomu mogu imati snažne učinke na fenotip, primjerice na visinu (108), pojavnost neke kronične bolesti (109) ili reakciju na određene lijekove (110). Dva su najčešća pristupa kako pronaći genetske varijante (polimorfizme) koje su povezane s pojavnošću određenog stanja, a to su pristup kandidatnog gena i analiza cjelokupnog genoma.

Pristup kandidatnog gena (engl. *candidate gene approach*) funkcionira tako da se na temelju prethodnih istraživanja stvori hipoteza da je određena genetska varijanta povezana s određenom bolesti (111). Kandidatni polimorfizam je moguće pronaći na temelju pretraživanja literature, prethodnih istraživanja u fiziologiji, istraživanja na životinjama, analizom metaboličkih putova i pretraživanjem genomskih baza podataka.

Drugi pristup bi bio cjelogenomska studija povezanosti (engl. *genome-wide association study*) te se takva analiza ne naslanja na prethodnu hipotezu da je određena varijanta povezana s fenotipom, već pretpostavlja da sve genomske regije mogu imati utjecaj na fenotip (112). Zbog toga se prilikom provođenja takvih studija može testirati oko 500 000, pa i do milijun polimorfizama.

Do danas je u literaturi opisan niz gena koji su povezani s doživljavanjem boli. U nastavku će biti navedeni i opisani neki od njih koji imaju važniju ulogu.

Gen *OPRM1* kodira  $\mu$ -opioidni receptor (engl.  $\mu$  (*mu*)-*opioid receptor*, MOPR) koji je uključen u modulaciju boli i analgeziju (113). Ovaj receptor ima visok afinitet prema encefalinima i  $\beta$ -endorfinima te niski afinitet prema dinorfinima. Receptori MOPR se nalaze u mozgu, a najgušće u područjima talamusa, amigdale i prednjeg cingularnog korteksa. Genetičke varijante *OPRM1* gena su povezivane s boli i analgezijom, no molekularni

mehanizmi u podlozi ove povezanosti su zasad nepoznati. Polimorfizam A118G (rs1799971) u *OPRM1* genu je jedan od najproučavanijih u kontekstu percepcije boli, te se na tom mjestu u genomu može dogoditi supstitucija adenina gvaninom (114). Tako je metaanaliza koju su proveli Zhang i suradnici pretraživanjem baza podataka otkrila da postoji 530 znanstvenih članaka o ovoj tematici, te su uključili 36 studija i 8.609 ispitanika u svoju metaanalizu (115). Nosioци G alela su trebali više doze opioida te su imali veći rizik mučnine uslijed postoperativne boli. Pecina i suradnici su u svom istraživanju o povezanosti polimorfizma A118G i boli zaključili da on doprinosi individualnim varijacijama u funkciji neurotransmitera prijemljivih na bol te njihovoj regulaciji kroz kognitivno-emocionalne utjecaje u kontekstu terapijskih očekivanja (placebo efekt) (113).

Gen *COMT* (engl. *catechol-O-methyltransferase*) kodira enzim COMT koji inaktivira biološki aktivne kateholamine, uključujući neurotransmitere noradrenalin, adrenalin i dopamin. Varijacije u *COMT* genu utječu na regulaciju percepcije boli, kognitivne funkcije i raspoloženje. Četiri SNP-a u *COMT* genu (rs6269, rs4633, rs4818, rs4680) definiraju haplotip odgovoran za nižu enzimsku aktivnost (116, 117). Nielsen i suradnici su uspoređivali koji SNP-ovi *COMT* gena su povezani s tolerancijom na bol te su uočili da su genotipovi AA i AG za rs4680 SNP-a imali višu toleranciju na bol mjerenu pritiskom na kost (118). Schwahn i suradnici su proučavali povezanost *COMT* gena u pacijenata s temporomandibularnim poremećajem i s depresivnim simptomima, te su pronašli povezanost između SNP-a rs5993882, koji je bio povezan s temporomandibularnim poremećajem, i rs1544325, koji je bio povezan sa simptomima depresije (119). Barbosa i suradnici su proučavali koliko se često javljaju dvije genetske varijante u *COMT* genu u osoba koje boluju od fibromijalgije. Rezultati pokazuju da se genotip AA unutar SNP-a rs4680 javlja u 77,67% pacijenata s fibromijalgijom te u 28,18% kontrola, dok se genotip CC SNP-a rs4818 javljao u 73,21% pacijenata s fibromijalgijom te 39,09% kontrola, što ukazuje na moguću povezanost ovih genotipova s fibromijalgijom (120). Iako je ovo jedan od najproučavanijih gena kad govorimo o genetskoj podlozi boli, istraživanja još uvijek ne daju jednoznačne rezultate. Tako su primjerice Exch i suradnici proveli istraživanje među pacijentima koji boluju od kroničnog pankreatitisa, međutim nije bilo statistički značajne povezanosti između *COMT* genotipova i kroničnog pankreatitisa (121). Jedno od posljednjih istraživanja ove tematike proveli su Xu i suradnici te su zaključili da su čimbenici koji su pridonosili nižem pragu osjeta boli bili mlađa dob, pripadnost Ujgurskoj manjini, ženski spol, niži ITM, niske razine endorfina te GA i GG genotip rs4680 SNP-a (122).

*GCHI* gen kodira za enzim GTP ciklohidrolazu 1 (engl. *GTP cyclohydrolase 1*). Ovaj enzim je uključen u prvi od tri koraka za stvaranje tetrahydrobiopterina (engl. *tetrahydrobiopterin*, BH4), molekule koja je kofaktor u sintezi neurotransmitera dopamina i serotonina (123). Campbell i suradnici su proučavali povezanost određenih genotipova ovog SNP-a s težinom boli uzrokovanom visokim dozama kapsaicina u 39 zdravih volontera te su zaključili da polimorfizmi u ovom genu mogu utjecati na razlike u procjeni boli između pojedinaca (124). Jedno od najvažnijih istraživanja o povezanosti polimorfizama ovog gena i boli proveli su Tegeder i suradnici te su zaključili da postoji haplotip *GCHI* gena, čija je učestalost 15,4% u populaciji, a koji je povezan s nižom razinom boli nakon operacije kralježnice (125). Rezultati su potvrđeni i na zdravim ispitanicima te su oni koji su bili homozigoti za ovaj haplotip imali nižu osjetljivost na eksperimentalnu bol.

Gen *SLC6A4* (engl. *solute carrier family 6 member 4*) kodira za transporter serotonina, koji je odgovoran za ponovno korištenje serotonina u presinaptičkom neuronu (126). Nekoliko je polimorfizma u ovom genu identificirano, a najviše je proučavana insercija/delecija u promotorskoj regiji gena (5-HTTLPR). Ispitanici koji nose deleciju zvanu S alel (engl. *short allele*) imaju nižu transkripcijsku aktivnost od onih koji nose L alel (engl. *long allele*), što rezultira smanjenim odgovorom na antidepresivne lijekove imena selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (127). Druga varijanta, rs25531 je supstitucija adenina gvaninom blizu promotorske regije koja je podijelila nosioce L alela u dvije grupe nosioci A alela rs25531 gena ( $L_A$ ) koji ima visoku transkripcijsku aktivnost te nosioci G alela ( $L_G$ ), čija je transkripcijska aktivnost usporediva sa S alelom (128).

Gen *HTR2A* kodira 5-HT<sub>2A</sub>, koji je receptor za serotonin i nalazi se na površini stanice (129). Postoje istraživanja koja povezuju polimorfizme u ovom genu s boli. Nicholl i suradnici su pronašli da je nekoliko polimorfizma u ovom genu bilo češće u pacijenata s kroničnom mišićno-koštanom boli (130). De Freitas i suradnici su pak pronašli povezanost između CC genotipa rs6313 polimorfizma u ovom genu i pojavnosti temporomandibularnog poremećaja (131). Yildiz i suradnici su proučavali rs6311 polimorfizam *HTR2A* gena te su pronašli njegovu povezanost s pojavnošću kronične boli u donjem dijelu leđa (132).

Gen *IL1A* (engl. *interleukin-1 Alpha*) kodira za citokinin interleukin IL1 $\alpha$ , koji je uključen u imunološki odgovor, upalne procese i hematopoezu, a proizvode ga monociti i makrofazi kao odgovore na staničnu ozljedu (133). Hu i suradnici su zaključili da polimorfizam rs1800587 u ovom genu može imati utjecaj na kroničnu bol u anemiji srpastih stanica (134). Moen i suradnici su proveli još jedno istraživanje koje ovaj polimorfizam povezuje s boli (135) (130). Njihovo istraživanje pokazuje da je prisutnost alela T (rs1800587 C>T), uz prisutnost

alela A u polimorfizmu gena IL1RN (rs2234677 G>A), bila povezana s višom boli i sporijim oporavkom u pacijenata koji su bolovali od hernije diska (135).

Gen *IL1B* (engl. *interleukin-1 Beta*) kodira citokinin interleukin IL1 $\beta$ , koji nastaje iz prekursora, od kojeg enzim kaspaza 1 (engl. *caspase 1*, CASP/ICE) formira aktivnu formu IL-1 $\beta$ . Postoje istraživanja koja pokazuju da ovaj gen ima ulogu u nastanku boli (136). Ren i Torres su proveli sustavni pregled dosadašnjih studija i tematike te su došli do zaključka da IL-1 $\beta$  ima važnu ulogu u razvoju bolnih stanja u životinja i biljaka, što sugerira da bi se njegova blokada mogla u budućnosti koristiti u analgetske svrhe (137). Lončar i suradnici su proveli studiju u kojoj su istražili polimorfizam rs1143634 u genu *IL1B* te su zaključili da je povezan s intenzitetom boli u pacijenata s kroničnim posttraumatskim stresnim poremećajem (138).

Gen *IL1RN* (engl. *interleukin-1 receptor antagonist*) kodira protein IL1Ra koji je također član citokinske obitelji. Taj protein inhibira aktivnost IL1 $\alpha$  i IL1 $\beta$  te modulira imunološki i upalni odgovor interleukina. Candiotti i suradnici su u svom istraživanju zaključili da postoje razlike u konzumaciji opioida u postoperativnom periodu između tri *IL1RN* haplotipa (*IL1RN\*1*, *IL1RN\*2*, *IL1RN\*3*) (139). Ispitanici nosioci haplotipa *IL1RN\*2* uzimali su 43% manje opioida u prvih 24h nakon operacije u odnosu na nosioce haplotipa *IL1RN\*1*. Pacijenti nosioci *IL1RN\*1* haplotipa imali su najniže razine IL-1Ra proteina u krvi te su trebali više doze opioida od pacijenata koji su bili nosioci *IL1RN\*2* haplotipa (139).

Gen TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ) kodira TNF citokin, koji je mali protein koji koristi imunološki sustav za stanično signaliziranje. Pri detekciji infekcije makrofazi otpuštaju TNF koji aktivira stanice imunološkog sustava, druge stanice i tkiva te time počinje proces upalne reakcije (140). Furquim i suradnici su proveli istraživanje koje povezuje polimorfizam rs1800629 u ovom genu s temporomandibularim poremećajem. Naime, pacijenti s genotipom GA su imali 2,87 (95% CI 125-6,57) puta veći rizik od ovog poremećaja (141). Harms i suradnici su ispitali isti polimorfizam u grupi pacijenata s MSD (engl. *multisomatoform disorder*) te kontrolnoj skupini (142). Rezultati pokazuju da je A alel bio mnogo češći u skupini pacijenata s MSD te da je G alel zaštitni alel (142).

Gen *TRPV1* (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*, TrpV1) kodira protein TrpV1, koji je također poznat kao receptor kapsaicina. Funkcija TRPV1 proteina je detekcija i regulacija tjelesne temperature te on omogućava osjet izazvan vrelom vrućinom te posljedične boli. U primarnim aferentnim senzornim neuronima surađuje s TRPA1 (engl. *transient receptor potential ankyrin*, TRPA1) te sudjeluje u detekciji štetnih vanjskih utjecaja (143). Binder i suradnici su proučavali polimorfizam rs8065080 u ovom genu te su otkrili da homozigotni nosioci C alela imaju višu toleranciju na bol uzrokovanu hladnoćom,

vrućinom i ubodima (144). Posljednje objavljeno istraživanje koje su proveli Yakubova i suradnici povezuje ovaj polimorfizam, koji se može javljati kao AA, AG i GG genotip, s povremenim i kroničnim migrenama (145). Kod povremenih migrena i kontrola frekvencija genotipova je bila usporediva (AA 33%, AG 56%, GG 11%, te AA 34%, AG 46%, GG 20%), dok se statistički značajno razlikovala frekvencija genotipa u ispitanika s kroničnim migrenama (AA 68%, AG 32%, GG 0%). Zaključak ove studije je da je izostanak genotipa GG potencijalni biomarker, koji bi se mogao koristiti u detekciji osoba u kojih će povremene migrene prijeći u kronične migrene (145).

## 1.6.2 Okolišne odrednice akutne boli

Osim što je individualni doživljaj boli svakog pojedinca donekle genetički unaprijed određen, oblikuje ga i veliki broj okolišnih odrednica. Među njih možemo ubrojiti spol i dob, tjelesnu konstituciju te navike, poput pušenja, konzumacije alkohola i razine tjelesne aktivnosti. Nadalje, važan čimbenik je i socioekonomski status, kao i stav o boli u kulturi iz koje osoba dolazi. Ne smijemo zaboraviti ni da na percepciju boli utječu i neke bolesti, primjerice dijabetes, a oblikuju je i psihološke odrednice poput dispozicijskog optimizma. Za okolišne čimbenike koji oblikuju doživljaj boli vrlo je važna njihova međuovisnost i međusobna isprepletenost. Tako je, primjerice, pretilost povezana s razinom tjelesne aktivnosti (146, 147), a socioekonomski status je povezan konzumacijom alkohola (148).

### 1.6.2.1 Spol

Spol je važan čimbenik koji utječe na individualni doživljaj boli i većina istraživanja pokazuje značajne razlike u doživljaju boli između žena i muškaraca. Zasad nisu otkriveni točni uzroci ovih razlika, međutim pretpostavlja se da su neki od mogućih čimbenika utjecaj spolnih hormona, razlike u funkcioniranju opioidnog sustava, kognitivno-emocionalni utjecaj ili pak utjecaj društvenih stereotipnih rodnih uloga (149). Obzirom na uočene razlike, preporuka je da se pri istraživanju kronične i akutne boli spolove razdvoji u dvije skupine te njihova mjerenja praga osjeta boli i tolerancije na bol promatraju zasebno (147, 150).

Omjer muškaraca i žena pri rođenju ide u korist muškaraca s obzirom da se otprilike rađa 105 djece muškog spola na 100 djece ženskog spola (151). Ponekad u populaciji dolazi do neravnoteže u tom omjeru uslijed prirodnih čimbenika, izloženosti pesticidima i drugim čimbenicima u okolišu, ratovima ili pak selektivnim pobačajima ili čedomorstvima uslijed preferiranja određenog spola djeteta (152-154). Taj omjer se mijenja tijekom životnog vijeka, uslijed više različitih čimbenika; muškarci imaju veće stope smrtnosti uslijed ratova, rizičnog i nasilnog ponašanja, veće stope smrtnosti od srčanog i moždanog udara, a također žene i biološki žive dulje (155). Tako u SAD-u taj omjera pada tijekom života sa 1,05 pri rođenju na 0,94 u osoba iznad 55 godina, a 0,81 u osoba starijih od 65 godina (156).



Prema popisu stanovništva iz 2011. godine Republika Hrvatska je imala 48,2% muškaraca i 51,8% žena. Udio muškog spola je veći u mlađim dobnim skupinama, pa je on očekivanih 105 dječaka na 100 djevojčica u skupini od 0 do 9 godina, dok je u skupini od 45 do 49 godina zabilježen veći broj žena nego muškaraca, pri čemu taj broj dodatno pada s porastom dobi te iznosi 44 muškarca na 100 žena u skupini starijoj od 80 godina (157). Uspoređujući odnos spolova u manjim sredinama otoka Visa, iz podataka prikupljenih popisom stanovništva iz 2011. godine proizlazi da je na otoku Visu bilo 97 muškaraca na 100 žena, na otoku Korčuli 94 muškaraca na 100 žene, a u gradu Splitu 90 muškaraca na 100 žena. Moguće je da niski postotak muškarac u gradu Splitu, što je pokazatelj koji najčešće ukazuje na starije stanovništvo, proizlazi iz toga što je grad Split dio veće urbane aglomeracije, koja uključuje i gradove Kaštela, Omiš, Sinj, Solin i Trogir i još 7 manjih općina, s dinamikom da mlade obitelji većinom žive u okolnim gradovima zbog nižih cijena nekretnina te dnevno migriraju, obzirom da su poslom ili obavezama često vezane za grad Split (158).

Većina epidemioloških istraživanja pokazuje da žene češće prijavljuju bol nego muškarci (159), kao i da ocjenjuju svoju bol težom nego muškarci (160). Mogil i suradnici u svom istraživanju ukazuju na to da je prevalencija nekoliko bolnih stanja, kao što su fibromijalgija, migrena, tenzijske glavobolje, tempomandibularni poremećaj te sindrom iritabilnih crijeva, češći u žena nego muškaraca (149). Govoreći o razlikama u percepciji postoperativne boli, rezultati su nedosljedni, s obzirom da neke studije pokazuju da žene ozbiljnije shvaćaju svoju bol (161), neke studije to isto govore za muškarce, dok treće ne pronalaze nikakve razlike među spolovima (162).

Govoreći o eksperimentalno uzrokovanoj boli, situacija je slična onoj za kroničnu bol tako da žene imaju niži prag boli od muškaraca, nižu toleranciju na bol, te ocjenjuju bol intenzivnijom od muškaraca (86). Jednu od studija koja govori u prilog navedenim spolnim razlikama među spolovima proveli su Jay i suradnici na uzorku od 355 ispitanika oba spola (70% bijelaca, 30% Azijata) te su pokazali da žene imaju niži prag tolerancije na bol (163). Ista studija uočava i da Azijati imaju nižu toleranciju na bol od bijelaca, što govori u prilog hipotezi o utjecaju sociokulturnih čimbenika na percepciju boli.

Uzroke spolnih razlika u percepciji boli dijelimo na biološke i psihosocijalne. Jednim od potencijalnih bioloških nosioca ovih razlika smatraju se spolni hormoni. Boerner i suradnici su proveli zanimljivu meta-analizu na studijama koje su proučavale spolne razlike u doživljaju boli u djece (164). Rezultati pokazuju da u većini slučajeva nije bilo razlika, no da je u djece starije od 12 godina ta razlika postala vidljiva te su djevojčice bile osjetljivije i manje tolerantne na bol, što sugerira moguću ulogu hormona u ovom procesu (164). Istraživanja nemaju

nedvosmislene zaključke vezano uz utjecaj spolnih hormona estradiola i progesterona u žena na osjetljivost na bol (165), no čini se da testosteron ima zaštitnu ulogu te smanjuje osjetljivost na bol (166). Kad govorimo o povezanosti razina određenih spolnih hormona s pojavnosću kroničnih bolnih stanja, možemo izdvojiti nekoliko istraživanja koja navode da je razina testosterona povezana s prevalencijom histaminskih glavobolja (167) i fibromialgije (168), dok je razina estrogena povezana sa sindromom iritabilnih crijeva (169) i reumatoidnim artritismom (170).

Govoreći o psihosocijalnim razlikama, istraživanja pokazuju različite strategije nošenja s boli među spolovima. Muškarci pribjegavaju taktikama odvlačenja pažnje te su skloniji rješavanju problema, dakle uzroka boli, dok žene imaju tendenciju oslanjanja na socijalnu podršku, pozitivne izjave o sebi i tehnike usredotočene na emocije (171, 172).

Sociokulturne razlike vezano uz stavove društva o ženstvenosti i muževnosti također doprinose ovim razlikama, te je uobičajeno društveno prihvatljivije da žene izražavaju bol nego muškarci. To potvrđuje i istraživanje koje su proveli Robinson i suradnici u kojem su i muškarci i žene smatrali da su muškarci manje voljni priznati bol od prosječne žene (173).

Jedan od psiholoških konstrukata koji utječe na ove razlike bi bilo i katastrofiranje o boli, drugim riječima pretjerano doživljavanje boli kroz njeno preuveličavanje te učestalo promišljanje o njoj. Forsythe i suradnici su proveli istraživanje koje upućuje na to da su upravo žene sklonije katastrofičnim mislima o boli te da to također doprinosi ovim spolnim razlikama, obzirom da osobe koje više katastrofično razmišljaju o boli ujedno i snažnije doživljavaju bol (174). Somers i suradnici su osim više katastrofičnog doživljaja bolnih stanja jedan od mogućih uzroka pronašli u razini samoučinkovitosti (175). To bi bilo uvjerenje pojedinca da će uspješno obaviti zadatak koji će ga dovesti do željenog cilja (176). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je niža razina samoučinkovitosti povezana sa snažnijim doživljajem boli. Jackson i suradnici proveli su istraživanje koje ide u prilog ove teorije te potvrđuje višu razinu samoučinkovitosti u muškaraca te povezanost s nižom osjetljivošću na bol u eksperimentalnom mjerenju boli u ledenoj kupki (177).

### 1.6.2.2 Dob

Prema podacima iz popisa stanovništva 2011. godine, prosječna dob stanovništva u Republici Hrvatskoj je bila 41,7 godina te su muškarci prosječno imali 39,9, dok su žene imale 43,4 godina. Također, usporedbom ovih podataka i onih u ostatku Europe, vidljivo je da je stanovništvo RH među starijima u Europi te je uočljiv dugogodišnji proces starenja stanovništva (157). Prema istoj dokumentaciji Državnog zavoda za statistiku, u gradu Splitu je prosječna dob bila 41,7 godina, dok je prosječna dob muškaraca bila 40, a žena 43,2 godine. Na Visu je stanovništvo bilo starije, prosječne dobi 46,4 godine, te je prosječna dob muškaraca bila 44,8, a žena 47,95 godina. Prosječna dob stanovništva u gradu Korčuli je pak 43,8 godine, muškaraca 42,3 godine, a žena 45,1 godine. Obzirom na lošiju povezanost i ograničene mogućnosti školovanja, zaposlenja i poduzetništva, već desetljećima postoji trend iseljavanja sa hrvatskih otoka, osobito mladih ljudi, što dodatno doprinosi demografskom starenju stanovništva na otocima (178).

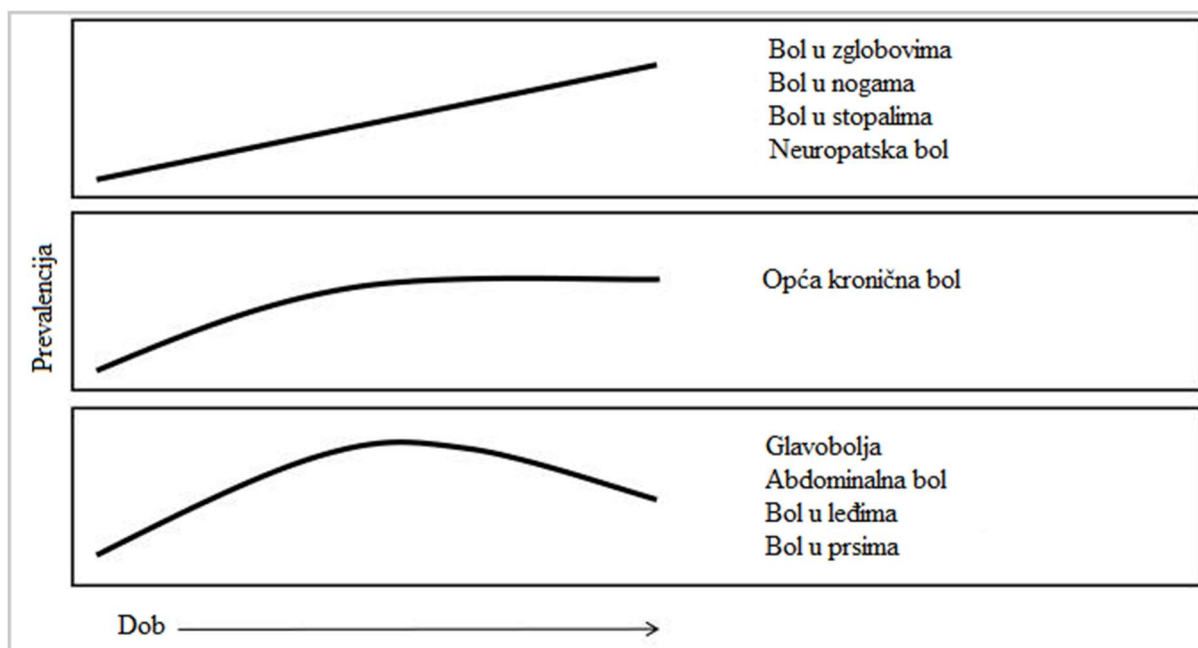
Kronična bol u starijoj životnoj dobi je globalni problem, jedan od najčešćih razloga zbog kojeg osobe starije dobi traže liječničku pomoć, a ujedno i popriličan ekonomski teret na društvo (179). Smatra se da će postotak starije populacije u razvijenim zemljama i dalje rasti, tako da je to problem koji će i dalje napredovati. Kronična bol u osoba starije životne dobi vrlo često uzrokuje smanjenu pokretljivost, izbjegavanje aktivnosti, depresiju, anksioznost, nedovoljno spavanje i izolaciju (180).

Patel i suradnici su proučili prevalenciju kronične boli u starijoj dobi u SAD-u na uzorku od 7.601 ispitanika, pri čemu je 52,8% ispitanika prijavilo ometajuću bol u prošlom mjesecu (181). Rizični čimbenici koji su utjecali na višu pojavnost kroničnih bolnih stanja uključuju stariju dob, ženski spol, niži socioekonomski status, nižu razinu školovanja, pretilost, pušenje, depresiju i anksioznost.

Cimas i suradnici su proveli istraživanje o prevalenciji kroničnih bolnih stanja u nekoliko Europskih zemalja (Austrija, Belgija, Češka, Danska, Estonija, Francuska, Njemačka, Italija, Luksemburg, Nizozemska, Slovenija, Španjolska, Švedska i Švicarska), među 61.157 ispitanika starijih od 50 godina (182). Ukupna prevalencija kroničnih mišićno-koštanih bolnih stanja je bila 35,7%, a najniža je bila 18,6% u Švicarskoj pa sve do najviših 45,6% u Francuskoj. Prevalencija boli u žena je iznosila 41,3%, a u muškaraca 29,1% (182).

Postoje izvjesne razlike u prevalenciji različitih kroničnih bolnih stanja s obzirom na dob (*Slika 1.3*). Primjerice, prema skici iz rada Fillingima i suradnika, prevalencija boli u

zglobovima raste s porastom dobi, dok prevalencija opće kronične boli raste do srednje dobi kad postigne plato, a glavobolje dosežu najvišu prevalenciju u srednjoj dobi, nakon čega ona počinje opadati (86, 183).



**Slika 1.3** Prevalencija određenih kroničnih bolnih stanja tijekom životnog vijeka (slika prilagođena iz (86))

Smatra se da su neki od rizičnih čimbenika za pojavnost kronične boli u odraslih osoba starije dobi visoki indeks tjelesne mase, loše samoprocjene vlastitog zdravlja i simptomi depresije (184). Obzirom da se kronična bol rijetko pojavljuje sama, već je prate određena ograničenja i simptomi, kao što su umor, promjene raspoloženja, poremećaji spavanja te smanjena pokretljivost (185). Larsson i suradnici su u svoje istraživanje uključili 1.141 ispitanika, te su proveli ponovljena istraživanja nakon 12 mjeseci te 24 mjeseca (52). U početku istraživanja je pojava kronične boli zabilježena u 38,5% ispitanika, a bila je češća u osoba ženskog spola te osoba starijih od 85 godina. Incidencija kronične boli je bila 5,4% na godišnjoj razini. Rizični čimbenici za dugotrajnu kroničnu bol su bili ženski spol (OR=3,19, 95%, CI 1,04-9,59), niži ITM (OR=0,89), više bolnih lokacija na tijelu (OR=4,02), ozbiljnije zdravstveno stanje (OR=1,79) i dulje trajanje boli (OR=1,08) (52). Ovi rezultati nisu ostali statistički značajni za muški spol kad su se ispitanici podijelili u dvije skupine.

S druge strane, istraživanja koja povezuju dob i eksperimentalno uzrokovanu bol pokazuju da s dobi raste i osjetljivost na bol, a taj učinak je čak nešto snažniji u žena nego muškaraca (186). Ista studija je istraživala odnos dobi i tolerancije na bol, te rezultati pokazuju da ili nema značajnih razlika između dobnih skupina kad su istraživanja bazirana na termalnoj i električnoj eksperimentalnoj boli ili je pak tolerancija niža u starijih ispitanika u slučaju mehaničke eksperimentalne boli (186). Obzirom na uočene razlike u osjetljivosti na bol uzrokovane različitim metodama, El Tumi i suradnici su proveli meta-analizu u koju su uključili 12 studija koje su istraživale ovu tematiku (187). Zaključci njihovog istraživanja su da je prag osjeta mehaničke boli bio niži u osoba starije životne dobi u usporedbi s onima mlađe dobi, no nije bilo statistički značajne razlike u osjetljivosti na toplinsku bol. Unatoč brojnim konfliktnim rezultatima raznih istraživanja, čini se da ih većina ide u prilog tome da prag osjeta boli raste, dok prag tolerancije na bol pada s godinama, što se objašnjava time da receptori za bol starenjem postaju manje osjetljivi te limitirani u kontekstu boli koju mogu tolerirati (186).

Ostali uzroci ovih razlika u percepciji boli vezano uz dob ispitanika moguće leže i u raznim bolestima koje se češće javljaju u starijoj dobi, kao što su dijabetes ili pak tumori. Starenjem nastupaju i druge promjene u raznim biološkim, neurološkim i psihološkim promjenama koje mogu utjecati na prijenos bolnih podražaja, primjerice pad kognitivnih funkcija, slabija kvaliteta sna i nepovoljnije liječenje boli u starijih osoba (186).

### 1.6.2.3 Sociokulturne odrednice

Doživljaj boli oblikuju i razni sociokulturni čimbenici te se smatra da postoje poprilične razlike kako različite rase, etničke skupine i narodi percipiraju bol (188). Sociokulturne odrednice uključuju različita vjerovanja, ponašanja i emocionalna stanja koja oblikuju definicije određene kulture o tome što je normalno i uobičajeno, a što ne. Te razlike oblikuju ponašanje pojedinca vezano uz to kad će trpjeti bol, a kad potražiti pomoć u zdravstvenom sustavu, što dovodi do različitog tijeka bolesti, ali i različitog javnozdravstvenog stava o tome što je prioritet u zdravstvu (189). Promatrajući sociokulturne razlike među pojedincima, potrebno ih je sagledati iz više kutova jer je to složena odrednica na koju utječe više čimbenika, kao npr. socioekonomsko stanje određene grupe ili pak njezin pristup adekvatnoj zdravstvenoj skrbi. Istraživanja ukazuju na to da u većini razvijenih zemalja, članovi manjinskih skupina imaju lošiji socioekonomski položaj, što je povezano s povišenom prevalencijom bolnih stanja te ozbiljnijom boli u odnosu na većinsko stanovništvo, što u konačnici oblikuje sociokulturne razlike u doživljaju boli između ove dvije skupine (190). Također, na razlike među određenim etničkim skupinama mogu utjecati i genetički čimbenici (191).

U prilog teoriji da određene sociokulturne razlike utječu na doživljaj boli ide istraživanje koje su Nahim i suradnici proveli na 8.781 odraslih ispitanika u SAD-u. Uspoređujući različite etničke skupine zaključili su da je prevalencija boli najniža među Azijatima (192). S druge strane, u većem istraživanju koje je uključilo 18.593 Hispanoamerikanca starijih od 50 godina, Jimenez i suradnici su proučavali stupanj akulturacije ispitanika kroz izbor jezika korištenog u anketi te potom uspoređivali podatke s percepcijom boli ispitanika (193). Rezultati su ukazali da prevalencija boli te intenzitet boli nisu povezane s akulturacijom u ovih ispitanika (193).

Promatrajući eksperimentalno uzrokovanu bol, istraživanja ukazuju na to da postoje značajne razlike u pragu osjeta i tolerancije na bol među različitim etničkim skupinama. Fabian i suradnici u svom istraživanju su uključili 62 zdrava studenta u kojih je eksperimentalno uzrokovana bol hladnoćom (194). Rezultati pokazuju da se Afroamerikanci i Azijski Amerikanci nisu razlikovali međusobno, ali su u eksperimentu prijavljivali snažniji intenzitet boli od bijelaca (194). Hsieh i suradnici su u svom istraživanju uspoređivali doživljaj boli dvije skupine mlađih osoba u Kanadi, one kineskog te one europskog podrijetla (195). Unatoč tome što nije bilo razlike među skupinama u osjetljivosti na bol te intenzitetu boli, u skupini Kanađana kineskog podrijetla vrijednosti praga tolerancije na bol su bile dosta niže nego onih

u drugoj skupini. Zanimljivo, ispitanici kineskog podrijetla su imali više vrijednosti katastrofiranja boli, dakle, doživljavali su svoju bol ozbiljnijom od druge skupine (195). Za razliku od toga Sansone i suradnici su u svoje istraživanje uključili bijelce i Afroamerikance, ali nisu pronašli razlike u rezultatima upitnika o doživljaju boli koje bi se mogli povezati s rasnim ili etničkim razlikama (196).

Važno je spomenuti još jednu skupinu sociokulturnih podjela, a to je ona na pojedince koji dolaze iz ruralnih i onih iz urbanih sredina. Iako se uobičajeno ne radi o dvije različite etničke skupine, ipak se pojedinci koji žive u ruralnim sredinama od onih kojih žive u urbanim sredinama često razlikuju prema tome kako doživljavaju bol (197). Svaka od tih sredina nosi određene kulturne odrednice, često različita zanimanja, svakodnevne obrasce ponašanja i običaje, a uobičajen je i različit pristup zdravstvenoj skrbi. Istraživanje u Škotskoj koje su proveli Docking i suradnici među starijom populacijom promatrajući prevalenciju kronične lokalizirane i kronične raširene boli ukazuje na to da je prevalencija lokalizirane kronične boli bila viša u ruralnoj sredini, dok nije bilo razlike u prevalenciji raširene kronične boli između ove dvije sredine (197). S druge strane, Dowsey i suradnici su uspoređivali zdravstveno stanje pacijenata nakon operacije kuka ili koljena iz ruralnih krajeva u odnosu na urbana područja u Australiji te su došli do zaključka da nema razlike u intenzitetu boli između ove dvije skupine pacijenata (198). Posve druge rezultate pokazuje presječno istraživanje koje su proveli Del Giorno i suradnici na 1.293 ispitanika u Italiji (199). Uobičajeno je stajalište da pojedinci u ruralnim sredinama imaju slabiju zdravstvenu skrb zbog otežanog pristupa bolničkim centrima, koji su najčešće smješteni u gradovima, no istraživanje na 743 ispitanika iz ruralnih i urbanih sredina u SAD-u govori u prilog tome da su stanovnici u ruralnim sredinama čak zadovoljniji svojom zdravstvenom skrbi od ispitanika u gradovima (200). Isto istraživanje donosi podatak da kronična bol u ruralnim krajevima uopće nije percipirana kao bolest, što ide u prilog hipotezi da je doživljaj boli oblikovan raznim sociokulturnim odrednicama (199).

Određene sociokulturne razlike se mogu stvarati i u slučaju izoliranih područja, primjerice stanovnika na otocima u odnosu na one na kopnu. Otoci često imaju manje populacije starije dobi, a žive u obliku socijalne te geografske izoliranosti obzirom da su s kopnom povezani samo brodskom linijom. To može utjecati i na njihov pristup zdravstvenoj skrbi, psihološki stres te općenito zdravstveno stanje. Istraživanje koje su provele Vuletić Mavrinc i Mujkić u šest izoliranih populacija na hrvatskim otocima pokazuje da je intenzitet boli u otočana bio viši, no fizičko funkcioniranje i vitalnost je bila bolja nego u kontrolnoj skupini koja živi na kopnu (201).

#### 1.6.2.4 Socioekonomske odrednice

Socioekonomski status (SES) se definira kao relativan položaj osobe na društvenoj hijerarhijskoj ljestvici temeljen na njenim društvenim i ekonomskim dobrima, društvenom poretku, pristupu uslugama, usvajanju znanja i sredstvima potrebnima za život (202). Najčešće se za određivanje SES-a koriste odrednice kao što su obrazovanje, zanimanje, prihodi te imovinski status, a svaka od njih može definirati SES iz određenog kuta obzirom da se radi o višedimenzionalnoj mjeri.

Stupanj obrazovanja može se mjeriti ili najvišim završenim stupnjem obrazovanja ili ukupnim brojem godina školovanja (203). Prednost te mjere je što je stabilna tijekom života, lako dostupna te primjenjiva na gotovo sve odrasle osobe, bez obzira iz koje populacije dolaze. Ograničenja ove metode je što često nosi različito značenje u različiti kulturama, te se iz broja godina školovanja ne može sasvim iščitati društvena i ekonomska vrijednost školovanja.

Pri određivanju SES-a kao mjera se često koristi i zanimanje ispitanika. Njemu se može pristupiti određivanjem statusa zaposlenja (zaposlen, nezaposlen, umirovljen) ili svrstavanjem u određenju skupinu zanimanja (radnik, službenik, skupine bijelog/plavog ovratnika) (203). Obzirom na zanimanje osobe, možemo donijeti zaključak o određenoj poziciji ispitanika u društvenoj strukturi, zatim o njegovom pristupu dobrima, izloženosti fizičkim i psihološkim rizicima te o životnom stilu. Prednost te metode je što je stabilnija u odnosu na iznos prihoda (204). Nedostatak je što tom metodom ne možemo pristupiti ispitanicima koji nisu na tržištu rada, primjerice nezaposlenim osobama, kućanicama i umirovljenicima.

Sljedeća mjera koja se koristi pri procjeni SES-a su prihodi (203). Oni predstavljaju imovinska dobra s kojima raspolaže pojedinac tijekom života, a možemo ih promatrati s aspekta njegovih osobnih prihoda, prihoda kućanstva ili obiteljskih prihoda. Nedostatak ove metode je što prihodi ovise o dobi pojedinca, nestabilnija je od ostalih mjera te ispitanici često ne žele dati potrebne informacije.

Socioekonomski status se može procijeniti i preko mjere materijalnog statusa, koji se prikuplja iz upitnika i koji sadržava određeni broj predmeta koje može posjedovati pojedinac ili kućanstvo (205). Neki od uobičajenih dobara koji se u tu svrhu navode su: automobil, vikendica, računalo i telefon. Nedostatak ove metode je što je socio-kulturološki uvjetovana te je listu predmeta potrebno korigirati obzirom na zemlju, pa čak i podneblje u kojem ispitanici žive. Primjerice, u istraživanju o SES-a u Ugandi, neke od stavki su i broj krava, kokoši i koza



te veličina spremnika za prikupljanje kišnice, što ne bi bilo primjenjivo na neku urbanu gradsku sredinu razvijenije zemlje (206).

Podaci o obrazovanju u Hrvatskoj prema popisu stanovništva iz 2011. godine (157) ukazuju na to da je od ukupnog stanovništva starijeg od 15 godina bez školske spreme 2,7%, 6,9% je s nepotpunom osnovnom školom, 21,3% ima završenu osnovnu školu, 52,6% ima završenu srednju školu, 16,4% ima završenu visoku školu, a ne znaju se podaci za oko 0,2% populacije. Podaci iz istog razdoblja govore u prilog tome da je sve veći broj osoba i informatički pismeni, pa se od ukupnog broja osoba starijih od 10 godina 57,4% zna služiti Internetom, 53,1% se služi elektroničkom poštom, 51,2% zna obrađivati tekst, a 45,2% se služi tabličnim izračunima (207). Iz istog izvora prikupljeni su i podaci vezano uz stupanj školovanja za populaciju grada Splita te otoka Vis i Korčula, a podaci su prikazani u Tablici 1.1. Iz podataka je vidljivo da najviši postotak visokoškolovanih osoba živi u Splitu u odnosu na navedene otoke i ukupnu populaciju, što i nije začuđujuće obzirom da se u gradu Splitu nalazi veliki broj visokoškolskih ustanova, a na otocima ih nema, pa srednjoškolski učenici s otoka moraju preseliti u grad ukoliko žele studirati (207).

**Tablica 1.1** Postotak stanovništva Hrvatske, Splita, otoka Visa i otoka Korčule prema završenom obrazovanju (podaci prikupljeni iz popisa stanovništva iz 2011. godine) (207)

	<i>Bez škole</i>	<i>Nepotpuna osnovna škola</i>	<i>Osnovna škola</i>	<i>Srednja škola</i>	<i>Visoka škola</i>	<i>Nije poznato</i>
<i>Hrvatska</i>	2,7%	6,9%	21,3%	52,6%	16,4%	0,2%
<i>Split</i>	1,1%	3,8%	13,5%	55,5%	25,8%	0,1%
<i>Vis</i>	0,7%	9,1%	22,5%	53,6%	13,9%	0,03%
<i>Korčula</i>	0,01%	6,4%	21,2%	55,8%	15,1%	0,1%

Postoje istraživanja koja su pokušala pronaći vezu između razine školovanja i prisutnosti kroničnih bolnih stanja. Jedno od takvih istraživanja proveli su Zajacova i suradnici koristeći podatke prikupljene iz velikog uzorka ispitanika (N=74.051) u dobi od 30 do 49 godina u SAD-u o 5 kroničnih bolnih stanja: bol u donjem dijelu leđa, zglobovima, vratu, glavobolja/migrena, bol lica/vilice (208). Oko 50% ispitanika se tužilo na neki oblik kroničnog bolnog stanja, općeniti je trend bio da je viša razina školovanja bila povezana s nikakvim ili blažim bolnim stanjima, uz dvije iznimke. Prva iznimka se odnosila na osobe s nekim oblikom fakultetskog obrazovanja, koje su prijavljivale više razine boli od osoba sa srednjoškolskim školovanjem, a druga što ova povezanost između stupnja školovanja i pojavnosti kroničnih bolnih stanja nije pronađena kod Hispanoamerikanaca (208).

Studija koju su proveli Zadro i suradnici u Španjolskoj, a bavila se isključivo kroničnom boli u donjem dijelu leđa kod monozičnih i dizigotnih blizanaca (N=1.580), pokazala je da žene s višom ili visokom školskom spremom imaju manju šansu za razvoj boli u donjem dijelu leđa (209). Za muškarce nije uočen navedeni efekt, a kad je u izračun uveden genetski doprinos i odrastanje u istoj sredini, nije bilo više statistički značajne povezanosti između razine školovanja i kronične boli u donjem dijelu leđa ni u žena, što sugerira važnost ovih stavki kad promatramo navedenu povezanost (209).

Važno je uočiti da u razvoju kroničnih bolova sudjeluje veći broj čimbenika koji utječu međusobno jedan na drugog. Tako je jedan od rizičnih čimbenika za razvoj kroničnih bolova teški fizički posao na kojem se zbivaju povrede koje mogu prerasti u kronična bolna stanja (210). Postoji poveznica između razine školovanja i primanja te su u visokoškoloovanih osoba viša i primanja, što se odražava u boljem pristupu privatnom zdravstvenom sustavu: zdravstvenim postupcima, bržoj dijagnostici i zdravstvenim tretmanima za olakšavanje bolova (211, 212). Osobe koje imaju veći stupanj školovanja uobičajeno ne rade teške fizičke poslove, pa time imaju niži rizik od kroničnih bolnih stanja (213). No s druge strane, visokoškoloovane osobe često rade na poslovima koji zahtijevaju dugotrajno sjedenje u uredima, a taj sjedilački oblik provođenja većeg dijela dana može stvoriti dodatni rizik od kroničnih bolnih stanja, primjerice boli u donjem dijelu leđa.

Podaci o ekonomskim obilježjima stanovništva Republike Hrvatske prikupljeni popisom stanovništva iz 2011. godine (214) odražavaju da je u skupini stanovnika starijih od 15 godina bilo tek njih 49,4% radno aktivno, a 50,5% radno neaktivno. Neaktivno stanovništvo uključuje umirovljenike, osobe koje se bave obavezama u kućanstvu, učenike, studente i ostale. Udio zaposlenih među radno aktivnim stanovništvom je tada bio 83,7%, ostatak su nezaposlene

osobe. Promatrajući čitavu populaciju, udio zaposlenih je bio 35,1%, a udio umirovljenih 24,8%.

Prema istom izvoru podataka (214) možemo podijeliti stanovništvo čitave Hrvatske, te gradova Splita, Visa i Korčule, s obzirom na glavni izvor prihoda na one koje imaju prihode od stalnog i povremenog rada, prihode od poljoprivrede, umirovljene, prihode od imovine i slično, one bez prihoda te nepoznato, kao što je vidljivo u Tablici 1.2.

**Tablica 1.2** Postotak stanovništva Hrvatske, Splita, gradova Visa i Korčule prema glavnim izvorima sredstava život (podaci prikupljeni iz popisa stanovništva iz 2011.godine (214))

	<i>Prihodi od stalnog i povremenog rada</i>	<i>Prihodi od poljoprivrede</i>	<i>Mirovine</i>	<i>Prihodi od imovine</i>	<i>Socijalne naknade i ostalo</i>	<i>Bez prihoda</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Hrvatska</i>	35,1%	1,8%	25,6%	0,6%	8%	32,2%	0,1%
<i>Split</i>	36,3%	0,1%	25,8%	0,6%	6,8%	32,7%	0,03%
<i>Vis</i>	32,6%	6,7%	34,7%	4%	7%	25,2%	/
<i>Korčula</i>	39,6%	9,8%	24,4%	3,5%	7,6%	29,6%	0,03%

Prilikom određivanja materijalnog statusa pojedinca ili kućanstva, koriste se određeni predmeti koje se može posjedovati, a veći broj predmeta ukazuje na viši materijalni status. Prema podacima iz ankete o potrošnji kućanstava Državnog zavoda za statistiku iz 2014. godine, 88,5% kućanstva u Republici Hrvatskoj živi u vlastitom stanu ili kući i većina ih raspolaže osnovnim trajnim dobrima, kao što su televizor, hladnjak i stroj za pranje rublja (215). Detaljni podaci i postoci se nalaze u Tablici 1.3 (215).

**Tablica 1.3** Opremljenost trajnim dobrima u 2014. godini u Republici Hrvatskoj (podaci prikupljeni iz priopćenja DZS-a (215))

<i>Trajna dobra</i>	<i>Postotak kućanstava (%)</i>
<i>TV u boji</i>	96,6
<i>Hladnjak</i>	98,1
<i>Zamrzivač</i>	55,6
<i>Stroj za pranje rublja</i>	95,5
<i>Stroj za pranje posuđa</i>	37,6
<i>Automobil</i>	64,5
<i>Drugi automobil</i>	12,5
<i>Mikrovalna pećnica</i>	47,8
<i>Klimatizacijski uređaj</i>	33,6

Smatra se da postoji povezanost između socioekonomskog statusa i pojave akutne i kronične boli. Prego-Dominguez i suradnici su proveli meta-analizu u koju su uključili 45 studija te ukupno oko 175.000 ispitanika (216). Njihovi rezultati pokazuju da osobe koje imaju niži i srednji SES, u usporedbi s onima visokog SES-a, imaju veći rizik od kroničnih bolova. Jay i suradnici su proveli longitudinalnu studiju u kojoj je 2.378 ispitanika oba spola sudjelovalo od rođenja 1946. godine, pa sve do njihove dobi od 68 godina, a proučavali su kako će njihov socioekonomski položaj u društvu utjecati na pojavnost kroničnih bolova (217). Socioekonomski položaj (engl. *socioeconomic position*, SEP) je uključio zbir sljedećih mjera: klasa zanimanja, školovanje, prenapučenost kućanstva i iskustvo financijskih teškoća. Rezultati ove studije ne pružaju dokaze o tome da je socioekonomski položaj u djetinjstvu i ranoj odrasloj dobi povezan se s pojavnosti kroničnih bolova, no određene kategorije, kao što su iskustvo financijskih teškoća u ranoj i kasnoj odrasloj dobi i podstanarstvo, ipak pridonose povišenom riziku od kronične boli (217). Iz rezultata istraživanja u SAD-u je uočljivo da odnos između SEP-a i kronične boli ne možemo tako jednostavno preslikati na akutnu bol (218, 219). Naime, trendovi su bili upravo suprotni, ispitanici najvišeg SEP su imali nižu prevalenciju kroničnih bolova, a višu akutnih bolova od ostalih ispitanika (218). S druge strane, Feldman i

suradnici su ispitali kako SES pacijenata utječe na intenzitet postoperativnih bolova nakon artroplastike koljena te su zaključili da osobe višeg ili srednjeg SES-a imaju niži intenzitet bolova, bolju funkcionalnost te su manje skloni pretjeranom doživljavanju boli (219).

Istraživanje provedeno na uzorku 319 ispitanika s otoka Visa je ukazalo na povezanost nižeg materijalnog statusa s nižim pragom tolerancije na bol, ali nije pronašlo povezanost s pragom osjeta boli (82). U istom istraživanju se nije pronašla statistički značajna povezanost između razine školovanja i praga osjeta ni tolerancije na bol. Pa ipak, potrebna su daljnja istraživanja da bi se razjasnila povezanost socioekonomskog statusa i praga tolerancije na bol, obzirom da istraživanje Bagwarth Persad i suradnika koje je pokušalo pronaći određene prediktore tolerancije na mehaničku bol i bol uzrokovanu hladnoćom, nije pronašlo statistički značajnu povezanost među ove dvije varijable (220).

### 1.6.2.5 Kronične bolesti povezane s doživljajem boli

Neke kronične bolesti utječu na doživljaj boli, poput povišenog krvnog tlaka (hipertenzija), dijabetesa, artritisa, gihta, shizofrenije, depresije, koronarne bolesti srca i ateroskleroze.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, otprilike 1,13 milijarde ljudi u svijetu boluje od hipertenzije. Podaci iz 2015. godine pokazuju da 1 od 4 odrasla muškarca te 1 od 5 žena imaju povišen krvni tlak, a manje od petine osoba s hipertenzijom je drže pod kontrolom lijekovima (221). Više istraživanja je pokazalo da povišeni krvni tlak utječe na doživljaj i kronične i akutne boli, no regulatorni procesi te funkcionalne interakcije koje stoje iza ove pojave su još uvijek nepoznate. Ovi procesi posve različito funkcioniraju kod akutne i kronične boli (222).

Opće poznato je da akutna bol može povisiti krvni tlak, no manje je poznato da postoji povezanost između povišenog krvnog tlaka i smanjene osjetljivosti na akutnu bol. Postoji učinak koji se naziva hipertenzijom izazvana hipoalgezija, a koji ukazuje na to da je povišeni krvni tlak u mirovanju povezan sa smanjenom osjetljivošću na bol (222). Većina istraživanja koja su provedena slažu se da krvni tlak pozitivno korelira s pragom osjeta boli te pragom tolerancije na bol (223). France i suradnici u svom istraživanju zaključuju da se ovaj učinak hipoalgezije može javiti čak i prije dijagnoze povišenog krvnog tlaka u ispitanika s obiteljskom poviješću hipertenzije (224), dok istraživanje Cambella i suradnika ukazuje na to da vrijednosti praga tolerancije na bol izmjereni u djece u dobi od 14 godina mogu biti prediktori krvnog tlaka u dobi od 22 godine (225).

Istraživanja pokazuju da se u pacijenata s povišenim krvnim tlakom, ali i kroničnom boli u donjem dijelu leđa, javlja povišena osjetljivost na akutnu bol, što sugerira obrnut odnos između kronične boli i hipertenzije u odnosu na akutnu bol (226). Jedno od mogućih objašnjenja leži u tome da kronična bol utječe na inhibitorne silazne bolne puteve i time blokirajući učinak koji povišen krvni tlak ima u ljudi bez hipertenzije. Maixner i suradnici su u svoje istraživanje uključili 64 ispitanice s temporomandibularnim poremećajem te 23 kontrolne ispitanice bez tog poremećaja, te su zaključili da su ispitanice s poremećajem imale niži prag eksperimentalne boli i nižu toleranciju na bol nego ispitanice bez tog poremećaja (227). Zatim su ispitanice podijelili u još dvije skupine obzirom na prisutnost hipertenzije, te su pronašli da su ispitanice bez kroničnih bolova, a s povišenim krvnim tlakom imale viši prag boli te viši prag tolerancije boli od druge skupine. S druge strane, u pacijentica s kroničnim

temporomandibularnim bolovima, nije primijećena ovakva povezanost krvnog tlaka i osjetljivosti na bol, kao ni tolerancije na bol (227).

Broj oboljelih od dijabetesa melitusa tj. šećerne bolesti je porastao od 108 milijuna 1980. godine do 422 milijuna 2014. godine (228). Dijabetička neuropatija je jedna od komplikacija koje se javljaju uslijed povišenih razina glukoze u krvi kod dijabetesa, i to u 14 – 30% bolesnika već pri dijagnozi dijabetesa, te čak 50% bolesnika koji boluju od dijabetesa dulje od 25 godina (229). Ona podrazumijeva oštećenje perifernog živčanog sustava, a može biti bolna ili asimptomatska. Simptomi mogu uključivati utrnulost, trnce, bol ili promjene u percepciji boli, što može dovesti do oštećenja kože. Otprilike 13% ljudi koji imaju dijabetičku neuropatiju trpe svakodnevne kronične bolove koji utječu na njihove svakodnevne aktivnosti te kvalitetu života.

Kad govorimo o percepciji akutne boli i pojavnosti dijabetesa, ponekad uslijed ovih živčanih oštećenja dolazi do manje osjetljivosti na bol u ispitanika s dijabetesom, ali je moguća i alodinija, tj. pojava boli koja je izazvana inače ne-bolnim podražajem, poput dodira odjeće ili posteljine. Suzuki i suradnici su u istraživanje uključili 20 ispitanika s asimptomatskim dijabetesom te 18 zdravih kontrolnih ispitanika i dobili su očekivane rezultate da je prag osjeta boli bio povišen kod ispitanika s dijabetičkom neuropatijom (230). Sierra-Silvestre i suradnici su u svom sustavnom pregledu u koji su uključili 18 studija i 2.422 ispitanika došli do podataka koji ukazuju na to da ispitanici s dijabetesom, ali bez neuropatije, već pokazuju smanjenu osjetljivost na bol uzrokovanu električnim podražajima, vrućinom te hladnoćom, no ipak imaju bolju osjetljivost na vrućinu i električne podražaje od ispitanika s asimptomatskom neuropatijom (231). Kao što je i očekivano, uslijed uznapredovanog dijabetesa, najnižu osjetljivost na termalnu bol su imali pacijenti s bolnom neuropatijom u usporedbi s ostalim skupinama.

Još jedna kronična bolest, dosta česta u starijoj populaciji je artritis. Smatra se da 22,7% svjetske populacije ima dijagnosticiran artritis. U žena je taj postotak još i veći (23,5%), nego u muškaraca (18,1%) (232). Artritisom se smatra otok jednog ili više zglobova, a najčešći oblici su osteoartritis, reumatoidni artritis i giht. Osteoartritis je najčešći oblik i zahvaća hrskavicu te dolazi do njenog oštećivanja, zbog čega ona ne ispunjava funkciju smanjenja trenja među kostima koje čine zglob, a najčešće zahvaća koljena, kukove, stopala, šake, donji dio leđa i vrat. Reumatoidni artritis je autoimuna bolest upale zglobova koje dovodi do njihovog oticanja, ukrućenosti i gubitka funkcije, a najčešće su zahvaćeni mali zglobovi šake, ramena, koljena i gležnjeva. Dok je osteoartritis bolest koja se javlja u starijih ljudi, reumatoidni zahvaća ljude u dobi od 30 do 50 godina (233).

Istraživanje koje je uspoređivalo prag osjeta boli mjeren algometrom u 57 pacijenata s kroničnim artritismom u usporedbi s 69 zdravih kontrola, ukazuje na to da je prag boli bio puno niži u pacijenata s artritismom, vjerojatno zbog dugoročne centralne senzitivacije uslijed artritisa (234). Dhondt i suradnici su napravili istraživanje u koje su uključili 30 ispitanika kojima je dijagnosticiran reumatoidni artritis te 30 zdravih kontrola te su zaključili da je i u pacijenata s reumatoidnim artritismom prag osjeta boli mjeren algometrom niži nego u zdravih ispitanika (235).

Prevalencija gihta jako se razlikuje među različitim populacijama, no možemo reći da se kreće od nešto niže od 1% do 6,8%, a češće se javlja među muškarcima nego ženama, te u starijoj populaciji (236). Giht je oblik upalnog artritisa karakteriziran odlaganjem mokraćne kiseline u zglobovima, čiji simptomi su napadi jake boli te crveni i otečeni zglobovi. Nastaje zbog stalno povišenih koncentracija mokraćne kiseline u krvi uslijed kombinacije utjecaja prehrane, genetičkih čimbenika te drugih zdravstvenih problema (237).

Obzirom na povezanost gihta i boli, važno je naglasiti da je giht karakteriziran akutnim napadajima boli koji u određenim slučajevima mogu prijeći i u kroničnu bol. Akutni napad gihta počinje iznenadno i kroz nekoliko sati bol postaje sve jača. Prvih nekoliko napada obično pogađa jedan zglob i traje nekoliko dana, dok kasnije bude zahvaćeno više zglobova, a ukoliko se ne liječe traju i do 3 tjedna. U uznapredovaloj bolesti može se javljati čitav niz takvih bolnih napada u godini dana (238).

Smatra se da shizofrenija pogađa oko 1% populacije, odnosno 2,6 milijuna odraslih osoba samo u SAD-u (239). Jedna od karakteristika shizofrenije je i različita percepcija boli u tih pacijenata u odnosu na zdrave osobe, pa se uz te pacijente povezuje i smanjena osjetljivost na bol. Međutim, još je nedovoljno poznato kako do te pojave dolazi.

Dosta je eksperimentalnih studija proučavalo neosjetljivost shizofreničnih bolesnika na bol, a Bonnot i suradnici su ih objedinili u sustavni pregled u kojem dolaze do zaključka da takvi pacijenti zaista imaju manju osjetljivost na bol od zdravih ispitanika (240). To je potvrdila i meta-analiza koju proveli Stubbs i suradnici, uključivši 17 studija koje su proučavale percepciju boli u shizofreničnih pacijenata (241). Rezultati meta-analize pokazuju da su pacijenti sa shizofrenijom imali povišen prag osjeta boli i povišen prag tolerancije na bol u usporedbi s pacijentima bez psihičke bolesti (241). Istraživanje koje su proveli Jochum i suradnici ukazuje na to da ovaj učinak ne proizlazi iz uzimanja lijekova u ovih pacijenata i da antipsihotici ne mijenjaju doživljaj boli, već da je samo procesiranje boli drugačije nego u zdravih ljudi (242).



Još jedna mentalna bolest koja utječe na percepciju boli je depresija. Od nje boluje 4,4% svjetske populacije, što bi iznosilo 3.000 milijuna ljudi u svijetu (243). Također, bitno je naglasiti da se depresija često javlja uz druge kronične bolesti, pa se tako javlja u 20-45% osoba s malignim bolestima, 26-34% osoba s cerebrovaskularnim bolestima, 15-33% osoba koje prebole infarkta miokarda, 40% oboljelih od Parkinsonove bolesti, te možda i najvažnije u ovom kontekstu u 33-35% osoba s kroničnim bolnim stanjima (244).

Primijećeno je da se u pacijenata s depresijom češće javljaju kronični bolovi, no još uvijek nije sasvim rasvijetljena uzročna veza između ove dvije pojave. S jedne strane, u pacijenata koji su u kroničnim bolovima dolazi do većeg mentalnog distresa, što u određenim slučajevima može dovesti i do pojave depresije. Tako su Rayner i suradnici proveli istraživanje na uzorku od 1.204 pacijenta s kroničnim bolovima i pronašli su da je u tih pacijenta bila češća depresija nego u kontrolnoj skupini (245). S druge strane, pacijenti s depresijom mogu manje težiti zdravim životnim navikama, poput kretanja, druženja i zdrave prehrane, što u konačnici može dovesti do lošijeg zdravstvenog stanja, a u krajnjem slučaju i kroničnih bolova uslijed loših životnih navika. Tsuji i suradnici su proveli istraživanje na uzorku od 30.000 ispitanika u Japanu te su zaključili da su pacijenti s depresijom koji su imali i kronične bolove, takve bolove ocjenjivali ozbiljnije, te su ukazivali na više razine doživljene boli (246).

Thompson i suradnici su napravili istraživanje koje je uključilo 32 studije s 1.317 ispitanika, a rezultati su ukazali da nema razlike u toleranciji boli između pacijenata koji boluju od depresije te zdrave skupine, dok je prag osjeta boli bio viši nego u zdravih ispitanika, što ukazuje na to da postoje određene razlike u tome kako pacijenti s depresijom doživljavaju bol (247). No, postoje i druga istraživanja koja ukazuju na to da je taj prag u pacijenata s depresijom čak i niži nego u zdravih osoba, tako da su potrebna daljnja znanstvena istraživanja na ovu tematiku (248).

Koronarna bolest srca (engl. *coronary heart disease*, CHD) nastaje kad koronarne arterije koje dovode kisik i krv srcu postanu preuske, što se najčešće posljedica stvaranja aterosklerotičnih plakova u stijenkama koronarnih arterija. Prevalencija koronarne bolesti srca je u porastu, a trenutno u svijetu 1,72% ljudi boluje od koronarne bolesti srca, što iznosi 126 milijuna ljudi, a uslijed komplikacija te bolesti, kao što su srčani infarkt i moždani udar, umre oko 17,9 milijuna ljudi godišnje (249). Najviša prevalencija ove bolesti se bilježi u zemljama Istočne Europe.

Presječno istraživanje na uzorku od 8.596 ispitanika koje su proveli Fayaz i suradnici ukazuje na to da je u pacijenata s kroničnom boli bila veća vjerojatnost da će doživjeti

koronarnu bolest nego u onih bez kroničnih bolova (250). Istraživanje koje potvrđuje ove rezultate proveli su Fernandez i suradnici na uzorku od 2.148 blizanaca te su pri tome zaključili da je kronična bol u donjem dijelu leđa povezana s koronarnom bolešću srca tijekom života (OR=2,58, 95% CI: 1,69-3,93), kao i u posljednje dvije godine (OR=2,19, 95% CI: 1,33-3,60) (251). Zacharie i suradnici su proveli eksperimentalno istraživanje boli usporedivši 3 skupine ispitanika: ispitanici s bolovima u prsima koji imaju normalni srčani angiogram (engl. *normal coronary angiogram*, NCA), zatim pacijenti s koronarnom bolešću srca i zdravi kontrolni ispitanici (252). Nisu pronađene značajne razlike između skupine s NCA i CHD u odnosu na mjerenja boli, strategije nošenja s boli i druga ponašanja vezana uz bol, no pacijenti s CHD imali su nižu toleranciju na bol izazvanu ledenom kupkom. Zdravi kontrolni ispitanici su se razlikovali od pacijenata s NCA i CHD s obzirom na intenzitet boli uzrokovane hladnoćom, praga boli uzrokovane hladnoćom te doživljenog stresa (244). Ovi rezultati ne podržavaju tumačenje da je bol u NCA pacijenata na psihosomatskoj podlozi već da je navedena bol uzrokuje određena psihosocijalna odstupanja u ovoj skupini.

Kardiovaskularna bolest može biti uzrokom i moždanog udara (engl. *cerebrovascular insult*, CVI), a prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji godišnje oko 15 milijuna ljudi doživi moždani udar, od kojih 5 milijuna umre, dok 5 milijuna ostane s trajnim oštećenjima (253). U Europi oko 440.000 ljudi umre od moždanog udara svake godine (254).

Često se nakon moždanog udara javljaju kronične poteškoće kod pacijenata koje otežavaju oporavak, a jedna od njih je kronična bol koja se javlja u 10,6% pacijenata (255).

Među tim pacijentima najčešća je centralna bol nakon moždanog udara (engl. *central post-stroke pain*, CPSP), zatim periferna neuropatska bol uslijed spastičnosti te bol uslijed subluksacije zgloba (256). Istraživanje koje su proveli Klit i suradnici ukazuje na to da se u periodu od dvije godine novodijagnosticirana kronična bol češće javlja u pacijenata s moždanim udarom nego u kontrolnoj skupini (257). Istraživanje koje su proveli Zhang i suradnici pokazalo je da postoje razlike u osjetljivosti na bol uzokovanu algometrom između strane tijela koja je pogođena moždanim udarom i druge strane tijela (258).

Drugo istraživanje je ukazalo na to da se kod nekih ispitanika nakon moždanog udara javljaju određene promjene u percepciji boli, kao što je gubitak osjeta te smanjena ili povišena osjetljivost na bol, što može utjecati na mjerenja akutne boli izazvane pritiskom algometra (259).

### 1.6.2.6 Pretilost

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost se smatraju jednim od vodećih rizičnih čimbenika za razvoj bolesti (260), a broj osoba prekomjerne mase i pretilih raste iz godinu u godinu te poprima epidemijske razmjere. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 1,9 milijarde odraslih osoba ima prekomjernu masu, a od toga je 650 milijuna pretilih, te se smatra da većina svjetske populacije živi u zemljama gdje prekomjerna težina ubija više ljudi nego neuhranjenost (261). Prekomjerna tjelesna masa i pretilost se mogu definirati pomoću nekoliko metoda koje posredno procjenjuju količinu masnog tkiva u pojedinca. Tako se mjere prekomjerne tjelesne mase i pretilosti mogu izražavati kao opća procjena uhranjenosti ili procjena središnjeg tipa pretilosti. Opća razina uhranjenosti se izražava kao indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), dok se središnji tip pretilosti može izraziti kao opseg struka (engl. *waist circumference*) ili omjer opsega struka i opsega bokova (engl. *waist to hip ratio*, WHR). Za procjenu uhranjenosti u znanstvenim istraživanjima najčešće se koristi indeks tjelesne mase koji se izračunava kao omjer tjelesne težine izražene u kilogramima te kvadrata tjelesne visine izražene u metrima ( $\text{kg/m}^2$ ). Za osobe koje imaju indeks tjelesne mase između 25 i 29,9  $\text{kg/m}^2$  se smatra da imaju prekomjernu težinu, dok su pretili oni čiji je indeks iznad 30 (262). No manjkavost ove metode je što ne razlikuje udio masnog od mišićnog tkiva, te ne uzima obzir raspodjelu masnog tkiva. Jedna od mogućih pogrešaka do kojih zbog toga dolazi je da osoba koja ima primjerenu tjelesnu masu prema ITM, ujedno ima povećan opseg struka ili pak povećan omjer struka i bokova. Prednost korištenja omjera opsega struka i bokova kao mjere pretilosti je u tome što procjenjuje količinu intraabdominalnog masnog tkiva, koje uzrokuje metaboličke promjene u pretilih osoba, koje pak povećavaju njihov rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti. Omjer opsega struka i bokova je varijabla priznata od strane Svjetske zdravstvene organizacije kao odličan prediktor komplikacija i smrtnosti povezane s debljinom, a rizičnim se smatra ako je omjer veći od 1 za oba spola (263). Idealan omjer bi bio 0,90 i manje za muškarce, a 0,80 i manje za žene.

Povezanost između pretilosti i boli nije upitna, te je dokazana u prijašnjim istraživanjima. Ono što još uvijek do kraja nije rasvijetljeno je uzročno-posljedična veza između pretilosti i kronične boli. S jedne strane, pretilost je ta koja može dovesti do kroničnih bolova zbog mehaničkog stresa na zglobovima te upalnog stanja koje uzrokuje. S druge strane, kronični bolovi mogu dovesti do prekomjerne težine zbog tjelesne neaktivnosti te upotrebe hrane u analgetske svrhe, tzv. emocionalnog prejedanja (264). Istraživanja pokazuju da

prevalencija boli u donjem dijelu leđa raste s porastom ITM; primjerice manje od 3% ljudi normalnog ITM u odnosu na čak 7,7% pretilih te 11,6% bolesno pretilih osoba je prijavilo bol u donjem dijelu leđa u posljednja 3 mjeseca na uzorku od 6.796 odraslih osoba (265). Isti trend pokazuje jedno opsežno istraživanje na uzorku od 1 milijun ispitanika u SAD-u, koje je pokazalo da ispitanici prekomjerne težine imaju 20% češće ponavljajuće kronične bolove, ispitanici prvog stupnja pretilosti 68% češće, oni drugog stupnja pretilosti 136% češće, a bolesno pretili čak 254% češće u odnosu na ispitanike normalne težine (266). Longitudinalna istraživanja također upućuju na to da je pretilost rizični čimbenik za razvoj kronične boli. Istraživanje u Norveškoj na 30.000 ispitanika u razdoblju od više od 10 godina pokazalo je da ispitanici koji su bili pretili i neaktivni imaju veći rizik od razvoja kronične boli u ruci (267), a slično istraživanje na oko 25.000 ispitanika da veći broj pretilih ispitanika razvije bol u donjem dijelu leđa u usporedbi s ispitanicima normalne težine (268). No, i kronična bol je jedan od mogućih uzroka pretilosti, obzirom da stres koji nastaje uslijed svakodnevnih kroničnih bolova može dovesti do prejedanja (269, 270), a posredno kronični bolovi mogu dovesti i do nekretanja, loše kvalitete sna i nuspojava lijekova, što opet vodi u pretilost (271).

Za razliku od vrlo jasnih rezultata istraživanja o povezanosti prekomjerne težine i kroničnih bolova, rezultati istraživanja koja povezuju pretilost te akutnu eksperimentalno izazvanu boli se dosta međusobno razlikuju. To je jednim dijelom povezano i s više različitih pristupa kojim se može eksperimentalno uzrokovati bol; termalno, kemijski, električki ili mehanički. Studija koju su dizajnirali Miscio i suradnici je pokazala da osobe koje su pretile imaju značajno niži prag eksperimentalno uzrokovane termalne boli na prstima u odnosu na osobe normalne težine (272). Također, postoje i istraživanja koja sugeriraju da je osjetljivost na bol u pretilih osoba smanjena u odnosu na osobe normalne težine (273). Price i suradnici su potvrdili tu smanjenu osjetljivost na bol u pretilih osoba u odnosu na osobe normalne težine koristeći termalne podražaje eksperimentalno izazvane boli na čelu i abdomenu (274). Posve drugi trend pokazuje istraživanje u kojem su 72 ispitanika podijeljena u 3 skupine: osobe normalne težine, prekomjerne težine i pretile osobe te je mjereno njihov prag osjeta boli pomoću algometra, i pokazalo se da su pretile osobe osjetljivije na mehaničku eksperimentalnu bol od onih prekomjerne i normalne težine (275). Zanimljivo, u istom istraživanju nisu ponovljeni navedeni rezultati koristeći toplinsku bol. Slično je potvrđeno i u velikom istraživanju u Kini na čak 2.517 zdravih muškaraca u kojih su mjerili prag osjeta mehaničke boli i zaključili da su ispitanici sa središnjom pretilošću bili osjetljiviji na bolne podražaje (276). Rezultati istraživanja u koje je bilo uključeno 107 ispitanika s osteoartritisom srednje i starije životne

dobi upućuju na to osobe prekomjerne težine ocjenjuju svoju bol težom, no pretilost u tom istraživanju nije bila povezana s tolerancijom na mehanički uzrokovanu bol (277).

### 1.6.2.7 Pušenje

Pušenje je jedan od važnih okolišnih čimbenika, za koje istraživanja pokazuju da snažno utječe na doživljaj boli (278). Također je poznati rizični čimbenik za veći broj zdravstvenih stanja i bolesti, kao što su karcinom pluća (279), karcinom mokraćnog mjehura (280), karcinom želuca (281) i brojne druge zloćudne bolesti, zatim brojne kronične respiratorne bolesti, poput bronhitisa (282) i astme (283), bolesti srca i krvnih žila (284) te moždanog udara (285). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, konzumacija duhana ubija preko 6 milijuna ljudi u svijetu godišnje, a pretpostavlja se da će taj broj rasti te će poslije 2030. godine preko 8 milijuna ljudi umirati svake godine od posljedica pušenja (286). Smatra se da danas u svijetu puši oko 23% odraslih osoba, što bi značilo 1 milijarda muškaraca i 250 milijuna žena. Broj žena koje konzumiraju duhanske proizvode se vremenom sve više povećava. Znakovito je da 80% pušača u svijetu dolazi iz nerazvijenih ili manje razvijenih zemalja (287). Kad uspoređujemo zemlje u Europskoj uniji, istraživanje pokazuje da se prevalencija pušenja kreće od 18,9% u Italiji do 37% u Bugarskoj, a opada s porastom dobi, stupnjem školovanja te socioekonomskim statusom. Kad gledamo ukupne podatke u opsežnom istraživanju na oko 12.000 ispitanika te 12 zemalja, 25,9% ispitanika su bili pušači (31% među muškarcima i 21,2% među ženama), a 16,5% su bili bivši pušači (288). Prema istraživanju koje su napravili Samardžić i suradnici, prevalencija pušenja u odrasloj populaciji u Hrvatskoj je 24-33% kod muškaraca, te 21% kod žena, ovisno o regiji Hrvatske. Utvrdili su da je najviša prevalencija u istočnim dijelovima Hrvatske, a te razlike po regijama su bile izraženije u žena. Primjerice, prevalencija pušenja u žena u gradu Zagrebu je dvostruko viša nego u sjevernim regijama Hrvatske (289). Obzirom da je poznata povezanost između pušenja i koronarne bolesti srca, zanimljivo je da istraživanje na uzorku od 1.298 hospitaliziranih koronarnih pacijenata u Hrvatskoj pokazuje da među njima bilo čak 42,6% pušača i 22,8% bivših pušača, a prevalencija je još i viša ako promatramo samo muške ispitanike te iznosi 47,4% pušača i 25% bivših pušača (290). Nešto detaljnije istraživanje vezano uz karakteristike pušača pokazuje da je prevalencija pušenja u muškaraca u Hrvatskoj viša u ispitanika niže razine školovanja i nižih materijalnih

prihoda, onih koji su skloni često seliti, dok je u žena prevalencija bila viša kod ispitanica višeg socioekonomskog statusa (291).

Kad govorimo o povezanosti pušenja i kronične boli, istraživanje na 8.584 pacijenta ukazuje da pušači prijavljuju puno viši intenzitet bolova od nepušača, a osim toga lošija im je kvaliteta sna, emocionalno stanje i tjelesna pokretljivost (292). Orhurhu i suradnici su objavili rezultate istraživanja u kojem su pratili kako se kreće prevalencija pušenja u pacijenata s kroničnim bolovima zaprimljenih u centar za rehabilitaciju tijekom 15 godina (293) godina. Iz tog istraživanja je vidljivo da je tijekom promatranog razdoblja prevalencija pušenja među bolesnicima s kroničnim bolovima bila 23,5%, te je tijekom godina rasla; 2000. g. je iznosila 24,2%, 5 godina poslije je iznosila 25,7%, a nakon još 5 godina popela se na 28,3%, a općenito je prevalencija među ovim pacijentima bila viša nego u općoj populaciji (293). Drugo istraživanje koje se usmjerilo na kroničnu bol u leđima među 31.525 ispitanika iz SAD-a, ukazuje na to je kronična bol u leđima bila češća među pušačima; bila je prisutna u 23,5% nepušača, 33,11% bivših pušača te 36,9% pušača (294). Unatoč dokazanoj povezanosti između pušenja i kroničnih bolova, nisu još do kraja istraženi razlozi koji stoje u podlozi te povezanosti. Znanstvenici sugeriraju dvije oprečne teorije: ili da nikotin koji pušači unose pušenjem blago reducira bol i time stvara još veću ovisnost u kroničnih bolesnika ili pak da sam uzrokuje i pogoršava kroničnu bol, uzrokujući navedenu povezanost (295).

Prijašnja eksperimentalna istraživanja ukazuju na to da primjena nikotina, primjerice sprejom u nos ili pomoću flastera na koži, smanjuje osjetljivost na bol u pušača i u nepušača (296), što potvrđuje i novija meta-analiza koja je uključila 13 studija koje su istraživale učinak nikotina na akutnu bol, zaključivši da nikotin ima određeni manji do srednji analgetički učinak na akutnu bol (297). Unatoč gore navedenom, čini se da pušači doživljavaju bol intenzivnije od nepušača, a u prilog tome govore i istraživanja postoperativne akutne boli, koja su pokazala da muškarci koji su pušači imaju povećane zahtjeve za analgeticima, u odnosu na nepušače (298). Eksperimentalno istraživanje koje je uključilo 56 pušača i 58 nepušača oba spola, u kojem se mjerio prag osjeta boli i prag tolerancije na bol uzrokovanu hladnoćom, pokazalo je da su pušači imali statistički značajno niže vrijednosti tolerancije na bol, dok prag boli nije odstupao od vrijednosti za nepušače (299).

### 1.6.2.8 Konzumacija alkohola

Jedna od važnih odrednica zdravlja je i konzumacija alkohola. Preporuka je da se alkohol konzumira u određenima granicama i to do 60 g čistog alkohola za muškarce i do 40 g čistog alkohola za žene dnevno (300). Istraživanja pokazuju da otprilike 32,5% ljudi u svijetu (25% žena i 39% muškaraca) redovito konzumiraju alkohol (301). Iako su istraživanja pokazala da male doze alkohola mogu imati određene dobrobiti za zdravlje (302), prekomjerno uživanje u alkoholu može povećati rizik od razvoja mnogobrojnih bolesti (303).

Podaci pokazuju da je godišnja konzumacija alkohola po glavi stanovnika u svijetu porasla s 5,5 litara 2005. godine na 6,4 litre čistog alkohola u 2018. godini (303). Geografski gledano, potrošnja alkohola nije jednaka u svim zemljama, pa se najniža konzumacija bilježi na Bliskom istoku i sjevernoj Africi, dok Rusija i zemlje istočne Europe imaju najviše vrijednosti konzumacije alkohola po glavi stanovnika godišnje. Pa ipak, isto izvješće bilježi pad konzumacije alkohola po glavi stanovnika s 12,1 litara na 9,8 litara u Europi, te s 18,7 litara na 11,7 litara u Rusiji u periodu od 2000. do 2016. godine, te porast konzumacije u zemljama na zapadnog Pacifika te jugoistočne Azije (301). Tipovi alkoholnih pića koji se konzumiraju također dosta odstupaju geografski. Tako 34% ukupnog konzumiranog alkohola u svijetu čini pivo, koje se najviše konzumira u Sjevernoj Americi, Južnoj Africi te Europi, dok 45% čine žestoka pića, koja se najviše konzumiraju u jugoistočnoj Aziji, zapadnopacifičkim zemljama te zemljama Bliskog istoka.

Prema istraživanju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 78,1 % ispitanika u Hrvatskoj je izjavilo da je pilo alkoholna pića u posljednjih 12 mjeseci, od toga 85,3% muškaraca i 71% žena, dok od ovih 21,9% ispitanika koji nisu konzumirali alkohol u posljednjih 12 mjeseci, samo njih 13,9% nisu pili alkohol nikad u životu (304). Navedeni alkohol se najčešće konzumira kao pivo (56,3%) i vino (34,1%), a 9,6% kao žestoka pića (304). Prema istom istraživanju, 11,1% ispitanika u Hrvatskoj je u posljednjih 12 mjeseci konzumiralo alkohol u količini većoj od navedenih smjernica barem jednom mjesečno, što bi podijeljeno prema spolovima bilo 16,7% muškaraca te 5,5% žena (304).

Postoji uvriježeno mišljenje da alkohol ima analgetički učinak na bol, no istraživanja na tu temu daju raznovrsne rezultate. Pa ipak, brojne su studije utvrdile povoljan učinak alkohola na kroničnu bol (305) ili pak na bol u koljenu (306). Scott i suradnici u svom istraživanju na uzorku od 2.583 ispitanika iz SAD-u zaključuju da umjerena konzumacija alkohola ima pozitivne učinke na pacijente koji osjećaju kronične bolove, primjerice na

smanjen intenzitet boli, manje bolnih područja u tijelu, bolje raspoloženje te povećanje tjelesne pokretljivosti (307). No, upitno je koliko je sam alkohol odgovaran za taj učinak, a koliko se radi o ostalim životnim navikama koje su povezane s umjerenom konzumacijom alkohola, obzirom da su osobe koje umjereno konzumiraju alkohol često fizički i društveno aktivnije, što može pridonijeti navedenim učincima. Jedan od negativnih učinaka alkohola na bolne simptome nastaje zato što alkohol ometa kvalitetan san. Osoba može ranije zaspati zbog konzumacije alkohola, no češće se budi, san je isprekidan i nemiran, što loše utječe na zacjeljivanje tkiva i regeneraciju (308). Miller i suradnici su proveli istraživanje među 73 ispitanika s kroničnim bolovima koji su patili od nesаницe tijekom 2 tjedna. Rezultati su pokazali da jedno piće ima minimalan učinak na san, no 4-5 pića može imati značajan učinak, odgađajući početak sna za 16-25 minuta, a učinci alkohola na nesanicu potraju i do 2 dana nakon konzumacije alkohola (308). Sljedeći negativan aspekt konzumacije alkohola u analgetičke svrhe je taj što takav učinak alkohola vremenom nestaje, tijelo se adaptira te su potrebne sve veće doze da bi se postigao isti učinak, što, naravno, može dovesti do ovisnosti o alkoholu (309).

Postoje i određena eksperimentalna istraživanja koja su pokušala pronaći povezanost i uzročnost između konzumacije alkohola i doživljaja boli. Iako eksperimentalna istraživanja nude određene dokaze o analgetskom učinku alkohola, rezultati su raznoliki te ovo ostaje polje za koje će biti potrebna daljnja istraživanja (310). Perrino i suradnici su proveli istraživanje u kojem je sudjelovala 41 osoba s povijesti obiteljske zloupotrebe alkohola i 19 osoba bez takve povijesti, u kojem su ispitanici udisali etanol te potom mjerili prag osjeta boli te prag tolerancije na bol putem električnog podražaja (311). Rezultati pokazuju da je koncentracija etanola imala učinak na toleranciju boli u ispitanika bez povijesti obiteljske zloupotrebe alkohola, dok nije imala učinka na drugu skupinu ispitanika, a ni općenito na prag osjeta boli (311). Provedeno je i zanimljivo istraživanje koje je proučavalo uzrokuje li eksperimentalno uzrokovana bol kapsaicinom i toplinom na 77 studenata promjenu u konzumaciji alkohola (312). Rezultati pokazuju da su ispitanici u bolnom stanju imali jaču potrebu i namjeru za konzumacijom alkohola, što dokazuje utjecaj boli na konzumaciju alkohola (312). Thompson i suradnici su proveli meta-analizu 18 eksperimentalnih studija koje su istraživale povezanost alkohola i boli te su zaključili da alkohol ima određeni učinak na povećanje praga osjeta boli (313). Također, veće količine alkohola u krvi se mogu povezati s jačom analgezijom, što bi značilo da alkohol učinkovito smanjuje intenzitet boli, no njegova zloupotreba može dovesti do potencijalnih štetnih dugoročnih posljedica na zdravlje (313).



### 1.6.2.9 Tjelesna aktivnost

Vrlo važan čimbenik koji je također povezan s percepcijom boli je tjelesna aktivnost. Preporuka je da se za održavanje zdravlja brzo hoda u trajanju od 30 minuta, po mogućnosti svaki dan u tjednu (314). Veliko istraživanje na temelju podataka po 1.000 ispitanika iz svake zemlje u Europskoj uniji, zaključuje da su stanovnici sjevernijih europskih zemalja tjelesno aktivniji izvan radnog vremena, nego oni u južnim zemljama (315). Tako je prevalencija tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme bila najviša u Finskoj s 91,9%, a najniža s 40,7% u Portugalu (315). U oba spola se pojavila značajna povezanost između razine tjelesne aktivnosti te nepušenja i više razine školovanja. Dumith i suradnici su u svom istraživanju spojili 3 velike studije u jednu te time dobili skoro 300.000 ispitanika starijih od 15 godina iz 76 zemalja (316). Rezultati govore u prilog tome da je prevalencija nedovoljne tjelesne aktivnosti dosegla 21,4%, a bila je viša u žena (23,7%) nego muškaraca (18,9%). Zanimljivo je da je niža prevalencija nedovoljne tjelesne aktivnosti bila u manje razvijenim zemljama (18,7%) u usporedbi s 27,8% u najrazvijenijim zemljama (316). Ne začuđuje onda da je obzirom na svoju proširenost u populaciji, sjedilački način života jedan od važnijih javnozdravstvenih problema, a predstavlja rizični čimbenik za razvoj kroničnih bolesti i preuranjenu smrt (317).

Postoje razni pristupi pomoću kojih se može procjenjivati tjelesna aktivnost pojedinca, a neke od njih su putem samoiskaza, putem dnevnika u koji se bilježe aktivnosti, direktnim promatranjem te akceleratorom, uređajem koji bilježi kretanje ispitanika (318). Najjednostavnija i najčešće korištena metoda za procjenu tjelesne aktivnosti u znanstvenim istraživanjima je putem samoiskaza, kada ispitanici sami unose podatke o tjelesnoj aktivnosti tijekom svakodnevnog rada te tjelesnu aktivnost tijekom ostatka dana, a svrstavaju ju u 4 kategorije kao sjedeću, laku, umjerenu i tešku. Pa ipak, ta metoda je vrlo subjektivna i bazirana na procjeni samog ispitanika, a u usporedbi s objektivnom metodom mjerenja aktivnosti akceleratorom, pokazuje svoje manjkavosti jer ispitanici najčešće prijavljuju više razine aktivnosti od stvarne (319).

Kad govorimo o povezanosti kroničnih bolova i tjelesne aktivnosti, velika populacijska istraživanja pokazuju da osobe koje su fizički aktivnije imaju niži rizik za razvoj kroničnih bolova (320), a redovita tjelovježba se smatra učinkovitom pomoći za poboljšanje stanja kod nekoliko bolnih stanja (321). Cochrane sustavni pregled kojeg su 2017. godine objavili Geneen i suradnici te uključili 21 sustavni pregled s 381 studijom, dolazi do zaključka da tjelesna

aktivnost može poboljšati bolno kronično stanje, no da je potreban daljnji fokus na povećanju broja ispitanika, produljivanju vremenskog perioda intervencije i produljivanju vremenskog perioda ponovljenih studija (322). Sjedilački način života se pak smatra rizičnim čimbenikom za razvoj kroničnih bolova te osobe s kroničnim bolovima imaju niže razine tjelesne aktivnosti nego zdrave kontrole (323). Hanna i suradnici su proveli presječno istraživanje na osoblju Sveučilišta u Kataru te su uočili statistički značajnu povezanost između sjedilačkog obrasca ponašanja i kroničnih bolova u donjem dijelu leđa (324). Iako tjelesna aktivnost izvan radnog vremena ima povoljan učinak na pojavu kroničnih bolova, s druge strane, teška i naporna tjelesna aktivnost tijekom radnog vremena je jedan od rizičnih čimbenika razvoja kronične boli u donjem dijelu leđa (210). U prilog tome govori longitudinalno istraživanje iz Norveške provedeno među 7.580 ženskih i 7.335 muških ispitanika, koji su praćeni tijekom više od 10 godina (325). Rezultati pokazuju da relativni rizik od razvoja kroničnih bolova u donjem dijelu leđa bio 1,3 puta veći u žena te 1,36 u muškaraca čiji je posao zahtijevao tešku i napornu fizičku aktivnost tijekom radnog dijela dana, u odnosu na sjedilačke oblike poslova (325).

Unatoč dosta opsežnim istraživanjima tematike međudnosa tjelesne aktivnosti i eksperimentalno izazvanih bolova, rezultati se dosta međusobno razlikuju, što se, kao što je već ranije objašnjeno, može pripisati i činjenici da je dosta nezahvalno raditi usporedbe među različitim pristupima eksperimentalnog mjerenja boli. Pa ipak, čini se da se sve više nameće trend da su više razine tjelesne aktivnosti povezane s višim pragom bola i višom tolerancijom na bol. Malo istraživanje na 16 zdravih ispitanika je pokazalo da tjelesna aktivnost neposredno smanjuje osjetljivost na bol, pa su rezultati mjerenja praga boli mehanički eksperimentalno izazvane boli nakon aerobnog treninga bili viši nego oni prije treninga (326). No, isto istraživanje nije uspjelo ponoviti te rezultate koristeći lasersku i termalnu bol. Istraživanje koje su radili Lemming i suradnici na uzorku od 98 zdravih ispitanika oba spola različite opće razine tjelesne aktivnosti pokazalo je da su ispitanici koji su bili iznimno tjelesno aktivni imali viši prag osjeta boli, tj. manje su bili osjetljivi na bol od onih manje aktivnih (327). U prilog tome ide i istraživanje koje su proveli Pettersen i suradnici na uzorku od 71 profesionalna sportaša oba spola, koje pokazuje da su imali povišen prag osjeta termalne boli i prag tolerancije termalne boli te su manje doživljavali intenzitet nanese boli (328), a sportaši čiji sportovi zahtijevaju dugotrajnu izdržljivost, imali su viši prag tolerancije na bol uzrokovanu hladnoćom. Meta-analiza u koju je uključeno 15 studija i 899 ispitanika, koju su proveli Tesarz i suradnici, također pokazuje isti trend više tolerancije na bol u sportaša u usporedbi s normalno aktivnim kontrolnim ispitanicima (329).

### 1.6.3 Psihološke odrednice

Osim dosad navedenih okolišnih čimbenika ne smijemo zanemariti ni utjecaj psiholoških čimbenika na doživljaj boli. Poznato je da je bol subjektivan doživljaj i da intenzitet doživljene boli uvelike ovisi o emocionalnom stanju u kojem je bol doživljena. Da bi procijenili psihološko stanje određene osobe moguće je koristiti niz validiranih upitnika.

Jedan od tih upitnika, kojim se procjenjuje razina blažih nepsihotičnih duševnih poremećaja je Opći upitnik o zdravlju (*General Health Questionnaire*, GHQ). Objavili su ga britanski znanstvenici Goldberg i Blackwell 70-ih godina prošlog stoljeća (330). Postoji nekoliko oblika ovog upitnika obzirom na broj pitanja koja su uključena u njega. Tako je GHQ-12 kratki oblik i idealan za korištenje u znanstvenim istraživanjima, GHQ-28 koji uključuje i podatke o nesanicu, anksioznosti, društvenoj disfunkcionalnosti, GHQ-30 koji je usmjeren na fizičke bolesti, te potpuni i detaljni upitnik GHQ-60 (331, 332). GHQ se najviše fokusira na 2 područja; pojavu novog stresnog elementa u životu pojedinca te nesposobnost pojedinca da nastavi s uobičajenim djelatnostima. Prikladan je za sve dobne skupine nakon adolescentnog perioda i ukazuje na to koliko trenutno psihičko stanje odstupa od njegovog uobičajenog stanja (333, 334). Pri tom, viša vrijednost postignutih bodova ukazuje na veći mentalni distress u navedenog pojedinca (335).

Istraživanja ukazuju na povezanost između mentalnog distresa mjenenog putem GHQ upitnika i kroničnih bolnih stanja. Naravno, vrlo je teško zaključiti o uzročno-posljedičnoj vezi između ovih varijabli. Upitno je doprinosi li povišen mentalni distress pojavnosti kroničnih bolnih stanja ili je upravo bolno stanje uzrok većem mentalnom distresu. Jedno od istraživanja koje ukazuje na ovu povezanost su proveli Cabak i suradnici uključivši 100 ispitanika u dobi od preko 50 godina (336). Rezultati istraživanja pokazuju da su pacijenti s kroničnim bolovima u leđima bili slabijeg mentalnog zdravlja mjenenog GHQ-28 upitnikom u odnosu na kontrolnu skupinu, bez obzira na dob i spol. Također, trajanje boli u leđima je bilo statistički značajno povezano s ukupnim zbrojem bodova na upitniku, a muškarci koji su patili od kroničnih bolova su bili skloniji depresiji u usporedbi s kontrolnom skupinom bez kroničnih bolova u donjem dijelu leđa. Feyer i suradnici su pristupili ovoj tematici hipotezom da je povišen mentalni distress, mjenen GHQ upitnikom, rizični čimbenik za pojavu kronične boli u donjem dijelu leđa (337). Prikupljali su podatke o bolovima u donjem dijelu leđa uz ispunjavanje GHQ upitnika kroz nekoliko ponovljenih testiranja tijekom školovanja zdravstvenih djelatnika te su zaključili

da je psihološki distres bio čimbenik koji je postajao prije pojave bolova u donjem dijelu leđa (337).

Sljedeći psihološki upitnik, Eysenckov upitnik o osobnosti (engl. *Eysenck Personality Questionnaire*, EPQ) uključuje procjenu neuroticizma/stabilnosti, ekstrovertiranosti/introvertiranosti, psihoticizma/socijaliziranosti i sklonost laganju/društvenoj poželjnosti te tako stvara sliku o osobnosti pojedinca. Prvi put su ga objavili psiholozi Hans Jurgen Eysenck i Sybil Eysenck 1975. godine (338). Kad je osobina neuroticizma u osoba jako izražena, smatra se da imaju jako niski prag aktivacije simpatičkog živčanog sustava te nisu u mogućnosti kontrolirati svoje emocionalne reakcije, zbog čega može doći i do promjena u krvnom tlaku, otkucajima srca, znojenju i mišićnoj tenziji (339). S druge strane, emocionalno stabilni ljudi imaju visoki prag aktivacije simpatikusa i dobru emocionalnu kontrolu te su smireni i sabrani pod pritiskom. Karakteristike ekstrovertiranosti su otvorenost, pričljivost, dobro raspoloženje i potreba za vanjskom stimulacijom, dok su karakteristike introvertiranosti sklonost miru i tišini te izbjegavanje pretjerane vanjske stimulacije (340). Osoba sklona psihoticizmu ima karakteristike impulzivnosti, razdražljivosti, neprijateljstva, lakomislenosti, nepromišljenosti, a korijen takvom ponašanju se prema Eysencku nalazi u povišenim razinama testosterona (341). Ove prve tri skale stvaraju sliku osobnosti pojedinca, dok skala sklonosti laganju služi za usporedbe obzirom na kulturu iz koje pojedinac dolazi.

Znanstvenici su u mnogim istraživanjima uspoređivali osobnost ispitanika procijenjenu putem Eysenckovog upitnika o osobnosti s kroničnim i akutnim bolovima. Od navedenih osobina kojima se može pristupiti preko Eysenckovog testa, neuroticizam je osobina koja se najčešće dovodi u vezu s percepcijom boli te se nastoji rasvijetliti doživljava li osoba koja slabije kontrolira svoje emocionalne reakcije snažnije i češće bolna stanja. Tako su Aaseth i suradnici proučavali podatke 30.000 ispitanika u dobi od 30 do 44 godina te su zaključili da su ispitanici koji su imali kronične glavobolje tenzijskog tipa također imali i statistički značajnu veću sklonost neuroticizmu (342). Upitno je proizlazi li neurotično stanje iz kroničnih bolova ili je pak tenzijska glavobolja rezultat pretjeranih emocionalnih i neurotičnih reakcija tijela (342). Povezanost neuroticizma i kroničnih bolnih stanja je potvrdio i Shivarathre u svom istraživanju, na temelju uzorka od 90 ispitanika, te je pokazao da su ispitanici koji imaju kronične bolove stopala i gležnjeva skloniji neuroticizmu, tjeskobi i depresiji (343). Pallegama i suradnici su uspoređivali pacijente s temporomandibularnim bolnim poremećajem te kontrolnu skupinu bez tih kroničnih bolova i pronašli su povezanost između naglašenih crta neurotičnosti, ali i psihotičnosti s navedenim bolovima (344).

Jedno od eksperimentalnih istraživanja proveli su Ashina i suradnici te su pristupivši ispitanicima s migrenama i tenzijskim glavoboljama utvrdili da je razina neuroticizma povezana s učestalošću bolnih stanja glavobolje i migrena (345). Uz to, prag osjeta mehaničke boli je bio povezanom s višim razinama neurotičnosti i s pojavnosti kroničnih glavobolja (345). Još jedno istraživanje koje je tražilo povezanost između neuroticizma i eksperimentalne mehaničke boli je obavljeno na uzorku od 1.322 ispitanika iz studije 10.001 Dalmatinac (346) i pridonosi još složenijem sagledavanju kompleksnog odnosa psiholoških čimbenika i akutne boli. Naime, rezultati tog istraživanja ukazuju da je svojstvo neuroticizma povezano s percepcijom boli, no posredovanjem svojstva pretjeranog doživljaja boli, tj. katastrofiranja boli.

Skлонost navedenoj osobini pretjeranog doživljavanja boli se procjenjuje pomoću Upitnika o katastrofiranju boli (engl. *Pain catastrophizing scale*, PCS) (347). Upitnik su objavili Michael J. L. Sullivan i Scott R. Bishop 1995. godine (348) i to je još jedan od psiholoških upitnika koji se koristi u pristupu procjene doživljaja boli ispitanika u kliničkim i nekliničkim uvjetima. Sadrži tri podskale koje procjenjuju koliko pojedinac promišlja o boli (engl. *ruminatation*), preuveličava svoju bol (engl. *magnification*) ili osjeća nemoć u kontroliranju boli (engl. *helplessness*). Nije potrebno da ispitanik bude u bolnom stanju da bi ispunio svoj upitnik, već se on prisjeća misli povezanih s boli, a prikladan je i za adolescente i za odrasle (349).

Istraživanje koje je testiralo odnos pretjeranog doživljavanja boli mjerene ovim upitnikom i intenziteta kronične boli proveli su Ellingson i suradnici na uzorku od 20 ispitanika koji boluju od fibromijalgije te 18 zdravih kontrola (350). Rezultati ukazuju da su u skupini ispitanika koju boluju od fibromijalgije oni s katastrofičnijim stajalištima o boli bili manje sposobni skrenuti pozornost s bolnog stanja (350). Rosen i suradnici su pak zaključili da su u skupini ispitanika s kroničnim bolovima u donjem dijelu leđa, ispitanici koji su katastrofičnije percipirali bol bili podražljiviji na bol te su imali niži prag osjeta boli (351). Zhaoyang i suradnici su istraživanje proveli na uzorku od 143 ispitanika starije životne dobi koji boluju od osteoartritisa (352). Pri tom su zaključili da su se visoke vrijednosti na testu katastrofiranja boli loše odražavale na stupanj tjelesne aktivnosti sljedećeg dana te pojačavale sklonost sjedilačkom načinu provođenju vremena sljedećeg dana, a ispitanici koji su više vremena proveli sjedilački bili su tijekom idućeg dana skloniji još katastrofičnijem razmišljanju o boli. Istraživanje ukazuje na to da bi psihološka intervencija koja djeluje na pretjerano doživljavanje boli imala

pozitivne učinke na navike osoba starije životne dobi, obzirom da sjedilački način života negativno utječe na razvoj kroničnih bolnih stanja (352).

Studija koja je proučavala mogu li rezultati PCS upitnika predvidjeti ponašanje tijekom eksperimentalnog mjerenja tolerancije boli metodom uranjanjem ruke u ledenu kupku u trajanju od 1 min, ukazuje na to da je u žena podskala nemoći u PCS upitniku bila povezana s percepcijom boli, dok u muškaraca nije bilo nikakve povezanosti (353). Edwards i suradnici su također pokušali povezati doživljaj boli s obzirom na spol i na razlike u sklonosti katastrofiranju boli, a njihovi rezultati pokazuju da sklonost pretjeranom doživljavanju boli određenom stupnju pridonosi spolnim razlikama u percepciji boli, ali ipak ne utječe na razlike u osjetljivosti i toleranciji na bol među spolovima (354). Bialosky i suradnici su proveli zanimljivo istraživanje pokušavši manipulirati rezultatima PCS upitnika i procijeniti vidjeti može li se na taj način utjecati na prag tolerancije na bol i na intenzitet boli (355). Podijelili su 100 zdravih ispitanika u skupine koje su trebali ponavljati pozitivne, neutralne ili pretjerano negativne izjave tijekom eksperimentalnog testa uranjanja ruke u ledenu kupku, no rezultati ukazuju da manipulacija percepcije boli ovom metodom nije bila uspješna.

Kod katastrofiranja boli razlikujemo situacijsko katastrofiranje, koje se mjeri tijekom ili odmah nakon primjene bolnog podražaja, i dispozicijsko katastrofiranje, koje govori o pristupu u svakodnevnim promišljanjima o boli pojedinca. Jedno od istraživanja koje razlikuje situacijsko i dispozicijsko pretjerano doživljavanje boli proveli su Campbell i suradnici na uzorku od 84 zdrava ispitanika, 48 ispitanika s temperomandibularnim poremećajem i 43 ispitanika s bolnim artritismom, eksperimentalno uzrokujući bol toplinom, hladnoćom te mehanički (356). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je situacijsko katastrofiranje bilo u većoj mjeri povezano s mjerenja boli u sve 3 skupine te su više razine pretjeranog doživljavanja boli bile povezane s nižim pragom osjeta boli, kao i s višim intenzitetom doživljene boli (356).

Spomenuta istraživanja pokazuju da se pretjerano doživljavanje boli može odraziti na intenzitet boli koju pojedinac doživi te naglašavaju psihološku komponentu boli i njezinu važnost u istraživanju boli.

### 1.6.3.1 Dispozicijski optimizam

Dispozicijski optimizam se definira kao generalizirano očekivanje i stav pojedinca da će mu se dogoditi više pozitivnih nego negativnih stvari u budućnosti, a razlikujemo ga od situacijskog optimizma koji je vezan za određene situacije u specifičnom kontekstu (357). Također, postoje i razna životna područja za koja osoba može biti manje ili više optimistična. Primjerice, osoba može biti izuzetno optimistična po pitanju vlastitog zdravlja, no pesimistična po pitanju vlastite financijske budućnosti (358).

Carver i Scheier u svom sustavnom pregledu literature vezane uz dispozicijski optimizam navode da su neki ljudi urođeno više optimistično nego pesimistično orijentirani te su uobičajeno više motivirani i ustrajni u naporima prema ispunjenju svojih ciljeva, dok su pesimistične osobe često sklone odustajanju (359). Zanimljivo istraživanje provedeno u Njemačkoj na uzorku od 9.711 ispitanika u dobi od 18 do 80 godina ukazuje da su razlike u optimizmu između spolova bile minimalne (360). Niži optimizam je zabilježen kod nezaposlenih ljudi, onih nižih materijalnih primanja, pušača te pretilih ljudi (360).

Kad govorimo o neurološkoj podlozi optimizma, istraživanje Sharot i suradnika pokazuje da kad bi ispitanici zamišljali optimistične događaje u budućnosti dolazilo do pojačane aktivnosti u amigdali te desnom prednjem cingularnom korteksu (361). Ujedno je uočeno da je u ispitanika koji su prijavili više razine optimizma bio intenzivniji BOLD signal (engl. *blood oxygen level dependent contrast imaging*) unutar desnog prednjeg cingularnog korteksa (361).

Dispozicijski optimizam je svojstvo koje ostaje relativno stabilno kroz dulje vremenske periode, osim u slučajevima određenih psiholoških intervencija ili pak većih životnih promjena (362). Smatra se da jedan od mogućih razloga stabilnosti tog svojstva proizlazi iz nepromjenjivosti izvora, a ti izvori su roditelji i okolnosti u najranijem djetinjstvu. Istraživanja pokazuju da ovo svojstvo ima nasljednu komponentu, a heritabilnost optimizma se kretala od 25% do 36%, ovisno o studiji (363-365). Rius-Ottenheim i suradnici su proveli istraživanje koje je pronašlo pozitivnu povezanost između prosječne dobi u kojoj su roditelji umrli te optimizma potomaka, što također sugerira nasljednu komponentu optimizma (366).

Kao jedan od potencijalnih nosioca nasljednosti optimizma, dugo se navodio polimorfizam nukleotida rs53576 u genu za receptor oksitocina (engl. *oxytocin receptor gene*, OXTR) (367), no čini se da najnovija istraživanja odbacuju navedenu povezanost (368, 369). Jedina cjelogenomska studija povezanosti (engl. *genome-wide association study*, GWAS) koja

je pokušala identificirati genetičke varijante povezane s optimizmom nije pronašla statistički značajne korelacije (370).

Čini se da iskustvo u ranom djetinjstvu također određuje optimizam u odrasloj dobi. Primjerice, istraživanje koje su proveli Heinonen i suradnici je pratilo djecu u dobi od 3 i 6 godina do odrasle dobi od 24 i 27 godina te su došli do zaključka da je jedan od prediktora optimizma u odrasloj dobi bio socioekonomski status obitelji u ranom djetinjstvu (371).

Sohl i suradnici su proveli istraživanje u kojem su ispitanici navodili zbog čega su oni optimistični te su najčešći razlozi bili: vjera u višu silu ili svijet, povjerenje u vlastite sposobnosti ili vlastitu dobru sreću te vjerovanje da je dobro misliti pozitivno (372).

Postoje i brojna istraživanja koja su istraživala povezanost optimizma s različitim zdravstvenim ishodima. Rasmussen i suradnici su proveli meta-analizu u koju su uključili 83 studije koje istražuju povezanost optimizma i zdravlja te je zaključak njihove meta-analize da je optimizam statistički značajan prediktor pozitivnih zdravstvenih ishoda (373). Hernandez i suradnici su proveli presječnu studiju u koju su uključili 5.134 ispitanika u dobi od 52 do 84 godine te su njihovi rezultati pokazali da su osobe koje su imale visoku razinu optimizma imale veću vjerojatnost za umjereno dobro (OR=1,51) ili izvrsno (OR=1,92) kardiovaskularno zdravlje (374). Osim dobrog kardiovaskularnog zdravlja u starijoj dobi, Rius-Ottenheim i suradnici povezuju optimizam sa zdravijim i uspješnijim starenjem. U svoje ponovljeno istraživanje su uključili 416 starijih muškaraca u dobi od 70 do 89 godina koji su početno ispitivanje napravili 10 godina ranije (375). Unatoč tome što je prema rezultatima ove studije osjećaj usamljenosti u svih ispitanika bio viši na ponovljenom mjerenjima u usporedbi s 10 godina prije, ipak je u ispitanika koji su imali viši dispozicijski optimizam osjećaj usamljenosti bio niži nego u ostalih (375). Lee i suradnici su u svojoj studiji pokazali da su ispitanici koji su imali najviše rezultate optimizma na Revidiranom testu životne orijentacije (engl. *Life Orientation Test Revised*, LOT-R) imali za 50% veću vjerojatnost za žene i 70% veću vjerojatnost za muškarce doživjeti dob stariju od 85 godina (376). Još jednu studiju, koja potvrđuje povezanost optimizma i dobi koju će doživjeti osoba, proveli su Engberg i suradnici na ispitanicima starima 92 i 93 godine u Danskoj, a optimizam je bio snažan prediktor preživljenja u narednih 12 godina u žena, dok je u muškaraca uzorak bio premalen za analizu (377).

Conversano i suradnici su u svom sustavnom pregledu dotadašnje literature o povezanosti optimizma s mentalnim i tjelesnim zdravljem zaključili da su optimisti uspješniji od pesimista u težim životnim situacijama jer se služe taktikama aktivnog suočavanja te su spremniji prilagoditi osobne ciljeve i razvoj situaciji (378).



Obzirom na sve dosad nabrojane prednosti, lako je za pretpostaviti da će dispozicijski optimizam biti važna odrednica za to kako pojedinac doživljava kroničnu i akutnu bol (379). Peres i suradnici su u svom istraživanju uključili 302 ispitanika za potrebe ispitivanja povezanosti optimizma s pojavnošću migrena te su pokazali da su ispitanici koji su bolovali od kroničnih migrena bili manje optimistični te su imali višu razinu anksioznosti i depresije od druge skupine (380). Cousins i suradnici su svojim istraživanjem pokazali da optimizam pozitivno utječe ne samo na odrasle i njihovo doživljavanje kroničnih bolova, već čak i na djecu i adolescente (381). U svoje su istraživanje uključili 58 djece i adolescenata u dobi od 8 do 17 godina koji su patili od kroničnih bolova te su zaključili da je optimizam dobar prediktor kvalitete života i da doprinosi smanjenju straha od boli i pretjeranog doživljaja boli (381).

Wong i suradnici su pratili kvalitetu života u pacijenata koji boluju od karcinoma pluća u Kini te su zaključili da je optimizam medijator između boli i kvalitete života te da u pacijenata koji su pesimističnijeg stava dolazi do većeg pada u kvaliteti života između prvog i posljednjeg mjerenja (382). Istražujući odrednice reumatoidnog artritisa, još jednog kroničnog bolnog stanja, Treharne i suradnici su pokazali povezanost između optimizma i slabijeg intenziteta boli u ranim i srednjim razdobljima ove kronične bolesti (383). Čini se da optimizam možemo povezati čak i s pojavnošću nove boli, što pokazuje istraživanje koje su proveli Hassett i suradnici na uzorku od 20.734 vojnika, u kojem je viši optimizam bio povezan s nižim rizikom od pojavnosti nove boli u odnosu na druge odrednice boli, u ovom slučaju čak i demografskih i vojnih karakteristika te iskustva u borbi (384).

Kad govorimo o povezanosti optimizma i eksperimentalno uzrokovane boli, Geers i suradnici su proveli istraživanje koje pokazuje da su ispitanici višeg optimizma imali nižu osjetljivost na bol korištenjem metode ledene kupke (385). Istu metodu eksperimentalnog uzrokovanja boli primijenili su i Hanssen i suradnici, ispitujući 79 studenata u kojih su dokazali uzročno-posljedičnu povezanost između optimizma i osjetljivosti na bol (386). Naime, prije mjerenja boli, ispitanici su dobili zadatak 15 min pisati o zadanoj temi; polovica ih je pisala o najboljoj verziji sebe, što je bila intervencija za povećanje optimizma, dok je druga polovica pisala o svom tipičnom danu i služili su kao kontrolna skupina (386). Njihovi rezultati potvrđuju da je u interventnoj skupini intenzitet doživljene boli bio niži, što je dokaz da se doživljajem boli može manipulirati te da je pod utjecajem emotivnog stanja u kojem se osoba nalazi. S druge strane, Traxler i suradnici su u svojoj studiji na 45 zdravih ispitanika istraživali uvjetovanu modulaciju boli, kojom se mjeri inhibitorni kapacitet sustava za modulaciju boli određenog pojedinca (387). Test funkcionira tako da se dva nociceptivna stimulusa apliciraju na različite dijelove tijela te se potom koristi jači intenzitet ili dulje djelovanje uvjetujućeg

stimulusa da bi se smanjio doživljeni intenzitet testnog stimulusa, a magnituda redukcije odražava efikasnost unutrašnjeg sustava za inhibiciju boli (388). Traxler i suradnici su u svojoj studiji također intervenirali povišenjem optimizma, međutim optimizam nije pokazao povezanost s mjerenjima boli ni uvjetovanom modulacijom boli, dok je katastrofiranje boli i očekivanje boli bilo povezano s efektom uvjetovane modulacije boli (387).

Jedno od rijetkih istraživanja koje je uključilo i osjetljivost na bol i toleranciju na bol proveli su Buckingham i suradnici (389). Oni su eksperimentalno uzrokujući bol metodom ledene kupke na uzorku od 62 zdrava ispitanika došli do zaključka da optimizam pojačava učinak psihološke otpornosti na osjetljivost i toleranciju na bol. Još jedan zanimljiv rezultat ovog istraživanja je bio taj da je optimizam pozitivno korelirao s osjetljivošću i tolerancijom na bol, ali ne i s ozbiljnošću boli, što govori u prilog tome da istraživanja o utjecaju optimizma na percepciju boli daju oprečne rezultate (389). Različiti su mehanizmi izazivanja boli u eksperimentalnim studijama o ovoj tematici, a jedna od rjeđih koja je pritom koristila mehanički pristup pritiskom tupim predmetom proveli su Cruz-Almeida i suradnici (390). U svoje ispitivanje uključili su 194 starija ispitanika s osteoartritisom. Njihovi rezultati pokazuju da je skupina ispitanika s visokim optimizmom imala nižu osjetljivost na bol.

Istraživanje koje su proveli Hood i suradnici pokazuje da je jedan od medijatora povezanosti optimizma i doživljaja boli pretjerano doživljavanje (katastrofiranje) boli (391). Njihovi rezultati pokazuju da je optimizam bio negativno povezan s katastrofiranjem boli te se time postavlja pretpostavka da postoji zaštitna povezanost između pozitivnog stava i intenziteta doživljaja eksperimentalne boli koja se mjerila uranjanjem u ledenu kupku.

#### 1.6.4 Razlike između dešnjaka i ljevaka u doživljavanju boli

Dobro je poznato da svaki čovjek ima određenu tendenciju da se jednom rukom koristi bolje, brže te preciznije nego drugom. Tu ruku u odnosu na drugu nazivamo dominantnom rukom, dok onu drugu nazivanom nedominantnom rukom (392). Prema tome, radi se o poznatoj asimetriji u ljudi, koja je već uvelike proučavana u ranijim istraživanjima. (393). Kontrola ruku u ljudi je kontralateralna, što bi značilo da desnu ruku kontrolira lijeva hemisfera mozga, a lijevu ruku desna hemisfera mozga (394). Istraživanje koje su proveli Annett i suradnici ukazuje na to da je u 87 – 96% ljudi jezik lateraliziran na lijevoj hemisferi, no to ne znači da su sve osobe u kojih je jezik lateraliziran na lijevoj strani ujedno i dešnjaci (394). To se odnosi na većinu dešnjaka te 60-73% ljevaka, pa ipak kod određenog manjeg postotka ljudi javlja se kontrola govora s desne hemisfere ili pak bilateralna kontrola (395).

Dvije su kategorije kroz koje možemo promatrati dominantnost ruke: smjer i stupanj (393). Smjer označava koju ruku osoba preferira, lijevu ili desnu. U otprilike 90% ljudske populacije dominantna ruka je desna i te se osobe nazivaju dešnjacima (396). Stupanj se odnosi na to koliko snažno osoba preferira jednu ruku nad drugom. Istraživanja pokazuju da je stupanj dominantnosti ruke u ljevaka dosta niži nego u dešnjaka te je kod njih manje izražena navedena asimetrija (397).

Tendencija da jednu ruku preferiramo za izvođenje finih motoričkih pokreta javlja se već u najranijoj dobi, a smatra se da na nju utječu genetičke i okolišne odrednice. Istraživanja pokazuju da je uočljiv određeni stupanj preferencije već pri pojavi hvatanja predmeta u beba (398). U toj ranoj dobi ipak je moguće da se i promijeni ruka koju dijete preferira te nema određene dobi za koju se znanstvenici slažu da se ovo svojstvo ustalilo. McManus smatra da se smjer dominantnosti ruke fiksira s 3 godine, ali stupanj raste u dobi od 3-7 godina, te sve do 9. godine (392). Prema tome, McManus smatra da ne možemo pouzdano utvrditi koja je djetetova dominantna ruka do 4. godine života. Bryden tu dob postavlja još kasnije te smatra da se tek sa 6 godina može pouzdano utvrditi je li dijete dešnjak ili ljevak (399). Gutwinski i suradnici su u svom istraživanju zaključili da su žene češće ljevaci od muškaraca te da se postotak ljevaka u različitim kulturama kreće od 5 do 25,9% (400).

Unatoč tome što osobe najčešće preferiraju jednu ruku nad drugom, postoje oni koji se smatraju ambideksterima, što znači da se jednako dobro služe i desnom i lijevom rukom, a smatra se da je takvih osoba manje od 1% u populaciji (401).

Postoje određeni genetički čimbenici koji utječu na to koja ruka će biti dominantna. Istraživanja koja su objavili Mcmanus i suradnici (402), kao i McKeever i suradnici (403), ukazuju na to da je među djecom kojima su oba roditelja ljevaci najviši udio ljevaka (30-40%), taj udio je bio niži kada je jedan roditelj dešnjak, a drugi ljevak, dok je najniži bio u slučajevima kada su oba roditelja dešnjaci. To sugerira da se sklonost dominantnosti ruke prenosi od roditelja, no ne isključuje okolišni utjecaj koji imaju roditelji na svoje dijete. Da bi se dokazalo da se dominantnost ruke nasljeđuje, provedeno je nekoliko velikih cjelogenomskih studija (engl. *genome-wide association studies*) koje su ukazale na određene polimorfizme i gene koji bi mogli biti povezani s ovim svojstvom, no rezultati se razlikuje među studijama, što pak ukazuje na uključenost više različitih gena (404-407). Neka ranija istraživanja su na temelju povezanosti ljevorukosti s određenim poremećajima živčanog sustava postavila hipotezu da do ljevorukosti dolazi uslijed određenih patoloških procesa u ranom razvoju, drugim riječima da uslijed krvarenja u mozgu u jednoj polovici mozga tijekom trudnoće, druga polovica mozga preuzme određene funkcije (408). Neke druge hipoteze koje su postavljene je da je ljevorukost posljedica hormonalnog disbalansa (409) te manjih razvojnih anomalija (410) tijekom trudnoće, dob majke (411) te porođajna težina (412).

Ostali mogući čimbenici se mogu pripisati određenim sociokulturnim utjecajima, a postoji nekoliko stupnjeva koji određuju snagu sociokulturnog pritiska da se osoba transformira iz ljevaka u dešnjaka (413). Najblaži stupanj je da se izvrši pritisak na dijete da se desnom rukom služi samo pri određenim aktivnostima, kao što je hranjenje i pisanje, dok u ostalim aktivnostima se može služiti lijevom rukom. Primjer za to je generacijski jaz koji se javlja u drugoj polovici 20. stoljeća u mnogim Europskim zemljama, kada udio ljevaka u populaciji počinje rasti uslijed prestanaka sociokulturnog pritiska na ljevake da se služe desnom rukom. Naime, sve do tada se služenje lijevom rukom smatralo znakom inferiornosti, pa je 1941 R. Braun objavio u Njemačko medicinskom časopisu *Klinische Wochenschrift* sljedeću tvrdnju: „Možemo samo zaključiti da desna strana općenito odgovara onom što je pravilno (engl. *right*, desno, pravilno, dobro). Fizički i općenito se nekoordinirane osobe nazivaju *gauche* (fran. *gauche*, ljevoruk, nespretan) te možemo zaključiti da nešto s njima nije pravilno (414).“ Osim što u engleskom jeziku riječ *right* znači i desno i pravilno, i u hrvatskoj jeziku se izrazom „imati dvije lijeve ruke“ služimo pri opisivanju vrlo nespretne osobe, što govori u prilog doživljaju ljevorukosti u društvu te posljedičnom pritisku da se ljevoruki pojedinci transformiraju u dešnjake.

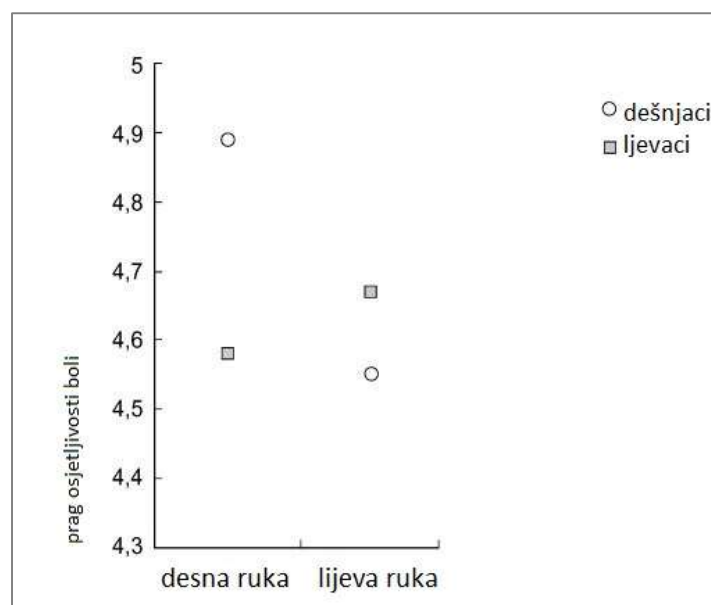
Sljedeći je stupanj transformacije u dešnjake da se reducira stupanj dominantnosti ruke te se izvrši blagi pritisak korištenja desne ruke za sve aktivnosti. Primjer toga je da u osoba

koje su pretrpjele ranije ozljede zbog kojih su se privremeno morale služiti nedominantnom rukom, imaju slabije izražen stupaj dominantnosti ruke (415).

Posljednji stupanj je vršenje snažnog sociokulturnog pritiska na sve radnje ruku, pritom mijenjajući izbor ruke koju osoba preferira za izvođenje složenih radnji. A primjer za to je primjer plemena Tucano u Amazoniji, koji u ranoj dobi djecu uče da se služe desnom rukom putem pozitivnog poticanja, što rezultira promjenom preferencije ruke u svim, a ne samo nekim aktivnostima (416).

Utjecaj koji ima preferencija kojom se rukom služimo na percepciju akutne boli je nedovoljno istražen. Pauli i suradnici su u svojem istraživanju zaključili da dominantnost ruke može biti jedna od odrednica osjetljivosti na bol (417).

Ozcan i suradnici su pak u svom istraživanju utvrdili da je prag osjeta boli uzrokovanu pritiskom bio viši za desnu (dominantnu) ruku nego lijevu (nedominantnu) ruku u dešnjaka (418) kao što je vidljivo na Slici 1.4. No, sličan trend nije primijećen i u ljevorukih ispitanika, u kojih nije bilo statistički značajne razlike između desne i lijeve ruke (419). Kako ljevoruke osobe predstavljaju mali udio u populaciji, moguće da do tih razlika dolazi i zbog male veličine istraživanog uzorka.



**Slika 1.4.** Prag osjeta mehaničke boli izazvane pritiskom za dešnjake i ljevake. Slika prilagođena iz (418)

Pritom je važno naglasiti da se dominantnost ruke kao čimbenik percepcije mehaničke akutne boli može istraživati uspoređujući doživljaj boli između dešnjaka i ljevaka (među skupinama) te uspoređujući doživljaj boli na desnoj i lijevoj ruci u dešnjaka, odvojeno od ljevaka (usporedba unutar skupine).

Pregledom dosadašnje literature nisu pronađena istraživanja koja istražuju percepciju boli u ambideksterata te ona koja istražuju povezanost dominantnosti ruke i tolerancije na bol, kao niti povezanost između dominantnosti ruke i intervala doživljene boli.

## **2. CILJEVI I SVRHA RADA**

## 2.1 Ciljevi istraživanja

Glavni cilj ove disertacije je istražiti koliko genetske, psihološke i okolišne odrednice utječu na poimanje osjeta akutne mehaničke eksperimentalne boli te odrediti doprinos svake od kategorija, drugim riječima koliko na doživljaj boli utječu genetski, a koliko okolišni čimbenici. Istraživanje će biti provedeno u izoliranoj populaciji otoka Visa i Korčule te gradskoj populaciji Splita.

Jedan od dodatnih ciljeva disertacije je istražiti utjecaj psiholoških karakteristika pojedinca, preciznije optimizma i mentalnog zdravlja na doživljaj boli. Najčešće varijable koje se koriste da bi se opisao subjektivni doživljaj boli ispitanika su prag osjeta boli i granica tolerancije boli, no cilj ove disertacije je rasvijetliti i odrednice intervala boli, kao mogućeg boljeg pokazatelja doživljaja akutne boli. Dodatni cilj bi bio izračunati heritabilnost akutne mehaničke eksperimentalne boli u populacijama otoka Visa i Korčule.

Posljednji cilj bi bio istražiti razlike u pragu boli, toleranciji boli i intervalu boli između dešnjaka, ljevaka te ambidektera. Osim navedenih razlika između ove 3 skupine, ujedno će se istražiti i razlike unutar svake od ovih skupina, analizom doživljavanja boli na dominantnoj i nedominantnoj ruci u dešnjaka, ljevaka i ambidektera.



## 2.2 Hipoteze istraživanja

H1. Genetski čimbenici objašnjavaju veći udio varijance akutne mehaničke eksperimentalne boli od okolišnih čimbenika u populaciji otoka Visa i Korčule.

H2. Izraženiji dispozicijski optimizam i bolje mentalno zdravlje ispitanika povećavaju interval tolerancije boli u uvjetima eksperimentalno izazvane akutne mehaničke boli.

H3. Žene imaju nižu toleranciju i interval tolerancije boli u usporedbi s muškarcima.

H4. Ispitanici starije životne dobi imaju nižu toleranciju boli i interval tolerancije boli u odnosu na ispitanike mlađe životne dobi.

H5. Pušači imaju nižu toleranciju boli i interval tolerancije boli u usporedbi s nepušačima.

H6. Tjelesno neaktivni ispitanici imaju nižu toleranciju na bol i interval boli u usporedbi s tjelesno aktivnim ispitanicima.

H7. Ispitanici nižeg socioekonomskog statusa imaju nižu toleranciju i interval tolerancije boli u odnosu na ispitanike višeg socioekonomskog statusa.

H8. Ne postoji razlika u doživljaju boli između dešnjaka, ljevaka i ambidekстера.

H9. Prag osjeta boli, tolerancija boli i interval boli mjereni na dominantnoj ruci su viši nego na nedominantnoj ruci u dešnjaka, ljevaka i ambidekстера.

### **3. MATERIJALI I METODE**

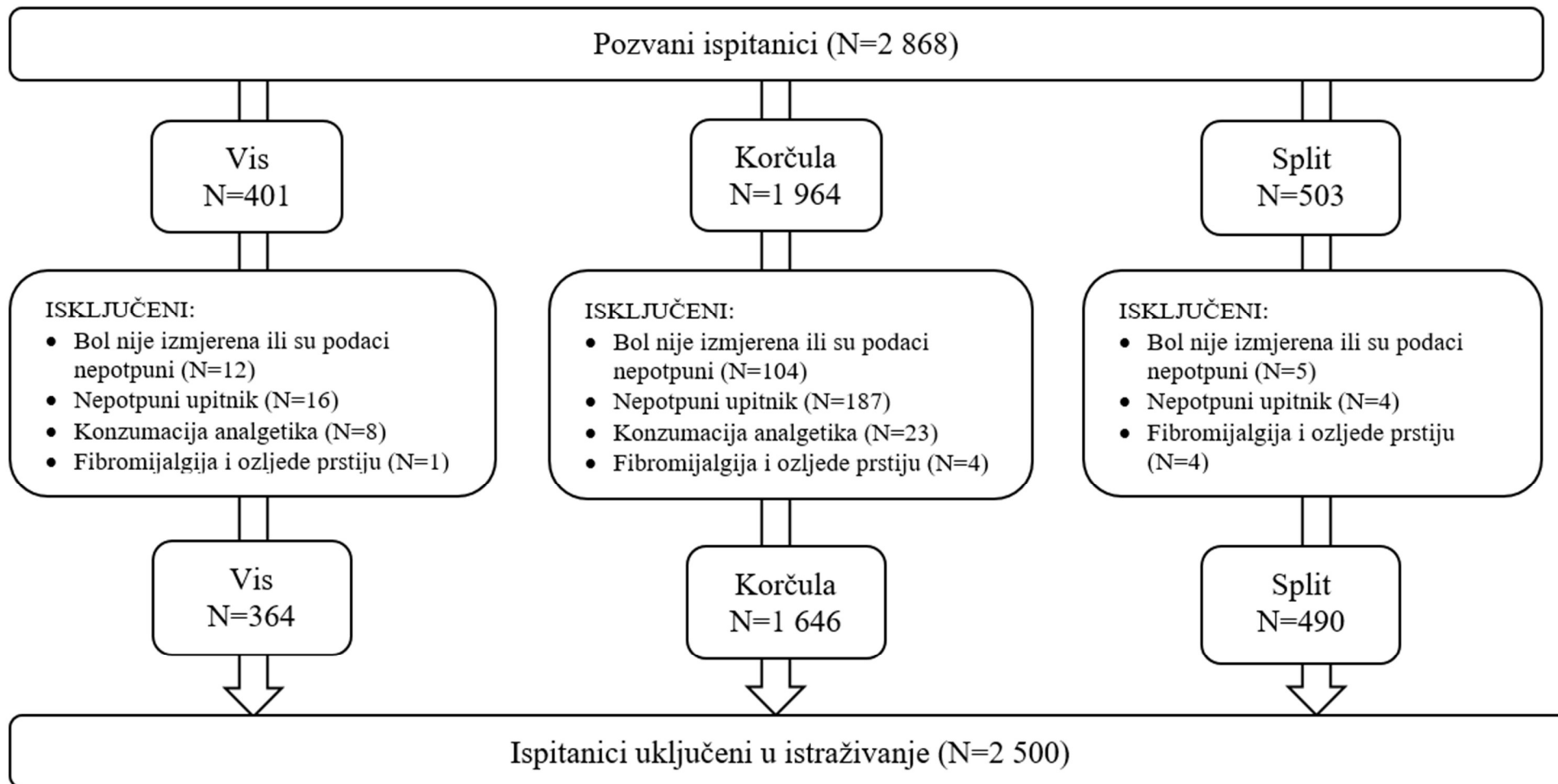
### 3.1 Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje je prema svom metodološkom okviru i pristupu bilo presječno istraživanje na prigodnom uzorku. Mjesta provođenja bili su otoci Vis i Korčula te grad Split.

Uzorkovanje i prikupljanje podataka na otoku Vis je provedeno u 2011. na dvije lokacije; Komiža i Vis. Potom je u proljetnim i jesenskim periodima od 2012. do 2014. prikupljanje podataka provedeno i na 3 lokacije na otoku Korčuli; u Korčuli, Blatu i Veloj Luci, dok je u gradu Splitu provedeno u zimskom periodu 2012. i 2013. godine.

Na većini otočnih lokacija prikupljanje podataka je provedeno unutar Domova zdravlja, u suradnji s tamošnjim zdravstvenim djelatnicima, dok je u Splitu provedeno na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Inicijalno smo pozvali 2 686 ispitanika na sudjelovanje u ovom istraživanju, ali ih je 368 isključeno iz niza razloga: nepotpuno provedeno mjerenje eksperimentalno uzrokovane boli, nepotpuno odgovoreni upitnik, uzimanje analgetika prije manje od 48 h neposredno prije početka istraživanja ili bolovanje od fibromijalgije ili ozljede prstiju. Detaljne informacije o uzorku nalaze se na Slici 3.1.



Slika 3.1 Prilagođeni hodogram istraživanja

Konačni broj od 2 500 ispitanika je sudjelovao u istraživanju, od čega 364 ispitanika s otoka Visa (14,6%), 1 646 s otoka Korčule (65,8%) i 490 iz Splita (19,6%).

Terenski dio istraživanja je proveo istraživački tim Centra za globalno zdravlje pri Medicinskom fakultetu u Splitu. Cijeli tim je prolazio dodatno osposobljavanje te teoretsku i praktičnu edukaciju vezanu uz mjerenja o prikupljanje podataka koja su trebali provesti.

Na sve 3 lokacije poštom su poslani pozivi za sudjelovanje u istraživanju s detaljnim informacijama te razlozima zbog kojih se provodi istraživanje. Dio ispitanika pozvan je i putem radijskih emisija, postera, plakata, lokalne vjerske zajednice i osobnih kontakata prethodnih ispitanika.

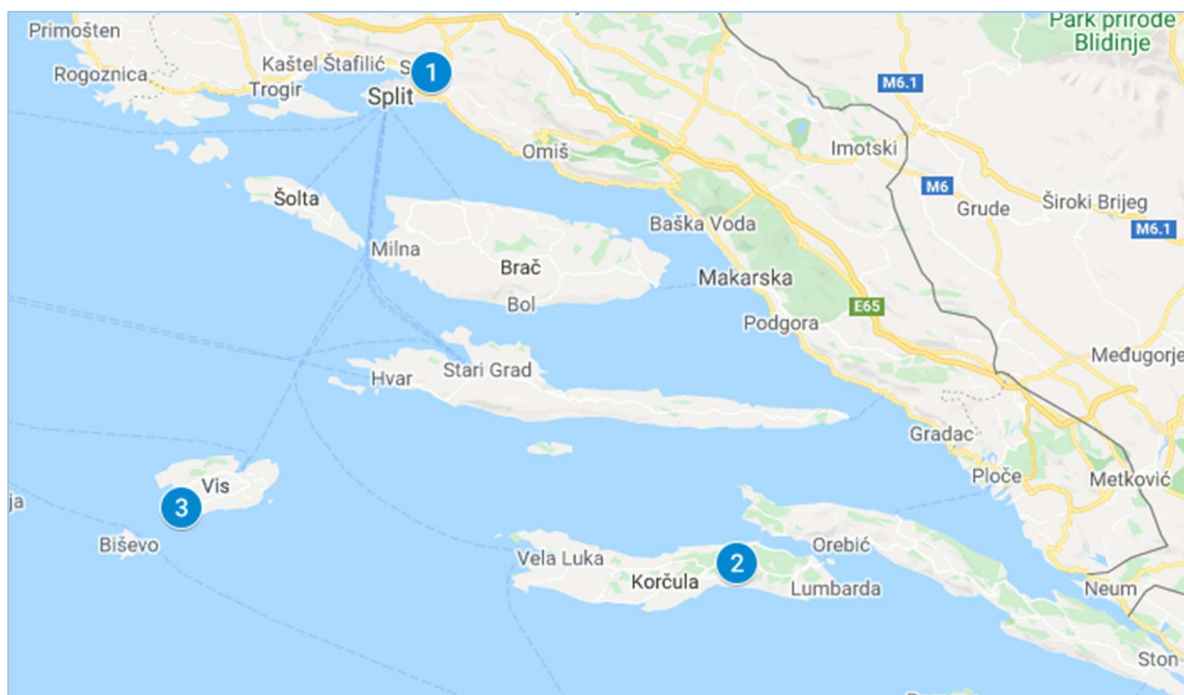
Ispitanici su se potom sami javljali da žele sudjelovati u istraživanju, te su putem telefonskog poziva dobili termin sudjelovanja.

Kriterij uključivanja je bio da je osoba starija od 18 godina te da je sposobna samostalno donositi odluke, dok je kriterij isključivanja bio da pati od kroničnog bolnog poremećaja, da ima trenutne ozljede prstiju ili šaka te da je uzimala analgetike u posljednjih 48 sati.

Svaki ispitanik je dobrovoljno sudjelovanje potvrdio potpisom informiranog pristanka koje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu. Ovo istraživanje je dio većeg projekta pod nazivom „10 001 Dalmatinac“ (420). Istraživanje je najvećim dijelom financirano iz projekata koje su dodijelili EFIC – Gruenenthal Research Grant 2011, zatim Medical Research Council UK te Hrvatska zaklada za znanost (projekt 8875).

## 3.2 Opis istraživane populacije

U ovom presječnom istraživanju sudjelovali su ispitanici iz 3 kohorte s područja Dalmacije u Hrvatskoj: otok Vis, otok Korčula i grad Split. Zemljopisni položaj navedenih lokacija je prikazan na Slici 3.2.



**Slika 3.2** Zemljopisni položaj tri lokacije na kojima su ispitanici uključeni u istraživanje; 1. grad Split, 2. otok Korčula, 3. otok Vis

Prema popisu stanovništva iz 2011. godine, otok Vis je imao 3 460 stanovnika, od kojih je 1 526 živjelo na području općine Komiža, a 1 934 na području općine Vis (157).

Površina otoka je 89,72 km<sup>2</sup>, a bio je nastanjen još u prapovijesno doba (421). Iz perioda starogrčkog naseljavanja datira naselje Issa po kojoj je Vis dobio ime. Tijekom razdoblja Jugoslavije, Vis je bio zatvoren za strance sve do 1989. godine i funkcionirao je kao vojna utvrda s 30 vojnih objekata. Posljedica te zatvorenosti je bilo veliko iseljavanje stanovništva te gospodarsko i turističko zaostajanje. Otok je udaljen od kopna oko 45 kilometra, a danas je povezan isključivo trajektnom i katamaranskom linijom, koja vozi od grada Visa do grada Splita u trajanju od otprilike 2h.

Na otoku Korčuli je prema popisu stanovništva 2011. živjelo 16 098 stanovnika, od čega 5 663 stanovnika u općini Korčula, 4 137 Veloj Luci, 3 593 u općini Blato, 1 213 Lumbardi, i 916 Smokvici.

Otok Korčula je također bio nastanjen još u prapovijesno doba, a najstarije nalazište je iz starijeg kamenog doba u Veloj spilji. Otok Korčula je nešto povezaniji s kopnom od otoka Visa; katamaranska i trajektna linija povezuje grad Velu Luku sa Splitom u trajanju od 2 do 3 i pol sata, dok je grad Korčula povezan katamaranskom linijom sa Splitom, te trajektom s Orebićem, čija vožnja traje samo 15 minuta.

Grad Split je zemljopisno, gospodarsko i kulturno središte Dalmacije, a prema istom je popisu imao 178 102 stanovnika. Grad Split i otok Vis pripadaju Splitsko-dalmatinskoj županiji, koja broji 454 798 stanovnika, dok otok Korčula pripada Dubrovačko-neretvanskoj županiji, koja broji 122 568 stanovnika prema popisu iz 2011 (157).

Istraživanja pokazuju da je na području današnjeg grada Splita postojalo naselje *Aspalathos* ili *Spalatos* koje je dobilo ime prema biljci brnistri (lat. *Spartium junceum*), koja raste u izobilju na ovom području (422). Nastanak grada Splita se često veže uz gradnju Dioklecijanove palače u 4. stoljeću, no određeni noviji arheološki nalazi ukazuju na to da je područje bilo naseljeno i u starorimskom dobu (423)

### 3.3 Mjerenja i fenotipska svojstva ispitanika

Nakon pristupanja istraživanju, ispitanici su potpisivali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju te su upoznati s postupcima, upitnicima i procedurama koje će proći tog dana. Jedan od prvih koraka je bilo vađenje venske krvi u jutarnjem periodu od 7 do 9 h na tašte. Uzorak krvi od 42ml je potom podijeljen u manje uzorke te pohranjen u zamrzivač unutar 30 minuta od vađenja. Uzorci su čuvani na -80° tijekom terenskog dijela istraživanja. Potom je proveden niz fenotipskih mjerenja te je obavljen intervju prilikom čega se ispunjavao upitnik pripremljen specifično za provođenje ovog istraživanja.

#### 3.3.1 Antropometrijska mjerenja

Antropometrijska mjerenja su uključivala mjerenje opsega struka i bokova, a pritom su se slijedile standardne smjernice (424).

Opseg struka je mjeren u milimetrima pomoću savitljive mjerne trake s najmanjom podjelom na milimetre, u liniji koja prolazi kroz sredinu udaljenosti između *cristae iliaca* donjeg ruba dvanaestog rebra lijeve i desne strane, dok je ispitanik stajao s lagano raskoračenim stopalima i bio obučen u donje rublje.

Opseg bokova je mjeren u milimetrima, u liniji koja prolazi kroz trohanter lijeve i desne bedrene kosti te kroz najveće izbočenje glutealnih mišića, dok ispitanik stoji skupljenih stopala.

Iz ta dva podataka izvedena je dodatna varijabla - omjer opsega struka i bokova (engl. *waist-hip ratio*, WHR). Ona se izračunava tako da se opseg struka podijeli s opsegom bokova prema formuli:

$$\text{Omjer opsega struka i bokova} = \frac{\text{Opseg struka}}{\text{Opseg bokova}}$$



### 3.3.2 Upitnik

Upitnik koji je korišten u ovom istraživanju sastojao se od niza pitanja, normiranih upitnika i onih razvijenih samo za potrebe ovog istraživanja. Između ostaloga, sadržavao je pitanja vezano uz postojeće kronične bolesti te je ispitanik mogao uz pomoć educiranog člana terenskog tima dati podatke o tome od koje bolesti boluje, kad je dijagnosticirana te koje lijekove uzima. Za unos podataka nije bila nužna potvrda o liječničkoj dijagnozi.

Posebno su izdvojeni anamnestički podaci za sljedeće bolesti: povišeni krvni tlak (hipertenzija), dijabetes, giht, shizofrenija, artritis, koronarna bolest srca, manija/depresija te moždani udar. Navedene kronične bolesti su odabrane jer je pregledom literature uočeno da su one važan čimbenik u doživljaju kronične i akutne boli. Iz navedenih podataka izvedena je varijabla o postojećim kroničnim bolestima, prema kojoj su ispitanici podijeljeni u 2 skupine, na one koji nemaju niti jednu od navedenih bolesti, te one koji imaju barem jednu od gore navedenih bolesti.

Ujedno upitnik je sadržavao i pitanje o tome koja je ruka ispitaniku dominantna, te su se prema tome ispitanici mogli sami svrstati u 3 skupine: dešnjaci, ljevaci ili ambideksteri.

### 3.3.3 Socioekonomski status

Obrazovanje je promatrano kao zbroj godina ukupnog školovanja, u što je uključeno formalno osnovnoškolsko, srednjoškolsko, fakultetsko, magistarsko i doktorsko školovanje.

Imovinski status je definiran korištenjem popisa od 16 dobara koje ispitanik posjeduje bilo osobno ili u sklopu obitelji. Na tom popisu ispitanik je mogao označiti posjeduje li sljedeće predmete: vodovod, dva TV-a, WC s ispiranjem, stroj za pranje suđa, kupaonica, računalo, centralno ili plinsko grijanje, biblioteka s više od 100 knjiga, drveni pod, umjetničke slike/predmeti, telefon, automobil, vikendica / drugi stan, škrinja za zamrzavanje i brod (425). Za svaki predmet s popisa koji ispitanik posjeduje dobio je jedan bod, a zbroj bodova je definiran kao imovinski status pa se vrijednost te varijable mogla kretati od 0 do 16.

Obrazovanje i imovinski status su zajedno promatrani kao mjere socioekonomskog statusa.

### 3.3.4 Psihološki upitnici

U upitnik korišten u ovom istraživanju, uključeno je i nekoliko normiranih psiholoških upitnika. Jedan od njih je Opći upitnik o zdravlju od 30 pitanja (engl. *General Health Questionnaire*, GHQ-30), kao jedan od često korištenih upitnika za procjenu blagih nepsihotičnih duševnih poremećaja (426). Upitnik procjenjuje je li u posljednjih nekoliko tjedana došlo do pogoršanja duševnog stanja ispitanika kroz pitanja poput „Jeste li u posljednje vrijeme imali problema sa spavanjem zbog briga?“, što ispitanik ocjenjuje na skali od 0 (uopće ne) do 3 (znatno više nego inače). Iz toga proizlazi da se vrijednost te varijable može kretati od 0 do maksimalnih 90, a veća vrijednost ukazuje na viši mentalni distress u ispitanika.

Sljedeći upitnik koji je korišten je Eysenckov upitnik o osobnosti (engl. *Eysenck Personality Questionnaire*, EPQ), koji uključuje procjenu ekstrovertiranosti, neuroticizma, psihoticizma i sklonost laganju (338). Ova verzija upitnika se sastoji od 48 pitanja na koje ispitanik može odgovoriti s da ili ne, i to je jedan od kraćih oblika ovog upitnika. Iz ispitanikovih odgovora može ga se svrstati na 4 različite skale obzirom da se po 12 pitanja odnose na sljedeće 4 različite kategorije: ekstrovertiranost / introvertiranost, neuroticizam / stabilnost, psihoticizam / socijalizacija te laganje / društvena poželjnost.

Također je uključen je i Upitnik o doživljaju boli (engl. *Pain Catastrophizing Scale*, PCS) da bi se otkrila tendencija ispitanika prema katastrofičnom razmišljanju povezanim s boli (427). Ispitanici su na Likertovoj skali od 0 (nimalo) do 4 (cijelo vrijeme) označavali u kojoj se mjeri 13 izjava odnose na njih, poput „Brinem se cijelo vrijeme hoće li bol prestati“. To je generiralo njihov ukupan zbroj na skali čija se vrijednost kretala od 0 do 52, pri čemu je viši rezultat ukazivao da veću tendenciju katastrofiranja boli. Također, iz navedenog upitnika je moguće izvesti i 3 podskale; sklonost promišljanju o boli (engl. *ruminatation*), sklonost preuveličavanju boli (engl. *magnification*) te nemoć da se upravlja bolnim stanjem (engl. *helplessness*).

### 3.3.4.1 Optimizam

Dispozicijski optimizam je promatran kroz pitanje koje je proizašlo iz upitnika Revidirani test životne orijentacije (*Life Orientation Test Revised, LOT-R*) (428). Radi se o pitanju „Na skali od 0 do 10, koliko je točna tvrdnja da ste uvijek optimistični oko svoje budućnosti?“, gdje je 0 označavalo nimalo, a 10 izuzetno optimistični.

S obzirom da je korišteno samo jedno pitanje o optimizmu, to je pitanje validirano u odnosu na čitavi upitnik Revidirani test životne orijentacije. Za tu namjenu je uključen 261 ispitanik hrvatskog i engleskog govornog područja, koji su istovremeno ispunili i Revidirani test životne orijentacije i jedno pitanje s tvrdnjom o razini optimizma za budućnost. Analiza rezultata je pokazala da je jedna tvrdnja o dispozicijskom optimizmu korištena u ovom istraživanju validna zamjena i da dobro procjenjuje razinu optimizma dobivenu korištenjem Revidiranog testa životne orijentacije jer je vrijednost koeficijent korelacije unutar klase (engl. *intra-class correlation coefficient*) iznosio 0,822 (95% CI 0,733–0,861), dok je Spearmanov korelacijski koeficijent iznosio 0,684 ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.5 Navike

Od životnih navika, za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su podaci o konzumaciji alkohola, pušenju i tjelesnoj aktivnosti.

Vezano uz naviku pušenja ispitanici su u upitniku odgovarali na pitanje „Pušite li duhan?“ s ponuđenim odgovorima: da, ne ili bivši pušač. S obzirom na svoj odgovor podijeljeni su u tri skupine i to one koji nisu nikad pušili, bivše pušače i trenutne pušače (429).

U upitniku su ispitanici naznačili koliko prosječno konzumiraju alkohola na tjednoj razini, kao i vrstu konzumiranog alkohola (pivo, bijelo bino, crno vino, bevanda (crno vino), bevanda (bijelo vino) te žestoka pića). Iz tih podataka je za svaku vrstu alkohola preračunato kolika je bila konzumacija u jedinicama čistog alkohola. U sljedećem koraku je za svakog ispitanika izračunato koliki je prosječni ukupni unos jedinica alkohola bio u jednom danu te je ta varijabla korištena u analizi (430).

Ispitanici su procijenili razinu tjelesne aktivnosti kroz dva pitanja: tjelesna aktivnost tijekom svakodnevnog rada i tjelesna aktivnost tijekom ostatka dana. Pritom su tjelesnu aktivnost trebali svrstati u jednu od četiri kategorije: sjedeća, laka, umjerena te teška, odvojeno procijenjeno za svako od dva razdoblja u danu. Na temelju svojih odgovora podijeljeni su u tri kategorije: one s lakšom, umjerenom te teškom fizičkom aktivnošću. Podjela je napravljena u skladu s prijašnjim istraživanjima u ovoj populaciji (430).

### 3.3.6 Mjerenje eksperimentalno uzrokovane boli

Eksperimentalna akutna bol je mjerena pomoću algometra Wagner ForceOne, aparata koji ispitivač drži u svojoj ruci te njime vrši mehanički pritisak na kožu ispitanika da bi izazvao osjet boli (431). Aparat mjeri koliki pritisak se vrši na kožu te se podatak može očitati u jedinicama N/cm<sup>2</sup>. Preporuka je da se pritisak ovim uređajem pojačava kontinuirano, pri brzini od 10 N/s (432). Naime, ukoliko se pritisak prebrzo povećava, može doći do lažno niskog praga osjeta boli (433). Da se dobila vrijednost praga osjeta boli, mjeritelj bi prislonio algometar pri okomitom kutu na dorzalnu stranu srednjeg članka kažiprsta dok je ruka ispitanika bila položena na tvrdu podlogu stola. Lokacija mjerenja je odabrana nakon pretrage literature, a glavni kriteriji su jednostavnost pristupa tom dijelu tijela te otpornost tkiva na veći broj mjerenja kroz koja ispitanik mora proći (79).

Pritisak se polagano pojačavao dok ispitanik ne bi izgovorio riječ „Stop“, što je označavalo da je osjetio prvu pojavu boli.

Prethodno je svaki ispitanik detaljno upoznat s procedurom te što može očekivati da bi se osjećao što ugodnije i sigurnije. Nakon prvog mjerenja, obavljena su još dva pokazna mjerenja u svrhu upoznavanja ispitanika sa situacijom i ta mjerenja su isključena iz krajnjih analiza, kao što je to sugerirano u prethodnim studijama (434). Iz tri sljedeća mjerenja koja su uslijedila izračunata je srednja vrijednost i time je dobiven podatak o pragu osjeta boli (engl. *pain threshold*), drugim riječima o najmanjem mogućem pritisku koji ispitanici tumače kao bol, a koji je korišten u analizi podataka u ovom istraživanju. Prag osjeta boli je mjerena i na desnoj i lijevoj ruci.

Zatim je ispitaniku sugeriran odmor od najmanje 30 minuta, primjerice uz unošenje podataka u upitnik, nakon čega mu je algometrom mjerena tolerancija na bol. Postupak je bio sličan onom kod mjerenja praga osjeta boli. Međutim u ovom slučaju ispitanik je dobio upute

da kaže „stop“ u trenutku kad više ne može trpjeti bol, tj. kad mu pritisak algometra na prst postane neizdrživ uslijed osjeta boli. Ovog puta su provedena 2 takva mjerenja, temeljem kojih je izračunata srednja vrijednost i taj je podatak korišten kao prag tolerancije na bol u ovom istraživanju. Mjerenje je opet provedeno na obje ruke.

Oduzimanjem vrijednosti dobivene za prag osjeta boli od vrijednosti dobivene za toleranciju na bol izvedena je treća varijabla, interval tolerancije boli, prema formuli:

$$\textit{Interval tolerancije boli} = \textit{prag tolerancije na bol} - \textit{prag osjetljivosti na bol}$$

Varijabla interval tolerancije boli obuhvaća mehanički pritisak pri kojem je ispitanik osjećao bol, ali je bio sposoban tolerirati je (82).

U ovom istraživanju nekoliko je ispitivača ženskog spola provodilo ova mjerenja, ovisno o lokaciji na kojoj je provedeno istraživanje, a svi su prethodno detaljno educirani o tome kako pristupiti ispitaniku, provesti mjerenje i dobiti što preciznije rezultate.

### **3.3.7 Izolacija DNA**

DNA je izolirana iz uzoraka pune krvi, iz leukocita prema metodi Poncza i suradnika, pri čemu je korišten komercijalni kit Komplet „DNeasy Blood and Tissue Kit“ za izolaciju genomske DNA (proizvođač Qiagen, kataloški broj 69506) (435). Izolacija DNA je provedena u Laboratoriju za antropogenetiku Instituta za antropologiju u Zagrebu te u laboratoriju pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

### **3.3.8 Genotipizacija**

Genotipizacija je provedena u Medical Research Council-u, Human Genetic Unit u Edinburghu. Za genotipizaciju SNP biljezima korišten je komercijalno dostupan Illumina panel (Illumina Ltd.). Za ispitanike s otoka Visa je korištena verzija Illumina panela Human Hap300v1, a za ispitanike s otoka Korčule je korištena verzija Illumina panela pod nazivom

HumanHap370CNV DUO/Quad Phase 1 te HumanOmniExpressExome8v1-2\_A. Nakon kontrole kvalitete, koja je provedena korištenjem programa PLINK, filtrirani su SNP-ovi koji nisu bili u Hardy-Weinbergovoj ravnoteži (HWE test  $p < 10^{-6}$ ) te je konačan broj autosomalnih SNP-ova koji je ušao u analizu bio 273.645 za ispitanike s Visa i 182.809 za ispitanike s Korčule (436). Dobiveni podaci su korišteni u svrhu utvrđivanja rodbinskih veza te potvrde rodbinskih veza među ispitanicima koje su prikupljene upitnikom.

### 3.3.9 Podaci o rodbinskim vezama

Dodatno su za sve ispitanike za koje je to bilo moguće, prikupljeni i podaci o rodoslovnom stablu. Ti podaci su uključivali imena i prezimena majke i oca te baka i djedova, kao i djevojačka prezimena majke i baki. Također, rodoslovno stablo je sadržavalo i podatke o mjestu i datumu rođenja svake osobe. Tako je na temelju tih podataka ispitanicima pripisivano podrijetlo. Na primjer, ukoliko su sve bake i djedovi ispitanika bili iz određenog mjesta, primjerice Visa, time bi ispitaniku pripisivano podrijetlo s otoka Visa. Ukoliko je jedan predak bio s otoka, a ostali iz nekog drugog dijela Hrvatske ili svijeta, definirano je mješovito podrijetlo. Rodoslovno stablo koje je temeljeno na podacima koje su ispitanici sami pružili obogaćeno je podacima dobivenim iz Hrvatskog državnog arhiva. Radi se o digitaliziranim zapisima crkvenih knjiga koje sadržavaju informacije o stanju stanovništva (lat. *Status animarum*); vjenčanjima, rođenjima i smrtima, koje su pokrivale razdoblje od 1750. do 1950 godine na otoku Visu. Na temelju ove dvije skupine podataka i njihove provjere korištenjem genetičkih biljega, izrađena je matrica rodbinskih veze potrebna za izračunavanje heritabilnosti za ispitanike s otoka Visa.

Ovakvi detaljni rodoslovni podaci nisu bili dostupni za ispitanike s otoka Korčule, tako da je rodoslovno stablo izrađeno na temelju genetske povezanosti ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju. Ovo je provedeno korištenjem svih autosomalnih polimorfizama jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism, SNP*) s frekvencijom rjeđeg alela iznad 1% korištenjem programa PLINK 1.90b2c (437). Ovi podaci su potom uneseni u program PRIMUS (438), koji kreira mreže povezanih ispitanika gdje je svaki ispitanik rodbinski povezan barem s jednim drugim ispitanikom iz mreže.

U populaciji Splita nije identificiran primjeren broj obiteljskih poveznica među ispitanicima pa smo ih zbog toga isključili iz analize heritabilnosti te se orijentirali isključivo na ispitanike koji dolaze iz izoliranih populacija otoka Visa i Korčule.

### 3.3.10 Izračunavanje heritabilnosti

Za provedbu analize heritabilnosti podaci su podijeljeni u 2 skupine: u jednoj su se nalazili podaci o fenotipskim svojstvima o mjerama boli, dok su u drugoj bili podaci o rodbinskim vezama.

Za izračun heritabilnosti ispitanika s Visa korišten je program za sekvencijsku oligogenetsku analizu SOLAR (engl. *Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines*), koji spaja ove dvije skupine podataka te u multivarijantnoj analizi izračunava heritabilnost za ove fenotipske varijable (439). Iz izračuna dobijemo podatke o heritabilnosti istraživanih svojstva, p vrijednost statističke značajnosti heritabilnosti te standardnu pogrešku heritabilnosti. U izračunu heritabilnosti nije praćeno svojstvo dominantnosti ruke.

Za izračun heritabilnosti ispitanika s Korčule korištena je funkcija *polygenic* u GenABEL-u (440). Ova funkcija primjenjuje procjenu najveće vjerojatnost (engl. *maximum-likelihood estimation*) za procjenu varijance objašnjene nasljednim čimbenicima kao što je objašnjeno u radu kojeg su objavili Yang i suradnici (441).

## 3.4 Statistička analiza

U statističkoj analizi, koristili smo brojeve i postotke za opis kategoričkih varijabli te medijane i vrijednosti 25' - 75' percentile ili srednje vrijednosti sa standardnim varijacijama da bi opisali numeričke varijable. Normalnost distribucije je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Ispitanici su podijeljeni u tri skupine ovisno o mjestu/kohorti iz koje dolaze, a hi-kvadrat test je korišten da bi se utvrdile razlike među različitim skupinama za kategoričke varijable, a Kruskal-Wallis za numeričke varijable. U sljedećem koraku je bila primjena hi-kvadrat testa za kategoričke i Mann-Whitney U testa za numeričke varijable u *post-hoc* analizi.

Dodatno su ispitanici podijeljeni u dvije skupine s obzirom na spol, koristeći hi-kvadrat test za kategoričke i Mann-Whitney U test za numeričke varijable u analizi razlika između žena i muškaraca.

Korelacija između varijabli koje opisuju doživljavanje boli i ostalih varijabli je izračunata pomoću Spearmanovog testa. Konačno, korištena je multivarijatna linearna regresija kako bi se analizirala povezanost između optimizma i akutne mehaničke boli. Za svaku od tri varijable percepcije akutne boli (zavisne varijable: prag boli, tolerancija na bol i interval boli) i to odvojeno za svaku ruku, stvoreno je šest modela linearne regresije. Svaki od modela je uključivao velik broj kovarijata, kao što su spol, dob, godine školovanja, imovinski status, WHR, komorbiditet, pušenje, konzumacija alkohola, tjelesna aktivnost, GHQ i EPQ.

Za statističku analizu smo koristili statistički program SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago,IL) s razinom statističke značajnosti postavljenom na  $<0.05$ .

Heritabilnost je izračunata korištenjem programa SOLAR 4.1.0 za ispitanike Visa te GenABEL R paketa za ispitanike Korčule.



## **4. REZULTATI**

## 4.1 Opis istraživanog uzorka

Početni uzorak uključen u ovo istraživanje je obuhvatio 2.868 ispitanika. Nakon primjene kriterija isključivanja ispitanika opisanih u poglavlju 3.1, u uzorku je preostalo 2.500 ispitanika koji su uključeni u analizu, od kojih 364 dolazi s Visa (14,6%), 1.646 dolazi s Korčule (65,8%) i 490 iz Splita (19,6%).

Opisne karakteristike uključuju sociodemografske, zdravstvene i ponašajne karakteristike, zatim procjene mentalnog distresa, karakteristike osobnosti i doživljaja boli, optimizma te provedena mjerenja eksperimentalne mehaničke boli.

### 4.1.1 Karakteristike ispitanika s obzirom na spol

Većina ispitanika u ovom istraživanju su bile žene (62,1%) u srednjim godinama, s medijanom dobi od 56 godina (IKR 44 – 65). Muškarci su bili stariji od žena te je njihov medijan dobi bio 59 godina (IKR 43 – 67). Prikaz spolne raspodjele vidljiv je u Tablici 4.1.

Nije bilo statistički značajnih razlika među spolovima s obzirom na mjesto stanovanja. Socioekonomski status je bio viši u muškaraca nego žena, tako da su muškarci imali u prosjeku više godina završenog školovanja ( $p < 0,001$ ), kao i viši imovinski status od žena ( $p < 0,001$ ).

Prisutnost bilo koje od istraživanih kroničnih bolesti (povišeni krvni tlak, dijabetes, giht, shizofrenija, artritis, koronarna bolest srca, depresija, moždani udar) je bila češća u muškaraca nego žena, pa je čak 44,8% muškaraca bolovalo od neke od navedenih bolesti, naspram 37,1% žena ( $p < 0,001$ ). Omjer opsega struka i bokova je također bio veći u muškaraca nego žena ( $p < 0,001$ ), te je iznosio 0,95 u muškaraca i 0,88 u žena.

Ispitanici su se razlikovali i s obzirom na karakteristike životnog stila, među kojima je i pušenje ( $p < 0,001$ ). Tako je među ženama bio veći udio nepušača (50,7%) u odnosu na muškarce (42,7%). No među ženama je bio zabilježen veći postotak pušača, s čak 31% žena koje su prijavile da puše, naspram 24,9% kod muškaraca. Ostatak se odnosi na bivše pušače, koji su prestali pušiti prije više od godinu dana, a kojih je 31,9% muškaraca i 17,7% žena.

Navike tjelesne aktivnosti također su pokazale statistički značajne razlike između ove dvije skupine ( $p < 0,001$ ), pri čemu je 14% muškaraca i 7,3% žena prijavilo tešku razinu tjelesne

aktivnosti, dok je u obje skupine više od 60% ispitanika veći dio dana provodilo u umjerenoj aktivnosti.

Konsumacija alkohola izražena u jedinicama alkohola na dan je također pokazala značajne razlike prema spolu ( $p < 0,001$ ), pri čemu su muškarci u prosjeku konzumirali 20,25 (IKR 6,75 – 43,50) jedinice alkohola na dan, a žene 1,35 jedinice alkohola (0 – 9,45) (Tablica 4.1).

**Tablica 4.1** Dobni i spolni sastav ispitanika, socioekonomski pokazatelji te navike ispitanika s Visa, Korčule i Splita

	<i>Muškarci</i> <i>N=947 (37,9%)</i>	<i>Žene</i> <i>N=1 553 (62,1%)</i>	<i>p-vrijednost</i>
<i>Dob (godine) <sup>a</sup></i>	59 (43-67)	56 (44-65)	0,026
<i>Mjesto stanovanja <sup>b</sup></i>			0,851
<i>Vis</i>	141 (14,9)	223 (14,4)	
<i>Korčula</i>	617 (65,2)	1029 (66,3)	
<i>Split</i>	189 (20,0)	301 (19,4)	
<i>Godine školovanja <sup>a</sup></i>	12 (11-14)	12 (9-12)	<0,001
<i>Imovinski status <sup>a</sup></i>	11 (9-12)	10 (8-12)	<0,001
<i>Prisutnost kroničnih bolesti <sup>b</sup></i>	424 (44,8)	576 (37,1)	<0,001
<i>Omjer opsega struka i kukova <sup>a</sup></i>	0,95 (0,91–0,99)	0,88 (0,83-0,93)	<0,001
<i>Pušenje <sup>b</sup></i>			<0,001
<i>nepušači</i>	404 (42,7)	787 (50,7)	
<i>bivši pušači</i>	302 (31,9)	275 (17,7)	
<i>pušači</i>	236 (24,9)	481 (31,0)	
<i>Tjelesna aktivnost <sup>b</sup></i>			<0,001
<i>lagana</i>	213 (22,5)	364 (23,4)	
<i>umjerena</i>	588 (62,1)	1055 (67,9)	
<i>teška</i>	133 (14,0)	113 (7,3)	
<i>Konsumacija alkohola <sup>a</sup></i>	20,25 (6,75-43,50)	1,35 (0-9,45)	<0,001

Bilješke: <sup>a</sup> rezultati su izraženi u medijanima i 25' -75' percentilama; <sup>b</sup> rezultati su izraženi kao N (%); konzumacija alkohola je izražena u jedinicama alkohola na dan

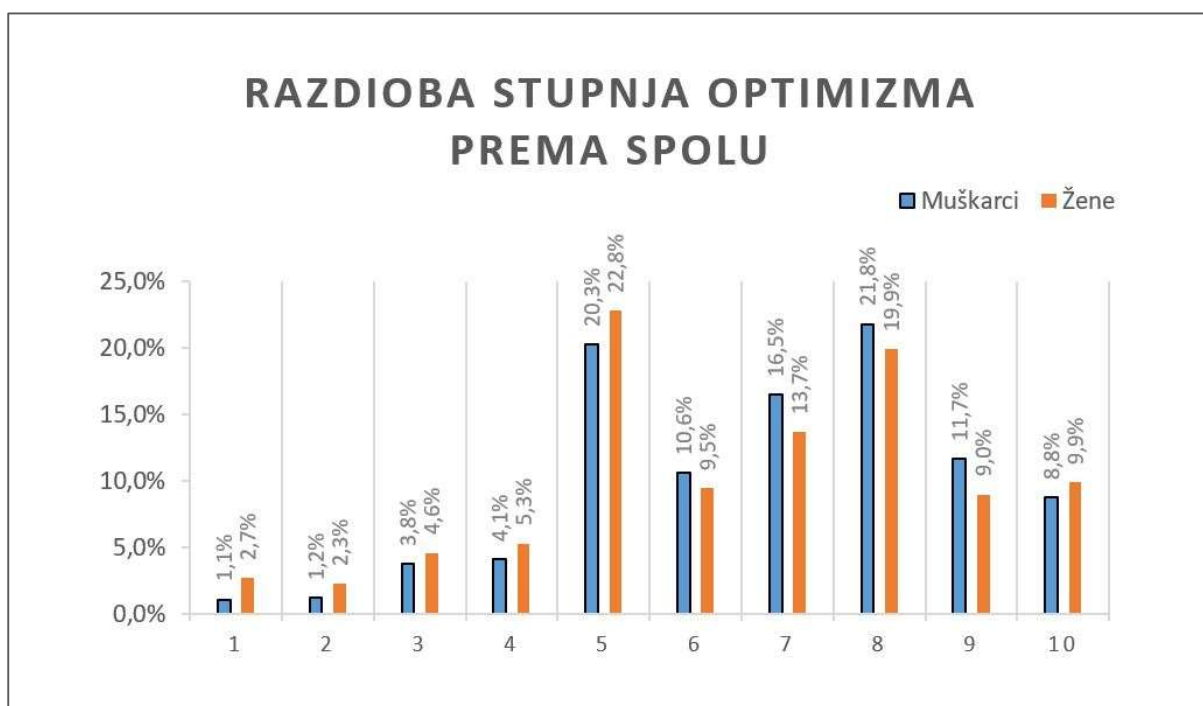
U tablici 4.2 su prikazane psihološke osobine prema spolu.

Jedna od zabilježenih razlika je veća razina mentalnog distresa u žena u odnosu na muškarce ( $p < 0,001$ ), procijenjeno pomoću Općeg upitnika o zdravlju.

Podskale Eysenckovog upitnika o osobnosti ukazuju da je ekstrovertiranost ( $p = 0,045$ ) i psihotičnost ( $p < 0,001$ ) bila viša u muškaraca, dok je neuroticizam i sklonost laganju bila viša u žena ( $P < 0,001$ ).

Sve tri podskale Upitnika o katastrofiranju boli (promišljanje, preuveličavanje i nemoć upravljanja bolnim stanjem) te ukupni rezultat PCS upitnika odražavale su statistički značajno više rezultate za žene u odnosu na muškarce, što je vidljivo u Tablici 4.2.

S druge strane, žene su imale nižu razinu optimizma vezano za svoju budućnost od muškaraca ( $p = 0,002$ ), pri čemu je viši postotak žena u odnosu na muškarce odabrao niži stupanj optimizma na Likertovoj skali (brojevi od 1 do 5), dok su muškarci u nešto većem postotku odabirali vrijednosti od 6 do 9 na istoj skali (Slika 4.1).



Slika 4.1 Razdioba stupnja optimizma prema spolu ispitanika

**Tablica 4.2** Obilježja uzorka ispitanika Visa, Korčule i Splita prema psihološkim pokazateljima

	<i>Muškarci</i> <i>N=947 (37,9%)</i>	<i>Žene</i> <i>N=1553 (62,1%)</i>	<i>p-vrijednost</i>
<i>GHQ</i>	25,0 (20-31)	27,5 (22-34)	<0,001
<i>EPQ</i>			
<i>Ekstravertiranost</i>	10 (7-11)	9 (7-11)	0,045
<i>Neuroticizam</i>	3 (1-6)	5 (2-8)	<0,001
<i>Psihotičnost</i>	3 (2-4)	2 (2-3)	<0,001
<i>Skлонost laganju</i>	8 (5-10)	8 (6-10)	<0,001
<i>PCS</i>	18 (10-26)	19 (12-28)	0,005
<i>PCS-R</i>	7 (4-10)	8 (4-11)	0,005
<i>PCS-M</i>	4 (2-6)	4 (2-6)	0,042
<i>PCS-H</i>	7 (3-11)	8 (4-12)	0,010
<i>Optimizam</i>	7 (5-8)	7 (5-8)	0,002

Bilješke: svi rezultati su izraženi medijanima i 25' – 75' percentilama

Kratice: GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenkov upitnik o osobnosti; PCS, Upitnik o katastrofiranju boli; PCS- R, skala o promišljanju o boli (engl. *ruminat*ion, R); PCS-M, skala o preuveličavanju boli (engl. *magnification*, M); PCS-H, skala nemoći upravljanja bolnim stanjem (engl. *helplessness*, H)

Mjere boli su otkrile još spolnih razlika obzirom da su muškarci imali statistički značajno veće srednje vrijednosti za sve tri kategorije mjera boli i to za obje ruke (svi  $p < 0,001$ ). Tako je prag osjeta boli na desnoj ruci u muškaraca bio 44,67 u odnosu na 35,64 N/cm<sup>2</sup> u žena, dok je prag tolerancije na bol na desnoj ruci u muškaraca na desnoj ruci bio 86,95, a u žena 72,14 N/cm<sup>2</sup>.

Podaci iz Tablice 4.3 pokazuju da žene imaju niži prag osjeta boli, prag tolerancije na bol i interval boli u usporedbi s muškarcima, što je potvrđeno mjerenjima na obje ruke (svi  $p < 0,001$ ).

**Tablica 4.3** Mjerenja eksperimentalno uzrokovane boli na uzorku ispitanika Visa, Korčule i Splita

	<i>Muškarci</i> <i>N=947 (37,9%)</i>	<i>Žene</i> <i>N=1553 (62,1%)</i>	<i>p-vrijednost</i>
<i>Prag osjeta boli</i>			
<i>desna ruka</i>	44,67 ± 16,85	35,64 ± 13,26	<0,001
<i>lijeva ruka</i>	43,95 ± 16,65	34,45 ± 12,47	<0,001
<i>Prag tolerancije na bol</i>			
<i>desna ruka</i>	86,95 ± 19,73	72,14 ± 21,77	<0,001
<i>lijeva ruka</i>	84,96 ± 21,06	69,58 ± 23,13	<0,001
<i>Interval tolerancije boli</i>			
<i>desna ruka</i>	43,22 ± 19,65	37,15 ± 21,09	<0,001
<i>lijeva ruka</i>	42,28 ± 21,01	35,90 ± 22,64	<0,001

Bilješke: svi rezultati su izraženi srednjim vrijednostima i standardnom devijacijom; mjere boli su izražene u jedinicama N/cm<sup>2</sup>

## 4.1.2 Karakteristike ispitanika s obzirom na dob

Ispitanici su obzirom na dob podijeljeni u tri dobne skupine: mlađa, srednja i starija skupina, što je prikazano u Tablici 4.4.

Mlađa dobna skupina je uključivala osobe u rasponu dobi od 18 do 34 godine te je činila 338 ispitanika i 13,5% uzorka. Srednja dobna skupina je uključivala ispitanike u dobi od 35 do 64 godina i to njih 1.439 (57,6%), a starija dobna skupina je uključila ispitanike od 65 i više godina, s 723 ispitanika (28,9%).

Zabilježena je razlika u sastavu prema spolu samo između skupine srednje dobi i starije životne dobi, pri čemu je u srednjoj dobi bilo 64,07% žena, a u starijoj dobi je u uzorku bilo 58,64% žena (post-hoc  $p=0,014$ ).

Razlike obzirom na dobne skupine uočavaju se prema mjestu stanovanja ( $p<0,001$ ). Tako je najmanji udio ispitanika mlađe životne dobi bio s otoka Visa (1,47%), dok većina ispitanika u sve tri skupine većinom dolazi s Korčule obzirom da je to najbrojnija skupina ispitanika (65,8%).

Postoje i određene socioekonomske razlike među dobnim skupinama. Tako je uočljivo da je broj godina školovanja viši u mlađoj skupini nego u ostale dvije, kao i što je viši u srednjoj u odnosu prema starijoj dobnoj skupini ( $p<0,001$ ). S druge strane, imovinski status je bio najviši u srednjoj dobnoj skupini u donosu na ostale dvije ( $p<0,001$ ).

Prisutnost bilo koje od kroničnih bolesti je bila najviša u starijoj dobnoj skupini, pri čemu je u tih ispitanika zabilježeno kako 66,9% ispitanika ima barem jednu kroničnu bolest, za razliku od 6,1% u najmlađoj dobnoj skupini ( $p<0,001$ ). U najstarijoj dobnoj skupini zabilježena je i najviša prosječna vrijednost omjera struka i bokova ( $p<0,001$ ).

Ponašajni pokazatelji ukazuju na velike razlike među dobnim skupinama i prema navikama pušenja ( $p<0,001$ ), pa je tako u mlađoj skupini zabilježen najveći postotak pušača (44,67%), a u starijoj nepušača (61,81%).

Razlike u tjelesnoj aktivnosti među skupinama se pojavljuju samo pri usporedbi srednje i starije dobne skupine ( $p<0,001$ ).

Konsumacija alkohola mjerena u jedinicama alkohola na dan je bila niža u mlađoj dobnoj skupini u odnosu na ostale dvije dobne skupine ( $p=0,011$ ) (Tablica 4.4).

**Tablica 4.4** Demografska obilježja uzorka ispitanika obzirom na tri dobne skupine: 18-34 godine, 35-64 godine i 65 i više

		<b>18-34 godine (A)</b> <i>N=338 (13,5)</i>	<b>35-64 godine (B)</b> <i>N=1 439 (57,6)</i>	<b>65 i više (C)</b> <i>N=723 (28,9)</i>	<b>p-vrijednost</b> <i>(post-hoc p-vrijednost)</i>
<i>Spol<sup>b</sup></i>					
	<i>Muškarci</i>	131 (40,82)	517 (35,92)	299 (41,35)	0,046 (0,331 <sup>AB</sup> ; 0,422 <sup>AC</sup> ; 0,014 <sup>BC</sup> )
	<i>Žene</i>	207 (61,24)	922 (64,07)	424 (58,64)	
<i>Mjesto stanovanja<sup>b</sup></i>					
	<i>Vis</i>	5 (1,47)	195 (13,55)	164 (22,68)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
	<i>Korčula</i>	288 (85,20)	945 (65,67)	413 (57,12)	
	<i>Split</i>	45 (13,31)	299 (20,77)	146 (20,19)	
<i>Godine školovanja<sup>a</sup></i>		12 (11-14)	12 (11-13)	11 (7-12)	<0,001 (0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>Imovinski status<sup>a</sup></i>		10 (9-12)	11 (9-12)	9,5 (8-12)	<0,001 (0,002 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>Prisutnost kroničnih bolesti<sup>b</sup></i>		20 (6,10)	505 (35,91)	475 (66,90)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>Omjer opsega struka i kukova<sup>a</sup></i>		0,84 (0,80-0,89)	0,90 (0,85-0,95)	0,95 (0,91-0,99)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>Pušenje<sup>b</sup></i>					
	<i>nepušači</i>	157 (46,44)	592 (41,34)	442 (61,81)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
	<i>bivši pušači</i>	30 (8,87)	359 (25,07)	188 (26,29)	
	<i>pušači</i>	151 (44,67)	481 (33,59)	85 (11,88)	
<i>Tjelesna aktivnost<sup>b</sup></i>					
	<i>lagana</i>	83 (24,70)	290 (20,40)	204 (28,77)	<0,001 (0,114 <sup>AB</sup> ; 0,103 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
	<i>umjerena</i>	227 (67,55)	984 (69,24)	432 (60,93)	
	<i>teška</i>	26 (7,73)	147 (10,34)	73 (10,29)	
<i>Konsumacija alkohola<sup>a</sup></i>		4,94 (0-13,80)	6,75 (0-20,25)	6,75 (0-20,25)	0,011 (0,028 <sup>AB</sup> ; 0,002 <sup>AC</sup> ; 0,172 <sup>BC</sup> )

Bilješke: A, dobna skupina od 18 do 34 godine; B, dobna skupina od 35 do 64 godine; C dobna skupina od 65 i više godina;

<sup>a</sup> rezultati su izraženi N(%); <sup>b</sup> rezultati su izraženi medijanima i 25'-75' percentilama;

Kratice: <sup>AB</sup> označava post-hoc test između A i B dobne skupine; <sup>AC</sup> označava post-hoc test između A i C dobne skupine; <sup>BC</sup> označava post-hoc test između B i C dobne skupine



U tablici 4.5 prikazana su psihološka obilježja ispitanika s obzirom na tri dobne skupine.

Procjena mentalnog distresa na temelju Općeg upitnika o zdravlju izdvaja mlađu skupinu kao onu nižeg mentalnog distresa ( $p < 0,001$ ). Ista skupina je putem Eysenckovog upitnika o osobnosti pokazala višu ekstrovertiranost od ostale dvije dobne skupine ( $p < 0,001$ ), dok je neuroticizam bio niži u mlađoj i srednjoj skupini, u odnosu na stariju skupinu ( $p < 0,001$ ). Psihotičnost se nije razlikovala među skupinama, dok sklonost laganju jest; bila je najniža u mlađoj dobnoj skupini, a najviša u starijoj dobnoj skupini ( $p < 0,001$ ).

Ukupni rezultat Upitnika o katastrofiranju boli pokazuje da starije dobne skupine teže doživljavaju bol od mlađih, a istovjetan trend pokazuju i rezultati skale o preuveličavanju boli, kao i rezultati skale nemoći upravljanja bolnim stanjem. S druge strane, rezultati skale o promišljanju o boli se nisu razlikovali među dobnim skupinama.

Dispozicijski optimizam je bio najviši u mlađoj dobnoj skupini, a najniži u starijoj dobnoj skupini (Tablica 4.5).

U Tablici 4.6 su prikazani rezultati mjera eksperimentalno uzrokovane boli izraženi u jedinicama  $N/m^2$ , pri čemu su ispitanici podijeljeni na dobne skupine. Rezultati su izraženi srednjim vrijednostima i standardnom devijacijom.

Prag osjeta boli bio je niži u mlađoj dobnoj skupini u odnosu na ostale dvije starije dobne skupine ( $p < 0,001$ ), među kojima nije zabilježena statistički značajna razlika (*post-hoc*  $p = 0,928$ ) (Tablica 4.6). Mjerenja na obje ruke su pokazala istovjetne rezultate.

Mjere praga tolerancije na bol na obje ruke pokazuju da je najviši prag tolerancije bio u mlađoj dobnoj skupini ( $83,19 \pm 20,88$  na desnoj ruci i  $82,08 \pm 22,88$  na lijevoj ruci), a najniži u starijoj dobnoj skupini ( $71,89 \pm 21,98$  na desnoj ruci i  $69,73 \pm 23,11$  na lijevoj ruci) ( $p < 0,001$ ).

Također, mjere intervala tolerancije boli ukazuju na isti trend, pri čemu je zabilježen najviši interval u mlađe skupine ispitanika ( $48,52 \pm 18,83$  na desnoj ruci i  $47,85 \pm 20,99$  na lijevoj ruci), a najniži u starije skupine ispitanika ( $33,10 \pm 20,28$  na desnoj ruci i  $32,37 \pm 21,07$  na lijevoj ruci;  $p < 0,001$ ) (Tablica 4.6).

**Tablica 4.5** Psihološka obilježja ispitanika s obzirom na tri dobne skupine: 18-34 godine, 35-64 godine i 65 i više

	<i>18-34 godine (A)</i> <i>N=338 (13,52)</i>	<i>35-64 godine (B)</i> <i>N=1439 (57,56)</i>	<i>65 i više (C)</i> <i>N=723 (28,92)</i>	<i>p-vrijednost</i> <i>(post-hoc p-vrijednost)</i>
<i>GHQ<sup>a</sup></i>	23 (18-30)	27 (21-33)	28 (23-33)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; 0,132 <sup>BC</sup> )
<i>EPQ<sup>a</sup></i>				
<i>ekstrovertiranost</i>	10 (8-11)	9 (7-11)	9 (7-10)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>neuroticizam</i>	4 (1-6,25)	4 (2-7)	5 (2-7)	<0,001 (0,075 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; 0,002 <sup>BC</sup> )
<i>psihotičnost</i>	2 (1-3)	3 (2-3)	2 (2-3)	0,127 (0,288 <sup>AB</sup> ; 0,749 <sup>AC</sup> ; 0,051 <sup>BC</sup> )
<i>sklonost laganju</i>	6 (4-8)	8 (6-10)	10 (8-11)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>PCS<sup>a</sup></i>	16 (10-24)	18 (11-26)	21 (11-30)	<0,001 (0,013 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; 0,004 <sup>BC</sup> )
<i>PCS-R</i>	7 (4-10)	7 (4-10)	8 (4-11)	0,288 (0,862 <sup>AB</sup> ; 0,222 <sup>AC</sup> ; 0,140 <sup>BC</sup> )
<i>PCS-M</i>	3 (2-6)	4 (2-6)	5 (2-7)	<0,001 (0,088 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>PCS-H</i>	6 (3-10)	8 (4-12)	9 (4-13)	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; 0,061 <sup>BC</sup> )
<i>Optimizam<sup>a</sup></i>	7 (5-8)	7 (5-8)	6 (5-8)	<0,001 (0,019 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )

Bilješke: A, dobna skupina od 18 do 34 godine; B, dobna skupina od 35 do 64 godine; C, dobna skupina od 65 i više godina; <sup>a</sup> rezultati su izraženi medijanama i 25'-75' percentilama

Kratice: GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenckov upitnik o osobnosti; PCS, , Upitnik o doživljaju boli; PCS-R, skala o promišljanju o boli (engl. *ruminat*ion, R); PCS-M, skala o preuveličavanju boli (engl. *magnification*, M); PCS-H, skala nemoći da se upravlja bolnim stanjem (engl. *helplessness*, H); <sup>AB</sup> označava post-hoc test između A i B dobne skupine; <sup>AC</sup> označava post-hoc test između A i C dobne skupine; <sup>BC</sup> označava post-hoc test između B i C dobne skupine

**Tablica 4.6** Mjere eksperimentalno uzrokovane boli na uzorku ispitanika Visa, Korčule i Splita klasificirani u tri dobne skupine

	<b>18-34 godine (A)</b> <b>N=338 (13,52)</b>	<b>35-64 godine (B)</b> <b>N=1439 (57,56)</b>	<b>65 i više (C)</b> <b>N=723 (28,92)</b>	<b>p-vrijednost</b> <b>(post-hoc p-vrijednost)</b>
<i>Prag osjeta boli<sup>a</sup></i>				
<i>desna ruka</i>	35,02 ± 13,06	39,77 ± 16,13	39,51 ± 14,47	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; 0,928 <sup>BC</sup> )
<i>lijeva ruka</i>	34,50 ± 13,02	38,64 ± 15,75	38,46 ± 13,71	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; 0,966 <sup>BC</sup> )
<i>Prag tolerancije na bol<sup>a</sup></i>				
<i>desna ruka</i>	83,19 ± 20,88	79,26 ± 22,07	71,89 ± 21,98	<0,001 (0,010 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>lijeva ruka</i>	82,08 ± 22,88	76,39 ± 23,40	69,73 ± 23,11	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>Interval tolerancije boli<sup>a</sup></i>				
<i>desna ruka</i>	48,52 ± 18,83	40,30 ± 20,49	33,10 ± 20,28	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )
<i>lijeva ruka</i>	47,85 ± 20,99	38,73 ± 22,23	32,37 ± 21,07	<0,001 (<0,001 <sup>AB</sup> ; <0,001 <sup>AC</sup> ; <0,001 <sup>BC</sup> )

Bilješke: A, dobna skupina od 18 do 34 godine; B, dobna skupina od 35 do 64 godine; C dobna skupina od 65 i više godina; <sup>a</sup> rezultati su izraženi srednjim vrijednostima i standardnom devijacijom; mjere boli su izražene u jedinicama N/cm<sup>2</sup>

Kratice: <sup>AB</sup> označava post-hoc test između A i B dobne skupine; <sup>AC</sup> označava post-hoc test između A i C dobne skupine; <sup>BC</sup> označava post-hoc test između B i C dobne skupine

### 4.1.3 Karakteristike ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja

Ispitanici u ovom uzorku su uključeni u istraživanje na tri lokacije, s otoka Visa, otoka Korčule i grada Splita. Pri tome, 364 ispitanika (14,5%) dolazi s Visa, 1 646 (65,8%) dolazi s Korčule, a 490 (19,6%) iz grada Splita (Tablica 4.7).

S obzirom na mjesto stanovanja, nije zabilježena razlika u sastavu prema spolu ( $p=0,851$ ).

S druge strane, zabilježena je statistički značajna razlika među skupinama s obzirom na dob, tako da su najstariji ispitanici bili oni s Visa, s medijanom dobi od 63 godine (IKR 54,0 – 73,0), dok su najmlađi bili ispitanici s Korčule (54 godine; IKR 39,7- 65,0) ( $p<0,001$ ).

Zabilježene su i određene razlike u socioekonomskom statusu s obzirom na mjesto stanovanja. Tako je najniži broj godina školovanja imala skupina ispitanika s otoka Visa, a najviši broj godina školovanja je imala skupina ispitanika iz Splita ( $p<0,001$ ). Imovinski status je ukazao na bolji položaj ispitanika iz Splita, s medijanom od 12 (IKR 10-13) ( $p<0,001$ ).

Zdravstveni pokazatelji ukazuju da je prisutnost neke od kroničnih bolesti bila najviša na Visu (47%), u odnosu na druge dvije skupine među kojima nije bilo statistički značajne razlike. To prati i omjer opsega struka i bokova, koji je bio najviši na Visu, a najniži u ispitanika iz Splita ( $p<0,001$ ).

Zabilježena je statistički značajna razlika prema mjestu stanovanja s obzirom na naviku pušenja, pa je najveći postotak pušača bio na Visu (32,1%), u odnosu na najniži u Splitu (21,6%) ( $p<0,001$ ). Tjelesna aktivnost se razlikovala s obzirom na mjesto stanovanja, pa je postotak ispitanika koji su prijavili težu razinu tjelesne aktivnosti iznosio 18,1% na Visu, a najniži je bio u Splitu, njih 2,2% ( $p<0,001$ ). S druge strane, nije zabilježena statistički značajna razlika između ove tri skupine u konzumaciji alkohola (Tablica 4.7).

**Tablica 4.7** Demografska obilježja ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja

	<i>Vis</i> N=364 (14,6%)	<i>Korčula</i> N=1 646 (65,8%)	<i>Split</i> N=490 (19,6%)	<i>p-vrijednost</i> ( <i>post-hoc p-vrijednost</i> )
<i>Spol</i> <sup>a</sup>				0,851 (0,656 <sup>VK</sup> ; 0,961 <sup>VS</sup> ; 0,663 <sup>KS</sup> )
<i>žene</i>	223 (61,3)	1029 (62,5)	301 (61,4)	
<i>muškarci</i>	141 (38,7)	617 (37,5)	189 (38,6)	
<i>Dob (godine)</i> <sup>b</sup>	63 (54 - 73)	54 (39,7 - 65)	58 (48 - 66)	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>Godine školovanja</i> <sup>b</sup>	11 (8 - 12)	12 (10 - 12)	12 (12 - 16)	<0,001 (0,002 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>Imovinski status</i> <sup>b</sup>	10 (8 - 12)	10 (8 - 12)	12 (10 - 13)	<0,001 (0,021 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>Prisutnost kroničnih bolesti</i> <sup>a</sup>	171 (47)	652 (39,6)	177 (36,1)	0,005 (0,024 <sup>VK</sup> ; 0,001 <sup>VS</sup> ; 0,066 <sup>KS</sup> )
<i>Omjer opsega struka i kukova</i> <sup>b</sup>	0,93 (0,88 – 0,97)	0,91 (0,85 – 0,96)	0,89 (0,84 – 0,94)	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>Pušenje</i> <sup>a</sup>				<0,001 (0,013 <sup>VK</sup> ; 0,003 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>nepušači</i>	152 (41,8)	807 (49)	232 (47,3)	
<i>bivši pušači</i>	95 (26,1)	332 (20,2)	150 (30,6)	
<i>pušači</i>	117 (32,1)	494 (30)	106 (21,6)	
<i>Tjelesna aktivnost</i> <sup>a</sup>				<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>lagana</i>	92 (25,3)	308 (18,7)	177 (36,1)	
<i>umjerena</i>	204 (56)	1138 (69,1)	301 (61,4)	
<i>teška</i>	66 (18,1)	169 (10,3)	11 (2,2)	
<i>Konsumacija alkohola</i> <sup>b</sup>	4.73 (0 – 20,25)	6.75 (0 – 20,25)	6,75 (0 – 17,38)	0,521 (0,265 <sup>VK</sup> ; 0,346 <sup>VS</sup> ; 0,952 <sup>KS</sup> )

Bilješke: <sup>a</sup> rezultati su izraženi N(%); <sup>b</sup> rezultati su izraženi medijanima i 25'-75' percentilama

Kratice: <sup>VK</sup> označava post-hoc test između Visa i Korčule; <sup>VS</sup> označava post-hoc test između Visa i Splita; <sup>KS</sup> označava post-hoc test između Korčule i Splita

U Tablici 4.8 prikazana su psihološka obilježja ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja. Tako je mentalni distress procijenjen pomoću Općeg upitnika o zdravlju upućivao da je on bio najviši među ispitanicima s otoka Korčule, dok je na otoku Visu i Splitu bio nešto niži i između te dvije podskupine nije bilo statistički značajne razlike (post-hoc  $p=0,701$ ).

U istoj tablici se nalaze i vrijednosti četiri podskale Eysenkovog upitnika o osobnosti: ekstrovertiranost, neuroticizam, psihoticizam i sklonost laganju s obzirom na tri mjesta stanovanja. Tako je ekstrovertiranost bila najniža na Visu, a neuroticizam i psihoticizam najviši na Visu. Sklonost laganju je također bila viša u obje otočne populacije u odnosu na ispitanike iz Splita (Tablica 4.8).

Upitnik o katastrofiranju boli je proveden samo na uzorku stanovnika Korčule i Splita. Ukupni rezultat ovog testa, kao i njegove tri podskale (promišljanje i preuveličavanje boli te nemoć upravljanja bolnim stanjem) su bili viši na Korčuli nego u Splitu ( $p<0,001$ ).

Optimizam za vlastitu budućnost je bilo najniži u ispitanika s otoka Visa, a najviši među ispitanicima iz Splita ( $p<0,001$ ).

U Tablici 4.9 su prikazane srednje vrijednosti pokazatelja doživljavanja eksperimentalno uzrokovane boli pritiskom te se rezultati razlikuju s obzirom na mjesto stanovanja.

Tako je srednja vrijednost praga boli bila najviša na Visu ( $45,8 \pm 15,0$  za desnu ruku i  $44,4 \pm 14,3$  za lijevu ruku), a najniža u Splitu ( $35,8 \pm 15,7$  za desnu ruku i  $34,6 \pm 16,0$  za lijevu ruku;  $p<0,001$  i za desnu i lijevu ruku).

Srednja vrijednost praga tolerancije boli na desnoj i lijevoj ruci je također bila najniža na Visu, a najviša na Korčuli ( $p<0,001$ ). Isti rezultat je dobiven i za interval tolerancije boli na obje ruke.

**Tablica 4.8** Psihološka obilježja ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja

	<i>Vis</i> <i>N=364 (14,6%)</i>	<i>Korčula</i> <i>N=1 646 (65,8%)</i>	<i>Split</i> <i>N=490 (19,6%)</i>	<i>p-vrijednost</i> <i>(post-hoc p-vrijednost)</i>
<i>GHQ<sup>a</sup></i>	25 (20 – 33)	27 (21 – 33)	26 (21 – 32)	0,004 (0,007 <sup>VK</sup> ; 0,701 <sup>VS</sup> ; 0,013 <sup>KS</sup> )
<i>EPQ<sup>a</sup></i>				
<i>Ekstrovertiranost</i>	9 (7 - 10)	10 (7 - 11)	9 (7 - 11)	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; 0,052 <sup>VS</sup> ; 0,068 <sup>KS</sup> )
<i>Neuroticizam</i>	5 (2 - 8)	4 (2 - 7)	4 (2 - 7)	0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; 0,001 <sup>VK</sup> ; 0,958 <sup>KS</sup> )
<i>Psihoticizam</i>	3 (2 - 4)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; 0,174 <sup>KS</sup> )
<i>Skлонost laganju</i>	9 (7 - 11)	9 (6 - 10)	7 (5 - 9)	<0,001 (0,077 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>PCS<sup>a</sup></i>	/	20 (12 - 28)	15 (6 - 23)	<0,001
<i>PCS-R</i>	/	8 (4 - 11)	6 (2 - 9)	<0,001
<i>PCS-M</i>	/	4 (2 - 6)	3 (1 - 5)	<0,001
<i>PCS-H</i>	/	8 (4 - 12)	6 (2 - 10)	<0,001
<i>Optimizam<sup>a</sup></i>	6 (5 - 8)	7 (5 - 8)	7 (5 - 8)	<0,001 (0,006 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )

Bilješke: <sup>a</sup> rezultati su izraženi medijanima i 25' – 75' percentilama; PCS podaci su dostupni samo za Korčulu i Split

Kratice: GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenkov upitnik o osobnosti; PCS, Upitnik o doživljaju boli; PCS-R, skala o promišljanju o boli (engl. *ruminaton*, R); PCS-M, skala o preuveličavanju boli (engl. *magnification*, M); PCS-H, skala nemoći da se upravlja bolnim stanjem (engl. *helplessness*, H); <sup>VK</sup> označava post-hoc test između Visa i Korčule; <sup>VS</sup> označava post-hoc test između Visa i Splita; <sup>KS</sup> označava post-hoc test između Korčule i Splita

**Tablica 4.9** Mjere eksperimentalno uzrokovane boli s obzirom na mjesto stanovanja ispitanika

	<i>Vis</i> <i>N=364 (14,6%)</i>	<i>Korčula</i> <i>N=1 646 (65,8%)</i>	<i>Split</i> <i>N=490 (19,6%)</i>	<i>p-vrijednost</i> <i>(post-hoc p-vrijednosti)</i>
<i>Prag osjeta boli<sup>a</sup></i>				
desna ruka	45,8 ± 15,0	38,5 ± 14,8	35,8 ± 15,7	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; 0,002 <sup>KS</sup> )
lijeva ruka	44,4 ± 14,3	37,7 ± 14,3	34,6 ± 16,0	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>Prag tolerancije na bol<sup>a</sup></i>				
desna ruka	66,9 ± 20,1	80,7 ± 21,8	74,7 ± 22,3	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
lijeva ruka	63,1 ± 18,8	78,9 ± 23,3	71,5 ± 24,1	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )
<i>Interval tolerancije boli<sup>a</sup></i>				
desna ruka	20,5 ± 12,7	42,9 ± 22,2	39,4 ± 22,2	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; 0,002 <sup>KS</sup> )
lijeva ruka	18,0 ± 12,2	42,1 ± 21,1	37,6 ± 24,0	<0,001 (<0,001 <sup>VK</sup> ; <0,001 <sup>VS</sup> ; <0,001 <sup>KS</sup> )

Bilješke: <sup>a</sup> rezultati su izraženi srednjim vrijednostima i standardnom devijacijom; mjere boli su izražene u jedinicama N/cm<sup>2</sup>

Kratice: <sup>VK</sup> označava post-hoc test između Visa i Korčule; <sup>VS</sup> označava post-hoc test između Visa i Splita; <sup>KS</sup> označava post-hoc test između Korčule i Splita



## 4.2 Heritabilnost akutne boli

Kako bi odredili objašnjavaju li ukupni nasljedni čimbenici veći udio varijance akutne eksperimentalne boli od okolišnih čimbenika analizirali smo heritabilnost mjera doživljaja boli u populacijama otoka Visa i Korčule. Heritabilnost je izračunata samo za ispitanike koji dolaze iz izoliranih populacija, pri čemu su isključeni ispitanici grada Splita jer za njih nije identificiran primjeren broj rodbinskih veza.

U analizi heritabilnosti praga osjeta boli i praga tolerancije boli koristili smo podatke za 349 ispitanika s otoka Visa. Matrica njihovih rodbinskih veza je izrađena na temelju dvije skupine podataka, a to su bili podaci o rodbinskim vezama koje su identificirali sami ispitanici i podaci iz Hrvatskog državnog arhiva (digitalizirani zapisi crkvenih knjiga s informacijama o rođenjima i smrtima na otoku Visu).

Najviše ispitanika s Visa, njih 25,33% je bilo u rodbinskom odnosu roditelj – dijete (N=205), zatim je 15,2% ispitanika bilo u odnosu brat/sestra – brat/sestra (N=123), 14,95% je bilo u odnosu bratić/sestrična – bratić/sestrična uz generacijski pomak (N=121), dok je 13,47% ispitanika bilo u odnosu stric/ujak – nećak/nećakinja (N=109) (Tablica 4.10).

**Tablica 4.10** Rodbinske veze među ispitanicima s otoka Visa

<i>Rodbinske veze</i>	<i>Broj rodbinskih veza (N)</i>	<i>%</i>
<i>roditelj-dijete</i>	205	25,33
<i>brat/sestra – brat/sestra</i>	123	15,2
<i>baka/djed – unuk/unuka</i>	35	4,32
<i>stric/ujak – nećak/nećakinja</i>	109	13,47
<i>polusestra/polubrat – polusestra/polubrat</i>	8	0,98
<i>polustric/poluujak – nećak/nećakinja</i>	8	0,98
<i>bratić/sestrična – bratić/sestrična</i>	105	12,98
<i>bratić/sestrična – bratić/sestrična (uz generacijski pomak)</i>	121	14,95
<i>polubratić/polusestrična – polubratić/polusestrična</i>	11	1,36
<i>bratić/sestrična – bratić/sestrična (uz dva generacijska pomaka)</i>	12	1,48
<i>Ostalo</i>	72	8,89
<i>Ukupno rodbinskih veza</i>	809	/

U analizi heritabilnosti praga osjeta boli i praga tolerancije boli koristili smo podatke za 1646 ispitanika s otoka Korčule.

Najviše ispitanika s Korčule je bilo u rodbinskom odnosu roditelj – dijete (N=772, 29,09%), zatim bratić/sestrična – bratić/sestrična (N=615, 23,18%), stric/ujak – nećak/nećakinja (N=607, 22,87%), 12,73% ispitanika je bilo u odnosu brat/sestra – brat/sestra (N=480), dok je ispitanika u ostalim odnosima bilo manje od 10% (Tablica 4.11).

**Tablica 4.11** Rodbinske veze među ispitanicima s otoka Korčule

<i>Rodbinske veze</i>	<i>Broj rodbinskih veza (N)</i>	<i>%</i>
<i>roditelj-dijete</i>	772	29,09
<i>brat/sestra – brat/sestra</i>	480	12,73
<i>baka/djed – unuk/unuka</i>	124	4,67
<i>stric/ujak – nećak/nećakinja</i>	607	22,87
<i>polusestra/polubrat – polusestra/polubrat</i>	55	2,07
<i>bratić/sestrična – bratić/sestrična</i>	615	23,18
<i>Ukupno rodbinskih veza</i>	2653	/

Heritabilnost praga osjeta boli i praga tolerancije boli je izračunata odvojeno za lijevu i desnu ruku pomoću miješanih modela, uz uključenje varijabli spol i dob. Rezultati pokazuju umjerenu razinu heritabilnosti praga osjeta boli od 50,8% za desnu ruku (SE=0,205, p=0,007) i 36,2% (SE=0,2, p=0,032) za lijevu ruku (Tablica 4.11). Heritabilnost praga tolerancije boli je iznosila 54,2% za desnu ruku (SE=0,289, p=0,037), dok za lijevu ruku rezultat nije bio statistički značajan.

Rezultati praga osjeta boli mjereni na desnoj ruci ukazuju na da nasljedni čimbenici objašnjavaju gotovo jednak udio varijance kao i okolišni (50,8%), dok tolerancija na bol mjerena na desnoj ruci pokazuje nešto viši udio (54,2%). S druge strane, udio varijance koji objašnjavaju nasljedni čimbenici kod praga osjeta boli i tolerancije na bol na lijevoj ruci je znatno niži (Tablica 4.11).

**Tablica 4.12** Heritabilnost praga osjeta boli i praga tolerancije boli na uzorku ispitanika s Visa, izračunata pomoću mješovitog modela analize, pri čemu su uključeni i spol i dob kao prediktorske varijable (*mixed-model analysis; Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines - SOLAR*)

		<b>Heritabilnost (SE; p vrijednost)</b>	<b>Spol (p vrijednost)</b>	<b>Dob (p vrijednost)</b>
<i>Prag osjeta boli</i>	Desna ruka	0,508 (0,205; 0,007)	2,9e-21	0,306
	Lijeva ruka	0,362 (0,2; 0,032)	2,73e-22	0,147
<i>Prag tolerancije boli</i>	Desna ruka	0,542 (0,289; 0,037)	1,12e-20	3,06e-06
	Lijeva ruka	0,307 (0,308; 0,158)	1,69e-20	1,32e-06

Heritabilnost ispitanika s Korčule je izračunata korištenjem funkcije GenABEL te se dobiveni rezultati nalazi u Tablici 4.12.

Iz Tablice 4.12 je uočljivo da je u skupini ispitanika s Korčule heritabilnost bila statistički značajna za svih šest mjerenih svojstva koja opisuju percepciju mehaničke boli; prag osjeta boli, toleranciju na bol i interval boli, i to za obje ruke. Heritabilnost se za navedena svojstva kretala od 45,4% ( $p < 0,001$ ) za interval boli na desnoj ruci do 53,8% ( $p < 0,001$ ) za heritabilnost praga tolerancije boli na lijevoj ruci. Broj ispitanika za određena svojstva se razlikovao s obzirom na dostupne podatke o rodbinskim vezama te provedenim mjerenjima boli, a detalji su prikazani u Tablici 4.12.

Iz Tablice 4.12 je uočljivo da se udio varijance koji je objašnjen nasljednim čimbenicima razlikuje obzirom na svojstvo i ruku na kojoj je mjereno, ali je otprilike jednak udjelu varijance objašnjenom okolišnim čimbenicima. Tako je prag osjeta boli mjeran na desnoj ruci i prag tolerancije na bol mjeran na obje ruke bio nešto viši od 50%, dok je prag osjeta boli na lijevoj ruci i interval boli za obje ruke nešto niži od 50% (svi  $p < 0,001$ ).

**Tablica 4.13** Heritabilnost praga osjeta boli, tolerancije na bol i intervala boli u ispitanika s otoka Korčule, izračunata pomoću funkcije GenABEL

<i>Svojstvo</i>		<i>Heritabilnost (SE; p)</i>	<i>N</i>
<i>Prag osjeta boli</i>	Desna ruka	0,530 (0,044; <0,001)	1 534
	Lijeve ruka	0,498 (0,045; <0,001)	1 534
<i>Prag tolerancije boli</i>	Desna ruka	0,503 (0,056; <0,001)	1 477
	Lijeve ruka	0,538 (0,052; <0,001)	1 488
<i>Interval boli</i>	Desna ruka	0,454 (0,042; <0,001)	1 476
	Lijeve ruka	0,473 (0,040; <0,001)	1 484

### 4.3 Okolišne i psihološke odrednice akutne boli

Podatke smo analizirali odvojeno prema spolu. Najsnažnija korelacija je bila između pojedinačnih mjera boli na jednoj ruci u odnosu na mjere boli na drugoj ruci. Tako je, na primjer, Spearmanov koeficijent korelacije za toleranciju na bol između desne i lijeve ruke u muškaraca je iznosio 0,84 ( $p < 0,001$ ; Tablica 4.14), dok je korelacijski koeficijent za prag osjeta na bol između desne i lijeve ruke u žena iznosio 0,92 ( $p < 0,001$ ; Tablica 4.15). Interval tolerancije boli na obje ruke je bio negativno koreliran s pragom osjeta na bol, a pozitivno s tolerancijom na bol (za obje ruke i u oba spola).

Prag osjeta boli za obje ruke je bio pozitivno koreliran s omjerom opsega struka i bokova i u muškaraca i u žena, a negativno s godinama školovanja (svi  $p < 0,001$ ), uz iznimku praga boli na lijevoj ruci u muškaraca ( $p = 0,063$ ). Tolerancija na bol nije bila korelirana s omjerom struka i bokova u oba spola, no bila je korelirana s intervalom boli na desnoj ( $p = 0,001$ ) i lijevoj ruci ( $p = 0,006$ ) u muškaraca te na obje ruke u žena ( $p = 0,013$ ).

Dob je bila u pozitivnoj korelaciji s pragom osjeta boli, a negativnoj s pragom tolerancije boli i intervalom osjeta boli u oba spola (uz iznimku praga osjeta na bol na lijevoj ruci u muškaraca) (Tablica 4.14 i Tablica 4.15).

Godine školovanja su bile pozitivno korelirane s imovinskim statusom i optimizmom u oba spola, a negativno s dobi, omjerom opsega struka i bokova i neuroticizmom. Imovinski status je bio negativno koreliran s razinom mentalnog distresa (rezultatima Općeg upitnika o zdravlju) i neuroticizmom, a pozitivno s ekstrovertiranošću. Godine školovanja su bile negativno korelirane s pragom tolerancije boli na desnoj ( $p = 0,015$ ) te lijevoj ruci ( $p = 0,016$ ) dok u žena ova korelacija nije bila statistički značajna. Pronađena je i statistički značajna korelacija između imovinskog statusa i tolerancije na bol, ali samo na desnoj ruci u muškaraca ( $p = 0,015$ ).

Konsumacija alkohola je bila pozitivno korelirana s omjerom struka i bokova ( $p < 0,001$ ) u muškaraca, a u žena ne. Također, pronađena je i pozitivna korelacija između tolerancije boli s konzumacijom alkohola na desnoj i lijevoj ruci u muškaraca, a žena ne. Konzumacija alkohola nije bila korelirana s pragom boli u muškaraca, a u žena je i na desnoj i lijevoj ruci., dok je s intervalom boli uočena korelacija na obje ruke i u muškaraca i žena.

Omjer opsega struka i bokova je bio pozitivno koreliran s mentalnim distresom, neuroticizmom i sklonošću laganju, a negativno s psihoticizmom i optimizmom u muškaraca (Tablica 4.14), dok je u žena kao jedina iznimka povezanosti tih svojstava izostala povezanost

između omjera opsega stuka i bokova i psihoticizma, a zabilježena je negativna korelacija između omjera opsega i ekstrovertiranosti (Tablica 4.15).

Mentalni distres je bio negativno povezan s ekstrovertiranošću, a pozitivno s neuroticizmom ( $p < 0,001$ ). Pronađena je i pozitivna korelacija između mentalnog distresa te tolerancije na bol na desnoj ( $P = 0,048$ ) i lijevoj ruci ( $p = 0,021$ ) u muškaraca, a u žena ne.

Podskala sklonosti laganju je bila pozitivno povezana s pragom osjeta na bol, a negativno s tolerancijom i intervalom boli na obje ruke i za oba spola, uz iznimku za prag osjeta na bol mjeren na desnoj ruci u muškaraca.

Optimizam je bio negativno koreliran s dobi, omjerom opsega struka i opsega trbuha, mentalnim distresom i neuroticizmom, a pozitivno s godinama školovanja, imovinskim statusom i ekstrovertiranošću i u žena i muškaraca.

Dispozicijski optimizam je bio u pozitivnoj korelaciji s intervalom boli desne ruke, kao i pragom tolerancije boli i intervalom boli na lijevoj ruci u muškaraca (Tablica 4.14), dok je u žena zabilježena pozitivna korelacija između optimizma i tolerancije boli, kao i intervala boli na obje ruke (Tablica 4.15). Prag osjeta boli nije bio u statistički značajnoj korelaciji s dispozicijskim optimizmom ni na lijevoj ni desnoj ruci u oba spola (Tablice 4.14 i 4.15).

Prag boli je bio pozitivno koreliran s WHR na obje ruke u oba spola ( $p < 0,001$ ).

**Tablica 4.14** Korelacija između mjera boli i optimizma te drugih važnih odrednica u muškaraca (N=947)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1. Dob	-	<b>-0,13</b>	<b>-0,09</b>	<b>0,47</b>	0,05	<b>0,14</b>	<b>-0,10</b>	<b>-0,13</b>	<b>0,14</b>	<b>0,45</b>	<b>-0,10</b>	<b>0,07</b>	<b>-0,23</b>	<b>-0,27</b>	0,06	<b>-0,21</b>	<b>-0,25</b>
2. Godine školovanja	<0,001	-	<b>0,32</b>	<b>-0,24</b>	<b>-0,08</b>	-0,06	-0,05	-0,04	<b>-0,08</b>	<b>-0,22</b>	<b>0,17</b>	<b>-0,08</b>	<b>-0,08</b>	-0,02	-0,06	<b>-0,08</b>	-0,04
3. Imovinski status	0,007	<0,001	-	-0,01	-0,01	<b>-0,17</b>	0,04	<b>0,09</b>	<b>-0,10</b>	<b>-0,14</b>	<b>0,16</b>	0,03	<b>0,08</b>	0,06	0,02	0,06	0,06
4. WHR	<0,001	<0,001	0,979	-	<b>0,16</b>	<b>0,08</b>	<b>-0,07</b>	0,02	<b>0,12</b>	<b>0,28</b>	<b>-0,13</b>	<b>0,15</b>	-0,02	<b>-0,11</b>	<b>0,14</b>	-0,03	<b>-0,10</b>
5. Konzumacija alkohola	0,133	0,025	0,940	<0,001	-	0,07	0,02	<b>0,07</b>	0,03	0,01	0,04	0,01	<b>0,08</b>	<b>0,10</b>	0,01	<b>0,07</b>	<b>0,09</b>
6. GHQ	<0,001	0,095	<0,001	0,018	0,054	-	-0,05	<b>-0,18</b>	<b>0,44</b>	0,01	<b>-0,26</b>	-0,05	<b>-0,07</b>	-0,03	<b>-0,07</b>	<b>-0,08</b>	-0,04
7. Psihoticizam	0,003	0,110	0,294	0,038	0,597	0,115	-	0,02	0,01	<b>-0,15</b>	0,05	-0,03	-0,01	0,03	-0,06	-0,01	0,03
8. Ekstrovertiranost	<0,001	0,290	0,010	0,483	0,037	<0,001	0,483	-	<b>-0,11</b>	-0,04	<b>0,18</b>	0,01	<b>0,09</b>	0,10	0,01	<b>0,10</b>	<b>0,10</b>
9. Neuroticizam	<0,001	0,013	0,004	<0,001	0,459	<0,001	0,765	0,001	-	<b>-0,10</b>	<b>-0,26</b>	0,04	-0,05	<b>-0,09</b>	0,02	-0,04	-0,07
10. Sklonost laganju	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,926	0,965	<0,001	0,293	0,003	-	-0,06	<b>0,11</b>	-0,07	<b>-0,14</b>	<b>0,10</b>	<b>-0,09</b>	<b>-0,14</b>
11. Optimizam	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	0,259	<0,001	0,144	<0,001	<0,001	0,087	-	-0,03	0,04	<b>0,10</b>	-0,03	<b>0,08</b>	<b>0,10</b>
12. Prag boli (desna)	0,034	0,017	0,410	<0,001	0,823	0,110	0,328	0,794	0,289	0,002	0,312	-	<b>0,38</b>	<b>-0,39</b>	<b>0,91</b>	<b>0,25</b>	<b>-0,34</b>
13. Tolerancija boli (desna)	<0,001	0,015	0,015	0,576	0,020	0,048	0,943	0,007	0,170	0,058	0,296	<0,001	-	<b>0,63</b>	<b>0,38</b>	<b>0,84</b>	<b>0,56</b>
14. Interval boli (desna)	<0,001	0,642	0,075	0,001	0,005	0,372	0,369	0,006	0,012	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	-	<b>-0,32</b>	<b>0,60</b>	<b>0,86</b>
15. Prag boli (lijeva)	0,079	0,063	0,484	<0,001	0,989	0,046	0,081	0,951	0,520	0,003	0,390	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,33</b>	<b>-0,32</b>
16. Tolerancija boli (lijeva)	<0,001	0,016	0,063	0,349	0,036	0,021	0,793	0,003	0,267	0,011	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,73</b>
17. Interval boli (lijeva)	<0,001	0,240	0,065	0,006	0,012	0,298	0,373	0,003	0,058	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

Bilješke: vrijednosti iznad dijagonale su korelacijski koeficijenti, a vrijednosti ispod dijagonale su p vrijednosti; vrijednosti pisane podebljanim fontom su statistički značajne vrijednosti; desna, vrijednost mjerena na desnoj ruci; lijeva, vrijednost mjerena na lijevoj ruci

Kratice: WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenckov upitnik o osobnosti



**Tablica 4.15** Korelacija između mjera boli i optimizma te drugih važnih odrednica u žena (N=1 553)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1. Dob	-	<b>-0,32</b>	<b>-0,16</b>	<b>0,45</b>	<b>0,09</b>	<b>0,16</b>	0,01	<b>-0,19</b>	<b>0,08</b>	<b>0,41</b>	<b>-0,14</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,17</b>	<b>-0,25</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,19</b>	<b>-0,26</b>
2. Godine školovanja	<0,001	-	<b>0,34</b>	<b>-0,36</b>	0,03	<b>-0,06</b>	-0,05	0,03	<b>-0,14</b>	<b>-0,33</b>	<b>0,13</b>	<b>-0,12</b>	0,02	<b>0,09</b>	<b>-0,15</b>	0,02	<b>0,08</b>
3. Imovinski status	<0,001	<0,001	-	<b>-0,15</b>	<b>0,14</b>	<b>-0,13</b>	-0,02	<b>0,10</b>	<b>-0,11</b>	<b>-0,21</b>	<b>0,14</b>	-0,03	-0,01	0,01	-0,05	-0,02	0,01
4. WHR	<0,001	<0,001	<0,001	-	0,02	<b>0,08</b>	0,04	<b>-0,05</b>	<b>0,06</b>	<b>0,27</b>	<b>-0,08</b>	<b>0,14</b>	0,01	<b>-0,07</b>	<b>0,15</b>	-0,01	<b>-0,07</b>
5. Konzumacija alkohola	<0,001	0,226	<0,001	0,514	-	-0,02	0,03	0,05	-0,05	-0,02	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>	-0,05	<b>-0,07</b>	<b>0,06</b>	<b>-0,05</b>	<b>-0,07</b>
6. GHQ	<0,001	0,019	<0,001	0,001	0,408	-	<b>-0,05</b>	<b>-0,19</b>	<b>0,52</b>	-0,01	<b>-0,35</b>	0,04	0,01	-0,02	0,04	-0,01	-0,03
7. Psihoticizam	0,609	0,090	0,391	0,100	0,194	0,044	-	0,04	-0,03	<b>-0,09</b>	<b>0,06</b>	0,04	<b>-0,06</b>	<b>-0,10</b>	0,05	<b>-0,07</b>	<b>-0,10</b>
8. Ekstrovertiranost	<0,001	0,281	<0,001	0,049	0,065	<0,001	0,147	-	<b>-0,18</b>	<b>-0,08</b>	<b>0,23</b>	0,04	<b>0,06</b>	0,03	0,03	<b>0,06</b>	0,05
9. Neuroticizam	0,002	<0,001	<0,001	0,023	0,055	<0,001	0,265	<0,001	-	<b>-0,09</b>	<b>-0,32</b>	-0,01	-0,05	-0,05	-0,01	<b>-0,06</b>	-0,05
10. Sklonost laganju	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,492	0,783	0,001	0,002	<0,001	-	<b>-0,07</b>	<b>0,19</b>	<b>-0,06</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,19</b>	<b>-0,06</b>	<b>-0,17</b>
11. Optimizam	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,028	<0,001	0,035	<0,001	<0,001	0,008	-	0,01	<b>0,07</b>	<b>0,06</b>	0,01	<b>0,08</b>	<b>0,07</b>
12. Prag boli (desna)	<0,001	<0,001	0,308	<0,001	0,033	0,146	0,095	0,148	0,765	<0,001	0,848	-	<b>0,34</b>	<b>-0,19</b>	<b>0,92</b>	<b>0,25</b>	<b>-0,20</b>
13. Tolerancija boli (desna)	<0,001	0,412	0,617	0,847	0,068	0,785	0,041	0,041	0,084	0,020	0,009	<0,001	-	<b>0,83</b>	<b>0,35</b>	<b>0,88</b>	<b>0,72</b>
14. Interval boli (desna)	<0,001	0,001	0,869	0,013	0,014	0,414	<0,001	0,205	0,056	<0,001	0,019	<0,001	<0,001	-	<b>-0,14</b>	<b>0,77</b>	<b>0,88</b>
15. Prag boli (lijeva)	<0,001	<0,001	0,067	<0,001	0,020	0,125	0,059	0,194	0,792	<0,001	0,783	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,30</b>	<b>-0,18</b>
16. Tolerancija boli (lijeva)	<0,001	0,530	0,387	0,923	0,050	0,749	0,012	0,021	0,036	0,015	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,86</b>
17. Interval boli (lijeva)	<0,001	0,002	0,961	0,013	0,009	0,326	<0,001	0,083	0,059	<0,001	0,007	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

Bilješke: vrijednosti iznad dijagonale su korelacijski koeficijenti, a vrijednosti ispod dijagonale su p vrijednosti; vrijednosti pisane podebljanim fontom su statistički značajne vrijednosti; desna, vrijednost mjerena na desnoj ruci; lijeva, vrijednost mjerena na lijevoj ruci

Kratice: WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju

U poduzroku ispitanika za koje su bili dostupni podaci iz Upitnika o katastrofiranju boli (PCS) (N=2.033), provedena je i dodatna analiza korelacije između tih varijabli i svih preostalih varijabli, odvojeno za muškarce (Tablica 4.16) i za žene (Tablica 4.17). Ta dodatna analiza je pokazala određenu povezanost PCS podskala s mjerama boli. Tako je zabilježena negativna povezanost između ukupnog zbroja bodova na PCS upitniku i intervala boli desne ruke u muškaraca, kao i negativna povezanost između skale o preuveličavanju boli i tolerancije na bol desne ruke, te intervala boli desne ruke, kao i negativna korelacija između skale nemoći upravljanja bolnim stanjem i intervala boli desne ruke u muškaraca (Tablica 4.16). U žena je zabilježena samo statistički značajna pozitivna korelacija između skale o preuveličavanju boli i praga osjeta boli i desne i lijeve ruke (Tablica 4.17).

Dispozicijski optimizam je bio negativno koreliran s ukupnim zbrojem bodova na PCS upitniku, kao i sa svim podskalama tog upitnika u muškaraca (Tablica 4.16), kao i u žena (Tablica 4.17).

**Tablica 4.16** Korelacija između mjera boli i optimizma te drugih važnih odrednica uključujući i PCS u muškaraca (N=806)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	-	<b>-0,16</b>	<b>-0,07</b>	<b>0,48</b>	0,03	<b>0,12</b>	<b>-0,10</b>	<b>-0,13</b>	<b>0,11</b>	<b>0,44</b>	<b>0,14</b>	0,07	<b>0,14</b>	<b>0,18</b>	<b>-0,10</b>	<b>0,07</b>	<b>-0,22</b>	<b>-0,28</b>	0,06	<b>-0,21</b>	<b>-0,26</b>
2	<0,001	-	<b>0,30</b>	<b>-0,25</b>	<b>-0,10</b>	-0,04	-0,03	-0,05	-0,05	<b>-0,23</b>	<b>-0,17</b>	<b>-0,11</b>	<b>-0,18</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,14</b>	<b>-0,08</b>	<b>-0,07</b>	0,01	-0,05	<b>-0,08</b>	-0,03
3	0,044	<0,001	-	-0,01	-0,02	<b>-0,18</b>	0,03	<b>0,08</b>	<b>-0,10</b>	<b>-0,11</b>	<b>-0,11</b>	-0,07	<b>-0,13</b>	<b>-0,10</b>	<b>0,16</b>	0,04	<b>0,09</b>	<b>0,07</b>	0,04	0,07	<b>0,07</b>
4	<0,001	<0,001	0,895	-	<b>0,17</b>	0,06	<b>-0,09</b>	0,04	<b>0,11</b>	<b>0,27</b>	<b>0,21</b>	<b>0,16</b>	<b>0,20</b>	<b>0,22</b>	<b>-0,11</b>	<b>0,16</b>	-0,01	<b>-0,13</b>	<b>0,14</b>	0,01	<b>-0,10</b>
5	0,324	0,002	0,483	<0,001	-	<b>0,08</b>	0,03	0,05	0,02	0,01	0,06	0,06	0,05	0,06	0,01	0,02	<b>0,09</b>	<b>0,07</b>	-0,02	0,07	0,06
6	<0,001	0,234	<0,001	0,059	0,022	-	-0,05	<b>-0,20</b>	<b>0,48</b>	-0,01	<b>0,31</b>	<b>0,26</b>	<b>0,27</b>	<b>0,31</b>	<b>-0,26</b>	-0,02	-0,05	-0,01	-0,02	-0,05	-0,03
7	0,003	0,326	0,439	0,009	0,399	0,181	-	-0,01	0,02	<b>-0,17</b>	<b>-0,10</b>	<b>-0,11</b>	<b>-0,09</b>	<b>-0,09</b>	0,01	-0,02	0,02	0,04	-0,04	0,01	0,04
8	<0,001	0,125	0,013	0,236	0,109	<0,001	0,848	-	<b>-0,15</b>	-0,03	0,01	0,02	0,01	-0,01	<b>0,19</b>	0,03	<b>0,12</b>	<b>0,11</b>	0,01	<b>0,13</b>	<b>0,12</b>
9	0,001	0,120	0,004	0,001	0,619	<0,001	0,648	<0,001	-	<b>-0,12</b>	<b>0,30</b>	<b>0,29</b>	<b>0,27</b>	<b>0,27</b>	<b>-0,27</b>	0,04	-0,05	<b>-0,08</b>	0,03	-0,03	-0,05
10	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,712	0,670	<0,001	0,421	<0,001	-	0,07	0,01	0,07	<b>0,09</b>	-0,06	<b>0,08</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,14</b>	<b>0,07</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,14</b>
11	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	0,092	<0,001	0,005	0,894	<0,001	0,078	-	<b>0,91</b>	<b>0,91</b>	<b>0,94</b>	<b>-0,14</b>	<b>0,02</b>	-0,07	-0,08	0,01	-0,02	-0,04
12	0,078	0,002	0,061	<0,001	0,106	<0,001	0,003	0,572	<0,001	0,736	<0,001	-	<b>0,76</b>	<b>0,75</b>	<b>-0,11</b>	-0,02	-0,04	-0,01	-0,03	-0,01	0,01
13	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,145	<0,001	0,020	0,985	<0,001	0,055	<0,001	<0,001	-	<b>0,82</b>	<b>-0,15</b>	0,02	-0,08	<b>-0,10</b>	0,01	-0,04	-0,06
14	<0,001	<0,001	0,005	<0,001	0,119	<0,001	0,016	0,862	<0,001	0,012	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>-0,13</b>	0,04	-0,07	<b>-0,10</b>	0,04	-0,01	-0,05
15	0,003	<0,001	<0,001	0,001	0,944	<0,001	0,685	<0,001	<0,001	0,062	<0,001	0,004	<0,001	<0,001	-	-0,03	0,06	<b>0,10</b>	-0,01	<b>0,07</b>	<b>0,10</b>
16	0,037	0,013	0,277	<0,001	0,524	0,474	0,580	0,324	0,305	0,019	0,660	0,516	0,536	0,255	0,437	-	<b>0,40</b>	<b>-0,40</b>	<b>0,90</b>	<b>0,29</b>	<b>-0,35</b>
17	<0,001	0,046	0,006	0,902	0,010	0,150	0,670	<0,001	0,163	0,060	0,079	0,354	0,029	0,062	0,069	<0,001	-	<b>0,69</b>	<b>0,40</b>	<b>0,85</b>	<b>0,58</b>
18	<0,001	0,883	0,044	<0,001	0,048	0,727	0,293	0,002	0,021	<0,001	0,039	0,753	0,007	0,006	0,003	<0,001	<0,001	-	<b>-0,33</b>	<b>0,63</b>	<b>0,86</b>
19	0,060	0,135	0,227	<0,001	0,638	0,477	0,229	0,694	0,376	0,030	0,733	0,507	0,750	0,274	0,757	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,36</b>	<b>-0,34</b>
20	<0,001	0,015	0,054	0,835	0,057	0,121	0,953	0,000	0,451	0,034	0,606	0,792	0,240	0,797	0,035	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,76</b>
21	<0,001	0,408	0,049	0,003	0,065	0,450	0,276	0,001	0,123	0,000	0,341	0,988	0,118	0,225	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

Bilješke: vrijednosti iznad dijagonale su korelacijski koeficijenti, a vrijednosti ispod dijagonale su p vrijednosti; vrijednosti pisane podebljanim fontom su statistički značajne vrijednosti

1, dob; 2, godine školovanja; 3, imovinski status; 4, omjer opsega struka i bokova; 5, konzumacija alkohola; 6, Opći upitnik o zdravlju; 7, psihoticizam; 8, ekstrovertiranost; 9,neuroticizam; 10, sklonost laganju; 11, Upitnik o doživljaju boli; 12, PCS-R, skala o promišljanju o boli;13, PCS-M, skala o preuveličavanju boli; 14, PCS-H, skala nemoći upravljanja bolnim stanjem; 15, optimizam; 16, prag boli (desna); 17, tolerancija na bol (desna); 18, interval boli (desna); 19, prag boli (lijeva); 20, tolerancija na bol (lijeva); 21, interval boli (lijeva)

**Tablica 4.17** Korelacija između mjera boli i optimizma te drugih važnih odrednica uključujući i PCS u žena (N=1 330)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	-	<b>-0,34</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,43</b>	0,04	<b>0,16</b>	0,02	<b>-0,18</b>	<b>0,07</b>	<b>0,41</b>	<b>0,07</b>	-0,01	<b>0,12</b>	<b>0,09</b>	<b>-0,13</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,17</b>	<b>-0,25</b>	<b>0,10</b>	<b>-0,20</b>	<b>-0,26</b>
2	<0,001	-	<b>0,35</b>	<b>-0,37</b>	0,01	<b>-0,07</b>	-0,05	0,02	<b>-0,14</b>	<b>-0,32</b>	<b>-0,15</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,19</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,14</b>	<b>-0,11</b>	0,04	<b>0,11</b>	<b>-0,12</b>	0,04	<b>0,11</b>
3	<0,001	<0,001	-	<b>-0,15</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,14</b>	-0,04	<b>0,10</b>	<b>-0,12</b>	<b>-0,21</b>	<b>-0,11</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,13</b>	<b>-0,11</b>	<b>0,15</b>	-0,03	-0,01	0,01	-0,04	-0,02	0,01
4	<0,001	<0,001	<0,001	-	0,01	<b>0,09</b>	0,03	-0,03	<b>0,08</b>	<b>0,24</b>	<b>0,12</b>	0,05	<b>0,15</b>	<b>0,12</b>	<b>-0,08</b>	<b>0,13</b>	-0,01	<b>-0,08</b>	<b>0,13</b>	-0,01	<b>-0,07</b>
5	0,118	0,880	<0,001	0,646	-	-0,04	0,03	0,05	-0,05	-0,01	0,01	0,03	0,03	-0,02	0,04	0,05	-0,01	-0,03	0,05	-0,02	-0,04
6	<0,001	0,013	<0,001	<0,001	0,139	-	-0,04	<b>-0,20</b>	<b>0,52</b>	-0,02	<b>0,29</b>	<b>0,21</b>	<b>0,30</b>	<b>0,29</b>	<b>-0,36</b>	0,02	0,01	-0,02	0,03	-0,01	-0,03
7	0,490	0,054	0,141	0,222	0,316	0,122	-	0,03	-0,03	<b>-0,09</b>	-0,03	-0,01	-0,04	-0,04	0,05	0,04	<b>-0,06</b>	<b>-0,10</b>	0,04	<b>-0,07</b>	<b>-0,10</b>
8	<0,001	0,481	<0,001	0,201	0,039	<0,001	0,239	-	<b>-0,18</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,06</b>	<b>0,24</b>	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>	0,03	0,05	<b>0,06</b>	0,04
9	0,005	<0,001	<0,001	0,004	0,038	<0,001	0,292	<0,001	-	<b>-0,10</b>	<b>0,30</b>	<b>0,20</b>	<b>0,33</b>	<b>0,29</b>	<b>-0,32</b>	-0,01	-0,04	-0,05	-0,01	-0,05	-0,05
10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,655	0,422	<0,001	0,008	<0,001	-	0,01	-0,05	<b>0,07</b>	0,03	<b>-0,07</b>	<b>0,18</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,17</b>	<b>-0,07</b>	<b>-0,17</b>
11	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	0,663	<0,001	0,266	0,011	<0,001	0,697	-	<b>0,88</b>	<b>0,87</b>	<b>0,94</b>	<b>-0,23</b>	0,04	0,03	0,01	0,04	0,01	-0,01
12	0,662	0,013	0,017	0,070	0,242	<0,001	0,886	0,013	<0,001	0,072	<0,001	-	<b>0,66</b>	<b>0,70</b>	<b>-0,17</b>	0,01	0,05	0,05	0,02	0,04	0,04
13	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,278	<0,001	0,128	0,023	<0,001	0,016	<0,001	<0,001	-	<b>0,76</b>	<b>-0,25</b>	<b>0,08</b>	0,04	-0,01	<b>0,07</b>	0,01	-0,02
14	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,545	<0,001	0,161	0,033	<0,001	0,354	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>-0,22</b>	0,03	-0,01	-0,01	0,04	-0,01	-0,03
15	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	0,138	<0,001	0,051	<0,001	<0,001	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	0,01	<b>0,07</b>	<b>0,06</b>	0,01	<b>0,08</b>	<b>0,08</b>
16	<0,001	<0,001	0,251	<0,001	0,087	0,467	0,143	0,030	0,822	<0,001	0,159	0,691	0,004	0,276	0,635	-	<b>0,35</b>	<b>-0,23</b>	<b>0,92</b>	<b>0,24</b>	<b>-0,23</b>
17	<0,001	0,138	0,693	0,815	0,796	0,807	0,018	0,041	0,144	0,015	0,310	0,062	0,211	0,973	0,006	<0,001	-	<b>0,83</b>	<b>0,35</b>	<b>0,89</b>	<b>0,73</b>
18	<0,001	<0,001	0,672	0,004	0,344	0,567	0,000	0,293	0,079	0,000	0,652	0,064	0,851	0,666	0,019	<0,001	<0,001	-	<b>-0,17</b>	<b>0,78</b>	<b>0,89</b>
19	<0,001	<0,001	0,151	<0,001	0,052	0,307	0,181	0,077	0,600	0,000	0,139	0,585	0,010	0,202	0,727	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,30</b>	<b>-0,21</b>
20	<0,001	0,122	0,421	0,774	0,445	0,844	0,007	0,036	0,080	0,011	0,641	0,193	0,618	0,742	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-	<b>0,87</b>
21	<0,001	<0,001	0,868	0,006	0,168	0,284	0,000	0,172	0,056	0,000	0,833	0,228	0,408	0,336	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

Bilješke: vrijednosti iznad dijagonale su korelacijski koeficijenti, a vrijednosti ispod dijagonale su p vrijednosti; vrijednosti pisane podebljanim fontom su statistički značajne vrijednosti

1, dob; 2, godine školovanja; 3, imovinski status; 4, omjer opsega struka i bokova; 5, konzumacija alkohola; 6, Opći upitnik o zdravlju; 7, psihoticizam; 8, ekstrovertiranost; 9,neuroticizam; 10, sklonost laganju; 11, Upitnik o doživljaju boli; 12, PCS-R, skala o promišljanju o boli;13, PCS-M, skala o preuveličavanju boli; 14, PCS-H, skala nemoći upravljanja bolnim stanjem; 15, optimizam; 16, prag boli (desna); 17, tolerancija na bol (desna); 18, interval boli (desna); 19, prag boli (lijeva); 20, tolerancija na bol (lijeva); 21, interval boli (lijeva)

Kako bi dodatno istražili povezanost između optimizma i percepcije akutne mehaničke boli, uz kontrolu učinka čimbenika zabune (engl. *confounding factors*), podatke smo analizirali korištenjem multivarijatne linearne regresije.

U Tablici 4.18 su prikazani rezultati dva modela regresije, u kojima su prag osjeta boli na desnoj i lijevoj ruci bili zavisne varijable (neovisni modeli za svaku ruku). Spol je bio statistički značajno povezan s pragom osjeta boli na obje ruke, pri čemu je niži prag osjeta boli bio povezan sa ženskim spolom. Nije pronađena povezanost između praga osjeta boli i optimizma, kao ni dobi. Viši omjer opsega struka i bokova je bio povezan s višim pragom osjeta na bol, no godine školovanja, imovinski status, prisutnost kroničnih bolesti niti mentalnog distresa nisu pokazali značajnu povezanost s pragom osjeta boli (Tablica 4.18).

U odnosu prema ispitanicima s laganom razinom tjelesne aktivnosti, umjerena razina tjelesne aktivnosti je bila povezana s višim pragom na bol na obje ruke ( $\beta=2,16$ ;  $p=0,002$  za desnu ruku i  $\beta=1,93$ ;  $p=0,004$  za lijevu ruku), jednako kao i teška razina aktivnosti ( $\beta=4,76$ ;  $p<0,001$  za desnu ruku i  $\beta=4,16$ ;  $p<0,001$  za lijevu ruku; Tablica 4.18)

Sklonost laganju procijenjena Eysenckovim upitnikom o osobnosti je bila pozitivno povezana s pragom osjeta boli na desnoj ( $\beta=0,54$ ,  $p<0,001$ ) i lijevoj ruci ( $\beta=0,48$ ,  $p<0,001$ ; Tablica 4.18).

Iz Tablice 4.19 se može uočiti da postoji statistički značajna povezanost između optimizma i praga tolerancije na desnoj ruci ( $\beta=0,46$ ;  $p=0,030$ ), kao i na lijevoj ruci ( $\beta=0,55$ ;  $p=0,015$ ). Također, dob je bila negativno povezana s pragom tolerancije na desnoj ( $\beta= -0,23$ ,  $p<0,001$ ) i na lijevoj ruci ( $\beta= -0,26$ ,  $p<0,001$ ). Kao i kod praga osjeta na bol, niža tolerancija na bol je bila povezana sa ženskim spolom na obje ruke ( $p<0,001$ ).

Od EPQ podskala jedino je sklonost laganju bila negativno povezana s pragom tolerancije na obje ruke. Godine školovanja, prisutnost kroničnih bolesti i konzumacija alkohola, kao ni mentalni distres niti podskale na upitniku osobnosti nisu ukazivale na povezanost s pragom tolerancije na bol (Tablica 4.19).

Omjer opsega struka i bokova je bio snažno pozitivno povezan s pragom tolerancije boli na desnoj ruci ( $\beta=16,75$ ,  $p<0,001$ ) i na lijevoj ruci ( $\beta=22,78$ ,  $p<0,001$ ; Tablica 4.19).

Bivši pušači su imali viši prag tolerancije na bol na desnoj ruci ( $p=0,021$ ) i lijevoj ruci ( $p=0,007$ ) u odnosu na nepušače, isto kao i pušači u odnosu na nepušače i na desnoj ( $p=0,044$ ) i lijevoj ruci ( $p=0,038$ ).

Ispitanici koji su se bavili umjerenom tjelesnom aktivnošću su imali viši prag tolerancije na bol u odnosu na osobe koje su se bavile laganom tjelesnom aktivnošću i na desnoj (p=0,002) i na lijevoj ruci (p=0,004). Nije bilo statistički značajnih razlika između osoba koje su bile lagano i teško aktivne.

Postojale su određene statistički značajne razlike u toleranciji na bol u odnosu na mjesto stanovanja, pa tako su ispitanici s Visa imali niži prag tolerancije na bol od ispitanika iz Splita na obje ruke (p<0,001), dok su ispitanici s Korčule imale viši prag tolerancije na bol od ispitanika iz Splita na obje ruke (p<0,001).

U Tablici 4.20 je vidljivo da je optimizam bio povezan s intervalom boli i na desnoj ruci ( $\beta=0,42$ ; p=0,030) i lijevoj ruci ( $\beta=0,46$ ; p=0,029). Dob je bila negativno povezana s intervalom tolerancije boli na obje ruke (obje ruke:  $\beta= -0.22$ , p<0.001). Isto kao i ostale mjere boli, i niži interval boli je bio povezan s ženskim spolom (p<0,001 na obje ruke).

Bilo je određenih razlika u intervalu boli obzirom na mjesto stanovanja, tako je interval boli ispitanika Visa bio niži nego ispitanika iz Splita (na obje ruke p<0,001), a ispitanika s Korčule viši nego ispitanika iz Splita (na obje ruke p<0,001)

Skлонost laganju je bila negativno povezana s intervalom boli na desnoj ruci ( $\beta= -0,75$ , p<0,001) i lijevoj ruci ( $\beta= -0,76$ , p<0,001; Tablica 4.20), dok ostale mjere EPQ nisu bile statistički značajno povezane s intervalom boli izuzev neuroticizma koji je bio negativno povezan (p=0,047).

Analiza psiholoških čimbenika koji utječu na percepciju boli iz Tablice 4.20 ukazuje na to da mentalni distres mjeren GHQ upitnikom nije bio povezan ni s intervalom boli.

Omjer struka i bokova, prisutnost kroničnih bolesti te konzumacija alkohola, prisutnost kroničnih bolesti i konzumacija alkohola nisu ukazivali na povezanost s intervalom boli (Tablica 4.20).

Bivši pušači su imali viši interval boli od nepušača i na desnoj (p=0,00) i na lijevoj ruci (p=0,00), s druge strane u pušača nije bilo statistički značajne povezanosti s intervalom boli na desnoj ruci, dok je na lijevoj ruci bio viši od nepušača (p=0,026).

Osobe koje su se bavile umjerenom tjelesnom aktivnošću su imale viši interval boli u odnosu na osobe koje su se bavile laganom tjelesnom aktivnošću i na desnoj (p=0,020) i na lijevoj ruci (p=0,026). Interval boli nije bio statistički značajno različit između ispitanika koji su bili teško i lagano aktivni.

Nije bilo statistički značajne povezanosti između broja godina školovanja s intervalom boli, kao ni materijalnim statusom i navedenom mjerom boli, što se može vidjeti u Tablici 4.20.

**Tablica 4.18** Povezanost optimizma i praga osjeta boli mjenog na desnoj i lijevoj ruci (multivarijatna linearna regresija, uključujući važne nezavisne varijable; N=2 460)

	<i>Prag osjeta na bol desne ruke</i>				<i>Prag osjeta na bol lijeve ruke</i>			
	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>P</i>	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>p</i>
<i>Spol</i> <sup>a</sup>	-7,44	-8,89	-5,98	<0,001	-8,23	-9,64	-6,82	<0,001
<i>Dob</i>	-0,01	-0,06	0,04	0,714	-0,02	-0,07	0,03	0,447
<i>Mjesto stanovanja</i> <sup>b</sup>								
<i>Vis</i>	7,19	5,13	9,24	<0,001	7,46	5,48	9,45	<0,001
<i>Korcula</i>	0,63	-0,97	2,24	0,440	1,31	-0,24	2,86	0,098
<i>Godine školovanja</i>	-0,12	-0,33	0,08	0,230	-0,11	-0,31	0,08	0,258
<i>Imovinski status</i>	0,23	0,01	0,46	0,055	0,23	0,01	0,46	0,047
<i>WHR</i>	19,87	11,17	28,57	<0,001	18,73	10,31	27,14	<0,001
<i>Prisutnost kroničnih bolesti</i>	0,71	-0,61	2,04	0,293	0,78	-0,50	2,07	0,232
<i>Pušenje</i> <sup>c</sup>								
<i>Bivši pušači</i>	-0,90	-2,35	0,55	0,226	-0,64	-2,05	0,76	0,367
<i>Pušači</i>	0,07	-1,32	1,45	0,924	-0,37	-1,71	0,96	0,583
<i>Konzumacija alkohola</i>	0,01	-0,02	0,03	0,710	-0,01	-0,03	0,02	0,481
<i>Tjelesna aktivnost</i> <sup>d</sup>								
<i>Umjerena</i>	2,16	0,80	3,52	0,002	1,93	0,61	3,25	0,004
<i>Teška</i>	4,76	2,58	6,95	<0,001	4,16	2,05	6,27	<0,001
<i>GHQ</i>	0,01	-0,06	0,07	0,912	0,02	-0,04	0,08	0,561
<i>EPQ</i>								
<i>Psihotizam</i>	0,06	-0,36	0,49	0,767	-0,04	-0,45	0,36	0,831
<i>Ekstrovertiranost</i>	0,30	0,08	0,52	0,008	0,20	-0,01	0,42	0,059
<i>Neuroticizam</i>	0,05	-0,15	0,26	0,610	0,01	-0,19	0,21	0,938
<i>Sklonost laganju</i>	0,54	0,30	0,77	<0,001	0,48	0,25	0,71	<0,001
<i>Optimizam</i>	0,09	-0,19	0,36	0,542	0,16	-0,11	0,42	0,257

Bilješke <sup>a</sup> muškarci su poredbena skupina; <sup>b</sup> Split je poredbena skupina; <sup>c</sup> nepušači su poredbena skupina; <sup>d</sup> lagana aktivnost je poredbena skupina Kratice:  $\beta$ , beta koeficijent; LCI donja granica 95% intervala pouzdanosti; UCI, gornja granica 95% intervala pouzdanosti; WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenckov upitnik o osobnosti

**Tablica 4.19** Povezanost optimizma i praga tolerancije boli mjerene na desnoj i lijevoj ruci (multivarijatna linearna regresija uključujući važne nezavisne varijable; N=2 380)

	<i>Prag tolerancije na bol desne ruke</i>				<i>Prag tolerancije na bol lijeve ruke</i>			
	$\beta$	LCI	UCI	P	$\beta$	LCI	UCI	P
<i>Spol</i> <sup>a</sup>	-13,16	-15,32	-11,00	<0,001	-13,71	-16,02	-11,40	<0,001
<i>Dob</i>	-0,23	-0,31	-0,16	<0,001	-0,26	-0,34	-0,18	<0,001
<i>Mjesto stanovanja</i> <sup>b</sup>								
<i>Vis</i>	-6,74	-9,85	-3,64	<0,001	-7,42	-10,72	-4,11	<0,001
<i>Korcula</i>	4,34	2,01	6,67	<0,001	5,46	2,98	7,93	<0,001
<i>Godine školovanja</i>	-0,15	-0,45	0,16	0,349	-0,16	-0,49	0,17	0,340
<i>Imovinski status</i>	0,13	-0,22	0,48	0,452	-0,01	-0,37	0,36	0,982
<i>WHR</i>	16,75	3,81	29,70	0,011	22,78	8,98	36,57	0,001
<i>Prisutnost kroničnih bolesti</i>	0,65	-1,33	2,63	0,517	0,61	-1,49	2,72	0,568
<i>Pušenje</i> <sup>c</sup>								
<i>Bivši pušači</i>	2,54	0,39	4,69	0,021	3,17	0,88	5,45	0,007
<i>Pušači</i>	2,11	0,06	4,15	0,044	2,30	0,13	4,47	0,038
<i>Konsumacija alkohola</i>	0,01	-0,02	0,05	0,444	0,01	-0,04	0,04	0,929
<i>Tjelesna aktivnost</i> <sup>d</sup>								
<i>Umjerena</i>	4,43	2,40	6,46	<0,001	4,03	1,88	6,18	<0,001
<i>Teška</i>	2,96	-0,30	6,23	0,075	1,23	-2,30	4,76	0,493
<i>GHQ</i>	0,06	-0,04	0,15	0,235	0,04	-0,06	0,14	0,425
<i>EPQ</i>								
<i>Psihoticizam</i>	-0,45	-1,07	0,17	0,155	-0,55	-1,21	0,11	0,100
<i>Ekstrovertiranost</i>	0,18	-0,14	0,51	0,276	0,22	-0,13	0,56	0,221
<i>Neuroticizam</i>	-0,20	-0,51	0,10	0,194	-0,14	-0,47	0,19	0,399
<i>Skлонost laganju</i>	-0,20	-0,56	0,15	0,255	-0,23	-0,60	0,14	0,218
<i>Optimizam</i>	0,46	0,04	0,87	0,030	0,55	0,10	0,99	0,015

Bilješke <sup>a</sup> muškarci su poredbena skupina; <sup>b</sup> Split je poredbena skupina; <sup>c</sup> nepušači su poredbena skupina; <sup>d</sup> lagana aktivnost je poredbena skupina

Kratice:  $\beta$ , beta koeficijent; LCI donja granica 95% intervala pouzdanosti; UCI, gornja granica 95% intervala pouzdanosti; WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenckov upitnik o osobnosti



**Tablica 4.20** Povezanost optimizma i intervala boli mjenog na desnoj i lijevoj ruci (multivarijatna linearna regresija, uključujući važne nezavisne varijable; N=2 360)

	<i>Interval tolerancije boli desne ruke</i>				<i>Interval tolerancije boli lijeve ruke</i>			
	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>P</i>	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>P</i>
<i>Spol</i> <sup>a</sup>	-5,37	-7,37	-3,37	<0,001	-5,67	-7,85	-3,49	<0,001
<i>Dob</i>	-0,22	-0,29	-0,15	<0,001	-0,22	-0,29	-0,15	<0,001
<i>Mjesto stanovanja</i> <sup>b</sup>								
<i>Vis</i>	-15,46	-18,34	-12,59	<0,001	-15,65	-18,77	-12,54	<0,001
<i>Korcula</i>	3,57	1,41	5,73	0,001	4,45	2,12	6,78	<0,001
<i>Godine školovanja</i>	-0,03	-0,32	-0,25	0,818	-0,06	-0,37	0,25	0,722
<i>Imovinski status</i>	-0,11	-0,44	0,21	0,494	-0,12	-0,47	0,23	0,501
<i>WHR</i>	2,45	-9,53	14,43	0,688	7,93	-5,08	20,94	0,232
<i>Prisutnost kroničnih bolesti</i>	-0,53	-2,37	1,30	0,567	-0,45	-2,44	1,54	0,656
<i>Pušenje</i> <sup>c</sup>								
<i>Bivši pušači</i>	2,95	0,96	4,94	0,004	3,27	1,11	5,42	0,003
<i>Pušači</i>	1,83	-0,06	3,72	0,058	2,32	0,27	4,37	0,026
<i>Konzumacija alkohola</i>	0,01	-0,02	0,05	0,473	0,01	-0,04	0,04	0,980
<i>Tjelesna aktivnost</i> <sup>d</sup>								
<i>Umjerena</i>	2,22	0,34	4,10	0,020	2,32	0,27	4,37	0,026
<i>Teška</i>	-1,02	-4,04	2,00	0,508	-2,25	-5,58	1,08	0,184
<i>GHQ</i>	0,05	-0,04	0,14	0,256	0,02	-0,07	0,12	0,674
<i>EPQ</i>								
<i>Psihotizam</i>	-0,54	-1,11	0,04	0,068	-0,50	-1,12	0,12	0,115
<i>Ekstrovertiranost</i>	-0,07	-0,37	0,23	0,645	0,03	-0,29	0,36	0,840
<i>Neuroticizam</i>	-0,29	-0,58	0,00	0,047	-0,19	-0,5	0,12	0,225
<i>Skлонost laganju</i>	-0,75	-1,07	-0,42	<0,001	-0,76	-1,11	-0,41	<0,001
<i>Optimizam</i>	0,42	0,04	0,80	0,030	0,46	0,05	0,88	0,029

Bilješke <sup>a</sup> muškarci su poredbena skupina; <sup>b</sup> Split je poredbena skupina; <sup>c</sup> nepušači su poredbena skupina; <sup>d</sup> lagana aktivnost je poredbena skupina

Kratice: B, beta koeficijent; LCI donja granica 95% intervala pouzdanosti; UCI, gornja granica 95% intervala pouzdanosti; WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenckov upitnik o osobnosti

U Tablicama 4.21, 4.22 i 4.23 je pored varijabli navedenih u prethodnim tablicama (Tablice 4.18, 4.19, 4.20), uključena i varijabla o katastrofiranju boli, dobivena pomoću Upitnika o katastrofiranju boli i tri podskale (skala promišljanja o boli, skala preuveličavanja boli te skala nemoći upravljanja bolnim stanjem), pa je potom analizirana povezanost svih nezavisnih varijabli s pragom osjeta na bol (Tablica 4.21), pragom tolerancije na bol (Tablica 4.22) i intervalom tolerancije na bol (Tablica 4.23).

Obzirom da navedeni upitnik nije proveden među ispitanicima s otoka Visa, to je rezultiralo manjim brojem ispitanika koji su uključeni u ovu podanalizu (N=2 136).

Iz tablica je vidljivo da nije pronađena statistički značajna povezanost između PCS i pripadajućih podskala te mjera boli. Iznimka je bila povezanost između skale o promišljanju o boli i intervala tolerancije boli na desnoj ruci ( $\beta=0,38$ ,  $p=0,015$ ), kao što je prikazano u Tablici 4.23.

Nije pronađena statistički značajna povezanost između praga boli i optimizma, ali je prag tolerancije boli bio povezan s optimizmom i na desnoj ( $\beta=0,49$ ,  $p=0,022$ ) i lijevoj ruci ( $\beta=0,60$ ,  $p=0,008$ ). Viši interval boli je bio povezan s višim optimizmom i na desnoj ( $\beta=0,48$ ,  $p=0,017$ ) i lijevoj ruci ( $\beta=0,57$ ,  $p=0,008$ ).

Ženski spol je opet ukazivao na niži prag osjeta boli, prag tolerancije boli te interval boli ( $p<0,001$ ).

Dob nije bila povezana s pragom boli, ali je bila negativno povezana s tolerancijom na bol na obje ruke ( $p<0,001$ ) i intervalom boli na obje ruke ( $p<0,001$ ).

Godine školovanja i imovinski status nisu bile povezane s mjerama boli izuzev povezanosti godina školovanja te praga osjeta boli na desnoj ( $\beta=-0,21$ ,  $p=0,046$ ) i lijevoj ruci ( $\beta=-0,21$ ,  $p=0,043$ ).

Prisutnost kroničnih bolesti nije bila povezana s mjerama boli, dok je omjer struka i bokova bio povezan s pragom osjeta na desnoj ( $\beta=20,85$ ,  $p<0,001$ ) i lijevoj ( $\beta=19,81$ ,  $p<0,001$ ) ruci, tolerancijom na desnoj ( $\beta=15,83$ ,  $p=0,017$ ) i lijevoj ruci ( $\beta=21,76$ ,  $p=0,002$ ), no ne i intervalom boli.

Konsumacija alkohola nije bila povezana s mjerama boli, a bivši pušači su imali višu toleranciju na bol na desnoj ( $p=0,027$ ) i lijevoj ruci ( $p=0,009$ ) od nepušača, kao i interval boli na desnoj ( $p=0,009$ ) i lijevoj ruci ( $p=0,007$ ).

Prag osjeta boli, tolerancija na bol te interval boli je bio viši u osoba koje se bave umjerenom nego laganom tjelesnom aktivnošću, isto kao i prije uključenja varijable o katastrofiranju boli.

**Tablica 4.21** Povezanost optimizma i praga osjeta na bol mjerenoj na desnoj i lijevoj ruci (multivarijatna linearna regresija, uključujući i varijable PCS upitnika; N=2 012)

	<i>Prag osjeta na bol desne ruke</i>				<i>Prag osjeta na bol lijeve ruke</i>			
	$\beta$	LCI	UCI	P	$\beta$	LCI	UCI	P
<i>Spol</i> <sup>a</sup>	-7,49	-8,96	-6,02	<0,001	-8,30	-9,72	-6,87	<0,001
<i>Dob</i>	-0,02	-0,07	0,03	0,492	-0,03	-0,08	0,02	0,283
<i>Mjesto stanovanja</i> <sup>b</sup>								
<i>Korčula</i>	-2,89	-4,21	-1,58	<0,001	-2,32	-3,59	-1,04	<0,001
<i>Godine školovanja</i>	-0,21	-0,42	-0,01	0,046	-0,21	-0,41	-0,01	0,043
<i>Imovinski status</i>	0,15	-0,08	0,39	0,203	0,15	-0,08	0,38	0,205
<i>WHR</i>	20,85	12,07	29,64	<0,001	19,81	11,30	28,32	<0,001
<i>Prisutnost kroničnih bolesti</i>	0,63	-0,71	1,97	0,358	0,69	-0,61	1,99	0,298
<i>Pušenje</i> <sup>c</sup>								
<i>Bivši pušači</i>	-0,74	-2,20	0,73	0,324	-0,5	-1,91	0,92	0,493
<i>Pušači</i>	0,60	-0,79	1,99	0,398	0,15	-1,19	1,50	0,822
<i>Konzumacija alkohola</i>	0,01	-0,02	0,03	0,781	-0,01	-0,03	0,01	0,434
<i>Tjelesna aktivnost</i> <sup>d</sup>								
<i>Umjeren</i>	2,30	0,93	3,68	0,001	2,08	0,75	3,41	0,002
<i>Teška</i>	5,60	3,41	7,79	0,673	5,05	2,93	7,17	<0,001
<i>GHQ</i>	-0,014	-0,07	0,05	0,673	0,00	-0,06	0,06	0,999
<i>Psihoticizam</i>	0,19	-0,23	0,62	0,377	0,09	-0,32	0,50	0,678
<i>Ekstrovertiranost</i>	0,26	0,04	0,48	0,021	0,17	-0,04	0,39	0,119
<i>Neuroticizam</i>	0,05	-0,17	0,26	0,661	0,01	-0,20	0,21	0,938
<i>Skлонost laganju</i>	0,65	0,41	0,89	<0,001	0,60	0,37	0,83	<0,001
<i>PCS</i>								
<i>PCS-R</i>	-0,13	-0,35	0,10	0,266	-0,11	-0,32	0,11	0,325
<i>PCS-M</i>	0,35	-0,01	0,71	0,053	0,21	-0,14	0,55	0,243
<i>PCS-H</i>	0,03	-0,17	0,23	0,769	0,09	-0,11	0,28	0,373
<i>Optimizam</i>	0,06	-0,22	0,34	0,691	0,12	-0,15	0,39	0,392

Bilješke <sup>a</sup> muškarci su poredbena skupina; <sup>b</sup> Split je poredbena skupina; <sup>c</sup> nepušači su poredbena skupina; <sup>d</sup> lagana aktivnost je poredbena skupina

Kratice:  $\beta$ , beta koeficijent; LCI donja granica 95% intervala pouzdanosti; UCI, gornja granica 95% intervala pouzdanosti; WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenkov upitnik o osobnosti; PCS, Upitnik o doživljaju boli; PCS-R, skala o promišljanju o boli (engl. *ruminat*ion, R); PCS-M, skala o preuveličavanju boli (engl. *magnification*, M); PCS-H, skala nemoći da se upravlja bolnim stanjem (engl. *helplessness*, H)

**Tablica 4.22** Povezanost optimizma i praga tolerancije boli mjerene na desnoj i lijevoj ruci (multivarijatna linearna regresija, uključujući i varijable PCS upitnika, N=1 964)

	<i>Prag tolerancije na bol desne ruke</i>				<i>Prag tolerancije na bol lijeve ruke</i>			
	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>P</i>	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>P</i>
<i>Spol</i> <sup>a</sup>	-13,14	-15,32	-10,97	<0,001	-13,63	-15,95	-11,31	<0,001
<i>Dob</i>	-0,23	-0,30	-0,15	<0,001	-0,26	-0,34	-0,18	<0,001
<i>Mjesto stanovanja</i> <sup>b</sup>								
<i>Korčula</i>	7,16	5,20	9,12	<0,001	8,56	6,47	10,65	<0,001
<i>Godine školovanja</i>	-0,06	-0,37	0,24	0,683	-0,07	-0,40	0,25	0,657
<i>Imovinski status</i>	0,2	-0,15	0,55	0,265	0,06	-0,31	0,43	0,759
<i>WHR</i>	15,86	2,85	28,87	0,017	21,76	7,89	35,63	0,002
<i>Prisutnost kroničnih bolesti</i>	0,78	-1,21	2,77	0,441	0,7	-1,42	2,81	0,519
<i>Pušenje</i> <sup>c</sup>								
<i>Bivši pušači</i>	2,43	0,27	4,59	0,027	3,04	0,75	5,34	0,009
<i>Pušači</i>	1,67	-0,37	3,72	0,108	1,83	-0,34	4,01	0,099
<i>Konzumacija alkohola</i>	0,01	-0,02	0,05	0,447	0,003	-0,04	0,04	0,890
<i>Tjelesna aktivnost</i> <sup>d</sup>								
<i>Umjerena</i>	4,37	2,32	6,41	<0,001	3,91	1,75	6,07	<0,001
<i>Teška</i>	2,25	-1,01	5,51	0,175	0,32	-3,21	3,85	0,858
<i>GHQ</i>	0,07	-0,02	0,17	0,138	0,06	-0,04	0,16	0,272
<i>Psihoticizam</i>	-0,55	-1,17	0,08	0,085	-0,65	-1,31	0,01	0,052
<i>Ekstrovertiranost</i>	0,21	-0,12	0,54	0,213	0,24	-0,11	0,59	0,178
<i>Neuroticizam</i>	-0,23	-0,54	0,09	0,158	-0,16	-0,5	0,17	0,343
<i>Sklonost laganju</i>	-0,29	-0,64	0,06	0,105	-0,34	-0,71	0,03	0,071
<i>PCS</i>								
<i>PCS-R</i>	0,26	-0,06	0,58	0,116	0,08	-0,26	0,42	0,641
<i>PCS-M</i>	0,02	-0,50	0,55	0,934	-0,06	-0,62	0,50	0,822
<i>PCS-H</i>	-0,23	-0,52	0,07	0,128	-0,06	-0,37	0,26	0,721
<i>Optimizam</i>	0,49	0,07	0,9	0,022	0,60	0,16	1,05	0,008

Bilješke: <sup>a</sup> muškarci su poredbena skupina; <sup>b</sup> Split je poredbena skupina; <sup>c</sup> nepušači su poredbena skupina; <sup>d</sup> lagana aktivnost je poredbena skupina

Kratice:  $\beta$ , beta koeficijent; LCI donja granica 95% intervala pouzdanosti; UCI, gornja granica 95% intervala pouzdanosti; WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenckov upitnik o osobnosti; PCS, Upitnik o doživljaju boli; PCS-R, skala o promišljanju o boli (engl. *ruminat*ion, R); PCS-M, skala o preuveličavanju boli (engl. *magnification*, M); PCS-H, skala nemoći da se upravlja bolnim stanjem (engl. *helplessness*, H)

**Tablica 4.23** Povezanost optimizma i intervala boli mjenog na desnoj i lijevoj ruci (multivarijatna linearna regresija, uključujući i varijable PCS upitnika; N=1 948)

	<i>Interval tolerancije boli desne ruke</i>				<i>Interval tolerancije boli lijeve ruke</i>			
	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>P</i>	$\beta$	<i>LCI</i>	<i>UCI</i>	<i>P</i>
<i>Spol</i> <sup>a</sup>	-5,29	-7,34	-3,24	<0,001	-5,48	-7,70	-3,25	<0,001
<i>Dob</i>	-0,21	-0,28	-0,14	<0,001	-0,21	-0,29	-0,14	<0,001
<i>Mjesto stanovanja</i> <sup>b</sup>								
<i>Korčula</i>	10,2	8,35	12,04	<0,001	11,06	9,06	13,06	<0,001
<i>Godine školovanja</i>	0,15	-0,14	0,44	0,31	0,12	-0,19	0,44	0,450
<i>Imovinski status</i>	0,03	-0,30	0,36	0,858	0,01	-0,34	0,36	0,955
<i>WHR</i>	0,52	-11,74	12,79	0,933	5,93	-7,37	19,23	0,382
<i>Prisutnost kroničnih bolesti</i>	-0,30	-2,17	1,57	0,753	-0,28	-2,31	1,75	0,786
<i>Pušenje</i> <sup>c</sup>								
<i>Bivši pušači</i>	2,72	0,68	4,75	0,009	3,01	0,81	5,21	0,007
<i>Pušači</i>	0,80	-1,13	2,73	0,417	1,33	-0,75	3,41	0,211
<i>Konzumacija alkohola</i>	0,01	-0,02	0,05	0,434	0,003	-0,04	0,04	0,886
<i>Tjelesna aktivnost</i> <sup>d</sup>								
<i>Umjerena</i>	2,02	0,10	3,95	0,039	1,84	-0,23	3,91	0,082
<i>Teška</i>	-2,77	-5,84	0,31	0,078	-4,19	-7,57	-0,81	0,015
<i>GHQ</i>	0,09	-0,01	0,18	0,064	0,06	-0,04	0,15	0,266
<i>Psihoticizam</i>	-0,76	-1,35	-0,17	0,011	-0,72	-1,35	-0,08	0,026
<i>Ekstrovertiranost</i>	-0,005	-0,31	0,30	0,977	0,08	-0,25	0,42	0,62
<i>Neuroticizam</i>	-0,32	-0,61	-0,02	0,035	-0,23	-0,55	0,10	0,168
<i>Skлонost laganju</i>	-0,96	-1,29	-0,63	<0,001	-0,99	-1,35	-0,64	<0,001
<i>PCS</i>								
<i>PCS-R</i>	0,38	0,07	0,68	0,015	0,15	-0,18	0,48	0,362
<i>PCS-M</i>	-0,31	-0,80	0,19	0,226	-0,22	-0,76	0,31	0,413
<i>PCS-H</i>	-0,24	-0,52	0,04	0,094	-0,09	-0,39	0,21	0,552
<i>Optimizam</i>	0,48	0,08	0,87	0,017	0,57	0,15	1,00	0,008

Bilješke: <sup>a</sup> muškarci su poredbena skupina; <sup>b</sup> Split je poredbena skupina; <sup>c</sup> nepušači su poredbena skupina; <sup>d</sup> lagana aktivnost je poredbena skupina Kratice:  $\beta$ , beta koeficijent; LCI donja granica 95% intervala pouzdanosti; UCI, gornja granica 95% intervala pouzdanosti; WHR, Omjer opsega struka i bokova; GHQ, Opći upitnik o zdravlju; EPQ, Eysenckov upitnik o osobnosti; PCS, Upitnik o doživljaju boli; PCS-R, skala o promišljanju o boli (engl. *ruminatation*, R); PCS-M, skala o preuveličavanju boli (engl. *magnification*, M); PCS-H, skala nemoći da se upravlja bolnim stanjem (engl. *helplessness*, H)

## 4.4 Razlike u percepciji boli između dešnjaka i ljevaka

U Tablici 4.24 se mogu pronaći podaci o 1 586 ispitanika koji su podijeljeni u tri skupine prema tome kako su se izjasnili o dominantnosti ruke: ljevac (N=82, 5,2%), dešnjaci (N=1 469, 92,6%) i ambideksteri (N=35, 2,2%). U ovu analizu uključili smo i sve tri mjere boli: prag osjeta i toleranciju boli te interval boli mjeren na obje ruke.

Pronašli smo samo jedan statistički značajan rezultat prilikom usporedbe doživljaja boli između ove tri skupine s obzirom na dominantnost ruke. Radi se o toleranciji na bol mjerenoj na lijevoj ruci, gdje je u ljevaka prosječna tolerancija na bol bila viša nego u ambideksteru (73,5±3,0 nasuprot 61,9±3,7, post-hoc p=0,044; Tablica 4.24).

Nadalje, i prosječne vrijednosti praga osjeta na bol i intervala boli na obje ruke u ljevaka su bile više nego u dešnjaka i ambideksteru, no ovi rezultati nisu bili statistički značajni.

Dodatno, usporedili smo doživljaj boli na desnoj i lijevoj ruci unutar svake od tri skupine. U dešnjaka smo pronašli da su prosječne vrijednosti za prag osjeta na bol, toleranciju na bol i interval boli na desnoj ruci bile statistički značajno više nego na one na lijevoj ruci (sve p<0,001; Tablica 4.24). S druge strane, nije bilo razlike u mjerama boli između desne i lijeve ruke u ljevaka i ambideksteru, uz iznimku statistički značajno više prosječne vrijednosti tolerancije na bol na desnoj ruci u usporedbi s lijevom rukom u skupini ambideksteru (65,9 ± 3,6 na desnoj ruci nasuprot 61,9 ± 3,7 na lijevoj ruci; p=0,018).

**Tablica 4.24** Mjere boli na obje ruke prema dominantnoj ruci na poduzorku od 1.586 ispitanika

	<i>Ljevaci</i> <i>N=82 (5,2%)</i>	<i>Dešnjaci</i> <i>N=1 469 (92,6%)</i>	<i>Ambideksteri</i> <i>N=35 (2,2%)</i>	<i>P</i>	<i>post-hoc test</i>
<i>Prag osjeta boli desna ruka</i>	41,5 ± 2,2	41,1 ± 0,4	36,3 ± 3,0	0,247	0,974 <sup>LD</sup> ; 0,283 <sup>LA</sup> ; 0,225 <sup>DA</sup>
<i>Prag osjeta boli lijeva ruka</i>	41,3 ± 2,2	39,4 ± 0,4	35,6 ± 3,0	0,247	0,582 <sup>LD</sup> ; 0,218 <sup>LA</sup> ; 0,389 <sup>DA</sup>
<i>P</i>	0,680	<0,001	0,680		
<i>Tolerancija boli desna ruka</i>	73,3 ± 2,9	72,5 ± 0,6	65,9 ± 3,6	0,244	0,949 <sup>LD</sup> ; 0,262 <sup>LA</sup> ; 0,229 <sup>DA</sup>
<i>Tolerancija boli lijeva ruka</i>	73,5 ± 3,0	68,0 ± 0,6	61,9 ± 3,7	0,043	0,121 <sup>LD</sup> ; 0,044 <sup>LA</sup> ; 0,292 <sup>DA</sup>
<i>P</i>	0,306	<0,001	0,018		
<i>Interval boli desna ruka</i>	32,9 ± 2,5	32,4 ± 0,5	31,3 ± 2,5	0,929	0,973 <sup>LD</sup> ; 0,922 <sup>LA</sup> ; 0,950 <sup>DA</sup>
<i>Interval boli lijeva ruka</i>	33,9 ± 2,7	29,9 ± 0,6	27,3 ± 2,7	0,216	0,257 <sup>LD</sup> ; 0,285 <sup>LA</sup> ; 0,755 <sup>DA</sup>
<i>P</i>	0,428	<0,001	0,062		

Bilješke: <sup>LD</sup> post-hoc test p vrijednost ljevaci vs dešnjaci; <sup>LA</sup> post-hoc test p vrijednost ljevaci vs ambideksteri; <sup>DA</sup> post-hoc test p vrijednost dešnjaci vs ambideksteri

## **5. RASPRAVA**



## 5.1 Utjecaj nasljednih čimbenika na doživljaj mehaničke boli

Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da na percepciju akutne boli uvelike utječu genetički čimbenici (94, 116). Rezultati prijašnjih istraživanja pokazuju da bez obzira na vrstu i uzrok boli, na određene sastavnice mehanizma aktivacije boli utječu različite genetske varijacije (442, 443).

Istraživanje koje su proveli Edwards i suradnici sugerira da se kronična bol češće javlja u određenim obiteljima, što sugerira nasljednu komponentu (444). Isto su pokazali Matsui i suradnici, istražujući bol u donjem dijelu leđa (445) te Arnold i suradnici, istražujući fibromijalgiju (446). Naravno, dijelom se takvi kronični bolovi u obitelji mogu pripisati i sličnim društvenim te ponašajnim čimbenicima koji se pojavljuju u određenim obiteljima (447). Zbog toga su istraživanja o heritabilnosti percepcije boli iznimno važna.

Temeljem naših rezultata testirali smo *Hipotezu 1 (H1)* na ispitanicima iz sve 3 populacije. *Hipoteza 1* je glasila da genetski čimbenici objašnjavaju veći udio varijance akutne mehaničke eksperimentalne boli od okolišnih čimbenika u populaciji otoka Visa i Korčule.

Na uzroku ispitanika s otoka Visa izračunali smo heritabilnost praga osjeta boli te praga tolerancije na bol za obje ruke. Rezultati ukazuju da je heritabilnost praga osjeta boli iznosila 50,8% na desnoj i 36,2% na lijevoj ruci. Iz toga proizlazi da nasljedni i okolišni čimbenici objašnjavaju jednake udjele varijance na desnoj ruci, dok za doživljavanje boli na lijevoj ruci okolišni čimbenici objašnjavaju veći udio varijance. To može proizlaziti iz veličine uzorka ispitanika s Visa ili može ukazivati na različite mehanizme percepcije boli lijeve i desne ruke, drugim riječima dominantne i nedominantne ruke, kao što su to pokazale i prethodne studije (419). Heritabilnost praga osjeta boli je izračunata i za ispitanike s otoka Korčule, pri čemu se može primijetiti da se heritabilnost na desnoj ruci kretala oko 50%, slično kao i u ispitanika s Visa, što sugerira da i nasljedni i okolišni čimbenici imaju značajne uloge u doživljaju boli. Preciznije, heritabilnost praga osjeta boli na desnoj ruci iznosila je 53%, a na lijevoj 49,8%.

Ovi rezultati heritabilnosti praga osjeta boli su znatno viši nego oni do kojih su došli Waller i suradnici u svom presječnom istraživanju (448). Oni su u svoje istraživanje uključili dvije generacije; roditelje i djecu kojima su mjerili prag osjeta boli na nekoliko mjesta na tijelu (leđa, vrat, noga, ručni zglob). Iz tih su podataka izračunali heritabilnost praga osjeta boli za svaku od tih pojedinačnih lokacija te su potom izračunali i ukupnu heritabilnost praga osjeta boli, koja je iznosila 21,2% (448). Ti rezultati su dosta niži nego u našoj populaciji, no postoje određene razlike između ova dva istraživanja. Unatoč tome što su oba mjerila akutnu bol

algometrom, mjesta mjerenja boli su bila posve različita; dok smo mi mjerili bol na kažiprstu, oni su mjerili na nekoliko drugih mjesta na tijelu. To je moglo doprinijeti ovim razlikama, na što ujedno ukazuju i rezultati njihovog istraživanja jer je heritabilnost praga boli ovisila o mjestu na kojem se bol mjerila. Tako je heritabilnost boli iznosila 17,9% za prag boli mjeren na ručnom zglobu, a 28,9% kad je mjeren na vratu (448). Drugo istraživanje s kojim možemo usporediti naše rezultate su proveli MacGregor i suradnici (449). Oni su u studiju uključili 269 monozigotnih i 340 dizigotnih parova blizanaca kojima su mjerili prag osjeta mehaničke boli uzrokovane pritiskom. Heritabilnost dobivena u tom istraživanju iznosila je 10%, no radilo se o statistički neznčajnom rezultatu. Mjesto mjerenja osjeta boli je opet bilo drugačije nego u našem istraživanju te se u ovom slučaju radilo o čelu ispitanika (449).

Rezultati heritabilnosti praga tolerancije na bol u ispitanika s Visa pokazuju da je heritabilnost na desnoj ruci iznosila 54,2%, čime je bila nešto viša od heritabilnosti praga osjeta boli na desnoj ruci. S druge strane, heritabilnost praga tolerancije boli na lijevoj ruci nije bila statistički značajna. Iz ovih rezultata možemo zaključiti da na percepciju osjeta i tolerancije boli značajno utječu i nasljedni i okolišni čimbenici, temeljem čega ne možemo ni dokazati ni odbaciti *H1*. Analiza podataka prikupljenih od ispitanika s otoka Korčule daje usporedive rezultate; heritabilnost tolerancije boli iznosila je 50,3% na desnoj i 53,8% na lijevoj ruci, što daje još jednu potvrdu rezultata dobivenih na Visu, ovaj put na znatno većem uzorku. U ispitanika s Korčule rezultati su bili statistički značajni na obje ruke, što može ukazati na to da je niža vrijednost heritabilnosti na lijevoj ruci u ispitanika s Visa dobivena zbog manjeg broja ispitanika uključenih u analizu.

Nažalost nismo pronašli druge studije koje su istraživale heritabilnost tolerancije boli mjerene mehaničkim pritiskom, no Nielsen i suradnici su istraživali heritabilnost tolerancije boli uzrokovane uranjanjem u ledenu kupku (450). Oni su na uzorku od 53 monozigotna i 39 dizigotnih parova blizanaca došli do zaključka da bi ta heritabilnost iznosila 49% (450). Unatoč tome što se radi o dvije posve različite metodologije, čini se da i iz ovih podataka možemo zaključiti da i genetički i okolišni čimbenici značajno doprinose svojstvu heritabilnosti tolerancije akutne boli na ruci.

Heritabilnost intervala boli je bila 45,4% na desnoj i 47,3% na lijevoj ruci. Ni na temelju ovih rezultata ne možemo tvrditi kako nasljedni čimbenici objašnjavaju veći udio varijance od okolišnih čimbenika. Obzirom da se radi o novoj varijabli, kreiranoj za potrebe ovog

istraživanja, nema drugih istraživanja koja su proučavala heritabilnost intervala boli, što pridonosi važnosti ovih rezultati koji će se moći naknadno usporediti s drugim istraživanjima.

## 5.3 Povezanost okolišnih čimbenika s doživljajem boli

Na doživljaj boli ne utječu samo naše genetičke karakteristike, već i različiti okolišni čimbenici, kao i spol i dob osobe. Nemoguće bi bilo istražiti sve okolišne čimbenike koji bi mogli utjecati na taj doživljaj, pa su u ovo istraživanje uključeni oni koje smo temeljem prijašnjih studija smatrali najznačajnijima. Podijelili smo ih u nekoliko kategorija, uključujući socioekonomske karakteristike, sociokulturni čimbenici, zdravstveni te ponašajni čimbenici te smo potom istražili povezanost tih čimbenika s doživljavanjem akutne eksperimentalne boli. Uz to, istražili smo i povezanost spola i dobi s doživljajem boli, čimbenika koji se smatraju važnim čimbenicima zabune (engl. *confounding factors*).

### 5.3.1 Povezanost spola i dobi s doživljajem boli

U ovo istraživanje uključeno je više žena nego muškaraca (62,1% žena i 37,9% muškaraca). Ta neravnoteža je uobičajena jer se u ovakav oblik istraživanja obično lakše uključuju žene nego muškarci. Lobato i suradnici u svom istraživanju su bili pokazali da postoji određena spolna neravnoteža u društvenim utjecajima na odluke o sudjelovanju u kliničkim istraživanjima (451).

Naši rezultati pokazuju da su muškarci imali viši socioekonomski status od žena, što ćemo detaljnije opisati u sljedećem poglavlju. Također, u ovom istraživanju je uočena neravnoteža u prisutnosti kroničnih bolesti između spolova. Naime kod 44,8% muškaraca je zabilježena barem jedna od analiziranih kroničnih bolesti u odnosu na 37,1% žena. Ovi rezultati nisu bili očekivani, s obzirom na prijašnje spoznaje i da ostala istraživanja na području Europe pokazuju kako žene imaju češće komorbiditete, osobito u Istočnoj i Južnoj Europi, što je i bilo područje našeg istraživanja (452, 453). Međutim, s obzirom da je ovo bila presječna studija, s ispitanicima koji su se dobrovoljno uključivali u istraživanje, moguće je da su se češće odazvali muškarci koji su već od ranije imali poteškoća sa zdravljem, dok su se zdravi muškarci odlučili da neće sudjelovati.

Neke od životnih navika su se također razlikovale između muškaraca i žena, pa je tako bilo više nepušača u žena (50,7%) nego u muškaraca (42,7%). S druge strane konzumacija alkohola izražena u jedinicama alkohola na dan je iznosila 20,25 što je bilo znatno više nego

1,35 jedinica u žena. Ove razlike među spolovima u prevalenciji pušenja su uobičajene u svijetu (454), kao i u Europi (455) i u Hrvatskoj (289, 456). Konzumacija alkohola je također najčešće viša u muškaraca nego žena u Hrvatskoj, o čemu svjedoče i dosadašnje studije (456, 457).

Jedna od prednosti ovog istraživanja je što smo uključivši u istraživanje osobe oba spola mogli istražiti učinak spola na akutnu mehaničku eksperimentalnu bol uzrokovanu pritiskom. Naši rezultati pokazuju da su vrijednosti mjera akutne eksperimentalne boli bile niže u žena nego u muškaraca. Prag osjeta na bol je bio viši u muškaraca nego u žena, što bi značilo da je bio potreban manji pritisak algometrom da se u žena izazove osjet boli nego u muškaraca. Time smo potvrdili rezultate ranijih studija koje su istraživale utjecaj spola na prag osjeta na bol u eksperimentalnim uvjetima. Tako su Chesterton i suradnici također primijetili da su žene u njihovom istraživanju imale niži prag osjeta boli od muškaraca, mjereno algometrom na uzorku od 240 volontera (458). Do istih rezultata su došli i Filingim i suradnici, koji su u svom eksperimentu termalno uzrokovali bol na 209 ispitanika (459).

U našoj studiji je i tolerancija na bol je bila niža u žena nego muškaraca, što ponovno znači da je manji pritisak algometrom u žena izazivao osjet boli koje ispitanice nisu mogle izdržati. Taj rezultat je također u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Wise i suradnici su u svom istraživanju pokazali je ženski spol prediktor niže tolerancije na termalno uzrokovanu bol u eksperimentalnim uvjetima (460), a Koniya i De Laat isto su pokazali uzrokujući bol mehaničkim putem u svom eksperimentu (461).

Zanimljivo je i istraživanje Racine i suradnika, koji su proveli sistematski pregled o utjecaju spola na eksperimentalno uzrokovanu bol, obuhvativši veći vremenski period istraživanja (462). Njihovi rezultati ukazuju su žene i muškarci imali usporediv prag osjeta boli ukoliko je ona uzrokovana hladnoćom, dok je u slučaju mehaničke boli prag osjeta bio niži u žena nego muškaraca. Pregled također potvrđuje da su žene mogle slabije tolerirati bol uzrokovanu termalnom i mehaničkom metodom (462). Ovi rezultati su u skladu s našim rezultatima.

Niži prag osjeta na bol te niža tolerancija na bol u žena su rezultirali i nižim intervalom boli na obje ruke. Ove spolne razlike su uočene i u našem prethodnom istraživanju (82), koje je obuhvatilo manji broj ispitanika, ali upućuje na isti trend.

Nepoznati su specifični mehanizmi koji utječu na te razlike. Istraživanja pripisuju to djelovanje učinku spolnih hormona, ali i socijalno-kulturnom utjecaju (463).

Iz svega navedenog možemo zaključiti da žene na obje ruke imaju nižu toleranciju i interval boli u usporedbi s muškarcima čime smo potvrdili *Hipotezu 3 (H3)*.

Ispitanike u našem istraživanju smo svrstali u tri dobne skupine; mlađu, srednju i stariju. Time smo mogli proučiti utjecaj dobi na percepciju boli. Pritom je više od polovice ispitanika pripadalo srednjoj dobi (35-64 godine), trećina starijoj od 65 godina, dok je najmanji udio ispitanika bio mlađe životne dobi (18 – 34 godina).

Rezultati našeg istraživanja dobiveni u multivarijantnoj linearnoj regresiji sugeriraju da dob nije značajan prediktor praga osjeta na bol, ali je povezana s tolerancijom na bol i intervalom na bol. Točnije, ispitanici koji su bili starije dobi imali su nižu toleranciju na bol, kao i niži interval boli. Ovi rezultati su potvrđeni mjerenjem na obje ruke. To ujedno i dokazuje *Hipotezu 4 (H4)* prema kojoj ispitanici starije životne dobi imaju nižu toleranciju i interval boli u usporedbi s ispitanicima mlađe dobi.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da se osjetljivost na bol općenito povećava s dobi, dok se tolerancija na bol smanjuje u starijoj dobi, prateći pritom sličan dobno-pogoršavajući trend koji se uočava i kod drugih osjetila (186). Istražujući ovu tematiku, Lautenbacher i suradnici su u svoju meta-analizu uključili 31 studiju koja je istraživala osjetljivost na bol, a rezultati pokazuju da prag osjeta na bol raste s dobi, što je bilo najuočljivije u studijama koje su koristile vrućinu kao stimulans boli te kad je bolni stimulans apliciran na područje glave (464). Očito je da su potrebna daljnja istraživanja o tome kako se osjetljivost na bol mijenja s dobi jer je zaključak meta-analize koju su proveli El Tumi i suradnici da je prag osjeta mehaničke boli niži u starijih nego mlađih odraslih osoba, što je u suprotnosti s rezultatima meta-analize koju su proveli Lautenbacher i suradnici (187).

Osim što su proučavali osjetljivost na bol, Lautenbacher i suradnici su u ranije spomenutoj meta-analizi istražili i odnos dobi i tolerancije na mehaničku bol te pritom došli do zaključka da dob nema učinak na toleranciju boli, pri čemu su u analizu uključili devet studija koje su istraživale ovu tematiku. (464). S druge strane, istraživanje novijeg datuma koje su proveli Camara i suradnici, pokazalo je da je utjecaj dobi na osjetljivost na bol zanemariv, što se poklapa s našim rezultatima (465). Obzirom na šarolikost rezultata dosadašnjih studija, očito je da su potrebna dodatna istraživanja na temu povezanosti dobi s percepcijom boli.

### **5.3.2 Povezanost sociokulturnih i socioekonomskih odrednica s doživljajem boli**

Ispitanici koji su sudjelovali u ovoj studiji dolaze iz tri različita područja; urbanog područja grada Splita i dva udaljena jadranska otoka Korčule i Visa. Obzirom da ispitanici dolaze iz različitih sredina, bili smo u mogućnosti ispitati utjecaj sredine i sociokulturne razlike između ove tri populacije. Najveći dio ispitanika dolazio je s Korčule, čak 65,8% dok ostatak opada na otprilike jednake udjele ispitanika s Korčule i iz Splita. Nisu pronađene statistički značajne razlike u raspodjeli spolova s obzirom na mjesto stanovanja.

Postojale su određene dobne razlike između ispitanika obzirom na mjesto stanovanja, pa su tako ispitanici s Visa bili prosječno najstariji, dok su ispitanici s Korčule relativno bili najmlađi u odnosu na druge dvije skupine. To se donekle poklapa s našim očekivanjima i sukladno je podacima Državnog zavoda za statistiku, prema kojima su stanovnici Visa prosječno stariji od stanovnika Korčule i Splita (157). S druge strane, prosječna dob stanovnika u Splitu je niža od onih na Korčuli, što se nije preslikalo u našem uzorku.

U ovom istraživanju su ispitanici s otoka Visa, koji je najudaljeniji i najslabije povezan s kopnom, imali najnižu prosječnu razinu optimizma. Prethodna istraživanja su pokazala da dispozicijski optimizam može ovisiti o mjestu stanovanja, pa su tako Walsh i suradnici u svojoj studiji uspoređivali tri grada u Velikoj Britaniji i zaključili da je optimizam u Manchesteru bio niži nego u druga dva grada, neovisno o dobi, spolu i socijalnom statusu ispitanika (466). Baranski i suradnici su u svom istraživanju ukazali na to da dispozicijski optimizam varira od zemlje do zemlje, a njihovo istraživanje je uključilo 61 zemlju i više od 15 000 ispitanika (467). To istraživanje pokazuje kako osim osobnih karakteristika pojedinca postoje i određene društvene karakteristike, koje također određuju stav osobe prema događajima u budućnosti (467).

Istraživanje koje su proveli Tsuno i Yamazaki na 1 000 ispitanika u Japanu ukazuje na to da je optimizam ispitanika niži u ruralnim nego u urbanim sredinama (468), što su također potvrdili i rezultati našeg istraživanja.

Drugo moguće objašnjenje je prethodno navedena prosječno viša dob ispitanika s Visa, koju prati i viši postotak prisutnosti kroničnih bolesti na Visu (46%) u odnosu na Split i Korčulu. Postoje istraživanja koja ukazuju na povezanost optimizma i prisutnosti kroničnih bolesti, u smjeru da su optimističniji ljudi skloniji tražiti pomoć i primati terapiju u slučaju kroničnih bolesti, pa imaju bolje ishode liječenja (469). Također, osobe optimističnijeg stava

zadržavaju bolje raspoloženje i time štite mentalno zdravlje, čak i u slučaju kroničnih bolesti (470). No, naravno, ta povezanost vrijedi i u suprotnom smjeru te je sigurno teže zadržati pozitivan stav i optimističan pogled prema budućnosti dok se borimo sa teškom kroničnom bolešću (471), što je također moglo doprinijeti nižem optimizmu u toj skupini.

Osim toga, zanimljivo je spomenuti i da je omjer opsega struka i bokova bio najviši na Visu, a najniži u Splitu. To također može utjecati na niži optimizam ovih ispitanika, obzirom da je iz ranijih istraživanja poznato da je pretilost povezana s nižim optimizmom (472, 473).

Također, ispitanici s otoka Visa su imali najvišu osjetljivost na bol, dok su ispitanici s Korčule imali najvišu toleranciju na bol i interval tolerancije boli. I u ovom slučaju, jedno od mogućih objašnjenja je da se radi i o učinku dobi, obzirom da su ispitanici s Visa bili prosječno najstariji, dok su oni s Korčule bili najmlađi. U prethodnom poglavlju opisano je da je dob bila snažan prediktor tolerancije i intervala boli na način da su s porastom dobi opadale vrijednosti tolerancije i intervala boli.

U ovom istraživanju proučili smo i socioekonomske odrednice akutne eksperimentalne boli. Socioekonomski status u našem istraživanju sastojao se od dvije komponente, a to su zbroj godina završenog školovanja i imovinski status (popis 16 dobara koja osoba ili njeno kućanstvo može posjedovati).

Naši rezultati pokazuju da su muškarci imali više godina završenog školovanja, kao i viši imovinski status od žena, što ukazuje na statistički značajne socioekonomske razlike između spolova. Pokazatelj da su muškarci imali više godina završenog školovanja od žena se poklapa sa dosadašnjim istraživanjima o neravnopravnosti među spolovima na području južne Hrvatske u ovoj populaciji (474).

Obzirom na prosječnu dob naših ispitanika ne iznenađuje činjenica da su muškarci imali više godina završenog školovanja od žena. To je u neskladu sa trenutnim trendovima koji su u zapadnim razvijenim zemljama počeli nakon 1990-ih godina, kad se javlja snažnija zastupljenost osoba ženskog spola na visokim učilištima (475). Na omjer spolova koji pohađaju te završavaju visokoškolske ustanove najviše utječu tri čimbenika, a to su društveni stavovi prema školovanju žena, čitalačke vještine žena te čitalačke vještine muškaraca (475). Početkom 20. stoljeća žene su uglavnom bile niže obrazovane od muškaraca, no tijekom godina dolazi do društvenog preokreta te se u zapadnim zemljama sve više potiče školovanje žena (476). Taj čimbenik krajem 20. stoljeća potiče dramatičan porast žena sa završenim visokim obrazovanjem te se u konačnici ovaj omjer mijenja u korist žena (477).



Istraživanja u razvijenim zemljama pokazuju da je danas više žena od muškaraca u visokom školstvu, postotak nešto varira od zemlje do zemlje, ali možemo reći da otprilike 45% muškaraca i 55% žena završava tercijarno obrazovanje (254). Podaci prikupljeni Popisom stanovništva u Hrvatskoj 2011. godine ukazuju na slične promjene i u Hrvatskoj, pa tako u usporedbi s prethodnim popisima po prvi put veći udio žena od muškaraca ima završene niže razine školovanja, a slični rezultati preslikavaju se i na visokim razinama školovanja (207). Razlike između ovih trendova i naših podataka možda proizlaze iz slabije dostupnosti visokoškolskih ustanova otočnoj populaciji, koja mora nužno putovati da bi ostvarila pristup visokoškolskim ustanovama. Drugi razlog vjerojatno proizlazi iz toga što su sudionici ovog istraživanja ipak bili prosječno stariji, a radi se o novijim pokazateljima.

Viši imovinski status u muškaraca nego žena uočeni u ovoj populaciji je već prije istražen i detaljno opisan (478). Zhang i Zheng opisuju da su žene iz Kine imale nižu plaću, bez obzira na bračni status i područje rada (479). Ovi rezultati su u skladu s ostatkom svijeta te općenito možemo reći da muškarci zarađuju i posjeduju više od žena (480, 481).

U našem istraživanju uočili smo statistički značajne socioekonomske razlike između tri proučavane dobne skupine; mlađa (18-34 godine), srednja (35-64 godine) te starija (65 i više godina). Zbroj godina školovanja je bio najviši u mlađoj skupini, a zatim u srednjoj dobnoj skupini. Ne začuđuje da je najstarija skupina imala najmanji prosječni zbroj godina školovanja. Iz ranijih Popisa stanovništva možemo vidjeti da je 1953. bilo 19,7% stanovništva bez završene škole, dok je taj udio 2011. godine iznosio tek 1,7%. S druge strane, 1953. je bilo tek 8,2% stanovništva sa završenom srednjom školom, dok je danas 52,6% (207).

Također, nije iznenađujuće da su najviši imovinski status imali ispitanici u srednjoj dobnoj skupini, jer je za očekivati kako se u mlađoj skupini ispitanici još školuju ili su u potrazi za prvim poslom, dok su u skupini starijoj od 65 godina većinom umirovljenici. Ovi rezultati su u skladu s drugim istraživanjima koja pronalaze da su primanja najviša u srednjoj dobi (482).

Ovoj disertaciji prethodila je studija koja je rađena na poduzorku ispitanika iz iste populacije, a u koju je bilo uključeno 329 ispitanika s Visa kojima su mjereni prag osjeta boli, tolerancija boli te iz njih izračunat interval boli (82). Kao i u ovom istraživanju, socioekonomski status je istraživan kroz zbroj godina školovanja te imovinski status. Rezultati te prethodne studije su pokazali da zbroj godina školovanja nije bio povezan s percepcijom boli, dok je imovinski status bio povezan i s tolerancijom boli i s intervalom boli, no ne i s pragom osjeta boli. U ovoj disertaciji uključili smo daleko veći broj ispitanika i varijabli, ali nismo potvrdili rezultate iz tog prethodnog rada. Podaci ukazuju na to da nema statistički značajne povezanosti između socioekonomskih čimbenika, zbroja godina školovanja i

imovinskog statusa ni s jednom od tri istraživane varijable akutne eksperimentalne boli. Usljed toga morali smo odbaciti *Hipotezu 7 (H7)*, koja glasi da osobe nižeg socioekonomskog statusa imaju nižu toleranciju i interval boli obzirom da ni jedna od dvije komponente socioekonomskog statusa, broj godina školovanja i materijalni status nije ukazala na statistički značajnu povezanost s tolerancijom boli i intervalom boli.

### 5.3.3 Povezanost zdravstvenih i ponašajnih odrednica s doživljajem boli

U ovom istraživanju imali smo priliku istražiti povezanost određenih zdravstvenih čimbenika s percepcijom boli, kao što su prisutnost određenih kroničnih bolesti te omjer struka i bokova.

Kronične bolesti koje smo uzeli u obzir u ovom istraživanju su bile povišeni krvni tlak, dijabetes, giht, shizofrenija, koronarna bolest srca, depresija i moždani udar te smo ispitanike obzirom na ovo svojstvo podijelili u dvije skupine: one u kojih je od ranije bila dijagnosticirana jedna ili više od navedenih kroničnih bolesti i skupina ispitanika koji nisu imali niti jednu od navedenih bolesti.

Kao što je bilo i očekivano, prisutnost neke od kroničnih bolesti je bila najviša u najstarijoj skupini u usporedbi s ostale dvije skupine skupini, a to prati i najviši omjer struka i bokova, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (483, 484). Barrio-Cortes su u svom nedavnom istraživanju pokazali da osobe starije od 65 godina u prosjeku pate od 3,8 različitih kroničnih bolesti, što je bilo utvrđeno na uzorku od 3.292 ispitanika (485). U našem istraživanju je prisutnost navedenih kroničnih bolesti bila češća u muškaraca nego žena a izraženo u postocima to je iznosilo 44,8% muškaraca, a samo 37,1% žena je bolovalo od neke od navedenih kroničnih bolesti. Ove rezultate možemo usporediti s presječnim istraživanjem koje su proveli Alharbi i suradnici na 319 ispitanika u starijoj populaciji u Saudijskoj Arabiji (486). Rezultati ukazuju na to da su određene kronične bolesti češće prisutne u jednom spolu. Tako su u žena općenito bile češće prisutne kronične bolesti, a među njima najzastupljenije su bile respiratorne i endokrine bolesti, dok su u muškaraca bile češće urogenitalne bolesti (486).

Korištenjem multivarijatne linearne regresije nismo identificirali značajnu povezanost između prisutnosti neke od kroničnih bolesti ni s pragom osjeta boli, ni tolerancijom na bol ni intervalom boli. S druge strane, za omjer struka i bokova je u istom analitičkom modelu utvrđeno da je veći omjer struka i bokova bio povezan s višim pragom osjeta boli i na desnoj i lijevoj ruci, te s višim pragom tolerancije na bol na desnoj i lijevoj ruci ( $p < 0,001$ ). Pa ipak, povezanost između omjera struka i bokova te intervala tolerancije boli nije bila statistički značajna. Povišeni omjer struka i bokova ukazuje na centralnu pretilost (487). U svom preglednom članku Okifuji i Hare iznose da nema dokaza da pretilost izravno uzrokuje kroničnu bol, no da su pretilost i kronična bol dva stanja koja se vrlo često pojavljuju zajedno (488). Torensma i suradnici su objavili pregledni članak koji je istraživao percepciju boli u pretilih osoba te pokazuju da postoje naznake kako je prag osjeta boli viši u pretilih osoba

(489). S druge strane, novije istraživanje koje su proveli Emerson i suradnici ne ukazuje na razlike u osjetu boli uzrokovane vrućinom i hladnoćom između pretilih i osoba normalne tjelesne mase (490). Price i suradnici su uspoređivali osjetljivost na bol uzrokovanu pritiskom u osoba normalne tjelesne mase i pretilih osoba te su zaključili da su pretile osobe imale viši prag osjeta boli (274). No, čini se da razlike između ove dvije skupine pronalaze jedino u slučaju kada se mjerenje provodi na mjestima gdje se nalazi višak potkožne masti, pa tako primjerice tolerancija na bol mjerena uranjanjem u ledenu kupku nije ukazala na razlike u doživljaju boli između ove dvije skupine (274).

U ovom istraživanju pokušali smo ustanoviti postoji li povezanost između doživljaja boli i raznih čimbenika, pa tako i onih povezanih s ponašanjem. U istraživanje smo uključili nekoliko ponašajnih čimbenika: pušenje (nepušači, bivši pušači i pušači), tjelesna aktivnost (lagana, umjerena, teška) i konzumacija alkohola (izražena u jedinicama alkohola).

Usporedili smo podatke o pušenju u ispitanika obzirom na spol pri čemu je među ženama bio veći postotak nepušača (50,7%) nego u muškaraca (42,7%), no iznenađujuće i veći postotak pušača (31%), nego u muškaraca (24,9%), pa su razlike među spolovima obzirom na pušenje bile statistički značajne. Veći postotak pušača među ženama nego muškarcima je pomalo neočekivan obzirom da istraživanja uglavnom ukazuju na nižu prevalenciju pušenja među ženama nego muškarcima (491, 492). U našem uzorku smo identificirali i razlike u navici pušenja i među dobnim skupinama, pa je najveći postotak pušača bio u mlađoj skupini, a nepušača u starijoj skupini.

Jedna od hipoteza ovog istraživanja (*Hipoteza 5*) je bila da pušači imaju nižu toleranciju na bol i interval boli u usporedbi s nepušačima, ali je ta hipoteza odbačena na temelju rezultata. Naši rezultati ukazuju na to da nema povezanosti između pušenja i praga osjeta boli. S druge strane tolerancija na bol je bila viša u bivših pušača u usporedbi s nepušačima i na desnoj i lijevoj ruci, isto kao i kod pušača u usporedbi s nepušačima. Sličan rezultat smo zabilježili i za interval boli, koji je kod bivši pušača bio viši nego kod nepušača, jednako kao u pušača u odnosu prema nepušačima.

Sljedeća ponašajna varijabla je bila tjelesna aktivnost, a preko 60% ispitanika je smatralo da su u radnom i slobodnom dijelu dana uglavnom bili umjereno aktivni. Postoje određene spolne razlike pa je među muškarcima bilo više onih u skupini koji su veći dio dana bili izrazito aktivni. Očekivano, postoje razlike i među dobnim skupinama u aktivnosti i to srednje i starije dobne skupine.

Jedna od hipoteza ovog istraživanja (*Hipoteza 6*) je bila da tjelesno neaktivne osobe imaju nižu toleranciju na bol i interval boli u uspoređi s tjelesno aktivnim ispitanicima te se ona može djelomično potvrditi jer su tolerancija na bol i interval boli bili statistički značajno viši u umjereno aktivnih ispitanika u uspoređbi s lagano aktivnim ispitanicima. No s druge strane, tolerancija boli i interval boli nije bila statistički značajno različita između ispitanika koji su bili teško i lagano aktivni na obje ruke.

Nadalje, konzumacija alkohola izražena u jedinicama alkohola je također pokazala značajne spolne razlike, koje ukazuju na to da muškarci konzumiraju veće količine alkohola od žena, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (493). Ujedno, konzumacija u mlađoj dobnoj skupini je bila niža nego u ostale dvije dobne skupine. To potvrđuje prethodno istraživanje koje su proveli Veerbeek i suradnici u općoj populaciji Nizozemske, koje je pokazalo da je konzumacija alkohola bila viša u srednjoj i starijoj nego mlađoj skupini ispitanika (494). Analizom podataka u ovom istraživanju nije pronađena povezanost između konzumacije alkohola i percepcije boli ni na jednoj ruci.

## 5.4 Povezanost psiholoških odrednica i doživljaja boli

Jedan od ciljeva ovog istraživanja je bio ispitati povezanost psiholoških čimbenika i percepcije akutne eksperimentalne boli. Iz tog razloga u istraživanje je uključeno nekoliko psiholoških upitnika i to su bili Opći upitnik o zdravlju (426), Eysenckov upitnik o osobnosti (338) i Upitnik o doživljaju boli (427).

Općim upitnikom o zdravlju je moguće procijeniti mentalni distres. Rezultati istraživanja upućuju na određene razlike između spolova u razini mentalnog distresa u našem uzorku ispitanika, pa su tako žene imale veći mentalni distres u odnosu na muškarce. Ovaj rezultat se podudara sa studijom koju su proveli Carvalho i suradnici na 146 ispitanika oba spola, uspoređujući mentalni distres u žena i muškaraca (495). Njihovi rezultati pokazuju da su žene imale statistički značajno više prosječne vrijednosti distresa od muškaraca (495). Uzroci ovih razlika nisu još do kraja razjašnjeni. Longitudinalno istraživanje koje su proveli Weich i suradnici je pokušalo rasvijetliti proizlaze li ove nejednakosti iz određenih društvenih uloga te su zbog toga kreirali upitnik prema kojem su bodovali ispitanike obzirom na to jesu li zaposleni, u bračnoj zajednici, žive s djecom mlađom od 16 godina, brinu li o djeci te brinu li o bolesnoj ili nepokretnoj osobi (496). Njihovi rezultati ne ukazuju na to da razlike u mentalnom distresu između žena i muškaraca proizlaze iz navedenih društvenih uloga. Osim prema spolu, u istoj je studiji bilo moguće usporediti mentalni distres obzirom na dob i tri različite dobne skupine (mlađu, srednju i stariju), pri čemu rezultati tog istraživanja pokazuju da je mlađa skupina imala najniži mentalni distres (465). Ti rezultati pokazuju isti smjer porasta mentalnog distresa s dobi, kao i u istraživanju provedenom u ruralnom dijelu Irana na 2259 ispitanika podijeljenih u 3 dobne skupine: mlađu, srednju i stariju (497). Najviši mentalni distres je uočen u starijoj skupini ispitanika, a mogući razlog istraživači pronalaze u kroničnim bolestima koje češće pogađaju osobe starije životne dobi (497).

Kako bi se razgraničila povezanost mentalnog distresa procijenjenog Općim upitnikom o zdravlju i doživljaja akutne boli od učinka čimbenika zabune, poput spola, dobi, zdravstvenog stanja i slično, u ovom istraživanju je korištena metoda multivarijantne linearne regresije. Rezultati ne ukazuju na to da su prag osjeta boli, tolerancija boli te interval boli povezani s mentalnim distresom u općoj populaciji ispitanika iz Dalmacije.

U ovo istraživanje uključili smo i Eysenckov upitnik o osobnosti s njegove četiri podskale, tj. ekstrovertiranost, psihotičnost, neuroticizam i sklonost laganju. Uočili smo

određene spolne razlike u određenim podskalama Eysenckovog upitnika, pa je tako ekstrovertiranost bila viša u muškaraca, jednako kao i psihotičnost. S druge strane, neuroticizam i sklonost laganju su bili viši u žena. Ovi rezultati su u skladu s prethodnim istraživanjem koje su Lynn i Martin proveli u 37 zemalja (498). U istraživanju koje su proveli Banožić i suradnici neuroticizam je također bio viši u žena u odnosu na muškarce, što se poklapa s prethodnim istraživanjima (346, 499).

Pronašli smo i određene razlike u navedenim karakteristikama osobnosti i s obzirom na dob. Tako je u mlađoj dobnoj skupini u ovom istraživanju uočena viša ekstrovertiranost nego u ostale dvije dobne skupine, što je u skladu s prethodnim istraživanjem (500). Neuroticizam je bio najviši u starijoj dobnoj skupini. Mogući razlog toga je porast neuroticizma s dobi, na što su ukazale longitudinalne studije (501, 502). Nije bilo razlika među skupinama s obzirom na psihotičnost, ali jest obzirom na sklonost laganju, pa je u mlađoj dobnoj skupini ta sklonost bila najniža, a u starijoj dobnoj skupini najviša.

Rezultati ove disertacije upućuju na povezanost između sklonosti laganju procijenjeno Eysenkovim upitnikom osobnosti (EPQ) i doživljaja boli. Visoki zbroj bodova na toj skali upućuju na to da je osoba sklona davanju odgovora za koje pretpostavlja da su točni i socijalno prihvatljivi (503). Podskala sklonosti laganju je bila pozitivno korelirana s pragom osjeta boli, a negativno s tolerancijom i intervalom boli na obje ruke i za oba spola, uz iznimku za prag osjeta boli mjeren na desnoj ruci u muškaraca. Navedeni rezultati pokazuju da su ispitanici s višim rezultatima na podskali EPQ-L imali i viši prag osjeta na bol, kao i niži interval tolerancije na bol. Obzirom na više rezultate na skali laganja, moguće je da su ti ispitanici skloniji prezentirati svoje rezultate na način kako misle da se očekuje od njih obzirom na sklonost društvenom konformizmu. Ovo još jednom ukazuje na izazov prilikom mjerenja boli što informaciju o detekciji boli nosi ispitanik kojemu mjerimo bol te ne možemo znati je li informacija koju nam prenosi ispravna ili ne. Zanimljivo, nije bilo povezanosti EPQ-L i praga tolerancije na bol što upućuje na zaključak da sklonost društvenom konformizmu nije utjecala na navedenu varijablu. Obzirom da je EPQ-L uobičajeno zanemarena u istraživanjima koja su do sada proučavala odrednice eksperimentalne boli, ovi rezultati otvaraju vrata mogućim novim istraživanjima (346).

Posve neočekivano, među ostalim psihološkim odrednicama proučavanima u ovoj disertaciji, kao što su psihotičizam, neuroticizam, ekstrovertiranost i mentalni distres, nisu uočene povezanosti s doživljavanjem akutne boli. Također, temeljem rezultata prijašnjih istraživanja, očekivali smo da ćemo identificirati određenu povezanost između Upitnika o doživljaju boli ili neke od njegovih podskala i doživljaja boli, no nismo dobili takve rezultate.

Moguće objašnjenje ovog odmaka od očekivanih rezultata je uključanje varijable o dispozicijskom optimizmu u analizu podataka, što do sada nije bilo uobičajeno. Naime, ispitanici s višim optimizmom pokazuju nižu razinu katastrofiranja boli. To su pokazali Goodin i suradnici u svom istraživanju na 140 ispitanika starije dobi koji boluju od osteoartritisa koljena, čiji rezultati govore o tome da je viši optimizam povezan s nižim katastrofiranjem boli (504). Potvrđuje to i studija koju je proveo Sinclair na uzorku žena s reumatoidnim artritismom, prikazavši da je viši optimizam bio povezan s nižim katastrofiranjem o ponavljajućoj boli (505). Prema tome, moguće je da kad se i optimizam i PCS koriste kao potencijalni prediktori doživljaja boli, optimizam ostaje značajan prediktor, dok PCS ne dostiže značajnost.

Ova disertacija ukazuje na snažnije katastrofiranje o boli u žena u odnosu na muškarce. Na to upućuje statistički značajno viši ukupni rezultat dobiven na PCS upitniku, kao i za sve tri njegove podskale (promišljanje, preuveličavanje i nemoć upravljanja bolnim stanjem). Ti rezultati su posve očekivani, obzirom na ranija istraživanja koja pokazuju da su žene ne samo osjetljivije na bol, već pokazuju i više razine katastrofiranja o boli (354, 506).

Pomoću Upitnika o doživljaju boli usporedili smo i razlike u katastrofiranju boli između dobnih skupina. Starija dobná skupina je pokazala više rezultate katastrofiranja boli, kao i skala o preuveličavanju boli i nemoći upravljanja bolnim stanjem. Iznimka je bila skala o promišljanju o boli, čiji se rezultat nije razlikovao među dobnim skupinama. Novija studija koju su proveli Murray i suradnici ukazuje na oprečne rezultate, gdje je starija dobná skupina imala niže razine katastrofiranja o boli od srednje dobné skupine (507). S druge strane, u studiji koju su proveli Park i suradnici nije pronađena statistički značajna povezanost između katastrofiranja o boli i dobi na uzorku od 331 ispitanika s kroničnom boli u vratu (508). Moguća objašnjenja ovih razilaženja u dobivenim rezultatima prijašnjih studija mogu će pronaći u različitim metodološkim pristupima koji su korišteni, načinu procjenjivanja kroničnih i akutnih bolnih stanja, kao i karakteristikama ispitanika koji su uključeni u istraživanje. U svakom slučaju, može se zaključiti kako različite psihološke odrednice imaju važnu ulogu u načinu doživljavanja boli, ali su potrebna daljnja istraživanja koja bi razriješila navedene nesuglasice među studijama.



### 5.4.1 Povezanost dispozicijskog optimizma i doživljaja boli

Ovo istraživanje je identificiralo postojanje povezanosti između dispozicijskog optimizma i doživljavanja akutne boli u eksperimentalnim uvjetima. Naravno, postoji više različitih pristupa u eksperimentalnim istraživanjima boli i na različite je načine moguće uzrokovati bol u ispitanika zbog čega ta istraživanja ne jednake rezultate. Dosad najčešći pristup u istraživanjima je izazivanje boli hladnoćom, primjerice uranjanjem ruke u ledenu kupku. Jedno od istraživanja u kojem se u eksperimentu uzrokuje bol ledenom kupkom proveli su Geers i suradnici te su pritom zaključili da je viši dispozicijski optimizam bio povezan s nižim osjetom na bol, distresom i kardiovaskularnom reaktivnošću (385). Boselie i suradnici su proveli eksperiment u kojem su pokazali da optimizam može ukloniti negativan učinak koju bol ima na izvršavanje određenih zadataka (509).

Morton i suradnici su u svom istraživanju bol uzrokovali laserskom stimulacijom te su došli do zaključka da je optimizam, uz nisku razinu anksioznosti, snažan prediktor placebo odgovora (510). S druge strane, Corsi i Colloca su u svom istraživanju eksperimentalno uzrokovale bol kontaktnom vrelom termodom, pritom istražujući utjecaj placebo i nocebo efekta, a došle su do zaključka da psihološki čimbenici, uključujući i optimizam, nemaju utjecaja na očekivanja boli (511).

Sustavni pregledni članak, koji je analizirao 69 studija koje su proučavale povezanost optimizma i boli, zaključio je da otprilike 70% studija ukazuje na blagotvoran učinak optimizma na akutnu i kroničnu bol (379). U tom članku autori su utvrdili da je u eksperimentalnim studijama, koje su uključivale starije ispitanike i koje su se primarno fokusirale na učinak optimizma na bol, češće pronalazena povezanost višeg optimizma s nižom razinom akutne ili kronične boli.

Prema našim saznanjima, u ovom je istraživanju je po prvi put istraživana povezanost dispozicijskog optimizma s doživljajem mehaničke boli izazvane pritiskom u zdravih ispitanika iz opće populacije. Cruz-Almeida su proveli istraživanje koje je proučavalo odnos dispozicijskog optimizma i mehaničke akutne boli uzrokovane pritiskom, no u svoje istraživanje su uključili samo starije ispitanike koji boluju od osteoartritisa u koljenu (390). Također, u toj studiji je mjereno samo prag osjeta boli, a ne i tolerancija na bol.

U našem istraživanju nismo potvrdili povezanost između praga osjeta mehaničke boli i optimizma. Ovo se podudara s istraživanjem Geersa i suradnika, koji su pronašli da optimističnije osobe nisu manje reaktivne na bolne stimulanse, već su sposobne pomaknuti

svoj fokus na pozitivne aspekte situacije (385). No ovi rezultati odudaraju od prethodno spomenute studije Cruz-Almeide i suradnika, koji su demonstrirali da je klaster ispitanika s osteoartritisom u koljenu s višim dispozicijskim optimizmom imao niži prag osjeta mehaničke boli (390). Dodatno, nedavno istraživanje koje su proveli Buckingham i Richardson ukazuje na povezanost optimizma i praga osjeta boli, kao i s tolerancijom na bol koristeći eksperiment ledene kupke (389). Moguće objašnjenje ovih odudaranja leži u razlikama između ovog istraživanja i ranijih istraživanja u ustroju istraživanja, broju ispitanika kao i karakteristika ispitanika, kao što je dob i zdravstveni status.

S druge strane u ovom istraživanju je pronađena značajna povezanost između dispozicijskog optimizma i tolerancije na bol, kao i intervala boli. Ovi rezultati su potvrđeni mjerenjima na obje ruke. Opće prihvaćeno je da optimističniji ljudi imaju pozitivnije stavove prema budućnosti, motiviraniji su na putu do određenog cilja, lakše se suočavaju s izazovima te bolje emocionalno reagiraju na nedaće (359). Toleriranje boli, bilo akutne ili kronične, je izrazito nepovoljna situacija te je moguće da iza boljeg suočavanja s njom stoje psihološki aspekti optimističnih pojedinaca. Istraživanje koje su proveli Bargiel-Matusiewicz i suradnici donosi podatke da su optimističniji pojedinci imali manju percepciju intenziteta boli (512). Razlog pronalaze u tome što su koristili kognitivne strategije preusmjerenja pažnje te su imali sklonost distancirati se od bolnog podražaja.

Ova saznanja su vrlo važna iz kliničke perspektive jer nude obećavajući model u procesu liječenja boli. Istraživanja pokazuju da određene psihološke intervencije, primjerice pozitivno zamišljanje budućnosti može privremeno povećati optimizam. Meevissen i suradnici su uspoređivali dvije skupine ispitanika, pri čemu je jedna skupina svaki dan na 5 minuta u periodu od 2 tjedna provodila zamišljajući najbolju verziju sebe, dok je druga provodila isto vrijeme zamišljajući dnevne aktivnosti (513). Rezultati te studije pokazuju da je u prvoj skupini došlo do porasta razine optimizma, što potkrepljuje pretpostavku da su moguće intervencije na optimizmu. Peters i suradnici su otkrili da čak i nakon jedne intervencije u trajanju od 20 minuta dolazi do porasta optimizma na uzorku od 82 ispitanika (514). Naime, tijekom navedenog eksperimenta ispitanici su podijeljeni u 2 grupe te su u jednoj trebali unutar 15 min pisati o najboljoj verziji sebe (eng. *best possible self*, BPS) dok su u kontrolnoj skupini pisali o svom tipičnom danu. U obje skupine je zabilježen optimizam prije i poslije intervencije, a Peters i suradnici su uočili da je u interventnoj skupini došlo do statistički značajno višeg porasta optimizma nego u kontrolnoj skupini (514). Također, Geshwind i suradnici su predložili da bi pozitivni učinak eksperimentalnog povećavanja optimizma tijekom akutne faze boli mogao

ograničiti širenje straha uzrokovanog boli i tako potencijalno smanjiti mogućnost transformacije akutne u kroničnu bol (515).

U ovom istraživanju je također pronađena i statistički značajna povezanost između optimizma te intervala boli. To je vrlo važan zaključak jer ukazuje na to da osobe koje su optimističnije imaju dulji period u kojem su osjetile bol, ali još uvijek su je sposobni tolerirati. Nažalost, ove rezultate nismo mogli usporediti s dosadašnjim istraživanjima jer je interval boli varijabla koja je prethodno samo jednom korištena u istraživanjima (82). Obzirom da se radi o vrlo zanimljivim rezultatima, nadamo se da će se interval boli kao mjera boli uključiti u naredna istraživanja o tome kako optimizam utječe na percepciju boli.

Vraćajući se natrag na hipoteze koje smo testirali ovim istraživanjem, možemo vidjeti da je *Hipoteza 2 (H2)* bila samo djelomično točna. Naime, ona je glasila da je izraženiji dispozicijski optimizam i bolje mentalno zdravlje povezano s povećanjem intervala boli. Testirajući psihološke čimbenike koji utječu na percepciju boli, zaključili smo da iako je optimizam bio statistički značajno povezan s intervalom boli, s druge strane bolje mentalno zdravlje mjereno GHQ upitnikom nije bilo statistički značajno povezano s ovom mjerom boli. Unatoč mnoštvu istraživanja o povezanosti mentalnog distresa s kroničnom boli, pretragom literature nismo pronašli istraživanja o povezanosti mentalnog distresa i eksperimentalne akutne boli, čime rezultati ove disertacije predstavljaju važan znanstveni doprinos postojećem znanju.

## 5.5 Razlike u doživljaju boli u dešnjaka i ljevaka

U ovom istraživanju provedena su mjerenja akutne mehaničke boli algometrom na obje ruke. To je korak naprijed od uobičajenog mjerenja boli na samo jednom mjestu na tijelu, što je ujedno omogućilo i da istražimo postoje li razlike u osjetu boli i toleranciji na bol između lijeve i desne ruke, a uzimajući u obzir dominantnost ruke.

Da bi detaljnije istražili ovo istraživačko pitanje kreirali smo poduzorak od 1.586 ispitanika koje smo s obzirom na dominantnost ruke podijelili u tri skupine; ljevake (N=82, 5,2%), dešnjake (N=1.469, 92,6%) i ambidekстере (N=35, 2,2%).

Poznato je da se ljudi ne služe s obje ruke podjednako, već da smatraju jednu ruku spretnijom za obavljanje finih motoričkih zadataka te se ta ruka naziva dominantnom rukom. Prijašnja istraživanja ukazuju da otprilike 90% osoba preferira obavljanje složenih manualnih zadataka desnom rukom, 10% bira lijevu ruku dok tek 1% nema preferencije, drugim riječima smatraju se ambideksterima (412). No, ovi postoci odskaču od onih koje smo pronašli u našem istraživanju te je u našoj populaciji viši postotak dešnjaka i ambidekстера od očekivanog. Moguće je da ovo proizlazi uslijed ograničavanja korištenja lijeve ruke te usmjeravanja djece ka pisanju desnom rukom (396). Naime, do 1960-ih godina prošlog stoljeća je postojao određen društveni pritisak prema dominantnom korištenju desne ruke, što je šire opisano u uvodu (413). Uslijed toga, ljevorukoj djeci je nametano da se služe desnom rukom kao dominantnom. Ljevorukost je sada prihvaćena u zapadnoj kulturi, dok u Istočnoj Europi još ima osoba u populaciji koji su bili urođeni ljevaci, ali su u obiteljskoj zajednici ili obrazovnoj ustanovi „preodgojeni“ u dešnjake (516). Posljedično se u takvoj populaciji pronalazi više ljudi koji se smatraju dešnjacima, a manje ljevaka.

Također, postoje određene situacije u kojima dolazi do djelomičnog transformiranja ljevaka u dešnjake, pri čemu su te osobe određene radnje počeli obavljati desnom rukom, kao što su pisanje i hranjenje, dok im je za sve ostale radnje ostalo prirodnije služiti se lijevom rukom. Prema tome, takve osobe smatraju sebe ambideksterima te nisu u mogućnosti izabrati ruku koju smatraju dominantnom. Podaci u skupini ispitanika uključenih u ovo istraživanje ukazuju na viši postotak ambidekстера u odnosu na očekivanje (2,2%), što je mogući ishod navedenih društvenih intervencija.

U ovom istraživanju istražena je povezanost između dominantnosti ruke i percepcije boli kroz dva različita pristupa. Prvi pristup je da smo usporedili povezanost dominantnosti ruke sa sve tri mjerene varijable akutne mehaničke boli. Pri tome nismo pronašli razlike u pragu

osjeta boli, toleranciji boli te intervalu boli između dešnjaka, ljevaka te ambideksteru. Ovi rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjima koje su proveli Pud i suradnici (419). Ozcan i suradnici su također zaključili da ne postoje statistički značajne razlike među dešnjacima i ljevacima u pragu osjeta boli (418). U odnosu na dosadašnje studije koje su se ograničile na istraživanje percepcije boli na prag osjeta boli, mi smo ga proširili uključivši i toleranciju na bol te interval boli. Rezultati ove disertacije ukazuju na višu toleranciju na bol na lijevoj ruci u ljevaka u usporedbi s ambideksterima. Štoviše, ambideksteri su pokazali najniži prosječni prag boli, toleranciju te interval boli no rezultati nisu prešli prag statističke značajnosti.

Vraćajući se na početne hipoteze ovog istraživanja, iz ovih rezultata proizlazi da možemo prihvatiti *Hipotezu 8 (H8)* prema kojoj ne postoje razlike u percepciji akutne mehaničke eksperimentalne boli uzrokovane pritiskom između dešnjaka, ljevaka i ambideksteru.

Drugi pristup je bio analiza unutar svake od tri skupine (dešnjaci, ljevaci, ambideksteri) te smo pri tome usporedili percepciju boli između desne i lijeve ruke unutar svake od navedenih skupina. Rezultati pokazuju da su u dešnjaka prag osjeta boli, tolerancija na bol i interval boli bili viši na desnoj (dominantnoj) nego na lijevoj ruci. S druge strane, u ljevaka nismo pronašli statistički značajne razlike u ovim mjerenjima između desne i lijeve ruke. Ambideksteri su pokazali višu toleranciju na bol na desnoj ruci, jednako kao i dešnjaci. Dodatne studije su potrebne da bi se objasnila klinička važnost ovih rezultata u ambideksteru vezano uz njihovu percepciju akutne eksperimentalne boli.

Ovi rezultati djelomično potvrđuju *Hipotezu 9 (H9)*, koja tvrdi da je prag osjeta na bol, tolerancije i intervala boli viši na dominantnoj nego nedominantnoj ruci za sve tri skupine, od kojih smo tu hipotezu potvrdili samo za dešnjake.

Ovakvi su zaključci opet u skladu s prijašnjim istraživanjima. Pauli je u svom istraživanju proveo eksperimentalno mjerenje praga osjeta mehaničke boli uzrokovane pritiskom u 12 dešnjaka i 12 ljevaka, služeći se automatskim algometrom (417). Rezultati jasno ukazuju na asimetriju praga osjeta boli u dešnjaka, dok se u ljevaka ta asimetrija nije pojavila (417). Ozcan i suradnici su također istraživanje ograničili na prag osjeta boli u 39 dešnjaka i 21 ljevaka oba spola iz opće populacije (418). Njihovi rezultati pokazuju višu osjetljivost na bol na nedominantnoj ruci u dešnjaka, dok u ljevaka nije pronađena navedena asimetrija između ruku (418). Pud i suradnici su proveli istraživanje u koje su uključili i osjet na bol i toleranciju, no eksperimentalna bol je bila uzrokovana hladnoćom, za razliku od našeg istraživanja (419). U studiju su uključili 65 dešnjaka i 44 ljevaka oba spola iz opće populacije. Nije bilo statistički značajne asimetrije između ruku ni u dešnjaka ni u ljevaka (419).

Jedan od važnijih zaključaka na koji upućuju naši rezultati je da nije dovoljno mjeriti eksperimentalnu mehaničku bol uzrokovanu pritiskom samo na jednoj ruci u dešnjaka i ambideksteru, obzirom da smo pronašli razlike u percepciji boli između dominantne i nedominantne ruke u ove dvije skupine ispitanika.

Ovi rezultati djelomično potvrđuju *Hipotezu 9 (H9)*, koja tvrdi da je prag osjeta na bol, tolerancije i intervala boli viši na dominantnoj nego nedominantnoj ruci za sve tri skupine, od kojih smo tu hipotezu potvrdili samo za dešnjake.

## 5.6 Prednosti i ograničenja ovog istraživanja

Jedna od većih prednosti istraživanja je uključivanje 2.500 ispitanika, što je prilično više u odnosu prema usporedivim eksperimentalnim studijama ove tematike (379).

Nadalje, u istraživanje su uključena oba spola te širok raspon dobnih skupina, što je još jedan odmak od uobičajenih eksperimentalnih istraživanja boli.

U ovo istraživanje je osim praga osjeta boli i praga tolerancije na bol, uključena i još jedna dodatna varijabla doživljaja boli, koju smo nazvali interval tolerancije boli. Ta varijabla je korištena u prethodnom istraživanju koje je proučavalo povezanost socioekonomskog statusa i doživljaja boli (82). Interval boli upućuje na bol koju osoba osjeća, ali ju je sposobna tolerirati. Iz toga proizlazi da ispitanici koji imaju širok interval tolerancije boli su oni koji vrlo brzo detektiraju bol, no ipak odlučuju nastaviti tolerirati bol dulje vremena. Prema tome, nije iznenađenje da takvo svojstvo može biti povezano s dispozicijskim optimizmom.

Dodatna prednost ovog istraživanja je objektivno mjerenje akutnog bolnog podražaja, koji je ispitanicima zadan od strane istraživača, pa se time bolni podražaj može smatrati eksperimentalno zadanom boli.

Među glavnim ograničenjima ovog istraživanja je njezin presječni dizajn i način prikupljanja podataka o izloženosti, tj. o razini optimizma i drugih važnih osobina. Kao što je poznato, presječna istraživanja nemaju jasan vremenski slijed događaja te se zbog toga iz njih ne mogu izvlačiti zaključci o uzročno-posljedičnoj povezanosti određenih čimbenika i istraživanog svojstva. Tako primjerice, ne možemo znati jesu li ispitanici optimistični oko svoje budućnosti zbog toga što nemaju kronična bolna stanja, ili se lakše nose sa svojim bolnim stanjima zbog svog urođenog optimizma.

Korištenje prikladnog uzorka je također jedno od ograničenja ove studije, iako je korištenje uzorka iz opće populacije ipak pozitivan odmak od uzorkovanja ispitanika u kliničkim uvjetima, kakvo se uobičajeno koristilo pri istraživanju akutne eksperimentalne boli u ranijim istraživanjima.

Sljedeće ograničenje bi bilo da su mjerenja akutne eksperimentalne boli provodili različiti ispitivači obzirom o kojoj kohorti se radilo, a svi su mjeritelji bili ženskog spola. Ostaje otvorena mogućnost da je to moglo utjecati na reakcije i vrijednosti koje su prijavljivali muški ispitanici, a radi se o učinku koji je već otprije opisan u literaturi (517). Iako bi idealno bilo dvostruko testiranje svakog ispitanika i to od strane ispitivača oba spola, takav pristup bi

zahtijevao više resursa, vremena, a i veću suradnju ispitanika, u kojih bi moglo doći do zamora, a time i nepreciznih reakcija.

Također, ograničenje koje je bitno navesti je da nije korišten čitav upitnik Revidiranog testa životne orijentacije (engl. *Life Orientation Test Revised*, LOT-R), koji se najčešće koristi u ispitivanju dispozicijskog optimizma (518), već smo koristili jedno pitanje iz samog upitnika. Kako bismo opravdali korištenje tog pitanja, testirali smo to pitanje u odnosu na čitav upitnik na uzorku od 260 ispitanika hrvatskog i engleskog govornog područja, pri čemu smo dobili zadovoljavajući rezultat podudaranja (Cronbach  $\alpha=0,822$ ). Ovaj pristup je uspješno korišten već prije u literaturi, te su istraživači koristili samo jedno (519), dva (520) ili pak četiri (521) pitanja iz LOT-R testa, umjesto čitavog testa.

Također, postoji mogućnost da su naši rezultati ograničeni samo na mehanički uzrokovanu eksperimentalnu bol, obzirom da ispitanike nismo testirali drugim načinima eksperimentalnog uzrokovanja boli, kao što su toplinski, električni te kemijski, zbog očite složenosti takvog istraživanja. Konačno, nije poznato mogu li se učinci opisani u ovoj disertaciji primijeniti i na pacijente koji trpe kroničnu bol i u kliničkim uvjetima, no ovo je ipak dobra podloga za neka buduća istraživanja.



## **6. ZAKLJUČAK**

Cilj ove disertacije je bio istražiti doprinos nasljednih, psiholoških i okolišnih čimbenika na doživljavanje akutne eksperimentalne mehaničke boli u općoj populaciji Dalmacije. U analizi povezanosti ukupnog doprinosa nasljednih čimbenika i doživljavanja boli dobivene su vrijednosti heritabilnosti praga osjeta boli od 50,8% na desnoj i 36,2% na lijevoj ruci u ispitanika s otoka Visa, dok je heritabilnost tolerancije na bol bila 54,2% na desnoj ruci, a na lijevoj nije bila statistički značajna. Heritabilnost praga osjeta boli u ispitanika s otoka Korčule iznosila je 53% na desnoj i 49,8% na lijevoj ruci, heritabilnost tolerancije na bol je bila 50,3% na desnoj i 53,8% na lijevoj ruci, dok je heritabilnost intervala boli bila 45,4% na desnoj i 47,3% na lijevoj ruci. Ovi rezultati upućuju na znatnu ulogu nasljednih čimbenika kao odrednica varijabilnosti percepcije boli.

U ovom istraživanju nije pronađena povezanost između mentalnog distresa i percepcije boli no pronađena je značajna povezanost između dispozicijskog optimizama i doživljaja boli. Naime, dispozicijski optimizam je bio značajno pozitivno povezan i s tolerancijom boli i s intervalom boli izazvanom mehaničkim pritiskom na obje ruke. S druge strane, nije bilo statistički značajne povezanosti između praga osjeta na bol i dispozicijskog optimizma. Iz ovoga se može zaključiti da su optimističniji ispitanici jednako uspješno detektirali bol kao i oni koji su bili manje optimistični skupine, ali su je zato mogli bolje tolerirati.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju i da su žene imale statistički značajno niže vrijednosti za sve tri mjere boli u odnosu na muškarce, iz čega možemo zaključiti da su žene osjetljivije na bol od muškaraca te je slabije mogu tolerirati.

Istražujući značajnost dobi kao prediktora percepcije boli, zaključak ovog istraživanja je da dob nije povezana s osjetom boli u ovoj populaciji, ali su osobe starije dobi imale nižu toleranciju na bol, kao i niži interval boli.

Nije bilo razlika u doživljaju boli između pušača i nepušača, no bivši pušači su bolje tolerirali bol te su imali viši interval boli od nepušača, što je potvrđeno mjerenjima na obje ruke.

Dodatni zaključak ovog istraživanja je da umjerena tjelesna aktivnost povezana s višom tolerancijom na bol te višim intervalom boli u odnosu na ispitanike koji su imali laganu razinu tjelesne aktivnosti.

U ovom istraživanju pokazano je da ne postoje razlike u percepciji boli između dešnjaka, ljevaka te ambidekстера, no unutar svake od skupina postoje određene razlike.

Tako su dešnjaci imali viši prag osjeta boli, toleranciju na bol te interval boli na dominantnoj (desnoj) ruci, dok ovi rezultati nisu potvrđeni i u ljevaka.

Ovo istraživanje nosi važne zaključke vezano uz doživljavanje akutne boli, koja je bitan element svakodnevnog života, a posebice pri određenim ozljedama ili kirurškim zahvatima. Bol je visoko subjektivni doživljaj individualne prirode te informacija o načinu i intenzitetu doživljavanja boli može doći samo od osobe koja ju trpi. Prepoznati čimbenike koji čine osobu osjetljivijom na bol ili pak slabije tolerantnom na bol u budućnosti će pomoći kreirati uspješnije načine liječenja, dok će se spoznaje o okolišnim i psihološkim odrednicama doživljavanja boli moći koristiti za kreiranje određenih i ciljanih intervencija koje će se provoditi s ciljem lakšeg nošenja s boli.

## **7. SAŽETAK**

Cilj ovog istraživanja je bio proširiti naše znanje o povezanosti različitih okolišnih, psiholoških i nasljednih čimbenika s percepcijom akutne, eksperimentalno uzrokovane mehaničke boli.

U ovu presječnu studiju uključeno je 2 500 odraslih osoba oba spola starijih od 18 godina s otoka Visa, Korčule i grada Splita. Korištenjem algometra izazivali smo pritisak na kažiprst desne i lijeve ruke ispitanika, koji se pri određenom pritisku pretvara u bolni podražaj. Pritom smo mjerili prag osjeta na bol i toleranciju boli, a iz razlike tolerancije i praga osjeta boli smo izračunali interval boli, kao mjeru koja ukazuje na sposobnost ispitanika za toleriranje boli koju osjeća. U svrhu prikupljanja podataka o sociodemografskim, psihološkim, zdravstvenim te ponašajnim odrednicama korišten je opširan upitnik.

U analizi podataka smo izračunali heritabilnost praga, tolerancije i intervala boli za ispitanike s otoka Visa i Korčule. Povezanost između različitih okolišnih i psiholoških odrednica i doživljavanja boli analizirana je pomoću metoda bivarijatne statistike, kao i korištenjem multivarijatne linearne regresijske analize. Varijable koje smo uključili u regresijsku analizu kao odrednice eksperimentalne akutne boli bile su dob, spol, mjesto stanovanja, broj godina školovanja, imovinski status, omjer struka i bokova, prisutnost kroničnih bolesti, pušenje, konzumacija alkohola, tjelesna aktivnost, mentalni distress, psihoticizam, ekstrovertiranost, neuroticizam, sklonost laganju i optimizam.

Heritabilnost praga osjeta boli u ispitanika oba spola s otoka Visa iznosila je 50,8% na desnoj i 36,2% na lijevoj ruci, dok je heritabilnost tolerancije na bol iznosila 54,2% na desnoj ruci, a na lijevoj ruci nije bila statistički značajna. Heritabilnost praga osjeta boli u ispitanika s otoka Korčule je iznosila 53% na desnoj i 49,8% na lijevoj ruci, heritabilnost tolerancije na bol je bila 50,3% na desnoj i 53,8% na lijevoj ruci, dok je heritabilnost intervala boli bila 45,4% na desnoj i 47,3% na lijevoj ruci.

Dispozicijski optimizam je bio značajno pozitivno povezan s tolerancijom boli izazvanom mehaničkim pritiskom na desnoj ruci ( $\beta=0,46$ ;  $p=0,030$ ), kao i na lijevoj ruci ( $\beta=0,55$ ;  $p=0,015$ ). Također, i interval boli je bio pozitivno povezan s dispozicijskim optimizmom i na desnoj ruci ( $\beta=0,42$ ;  $p=0,030$ ) i na lijevoj ruci ( $\beta=0,46$ ;  $p=0,029$ ). S druge strane, nije bilo statistički značajne povezanosti između praga osjeta boli i dispozicijskog optimizma. Ovo ukazuje na to su optimističniji ispitanici mogli uspješnije tolerirati bol, unatoč tome što su jednako osjetljivi na bol kao i ispitanici koji su manje optimistični.

S obzirom da smo mjerenja osjeta boli proveli na obje ruke, istražili smo kako na percepciju boli utječe dominantnost ruke ispitanika. Rezultati ukazuju da ne postoje razlike u percepciji boli između dešnjaka, ljevaka i ambideksterata. Međutim, unutar svake od ove tri podskupine postoje određene razlike, pa su tako dešnjaci imali viši prag osjeta boli, toleranciju na bol, kao i interval boli na dominantnoj (desnoj) ruci, dok ovi nalazi nisu potvrđeni kod ljevaka.

Ovo istraživanje pokazuje da na percepciju boli utječe velik broj različitih čimbenika, koji zajedno kreiraju individualni doživljaj boli. Među tim čimbenicima ističe se optimizam kao čimbenik temeljem kojeg bi se u budućnosti mogle kreirati psihološke intervencije s ciljem povećanja razine optimizma i time omogućavanja lakšeg nošenja s bolnim podražajima i uspješnijom tolerancijom boli.

## **8. SUMMARY**

The aim of this study was to expand our knowledge on the association between various environmental, psychological and heritable factors and the perception of acute experimentally induced mechanical pain.

This cross-sectional study included 2,500 adults of both sexes older than 18 years, living on the island of Vis, Korčula and the city of Split. Using an algometer, we caused pressure on the index finger of the right and left hand of the subject, which at a certain pressure turned into a painful stimulus. We measured the pain threshold and pain tolerance, and from the difference between the tolerance and pain threshold, we calculated the pain interval as a measure that indicates the subject's ability to tolerate the pain. In order to collect data on socio-demographic, psychological, health and behavioral determinants, an extensive questionnaire was used.

In the data analysis, we calculated the heritability of the pain threshold, tolerance and pain interval for subjects from the islands of Vis and Korčula. The association between various environmental and psychological determinants and pain perception was analyzed using bivariate statistical methods, as well as multivariate linear regression analysis. The variables included in the regression analysis as determinants of experimental acute pain were age, sex, place of residence, number of years of education, material status, waist-to-hip ratio, presence of chronic diseases, smoking, alcohol consumption, physical activity, mental distress, psychoticism, extroversion, neuroticism, tendency to lie and optimism.

The heritability of pain threshold in subjects from the island of Vis was 50.8% on the right and 36.2% on the left hand, while the heritability of pain tolerance was 54.2% on the right hand, but it was not statistically significant on the left hand. The heritability of pain threshold in subjects from the island of Korčula was 53.0% on the right and 49.8% on the left hand, the heritability of pain tolerance was 50.3% on the right and 53.8% on the left hand, while the heritability of pain interval was 45.4% on the right hand and 47.3% on the left hand.

Dispositional optimism was significantly and positively associated with pain tolerance induced by mechanical pressure on the right hand ( $\beta=0.46$ ;  $p=0.030$ ) and on the left hand ( $\beta=0.55$ ;  $p=0.015$ ). Also, pain interval was positively associated to dispositional optimism on both the right hand ( $\beta=0.42$ ;  $p=0.030$ ), and the left hand ( $\beta=0.46$ ;  $p=0.029$ ). On the other hand, there was no statistically significant association between pain threshold and dispositional optimism. This suggests that more optimistic subjects were able to tolerate pain more successfully, despite being just as sensitive to pain as less optimistic subjects.

Given that we measured pain perception on both hands, we had the opportunity to investigate how the perception of pain is affected by the dominance of the subject's hand. The results indicate that there were no differences in the perception of pain between right-handed,



left-handed and ambidextrous people, but there were certain differences within each of the groups. For instance, right-handed people had a higher pain threshold, pain tolerance, and pain interval on the dominant (right) hand, while these findings have not been confirmed in left-handed people.

This study shows that the perception of pain is influenced by a large number of different factors and characteristics that together create the individual experience of pain. Among these factors, optimism stands out as a factor that could be used for creating psychological interventions in the future, with the aim of increasing optimism and thus enabling easier coping with painful stimuli and more successful pain tolerance.

## **9. POPIS LITERATURE**

1. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:71-80.
2. el-Ansary MM. History of pain relief by ancient Egyptians. *Middle East J Anaesthesiol* 1989;10:99-105.
3. Celsus, Spencer WG. *On Medicine*. Cambridge: The Loeb Classical Library; 1935.
4. Finger S. *Origins of neuroscience: A history of explanations into brain function*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
5. Tashani OA, Johnson MI. Avicenna's concept of pain. *Libyan J Med* 2010;5:52-3.
6. Perl ER. Pain mechanisms: a commentary on concepts and issues. *Prog Neurobiol* 2011;94:20-38.
7. Raga-Rosaleny V. Passionate Descartes: A reinterpretation of the body's role in Cartesian thought *Manuscrito* 2020;43:54-94.
8. Descartes R, Clerselier C, de La Forge L, Schuyf F. *L'homme et un traité de la formation du fœtus du mesme Auteur*. Paris: Charles Angot; 1664.
9. Chen J. History of pain theories. *Neurosci Bull* 2011;27:343-50.
10. Dallenbach KM. History and present status. *Am J Psychol* 1939;52:331-47.
11. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 2013;109:5-12.
12. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
13. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976-82.
14. Jukic A, Majeric Kolgler V, M F. *Bol - uzroci i liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 2010;120:3760-72.
16. Smith ES, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2009;195:1089-106.
17. Ploner M, Gross J, Timmermann L, Schnitzler A. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12444-8.
18. Judaš M, Kosović I. *Bol, toplina i hladnoća: anterolateralni osjetni sustav. Temeljni neuroznanosti*. Zagreb: MD; 1997. p. 750.
19. Walker SM, Meredith-Middleton J, Lickiss T, Moss A, Fitzgerald M. Primary and secondary hyperalgesia can be differentiated by postnatal age and ERK activation in the spinal dorsal horn of the rat pup. *Pain* 2007;128:157-68.

20. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. Neuroscience. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
21. Ahimsadasan N, Reddy V, Kumar A. Neuroanatomy. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
22. Stallard CN, Anoruo MD, Saadabadi A. Biochemistry. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
23. Yokota T. Thalamic mechanism of pain: shell theory of thalamic nociception. *Jpn J Physiol* 1989;39:335-48.
24. The gate control theory of pain. *Br Med J* 1978;2:586-7.
25. Wood KC, Blackwell JM, Geffen MN. Cortical inhibitory interneurons control sensory processing. *Curr Opin Neurobiol* 2017;46:200-7.
26. Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. *Handb Exp Pharmacol* 2015;227:79-102.
27. Heidland A, Fazeli G, Klassen A, i sur. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle waisting. *Clin Nephrol* 2013;79 Suppl 1:S12-23.
28. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli - anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus* 2014;23 7-13.
29. Al-Chalabi M, Reddy V, Gupta S. Spinothalamic Tract. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
30. Fricker LD, Margolis EB, Gomes I, Devi LA. Five decades of research on opioid peptides: current knowledge and unanswered questions. *Mol Pharmacol* 2020;98:96-108.
31. Shenoy SS, Lui F. Endogenous Opioids. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
32. Weisman A, Quintner J, Masharawi Y. Congenital insensitivity to pain: A Misnomer. *J Pain* 2019;20:1011-4.
33. Damien J, Colloca L, Bellei-Rodriguez C, Marchand S. Pain modulation: from conditioned pain modulation to placebo and nocebo effects in experimental and clinical pain. *Int Rev Neurobiol* 2018;139:255-96.
34. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 2010;120:3742-4.
35. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, i sur. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician* 2015;18:E333-46.
36. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am* 2016;100:169-81.

37. Sinatra RS. Acute pain management. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
38. Johnson Q, Borsheski RR, Reeves-Viets JL. Pain management mini-series. Part I. A review of management of acute pain. *Mo Med* 2013;110:74-9.
39. Crofford LJ. Chronic pain: where the body meets the brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2015;126:167-83.
40. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* 2019;123:e273-e83.
41. Townsend CO, Sletten CD, Bruce BK, Rome JD, Luedtke CA, Hodgson JE. Physical and emotional functioning of adult patients with chronic abdominal pain: comparison with patients with chronic back pain. *J Pain* 2005;6:75-83.
42. Adler R. The differentiation of organic and psychogenic pain. *Pain* 1981;10:249-52.
43. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M. Klasifikacija i epidemiologija boli. *Bol - Uzroci i lijećenje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 392.
44. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, i sur. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
45. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011;11:770.
46. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res* 2016;9:457-67.
47. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain* 2010;11:1230-9.
48. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
49. Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Benyamin RM, Hirsch JA. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation* 2014;17 Suppl 2:3-10.
50. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11:289-99.
51. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* 2016;6:e010364.
52. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol* 2017;46:317-25.

53. Hamieh NM, Akel R, Anouti B, i sur. Cancer-related pain: prevalence, severity and management in a tertiary care center in the Middle East. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:769-75.
54. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:1070-90 e9.
55. Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs* 2016;25:583-98.
56. Croatia: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU. Brussels: Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, OECD Publishing; 2017.
57. Vuković-Cvetković V, Plavec D, Lovrenčić-Huzjan A. Prevalence of chronic headache in Croatia. *Biomed Res Int* 2013;2013:837613.
58. Grazio S, Grubisic F, Nemčić T, i sur. Prevalence of back pain in persons 50 years and older in Croatia: Post hoc analysis of the population-based study The European Congress on Osteoporosis & Osteoarthritis; Roma 2013.
59. Pedisic Z, Pranic S, Jurakic D. Relationship of back and neck pain with quality of life in the Croatian general population. *J Manipulative Physiol Ther* 2013;36:267-75.
60. Morton DL, Sandhu JS, Jones AK. Brain imaging of pain: state of the art. *J Pain Res* 2016;9:613-24.
61. Kumbhare DA, Elzibak AH, Noseworthy MD. Evaluation of chronic pain using magnetic resonance (MR) neuroimaging approaches: what the clinician needs to know. *Clin J Pain* 2017;33:281-90.
62. Power SP, Moloney F, Twomey M, James K, O'Connor OJ, Maher MM. Computed tomography and patient risk: Facts, perceptions and uncertainties. *World J Radiol* 2016;8:902-15.
63. Machado AG, Gopalakrishnan R, Plow EB, Burgess RC, Mosher JC. A magnetoencephalography study of visual processing of pain anticipation. *J Neurophysiol* 2014;112:276-86.
64. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15 Suppl 1:S17-24.
65. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001;93:173-83.
66. Dijkers M. Comparing quantification of pain severity by verbal rating and numeric rating scales. *J Spinal Cord Med* 2010;33:232-42.

67. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, i sur. Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 2018;2:e088.
68. Main CJ. Pain assessment in context: a state of the science review of the McGill pain questionnaire 40 years on. *Pain* 2016;157:1387-99.
69. Kumar SP. Utilization of brief pain inventory as an assessment tool for pain in patients with cancer: a focused review. *Indian J Palliat Care* 2011;17:108-15.
70. Staahl C, Drewes AM. Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95:97-111.
71. Lötsch J, Oertel BG, Utsch A. Human models of pain for the prediction of clinical analgesia. *Pain* 2014;155:2014-21.
72. Hastie BA, Riley JL, 3rd, Robinson ME, i sur. Cluster analysis of multiple experimental pain modalities. *Pain* 2005;116:227-37.
73. Mitchell LA, MacDonald RA, Brodie EE. Temperature and the cold pressor test. *J Pain* 2004;5:233-7.
74. Arendt-Nielsen L, Chen AC. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin* 2003;33:259-68.
75. Li S, Hu T, Beran MA. Habituation to experimentally induced electrical pain during voluntary-breathing controlled electrical stimulation (BreESTim). *PLoS One* 2014;9:e104729.
76. Wallace M, Duan R, Liu W, Locke C, Nothhaft W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the t-type calcium channel blocker ABT-639 in an intradermal capsaicin experimental pain model in healthy adults. *Pain Med* 2016;17:551-60.
77. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory assessment of regional analgesia in humans: a review of methods and applications. *Anesthesiology* 2000;93:1517-30.
78. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology* 1997;87:785-94.
79. Brennum J, Kjeldsen M, Jensen K, Jensen TS. Measurements of human pressure-pain thresholds on fingers and toes. *Pain* 1989;38:211-7.
80. Tousignant N. The rise and fall of the dolorimeter: pain, analgesics, and the management of subjectivity in mid-twentieth-century United States. *J Hist Med Allied Sci* 2011;66:145-79.
81. Chesterton L, Sim J, Wright C, Foster N. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain* 2007;23:760-6.

82. Miljković A, Stipčić A, Braš M, i sur. Is experimentally induced pain associated with socioeconomic status? Do poor people hurt more? *Med Sci Monit* 2014;20:1232-8.
83. Vanderweeën L, Oostendorp RA, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther* 1996;1:258-65.
84. Kinser AM, Sands WA, Stone MH. Reliability and validity of a pressure algometer. *J Strength Cond Res* 2009;23:312-4.
85. Park G, Kim CW, Park SB, Kim MJ, Jang SH. Reliability and usefulness of the pressure pain threshold measurement in patients with myofascial pain. *Ann Rehabil Med* 2011;35:412-7.
86. Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain* 2017;158 Suppl 1:S11-S8.
87. Zaitlen N, Kraft P. Heritability in the genome-wide association era. *Hum Genet* 2012;131:1655-64.
88. Gauvreau K. Biostatistical genetics and genetic epidemiology. West Sussex: John Wiley and sons; 2003.
89. Bochud M. Estimating heritability from nuclear family and pedigree data. *Methods Mol Biol* 2017;1666:195-210.
90. Lopes MS, Bastiaansen JWM, Janss L, Knol EF, Bovenhuis H. Estimation of additive, dominance, and imprinting genetic variance using genomic data. *G3 (Bethesda, Md)* 2015;5:2629-37.
91. Hartl DL, Clark AG. Principles of population genetics. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates; 2007.
92. Downes S, Matthews L. Heritability. Spring 2020 ed. Stanford University: Stanford Encyclopedia of Philosophy; 2020.
93. Bemmels HR, Burt SA, Legrand LN, Iacono WG, McGue M. The heritability of life events: an adolescent twin and adoption study. *Twin Res Hum Genet* 2008;11:257-65.
94. Malkin I, Williams FM, LaChance G, Spector T, MacGregor AJ, Livshits G. Low back and common widespread pain share common genetic determinants. *Ann Hum Genet* 2014;78:357-66.
95. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006;54:1682-6.
96. Momi SK, Fabiane SM, Lachance G, Livshits G, Williams FM. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences. *Pain* 2015;156:2100-6.



97. Carvalho ESA, Harmer AR, Pinheiro MB, i sur. Does the heritability of chronic low back pain depend on how the condition is assessed? *Eur J Pain* 2019;23:1712-22.
98. Ferreira PH, Beckenkamp P, Maher CG, Hopper JL, Ferreira ML. Nature or nurture in low back pain? Results of a systematic review of studies based on twin samples. *Eur J Pain* 2013;17:957-71.
99. Trost Z, Strachan E, Sullivan M, Vervoort T, Avery AR, Afari N. Heritability of pain catastrophizing and associations with experimental pain outcomes: a twin study. *Pain* 2015;156:514-20.
100. Miljković A, Kolčić I, Braš M, Hayward C, Polašek O. Heritability analysis suggests comparable genetic component of mechanical pain threshold and tolerance. *Pain Med* 2012;13:1248-9.
101. Alwi ZB. The Use of SNPs in Pharmacogenomics Studies. *Malays J Med Sci* 2005;12:4-12.
102. Elston RC, Satagopan JM, Sun S. Genetic terminology. *Methods Mol Biol* 2012;850:1-9.
103. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics* 2015;8:37.
104. Zhang Z, Miteva MA, Wang L, Alexov E. Analyzing effects of naturally occurring missense mutations. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:805827-.
105. Landfeldt E, Sejersen T, Tulinius M. A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Acta Paediatr* 2019;108:224-30.
106. Genomes Project C, Auton A, Brooks LD, i sur. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.
107. Robert F, Pelletier J. Exploring the impact of single-nucleotide polymorphisms on translation. *Front Genet* 2018;9.
108. Weedon MN. Genome-wide association studies of human growth traits. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2013;71:29-38.
109. Wang Y, Zhou M, Jiang D, Deng X. Association of transferrin G258A and transferrin receptor A82G polymorphisms with the risk of Parkinson disease in certain area. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23432.
110. Tang Z, Zhang S, Guo D, Wang H. Association between COMT gene Val108/158Met and antidepressive treatment response: A meta-analysis. *Gene* 2020;734:144333.

111. Ring HZ, Kroetz DL. Candidate gene approach for pharmacogenetic studies. *Pharmacogenomics* 2002;3:47-56.
112. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS computational biology* 2012;8:e1002822-e.
113. Peciña M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta J-K. Effects of the mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:957-65.
114. Bond C, LaForge KS, Tian M, i sur. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9608-13.
115. Zhang X, Liang Y, Zhang N, i sur. The relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for opioid requirement in pain treatment: a meta-analysis. *Pain Physician* 2019;22:331-40.
116. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, i sur. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14:135-43.
117. Andersen S, Skorpen F. Variation in the COMT gene: implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics* 2009;10:669-84.
118. Nielsen LM, Olesen AE, Sato H, Christrup LL, Drewes AM. Association between Gene Polymorphisms and Pain Sensitivity Assessed in a Multi-Modal Multi-Tissue Human Experimental Model - An Explorative Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119:360-6.
119. Schwahn C, Grabe HJ, Meyer zu Schwabedissen H, i sur. The effect of catechol-O-methyltransferase polymorphisms on pain is modified by depressive symptoms. *Eur J Pain* 2012;16:878-89.
120. Barbosa FR, Matsuda JB, Mazucato M, i sur. Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2012;32:427-30.
121. van Esch AA, de Vries E, Te Morsche RH, van Oijen MG, Jansen JB, Drenth JP. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants and pain in chronic pancreatitis. *Neth J Med* 2011;69:330-4.
122. Xu F, Yin J, Xiong E, i sur. COMT gene variants and  $\beta$ -endorphin levels contribute to ethnic differences in experimental pain sensitivity. *Mol Pain* 2020;16:1744806920908474-.
123. Latremoliere A, Costigan M. GCH1, BH4 and pain. *Current pharmaceutical biotechnology* 2011;12:1728-41.

124. Campbell CM, Edwards RR, Carmona C, i sur. Polymorphisms in the GTP cyclohydrolase gene (GCH1) are associated with ratings of capsaicin pain. *Pain* 2009;141:114-8.
125. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, i sur. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006;12:1269-77.
126. Gelernter J. SLC6A4 polymorphism, population genetics, and psychiatric traits. *Hum Genet* 2014;133:459-61.
127. Aoki J, Ikeda K, Murayama O, Yoshihara E, Ogai Y, Iwahashi K. The association between personality, pain threshold and a single nucleotide polymorphism (rs3813034) in the 3'-untranslated region of the serotonin transporter gene (SLC6A4). *J Clin Neurosci* 2010;17:574-8.
128. Hu X-Z, Lipsky RH, Zhu G, i sur. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006;78:815-26.
129. Smith RM, Papp AC, Webb A, i sur. Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex. *Biol Psychiatry* 2013;73:546-54.
130. Nicholl BI, Holliday KL, Macfarlane GJ, i sur. Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: results from two population-based cohorts. *Arthritis Rheum* 2011;63:810-8.
131. de Freitas LVS, Lopes ACP, Piatto VB, Maniglia JV. Association of temporomandibular dysfunction with the 102T-C polymorphism in the serotonin receptor gene in Brazilian patients. *Arch Med Sci* 2013;9:1013-8.
132. Yildiz SH, Ulaşlı AM, Özdemir Erdoğan M, i sur. Assessment of pain sensitivity in patients with chronic low back pain and association with HTR2A gene polymorphism. *Arch Rheumatol* 2016;32:3-9.
133. Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin 1 $\alpha$  and the inflammatory process. *Nat Immunol* 2016;17:906-13.
134. Hu X, Jhun EH, Yao Y, i sur. IL1A rs1800587 associates with chronic noncrisis pain in sickle cell disease. *Pharmacogenomics* 2016;17:1999-2006.
135. Moen A, Schistad EI, Rygh LJ, Røe C, Gjerstad J. Role of IL1A rs1800587, IL1B rs1143627 and IL1RN rs2234677 genotype regarding development of chronic lumbar radicular pain; a prospective one-year study. *PLoS One* 2014;9:e107301-e.
136. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22:189-95.

137. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev* 2009;60:57-64.
138. Loncar Z, Curić G, Mestrovic AH, Mićković V, Bilić M. Do IL-1B and IL-1RN modulate chronic low back pain in patients with post-traumatic stress disorder? *Coll Antropol* 2013;37:1237-44.
139. Candiotti KA, Yang Z, Morris R, i sur. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with serum interleukin-1 receptor antagonist concentrations and postoperative opioid consumption. *Anesthesiology* 2011;114:1162-8.
140. Chu W-M. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett* 2013;328:222-5.
141. Furquim BD, Flamengui LM, Repeke CE, Cavalla F, Garlet GP, Conti PC. Influence of TNF- $\alpha$ -308 G/A gene polymorphism on temporomandibular disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016;149:692-8.
142. Harms KC, Kapitzka KP, Pahl L, i sur. Association of TNF- $\alpha$  polymorphism rs1800629 with multisomatoform disorder in a group of German patients and healthy controls: an explorative study. *Cytokine* 2013;61:389-93.
143. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267-84.
144. Binder A, May D, Baron R, i sur. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One* 2011;6:e17387.
145. Yakubova A, Davidyuk Y, Tohka J, i sur. Searching for predictors of migraine chronification: a pilot study of 1911A>G polymorphism of TRPV1 gene in episodic versus chronic migraine. *J Mol Neurosci* 2021;71:618-24.
146. Wiklund P. The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal. *J Sport Health Sci* 2016;5:151-4.
147. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:565-72.
148. Calling S, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Kendler KS. Socioeconomic status and alcohol use disorders across the lifespan: A co-relative control study. *PLoS One* 2019;14:e0224127.
149. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:859-66.
150. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med* 2005;2:137-45.

151. Grech V, Savona-Ventura C, Vassallo-Agius P. Research pointers: Unexplained differences in sex ratios at birth in Europe and North America. *BMJ* 2002;324:1010-1.
152. Miraglia SG, Veras MM, Amato-Lourenço LF, Rodrigues-Silva F, Saldiva PH. Follow-up of the air pollution and the human male-to-female ratio analysis in Sao Paulo, Brazil: a times series study. *BMJ Open* 2013;3.
153. Saadat M. Declined sex ratio at birth in Fallujah (Iraq) during Iraq war with Iran. *EXCLI J* 2011;10:97-100.
154. Jiang Q, Yu Q, Yang S, Sánchez-Barricarte JJ. Changes in sex ratio in sex at birth in China: a decomposition by birth order. *J Biosoc Sci* 2017;49:826-41.
155. Ginter E, Simko V. Women live longer than men. *Bratisl Lek Listy* 2013;114:45-9.
156. Chao F, Gerland P, Cook AR, Alkema L. Systematic assessment of the sex ratio at birth for all countries and estimation of national imbalances and regional reference levels. *PNAS* 2019;116:9303-11.
157. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2017.
158. Strategija razvoja urbane aglomeracije Split. Split: Grad Split; 2016.
159. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447-85.
160. Fillingim RB, Doleys DM, Edwards RR, Lowery D. Clinical characteristics of chronic back pain as a function of gender and oral opioid use. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28:143-50.
161. Taenzer AH, Clark C, Curry CS. Gender affects report of pain and function after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology* 2000;93:670-5.
162. Vetrhus M, Berhane T, Søreide O, Søndena K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:826-31.
163. Day MA, Ward LC, Grover MP, Ehde DM, Illingworth OR, Jensen MP. The roles of race, sex and cognitions in response to experimental pain. *Eur J Pain* 2020;24:1072-83.
164. Boerner KE, Birnie KA, Caes L, Schinkel M, Chambers CT. Sex differences in experimental pain among healthy children: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155:983-93.

165. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006;26:5777-85.
166. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007;132 Suppl 1:S3-S12.
167. Stillman MJ. Testosterone replacement therapy for treatment refractory cluster headache. *Headache* 2006;46:925-33.
168. Russell IJ. Fibromyalgia syndrome: approach to management. *CNS Spectr* 2008;13:27-33.
169. Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:2433-48.
170. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas* 2009;63:292-6.
171. Unruh AM, Ritchie J, Merskey H. Does gender affect appraisal of pain and pain coping strategies? *Clin J Pain* 1999;15:31-40.
172. Keogh E, Eccleston C. Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. *Pain* 2006;123:275-84.
173. Robinson ME, Riley JL, 3rd, Myers CD, i sur. Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *J Pain* 2001;2:251-7.
174. Forsythe LP, Thorn B, Day M, Shelby G. Race and sex differences in primary appraisals, catastrophizing, and experimental pain outcomes. *J Pain* 2011;12:563-72.
175. Somers TJ, Kurakula PC, Criscione-Schreiber L, Keefe FJ, Clowse ME. Self-efficacy and pain catastrophizing in systemic lupus erythematosus: relationship to pain, stiffness, fatigue, and psychological distress. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1334-40.
176. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977;84:191-215.
177. Jackson T, Iezzi T, Gunderson J, Nagasaka T, Fritch A. Gender differences in pain perception: the mediating role of self-efficacy beliefs. *Sex Roles* 2002;47:561-8.
178. Nejašmić I. Demografsko starenje na hrvatskim otocima. *MET* 2013;29:141-68.
179. Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research C, Education. *Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research.* Washington DC: NAP; 2011.
180. Abdulla A, Adams N, Bone M, i sur. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42 Suppl 1:i1-57.

181. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, Turk DC. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013;154:2649-57.
182. Cimas M, Ayala A, Sanz B, Agulló-Tomás MS, Escobar A, Forjaz MJ. Chronic musculoskeletal pain in European older adults: Cross-national and gender differences. *Eur J Pain* 2018;22:333-45.
183. Fillingim RB, Turk DC, Yezienski RP. Pain in elderly. In: Sierra F, Kohanski R, editors. *Adv Geroscience*. Cham: Springer; 2016.
184. Docking RE, Fleming J, Brayne C, Zhao J, Macfarlane GJ, Jones GT. Epidemiology of back pain in older adults: prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1645-53.
185. Gibson SJ, Lussier D. Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Med* 2012;13 Suppl 2:S23-6.
186. Lautenbacher S. Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med* 2012;13 Suppl 2:S44-50.
187. El Tumi H, Johnson MI, Dantas PBF, Maynard MJ, Tashani OA. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain* 2017;21:955-64.
188. Flaskerud JH. Pain, culture, assessment, and management. *Issues Ment Health Nurs* 2015;36:74-7.
189. Peacock S, Patel S. Cultural influences on pain. *Rev Pain* 2008;1:6-9.
190. Polshuck EL, Green CR. Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain* 2008;136:235-8.
191. Hastie BA, Riley JL, 3rd, Kaplan L, et al. Ethnicity interacts with the OPRM1 gene in experimental pain sensitivity. *Pain* 2012;153:1610-9.
192. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain* 2015;16:769-80.
193. Jimenez N, Dansie E, Buchwald D, Goldberg J. Pain among older Hispanics in the United States: is acculturation associated with pain? *Pain Med* 2013;14:1134-9.
194. Fabian LA, McGuire L, Goodin BR, Edwards RR. Ethnicity, catastrophizing, and qualities of the pain experience. *Pain Med* 2011;12:314-21.
195. Hsieh AY, Tripp DA, Ji LJ, Sullivan MJ. Comparisons of catastrophizing, pain attitudes, and cold-pressor pain experience between Chinese and European Canadian young adults. *J Pain* 2010;11:1187-94.

196. Sansone RA, Watts DA, Wiederman MW. The demographics of pain catastrophizing in a primary care sample. *Innov Clin Neurosci* 2013;10:12-4.
197. Docking RE, Beasley M, Steinerowski A, i sur. The epidemiology of regional and widespread musculoskeletal pain in rural versus urban settings in those  $\geq 55$  years. *Br J Pain* 2015;9:86-95.
198. Dowsey MM, Petterwood J, Lisik JP, Gunn J, Choong PF. Prospective analysis of rural-urban differences in demographic patterns and outcomes following total joint replacement. *Aust J Rural Health* 2014;22:241-8.
199. Del Giorno R, Frumento P, Varrassi G, Paladini A, Coaccioli S. Assessment of chronic pain and access to pain therapy: a cross-sectional population-based study. *J Pain Res* 2017;10:2577-84.
200. Baernholdt M, Campbell CL, Hinton ID, Yan G, Lewis E. Quality of hospice care: comparison between rural and urban residents. *J Nurs Care Qual* 2015;30:247-53.
201. Vuletić Mavrinac G, Mujkić A. Mental health and health-related quality of life in Croatian island population. *Croat Med J* 2006;47:635-40.
202. Swift EK. Guidance for the National Healthcare disparities report. Washington DC: National Academies Press (US); 2002.
203. Shavers VL. Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc* 2007;99:1013-23.
204. Daly MC, Duncan GJ, McDonough P, Williams DR. Optimal indicators of socioeconomic status for health research. *Am J Public Health* 2002;92:1151-7.
205. Samuel P, Antonisamy B, Raghupathy P, Richard J, Fall CH. Socio-economic status and cardiovascular risk factors in rural and urban areas of Vellore, Tamilnadu, South India. *Int J Epidemiol* 2012;41:1315-27.
206. Smith ML, Kakuhikire B, Baguma C, i sur. Relative wealth, subjective social status, and their associations with depression: Cross-sectional, population-based study in rural Uganda. *SSM Popul Health* 2019;8:100448.
207. Popis stanovništva, kućanstva i stanova 2011. Stanovništvo prema obrazovnim obilježjima. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2016.
208. Zajacova A, Rogers RG, Grodsky E, Grol-Prokopczyk H. The relationship between education and pain among adults aged 30-49 in the United States. *J Pain* 2020;21:1270-80.
209. Zadro JR, Shirley D, Pinheiro MB, i sur. Does educational attainment increase the risk of low back pain when genetics are considered? A population-based study of Spanish twins. *Spine J* 2017;17:518-30.



210. A BA, Simic M, Pappas E, i sur. Is occupational or leisure physical activity associated with low back pain? Insights from a cross-sectional study of 1059 participants. *Braz J Phys Ther* 2019;23:257-65.
211. Tamborini CR, Kim C, Sakamoto A. Education and lifetime earnings in the United States. *Demography* 2015;52:1383-407.
212. Henseke G. Good jobs, good pay, better health? The effects of job quality on health among older European workers. *Eur J Health Econ* 2018;19:59-73.
213. Casiano VE, Dydyk AM, M. V. Back pain. Treasure Island StatPearls Publishing; 2020.
214. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. Stanovništvo prema ekonomskim obilježjima. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2016.
215. Osnovne karakteristike potrošnje kućanstva u 2014. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2015.
216. Prego-Domínguez J, Khazaeipour Z, Mallah N, Takkouche B. Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020.
217. Jay MA, Bendayan R, Cooper R, Muthuri SG. Lifetime socioeconomic circumstances and chronic pain in later adulthood: findings from a British birth cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e024250.
218. Riskowski JL. Associations of socioeconomic position and pain prevalence in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Pain Med* 2014;15:1508-21.
219. Feldman CH, Dong Y, Katz JN, Donnell-Fink LA, Losina E. Association between socioeconomic status and pain, function and pain catastrophizing at presentation for total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:18.
220. Bagwath Persad LA, Kamerman PR, Wadley AL. Predictors of cold and pressure pain tolerance in healthy South African adults. *Pain Med* 2017;18:2126-37.
221. Improving hypertension control in 3 million people. Geneva: World Health Organization, 2020.
222. Guasti L, Zanotta D, Mainardi LT, i sur. Hypertension-related hypoalgesia, autonomic function and spontaneous baroreflex sensitivity. *Auton Neurosci* 2002;99:127-33.
223. Ring C, France CR, al'Absi M, i sur. Effects of naltrexone on electrocutaneous pain in patients with hypertension compared to normotensive individuals. *Biol Psychol* 2008;77:191-6.
224. France C, Ditto B, Adler P. Pain sensitivity in offspring of hypertensives at rest and during baroreflex stimulation. *J Behav Med* 1991;14:513-25.

225. Campbell TS, Ditto B, Séguin JR, Sinray S, Tremblay RE. Adolescent pain sensitivity is associated with cardiac autonomic function and blood pressure over 8 years. *Hypertension* 2003;41:1228-33.
226. Chung OY, Bruehl S, Diedrich L, Diedrich A, Chont M, Robertson D. Baroreflex sensitivity associated hypoalgesia in healthy states is altered by chronic pain. *Pain* 2008;138:87-97.
227. Maixner W, Fillingim R, Kincaid S, Sigurdsson A, Harris MB. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosom Med* 1997;59:503-11.
228. WHO. Global report on diabetes. WHO, editor. Geneva: eSocialSciences; 2016. 83 p.
229. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res* 2016;5.
230. Suzuki C, Kon T, Funamizu Y, i sur. Elevated pain threshold in patients with asymptomatic diabetic neuropathy: an intraepidermal electrical stimulation study. *Muscle Nerve* 2016;54:146-9.
231. Sierra-Silvestre E, Somerville M, Bisset L, Coppieters MW. Altered pain processing in patients with type 1 and 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of pain detection thresholds and pain modulation mechanisms. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8.
232. Brennan-Olsen SL, Cook S, Leech MT, i sur. Prevalence of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries: analysis of data from the World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE) Wave 1. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:271.
233. Pincus T, Castrejon I, Yazici Y, Gibson KA, Bergman MJ, Block JA. Osteoarthritis is as severe as rheumatoid arthritis: evidence over 40 years according to the same measure in each disease. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 120:7-17.
234. Hogeweg JA, Kuis W, Huygen AC, i sur. The pain threshold in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:61-7.
235. Dhondt W, Willaeyts T, Verbruggen LA, Oostendorp RA, Duquet W. Pain threshold in patients with rheumatoid arthritis and effect of manual oscillations. *Scand J Rheumatol* 1999;28:88-93.
236. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:380-90.
237. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016;388:2039-52.

238. Robinson PC. Gout - An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas* 2018;118:67-73.
239. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, i sur. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15067.
240. Bonnot O, Anderson GM, Cohen D, Willer JC, Tordjman S. Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question. *Clin J Pain* 2009;25:244-52.
241. Stubbs B, Thompson T, Acaster S, Vancampfort D, Gaughran F, Correll CU. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain* 2015;156:2121-31.
242. Jochum T, Letsch A, Greiner W, Wagner G, Sauer H, Bär KJ. Influence of antipsychotic medication on pain perception in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;142:151-6.
243. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
244. Li H, Ge S, Greene B, Dunbar-Jacob J. Depression in the context of chronic diseases in the United States and China. *Int J Nurs Sci* 2019;6:117-22.
245. Rayner L, Hotopf M, Petkova H, Matcham F, Simpson A, McCracken LM. Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment centre: prevalence and impact on health care costs. *Pain* 2016;157:1472-9.
246. Tsuji T, Matsudaira K, Sato H, Vietri J. The impact of depression among chronic low back pain patients in Japan. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:447.
247. Thompson T, Correll CU, Gallop K, Vancampfort D, Stubbs B. Is pain perception altered in people with depression? A systematic review and meta-analysis of experimental pain research. *J Pain* 2016;17:1257-72.
248. Hermesdorf M, Berger K, Baune BT, Wellmann J, Ruscheweyh R, Wersching H. Pain sensitivity in patients with major depression: differential effect of pain sensitivity measures, somatic cofactors, and disease characteristics. *J Pain* 2016;17:606-16.
249. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, i sur. Global epidemiology of ischemic heart disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020;12.
250. Fayaz A, Watt HC, Langford RM, Donaldson LJ. The association between chronic pain and cardiac disease: a cross-sectional population study. *Clin J Pain* 2016;32:1062-8.

251. Fernandez M, Ordoñana JR, Hartvigsen J, i sur. Is chronic low back pain associated with the prevalence of coronary heart disease when genetic susceptibility is considered? A co-twin control study of Spanish twins. *PLoS One* 2016;11.
252. Zachariae R, Melchiorson H, Frøbert O, Bjerring P, Bagger JP. Experimental pain and psychologic status of patients with chest pain with normal coronary arteries or ischemic heart disease. *Am Heart J* 2001;142:63-71.
253. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. Geneva: World Health Organization, 2016.
254. OECD. In Health at a Glance, Europe 2016, State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing; 2016.
255. O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PRoFESS trial. *Stroke* 2013;44:1238-43.
256. Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying poststroke pain: from etiology to treatment. *PM R* 2017;9:63-75.
257. Klit H, Finnerup NB, Overvad K, Andersen G, Jensen TS. Pain following stroke: a population-based follow-up study. *PLoS One* 2011;6:e27607-e.
258. Zhang YH, Xu HR, Wang YC, i sur. Pressure pain threshold and somatosensory abnormalities in different ages and functional conditions of post-stroke elderly. *BMC Geriatr* 2022;22:830.
259. Zhang YH, Wang YC, Hu GW, i sur. The effects of gender, functional condition, and ADL on pressure pain threshold in stroke patients. *Front Neurosci* 2021;15:705516.
260. WHO. The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
261. WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: World Health Organization; 2004.
262. Gutin I. In BMI we trust: reframing the body mass index as a measure of health. *Soc Theory Health* 2018;16:256-71.
263. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-61.
264. McVinnie DS. Obesity and pain. *Br J Pain* 2013;7:163-70.
265. Smuck M, Kao MC, Brar N, Martinez-Ith A, Choi J, Tomkins-Lane CC. Does physical activity influence the relationship between low back pain and obesity? *Spine J* 2014;14:209-16.

266. Stone AA, Broderick JE. Obesity and pain are associated in the United States. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1491-5.
267. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TI. Physical exercise, body mass index and risk of chronic arm pain: longitudinal data on an adult population in Norway. *Eur J Pain* 2013;17:1252-8.
268. Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Body mass index as a risk factor for developing chronic low back pain: a follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:133-9.
269. Ferguson S, Al-Rehany L, Tang C, Gougeon L, Warwick K, Madill J. Self-reported causes of weight gain: among prebariatric surgery patients. *Can J Diet Pract Res* 2013;74:189-92.
270. Amy Janke E, Kozak AT. "The more pain I have, the more I want to eat": obesity in the context of chronic pain. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:2027-34.
271. Jebb SA, Moore MS. Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S534-41.
272. Miscio G, Guastamacchia G, Brunani A, Priano L, Baudo S, Mauro A. Obesity and peripheral neuropathy risk: a dangerous liaison. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:354-8.
273. Dodet P, Perrot S, Auvergne L, i sur. Sensory impairment in obese patients? Sensitivity and pain detection thresholds for electrical stimulation after surgery-induced weight loss, and comparison with a nonobese population. *Clin J Pain* 2013;29:43-9.
274. Price RC, Asenjo JF, Christou NV, Backman SB, Schweinhardt P. The role of excess subcutaneous fat in pain and sensory sensitivity in obesity. *Eur J Pain* 2013;17:1316-26.
275. Tashani OA, Astita R, Sharp D, Johnson MI. Body mass index and distribution of body fat can influence sensory detection and pain sensitivity. *Eur J Pain* 2017;21:1186-96.
276. Zhang Y, Zhang S, Gao Y, i sur. Factors associated with the pressure pain threshold in healthy Chinese men. *Pain Med* 2013;14:1291-300.
277. Alfieri FM, Silva N, Battistella LR. Study of the relation between body weight and functional limitations and pain in patients with knee osteoarthritis. *Einstein (Sao Paulo)* 2017;15:307-12.
278. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology* 2010;113:977-92.
279. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 2016;48:889-902.

280. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016;31:811-51.
281. Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, i sur. Epidemiology of gastric cancer and risk factors. *Acta Biomed* 2018;89:82-7.
282. Axelsson M, Ekerljung L, Eriksson J, i sur. Chronic bronchitis in West Sweden - a matter of smoking and social class. *Eur Clin Respir J* 2016;3:30319.
283. Selya AS, Thapa S, Mehta G. Earlier smoking after waking and the risk of asthma: a cross-sectional study using NHANES data. *BMC Pulm Med* 2018;18:102.
284. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circ J* 2019;83:1980-5.
285. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 2017;120:472-95.
286. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization, 2011.
287. Perez-Warnisher MT, De Miguel M, Seijo LM. Tobacco use worldwide: legislative efforts to curb consumption. *Ann Glob Health* 2018;84:571-9.
288. Gallus S, Lugo A, Liu X, i sur. Who smokes in Europe? Data from 12 European countries in the TackSHS survey (2017-2018). *J Epidemiol* 2020.
289. Samardžić S, Marvinac GV, Prlić A. Regional pattern of smoking in Croatia. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 1:43-6.
290. Vrazić H, Sikić J, Lucijanić T, i sur. The prevalence of smoking among Croatian hospitalized coronary heart disease patients. *Coll Antropol* 2012;36 Suppl 1:229-33.
291. Samardžić S, Pristas I, Mavrinac GV. Characteristics of heavy smokers in Croatia. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 1:61-6.
292. Khan JS, Hah JM, Mackey SC. Effects of smoking on patients with chronic pain: a propensity-weighted analysis on the Collaborative Health Outcomes Information Registry. *Pain* 2019;160:2374-9.
293. Orhurhu VJ, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tob Induc Dis* 2015;13:015-0042.
294. Green BN, Johnson CD, Snodgrass J, Smith M, Dunn AS. Association between smoking and back pain in a cross-section of adult Americans. *Cureus* 2016;8:e806.

295. Patterson AL, Gritzner S, Resnick MP, Dobscha SK, Turk DC, Morasco BJ. Smoking cigarettes as a coping strategy for chronic pain is associated with greater pain intensity and poorer pain-related function. *J Pain* 2012;13:285-92.
296. Jamner LD, Girdler SS, Shapiro D, Jarvik ME. Pain inhibition, nicotine, and gender. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998;6:96-106.
297. Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: a meta-analysis. *Pain* 2016;157:1373-81.
298. Chiang HL, Chia YY, Lin HS, Chen CH. The implications of tobacco smoking on acute postoperative pain: a prospective observational study. *Pain Res Manag* 2016;2016:9432493.
299. Pulvers K, Hood A, Limas EF, Thomas MD. Female smokers show lower pain tolerance in a physical distress task. *Addict Behav* 2012;37:1167-70.
300. Gmel G, Kuntsche E, Rehm J. Risky single-occasion drinking: bingeing is not bingeing. *Addiction* 2011;106:1037-45.
301. GBD. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-35.
302. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d671.
303. WHO. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
304. Comparative monitoring of alcohol epidemiology across the EU. Baseline assessment and suggestions for future action. Synthesis report. Warsaw: PARPA-The State Agency for Prevention of Alcohol Related Problems, 2016.
305. Beasley MJ, Macfarlane TV, Macfarlane GJ. Is alcohol consumption related to likelihood of reporting chronic widespread pain in people with stable consumption? Results from UK biobank. *Pain* 2016;157:2552-60.
306. Kondo K, Hirota Y, Kawamura H, et al. Factors associated with pain and functional limitation in Japanese male patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:1135-42.
307. Scott JR, Hassett AL, Schrepf AD, et al. Moderate alcohol consumption is associated with reduced pain and fibromyalgia symptoms in chronic pain patients. *Pain Med* 2018;19:2515-27.
308. Miller MB, Chan WS, Boissoneault J, et al. Dynamic daily associations between insomnia symptoms and alcohol use in adults with chronic pain. *J Sleep Res* 2018;27:e12604.

309. Clapp P, Bhave SV, Hoffman PL. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective. *Alcohol Res Health* 2008;31:310-39.
310. Horn-Hofmann C, Büscher P, Lautenbacher S, Wolstein J. The effect of nonrecurring alcohol administration on pain perception in humans: a systematic review. *J Pain Res* 2015;8:175-87.
311. Perrino AC, Jr., Ralevski E, Acampora G, Edgecombe J, Limoncelli D, Petrakis IL. Ethanol and pain sensitivity: effects in healthy subjects using an acute pain paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:952-8.
312. Moskal D, Maisto SA, De Vita M, Ditre JW. Effects of experimental pain induction on alcohol urge, intention to consume alcohol, and alcohol demand. *Exp Clin Psychopharmacol* 2018;26:65-76.
313. Thompson T, Oram C, Correll CU, Tsermentseli S, Stubbs B. Analgesic effects of alcohol: a systematic review and meta-analysis of controlled experimental studies in healthy participants. *J Pain* 2017;18:499-510.
314. Oja P, Titze S. Physical activity recommendations for public health: development and policy context. *EPMA J* 2011;2:253-9.
315. Martínez-González MA, Varo JJ, Santos JL, i sur. Prevalence of physical activity during leisure time in the European Union. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1142-6.
316. Dumith SC, Hallal PC, Reis RS, Kohl HW, 3rd. Worldwide prevalence of physical inactivity and its association with human development index in 76 countries. *Prev Med* 2011;53:24-8.
317. González K, Fuentes J, Márquez JL. Physical inactivity, sedentary behavior and chronic diseases. *Korean J Fam Med* 2017;38:111-5.
318. Sylvia LG, Bernstein EE, Hubbard JL, Keating L, Anderson EJ. Practical guide to measuring physical activity. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:199-208.
319. Olds TS, Gomersall SR, Olds ST, Ridley K. A source of systematic bias in self-reported physical activity: The cutpoint bias hypothesis. *J Sci Med Sport* 2019;22:924-8.
320. Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study. *Pain* 2011;152:2241-7.
321. Sluka KA, Frey-Law L, Hoeger Bement M. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain* 2018;159 Suppl 1:S91-S7.



322. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011279.
323. Ellingson LD, Shields MR, Stegner AJ, Cook DB. Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia. *J Pain* 2012;13:195-206.
324. Hanna F, Daas RN, El-Shareif TJ, Al-Marridi HH, Al-Rojoub ZM, Adegboye OA. The relationship between sedentary behavior, back pain, and psychosocial correlates among university employees. *Front Public Health* 2019;7:80.
325. Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Physical activity level at work and risk of chronic low back pain: A follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *PLoS One* 2017;12:e0175086.
326. Jones MD, Nuzzo JL, Taylor JL, Barry BK. Aerobic exercise reduces pressure more than heat pain sensitivity in healthy adults. *Pain Med* 2019;20:1534-46.
327. Lemming D, Borsbo B, Sjors A, i sur. Cuff pressure pain detection is associated with both sex and physical activity level in nonathletic healthy subjects. *Pain Med* 2017.
328. Pettersen SD, Aslaksen PM, Pettersen SA. Pain processing in elite and high-level athletes compared to non-athletes. *Front Psychol* 2020;11:1908.
329. Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W. Pain perception in athletes compared to normally active controls: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2012;153:1253-62.
330. Goldberg DP, Blackwell B. Psychiatric illness in general practice. A detailed study using a new method of case identification. *Br Med J* 1970;1:439-43.
331. Anjara SG, Bonetto C, Van Bortel T, Brayne C. Using the GHQ-12 to screen for mental health problems among primary care patients: psychometrics and practical considerations. *Int J Ment Health Syst* 2020;14:62.
332. Hjelle EG, Bragstad LK, Zucknick M, Kirkevold M, Thommessen B, Sveen U. The General Health Questionnaire-28 (GHQ-28) as an outcome measurement in a randomized controlled trial in a Norwegian stroke population. *BMC Psychol* 2019;7:18.
333. Anttila S. The general health questionnaire (GHQ) as a predictor of hospital care and mortality in the non-institutionalized elderly. *Aging (Milano)* 1989;1:165-70.
334. Poorolajal J, Ghaleiha A, Darvishi N, Daryaei S, Panahi S. The prevalence of psychiatric distress and associated risk factors among college students using GHQ-28 Questionnaire. *Iran J Public Health* 2017;46:957-63.

335. Shelton NJ, Herrick KG. Comparison of scoring methods and thresholds of the General Health Questionnaire-12 with the Edinburgh Postnatal Depression Scale in English women. *Public Health* 2009;123:789-93.
336. Cabak A, Dąbrowska-Zimakowska A, Tomaszewski P, i sur. Selected aspects of mental health of elderly patients with chronic back pain treated in primary care centers. *Med Sci Monit* 2015;21:3327-33.
337. Feyer AM, Herbison P, Williamson AM, i sur. The role of physical and psychological factors in occupational low back pain: a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2000;57:116-20.
338. Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire (adult and junior)*. London: Hodder Stoughton; 1975.
339. Rydberg Sterner T, Gudmundsson P, Sigström R, i sur. Depression and neuroticism decrease among women but not among men between 1976 and 2016 in Swedish septuagenarians. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:381-94.
340. Rupp TL, Killgore WD, Balkin TJ. Socializing by day may affect performance by night: vulnerability to sleep deprivation is differentially mediated by social exposure in extraverts vs introverts. *Sleep* 2010;33:1475-85.
341. Tobore TO. On the neurobiological role of oxidative stress in alcohol-induced impulsive, aggressive and suicidal behavior. *Subst Use Misuse* 2019;54:2290-303.
342. Aaseth K, Grande RB, Leiknes KA, Benth J, Lundqvist C, Russell MB. Personality traits and psychological distress in persons with chronic tension-type headache. The Akershus study of chronic headache. *Acta Neurol Scand* 2011;124:375-82.
343. Shivarathre DG, Howard N, Krishna S, Cowan C, Platt SR. Psychological factors and personality traits associated with patients in chronic foot and ankle pain. *Foot Ankle Int* 2014;35:1103-7.
344. Pallegama RW, Ranasinghe AW, Weerasinghe VS, Sitheeque MA. Anxiety and personality traits in patients with muscle related temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2005;32:701-7.
345. Ashina S, Bendtsen L, Buse DC, Lyngberg AC, Lipton RB, Jensen R. Neuroticism, depression and pain perception in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 2017;136:470-6.
346. Banozic A, Miljkovic A, Bras M, i sur. Neuroticism and pain catastrophizing aggravate response to pain in healthy adults: an experimental study. *Korean J Pain* 2018;31:16-26.

347. Cano A, Leonard MT, Franz A. The significant other version of the Pain Catastrophizing Scale (PCS-S): Preliminary validation. *Pain* 2005;119:26-37.
348. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995;7 (4):524-32.
349. Sciascia A, Waldecker J, Jacobs C. Pain catastrophizing in college athletes. *J Sport Rehabil* 2019:1-6.
350. Ellingson LD, Stegner AJ, Schwabacher IJ, Lindheimer JB, Cook DB. Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia. *Pain Med* 2018;19:2408-22.
351. Meints SM, Mawla I, Napadow V, i sur. The relationship between catastrophizing and altered pain sensitivity in patients with chronic low-back pain. *Pain* 2019;160:833-43.
352. Zhaoyang R, Martire LM, Darnall BD. Daily pain catastrophizing predicts less physical activity and more sedentary behavior in older adults with osteoarthritis. *Pain* 2020;161:2603-10.
353. Sullivan MJL, Tripp DA, Santor D. Gender differences in pain and pain behavior: the role of catastrophizing. *Cogn Ther Res* 2000;24:121-34.
354. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Sullivan MJ, Fillingim RB. Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain* 2004;111:335-41.
355. Bialosky JE, Hirsh AT, Robinson ME, George SZ. Manipulation of pain catastrophizing: An experimental study of healthy participants. *J Pain Res* 2008;1:35-41.
356. Campbell CM, Kronfli T, Buenaver LF, i sur. Situational versus dispositional measurement of catastrophizing: associations with pain responses in multiple samples. *J Pain* 2010;11:443-53 e2.
357. Armor DA, Taylor SE. Situated optimism: Specific outcome expectancies and self-regulation. *Adv Exp Soc Psychol* 1998;30:309-79.
358. Hecht D. The neural basis of optimism and pessimism. *Experimental neurobiology* 2013;22:173-99.
359. Carver CS, Scheier MF. Dispositional optimism. *Trends Cogn Sci* 2014;18:293-9.
360. Hinz A, Sander C, Glaesmer H, i sur. Optimism and pessimism in the general population: Psychometric properties of the Life Orientation Test (LOT-R). *Int J Clin Health Psychol* 2016;17.
361. Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA. Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature* 2007;450:102-5.

362. Carver CS, Scheier MF, Segerstrom SC. Optimism. *Clin Psychol Rev* 2010;30:879-89.
363. Plomin R, Scheier MF, Bergeman CS, Pedersen NL, Nesselroade JR, McClearn GE. Optimism, pessimism and mental health: A twin/adoption analysis. *Pers Individ Dif* 1992;13:921-30.
364. Mosing MA, Pedersen NL, Martin NG, Wright MJ. Sex differences in the genetic architecture of optimism and health and their interrelation: a study of Australian and Swedish twins. *Twin Res Hum Genet* 2010;13:322-9.
365. Mosing MA, Zietsch BP, Shekar SN, Wright MJ, Martin NG. Genetic and environmental influences on optimism and its relationship to mental and self-rated health: a study of aging twins. *Behav Genet* 2009;39:597-604.
366. Rius-Ottenheim N, Kromhout D, de Craen AJ, i sur. Parental longevity correlates with offspring's optimism in two cohorts of community-dwelling older subjects. *Age (Dordr)* 2012;34:461-8.
367. Saphire-Bernstein S, Way BM, Kim HS, Sherman DK, Taylor SE. Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:15118-22.
368. Conner TS, McFarlane KG, Choukri M, i sur. The Oxytocin Receptor Gene (OXTR) variant rs53576 is not related to emotional traits or states in young adults. *Front Psychol* 2018;9:2548.
369. Cornelis MC, Glymour MM, Chang SC, i sur. Oxytocin receptor (OXTR) is not associated with optimism in the Nurses' Health Study. *Mol Psychiatry* 2012;17:1157-9.
370. Eriksson N, Macpherson JM, Tung JY, i sur. Web-based, participant-driven studies yield novel genetic associations for common traits. *PLoS Genet* 2010;6:e1000993.
371. Heinonen K, Räikkönen K, Matthews KA, i sur. Socioeconomic status in childhood and adulthood: associations with dispositional optimism and pessimism over a 21-year follow-up. *J Pers* 2006;74:1111-26.
372. Sohl SJ, Moyer A, Lukin K, Knapp-Oliver SK. Why are Optimists Optimistic? *Individ Differ Res* 2011;9:1-11.
373. Rasmussen HN, Scheier MF, Greenhouse JB. Optimism and physical health: a meta-analytic review. *Ann Behav Med* 2009;37:239-56.
374. Hernandez R, Kershaw KN, Siddique J, i sur. Optimism and cardiovascular health: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Health Behav Policy Rev* 2015;2:62-73.

375. Rius-Ottenheim N, Kromhout D, van der Mast RC, Zitman FG, Geleijnse JM, Giltay EJ. Dispositional optimism and loneliness in older men. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:151-9.
376. Lee LO, James P, Zevon ES, i sur. Optimism is associated with exceptional longevity in 2 epidemiologic cohorts of men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:18357-62.
377. Engberg H, Jeune B, Andersen-Ranberg K, Martinussen T, Vaupel JW, Christensen K. Optimism and survival: does an optimistic outlook predict better survival at advanced ages? A twelve-year follow-up of Danish nonagenarians. *Aging Clin Exp Res* 2013;25:517-25.
378. Conversano C, Rotondo A, Lensi E, Della Vista O, Arpone F, Reda MA. Optimism and its impact on mental and physical well-being. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2010;6:25-9.
379. Basten-Gunther J, Peters M, Lautenbacher S. Optimism and the experience of pain: a systematic review. *Behav Med* 2018:1-17.
380. Peres MFP, Oliveira AB, Mercante JP, i sur. Optimism, pessimism, and migraine: a cross-sectional, population-based study. *Headache* 2019;59:205-14.
381. Cousins LA, Cohen LL, Venable C. Risk and resilience in pediatric chronic pain: exploring the protective role of optimism. *J Pediatr Psychol* 2015;40:934-42.
382. Wong WS, Fielding R. Quality of life and pain in Chinese lung cancer patients: Is optimism a moderator or mediator? *Qual Life Res* 2007;16:53-63.
383. Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: the effects of disease duration and psychosocial factors. *J Health Psychol* 2005;10:457-74.
384. Hassett AL, Fisher JA, Vie LL, Kelley WL, Clauw DJ, Seligman MEP. Association between predeployment optimism and onset of postdeployment pain in US army soldiers. *JAMA Netw Open* 2019;2:e188076.
385. Geers AL, Wellman JA, Helfer SG, Fowler SL, France CR. Dispositional optimism and thoughts of well-being determine sensitivity to an experimental pain task. *Ann Behav Med* 2008;36:304-13.
386. Hanssen MM, Peters ML, Vlaeyen JW, Meevissen YM, Vancleef LM. Optimism lowers pain: evidence of the causal status and underlying mechanisms. *Pain* 2013;154:53-8.
387. Traxler J, Hanssen MM, Lautenbacher S, Ottawa F, Peters ML. General versus pain-specific cognitions: Pain catastrophizing but not optimism influences conditioned pain modulation. *Eur J Pain* 2019;23:150-9.
388. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain* 2016;157:2410-9.

389. Buckingham A, Richardson EJ. The relationship between psychological resilience and pain threshold and tolerance: optimism and grit as moderators. *J Clin Psychol Med Settings* 2020.
390. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, i sur. Psychological profiles and pain characteristics of older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1786-94.
391. Hood A, Pulvers K, Carrillo J, Merchant G, Thomas M. Positive traits linked to less pain through lower pain catastrophizing. *Pers Individ Differ* 2012;52:401-5.
392. McManus C. Half a century of handedness research: Myths, truths; fictions, facts; backwards, but mostly forwards. *Brain Neurosci Adv* 2019;3:2398212818820513.
393. Steenhuis RE, Bryden MP. Different dimensions of hand preference that relate to skilled and unskilled activities. *Cortex* 1989;25:289-304.
394. Annett M. The right shift theory of handedness and developmental language problems. *Bulletin Orton Society* 1981;31:103-21.
395. Knecht S, Deppe M, Dräger B, i sur. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000;123 ( Pt 1):74-81.
396. Scharoun SM, Bryden PJ. Hand preference, performance abilities, and hand selection in children. *Front Psychol* 2014;5:82-.
397. Springer S, Deutsch G. Left brain, right brain. *Behav Sci* 1994;39:326-8.
398. Fagard J, Spelke E, von Hofsten C. Reaching and grasping a moving object in 6-, 8-, and 10-month-old infants: laterality and performance. *Infant Behav Dev* 2009;32:137-46.
399. Bryden PJ, Pryde KM, Roy EA. A performance measure of the degree of hand preference. *Brain Cogn* 2000;44:402-14.
400. Gutwinski S, Löscher A, Mahler L, Kalbitzer J, Heinz A, Bermpohl F. Understanding left-handedness. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:849-53.
401. Rodriguez A, Kaakinen M, Moilanen I, i sur. Mixed-handedness is linked to mental health problems in children and adolescents. *Pediatrics* 2010;125:e340-8.
402. McManus C. *The inheritance of left-handedness* Chichester, UK: Wiley; 1991. 251-81 p.
403. McKeever WF. A new family handedness sample with findings consistent with X-linked transmission. *Br J Psychol* 2000;91:21-39.
404. Van Agtmael T, Forrest SM, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Williamson R. Parametric and nonparametric genome scan analyses for human handedness. *Eur J Hum Genet* 2003;11:779-83.

405. Francks C, DeLisi LE, Shaw SH, i sur. Parent-of-origin effects on handedness and schizophrenia susceptibility on chromosome 2p12-q11. *Hum Mol Genet* 2003;12:3225-30.
406. Francks C, DeLisi LE, Fisher SE, i sur. Confirmatory evidence for linkage of relative hand skill to 2p12-q11. *Am J Hum Genet* 2003;72:499-502.
407. Warren DM, Stern M, Duggirala R, Dyer TD, Almasy L. Heritability and linkage analysis of hand, foot, and eye preference in Mexican Americans. *Laterality* 2006;11:508-24.
408. Satz P, Orsini DL, Saslow E, Henry R. The pathological left-handedness syndrome. *Brain Cogn* 1985;4:27-46.
409. Manning JT, Trivers RL, Thornhill R, Singh D. The 2nd:4th digit ratio and asymmetry of hand performance in Jamaican children. *Laterality* 2000;5:121-32.
410. Yeo RA, Gangestad SW. Developmental origins of variation in human hand preference. *Genetica* 1993;89:281-96.
411. Bailey L, McKeever W. A large-scale study of handedness and pregnancy/birth risk events: Implications for genetic theories of handedness. *Laterality* 2004;9:175-88.
412. de Kovel CGF, Carrión-Castillo A, Francks C. A large-scale population study of early life factors influencing left-handedness. *Sci Rep* 2019;9:584-.
413. Llaurens V, Raymond M, Faurie C. Why are some people left-handed? An evolutionary perspective. *Biol Sci* 2009;364:881-94.
414. Braun R. Die linkshandigkeit und ihre diagnose. *Klin Wochenschr* 1941;20:665-9.
415. De Agostini M, Khamis AH, Ahui AM, Dellatolas G. Environmental Influences in Hand Preference: An African Point of View. *Brain Cogn* 1997;35:151-67.
416. Bryden MP, Ardila A, Ardila O. Handedness in native Amazonians. *Neuropsychologia* 1993;31:301-8.
417. Pauli P, Wiedemann G, Nickola M. Pressure pain thresholds asymmetry in left- and right-handers: Associations with behavioural measures of cerebral laterality. *Eur J Pain* 1999;3:151-6.
418. Ozcan A, Tulum Z, Pinar L, Başkurt F. Comparison of pressure pain threshold, grip strength, dexterity and touch pressure of dominant and non-dominant hands within and between right- and left-handed subjects. *J Korean Med Sci* 2004;19:874-8.
419. Pud D, Golan Y, Pesta R. Hand dominance - a feature affecting sensitivity to pain. *Neurosci Lett* 2009;467:237-40.
420. Rudan I, Marusić A, Janković S, i sur. "10001 Dalmatians:" Croatia launches its national biobank. *Croat Med J* 2009;50:4-6.
421. Razvojna strategija grada Visa za razdoblje 2016.-2020. godine. *Vis: Grad Vis*; 2016.

422. Novak G. Povijest Splita. Knjiga 1. (od prehistorijskih vremena do 1420.): Split: Čakavski sabor; 1957.
423. Sardelić M. Kratka povijest Splita. Split-Zagreb: Ex libris; 2005.
424. Weiner JS, Lourie JA. Practical human biology: Academic Press; 1981.
425. Smoljanović A, Vorko-Jović A, Kolčić I, Bernat R, Stojanović D, Polasek O. Micro-scale socioeconomic inequalities and health indicators in a small isolated community of Vis Island, Croatia. *Croat Med J* 2007;48:734-40.
426. Klainin-Yobas P, He HG. Testing psychometric properties of the 30-item general health questionnaire. *West J Nurs Res* 2014;36:117-34.
427. Leung L. Pain catastrophizing: an updated review. *Indian J Psychol Med* 2012;34:204-17.
428. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol* 1994;67:1063-78.
429. Peach H, Shah D, Morris RW. Validity of smokers' information about present and past cigarette brands--implications for studies of the effects of falling tar yields of cigarettes on health. *Thorax* 1986;41:203-7.
430. Relja A, Miljković A, Gelemanović A, i sur. Nut Consumption and Cardiovascular Risk Factors: A Cross-Sectional Study in a Mediterranean Population. *Nutrients* 2017;9.
431. Reddy KS, Naidu MUR, Rani PU, Rao TRK. Human experimental pain models: A review of standardized methods in drug development. *J Res Med Sci* 2012;17:587-95.
432. Ylinen J, Nykänen M, Kautiainen H, Häkkinen A. Evaluation of repeatability of pressure algometry on the neck muscles for clinical use. *Man Ther* 2007;12:192-7.
433. Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT val(158)met polymorphism. *PLoS One* 2009;4:e6016.
434. Lacourt TE, Houtveen JH, van Doornen LJP. Experimental pressure-pain assessments: Test-retest reliability, convergence and dimensionality. *Scand J Pain* 2012;3:31-7.
435. Poncz M, Solowiejczyk D, Harpel B, Mory Y, Schwartz E, Surrey S. Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood: analysis of beta-like globin genes. *Hemoglobin* 1982;6:27-36.
436. Reka N. Genetic analysis using family-based populations. Edinburgh: University of Edinburgh; 2017.



437. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Gen* 2007;81:559-75.
438. Staples J, Qiao D, Cho MH, et al. PRIMUS: rapid reconstruction of pedigrees from genome-wide estimates of identity by descent. *Am J Hum Gen* 2014;95:553-64.
439. Almasy L, Blangero J. Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigrees. *Am J Hum Gen* 1998;62:1198-211.
440. Aulchenko YS, Ripke S, Isaacs A, van Duijn CM. GenABEL: an R library for genome-wide association analysis. *Bioinformatics* 2007;23:1294-6.
441. Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 2010;42:565-9.
442. Hocking LJ, Smith BH, Jones GT, Reid DM, Strachan DP, Macfarlane GJ. Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-O-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain* 2010;149:143-51.
443. Holliday KL, Macfarlane GJ, Nicholl BI, Creed F, Thomson W, McBeth J. Genetic variation in neuroendocrine genes associates with somatic symptoms in the general population: results from the EPIFUND study. *J Psychosom Res* 2010;68:469-74.
444. Edwards PW, Zeichner A, Kuczmierczyk AR, Boczkowski J. Familial pain models: the relationship between family history of pain and current pain experience. *Pain* 1985;21:379-84.
445. Matsui H, Maeda A, Tsuji T, Naruse Y. Risk indicators of low back pain among workers in Japan. Association of familial and physical factors with low back pain. *Spine* 1997;22:1242-8.
446. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-52.
447. Hotopf M, Carr S, Mayou R, Wadsworth M, Wessely S. Why do children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based cohort study. *BMJ* 1998;316:1196-200.
448. Waller R, Melton PE, Kendell M, et al. Heritability of musculoskeletal pain and pain sensitivity phenotypes: 2 generations of the Raine Study. *Pain* 2022;163.
449. MacGregor AJ, Griffiths GO, Baker J, Spector TD. Determinants of pressure pain threshold in adult twins: evidence that shared environmental influences predominate. *Pain* 1997;73:253-7.
450. Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: Genetic and environmental contributions. *Pain* 2008;136.

451. Lobato L, Bethony JM, Pereira FB, Grahek SL, Diemert D, Gazzinelli MF. Impact of gender on the decision to participate in a clinical trial: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014;14:1156-.
452. Ahrenfeldt LJ, Möller S, Thinggaard M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex differences in comorbidity and frailty in Europe. *Int J Public health* 2019;64:1025-36.
453. Kolčić I, Vorko-Jović A, Salzer B, Smoljanović M, Kern J, Vuletić S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat Med J* 2006;47:585-92.
454. Chinwong D, Mookmanee N, Chongpornchai J, Chinwong S. A comparison of gender differences in smoking behaviors, intention to quit, and nicotine dependence among Thai university students. *J Addiction* 2018;2018:8081670-.
455. Birmpili E, Katsiki N, Malhotra A, Dimopoulou E, Mikhailidis DP, Tsiligiorglou-Fachantidou A. Gender and socio-economic differences in daily smoking and smoking cessation among adult residents in a Greek rural area. *Open Cardiovasc Med J* 2012;6:15-21.
456. Milanović SM, Ivanković D, Fister K, Poljicanin T, Brečić P, Vuletić S. Social conditioning of health behaviors among adults in Croatia: the CroHort study. *Coll Antropol* 2012;36 Suppl 1:117-23.
457. Bencević-Striehl H, Malatestinić D, Vuletić S. Regional differences in alcohol consumption in Croatia. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 1:39-41.
458. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter DG, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 2003;101:259-66.
459. Fillingim RB, Edwards RR, Powell T. The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. *Pain* 1999;83:419-25.
460. Wise EA, Price DD, Myers CD, Heft MW, Robinson ME. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain* 2002;96:335-42.
461. Komiyama O, De Laat A. Tactile and pain thresholds in the intra- and extra-oral regions of symptom-free subjects. *Pain* 2005;115:308-15.
462. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 2012;153:602-18.
463. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111:52-8.

464. Lautenbacher S, Peters JH, Heesen M, Scheel J, Kunz M. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:104-13.
465. Cámara RJA, Gharbo RK, Egloff N. Age and gender as factors of pressure sensitivity of pain-free persons: are they meaningful? *J Pain Res* 2020;13:1849-59.
466. Walsh D, McCartney G, McCullough S, van der Pol M, Buchanan D, Jones R. Always looking on the bright side of life? Exploring optimism and health in three UK post-industrial urban settings. *J Public Health (Oxf)* 2015;37:389-97.
467. Baranski E, Sweeny K, Gardiner G, Funder DC. International optimism: Correlates and consequences of dispositional optimism across 61 countries. *J Pers* 2021;89:288-304.
468. Tsuno YS, Yamazaki Y. Relationships among sense of coherence, resources, and mental health in urban and rural residents in Japan. *BMC Public Health* 2012;12:1107.
469. Schiavon CC, Marchetti E, Gurgel LG, Busnello FM, Reppold CT. Optimism and hope in chronic disease: a systematic review. *Front Psychol* 2017;7:2022-.
470. Avvenuti G, Baiardini I, Giardini A. Optimism's explicative role for chronic diseases. *Front Psychol* 2016;7:295-.
471. Turner J, Kelly B. Emotional dimensions of chronic disease. *West J Med* 2000;172:124-8.
472. Hinz A, Sander C, Glaesmer H, i sur. Optimism and pessimism in the general population: Psychometric properties of the Life Orientation Test (LOT-R). *Int J Clin Health Psychol* 2017;17:161-70.
473. Robert M, Buscail C, Allès B, i sur. Dispositional optimism is associated with weight status, eating behavior, and eating disorders in a general population-based study. *Int J Eat Disord* 2020;53:1696-708.
474. Stipčić A. Važnost socioekonomskih pokazatelja u određivanju zdravlja i zdravstvenih rizika u južnoj Hrvatskoj. Split: Medicinski fakultet Split; 2018.
475. Stoet G, Geary DC. Gender differences in the pathways to higher education. *PNAS* 2020;117:14073.
476. Permanyer I, Boertien D. A century of change in global education variability and gender differences in education. *PLoS One* 2019;14:e0212692-e.
477. De Hauw Y, Grow A, Van Bavel J. The reversed gender gap in education and assortative mating in Europe. *Eur J Popul* 2017;33:445-74.
478. Kemp NI, Scholz CA, Sanford TL, Shepard KF. Salary and status differences between male and female physical therapists. *Phys Ther* 1979;59:1095-101.

479. Zhang X, Zheng Y. Gender differences in self-view and desired salaries: A study on online recruitment website users in China. *PLoS One* 2019;14:e0210072-e.
480. Mainardi GM, Cassenote AJF, Guilloux AGA, Miotto BA, Scheffer MC. What explains wage differences between male and female Brazilian physicians? A cross-sectional nationwide study. *BMJ Open* 2019;9:e023811-e.
481. Chen Z, Zhang Y, Luo H, i sur. Narrowing but persisting gender pay gap among employees of the US Department of Health and Human Services during 2010-2018. *Hum Resour Health* 2021;19:65-.
482. Cheung F, Lucas RE. When does money matter most? Examining the association between income and life satisfaction over the life course. *Psychol Aging* 2015;30:120-35.
483. Ebrahimi-Mameghani M, Scott JA, Der G, Lean ME, Burns CM. Changes in weight and waist circumference over 9 years in a Scottish population. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1208-14.
484. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:6-15.
485. Barrio-Cortes J, Castaño-Reguillo A, Beca-Martínez MT, Bandeira-de Oliveira M, López-Rodríguez C, Jaime-Sisó MÁ. Chronic diseases in the geriatric population: morbidity and use of primary care services according to risk level. *BMC geriatrics* 2021;21:278-.
486. Alharbi BA, Masud N, Alajlan FA, i sur. Association of elderly age and chronic illnesses: Role of gender as a risk factor. *J Fam Med Prim care* 2020;9:1684-90.
487. Owolabi EO, Ter Goon D, Adeniyi OV. Central obesity and normal-weight central obesity among adults attending healthcare facilities in Buffalo City Metropolitan Municipality, South Africa: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr* 2017;36:54-.
488. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res* 2015;8:399-408.
489. Torensma B, Thomassen I, van Velzen M, In 't Veld BA. Pain experience and perception in the obese subject systematic review (revised version). *Obes Surg* 2016;26:631-9.
490. Emerson NM, Nahman-Averbuch H, Peugh JL, Coghill RC. Pain sensitivity does not differ between obese and healthy weight individuals. *Pain Rep* 2021;6:e942-e.
491. Syamlal G, Mazurek JM, Dube SR. Gender differences in smoking among U.S. working adults. *Am J Prev Med* 2014;47:467-75.
492. Gallus S, Lugo A, Liu X, i sur. Who Smokes in Europe? Data From 12 European Countries in the TackSHS Survey (2017-2018). *J Epidemiol* 2021;31:145-51.

493. White AM. Gender differences in the epidemiology of alcohol use and related harms in the United States. *Alcohol Res Health* 2020;40:01-.
494. Veerbeek MA, Ten Have M, van Dorsselaer SA, Oude Voshaar RC, Rhebergen D, Willemse BM. Differences in alcohol use between younger and older people: Results from a general population study. *Drug Alcohol Depend* 2019;202:18-23.
495. Carvalho HWd, Andreoli SB, Jorge MR. Saúde geral: evidências de diferenças relacionadas ao sexo. *Avaliação Psicológica* 2011;10:173-9.
496. Weich S, Sloggett A, Lewis G. Social roles and the gender difference in rates of the common mental disorders in Britain: a 7-year, population-based cohort study. *Psychol Med* 2001;31:1055-64.
497. Zare N, Sharif F, Dehesh T, Moradi F. General health in the elderly and younger adults of rural areas in Fars Province, Iran. *Int j Community Based Nurs Midwifery* 2015;3:60-6.
498. Lynn R, Martin T. Gender differences in extraversion, neuroticism, and psychoticism in 37 nations. *J Soc Psychol* 1997;137:369-73.
499. Lehmann R, Denissen JJ, Allemand M, Penke L. Age and gender differences in motivational manifestations of the Big Five from age 16 to 60. *Dev Psychol* 2013;49:365-83.
500. Möttus R, Johnson W, Deary IJ. Personality traits in old age: measurement and rank-order stability and some mean-level change. *Psychol Aging* 2012;27:243-9.
501. Terracciano A, McCrae RR, Costa PT, Jr. Longitudinal trajectories in Guilford-Zimmerman temperament survey data: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2006;61:P108-16.
502. Billstedt E, Skoog I, Duberstein P, i sur. A 37-year prospective study of neuroticism and extraversion in women followed from mid-life to late life. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:35-43.
503. Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:12-.
504. Goodin BR, Glover TL, Sotolongo A, i sur. The association of greater dispositional optimism with less endogenous pain facilitation is indirectly transmitted through lower levels of pain catastrophizing. *J Pain* 2013;14:126-35.
505. Sinclair VG. Predictors of pain catastrophizing in women with rheumatoid arthritis. *Arch Psychiatr Nurs* 2001;15:279-88.
506. Bell T, Mirman JH, Stavrinou D. Pain, pain catastrophizing, and individual differences in executive function in adolescence. *J Assoc Care Child Health* 2018;48:18-37.

507. Murray CB, Patel KV, Twiddy H, Sturgeon JA, Palermo TM. Age differences in cognitive-affective processes in adults with chronic pain. *Eur J Pain* 2021;25:1041-52.
508. Park SJ, Lee R, Yoon DM, Yoon KB, Kim K, Kim SH. Factors associated with increased risk for pain catastrophizing in patients with chronic neck pain: A retrospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4698-e.
509. Boselie J, Vancleef LMG, Smeets T, Peters ML. Increasing optimism abolishes pain-induced impairments in executive task performance. *Pain* 2014;155:334-40.
510. Morton DL, Watson A, El-Deredy W, Jones AK. Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain* 2009;146:194-8.
511. Corsi N, Colloca L. Placebo and nocebo effects: the advantage of measuring expectations and psychological factors. *Front Psychol* 2017;8:308-.
512. Bargiel-Matusiewicz K, Krzyszkowska A. Dispositional optimism and coping with pain. *Eur J Med Res* 2009;14 Suppl 4:271-4.
513. Meevissen YMC, Peters ML, Alberts HJEM. Become more optimistic by imagining a best possible self: Effects of a two week intervention. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2011;42:371-8.
514. Peters ML, Flink IK, Boersma K, Linton SJ. Manipulating optimism: Can imagining a best possible self be used to increase positive future expectancies? *J Posit Psychol* 2010;5:204-11.
515. Geschwind N, Meulders M, Peters ML, Vlaeyen JWS, Meulders A. Can experimentally induced positive affect attenuate generalization of fear of movement-related pain? *J Pain* 2015;16:258-69.
516. Milenković S, Belojević G, Kocijancić R. Social aspects of left-handedness. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138:664-7.
517. Kallai I, Barke A, Voss U. The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain* 2004;112:142-7.
518. Glaesmer H, Rief W, Martin A, i sur. Psychometric properties and population-based norms of the Life Orientation Test Revised (LOT-R). *Br J Health Psychol* 2012;17:432-45.
519. Lau B, Knardahl S. Perceived job insecurity, job predictability, personality, and health. *J Occup Environ Med* 2008;50:172-81.
520. Powell R, Johnston M, Smith WC, i sur. Psychological risk factors for chronic post-surgical pain after inguinal hernia repair surgery: a prospective cohort study. *Eur J Pain* 2012;16:600-10.

521. Hoofwijk DM, Fiddlers AA, Peters ML, i sur. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and poor global recovery 1 year after outpatient surgery. *Clin J Pain* 2015;31:1017-25.

## **10. ŽIVOTOPIS**



Ana Miljković rođena je u Splitu 1986. godine. Pohađala je osnovnu školu „Lokve“, dok je srednjoškolsko obrazovanje završila u IV. gimnaziji „Marko Marulić“ u Splitu. Tijekom gimnazijskog obrazovanja rado je sudjelovala u natjecanjima, a između ostalog osvojila je i prvu nagradu na Državnom natjecanju iz biologije 2003. godine. To ju je ponukalo da upiše i završi studij molekularne biologiji pri Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu s prosjekom ocjena 4,5.

Vrlo brzo nakon studija odlučila se vratiti u Split te se zaposlila kao znanstveni novak na Katedri za javno zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu te je na toj poziciji radila narednih 10 godina.

Tijekom tog perioda objavila je više znanstvenih članaka koji su objavljeni u svjetskim časopisima te je sudjelovala u projekatima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa, Medical Research Council UK te Hrvatske zaklade za znanost. Uživala je u radu sa studentima tijekom provođenja nastave pri katedri Medicinske biologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

