

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Vuk M. Aleksić

**Uporedna analiza ligamentum flavuma kod
pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i
pacijenata sa lumbalnom spinalnom
stenozom**

doktorska disertacija

Beograd, 2023

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Vuk M. Aleksić

**Comparative analysis of ligamentum flavum
in patients with lumbar disc herniation and
patients with lumbar spinal stenosis**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023

Mentor:

Prof. dr Miloš Joković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Doc. dr Vladimir Jovanović, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Doc. dr Vojislav Bogosavljević, docent, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Petar Vuleković, redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Datum odbrane doktorske disertacije:

Zahvaljujem se:

Svom mentoru, *prof. dr Milošu Jokoviću*, na neizmernoj pomoći i podršci tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Članovima komisije:

- *Doc. dr Vladimiru Jovanoviću*,
- *Doc. dr Vojislavu Bogosavljiću*,
- *Prof. dr Petru Vulekoviću*,

na pomoći u realizaciji disertacije.

Doc. dr Jovani Todorović, na pomoći prilikom obrade i tumačenja statističkih podataka.

Svim zaposlenim u Službi neurohirurgije Kliničko bolničkog centra Zemun, na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.

Porodici, na ljubavi, strpljenju i podršci.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: *prof. dr Miloš Joković, Doc. dr Vojislav Bogosavljević;*
2. Prikupljanju podataka: *dr Nenad Mladinović, dr Svetlana Kocić, dr Radmila Aleksić;*
3. Formalnoj analizi: *prof. dr Miloš Joković;*
4. Istraživanju: *prof. dr Miloš Joković, Doc. dr Vojislav Bogosavljević, Ass. dr Nemanja Aleksić;*
5. Metodologiji: *Doc. dr Jovana Todorović; dr Marko Đurović, dr Nenad Mladinović;*
6. Superviziji: *prof. dr Miloš Joković;*
7. Pisanju – originalni nacrt: *prof. dr Miloš Joković, dr Radmila Aleksić;*
8. Pisanju – recenzija i uređivanje: *prof. dr Miloš Joković, Doc dr Jovana Todorović;*

Uporedna analiza ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom

Sažetak

Uvod: Veliki broj studija ispitivao je histološku građu ligamentum flavuma (LF) kod osoba sa lumbalnom spinalnom stenozom (LSS) i neretko je kontrolna grupa obuhvatala pacijente sa lumbalnom diskus hernijom (LDH). Međutim, nijedna studija nije prvo pokazala jasnu kliničku, morfološko-radiološku razliku između ove dve bolesti.

Ciljevi studije: Prvi cilj istraživanja bio je da se pokaže klinička i morfološko-radiološka razlika između pacijenata sa LDH i pacijenata sa LSS, kako bi se napravila jasna distinkcija između ova dva entiteta i time omogućilo poređenje analize LF između ove dve grupe pacijenata. Drugi cilj bio je da se pokažu histološke i ultrastrukturene promene LF kod obe grupe pacijenata. Treći cilj je bio da se pokaže povezanost i uticaj različitih kliničkih, morfološko-radioloških i histoloških parametara na kvalitet života kod pacijenata sa LDH i pacijenata sa LSS pre operativnog lečenja i 6 meseci nakon operacije. Četvrti cilj bio je da se na osnovu dobijenih rezultata razmotri definisanje teorije o nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa LSS uzrokovanom hipetrofijom LF.

Materijal i metode: Sprovedena je studija preseka pri odeljenju neurohirurgije Kliničko-bolničkog centra Zemun u Beogradu i obuhvata pacijente operisane u periodu od januara 2020. godine do decembra 2021. godine. Studija obuhvata 60 pacijenata podeljenih u dve grupe. Prvu grupu čine pacijenti operisani zbog LDH, dok drugu grupu čine pacijenti operisani zbog LSS. Kod obe grupe pacijenata je tokom operacije uzorkovan LF. Prikupljeni su demografski i klinički podaci o pacijentima, kao i morfološko-radiološki nalazi obe grupe pacijenata. Urađena je histološka analiza LF, a potom i statistička analiza primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike radi poređenja dobijenih rezultata između dve ispitivane grupe.

Rezultati: Gotovo dve trećine pacijenata u obe grupe bili su muškarci (63,3%). Prosečna starost u grupi LDH bila je $45,7 \pm 14,7$ godina, a u grupi LSS $63,1 \pm 8,0$ godina. Pacijenti iz grupe LDH i grupe LSS značajno su se razlikovali po učestalosti glavnih tegoba i kliničkih nalaza, ostalih tegoba, trajanju simptoma i pri fizičkom pregledu. Takođe, dve grupe su se značajno razlikovale u brojnim morfološkim/radiološkim parametrima. Histopatološka analiza LF je pokazala da su se grupe značajno razlikovale po količini kolagenih i elastičnih vlakana, kao i po histološkom izgledu, odnosno arhitektonici elastičnih vlakana. Elektronskomikroskopski nalaz je ukazalo na razliku u prisustvu nervnih vlakana između dve ispitivane grupe.

Zaključak: LDH i LSS dva klinički i morfološko-radiološki različita spinalna entiteta. LF kod pacijenata sa LSS pokazuje znake fibroze i ožiljavanja što govori u prilog inflamatornoj teoriji u nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa LSS.

Ključne reči: lumbalna diskus hernija, lumbalna spinalna stenoza, ligamentum flavum.

Naučna oblast: medicina.

Uža naučna oblast: rekonstruktivna hirurgija.

UDK broj: _____

Comparative analysis of ligamentum flavum in patients with lumbar disc herniation and patients with lumbar spinal stenosis

Abstract

Introduction: A large number of studies examined the histological structure of the ligamentum flavum (LF) in people with lumbar spinal stenosis (LSS) and often the control group included patients with lumbar disc herniation (LDH). However, no study has first demonstrated a clear clinical, morphological-radiological distinction between these two entities.

Aims of the study: The first aim of the study was to demonstrate the clinical, morphological-radiological difference between patients with LDH and patients with LSS, in order to make a clear distinction between these two entities and thereby allow comparison of LF analysis between these two groups of patients. The second aim was to demonstrate the histological and ultrastructural changes of the LF in both groups of patients. The third aim was to demonstrate the association and influence of different clinical, morphological-radiological and histological parameters on the quality of life in patients with LDH and patients with LSS, preoperatively as well as 6 months after surgery. Based on the obtained results the fourth goal was to consider the theory definition of the spinal neurogenic claudication origin in patients with LSS caused by LF hypertrophy.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted at the Neurosurgery department of the Clinical Hospital Center Zemun in Belgrade and includes patients operated on between January 2020 and December 2021. The study includes 60 patients divided into two groups. The first group consists of patients operated on for LDH, while the second group consists of patients operated on for LSS. In both groups the LF was harvested during the operation. Demographic and clinical data, as well as morphological/radiological findings of both groups of patients were collected. A histological analysis of LF was performed, followed by a statistical analysis using the methods of descriptive and analytical statistics in order to compare the obtained results between the two investigated groups.

Results: Almost two-thirds of patients in both groups were men (63.3%). The average age in the LDH group was $45,7 \pm 14,7$ years, and in the LSS group $63,1 \pm 8,0$ years. Patients from the LDH group and the LSS group differed significantly in terms of frequency of main complaints and clinical findings, other complaints, duration of symptoms and physical examination findings. Also, the two groups differed significantly in numerous morphological/radiological parameters. Histopathological analysis of LF showed that the groups differed significantly in the amount of collagen and elastic fibers, as well as in the histological appearance, that is, the architecture of elastic fibers. Electron microscopic findings indicated a difference in the presence of nerve fibers between the two examined groups.

Conclusion: LDH and LSS are two clinically and morphologically/radiologically different spinal entities. LF in patients with LSS shows signs of fibrosis and scarring, which supports the inflammatory theory in the origin of spinal neurogenic claudication in patients with LSS.

Key words: lumbar disc herniation, lumbar spinal stenosis, ligamentum flavum.

Scientific field: medicine.

Narrower scientific field: reconstructive surgery.

UDK number: _____

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Lumbalna diskus hernija	1
1.2. Lumbalna spinalna stenoza	28
1.3. Histološke promene ligamentum flavuma.....	47
1.4. Kvalitet života	48
2. CILJEVI STUDIJE	51
3. MATERIJAL I METODE	52
3.1. Dizajn studije.....	52
3.2. Operativni protokol	59
3.3. Histološka analiza.....	63
3.4. Statistička analiza	65
4. REZULTATI STUDIJE	66
5. DISKUSIJA	80
6. ZAKLJUČCI	91
7. LITERATURA	92

1. UVOD

Degenerativne bolesti lumbalne kičme su vodeći uzrok bola u leđima i bola u nozi, odnosno radikulopatije, a kako je bol u leđima (engl. *low back pain*) najčešća tegoba kod osoba starijih od 55 godina, sa životnom prevalencom preko 80% jasno je koliki medicinski i socio-ekonomski značaj imaju degenerativne bolesti kičme. Radikalni bol u nozi takođe je jako čest sa životnom prevalencom između 40 i 60%. Degenerativne bolesti lumbalne kičme obuhvataju širok spektar oboljenja uključujući degeneraciju intervertebralnog diskusa, hernijaciju intervertebralnog diskusa, hipertrofiju fasetnih zglobova, pojavu osteofita, lumbalnu spinalnu stenozu, spondilolistezu, deformitete kičmenog stuba, pre svega skoliozu i druge. Klinička prezentacija može biti veoma slična u svim ovim stanjima najčešće sa bolom u leđima i neretko drugim neurološkim simptomima [1, 2].

U našoj studiji rađena je uporedna analiza ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom.

1.1. Lumbalna diskus hernija

Lumbalni bolni sindrom predstavlja najčešći razlog zbog kojeg se lekarima javljaju radno sposobni ljudi, dakle radi se o pretežno osobama mlađe životne dobi. Manifestuje se kao nespecifični ili neradikalni lumbalni bolni sindrom koji nije povezan sa neurološkim simptomima, ili specifični koji je povezan sa kompresijom korena spinalnog nerva, najčešće prouzrokovan diskus hernijom [1]. Sama lumbalna radikulopatija obuhvata disfunkciju nervnog korena lumbalne kičme, prouzrokovano kompresijom, nastalom najčešće usled hernijacije intervertebralnog diskusa ili ređe zbog inflamatornih i degenerativnih promena u foraminalnom otvoru [2]. Lumbalna diskus hernija je jako rasprostranjena bolest sa velikim uticajem na ekonomske prilike društva, a i pored enormnog napretka neurohirurgije, mnogi pacijenti i dalje imaju nezadovoljavajuć ishod lečenja, odnosno operacije. Zato je bitna rigorozna selekcija pacijenata i operacija je indikovana samo u malom broju slučajeva, pa i u tim slučajevima ona je samo mali deo terapije koja svakako uključuje fizikalni tretman, redukciju telesne mase, psihološku potporu i bihevioralnu terapiju [3].

1.1.1. Etiopatogeneza lumbalne diskus hernije

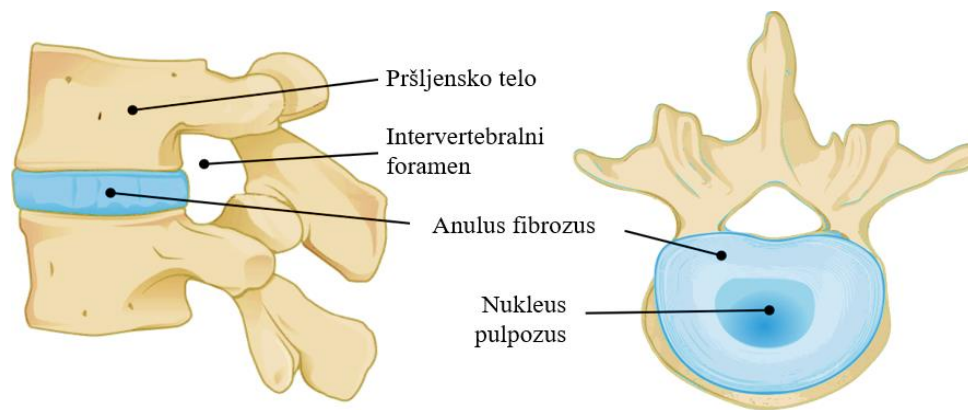
Intervertebralni diskus je fibrokartilaginozni kompleks koji ulazi u sastav diartrodijalnog, polupokretnog zgloba kičme, čija je glavna uloga preraspodela sila opterećenja na celu površinu tela pršljena, bez obzira na mesto najvećeg opterećenja, odnosno *punctum maximum* delovanja, pre svega zbog nestišljivosti samog diskusa koja potiče od velikog procenta vode u nukleus pulposus. Osnova ove uloge intervertebralnog diskusa kao amortizera i glavnog faktora u preraspodeli pritiska se zasniva na već opisanom Blez Paskalovom zakonu [4].

Visina intervertebralnog diskusa je kod novorođenčeta ista kao visina pršljenskog tela, a usled osifikacije tela pršljena i dehidracije diskusa, ovaj odnos se sa starenjem i protokom vremena menja, pa je kod odraslog čoveka iznad sakruma visina diskusa oko jedne četvrtine tela pršljena u proseku. Odnosno u cervikalnoj regiji visina diskusa čini 22% dužine cervikalnog segmenta kičme, u torakalnoj oko 20%, dok u lumbalnoj regiji čini oko 33% dužine. Takođe, visina diskusa nije ista u prednjoj i zadnjoj polovini, pa je tako u cervikalnoj regiji visina diskusa nešto veća napred u odnosu na posteriorni segment. S druge strane, u torakalnoj regiji je visina intervertebralnog diskusa u prednjem i zadnjem delu uglavnom jednaka, dok je u lumbalnoj regiji prednja ivica diskusa nešto viša od zadnje, i to najizraženije u donjem lumbalnom segmentu [5].

Intervertebralni diskus se sastoji iz dva glavna dela:

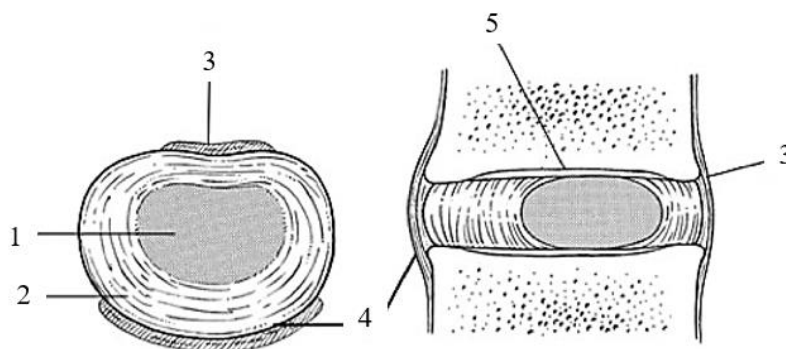
- Anulus fibrosus
- Nukleus pulposus

Neki autori smatraju da su hrskavičavi platoi pršljenskih tela delovi intervertebralnog diskusa, ali kako im je glavna uloga rast i osifikacija pršljenskih tela, a ne amortizacija opterećenja, i kako im je embrionalno poreklo različito u odnosu na ostale strukture diskusa, poprilično je jasno da su hrskavičavi platoi samo susedne strukture od izuzetne važnosti, ali ne i delovi diskusa [6]. Na slici 1 prikazana je građa intervertebralnog diskusa.



Slika 1. Prikazana je građa intervertebralnog diskusa koji se sastoji od dva osnovna dela, odnosno anulus fibrozusa i nukleus pulpozusa.

Anulus fibrosus je sastavljen od slojeva fibroznog tkiva koji su raspoređeni u koncentričnim krugovima, a vlakna se unutar ovih slojeva prostiru koso, pod uglom od 60 stepeni u odnosu na telo pršljena, odnosno idu koso od površine jednog do površine drugog tela pršljena i to tako da dva susedna sloja zauzimaju ugao od 90 stepeni, što osigurava čvrstinu, ali daje i izvesnu pokretljivost. Najpovršnji slojevi su spojeni sa prednjim i zadnjim uzdužnim ligamentom, a najperifernije, odnosno najpovršnije fibrile se prebaciju preko ivica pršljenskih tela odnosno hrskavičavih platoa i pripajaju se preko Šarpejevih vlakana direktno za bočne strane pršljenskih tela. Anulus je dva puta deblji u prednjem, odnosno anteriornom, u odnosu na zadnji, odnosno posteriorni deo, što uslovljava i ekscentrično postavljen nukleus pulpozus koji je lokalizovan više prema zadnjem delu, pa pored toga što je prednji longitudinalni ligament po građi jači od zadnjeg, što se smatra jednim od razloga zašto je zadnja diskus hernija češća od prednje, ova ekscentrična pozicija nukelusa takođe je jedan od razloga za ovu diskrepancu, odnosno veću učestalost zadnjih u odnosu na prednju hernijaciju diskusa. Takođe je bitno napomenuti da je zadnji longitudinalni ligament na periferiji istanjen u odnosu na centralni deo, zbog čega su lateralne ekstenzije diskusa češće u odnosu na centralne. U toku embrionalnog razvoja u intervertebralnom diskusu se nalaze krvni sudovi koji ga ishranjuju, a koji po rođenju obliterišu, zbog čega se diskus u daljem toku života ishranjuje difuzijom sa periferije, pre svega preko hrskavičavih ploča. Kada se javi ograničena difuzija, dolazi do pojave degenerativnih promena u diskusu [7]. Na slici 2 je prikazana preciznija građa intervertebralnog diskusa i njegovi odnosi sa okolnim strukturama.



Slika 2. Šematski prikaz građe intervertebralnog diskusa. Brojevi označavaju sledeće strukture: (1) nukleus pulpozus, (2) anulus fibrozus, (3) zadnji longitudinalni ligament, (4) prednji longitudinalni ligament, (5) gornja hrskavičava pokrovna ploča.

Nukleus pulpozus je ekscentrično postavljeni, mekani, vodenasti, centralni deo diskusa. Ova ekscentrična pozicija diskusa se u stvari nalazi na sredini linije koja spaja zadnji fasetni (zigoapofizealni) zglob i prednju ivicu pršljenskih tela, što predstavlja tačku koja je centar najvećeg opterećenja na diskus, odnosno to je centar pokreta kičme u odgovarajućem segmentu, pa je tu uloga diskusa kao apsorbera i najbitnija, zbog čega je i nukleus na tom mestu najdeblji. Nukleus pulpozus zauzima oko 40% površine na poprečnom preseku diskusa, dok na anulus otpada ostalih 60%. Granica između pulpozusa i anulusa se jasno vidi samo kod dece [7, 8].

Po svom sastavu diskus je kombinacija hijaline i fibrokartilaginozne hrskavice, a sastoji se od proteina kolagena i proteoglikana (makromukopolisaharida) koji vezuju vodu. Anulus fibrozus sadrži kolagen tip I, a nukleus pulposus pretežno kolagen tip II i mnogo više proteoglikana, koji vezuju vodu, što i jeste glavna odlika nukleusa. Kod beba intervertebralni diskus sadrži skoro 90% vode, dok kod mlađih odraslih osoba oko 80% diskusa čini voda. Kod osoba starije životne dobi, odnosno starosti preko 70 godina, oko 70% diskusa čini voda. Zbog manje količine proteoglikana odnosno makromukopolisaharida, anulus fibrozus sadrži oko 10% manje vode od nukleus pulpozusa. Od proteoglikana najzastupljeniji su hondrotin-sulfat A, hondrotin-sulfat B i kerato-sulfat. Ovi molekuli proteoglikana vezuju vodu, a međusobno se povezuju zahvaljujući hijalouronskoj kiselini. Ovi proteoglikani nastaju iz heksana u plazmi pod uticanjem mastocita i metionina, pa se određivanjem heksamina u plazmi može odrediti hidriranost vezivnih tkiva, a indirektno i intervertebralnog diskusa. Kod starijih osoba količina heksamina u plazmi se smanjuje, što se može smatrati jednom od posledica, ali i uzroka degeneracije intervertebralnog diskusa [9].

Intervertebralni diskus sadrži krvne sudove samo tokom embrionalnog razvoja, a ovi krvni sudovi po rođenju obliterišu. Dalja ishrana diskusa se odvija preko difuzije iz krvnih sudova u hrskavičavim platoima (engl. *cartilaginous endplate*) pršljenjskih tela, pa se može reći da ova difuzija i snabdevanje diskusa zavisi od: (1) Sila ispumpavanja fluida iz diskusa (opterećenje, gravitacija), (2) Jonskog/onkotskog pritiska, (3) Permeabilnosti hrskavica, (4) Snabdevanja diskusa krvlju i (5) Oksigenacije krvi [7-9].

Poremećaj u bilo kojem od ova 4 procesa dovodi do gubitka vode i degeneracije intervertebralnog diskusa, a kako su ovi procesi normalno lošiji kod osoba starije životne dobi, može se reći da degeneracija diskusa predstavlja ubrzano starenje diskusa. Opisana svojstva diskusa, odnosno stepen njegove hidriranosti može se lako izmeriti ako se odredi takozvani "suvi ostatak diskusa". Naime, izmeri se težina tek izvađenog intervertebralnog diskusa, a potom se po dehidraciji diskusa na sobnom vazduhu i temperaturi meri težina takozvanog suvog diskusa i količnik ova dva broja koji se naziva *efektivni imbibicioni indeks* diskusa pokazuje koju količinu vode je diskus držao u sebi dok je bio u intervertebralnom prostoru. Potom je potrebno da se diskus potopi u fiziološki rastvor, da bi se ponovo imbibirao vodom, čime se značajno ponovo povećava težina izvađenog diskusa, a potom se ova vrednost podeli vrednošću težine suvog ostatka, na koji način se dobija *slobodni imbibicioni indeks*, koji govori o potencijalu intervertebralnog diskusa da veže vodu, ukoliko nije ograničen okolnim restriktivnim faktorima. Dakle ukoliko je vrednost efektivnog imbibicionog indeksa 1, to znači da je diskus već u prostoru bio maksimalno dehidriran. Ukoliko je slobodni imbibicioni indeks 1, masa diskusa nakon ponovne imbibicije vodom je ista kao suvog ostatka, što znači da diskus nema sposobnost rehidratacije. Zahvaljujući dnevnim oscilacijama količine vode u intervertebralnim diskusima, jutarnja visina čoveka je za oko 2 cm veća od večernje, a to se objašnjava time što u horizontalnom položaju (prilikom noćnog ležanja) nema negativnog efekta sila ispumpavanja vode iz diskusa pod uticajem gravitacije, zbog čega je diskus više hidriran ujutru nego uveče, odnosno više je hidriran ukoliko čovek provodi duže vreme u ležećem položaju. Na slici 3 predstavljene su formule za efektivni i slobodni imbibicioni indeks [10].

$$\text{Efektivni imbibicioni indeks (EII)} = \mathbf{m}_{\text{(izvađen diskus)}} / \mathbf{m}_{\text{(suvi ostatak)}}$$

$$\text{Slobodni imbibicioni indeks (SII)} = \mathbf{m}_{\text{(imbibiran diskus)}} / \mathbf{m}_{\text{(suvi ostatak)}}$$

* m – masa

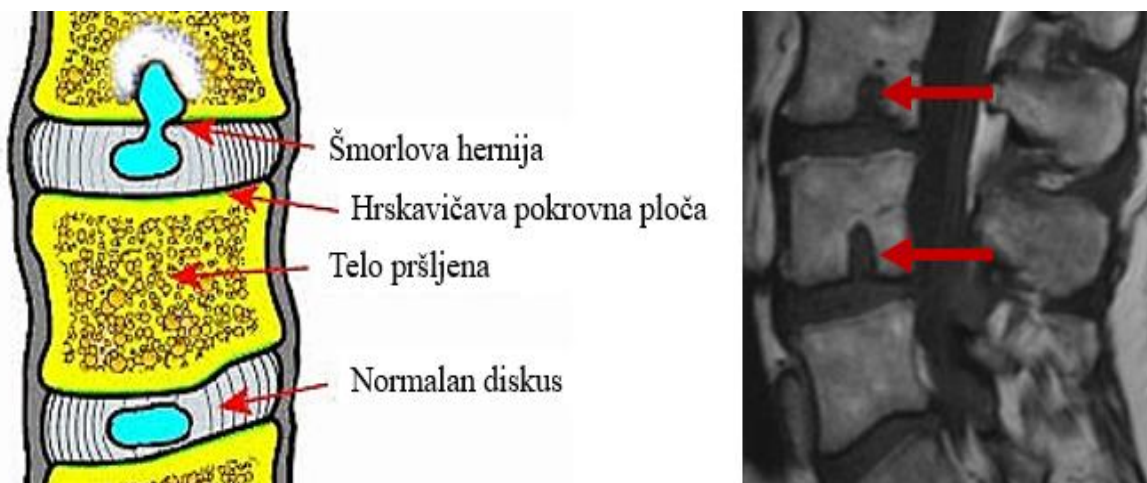
Slika 3. Prikazane su formule za efektivni i slobodni imbibicioni indeks.

Često se u literaturi nalazi termin kompresibilnost diskusa, iako je on zbog pomenutih karakteristika praktično nekompresibilan, zbog čega i podleže ponašanju prema Blez Paskalovom zakonu, odnosno zbog čega i ima ulogu zglobnog amortizera, odnosno apsorbera sile. Dakle, uloga amortizera počiva na sposobnosti promene oblika, a ne zapremine intervertebralnog diskusa [11].

U normalnim uslovima diskus je pod pritiskom i kada nije opterećen težinom tela, odnosno i u ležećem položaju, a to se vidi kada se izvadi iz kadavera, jer on poveća svoj promer za oko 1,08 mm u proseku, a potrebna je sila od oko 13,5 kg da se vrati u prvobitan oblik. To indirektno govori da intervertebralni diskus trpi opterećenje od 13,5 kg u ležećem položaju. Jasno je da je taj pritisak veći u sedećem i stojećem položaju i svakako je veći što je diskus niže postavljen, odnosno najveće opterećenje trpe lumbalni diskusi. Opterećenje na intervertebralni diskus se takođe povećava pri pokretima savijanja, pa tako savijanje za 20 stepeni dovodi do povećanja intradiskalnog pritiska za oko 30%. Isto tako, kada se podiže teret od 20 kg, opterećenje na diskus je mnogo veće i intradiskalni pritisak iznosi kao direktno opterećenje od 336 kg, dok pri podizanju tereta od 45 kg, opterećenje raste na čak 724 kg. Kako se zna da diskus trpi ogromno oštećenje kada je pritisak ekvivalentan nošenju težine od oko 300 kg, jasno je da su ove brojke eksperimentalne i da se u stvarnim uslovima određeni mehanizmi suprotstavljaju ovom opterećenju, a to su pre svega intraabdominalni i intratorakalni pritisak. Direktno mereni ovi pritisci iznose svega oko 120 do 140 mmHg, ali ako se uzme u obzir fenomen krak duge poluge po Arhimedovom zakonu, jasno je da ove sile teže da isprave telo, odnosno kičmeni stub i tako se značajno suprotstavljaju intradiskalnom pritisku [12]. Više puta pomenuto fluidno-nestišljivo ponašanje intervertebralnog diskusa omogućava da se vertikalne sile na diskus rasporede horizontalno, a pored prostog prenošenja, rastezanjem anulusa, one se delom i apsorbuju. Tim rastezanjem se pored apsorpcije, sila raspoređuje na veću površinu, što opet smanjuje opterećenje na diskus [12, 13].

Da bi se razumeo fenomen uklještenja, odnosno hernijacije intervertebralnog diskusa, treba napomenuti da su vlakna, odnosno fibrile anulus fibrozusa raspoređene u tri sloja, a najpovršini sloj se pripaja i preko ivica hrskavica pokrovne ploče (engl. *cartilaginous endplate*) za bočne strane tela pršljena, i praktično ulaze u sastav longitudinalnih ligamenata. Zato se i nastanak osteofita objašnjava translacionim prenošenjem sila sa anulus fibrozusa na telo pršljena, odnosno trakcionim silama koje nastaju usled abnormalnog kretanja i klizanja pršljenskih tela susednih pršljena i koje dovode do stvaranja takozvanih trakcionih osteofita, koji dakle predstavljaju indirektni znak nestabilnosti segmenta kičmenog stuba. Ovi osteofiti se formiraju na ivicama pršljenskih tela, oko 1 mm izvan ivice diskusa, prostiru se horizontalno i treba ih razlikovati od takozvanih kandžastih (engl. *claw-like*) osteofita koji kada se potpuno spoje predstavljaju takozvani fuzioni tip osteofita, koji se smatra najizraženijim stepenom osteofitoze. Poseban oblik degenerativnih osteofita su osteofiti po tipu branika (engl. *wraparound bumper*) koji se viđaju isto kod nestabilnosti kičmenog segmenta [14].

Postoji više teorija nastanka lumbalne diskus hernije. McNab navodi da je prvi stepen u degeneraciji intervertebralnog diskusa odvajanje dela hrskavice hrskavičave pokrovne ploče (engl. *cartilaginous endplate*) povlačenjem fibrila najdubljeg sloja anulusa prema spolja i posledičnim prolapsom nukleus pulpozusa prema telu pršljena. To se uglavnom događa u zadnjem delu, gde su najdublje fibrile anulusa i najbrojnije, odnosno čine čak 90% fibrila. Ovako nastaju takozvane Šmorlove hernije, koje se smatraju jednim od prvih znakova degeneracije intervertebralnog diskusa (slika 4) [15].



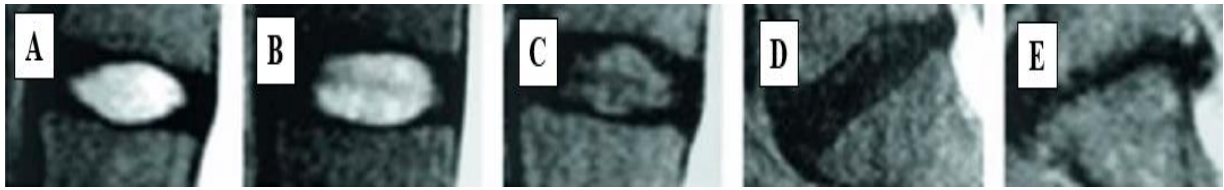
Slika 4. Slika levo je šematski prikaz nastanka Šmorlovih hernija usled ruptуре i odvajanja dela hrskavičave pokrovne ploče i prolapsa nukleus pulpozusa prema telu pršljena, dok slika desno pokazuje nalaz Šmorlovih hernija na snimku magnetne rezonance.

Kako McNab navodi potom dolazi do zatvaranja krvnih sudova u telu i hrskavičavoј pokrovnoj ploči iz koje se intervertebralni diskus snabdeva krvlju, što vodi posledičnoj ishemiji diskusa čime se pokeće samoobnavljajući proces oštećenja diskusa. Ovde treba pomenuti i ventilni mehanizam, odnosno, prilikom aksijalne kompresije na diskus, deo tečnosti iz diskusa odmah preko intaktne hrskavičave pokrovne ploče difunduje preko malih krvnih sudova hrskavice u telo pršljena i time smanjuje pritisak u diskusu i na taj način delimično apsorbuje nastalo opterećenje. Ako postoje pukotine u hrskavici i ukoliko je obliteracija krvnih sudova utisnutim nukleus pulpozusom preko kojih se ovaj zaštitni ventilni mehanizam odvija izražena, jasno je da je opterećenje na diskus mnogo veće, a posebno se pojačava horizontalno opterećenje diskusa, što dalje vodi stvaranju pukotina u anulus fibrozus prema pozadi i napred. Kroz ove pukotine anulus fibrozusa može iscureti deo mase nukleus pulpozusa i tako posledično nastaje hernijacija diskusa odnosno nukleusa kroz anulus fibrozus. Ove progresivne degenerativne promene se vide i makroskopski, posebno jasno na snimcima magnetne rezonance. Ovako narušena biomehanika kičmenog stuba dalje opterećuje zglobove i ligamente kičme, koji takođe podležu degenerativnim promenama, čime se začarano kolo (lat. *circulus vitiosus*) degeneracije i oštećenja zatvara i ponavlja [15, 16].

U kliničkoј praksi se često koristi Pfirrmann–ova skala koja gradira degeneraciju intervertebralnog diskusa prema karakteristikama na snimcima magnetne rezonance. Skala podrazumeva graduse od I do V u odnosu na izgled intervertebralnog diskusa na snimku magnetne rezonance kičme na T2 sekvenci u sagitalnoj projekciji i obuhvata opis izgleda/strukture diskusa, odnos anulusa i nukleus pulpozusa, intenzitet signala, kao i visinu diskusa [17]. Skala je objašnjena i prikazana u tabeli 1 i na slici 5.

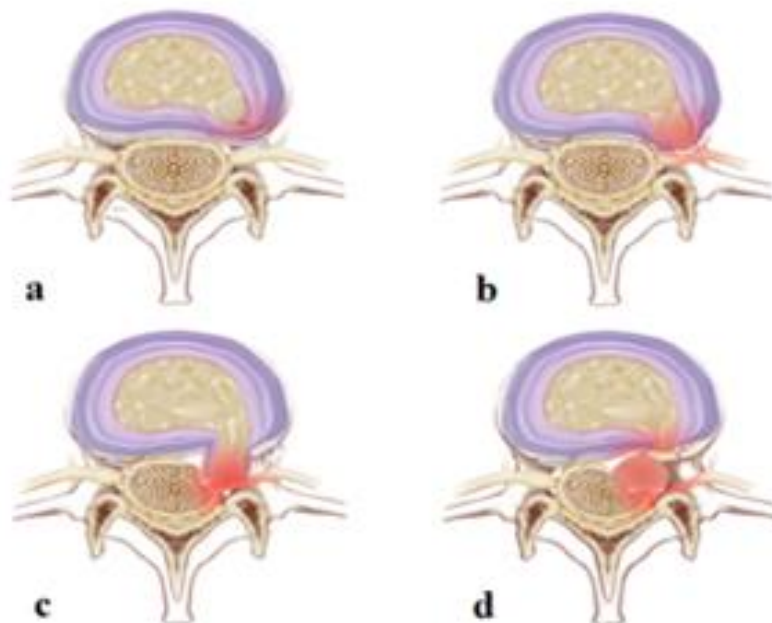
Tabela 1. Pfirrmann–ova skala degeneracije diskusa prema karakteristikama na snimku magnetne rezonance kičme na T2 sekvenci.

Gradus	Izgled/struktura	Odnos anulusa/nukleusa	Intenzitet signala	Visina diskusa
I	Homogen	Jasan	Hiperintenzan	Normalna
II	Nehomogen	Jasan	Hiperintezan	Normalna
III	Nehomogen	Relativno jasan/nejasan	Mešovit	Normalna
IV	Nehomogen-siv	Nejasan	Mešovit	Snižena
V	Homogeno crn	Nejasan	Hipointenzan	Kolaps



Slika 5. Pfirmann–ova skala degeneracije intervertebralnog diskusa. (A) gradus 1, (B) gradus 2, (C) gradus 3, (D) gradus 4, (E) gradus 5.

Na osnovu stepena hernijacije intervertebralnog diskusa postoji podela na: protruziju, ekstruziju i sekvestraciju. Poseban oblik je duralna hernijacija. Kod protruzije, anulus fibrozus je zapravo očuvan, mada najčešće već postoji delimično uklještenje nukleus pulpozusa u sam anulus fibrozus, diskus je zato otečen i prolabira van svog normalnog položaja u kičmeni kanal, dok kod ekstruzije postoji prava hernijacija nukleus pulpozusa kroz rasep anulus fibrizusa, ali je nukleus u kičmenom kanalu i dalje u kontaktu sa nukleus pulpozusom u intervertebralnom prostoru. Kod sekvestracije parče nukleus pulpozusa se odvojilo kao slobodan fragment i nalazi se u kičmenom kanalu. Kod duralne hernijacije duralna vreća je takođe probijena fragmentom intervertebralnog diskusa, ali je ovaj oblik hernijacije jako redak [18]. Ovo je najčešća podela stepena hernijacije intervertebralnog diskusa i prikazana je na slici 6.



Slika 6. Različiti tipovi hernijacije intervertebralnog diskusa. (a) protruzija (engl. *bulging*): nije probijen anulus fibrosus, (b) prolaps: probijen anulus, ali ne i zadnji uzdužni ligament, (c) ekstruzija: probijen zadnji uzdužni ligament i (d) sekvestracija: slobodan fragment diskusa u kičmenom kanalu. (Slika ljubaznošću mentora, Prof. dr Miloša Jokovića).

Navedena podela tipova diskus hernije je najčešće korišćena u svakodnevnom kliničkom radu, ali treba napomenuti da postoje i druge podele. Zbog ove neusaglašenosti nekada se mogu naći različite definicije tipova hernijacije intervertebralnog diskusa. Prema podeli profesora Dizdarevića stepeni hernijacije diskusa su: protruzija (engl. *bulging*), prolaps i ekstruzija. Prema ovoj podeli, protruzija nastaje kada se nukleus pulposus uklješti u rascep anulus fibrozusa, ali sam anulus nije u potpunosti probijen, dakle diskus je samo otečen. Prolaps nastaje kada je probijen anulus, ali ne i zadnji longitudinalni ligament, dok ekstruzija nastaje kada je probijen zadnji longitudinalni ligament. Dakle, nomenklatura diskus hernije nije standardizovana, pa je najbolje koristiti kombinovani pristup prema kojem se diskus hernija može podeliti na [19, 20]:

- Bolest crnog diskusa (engl. *black disk disease*): (Pfirrmann II-V) - degenerativne promene diskusa
- Protruzija (engl. *bulging*): nije probijen anulus
- Prolaps: probijen anulus, ali ne i zadnji uzdužni ligament
- Ekstruzija: probijen zadnji uzdužni ligament
- Sekvestracija: slobodan fragment diskusa u kičmenom kanalu
- Intraduralna hernijacija: diskus probio duralnu vreću

Pokreti kičme najizraženiji su u nivou L5/S1 (60 do 75%), potom u nivou L4/L5 (20 do 25%), dok na ostale nivoe otpada oko 5 do 10%. Zato je čak 90% diskus hernija u nivou L4/L5 i L5/S1, mada zanimljivo postoji nešto veća incidenca diskus hernija u nivou L4/L5, što se objašnjava većom stabilnošću L5/S1 nivoa, jer je sakrum masivan, a takođe postoji veća površina i masivnost samog diskusa L4/L5 [21].

1.1.2. Faktori rizika za lumbalnu diskus herniju

Rizik nastanka lumbalne diskus hernije vezuje se za veliki broj faktora. Najčešće se navode starosna dob, zanimanje, držanje i položaj tela, visina i težina, odnosno indeks telesne mase (engl. *body mass index – BMI*), trudnoća, pušenje cigareta, psihosocijalni faktori, kao i genetska predispozicija. Jasno je da na neke faktore pojedinac može uticati, dok na druge ne može [22].

Starosna dob. Obično bol u leđima počinje između 25-e i 45-e godine života, i normalni proces starenja muskuloskeletnog sistema doprinosi pojavi akutnih epizoda bola.

Vremenom se negativni uticaji drugih faktora rizika povećavaju i akumuliraju i sam proces starenja dovodi do dehidracije intervertebralnog diskusa, čime se njegova zaštitna uloga smanjuje, opterećenje se povećava i začarani krug degeneracije se obnavlja, što na kraju može dovesti i do diskus hernije.

Zanimanje. Zanimanja koja zahtevaju mnogo sedenja predstavljaju veći rizik za razvoj oštećenja diskusa. Takođe teški manuelni poslovi koji uključuju dizanje tereta i zanimanja koja uključuju vibracije (vožnja motornih automobila, rad sa vibrirajućim mašinama) predstavljaju faktore rizika za natanak lumbalne diskus hernije.

Držanje tela. Nepravilno držanje i nepravilan položaj tela mogu imati anatomske i funkcionalne uzroke. Različiti nepravilni položaji tela dovode do dodatnog opterećenja intervertebralnih diskusa zbog poremećene dinamike kičmenog stuba. Dodatno opterećenje svakako je uzrok ubrzanog oštećenja intervertebralnog diskusa i faktor rizika za nastanak lumbalne diskus hernije [22, 23].

Visina i težina tela. Kod viših osoba veća je incidenca lumbalne diskus hernije nego kod nižih osoba, verovatno kao posledica čestog saginjanja, ali se to pre može okarakterisati kao “loše držanje” tela. Visina povećava težinu i snagu koju donji deo kičme mora nositi najčešće prilikom pomeranja. Povećana telesna težina, odnosno pre svega povećan indeks telesne mase (engl. *body mass index – BMI*) koji predstavlja vrednost koja se dobije kada težinu osobe u kilogramima podelimo sa kvadratom visine u metrima predstavlja važan faktor rizika za nastanak lumbalne diskus hernije. Inače, BMI je jeftina i laka metoda skrininga za telesnu masu i gojaznost. Ukoliko BMI prelazi 30 smatra se da je osoba gojazna [24].

Trudnoća. Sama trudnoća, odnosno drugo stanje predstavlja faktor rizika za nastanak lumbalne diskus hernije, posebno u poslednjem trimestru trudnoće, pre svega zbog povećanja telesne težine trudnice i povećanog opterećenja u lumbalnoj regiji. Čak 80% trudnica prijavljuje bolove u leđima, ali svega 1% trudnica zahteva specifičnu terapiju lumbalne diskus hernije [25].

Pušenje cigareta. Veliki broj studija pokazao je da je pušenje cigareta faktor rizika za nastanak lumbalne diskus hernije. Sam rizik povećava se usled hronične ishemije i subkliničke inflamacije, ali i zbog učestalijeg kašljanja, čime se povećava opterećenje na kičmeni stub. Takođe se pokazalo da je nikotin značajan inhibitor proliferacije ćelija u nukleus pulposusu i sintezi ekstracelularnog matriksa. Pušenje cigareta smatra se i faktorom rizika za nastanak recidiva diskus hernije nakon operativnog lečenja, verovatno baš usled smanjenja regeneracije nukleus pulpozusa izazvanog dejstvom nikotina [26].

1.1.3. Klinička slika lumbalne diskus hernije

Bol je dominantan klinički simptom lumbalne diskus hernije. Kod manjih diskus hernija lokalizacija bola je teža, ali se svakako smatra da je mehanički faktor najvažniji, odnosno u tim slučajevima samo istezanje anulus fibrozusa draži sinovertebralni rekurentni Luškinov nerv (lat. *ramus meningeus*), ali je moguća i kompromitacija primarne zadnje grane spinalnog nerva. S druge strane, kod masivnih diskus hernija lokalizacija bola zavisi od spinalnog nervnog korena koji je pritisnut, a bol je dermatomski raspoređen. Moguć je i pritisak na dva nerva, kada je klinička slika "pomešana". Neretko pacijenti pojavu bola pripisuju povredi ili nekom specifičnom pokretu, dizanju težeg predmeta i slično i najčešće je to trenutak kada je nastalo oštećenje anulus fibrozusa i kada je nukleus pulpozus počeo da curi u kičmeni kanal. Tada sklerotomski bol porekla napetog anulus fibrozusa prelazi u dermatomski bol usled kompresije na spinalni nervi koren. Dakle, kod diskus hernije postoje dva osnovna oblika bola:

- Leđni (sklerotomski, porekla rastegnutog i napetog anulus fibrozusa)
- Radikalni (dermatomski, porekla pritisnutog spinalnog nervnog korena)

Karakteristično kod lumbalne diskus hernije je da se radikalni bol pojačava pri napinjanju (kašalj, kihanje), odnosno pri Valsavinom manevru. Naime intrabdominalni i intratorakalni pritisak se prenose na intrakranijalni, a potom i na intraspinalni, a kako dolazi do staze krvi u venskom Batsonovom pleksusu, dominantno u venama lokalizovanim u intervertebralnom foramenu, dolazi i do pojačanja pritiska na nervne korenove i sledstvenog pojačanja bola. Naime, radikulomedularne vene (lat. *vv. radiculomedulares*) koje se nalaze u pazuhu spinalnog nervnog korena, usled povećanja pritiska u venskom sistemu i refluksa krvi (usled povećanog intraabdominalnog pritiska) se dodatno pune krvlju, i ova dodatna našikasnost vena krvlju u intervertebralnom foramenu stvara ventil koji sprečava dalji refleks krvi u kičmeni kanal i kičmenu moždinu, što bi za nju bilo pogubno, ali time stvara pritisak na koren, koji u normalnim uslovima ne izaziva iritaciju nerva, ali kod već pritisnutog nerva dovodi do pojave pojačanja radikalnog bola [27, 28].

Kod pregleda pacijenta sa lumbalnom diskus hernijom, nakon uzimanja iscrpne anamneze sa posebnim osvrtom na opis bola kako je gore navedeno, kod svakog pacijenta treba uraditi klasičan pregled koji obuhvata inspekciju, palpaciju, testove istezanja nerava i neurološki pregled.

Inspekcija. Kod pacijenta sa lumbalnom diskus hernijom pokreti kičmenog stuba su ograničeni, što vidimo pri hodu pacijenta, a neretko zauzimaju karakterističan prinudni, antalglični položaj. Najkarakterističniji prinudni položaj je takozvana išijalgična ili funkcionalna skolioza (engl. *trunk list*), a smatra se gotovo patognomoničnom za spaciokompresivnu patologiju u spinalnom kanalu. Ona je najizraženija dok pacijent stoji, a pri antefleksiji se maksimalno potencira jer se tako povećava iritacija spinalnog nervnog korena, a najbitnija karakteristika je da se, za razliku od strukturne, odnosno urođene skolioze, išijalgična ili funkcionalna skolioza u ležećem položaju skoro potpuno gubi. Ona ima i izvesnu lokalizacionu vrednost. Naime, na koju će se stranu pacijent saviti zavisi od lokalizacije uklještenog intervertebralnog diskusa u odnosu na odgovarajući spinalni nervni koren. Pa tako ako je diskus lokalizovan u predelu gornje površine spinalnog nervnog korena, odnosno na ramenu korena, pacijent se savija na suprotnu stranu, jer se na taj način nervni koren odaljuje od uklještenog diskusa i bol se tako smanjuje, dok ukoliko je diskus u predelu donje polovine spinalnog nervnog korena, odnosno u pazuhu nervnog korena, pacijent se savija prema strani diskus hernije, dakle pojednostavljeno, funkcionalna išijalgična skolioza predstavlja zaštitni položaj koji pacijent zauzima kako bi se barem minimalno oslobodio pritisnuti spinalni nervni koren. Takođe, inspekcijom se kod bolnih pacijenata sa diskus hernijom u lumbalnoj regiji neretko može videti ispravljena lumbalna lordoza i spazam paravertebralne muskulature u toj regiji [29].

Pored posture tela, u inspekciji pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom, treba obratiti pažnju na oblik hoda. Hod kod ovih pacijenata je karakteristično antalgličan, sa prinudno postavljenim trupom, odnosno već pomenutom išijalgičnom, funkcionalnom skoliozom, kao i brzim odizanjem noge koja boli, kako bi se težina tela što pre prebacila na nezahvaćenu stranu. Nekada se prilikom hoda jasno može videti i izražen neurološki motorni deficit u vidu slabosti mišića pokretača stopala, što se često opisuje kao “petlov hod” ili “peronealni hod”, kada pacijent visoko podiže nogu kako prstima stopala ne bi zakačio podlogu, jer zbog slabosti peronealne muskulature ne može da načini dorzifleksiju stopala, a pri spuštanju stopala prvo prsti dodiruju podlogu [30].

Palpacija. Palpacija nema veliku dijagnostičku vrednost kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. Nekada se može provocirati bol palpacijom odgovarajućeg trnastog nastavka, što se naziva pozitivan Trauseov znak. Kod nekih pacijenata mogu postojati takozvane trigger tačke za bol koje mogu odgovarati zahvaćenim miotomima i najverovatnije se radi o spazmu paravertebralne muskulature čija palpacija izaziva bol [32].

Testovi istezanja (provokativni testovi). Ovi testovi imaju veliku dijagnostičku vrednost i dosta su specifični za patologiju diskalne hernijacije, ali pored toga imaju i veliku akademsku značajnost, posebno jer jedan od najvažnijih testova nosi naziv po velikom srpskom književniku i lekaru doktoru Lazi Lazareviću. Naime, iako se često u anglosaksonskoj literaturi umesto Lazarević govori Lasegov test, radi se o dva potpuno različita testa, a svakako je test istezanja išijadičnog živca prvi opisao Lazarević 1879. godine u tekstu pod nazivom "Ischias postica Contunnii", a potom je isti tekst kasnije objavio i u jednom Bečkom medicinskom časopisu. J. J. Forst je godinu dana kasnije u odnosu na Lazarevića opisao sličan test, a u čast svog učitelja nazvao ga je Lasegov test.

Testovi istezanja koji se koriste u kliničkoj praksi pored Lazarevićevog i Laseg-Forstovog testa su: Bragardov test, ukršteni-kontralateralni Lazarevićev test, obrnuti Lazarevićev test ili Fajerštajnov test, Behterevljev test, Nerijev test, Goversov test, Kernigov test i Lermotov znak, Dendijev test, Milgramov test, Nafcigerov test, znak zategnute tetive na luku (engl. *bowstring sign*), Trendelenburgov znak, Huverov test simulacije, Menelov test, Genslenov test i Patrik-faber test. Ovi testovi se nekada koriste radi dokazivanja lumbalne diskus hernije kada su pozitivni, dok neki od ovih testova ukazuju na druga patološka stanja ukoliko su pozitivni, pa se koriste za isključivanje postojanja lumbalne diskus hernije. Testovi se izvode na sledeći način.

Lazarevićev test je test podizanja ispružene noge od podloge, i ukoliko se javi bol u anatomskoj distribuciji išijadičnog živca, odnosno duž zadnje strane podignute noge, kažemo da je test pozitivan, a merimo ugao između podloge i noge i test je relevantan ukoliko se bol javi između 30 i 70 stepeni (slika 7) [32].



Slika 7. Slika prikazuje izvođenje Lazarevićevog testa istezanja. Meri se ugao između podignute ravne noge i podloge na kojoj pacijent leži. Test je pozitivan ukoliko se radikularni bol javlja u rasponu od 30 do 70 stepeni. Strelica pokazuje smer podizanja noge.

Laseg-Forstov test (naziva se i Cramov test) podrazumeva podizanje noge savijene u kolenu što uglavnom nije praćeno bolom, a potom se noga maksimalno flektirana u zglobu kuka polako ispravlja u zglobu kolena i kada se pojavi radikularni bol, određuje se ugao koji zaklapaju potkolenica i natkolenica, što je glavna razlika u odnosu na Lazarevićev test. Jasno je da ovaj ugao nikada ne može imati vrednost 0 stepeni (slika 8) [33].



Slika 8. Slika prikazuje izvođenje Laseg-Forstovog testa (naziva se i Cramov test) istezanja. Meri se ugao koji zauzimaju potkolenica i natkolenica nakon što se prvo noga maksimalno flektira u zglobu kuka, a potom se potkolenica ispravlja u zglobu kolena. Beleži se ugao kada se prilikom ispravljanja potkolenice javi radikularni bol. Strelica pokazuje smer ispravljanja potkolenice.

Bragardov test je dopuna Lazarevićevom testu i podrazumeva se da je test pozitivan kada se radikularni bol izazvan Lazarevićevim testom dodatno provocira i pojačava dorzifleksijom stopala [34].

Ukršteni - kontralateralni Lazarevićev test je pozitivan ukoliko se podizanjem noge u kojoj nema bola provocira radikularni bol u drugoj, inače bolnoj nozi. Test je pozitivan uglavnom kod jako izraženih diskus hernija. Naziva se i **Fajerštajnov test**.

Obruti Lazarevićev test se izvodi kada pacijent leži potrbušno ili na boku, a test je pozitivan kada ekstenzija ispravljenog noge u zglobu kuka izaziva bol u prednjoj strani natkolenice. Ovaj test je karakterističan znak za diskus herniju višeg lumbalnog segmenta, najčešće u nivou L3/L4 i praktično predstavlja istezanje femoralnog nerva, po kojem se nekada i naziva test istezanja femoralisa [34, 35].

Behterevljev test podrazumeva pojavu radikularnog bola prilikom uspravljanja pacijenta iz ležećeg u sedeći položaj, bez savijanja nogu u zglobu kolena. Ukoliko pacijent ima

intenciju da savije koleno, potrebno je da mu ispitivač pritisne koleno naniže, zbog čega pacijent pokušava da skloni ruku ispitivača sa kolena zbog pojave bola ili rotira trup u stranu kako bi smanjio bol, što se naziva modifikovani Behterevljev test [35].

Nerijev test je nervno dinamski test i naziva se i test savijanja trupa ili test prsti-pod. Izvodi se tako što se pacijentu naloži da vrhovima prstiju dodirne pod, bez savijanja nogu i da prijavi pojavu radikularnog bola. Kada se bol javi meri se distanca od vrhova prstiju do poda u cm. Nekada se samo navodi da je test pozitivan ukoliko se javi radikularni bol prilikom savijanja trupa, što pacijenti neretko kompenzuju savijanjem bolne noge u zglobov kolena [36].

Gowersov test se izvodi tako što se pacijentu koji leži sa ispruženim nogama načini pasivna dorzifleksija stopala. Ukoliko se javi bol u leđima ili radikularni bol smatra se da je test pozitivan. Ne treba ga mešati sa Gowersovim znakom koji je pozitivan kod mišićne slabosti nogu najčešće kod mišićnih distrofija [37].

Kernigov test se izvodi savijanjem vrata i glave naniže prema grudnom košu čime se isteže kičmena moždina, a samim tim i uklješteni spinalni nervni koren. Ukoliko se prilikom savijanja glave i vrata javi radikularni bol u nozi, smatra se da je Kernigov znak fleksije glave i vrata pozitivan. Ne treba ga mešati sa Kernigovim znakom kod ispitivanja iritacije moždanih opni, odnosno meningitisa. Ukoliko pacijent prilikom antefleksije vrata prijavi osećaj koji opisuje kao “strujni udar” duž kičme, kaže se da je pozitivan **Lermitov znak** koji je najčešće pozitivan kod pacijenata sa multiplom sklerozom [38].

Dendijev test se izvodi tako što se pacijentu u stojećem položaju na prstima stopala i podignutim petama od podloge naloži da savije glavu i vrat maksimalno koliko može prema grudnom košu i potom mu se kaže da se naglo spusti na pete. Test je pozitivan ukoliko se pri spuštanju peta na pod javi radikularni bol u nozi. Test je nazvan po čuvenom neurohirurgu Wolteru Dendiju [39].

Milgramov test podrazumeva da pacijent drži ispružene noge odignute od podloge potpuno ispravljene u zglobovima kolena u trajanju od oko 30 sekundi. Ukoliko se nakon tog perioda javi karakteristični radikularni bol, kažemo da je Milgramov test pozitivan. Bol je radikularni, jer je mehanizam pojave bola u stvari produžen Valsalvin manevar, odnosno povećanje intraabdominalnog pritiska sa pojavom retrogradnog toka u radikulomedularnim venama i posledičnim aktiviranjem valvularnog mehanizma Batsonovog pleksusa [40].

Nafzigerov test ima sličan patofiziološki mehanizam provokacije radikularnog bola kao Milgramov test, ali se izvodi potpuno drugačije. Naime, glava pacijenta se pasivno rotira u stranu i potom se vrši pritisak na jugularnu venu u vratu. Ukoliko se prilikom pritiska na venu pojavi radikularni bol, smatra se da je test pozitivan [41].

Znak zategnute tetive na luku (engl. *Bowstring sign*) podrazumeva da se pacijentu podigne ispružena noga od podloge do nivoa pojave radikularnog bola u nozi, odnosno do pozitivnog Lazarevićevog znaka, a potom se noga pasivno savije u zglobu kolena. Ukoliko ovaj manevar dovede do prestanka ili bar smanjenja radikularnog bola, kaže se da je test pozitivan. Dodatak ovom znaku je da se nakon savijanja noge u zglobu kolena izvrši pritisak na zatkolenu jamu i ukoliko taj pritisak ponovo pojačava radikularni bol, smatra se da je i ovaj test pozitivan [42].

Trendelenburgov znak se proverava tako što pacijent u stojećem stavu podiže nogu od podloge savijajući je u zglobu kuka i kolena, kao da maršira, a ispitivač stoji iza pacijenta i posmatra položaj karlice. Normalno položaj karlice ostaje horizontalan i simetričan, dok ukoliko postoji diskus hernija, dolazi do krivljenja karlice na strani podignute noge usled slabosti kontralateralnih adduktora natkolenice i tada kažemo da je prisutan pozitivan Trendelenburgov znak [43].

Huverov test simulacije se izvodi tako što pacijentu kažemo da podigne nogu koja ga boli, dok držimo dlan naše šake ispod pete zdrave noge pacijenta, odnosno ispod pete noge koja ga ne boli. Ukoliko pacijent stvarno ima bolove, on će upreti petom zdrave noge o našu šaku, dok ukoliko se radi o simulaciji pacijent neće upreti petom. Kažemo da je Huverov test simulacije pozitivan kada pacijent simulira [44].

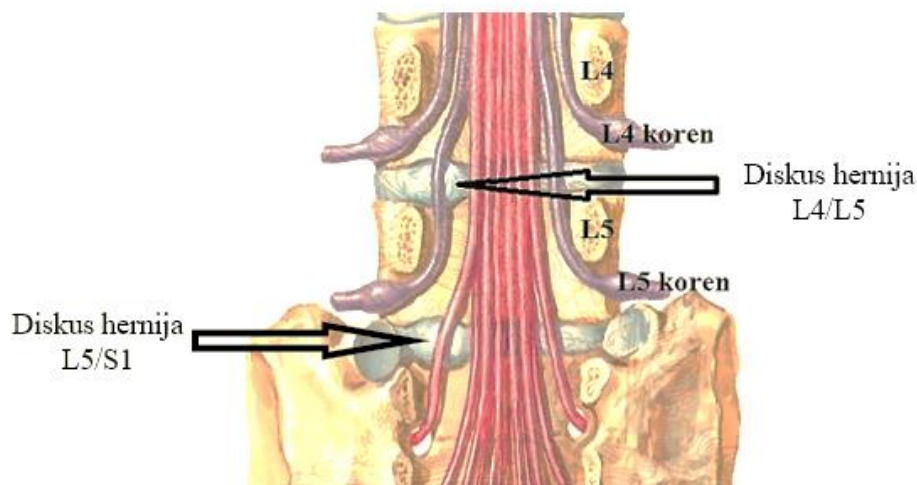
Menelov test je po izvođenju sličan obrnutom Lazarevićevom testu, samo kažemo da je test pozitivan ukoliko se bol javi u istostranom sakroilijačnom zglobu. Uzrok bola treba tražiti u oboljenju ovog zgloba, tako da se Menelov test koristi za isključivanje lumbalne diskus hernije i usmeravanje ispitivanja na sakroilijačni zglob [45].

Genslenov test podrazumeva da pacijent leži na boku uz ivicu kreveta. Gornju nogu povučemo blago u ekstenziju i spuštamo polako naniže preko ivice stola tako da se noge međusobno ukrštaju. Ukoliko se javi bol u sakroilijačnom zglobu, kažemo da je Genslenov test pozitivan. Kao i Menelov test i Genslenov test se koristi za isključivanje lumbalne diskus hernije i usmeravanje ispitivanja na sakroilijačni zglob [46].

Patrik-faber test je test koji se izvodi fleksijom noge u zglobu kuka, potom se noga abdukuje od tela i rotira upolje. Ukoliko se javi bol u regiji zgloba kuka, kažemo da je test pozitivan i ukazuje na oboljenje zgloba kuka, pa je test bitan u diferencijalnoj dijagnozi lumbalne diskus hernije. Naziv faber potiče od prvih slova pokreta koji se izvode prilikom testa: Fleksija ABdukcija Eksterna Rotacija-FABER) [47].

Neurološki pregled. Najvažniji klinički znak koji može ukazati na prisustvo kompresivne lezije u kičmenom kanalu je postojanje **neurološkog deficita** koji može biti: (1) Senzorni ispad, (2) Motorni ispad, (3) Ispad mišićno-tetivnih refleksa, ili (4) Mešoviti deficit.

Sam neurološki deficit zavisi od spinalnog nervnog korena koji je zahvaćen, odnosno pritisnut. Postoji česta zabluda da diskus hernija jednog lumbalnog nivoa pritiska takozvani donji spinalni nervni koren, odnosno ukoliko je diskus hernija u nivou L3/L4, smatra se da će biti pritisnut spinalni nervni koren L4. Ipak, ovo nije u potpunosti tačno, jer u zavisnosti od tipa hernijacije, kao i tačnog položaja uklještenog diskusa, može biti pritisnut i gornji spinalni nervni koren. Naime, kroz intervertebralni foramen koji grade pršljenovi L3 i L4 izlazi spinalni nervni koren L3 i kod takozvane foraminalne lokalizacije diskus hernije biće zahvaćen ovaj koren. S druge strane, ukoliko diskus hernija nije toliko lateralno, već centralno, biće pritisnut takozvani prolazeći spinalni nervni koren, odnosno nervni koren L4 [48]. Na slici 9 prikazana je diskus hernija u nivou L4/L5 sa pritiskom na prolazeći spinalni nervni koren L5, kao i diskus hernija L5/S1 sa pritiskom na prolazeći spinalni nervni koren S1.



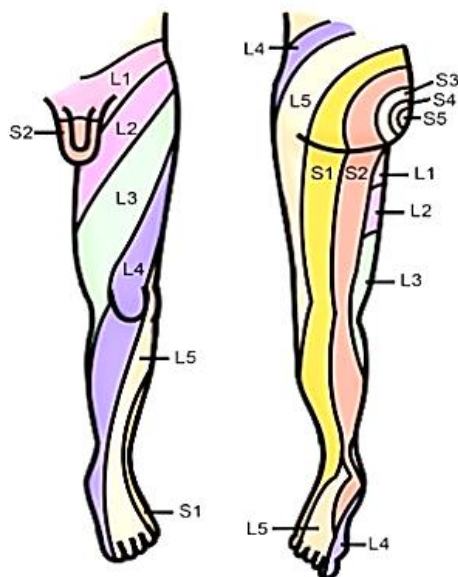
Slika 9. Šematski prikaz diskus hernije u nivou L4/L5, kao i diskus hernije L5/S1.

Neurološki nalaz kod diskus hernije u nivou L3/L4. Posmatrajući anatomske odnose, kod diskus hernije u nivou L3/L4 najčešće je pritisnut prolazeći spinalni nervni koren L4, pa je i klinička slika karakteristična. Kako ovaj nerv pre svega inerviše mišić kvadriceps femoris, ukoliko je kompresija na spinalni nervni koren L4 izražena, može doći do slabosti ovog mišića, što se manifestuje slabošću ekstenzije potkolenice. Takođe, najčešće postoji ispad senzibiliteta u regiji medijalnog maleolusa, a neretko se javlja i bol u predelu prednje strane butine i unutrašnje strane potkolenice, što odgovara dermatomskoj distribuciji senzorne inervacije

nerva L4. Najčešće je oslabljen refleks kvadricepsa, što se naziva Vestfalov znak, koji se najbolje vidi ukoliko se upotrebi Jandrašikov manevar pojačanja mišićno tetivnih refleksa, koji podrazumeva da pacijent stegne i povuče svoje šake jednu o drugu kojom prilikom mu se istovremeno neurološkim čekićem perkutuje u regiji pripoja kvadricepsa za čašicu [49].

Neurološki nalaz kod diskus hernije u nivou L4/L5. Kod diskus hernije u ovom nivou najčešće je zahvaćen spinalni nervni koren L5, zbog čega postoji slabost m. tibialis anteriora i delimična slabot m. extensor hallucis longusa, što je to klinički praćeno slabošću dorzifleksije stopala i delom palca, tačnije postoji takozvani "pad stopala", odnosno hod koji se opisuje kao "petlov hod" koji se odlikuje visokim odizanjem noge u zglobu kuka, jer bi pacijent u suprotnom zakačio vrhovima prstiju stopala pod. Kako je oslabljen i m. gluteus medius kod hroničnih formi može se videti oslabljena, odnosno manje izražena glutealna brazda na strani lezije. Takođe, kako je manjim delom i m. tibialis posterior inervisan od strane L5 nerva, iako se često kaže da za nivo L4/L5 nema karakterističnih ispada mišićno tetivnih refleksa, ipak se može ispitati refleks m. tibialis posteriora koji se teško ispituje, ali zanimljivo, nikada neće biti u potpunosti ugašen kod diskus hernije, već samo snižen u odnosu na suprotnu, nezahvaćenu stranu, zbog čega ga je potrebno ispitivati uz već pomenuti Jandrašikov manevar. Refleks se ispituje tako što se stopalo pacijenta drži u lakoj everziji i dorzifleksiji, nakon čega se neurološkim čekićem perkutuje po medijalnoj ivici stopala, odnosno po tetivi m. tibialis posterior, čime se izaziva odgovor u vidu plantarne fleksije i inverzije. Kod diskus hernije u nivou L4/L5, istovremeno postoji i ispad senzibiliteta u lateralnoj strani potkolenice, kao i u predelu dorzuma stopala, najizraženije u regiji palca [50].

Neurološki nalaz kod diskus hernije u nivou L5/S1. U slučaju diskus hernije u nivou L5/S1 najčešće je zahvaćen spinalni nervni koren S1 koji inerviše peronealnu muskulaturu, kao i m. gastrocnemius, odnosno m. triceps surae, pa zato u slučaju izražene hernijacije može postojati otežana plantarna fleksija stopala, odnosno pacijent ne može da hoda na prstima. Karakterističan je ugašen Ahilov refleks, dok je dermatomski ispad senzibiliteta u regiji spoljašnje strane stopala, pre svega poslednja dva prsta. Suptilniji znak diskus hernije u ovom nivou je i plića glutealna brazda, kao i oslabljena ekstenzija u zglobu kuka, jer S1 nerv inerviše i m. gluteus maximus [51]. Na slici 10 je prikazana dermatomska inervacija kože donjih ekstremiteta.



Slika 10. Dermatomska distribucija inervacije kože donjih ekstremiteta.

1.1.4. Dijagnostika lumbalne diskus hernije

U dijagnostici lumbalne diskus hernije koriste se: (1) nativna radiografija, (2) mijelografija, (3) diskografija po Šmorlu, (4) mijeloskopija, (5) elektromioneurografija, (6) kompjuterizovana tomografija i (7) magnetna rezonanca. Mijelografija, diskografija i mijeloskopija su prevaziđene dijagnostičke metode koje se u današnje vreme ne koriste i imaju samo akademski značaj.

Nativna radiografija (RTG). Ova metoda predstavlja uvek prvu dijagnostičku proceduru kod sumnje na lumbalnu diskus herniju. Radiografski se mogu uočiti samo nespecifični nalazi, a čak i kod asimptomatskih pacijenata se mogu naći lažno pozitivni nalazi. Indirektni znaci koji mogu ukazati na postojanje lumbalne diskus hernije su: suženje intervertebralnog prostora, lokalizovani osteofiti, vakum fenomen intervertebralnog diskusa, ispravljena lumbalna lordoza, spondilolisteza, kalcifikacije ligamenata i druge, uglavnom degenerativne promene. Iako su nativni radiografski snimci nespecifični, uvek ih treba uraditi jer nam mogu pomoći u dijagnozi, kao i u usmeravanju daljeg ispitivanja. Preporučuje se da se uvek uradi snimanje u 3 pravca i to: antero-posteriorni, latero-lateralni i kosi snimak. Takođe, potrebno je uvek uraditi i dinamske radiografske snimke kada je pacijent u položaju maksimalne fleksije i ekstenzije (slika 11) kako bi se uočilo eventualno postojanje spondilolisteze, odnosno nestabilnosti segmenata [52].

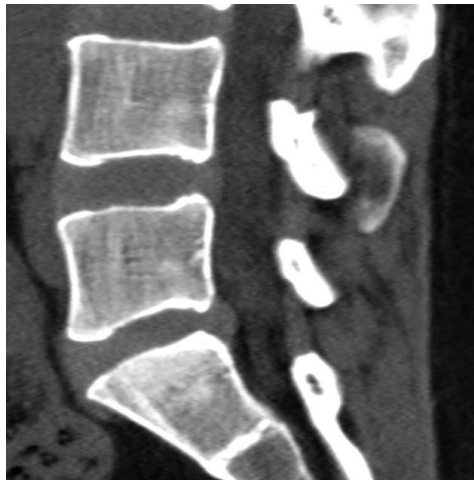


Slika 11. Dinamski radiografski snimci lumbalnog dela kičme u lateralnoj projekciji u položaju maksimalne ekstenzije (slika levo) i maksimalne fleksije (slika desno).

Elektromiografija. Zdrav, normalno inervisan mišić je izoelektrično miran. Ukoliko je oštećen nerv koji inerviše mišić, prilikom uvođenja igle, na ekranu se vide takozvani fibrilacioni potencijali u vidu kratkih talasa redukovane amplitude koji se održavaju sve vreme dok je igla u mišiću, dok se u trenutku samog uvlačenja igle registruje takozvani pozitivni talas. Pri voljnim kontrakcijama mišića, normalni potencijali su bifazični ili trifazični, dok su kod denervacionih stanja smanjene amplituda, ali su potencijali polifazični. Za dijagnostiku oboljenja lumbalne kičme testiraju se paraspinalni mišići i mišići nogu. Kod diskus hernije u nivou L5/S1 posmatra se takozvani Hofmanov ili H - refleks koji predstavlja ispitivanje senzitivnog vlakna spinalnog nerva S1, koji je u slučaju radikulopatije produžen [53].

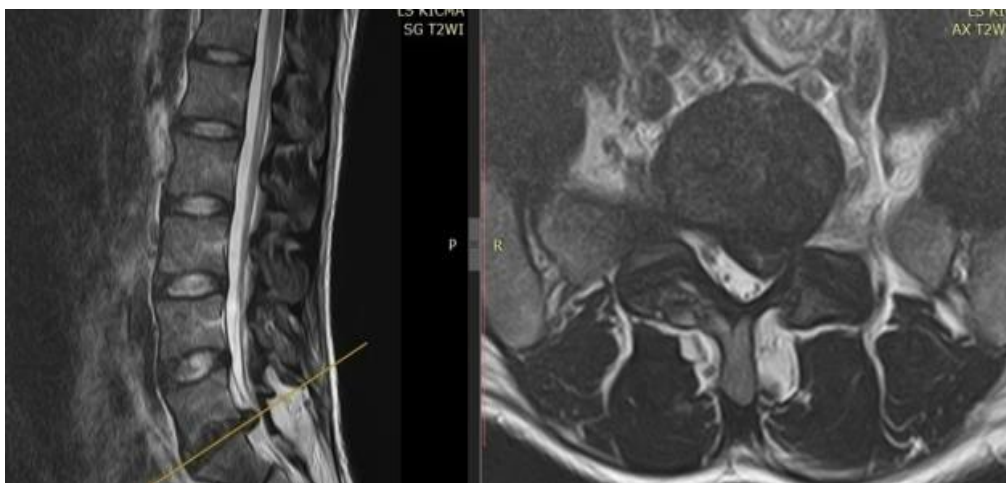
Kompjuterizovana tomografija (engl. *computed tomography – CT*). Na snimku kompjuterizovane tomografije, intervertebralni diskus se prikazuje kao senka dva puta većeg denziteta od duralne vreće, ali se jasno može uočiti i pomeranje dure kod diskus hernije, kao i odsustvo epiduralne masti i smanjenje visine intervertebralnog prostora, što su sve indirektni znaci diskus hernije. Kompjuterizovanom tomografijom se jasno vidi foraminalna stenoza, a takođe se lako mogu izmeriti mere koštanih struktura kičmenog kanala. Takođe, pomoću kompjuterizovane tomografije lako se diferencira postoperativni ožiljak od resta i recidiva diskalne mase, jer je kod ožiljka duralna vreća čak proširena i na primenu kontrastnog sredstva pojačava se signal koji može biti i jako hiperdenzan. Kod primene kompjuterizovane tomografije nema neželjenih efekata kao kod mijelografije, a i doza zračenja je dosta manja nego kod mijelografije, mada nije zanemarljiva. Takođe, snimanje kompjuterizovanom

tomografijom je značajno kraće i jeftinije u odnosu na snimanje magnetnom rezonancom, koja je zlatni standard u dijagnostici oboljenja kičme, pa tako i lumbalne diskus hernije (slika 12) [54].



Slika 12. Snimak lumbalne kičme kompjuterizovanom tomografijom. Jasno se uočava manji prolaps diskusa u nivou L5/S1.

Magnetna rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging - MRI*). Magnetna rezonanca predstavlja zlatni standard u dijagnostici bolesti kičme, pa tako i kod diskus hernije. Pored jasne lokalizacije diskusa, njegove morfologije, kao i određivanja odnosa sa drugim strukturama, ona je idealna i za diferencijalnu dijagnozu u odnosu na tumore, traumu, zapaljenske procese, recidive diskusa i druga patološka stanja (slika 13) [55].



Slika 13. Snimak magnetne rezonance pacijenta sa diskus hernijom u nivou L5/S1 sa leve strane. Slika levo prikazuje sagitalnu projekciju u T2 sekvenci, dok slika desno prikazuje aksijalni presek u T2 sekvenci.

1.1.5. Lečenje lumbalne diskus hernije

Lečenje lumbalne diskus hernije se najgrublje deli na operativno i neoperativno lečenje. Da bi se postavila indikacija za jedan od ova dva načina lečenja potrebno je sagledati više parametara kao što su: (1) analiza morfologije lezije, (2) analiza anatomije svakog pacijenta, (3) analiza bola i praga bola i (4) socijalni status pacijenta.

Neoperativno lečenje. Kamen temeljac ovog načina lečenja je strogo mirovanje ili kako se često navodi u anglosaksonskoj literaturi: mirovanje u krevetu (engl. *bed rest*). Preporučuje se položaj koji pacijentu odgovara i smanjuje mu osećaj bola ili jedan od dva rasteretna položaja: Fovlerov položaj ili V položaj i Vilijamsov položaj [56, 57].

Imobilizacija. Ova metoda je uglavnom napuštena, ali može pomoći u modifikovanom obliku, odnosno danas se koristi takozvani lumbo-sakralni mider ili korset, a neretko se preporučuje samo steznik ili pojas, čime se smanjuje mogućnost pojave bolnog spazma. Takođe, korišćenjem midera ili pojasa postiže se izvesna zaštita od naglih pokreta, ali se produžena imobilizacija smatra kontraindиковanom, kao i produženo strogo mirovanje, jer ove metode nakon izvesnog vremena dovode do atrofije paraspinalne muskulature čime se u stvari postiže kontraefekat [56].

Medikamentozna terapija. Ova terapija je ista kao terapija lumbalnog bolnog sindroma. Iako je personalizivani pristup kod svakog pacijenta izuzetno bitan, savetuje se da se medikamentozno lečenje započne sa Paracetamolom (Acetaminofen) ili lekovima iz grupe nesteroidnih antiinflamatorih lekova (NSAIL) kao terapijom prvog izbora kod većine pacijenata. Drugom linijom odbrane se smatraju slabi opioidi, ali tu uvek treba paziti na moguću zloupotrebu, dok u treću liniju terapije spadaju miorelaksanti, antiepileptici i antidepresivi. Sa ovim lekovima treba biti pažljiv zbog mogućeg sedativnog efekata. Antidepresive treba uvesti kod pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom depresijom ili ranije pomenutim faktorima rizika za lumbalni bolni sindrom, a to su pre svega prisustvo depresije, nezadovoljstvo na poslu i slično. Bez obzira za koji lek se lekar odluči, potrebne su česte kontrole i reevaluacije terapije, titiranje doze prema efektu i naravno praćenje mogućih neželjenih efekata i zloupotrebe [57, 58].

Acetaminofen (Paracetamol) i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su lekovi prve linije odbrane kod pacijenata sa bolnim lumbalnim sindromom i diskus hernijom. Zanimljivo je da je Paracetamol (Acetaminofen) lek prvog izbora iako nema većih studija koje su pokazale njegovu efikasnost kod lečenja bola u leđima, čak je jedna studija pokazala podjednak ishod na kraju lečenja u odnosu na placebo efekat. Ipak, Paracetamol je lek prvog

izbora jer nema gotovo nikakve neželjene efekte, a ekstrapolacijom podataka iz drugih studija sa drugim bolnim stanjima, gde je Paracetamol dokazao svoju efikasnost došlo se do konsenzusa da je on lek prvog izbora u većini vodiča za lečenje lumbalnog bolnog sindroma. Smatra se da je Paracetamol nešto slabijeg analgetskog dejstva u odnosu na nesteroidne antiinflamatorne lekove, što je pokazano u studijama lečenja pacijenata sa osteoartritisom, ali zbog slabih i retkih neželjenih efekata ipak ima blagu prednost. Međutim treba napomenuti da ni Paracetamol ne predstavlja apsolutno siguran lek, jer se oštećenje jetre može javiti i kod maksimalne preporučene dnevne doze od 4 grama, pa tako Paracetamol ne treba davati kod bolesnika sa poznatim oboljenjem jetre, a svakako treba pre propisivanja leka pacijenta upoziriti na tu mogućnost i na redovnim kontrolama pratiti vrednosti enzima jetre. S druge strane, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) pored analgetskog dejstva imaju i antiinflamatorno dejstvo posredstvom inhibicije COX1 i COX2 enzima. Kod selektivnih COX inhibitora (COX2 inhibitori), neželjeni efekti na gastrointestinalni trakt su značajno manji. Manji broj vodiča umesto Paracetamola predlaže nesteroidne antiinflamatorne lekove kod akutnog, subakutnog (do 6 nedelja) i hroničnog lumbalnog bolnog sindroma (preko 3 meseca). Iako je analgetski efekat bolji od Paracetamola, postoji nešto veći broj neželjenih efekata, pre svega u smislu mogućeg krvarenja u gastrointestinalnom sistemu, ali i neželjenih efekata od strane srca i bubrega. Rizik od kardiovaskularnog događaja je dva puta veći, dok je rizik od krvarenja u gastrointestinalnom traktu čak četiri puta veći u odnosu na pacijente koji ne upotrebljavaju ove lekove. Rizik se povećava kod dužeg korišćenja, starije populacije i većih doza, pa se nesteroidni antiinflamatorni lekovi ne preporučuju kod osoba životne dobi preko 75 godina ili starijih pacijenata sa poznatim oboljenjem kardiovaskularnog sistema. Takođe, svakog pacijenta treba podvrgnuti brzom skriningu na kardiovaskularne bolesti, bubrežne bolesti i ranija krvarenja ili bolesti gastrointestinalnog sistema. Bitno je terapiju započeti najmanjom mogućom dozom, a u supskripciji leka uvek upisati vreme trajanja terapije. Prema potrebi pacijentu propisati i inhibitor protonске pumpe [57, 58].

Opioidi su lekovi drugog izbora u lečenju lumbalnog bola. Oni imaju najpotentniji analgetski efekat, ali nažalost i najviše neželjenih efekata. Smatra se da ih treba dati samo ukoliko lekovi iz prve linije odbrane nisu proizveli željeni terapijski efekat. Najčešće se propisuje Morfin ili njegovi derivati i to oralnim ili transdermalnim putem. Takođe, slabe opioide treba propisati osobama starijim od 75 godina sa poznatim oboljenjem kardiovaskularnog sistema, oboljenjem bubrega ili ranijim krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta, odnosno kada lekove iz prve linije odbrane ne smemo dati zbog mogućih neželjenih efekata. Opioidne treba dati u kratkom vremenskom intervalu, ali ukoliko nisu dali željeni efekat

ne treba ih odmah isključiti, već treba pokušati sa takozvanom opioidnom rotacijom, odnosno uvođenjem druge vrste opioida, recimo umesto morfina dati hidromorfin. U slučajevima subakutnog ili hroničnog lumbalnog bolnog stanja, opioide treba dati po režimu "zakazanog" davanja, odnosno na tačno određeni vremenski interval, najčešće na svakih 6 do 8 sati, čime se sprečava pojava poznatog efekta euforije kada se opioid daje po šemi "na zahtev". Naime, efekat euforije koji se vidi na početku delovanja prve doze ili ponovljene doze nakon što je efekat ranije doze prestao, najčešći je uzrok zavisnosti i zloupotrebe opioida. S druge strane, ovakav način doziranja i davanja leka može dovesti do razvitka tolerancije, odnosno tahifilakse, zbog čega je potrebno povećavati dozu, što opet dovodi do veće šanse za pojavu neželjenih efekata. Najčešće se propisuju: morfin, hidromorfin, tramadol, oksimorfin, oksikodon, buprenorfin i tapentadol. Neželjeni efekti su najčešće somnolencija, mučnina, konstipacija, zloupotreba i akutna respiratorna insuficijencija koja je najteži oblik neželjenog efekta i koja se javlja kod predoziranja opioidima. Pored toga, mogu se javiti androgena disfunkcija i seksualna impotencija, a retko i srčana insuficijencija. Takođe, mortalitet osoba koje koriste opioide je tri puta povčan u odnosu na opštu populaciju. Bitno je napomenuti da se zavisnost i zloupotreba javljaju kod oko 25% pacijenata [57-59].

Antiepileptici. Iako se često navode kao lekovi koji se mogu koristiti kod lečenja lumbalnog bolnog sindroma, trenutni vodiči ih zvanično ne preporučuju, jer nema dokaza da ova terapija deluje, tačnije efekti su skromni, a neželjeni efekti brojni. Ipak, kod određenog broja pacijenata daju pozitivan efekat i najčešće se koriste: Gabapentin, Pregabalin i Topiramet. Gabapentin i Pregabalin deluju na modulaciju aberantne neurotransmisije aferentnih nervnih vlakana, dok Topiramet deluje na smanjenje neuropatskog bola. Zbog brojnih neželjenih efekata kao što su sedacija, letargija, vrtoglavica, dijareja, somnolencija i drugi, propisuju se kod jako rigorozno selektovanih pacijenata [60].

Antidepresivi. Ovi lekovi se koriste u lečenju lumbalnog bolnog sindroma i diskus hernije, ali ne zbog antidepresivnog dejstva, iako i to pomaže jer veliki broj pacijenata ima i udruženu depresiju, već ovi lekovi deluju preko inhibicije ponovnog preuzimanja nocioceptivnih neurotransmitera, odnosno norepinefrina i serotonina, što smanjuje neuropatske efekte hroničnog bola. Takođe treba napomenuti da se nijedna velika randomizovana studija nije bavila upotrebom antidepresiva kod akutnog lumbalnog bolnog stanja i diskus hernije. S druge strane, postoji 5 metaanaliza i rezultati o efikasnosti antidepresiva su dvojaki, pa svakako terapiju antidepresivima treba uvek dobro razmotriti. Najčeše se propisuje Duloxetin [61].

Miorelaksanti. Koristi se veći broj lekova sa različitim mehanizmom delovanja, a najčešće se propisuju miorelaksanti koji se koriste za lečenje spasticiteta kod oboljenja

motornog neurona. Dakle, najčešće se propisuju: Baklofen, Dantroln, Tizanidin, Carisoprodol, Ciklobenzapin i drugi. Najčešće se propisuje Baklofen koji je inhibitor GABA-B receptora. Iako su neželjeni efekti uglavnom manje ozbiljni, postoji značajno veća inidenca neželjenih efekata u odnosu na placebo, a najčešće su to sedacija i vrtoglavica, što uvek treba uzeti u obzir. Takođe, postoje opisni slučajevi gde je Baklofen doveo do paradoksalnog pojačanja lumbalnog bola [62].

Fizikalna terapija. Ovaj vid terapije se koristi samo ukoliko ne interferira sa periodom mirovanja. Pored standardnih fizikalnih procedura koriste se Viliijamsove vežbe koje povećavaju mobilnost kičme. Sve više novih metoda uvodi se u lečenje lumbalne diskus hernije, kao što su pilates, joga, brzo hodanje, aerobik i hidrobik, dekompresiona terapija, kiropraktika i druge. Efekat ovih terapija nije dokazan u ozbiljnim randomizovanim prospektivnim studijama [63].

Na primenjeni fizikalni tretman dobro odreaguje oko 90% pacijenata sa lumbalnim bolnim sindromom i lumbalnom diskus hernijom, a ostalih 10% su kandidati za operativno lečenje. Prestanak bolova može nastati usled isušivanja dela diskusa koji prominira u kičmeni kanal, smanjenja inflamatornog procesa, ali i usled izumiranja pritisnutih nervnih vlakana kod većih diskus hernija, tako da i na to treba misliti ukoliko prestanak bola nije praćen poboljšanjem drugih neuroloških simptoma, najčešće motorne slabosti miotoma [64].

Pored standardnih navedenih metoda neoperativnog lečenja, neretko se pre odluke o operativnom lečenju koriste i interventne procedure, kao što su radikularna infiltracija kortikosteroida, hemonukleoliza (uglavnom himopapainom), perkutana laserska nukleotomija, ozon terapija i druge [64, 65].

Operativno lečenje. Indikacije za operativno lečenje se uglavnom nalaze kod oko 10% pacijenata koji nisu dobro odreagovali na primnjeni neoperativni tretman. Najčešća podela indikacija za operativno lečenje lumbalne diskus hernije je na apsolutne i relativne indikacije koje su jasno definisane. U apsolutne indikacije za hirurško lečenje lumbalne diskus hernije spadaju: (1) sindrom konjskog repa, (2) klaudikacije kaude ekvine (simptomi sindroma konjskog repa koji se pojavljuju samo kod zamaranja), (3) progredirajući motorni neurološki deficit, (4) izolovani poremećaj sfinktera (najčešće urinarna retencija) i (5) seksualna disfunkcija. U relativne indikacije za operativno lečenje lumbalne diskus hernije spadaju: (1) česte rekurentne epizode akutnog bola i (2) izostanak pozitivnog efekta neoperativnog načina lečenja [66]

Zlatni standard operativnog lečenja lumbalne diskus hernije je mikrodiskektomija, koja podrazumeva otvoreni hirurški pristup sa upotrebom intraoperativnog mikroskopa. Pored toga koriste se i standardna otvorena diskektomija i endoskopska diskektomija [67].

Nakon operacije pacijent se sme okretati u krevetu, a ustajanje je dozvoljeno posle 24 sata od operacije. Sedenje nakon operacije lumbalne diskus hernije nije kontraindikovano, ali ga treba svesti na minimum. Lake vežbe za jačanje leđnih mišića treba započeti oko 10 dana nakon operacije, a rehabilitaciju fizikalnim tretmanom oko 6 do 8 nedelja, odnosno oko 2 meseca nakon operacije. Rezultati lečenja kod radikularnih tegoba su dobri u oko 90% slučajeva (dakle slično neoperativnom načinu lečenju), a kod lumbalnog bolnog sindroma, odnosno bola u leđima dobri rezultati se postižu kod oko 60% pacijenata. Dakle, glavna prednost u odnosu na neoperativni tretman je brzina oslobađanja od bola, ali su rezultati lečenja slični, mada ovo poređenje nije jednostavno, jer je jedna od indikacija za operativno lečenje baš neefikasnost primenjenog neoperativnog tretmana. Osnovni razlozi neuspelog operativnog lečenja lumbalne diskus hernije (engl. *failed back surgery syndrome*) su: (1) netačna ili nepotpuna dijagnoza, najčešće prisustvo i nestabilnosti segmenta, (2) neodgovarajuća selekcija pacijenta, (3) neadekvatna hirurška dekompresija (npr. intervertebralni foramen nije otvoren), (4) rani recidiv, (5) sekundarna nestabilnost, (6) fibroza i stvaranje ožiljka (tzv. postlaminektomijska membrana), (7) oštećenje paraspinalnih mišića.

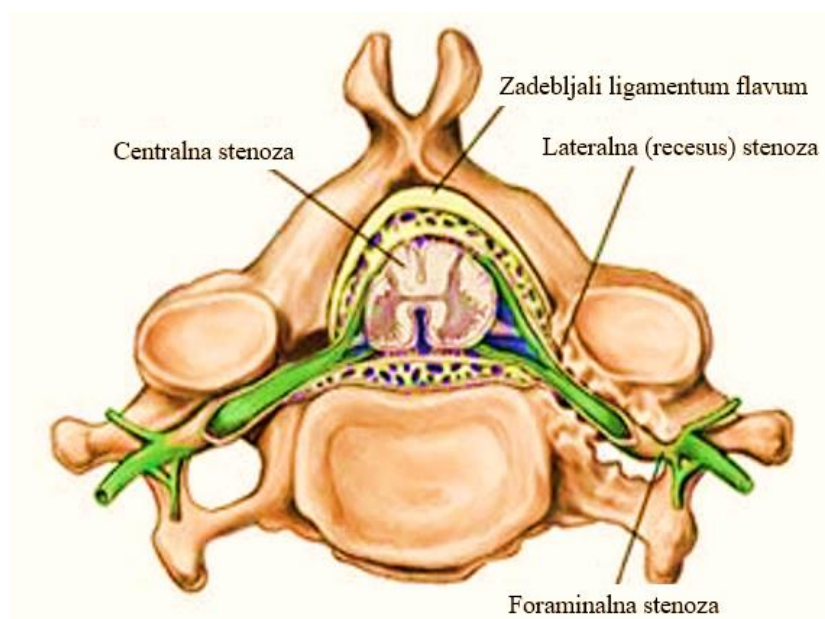
Tri randomizovano kontrolisane studije (engl. *randomized controlled study - RCT*) su poredile rezultate neoperativnog i operativnog lečenja lumbalne diskus hernije, i to su: Norveška studija (hirurško lečenje nakon jedne godine je efikasnije od neoperativnog tretmana, dok su rezultati nakon 10 godina isti), Holandska studija (hirurško lečenje je efikasnije), SPORT studija (hirurško lečenje je efikasnije od neoperativnog tretmana) [68].

Takođe, pored pokazanog benefita, hirurško lečenje sa sobom nosi i moguće komplikacije, kako one intraoperativne usled neadekvatnog hirurškog rada (otvaranje duralne vreće, povreda nervnih vlakana, povreda većih intraabdominalnih krvnih sudova i druge), tako i one koje nisu direktno vezane za hirurški rad, a to su: (1) infekcija (najčešće bakterijama kožne flore kao što su *S. aureus* i *S. epidermidis* i druge gram pozitivne bakterije), (2) duboka venska tromboza i posledična plućna embolija, (3) postoperativni gubitak vida zbog: (a) direktne povreda oka, (b) okluzije a. centralis retine ili tromboze retinalne vene usled staze krvi u ovim krvnim sudovima kod neadekvatnog položaja glave tokom operacije, (c) kortikalno slepilo (usled akutnog moždanog udara) i (d) ishemijski optički neuritis [69].

1.2. Lumbalna spinalna stenoza

Spinalna stenoza predstavlja suženje kičmenog kanala koje nastaje u cervikalnoj, torakalnoj ili lumbalnoj regiji, a simptomi nastaju usled kompresije kičmene moždine i/ili nervnih korenova kičmene moždine. Kako ovde nije precizirano da li je spinalna stenoza nastala usled suženja tumorom ili recimo uklještenim diskusom, potrebno je naglasiti da se spinalna stenoza danas smatra posebnim entitetom kada je suženje posledica isključivo degenerativnih promena, što spada u 75% inače svih stenoza, a u te degenerativne promene ranije se ubrajala i degeneracija intervertebralnog diskusa sa hernijacijom, kao i degeneracija ligamentum flavuma. Danas se smatra da spinalna stenoza u užem smislu reči podrazumeva suženje kičmenog kanala usled isključivo degenerativnih promena uz isključenje diskusa hernije kao zasebnog entiteta. Ova diskrepanca jedno je od polaznih osnova za izradu ovog rada. Kako su degenerativne promene dominantan uzrok suženja kičmenog kanala, jasno je da se ovo patološko stanje češće sreće kod osoba starije životne dobi [70].

Prema poreklu lumbalna spinalna stenoza se deli na urođenu i stečenu, a kada se kaže stečena stenoza, u užem smislu se misli na degenerativnu spinalnu stenozu, koja se uglavnom viđa posle šeste decenije života. Prema anatomskoj klasifikaciji u odnosu na aksijalni presek kičmenog segmenta, stenoza može biti (slika 14): (1) centralna, (2) lateralna (stenoza recessusa), (3) foraminalna i (4) kombinovana [71].



Slika 14. Šematski prikaz različitih oblika degenerativne stenoze kičmenog kanala.

Lumbalna spinalna stenoza se najčešće viđa u nivou L4/L5, potom u nivoima L3/L4 i L5/S1, mada neki autori navode najvišu incidencu u regiji L3/L4. Najčešći uzrok su degenerativne promene i to hipertrofija fastnih zglobova i ligamentum flavuma. Treba napomenuti da usled degeneracije intervertebralnog diskusa i smanjenja visine intervertebralnog prostora, odnosno posledičnog približavanja dva susedna pršljena, dolazi do nabiranja ligamentum flavuma, odnosno njegovog presavijanja (engl. *infolding flavum*) uz nekada minimalnu pravu hipertrofiju ligamenta. Kongenitalna stenoza je dosta ređa i praktično nastaje usled rane fuzije zadnjih elemenata luka pršljena, pa ova prevremena fuzija smanjuje pedikle i time anteriorno-posteriorni dijametar kičmenog kanala. Kod urođene stenozе, pacijenti postaju simptomatski dosta ranije u odnosu na pacijente sa degenerativnom stenozom. Urođeno sužen kičmeni kanal se viđa kod pacijenata sa ahondroplazijom i distrofičnom displazijom [71, 72].

Patofiziologija nastanka simptoma kod lumbalne spinalne stenozе nije u potpunosti razjašnjena. Odnosno bolna komponenta u smislu radikularnog bola se dosta lako objašnjava lateralnom ili foraminalnom stenozom, međutim ostali simptomi se dosta teže objašnjavaju. Prve studije o simptomatskoj stenozі sprovedi su 1990. godine Porter i Ward koji su izneli takozvanu teoriju duplog pritiska (engl. *Double crush theory*) koja podrazumeva da kod simptomatskih slučajeva postoji kompresija na nervne elemente bar na dva anatomska mesta, bilo na više nivoa ili na jednom nivou na više mesta (recimo centralna i foraminalna). Današnje studije ukazuju na dva verovatno kombinovana mehanizma nastanka simptomatske lumbalne stenozе i to su: (1) mehanička iritacija i (2) poremećaj krvnog protoka koji može biti na nivou arterija (ishemijska teorija) ili na nivou vena (teorija kongestije) [72].

Prirodni tok lumbalne spinalne stenozе od trenutka dijagnoze je jako zanimljiv. Naime, Jonson i kolege su 4 godine pratili 32 pacijenta koji su imali lumbalnu spinalnu stenozu, ali nisu operisani. Naglih ozbiljnih pogoršanja nije bilo, a rezultat nakon 4 godine je sledeći: 70% pacijenata je bilo stacionarnog i nepromenjenog stanja, 15% pacijenata je imalo poboljšanje simptoma, dok se kod preostalih 15% pacijenata javilo pogoršanje simptoma. Dakle, nagla pogoršanja su gotovo izuzetak, a prirodni tok podrazumeva izuzetno sporu progresiju simptoma i neuroloških ispada, ali treba uzeti u obzir da je u ovoj studiji broj pacijenata bio mali, a vreme praćenja kratko [73].

Pored nivoa lezije, u nastanku simptoma spinalne stenozе bitno je o kojoj se anatomskoj varijanti stenozе radi, pa tako kod pacijenata postoje dva najčešća klinička simptoma: (1) intermitentne neurogene (spinalne) klaudikacije i (2) radikularni bol.

Karakteristično je da pacijenti sa stenozom na jedom nivou uglavnom imaju radikularni bol, dok ukoliko je stenozom zahvaćeno više segmenata, postoje spinalne klaudikacije. Radikularni bol se ne razlikuje mnogo od radikularnog bola izazvanog diskus hernijom, a neurogene klaudikacije su gotovo patognomoničan znak lumbalne spinalne stenoze. Opisuju se kao difuzni bol i utrnulost u sedalnoj regiji i nogama, koji su izraženiji pri stajanju i hodu, a manje izraženi pri sedenju. Naime prilikom sedenja zbog antefleksije trupa u odnosu na noge širina kičmenog kanala se povećava, zbog čega se tegobe smanjuju u odnosu na stojeći položaj. Takođe je karakteristično i predstavlja važan parametar diferencijalne dijagnoze u odnosu na vaskularne klaudikacije što prilikom hoda uzbrdo ili vožnje bicikla ne dolazi tako brzo do razvoja simptoma neurogenih klaudikacija, opet zbog položaja antefleksije trupa. Pacijenti sa simptomima spinalnih neurogenih klaudikacija najčešće hodaju u položaju kamptokornije, odnosno pogrbljeni. Nekada se pacijenti žale i na osećaj hladnih nogu, pojavu grčeva, kao i sindrom nemirnih nogu. Neretko se pacijenti sa lumbalnom spinalnom stenozom žale i na bol u leđima hroničnog tipa, i on znatno više utiče na kvalitet života u odnosu na lumbalni bol koji nije porekla stenoze [74].

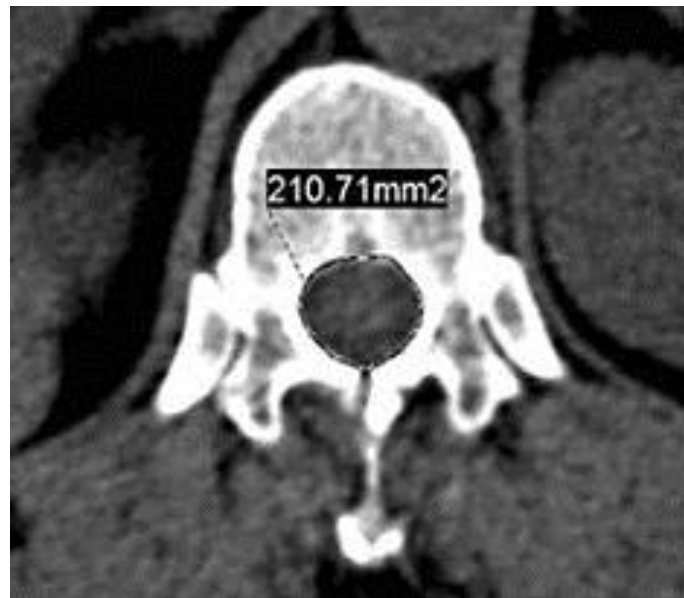
1.2.1. Dijagnoza lumbalne spinalne stenoze

Ne postoji univerzalno prihvaćen kriterijum za dijagnozu lumbalne spinalne stenoze, odnosno dijagnoza se postavlja korelacijom kliničke slike i radioloških znakova stenoze, ali treba imati na umu da oko 20% pacijenata sa radiološki verifikovanom stenozom nema tegobe. Prema nekim autorima, pogoršanje radikularnih bolova pri stajanju predstavlja najpouzdaniji znak stenoze kičmenog kanala. Takođe, smanjenje tegoba prilikom savijanja u trupu, kao i odsustvo pozitivnosti specifičnih testova istezanja može ukazati da se kod pacijenta radi o spinalnoj stenozu [75]. Elektromiografija se uglavnom smatra nepotrebnom kod sumnje na lumbalnu spinalnu stenozu, ali može pomoći pri diferencijalnoj dijagnozi prema perifernoj vaskularnoj bolesti i nekim neuromišićnim bolestima [76]. Kod lumbalne spinalne stenoze, radiološka ispitivanja su metoda izbora za postavljanje dijagnoze, a koriste se nativna radiografija, mijelografija, kompjuterizovana tomografija (CT), kao i kompjuterizovana tomografija sa intratekalnim ubacivanjem kontrastnog sredstva (CT mijelografija), mada se zlatnim standardom smatra magnetna rezonanca [77].

Međutim, i pored toga što magnetna rezonanca predstavlja zlatni standard u dijagnostici spinalne stenoze, ne postoje jasno prihvaćeni radiološki kriterijumi koji bi doveli do sigurne dijagnoze i selekcije pacijenta za operaciju. Pomoću nativne radiografije se može izmeriti

anteriorno-posteriorni dijametar kanala, i smatra se da je relativna stenoza rezultat ispod 15 mm, a apsolutna ispod 10 mm u lumbalnoj regiji. Naravno ovo se odnosi samo na koštani promer kanala.

Bitno je napomenuti da aksijalni snimci kičme kompjuterizovanom tomografijom omogućavaju merenje površine poprečnog preseka (engl. *cross sectional area – CSA*) kako kičmenog kanala, tako i duralne vreće i na taj način su dobijeni normativi za dijagnozu spinalne stenoze, odnosno površina duralne vreće ispod 75 mm² se smatra apsolutnom stenozom, dok površina duralne vreće između 75 i 100 mm² predstavlja relativnu stenozu. Ovi podaci se zasnivaju na radu koji pokazuje da kod pacijenata kod kojih je površina poprečnog preseka duralne vreće u regiji konjskog repa ispod 75 mm² gotovo uvek imaju tegobe ili simptome (slika 15) [78].



Slika 15. Određivanje površine poprečnog preseka kičmenog kanala i duralne vreće (engl. *cross sectional area – CSA*).

Međutim, iako matematički precizna i ova metoda ima svoje nedostatke, jer je moguće da se ne dijagnostikuju pacijenti sa foraminalnom ili lateralnom stenozom ili kada je stenoza funkcionalnog tipa. Takođe, nedostatak je što postoje slučajevi kod kojih je površina poprečnog preseka duralne vreće ispod navedenih normativa, a pacijenti ipak nemaju simptome, ili imaju simptome koji nisu porekla stenoze, ali se zbog radiološkog nalaz pripisu stenozu, što naknadno dovodi do neuspeha operativnog lečenja. Jedna studija je isto tako pokazala da nema značajnih korelacija između površine poprečnog preseka duralne vreće i tri specifična parametra: bola, Oswestry indeksa invalidnosti (engl. *Oswestry disability index*) i slobodne distance hoda. Zbog

svoga navedenog se danas u praksi dijagnoza lumbalne spinalne stenoze postavlja korelacijom svih mogućih parametara, a procena stenoze na magnetnoj rezonanci je subjektivna i uključuje laku stenzozu, umerenu stenzozu i tešku ili izraženu stenzozu [78, 79].

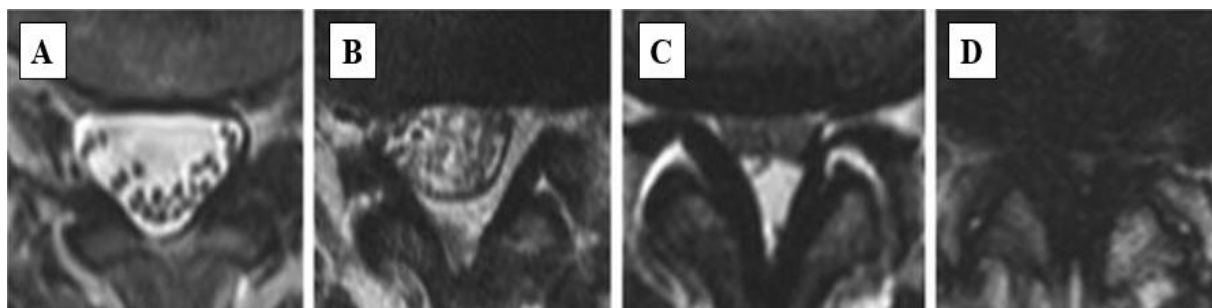
Kvalitativnu, ali klinički jako bitnu podelu suženja kičmenog kanala objavio je Šizas 2010. godine koja se bazira na odnosima spinalnih nervnih korenova, duralne vreće, likvora i epiduralne masti. Ova podela deli spinalnu stenzozu u graduse od A do D, pa je tako (slika 16) [80]:

A gradus: nervna vlakna se vide unutar duralne vreće kao sedimentirani eritrociti i likvor se lepo prikazuje – nema stenoze

B gradus: nervna vlakna su raspoređena difuzno celim poprečnim presekom duralne vreće i likvor se jasno uočava – umerena stenoza

C gradus: duralna vreća je homogeno siva, ne vide se nervna vlakna niti likvor, ali se vidi epiduralna mast, pogotovu u posteriornom delu – teška stenoza

D gradus: ne vide se ni likvor, ni duralna vreća, niti epiduralna mast – ekstremna stenoza

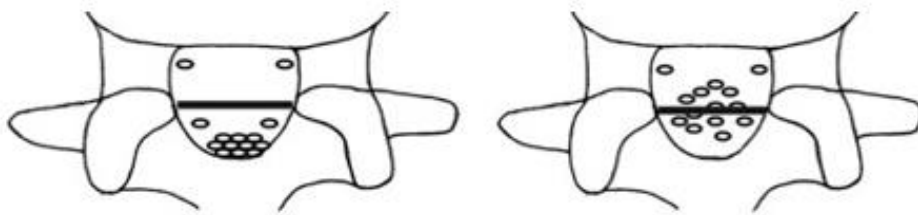


Slika 16. Šizasova podela stenoze spinalnog kanala u lumbalnoj regiji kičme na osnovu snimaka magnetne rezonance. Slika A ukazuje na gradus A kod kojeg se nervna vlakna vide unutar duralne vreće kao sedimentirani eritrociti i likvor se lepo prikazuje – nema stenoze.

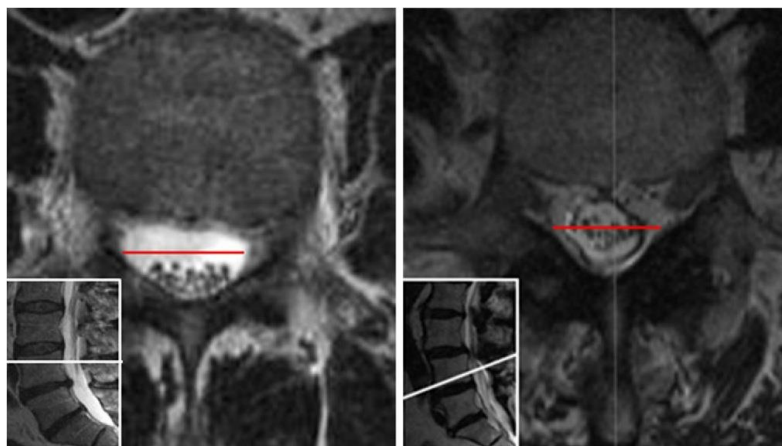
Slika B ukazuje na gradus B kod kojeg su nervna vlakna raspoređena difuzno celim poprečnim presekom duralne vreće i likvor se jasno uočava – umerena stenoza. Slika C ukazuje na gradus C kod kojeg je duralna vreća homogeno siva, ne vide se nervna vlakna niti likvor, ali se vidi epiduralna mast, pogotovu u posteriornom delu – teška stenoza. Slika D ukazuje na gradus D kod kojeg se ne vide ni likvor, ni duralna vreća, niti epiduralna mast – ekstremna stenoza.

Barz i kolege su ukazale na znak sedimentacije nervnih korenova na aksijalnom preseku snimka magnetne rezonance lumbalne kičme. Naime, odsustvo ovog znaka je visoko

karakteristično za težu spinalnu stenozu. Kada se posmatra poprečni presek normalne lumbalne kičme na snimku magnetne rezonance urađenoj u ležećem položaju, nervi unutar duralne vreće su postavljeni posteriorno zbog ležećeg položaja tokom snimanja, što na snimku podseća na nalaz sedimentacije eritrocita, dok se kod težeg oblika stenozе to ne vidi. Međutim, sam Barz navodi da nalaz odsustva sedimentacije nerava nije prediktivan u smislu potrebe za dekompresijom i operativnim lečenjem, niti ukazuje na mogući ishod operacije ukoliko se ona uradi, ali je pokazano da se odsustvo ovog znaka javlja kod čak 90% simptomatskih pacijenata (slike 17 i 18) [81].



Slika 17. Šema levo pokazuje čoveka bez spinalne stenozе kod kojeg pod uticajem gravitacije nervi padaju posteriorno na snimku magnetne rezonance u ležećem položaju. Šema desno pokazuje odsustvo znaka sedimentacije koji se javlja kod 90% pacijenata sa simptomatskom spinalnom stenozom.



Slika 18. Na slici levo je snimak magnetne rezonance kod osobe bez spinalne stenozе kod koje pod uticajem gravitacije, kada se magnetna rezonanca snima u ležećem položaju, nervi unutar duralne vreće padaju posteriorno. Na slici desno se vidi da kod pacijenta sa spinalnom stenozom, u nivou ispod stenozе, u segmentu gde stenozе nije izražena, nervi unutar duralne vreće zauzimaju centralni položaj i ne padaju posteriorno, odnosno odsutan je znak sedimentacije.

U diferencijalnoj dijagnozi lumbalne spinalne stenoze pre svega treba isključiti: (1) perifernu arterijsku bolest i (2) osteoartritis zgloba kuka. Takođe uvek treba imati na umu da su ovo relativno česte bolesti i da mogu postojati simultano, posebno kod pacijenata starije životne dobi [82].

Periferna arterijska bolest. Viđa se kod pacijenata starijeg životnog doba koji od faktora rizika najčešće imaju povišen krvni pritisak, šećernu bolest, kalcifikacije aorte i neretko pušenje cigareta. Diferencijalna dijagnoza se pre svega bazira na anamnezi i kliničkom pregledu. Kod vaskularnih kaludikacija koje su gotovo patognomoničan znak, bolovi su više ispod kolena i prolaze u miru i ne koreliraju sa položajem tela, dok je kod neurogenih kludikacija bol lokalizovan uglavnom iznad kolena, ne prolazi značajno u miru, i najčešće se bol smanjuje pri antefleksiji trupa. Treba imati u vidu da vaskularna bolest može postojati i pri očuvanim arterijskim pulsevima, ali ih svakako uvek treba ispitati kod svakog pacijenta sa kludikacijama, a još je bitnije odrediti odnos sistolnih pritisaka ruke i noge, što se naziva *ankle-brachial indeks – ABI* čije su vrednosti kod zdravih osoba između 0,9 i 1,3. U slučaju da su vrednosti ispod 0,9 najverovatnije se radi o perfernoj arterijskoj bolesti [83].

Osteoartritis zgloba kuka. Kod sumnje na osteoartritis zgloba kuka potrebno je ispitati mobilnost ovog zgloba, a prvi pokret koji je ograničen kod ove bolesti je spoljašnja rotacija, zbog čega je ključno uraditi Patrik – faber test. Ukoliko i dalje postoje nedoumice, moguće je pokušati sa injekcijom anestetika u zglob kuka, pa u slučaju da je bol generisan u ovom zglobu, intenzitet bola će se smanjiti nakon injekcije. Bitno je napomenuti da u slučaju definitivnog postojanja dualne patologije, odnosno u slučaju da pacijent ima i stenozu kičmenog kanala i osteoartritis kuka, najčešće se prvo izvodi operacija kuka, jer fleksiona kontraktura zgloba kuka dovodi do povećanja lumbalne lordoze, što povećava stenozu kičmenog kanala i provocira tegobe, pa se smatra da kod izvesnog broja pacijenata rešavanje bolesti zgloba kuka može dovesti do smanjenja tegoba izazvanih stenozom kičmenog kanala, čime se nekada može izbeći operacija kičme. Naravno kod sumnje na osteoarthritis zgloba kuka bitno je uraditi i radiološku dijagnostiku, najčešće u vidu radiografije ovog zgloba [84].

1.2.2. Lečenje lumbalne spinalne stenoze

Kao i kod lumbalne diskus hernije lečenje spinalne stenoze se deli na (1) neoperativno i (2) operativno hirurško lečenje. Izbor jedne od ove dve metode lečenja zavisi dominantno od težine kliničkih simptoma, a ne od radiološkog nalaza. Osnovni ciljevi lečenja spinalne stenoze su: (1) redukcija bola, (2) poboljšana funkcionalnost i (3) poboljšana mobilnost.

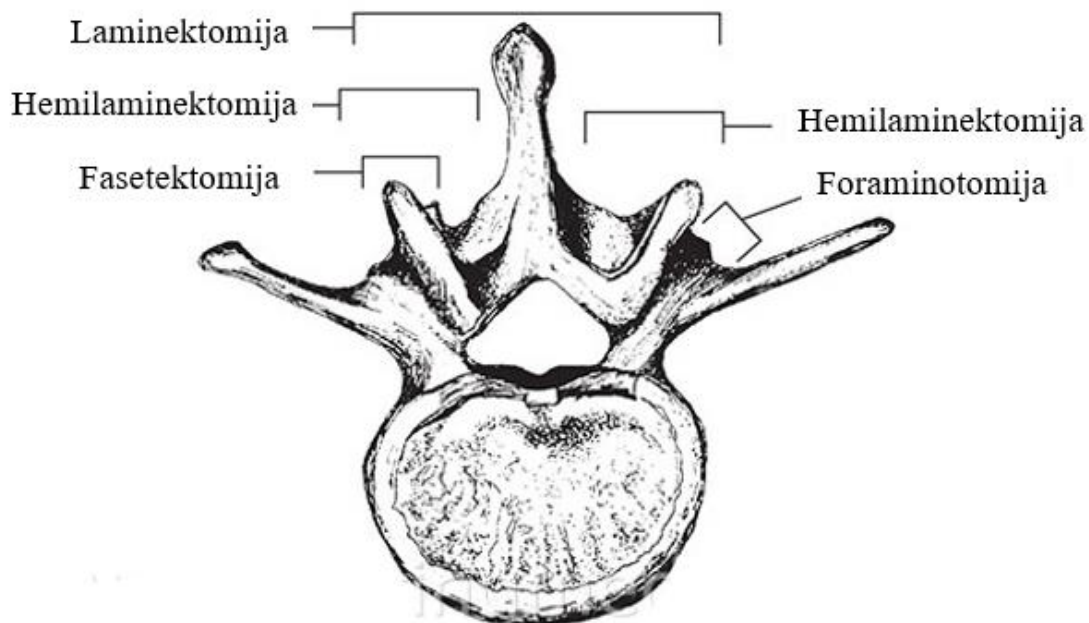
Kod stenoze kičmenog kanala, gotovo uvek je prvi izbor neoperativni tretman, iz razloga što nijedna randomizovano kontrolisana klinička studija nije pokazala bolji ishod konvencionalnog neoperativnog lečenja ili operacije u odnosu na prirodni tok bolesti. Takođe, čak i pacijenti sa teškom stenozom i izraženom kliničkom slikom imaju značajan benefit od neoperativnog lečenja, a bitno je napomenuti da loš ishod operativnog lečenja prema nekim studijama ima visoku incidencu od čak 20 do 30%. Nažalost, neoperativni tretman je efikasan kod oko 50% pacijenata [85].

Neoperativno lečenje. Konvencionalni neoperativni tretman pacijenata sa spinalnom stenozom podrazumeva farmakološku terapiju bola, u prvoj linji upotrebu lekova iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih analgetika, uključujući i Acetaminofen. Takođe, edukacija pacijenta u smislu bihevioralne terapije, jačanje paraspinalnih mišića Viliijamsovim metodama, vežbe izdržljivosti, kao i različiti modaliteti fizikalne terapije simultano se sprovode sa analgetskom terapijom u cilju obezbojavanja pacijenta. Bitno je napomenuti da u velikim studijama koje su ispitivale neoperativni način lečenja pacijenata sa spinalnom stenozom, nije bilo nijednog slučaja sindroma konjskog repa. Epiduralna injekcija kortikosteroida koja se sve češće sprovodi, povećava distancu slobodnog hoda, ali samo u ranom periodu lečenja, dok dugoročni efekti na smanjenje tegoba nisu uočeni. Efekat epiduralne kortikosteroidne injekcije dodatno se pojačava ukoliko se istovremeno aplikuje i anestetik. Najbolje rezultate daje transforaminalni pristup aplikacije ovih lekova, dok su interlaminarni i kaudalni pristup takođe efiksani, ali u manjoj meri. Neželjeni efekti epidurale primene lekova su retki, ali mogu biti i jako ozbiljni, kao što je to slučaj kod aseptičnog meningitisa i paraplegije. Bitno je napomenuti da nijedna studija koja je ispitivala epiduralnu aplikaciju lekova kod pacijenata sa spinalnom stenozom nije pokazala smanjenje incidence kasnijeg operativnog lečenja [85, 86].

Operativno lečenje. Nakon pionirskog rada Verbiesta, koji je 1954. godine izlečio pacijenta sa sindrom konjskog repa pomoću laminektomije, dekompresija je postala glavna hirurška metoda lečenja stenoze kičmenog kanala [87]. Nezadovoljavajući rezultati operativnog lečenja najčešće su povezani sa jatrogenom spinalnom nestabilnošću, a biomehaničke studije su pokazale značaj zadnje tenziona trake (engl. *posterior tension band*) koju čine spinozusi sa interspinoznim i supraspinoznim ligamentima. Iako je očuvanje zadnje tenziona trake, kao i paraspinalnih mišića i faseta jako bitno, primarni cilj hirurgije je potpuna dekompresija svih nervnih elemenata. Iako je veličina dekompresije svakako bitna, nije utvrđen minimum dekompresije koji bi sigurno doveo do smanjenja tegoba. Takođe treba napomenuti da se oblik i dimenzije duralne vreće vraćaju u normalni oblik od trenutka dekompresije pa gotovo do kraja prve godine nakon operacije. Nijedna randomizovano kontrolisana studija nije

pokazala siguran efekat zavisno od procedure, niti da kombinacija dekompresije sa instrumentalnom stabilizacijom vodi sigurno boljem ishodu, čak i kod pacijenata sa spodilolistezom, zbog čega je neverovatno bitan personalizovani pristup i individualna procena hirurškog pristupa svakom pojedinačnom pacijentu sa spinalnom stenozom [85, 88]. U praksi se koriste sledeće operative procedure dekompresije, uvek uz upotrebu operativnog mikroskopa: (1) interlaminarna dekompresija, (2) bilateralna dekompresija bilateralnom laminotomijom i (3) bilateralna dekompresija unilateralnim pristupom (McCormic metoda)

Zbog nozoloških nesuglasica u praksi se češće sreću sledeći nazivi različitih procedura koji se najčešće i koriste: laminektomija (uklanjanje celog posteriornog luka pršljenja), Hemilaminektomija (uklanjanje polovine posteriornog luka pršljenja uz očuvanje trnastog nastavka), fasetektomija (uklanjanje intervertebralnog, fasetnog zgloba), foraminotomija (dekompresija intervertebralnog foramena) (slika 19).



Slika 19. Različiti oblici dekompresije kod operacije pacijenata sa spinalnom stenozom.

Kod unilateralnog pristupa, hirurg stoji sa strane pacijenta koja je bolnija, a ukoliko je bol podjednak, hirurg stoji ili prema svojoj navici ili najčešće se leve strane ako je hirurg desnoruk. Zlatni standard je upotreba operativnog mikroskopa [89].

Postoperativna rehabilitacija. Ne postoji standardni postoperativni protokol nakon operacije lumbalne spinalne stenozе, mada su brojne studije pokazale da je aktivna postoperativna rehabilitacija najbolja, ali intenzitet ovog modaliteta rehabilitacije se kreće od

najmanjeg koji podrazumeva lagano uvođenje pacijenta u svakodnevne aktivnosti (engl. *keep active*), do najvećeg koji podrazumeva ekstenzivne nadgradne vežbe, a koliki intenzitet vežbi izabrati nije pojašnjeno [90].

Ishod operacije. Iako operacija doprinosi boljem hodu i smanjenu bola, veliki broj studija urađenih na pacijentima operisanim zbog lumbalne spinalne stenoze pokazao je da operisani pacijenti nikada ne dosegnu kvalitet života kao neoperisane zdrave osobe. Efekat hirurgije je najbolji između trećeg i šestog meseca nakon operacije. Loš ishod se vidi kod oko 15 do 40% operisanih, bez obzira na operativnu tehniku, što nije zadovoljavajući rezultat, ali treba napomenuti da se hirurško lečenje pokazalo nešto efikasnijim od neoperativnog tretmana, pogotovu što se tiče efekta na bol u nozi radikularnog tipa, dok je efekat na poboljšanje šeme hoda najmanji.

Kod pacijenata kojima je urađena opsežnija dekompresija koja podrazumeva dekomprimovanje više od 3 nivoa kičme, ili ukoliko postoji značajna spondilolisteza, posebno ako je praćena jakim bolom u samim leđima, pored dekompresije savetuje se i hirurška instrumentalna stabilizacija. Takođe, usled boljeg položaja tela i sama dekompresija može doprineti smanjenju bola u leđima. Takođe, većina hirurga tokom operacije uradi i neurektomiju fasetnih zglobova, najčešće koagulacijom meningealnog povratnog živca [92].

Najbolji efekat dekompresije se postiže interlaminarnom dekompresijom, dok su ostale metode povezane sa skoro 20% lošijim ishodom lečenja, osim u jasno definisanim slučajevima. Ne postoji veća razlika u ishodu operativnog lečenja otvorenom ili nekom od minimalno invazivnih, odnosno endoskopskih procedura. Endoskopske metode su manje invazivne, smanjuju intraoperativni gubitak krvi, kao i postoperativni boravak pacijenta u bolnici, ali zahtevaju dužu krivu učenja hirurga i imaju nešto uže polje indikacija u odnosu na otvorene hirurške procedure [92].

Prediktori lošijeg ishoda operacije dekompresije kičmenog kanala su: starije životno doba, muški pol, gojaznost, odnosno indeks telesne mase (engl. *body mass index – BMI*) preko 25, preoperativna depresija kao komorbiditet, pušenje cigareta, dugotrajno trajanje simptoma, jak bol u leđima i stenoza više od 3 nivoa [85].

Hirurške komplikacije. Oko 5 do 15% pacijenata ima perioperativne komplikacije, dok se postoperativne komplikacije vide kod oko 8 do 18% slučajeva. Mortalitet je oko 0,3%, a ozbiljne komplikacije se pojavljuju kod 3% pacijenata. Rizik od nastanka postoperativnih komplikacija zavisi od: (1) preoperativnog anesteziološkog skora (engl. *American Society of Anesthesiology – ASA*), (2) starosne dobi pacijenta i (4) intraoperativnog gubitka krvi. U tabeli

2 je prikazana ASA klasifikacija, odnosno anesteziološki skor preoperativnog stanja pacijenta prema Američkom udruženju anesteziologa.

Tabela 2. Anesteziološki skor preoperativnog stanja pacijenta prema Američkom udruženju anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiology – ASA*).

ASA klasifikacija (American Society of Anesthesiologist)		
ASA	Opis	Primer
I	Normalan, zdrav pacijent	Zdrav, ne puši, povremeno konzumira alkohol
II	Pacijent sa blagom sistemskom bolešću	Pušač, konzumira alkohol ili dobro kontrolisan HTA, DM, gojazan, odnosno BMI preko 30
III	Pacijent sa teškom sistemskom bolešću	Loše kontrolisana HTA, DM, podatak o CVI pre više meseci, više hroničnih bolesti i sl.
IV	Pacijent sa teškom sistemskom bolešću koja je konstantna pretnja za život	Sepsa, DVT, DIK, veća operacija unutar 3 meseca i sl.
V	Moribudni pacijent (ne očekuje se da preživi bez operacije)	Intrakranijalno krvarenje, rupturirana aorta i sl.
VI	Moždano mrtav pacijent	
HTA – hipertenzija, DM – diabetes mellitus, BMI – indeks telesne mase (engl. <i>body mass index</i>), CVI – cerebrovaskularni insult, DVT – duboka venska tromboza, DIK – diseminovana intravaskularna koagulacija.		

Bitno je napomenuti da ishod lečenja i stepen komplikacija ne zavise od toga da li se radi operacija na jednom ili više segmenata kičme, ali treba napomenuti da kompleksne fuzione procedure, odnosno hirurška stabilizacija (instrumentacija) delimično povećava rizik od pojave komplikacija, najviše zbog produženog trajanja operacije i većeg intraoperativnog gubitka krvi. Takođe, minimalno invazivne, odnosno endoskopske procedure uglavnom imaju isti stepen hirurških komplikacija kao i otvorene procedure. Pored specifičnih komplikacija koje se viđaju u hirurgiji kičme, a koje su već pomenute, kao što su infekcija, duboka venska tromboza sa ili bez plućne embolije, povreda rožnjače i oštećenje vida, kod operacija spinalne stenoze javljaju se i specifične komplikacije kao što su: (1) zadesno otvaranje duralne vreće, (2) spinalni

epiduralni hematom, (3) postodekompresiona lumbalna nestabilnost, (4) formiranje sinovijalne ciste i (5) restenoza.

Zadesno otvaranje dure. Javlja se u rasponu od 0 do 20% slučajeva, a faktori rizika su: ženski pol, gojaznost, starije životno doba, pušenje, povišen krvni pritisak, neregulisana šećerna bolest, prisustvo spondilolisteze i prisustvo sinovijalne ciste. Međutim, treba napomenuti da otvaranje duralne vreće ne utiče na ishod lečenja i da je jako retko povezano sa oštećenjem nervnih struktura. Prema položaju, rascepi duralne vreće se dele na dorzocentralne, lateralne i ventralne [93].

Spinalni epiduralni hematom. Predstavlja retku komplikaciju i javlja se u oko 0 do 3% slučajeva, mada se na ranom kontrolnom snimku magnetne rezonance vidi i kod 50% slučajeva, kada je uglavnom malih dimenzija i nije simptomatski. Pokazano je da su simptomatski spinalni epiduralni hematomi oko 2 puta veći od asimptomatskih. Uglavnom su najveći na mestu dekompresije, ali se neretko šire i van mesta dekompresije, a zanimljivo je da nisu povezani sa brojem dekomprimovanih nivoa. Na spinalni epiduralni hematom koji treba evakuisati treba posumnjati kada se nakon operacije kod pacijenta razvije novi neurološki deficit, dođe do razvoja sindroma konjskog repa ili se javi novi bol u nozi. U tim slučajevima, ako su simptomi dominantni, hirurg treba biti vođen razvojem kliničke slike, jer neretko kontrolno snimanje magnetnom rezonancom samo odlaže inače hitno operativno lečenje [94].

Postedekompresiona lumbalna nestabilnost. Predstavlja abnormalnu pokretljivost dva ili više susednih pršljenova slabinske kičme nakon operacije dekompresije kičmenog kanala. Javlja se kod 10 do 17% operisanih pacijenata, a faktori rizika koji se mogu odrediti preoperativno su: prisutna skolioza, izražena spondilolisteza, smanjena visina intervertebralnog diskusa, kao i prisustvo tracionih osteofita. Totalna fasetektomija, uklanjanje pars articularisa i široka dekompresija koja zahvata tri ili više segmenata kičmenog stuba dodatno destabilizuju kičmu i moraju se dodati preoperativnim faktorima rizika za razvoj nestabilnosti. Preoperativno treba uraditi procenu nivoa prisutne nestabilnosti kičme na osnovu dinamskih radiografskih snimaka lumbalnog dela kičme. Prisustvo kalcifikovanog anulus fibrozusa, zadnjeg uzdužnog ligamenta, ligamentum flavuma i potpuna resorpcija intervertebralnog diskusa mogu pružiti određenu zaštitu od postoperativne nestabilnosti. Preporučuje se da se tokom hirurške dekompresije posteriorni elementi kičme što više poštede, odnosno ukoliko je moguće izbeći uklanjanje fasetnog zgloba (engl. *facet-sparing laminectomy*) kako bi se eventualno izbegla nestabilnost nakon operacije. Ukoliko su prisutni faktori rizika za nastanak postoperativne nestabilnosti ili operacija podrazumeva dekompresiju

koja dovodi do nestabilnosti potrebno je dodatno uraditi i stabilizaciju operisanog kičmenog segmenta, odnosno dekompresiju je potrebno kombinovati sa fuzijom [91].

Formiranje sinovijalne ciste. Ova komplikacija uglavnom nastaje u slučaju nestabilnosti, degeneracije intervertebralnog diskusa, kao i u slučaju prisustva spondilolisteze. Javlja se u oko 5 do 16,5% slučajeva nakon dekompresivne operacije, najčešće nakon laminektomije i flavektomije. Sinovijalna cista može dovesti do novih tegoba i nekada čak razvoja neurološkog deficita i tada se mora hirurški ukloniti [95].

Restenoza. Incidenca reoperacije unutar 5 godina od dekompresije je između 3 i 34%, a najčešći uzroci su restenoza, infekcija, epiduralna fibroza, pojava hematoma i likvoreja, ali najčešći uzrok reoperacije je ponovno javljanje stenoze u istom nivou, odnosno restenoza. Restenoza najčešće nastaje usled hipertrofije intervertebralnih zglobova i formiranja izraženih osteofita usled postdekompresiono povećane mobilnosti kičmenog segmenta, hipertrofije i zadebljanja preostalog ligamentum flavuma, kao i pojave izraženoog epiduralnog ožiljnog tkiva, odnosno tzv. postalaminektomijske membrane. U slučajevima ponovne operacije, izbor hirurškog pristupa je kontroverzan, ali najčešće se dekompresija kombinuje sa fuzijom [91].

1.2.3. Spinalne neurogene klaudikacije

Neurogene spinalne klaudikacije, takođe poznate i kao pseudoklaudikacije, su najčešći simptom stenoze kičmenog kanala u lumbalnoj regiji. Opisuju se kao povremeni, intermitentni bol u nogama, često praćen osećajem trnjenja i poremećenom šemom hoda, a sve ove tegobe se pogoršavaju sa sve većom pređenom distancom. Neurogena odlika klaudikacija podrazumeva da problem potiče iz nervnog sistema, a klaudikacije, od latinske reči za šepati, se odnosi se na bolne grčeve ili slabost u nogama. Dakle, neurogene spinalne klaudikacije treba razlikovati od vaskularnih klaudikacija, koje potiču od poremećaja krvnih sudova donjih ekstremiteta [96].

Pacijenti koji boluju od stenoze kičmenog kanala opisuju svoje tegobe kao bol, slabost, umor, brzo zamaranje, peckanje, osećaj težine i parestezije u donjim ekstremitetima. Simptomi mogu biti samo u jednoj nozi, ali su najčešće bilateralni. Najčešće je bol u nogama veći od bolova u leđima kod osoba koje imaju obe tegobe. Bol se najčešće pogoršava hodanjem, stajanjem ili pokretom ekstenzije u trupu, dok sedenje, savijanje napred ili naganjanje najčešće dovode do olakšanja tegoba, jer se na taj način proširuje dijametar kičmenog kanala. Pacijenti često navode da im je čudno što mogu da voze bicikl bez pojave tegoba, dok im je hodanje veći problem, a što se objašnjava posturom tela tokom vožnje bicikla. Slično tome, pacijenti navode

pogoršanje tegoba prilikom silaska niz stepenice, dok im se tegobe smanjuju prilikom kretanja uzbrdo ili uz stepenice, opet zbog dominantno savijenog položaja trupa [97]. Često se u literaturi sreće i “znak kolica” kao karakterističan znak kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, odnosno ovaj znak podrazumeva da pacijent oseća olakšanje tegoba kada gura kolica u prodavnici jer se lagano savije u specifičan položaj [98].

Iako su ovi simptomi uglavnom prisutni kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, kod težih oblika sa izraženijom stenozom pacijenti mogu imati i izraženije simptome koji su prisutni sve vreme. Ovi pacijenti su praktično nepokretni jer im i najmanji pokret pogoršava bolno stanje. Uobičajeni zadaci i dnevne aktivnosti kao što je uspravno stajanje duže vreme ili podizanje predmeta mogu postati sve teži za obavljanje. U takvim slučajevima čak i ležanje na leđima izaziva nelagodnost i bol, zbog čega pacijenti imaju i nesanicu i hronični umor [99]. U retkim slučajevima može se javiti i disfunkcija mokraćne bešike i creva [100].

Prilikom pregleda pacijenta potrebno je uvek obratiti pažnju na periferne pulseve donjih ekstremiteta koji su najčešće uredni, osim ako pacijent ima i pridruženu bolest krvnih sudova. Takođe testovi istezanja, odnosno Lazarevićev test i test istezanja femoralnog nerva (kontra-Lazarevićev test) su najčešće negativni. Pacijenti neretko imaju difuznu utrnutost nogu i poremećaj normalne šeme hoda, sa smanjenjem tegoba pri antefleksiji [101]. U diferencijalnoj dijagnozi najvažnije je isključiti vaskularne klaudikacije. U tabeli 3 prikazana je razlika spinalnih neurogenih klaudikacija i vaskularnih klaudikacija koja može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi.

Tabela 3. Klinička razlika spinalnih (neurogenih) i vaskularnih klaudikacija.

Klinički nalaz	Spinalne (neurogene) klaudikacije	Vaskularne klaudikacije
Bol se pogoršava	Stajanjem i hodaњem	Hodaњem
Bol se umanjuje	Fleksijom i sedenјem	Stajanjem
Brzina prolaska bola	Minuti	Odmah
Lokalizacija bola	Iznad kolena	Ispod kolena
Širenje bola	Pruža se duž nogu	Pruža se uz noge
Kvalitet bola	Oštar	Tup, grčevi
Bol u leđima	Čest	Redak
Periferni pulsevi	Prisutni	Odsutni

Profesor Zeković navodi 14 postulata razlikovanja spinanih neurogenih intermitentnih klaudikacija ili kako ih on naziva kaludikacija kaude ekvine od intermitentnih vaskularnih klaudikacija. Postulati su: (1) Bolesnici sa spinalnom klaudikacijama su najčešće u V ili VI decenij, dok se vaskularne klaudikacije najčešće viđaju kod osoba još starije životne dobi; (2) Kod obe grupe pacijenata mogu se javiti bolovi i tegobe pri fizičkom naporu, stajanju, hodanju ili težoj fizičkoj aktivnosti. Kod obe grupe pacijenata tegobe se gube ležanjem, čučanjem ili prestankom aktivnosti. Ipak, kod vaskularnih klaudikacija simptomi se prilikom stajanja brže gube, dok se kod neurogenih klaudikacija tegobe povlače kada pacijent čučne, legne ili se savije unapred. Pri stajanju se tegobe mogu javiti kod obe grupe pacijenata, ali su tegobe pri stajanju uglavnom slabije kod pacijenata sa vaskularnom bolešću; (3) Normalni palpabilni periferni pulsevi su karakteristika pacijenata sa spinalnim klaudikacijama, dok se kod pacijenata sa vaskularnim klaudikacijama uglavnom ne palpiraju femoralni, poplitealni i pulsevi stopala. Šumovi iznad aorte, femoralne ili poplitealne arterije su čest nalaz kod pacijenata sa vaskularnom bolešću; (4) Ishemijske i atrofične promene na koži, stopalima i prstima karakteristični su za pacijente sa vaskularnim bolestima; (5) Gubitak senzibiliteta je redak kod pacijenata sa vaskularnom bolešću, a ukoliko i postoji najčešće je po tipu čarapa, dok se kod pacijenata sa neurogenim klaudikacijama najčešće viđa ispad senzibiliteta segmentalnog tipa; (6) Znak Lazarevića je češće pozitivan kod pacijenata sa spinalnim klaudikacijama, nego kod pacijenata sa vaskularnim klaudikacijama, ali može biti odsutan kod obe grupe pacijenata; (7) Mišićna slabost i hipotrofija mišića karakteristika su dugotrajne spinalne bolesti, dok se kod pacijenata sa vaskularnom bolešću retko viđaju; (8) Sniženi refleksi ili njihov potpuni gubitak karakteristika su pacijenata sa spinalnim neurogenim klaudikacijama, dok se retko viđaju kod pacijenata sa vaskularnom bolešću donjih ekstremiteta; (9) Parestezije u vidu utrnutosti, peckanja i osećaja paljenja su česte kod pacijenata sa spinalnim neurogenim klaudikacijama, dok se kod pacijenata sa vaskularnim klaudikacijama uglavnom javljaju znatno ređe i to u vidu stezanja; (10) Kod pacijenata sa vaskularnom bolešću bol je najčešće lokalizovan u listovima, a retko u sedalnoj regiji i butninama, a najređe u regiji trbuha. Kod spinalnih klaudikacija bolovi su prisutni u donjem delu leđa, sedalnoj regiji i spuštaju se duž jedne ili obe noge. U nekim slučajevima bol može biti odsutan kod obe grupe pacijenata, zbog čega je bitno razlikovati kliničke tipove neurogenih klaudikacija koje mogu biti: neuralgične, parestetičke i mijasteničke; (11) Vreme koje je potrebno da se tegobe smanje u rasteretnom položaju je kraće kod pacijenata sa vaskularnim klaudikacijama; (12) Nalaz pregleda likvora ne daje mogućnost razlikovanja ova dva oboljenja, ali porast sadržaja proteina nekada može ukazivati na oboljenje kičme; (13) Nalaz aterosklerotskih promena na krvnim

sudovima i degenerativne promene u slabinskoj kičmi su nepouzdana znaci u dijagnostikovanju ovih oboljenja, koja se neretko mogu javiti i zajedno što kliničar uvek mora imati u vidu; (14) Na kraju, zlatni dijagnostički standard za dijagnozu bolesti kičme je magnetna rezonanca, a krvnih sudova kombinacija ultrazvučnog pregleda i po mogućstvu angiografije [102].

1.2.4. Patofiziologija nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija

Danas je sasvim jasna povezanost između sindroma lumbalne spinalne stenoze i sagitalnog promera, odnosno širine kičmenog kanala, bilo da se radi o urođenoj stenozu ili sekundarnoj stenozu uzrokovanj degenerativnim promenama kao što su hipertrofija fasetnih zglobova, ligamentum flavuma, formiranja osteofita i drugih promena. Tumori i diskus hernija mogu izuzetno retko dati tegobe u vidu neurogenih klaudikacija, što je dugo zbunjivalo kliničare, a što je jedan od razloga ove studije gde je prvi deo studije obuhvatio utvrđivanje jasnih kliničkih, radioloških i drugih razlika pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom.

Patofiziologija kliničkih simptoma je kompleksna i nedovoljno razjašnjena kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom i neurogenim spinalnim klaudikacijama. Veliki broj studija i eksperimenata vršen je u cilju dobijanja odgovora na ovo pitanje i do skora je smatrano da su dva faktora odgovorna za nastanak neurogenih spinalnih klaudikacija: (1) vaskularni i (2) mehanički [102, 103]. Mehanički pritisak unutar spinalnog kanala može biti na arterije, vene, kapilare, kao i nervne elemente. Prema nekim autorima, arterijska opstrukcija i posledična ishemija spinalnih nervnih korenova ima dominantnu ulogu u nastanku simptoma klaudikacija [104]. Drugi autori smatraju da venska hipertenzija, smanjeno oticanje produkata metabolizma i nakupljanje raspadnih produkata metabolizma igra važnu ulogu u nastanku klaudikacija [105]. U prilog ove vaskularne teorije ide i podatak da se tegobe pogoršavaju sa fizičkom aktivnošću, jer se smatra da je potreba za kiseonikom veća u takvim stanjima i da nervi ulaze u stanje ishemije. Pritisak ili trakcija nervnih korenova, prema nekim autorima posebno sinuvertebralnog Luškinog nerva ili zadnjih primarnih ramusa mogao bi biti u osnovi geneze bola, što se smatra mehaničkom teorijom [106]. U oba slučaja uzrok kompresije na arterije i vene, odnosno krvne sudove objašnjava se zadebljalim, hipertrofisanim ligamentum flavumom, a kao uzrok hipertrofije najčešće se navodi hronična inflamacija koja dovodi do fibroznih promena ligamentum flavuma. U poslednjih nekoliko godina postavljena je i nova teorija nastanka spinalnih (neurogenih) klaudikacija koja se naziva inflamatorna teorija i prema kojoj sama hronična inflamacija izaziva specifične fibrozne promene, ali

istovremeno dovodi i do pojave bola [107-109]. U mnogim studijama je dokazano da oštećenje nervnog tkiva dovodi do infiltracije okolnih tkiva imunskim ćelijama koje oslobađaju inflamatorne medijatore i time doprinose pojavi hroničnog bola [110].

Kako je ranije navedeno, kod najvećeg broja pacijenata simptomi se javljaju ne samo u toku stajanja i hodanja, već i u toku fizičke aktivnosti koja zahteva pokret ekstenzije lumbalne kičme. Aktivnosti kao što su penjanje uzbrdo, vožnja biciklom i igranje tenisa ne dovode do pojave ili većeg pogoršanja simptoma spinalnih neurogenih klaudikacija, jer su to stanja u kojima se smanjuje lumbalna lordoza i povećava sagitalni promer kičmenog kanala [102]. Na anatomskim studijama je pokazano da se prilikom pokreta ekstenzije lumbalni deo kanala skraćuje za u proseku oko 2,2 mm, da nervno tkivo postaje kraće, odnosno deblje usled fenomena nabiranja, a isto tako nabira se i ligamentum flavum pa mu se tako povećava poprečni presek. Istovremeno pri ekstenziji intervertebralni prostori se sužavaju i pritisak na intervertebralne diskuse se povećava, zbog čega se pojavljuje mala protruzija diskusa u kanalu. U normalnim stanjima postoji dovoljno periduralnog prostora koji omogućava normalno kretanje dure i spinalnih nervnih korenova, dok kod suženog kičmenog kanala manjak periduralnog prostora onemogućuje pokrete dure i klizanje nervnih korenova, što dovodi do njihove trakcije i kompromitacije vaskularizacije, zbog čega se javlja fenomen odlaganja nervne transmisije, odnosno sprovodljivosti. Promenom položaja tela sa fleksijom trupa, promer kičmenog kanala se povećava, smanjuje se trakcija nervnih korenova i uspostavlja se normalna vaskularizacija nakon čega se simptomi smanjuju. Dakle u osnovi je mahnička kompresija koja sekundarno dovodi do ishemije spinalnih nervnih korenova [102, 111]. S druge strane, kod izvesnog broja pacijenata postoje jasni radiološki znaci stenoze spinalnog kanala, ali bez kliničkih znakova ove bolesti, odnosno pacijenti su bez tegoba, zbog čega se spinalne neurogene klaudikacije ne mogu u potpunosti objasniti mehaničkom kompresijom [112].

Povećanje posturalnog pritiska na nervne elemente pored povećanja lordoze, hipertrofije ligamentum flavuma i fasetnih zglobova može biti izazvano i: neravnomernim rasporedom cerebrospinalne tečnosti iznad i ispod nivoa stenoze, povećanjem pritiska unutar epiduralnog venskog plexusa i laganim pokretom gornje fasete u odnosu na donju kod povećanja lumbalne lordoze [102]. Kod lumbalne spinalne stenoze povećava se intraspinalni pritisak koji deluje na celokupni sadržaj kičmenog kanala i sastoji se od 3 dela: (1) dura i njen sadržaj sa pritiskom likvora kao unutrašnjim pritiskom, (2) intraduralno masno tkivo i (3) vaskularne strukture, posebno epiduralni venski plexus. Sve ove strukture se različito ponašaju kada se podvrgnu povećanom pritisku. Masno tkivo je inertno i pasivno se pomera u pravcu manjeg pritiska. Dura

se deformiše i pomera na stranu manjeg pritiska. Međutim, kada se vene podvrgnu kompresiji, usled elastičnosti njihovih zidova i niskog unutrašnjeg pritiska dolazi do njihovog kolapsa, zbog čega dolazi do neravnomernog protoka krvi, staze krvi i dilatacije vena ispred mesta kompresije i značajne staze ispod mesta kompresije u odnosu na smer protoka krvi. Kod lumbalne spinalne stenoze najviše su pogođene prednje-unutrašnje i retrokorporalne venske anastomoze. Same dilatirane vene takođe vrše dodatnu kompresiju na nervne strukture [113]. Vaskularni, ishemički faktor sigurno je važna komponenta nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija, ali najverovatnije ne i jedini. Korenovi kaude ekvine snabdevaju se iz prednjih i zadnjih radikularnih arterija koje su završne grane i ne poseduju anastomoze sa površinskim arterijama kičme. Suženje ovih arterija na bilo kom mestu zato dovodi do ishemije nervnih korenova proksimalno od stenoze. Evans je u svojim studijama pokazao da opterećenje fizičkim radom mišića potkolenica, odnosno soleusa i gastroknemijusa na ergometru dovodi do pojave klaudikacija. Evans nije mogao da izazove simptome kada je te iste pacijente sa simptomima klaudikacija ostavljao da leže ili stoje u položaju povećane lordoze. Kod njegovih pacijenata simptomi su se javljali isključivo kod opterećenja i zavisili su od vremena trajanja tog opterećenja. Evans je merio vreme pojave simptoma dok je pacijent udisao vazduh, čist kiseonik i smešu azota i 12% kiseonika. Vreme klaudikacija je variralo u zavisnosti od parcijalnog pritiska kiseonika, što sve ide u prilog vaskularne ishemičke teorije nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija [102, 114]. U prilog ove teorije, kako navodi profesor Zeković, idu i studija Blau-a i Ruskworth-a, kao i Cranefield-a koji su dokazali povećanu potrošnju kiseonika u nervima koji sprovode impulse [102]. Na osnovu svega navedenog, Wilson navodi da se najverovatnije u početku radi o isključivo vaskularnim poremećajima usled kompresije na krvne sudove, a da se direktan pritisak na nervne strukture javlja kasnije sa većim suženjem kičmenog kanala što dovodi do izraženijih, stalno prisutnih, trajnijih simptoma, odnosno neuroloških ispada i smetnji. Kako je sam Wilson naveo: “Teškoće odvajanja posturalnih od vaskularnih faktora vide se i kod jednog od naših bolesnika koji je u početku imao samo simptome prilikom hodanja, a kasnije je imao simptome i prilikom samog stajanja” [115].

U poslednjih nekoliko godina, sve se više istražuje hronična inflamacija kao uzrok pojave bola kod pacijenata sa spinalnim neurogenim klaudikacijama. Nekoliko studija je potvrdilo inflamaciju i posledičnu degeneraciju osteoartritično izmenjenih fasetnih zigoapofiznih zglobova kičme u patogenezi lumbalne spinalne stenoze i nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija. Pokazano je da citokini koje luče hondrociti, makrofazi i druge ćelije u zglobu, a posebno interleukin-1 (IL-1) imaju važnu ulogu u sintezi degradativnih enzima koji

su između ostalog i inhibitori stvaranja proteoglikana. Svi ovi citokini i inflamatorni molekuli se redovno nalaze u inflamatorno izmenjenim zglobovima [116]. Hondrociti su odgovorni za održavanje prirodnog balansa između funkcije degradativnih enzima i njihovih inhibitora. Kod osteoartritisisa postoji disbalans između nivoa destruktivnih i degradativnih enzima kao što su matriks metaloproteinaze (MMP) i njihovih inhibitora. Zbog toga se javljaju promene u zglobnoj hrskavici i okolnim koštanim strukturama, odnosno progresivna degeneracija hrskavice dovodi do suženja zglobnog prostora, što se neretko vidi i u fasetnim zglobovima pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom [117]. Delovi kosti koji su lišeni hrskavičave pokrovne ploče imaju značajan gubitak funkcije mehanizma za apsorpciju udara (engl. *shock-absorbing mechanism*). Zbog toga subhondralna kost postaje glatka, a u okolini se formiraju osteofiti i koštane prominencije, kao odgovor na lučenje signalnih molekula od strane hondrocita, što dovodi i do remodelovanja izgleda, ali i unutrašnje strukture okolne kosti [116]. U poslednjih nekoliko godina povišena produkcija inflamatornih citokina otkrivena je i u zigoapofiznim, fasetnim zglobovima kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom i postavljena je nova hipoteza da su ovi molekuli odgovorni za zadebljanje ligamentum flavuma, ali i direktno stvaranje bola usled nadražaja susednih nervnih vlakana [118]. U prilog ove inflamatorne teorije nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija ide i podatak da su simptomi kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom nekada u disproporciji sa stepenom stenozе kičmenog kanala [119]. Takođe, Salimi i saradnici su pokazali povećanu ekspresiju biglikana u uzorcima hipertrofisanog ligamentum flavuma zbog čega su napravili pretpostavku da ovaj molekul može imati važnu ulogu u patofiziološkom nastanku hipertrofije ligamentum flavuma, jer on utiče na ćelijsku proliferaciju i miofibroblasnu diferencijaciju ćelija, koje dalje dovode do specifičnih promena u ligamentumu flavumu koje se najlakše mogu opisati kao fibroza usled značajnog smanjenja broja elastičnih i istovremenog povećanja broja kolagenih vlakana. Ova teorija potkrepljuje inflamatornu teoriju nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija, jer je pokazano da molekul biglikan inicira i održava inflamatorni odgovor svojim vezivanjem za takozvane “Toll-like” receptore 2 i 4 (TLR-2 i TLR-4) koji imaju važnu ulogu u imunskom sistemu [120, 121].

Dakle, uzimajući u obzir sve navedeno, može se jasno zaključiti da je patofiziološki mehanizam nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom još uvek nedovoljno istražen. Tri teorije koje se najčešće navode su: (1) vaskularno-ishemijska-arterijska, (2) vaskularno-vensko-stazna i (3) inflamatorna teorija. U ovoj studiji jedan od ciljeva bio je pokušaj definisanja patofiziološkog mehanizma nastanka spinalnih

neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, a na osnovu dobijenih histoloških karakteristika ligamentum flavuma kod ovih pacijenata.

1.3. Histološke promene ligamentum flavuma

Veliki broj studija ispitivao je histološke odlike zadebljalog, hipertrofisanog ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom [122, 123]. Razumevanje prirode hipertrofisanog ligamentum flavuma može pomoći u dobijanju odgovora patogeneze njegove hipertrofije, donosno nastanka najčešćeg uzroka stenozе spinalnog kanala. Normalni ligamentum flavum je zategnuta elastična veza koja pokriva zadnji i bočne zidove kičmenog kanala i sastoji se od oko 80% elastičnih i oko 20% kolagenih vlakana. Zbog ove specifične elastične strukture, savijanje kičme ne dovodi do nabiranja ligameta, već njegovog istezanja, ili skraćanja, jer je u neutralnom položaju on već delimično istegnut i pod tenzijom (fenomen pretenzije). U suprotnom, savijanje kičme bi dovodilo do nabiranja ligamentum flavima i posledične kompresije na neurovaskularne strukture u kičmenom kanalu. Kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom i hipertrofijom ligamentum flavuma, on se prilikom savijanja trupa nabira, što se naziva fenomen posuvraćenog flavuma (engl. *infolding flavum*), što dovodi do dodatne kompresije na neurovaskularne strukture unutar kičmenog kanala [124]. U većini studija histološke promene hipertrofisanog ligamentum flavuma koje su uočavaju kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom su: povećanje broja kolagenih i smanjenje broja elastičnih vlakana, poremećaj arhitektonike i međusobnog odnosa preostalih elastičnih vlakana, deponovanje kalcijuma, amiloida i stvaranje ćelijskih infiltrata, dominantno makrofaga. U nekim studijama pokazana je i neovaskularizacija, mada su druge studije ukazale na smanjenje broja krvnih sudova unutar hipertrofisanog ligamentum flavuma [123-125]. Ove promene najviše odgovaraju procesu fibroze. Jedna od specifičnih promena pored opisanih je i pojava povećanja broja senzornih nervnih vlakana u hipertrofisanom ligamentumu flavumu koju su prvi opisali Benditz i saradnici [126]. Ove morfološke promene ligamentum flavuma nisu uočene kod osoba sa lumbalnom diskus hernijom, mada sa starenjem broj elastičnih vlakana opada u svim ligamentima [125, 127]. U studijama analize ligamentum flavuma, neretko je kontrolna grupa pacijentima sa lumbalnom spinalnom stenozom bila grupa pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom [127, 128]. Međutim, prema našim saznanjima, nijedna studija do sada nije prvo pokazala jasnu kliničku, morfološku i radiološku razliku između pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom. Ovo je jako bitan metodološki aspekt jer je do skora lumbalna spinalna stenoza bila

širi entitet koji podrazumeva suženje kičmenog kanala uzrokovanog degenerativnim promenama na kostima kičme, ali i mekim tkivima, uključujući i prolaps intervertebralnog diskusa, dok se danas lumbalna diskus hernija smatra zasebnim entitetom. Različita klinička slika, znaci i simptomi bolesti, kao i morfološko-radiološke razlike govore u prilog separacije ovih degenerativnih bolesti kičme [129].

1.4. Kvalitet života

Kvalitet života (engl. *Quality of life-QOL*) se danas sve više smatra idealom moderne medicine sa stanovišta psihosocijalnog aspekta jer omogućava između ostalog i etički napredak u metodama kliničke evaluacije. U današnje vreme, kada je došlo do značajnog produženja trajanja ljudskih života, imperativ savremenog čoveka postaje težnja da se “život doda godinama”, a ne samo obrnuto. Uvođenje kvaliteta života kao entiteta značajno je humanizovalo medicinsku nauku jer bolesnika uvažava kao kompletnu osobu i ne dozvoljava odvajanje bolesnikove ličnosti od samog tela. Veliki broj stručnih publikacija, doktorskih disertacija i više stotina naučnih radova donosi sve veći broj informacija o istraživanjima kvaliteta života i uticaja bolesti na sam život pojedinca. U ovim radovima tema kvaliteta života bazira se na brizi o zdravlju, uključujući medicinsku negu i promociju zdravlja. Pored toga razmatra se dejstvo medicinskih intervencija ili operacija na kvalitet različitih oblika zdravlja, kako telesnog tako i mentalnog i duhovnog, odnosno vodi se računa i o subjektivnom blagostanju obolelog. Takođe, bitan deo se bavi i izučavanjem uticaja invaliditeta i drugih vidova nedostataka na kvalitet života. Za razliku od medicinskih i eksperimentalnih istraživanja uopšte, istraživači profesionalnog zdravlja prilično kasno dolaze na ideju da kvalitet života treba da bude i u fokusu medicine rada, bilo korišćenjem generičkih ili drugih specifičnih upitnika. Međutim, danas je sve veći broj publikacija koji ispituju kvalitet života kod pacijenata sa degenerativnim oboljenjima kičme, najčešće kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom ili lumbalnom spinalnom stenozom, što je i očekivano, imajući u vidu epidemiološku zastupljenost ovih bolesti [130-136].

U okviru evaluacije pacijenata sa bolestima lumbalne kičme neophodno je ispitivati i pratiti kvalitet života. Procena kvaliteta života pruža važne podatke o funkcionalnoj sposobnosti, stepenu i kvalitetu socijalne interakcije, psihičkom stanju, somatskim senzacijama i zadovoljstvu životom uopšte. Jedan od najčešćih simptoma degenerativne bolesti kičme jeste bol u leđima (engl. *low back pain*), a sa preko 600 miliona pacijenata godišnje širom sveta, koji su mahom radno sposobne osobe, jasno je da je uticaj ove bolesti na društvo gotovo nemerljiv,

a smatra se da je hronični bolni lumbalni sindrom vodeći uzrok takozvanih godina provedenih sa invaliditetom (engl. *years lived with disability*). Procenjuje se da se godišnje zbog ovog sindroma izgubi preko 100 miliona radnih dana, što direktno ili indirektno samo u Americi prouzrokuje gubitak od oko 100 milijardi dolara godišnje. Nažalost smatra se da će ove brojke rasti i da su zapravo i trenutno veće od ovih procena [137, 138]. Zdravljem uslovljen kvalitet života bolesnika sa degenerativnim bolestima lumbalne kičme, pre svega lumbalnom diskus hernijom i lumbalnom spinalnom stenozom zavisi od težine i izraženosti bolesti, simptoma, onesposobljenosti, primenjenih terapijskih metoda i protokola, kao i od socioekonomskih i psihofizičkih implikacija. Ispitivanje kvaliteta života posebno je važno u javnozdravstvenim, ali i u kliničkim disciplinama, imajući u vidu povećanje očekivanog trajanja života, porasta učestalosti faktora rizika za ove bolesti, ali i used pojave novih terapijskih opcija. Kvalitet života je širok koncept koji se koristi u mnogim prirodnim i društvenim naukama, a teoretski obuhvata sve aspekte života jedne osobe [139]. Međutim, najbolji raspoloživi zbirni indikator kvaliteta života je koliko dugo i srećno čovek živi sa određenom bolešću. Iz perspektive zdravlja, odnosno bolesti, kvalitet života se odnosi na socijalno, emocionalno i fizičko blagostanje bolesnika tokom i najvažnije nakon lečenja, odražavajući definiciju zdravlja Svetske zdravstvene organizacije [140, 141]. U literaturi je prisutan ogroman broj upitnika, od kojih većina nije validirana u Srbiji, a koji se koriste za procenu kvaliteta života pacijenata sa raznim bolestima. Zato je bilo potrebno da se u okviru zdravstvenog sistema oblikuje poseban koncept izučavanja kvaliteta života u vezi sa zdravstvenim stanjem pacijenta, kako bi se mogla uraditi procena uticaja zdravstvenih intervencija i terajskih protokola na kvalitet života korisnika zdravstvenih usluga, odnosno kako bi se omogućilo planiranje terapijskih i drugih zdravstvenih intervencija i dijagnostičkih procedura koje bi imale za cilj unapređenje kvaliteta života pacijenata. Svi pomenuti instrumenti mere subjektivnu percepciju, odnosno doživljaj pacijenta o sopstvenom kvalitetu života. Ovi testovi moraju biti konstrukciono validirani, interno konzistentni, pouzdani, senzitivni na promenu zdravstvenog stanja, ponovljivi, relativno kratki i razumljivi, javno pristupačni ispitanicima, odnosno moraju biti validno prevedeni na maternji jezik populacije ispitanika. Uzimajući u obzir sve gore navedeno, u našem radu koristili smo upitnik EUROQoL (EQ-D) ili skraćeno EQoL, koji definiše kvalitet života, odnosno zdravlje unutar pet dimenzija: (1) pokretljivost, (2) briga o sebi, (3) uobičajene aktivnosti, (4) bol ili neugodnost, (5) uznemirenost ili depresija. Svaka od ovih stavki se dalje gradira u tri stupnja: (1) nema problema, (2) problem je umeren i (3) problem je izražen i jak. Što je veći zbirni broj bodova, to je lošiji kvalitet života [142]. Naravno u većini studija za procenu težine bola koristi se vizuelno analogna skala (VAS), najčešće od 0 do 10 poena.

Naime, VAS je jednodimenzionalno merenje koje pokušava da izmeri karakteristiku ili stav za koji se veruje da se kreće kroz kontinuum vrednosti i koji se ne može lako direktno izmeriti. VAS se koristi i za procenu ishoda lečenja, odnosno kao metod za merenje preferencija zdravstvenog ishoda [143]. U našoj studiji takođe smo koristili VAS za procenu bola.

2. CILJEVI STUDIJE

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Prvi cilj istraživanja je da se pokaže klinička, morfološka i radiološka razlika između pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, kako bi se napravila jasna distinkcija između ova dva entiteta i time omogućilo poređenje analize ligamentum flavuma između ove dve grupe pacijenata.
2. Drugi cilj je da se pokažu histološke i ultrastrukturene promene hipertrofisanog ligamentum flavuma koje nastaju kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom i da se uradi međusobno poređenje ovih histoloških nalaza.
3. Treći cilj je da se pokaže povezanost i uticaj različitih kliničkih, morfološko-radioloških i histoloških parametara na kvalitet života kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom pre operativnog lečenja i 6 meseci nakon operacije.
4. Četvrti cilj je da se na osnovu dobijenih rezultata razmotri definisanje teorije o nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom uzrokovanom hipertrofijom ligamentum flavuma.

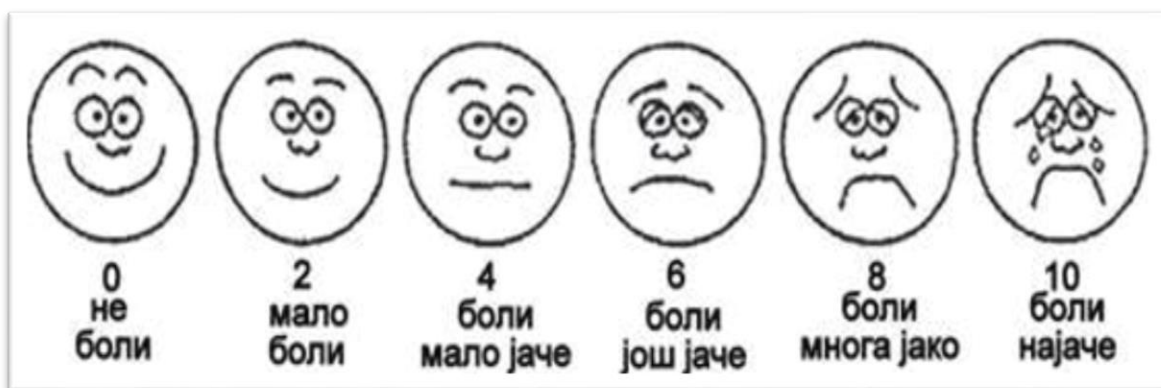
3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Sprovedena je studija preseka pri odeljenju neurohirurgije Kliničko-bolničkog centra Zemun u Beogradu i obuhvatila je pacijente operisane u periodu od januara 2020. godine do decembra 2021. godine. Studija je obuhvatila 60 pacijenata koji su podeljeni u dve grupe od po 30 pacijenata. Prvu grupu činili su pacijenti operisani zbog lumbalne diskus hernije (LDH), dok je druga grupa sačinjena od pacijenata operisanih zbog lumbalne spinalne stenoze (LSS). Svi pacijenti uključeni u studiju ispunjavali su sledeće osnovne kriterijume: (1) pacijenti su stariji od 18 godina, (2) pacijenti nisu imali raniju operaciju kičme, (3) klinička dijagnoza je potvrđena nalazom snimka magnetne rezonance kičme. Pacijenti sa osteoporozom, imunosupresijom, podatkom o hroničnoj upotrebi kortikosteorida, zloupotrebom narkotika, podatkom o povišenoj telesnoj temperaturi nepoznatnog uzroka, podatkom o prisustvu maligne bolesti, kao i podatkom o većem gubitku telesne mase u kratkom vremenskom periodu nisu bili uključeni u studiju. Svi pacijenti su operisani od strane jednog neurohirurga, odnosno autora disertacije kojom prilikom su uzeti uzorci ligamentum flavuma za dalju analizu. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa principima Helsinške deklaracije. Svi ispitanici su dali saglasnost za učestvovanje u studiji potpisivanjem pristanka informisanog ispitanika. Odobrenje za sprovođenje studije u Kliničko-bolničkom centru Zemun zavedeno je pod brojem 8946.

Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (17/IV-16).

Demografski i klinički podaci o pacijentima prikupljeni su pomoću unapred pripremljenog upitnika, kao i pomoću podataka iz medicinske dokumentacije i istorije bolesti, a uključeni su sledeći podaci o: polu, starosti, indeksu telesne mase (engl. *body mass index* – *BMI*), nivou obrazovanja, samoproceni težine posla, vremenu provedenom u sedećem položaju na poslu, pušenju cigareta i prisustvu komorbiditeta. Stepenu bola koji osećaju pacijenti gradiran je od 0 do 10 prema vizualno-analognj skali i to tako da vrednost 0 podrazumeva da nema bola, a vrednost 10 podrazumeva da je bol najgori ikad doživljeni u životu. Pacijenti su sami ocenjivali svoj bol u nozi ili nogama, leđima, ali i ukupno bolno stanje. Na slici 20 prikazana je korišćena vizuelno-analognj skala (skraćeno VAS) [144].



Slika 20. Na slici je prikaz vizuelno-analogne skale (VAS) koja je korišćenja za procenu težine bola u nozi ili nogama, leđima, kao i ukupno bolno stanje.

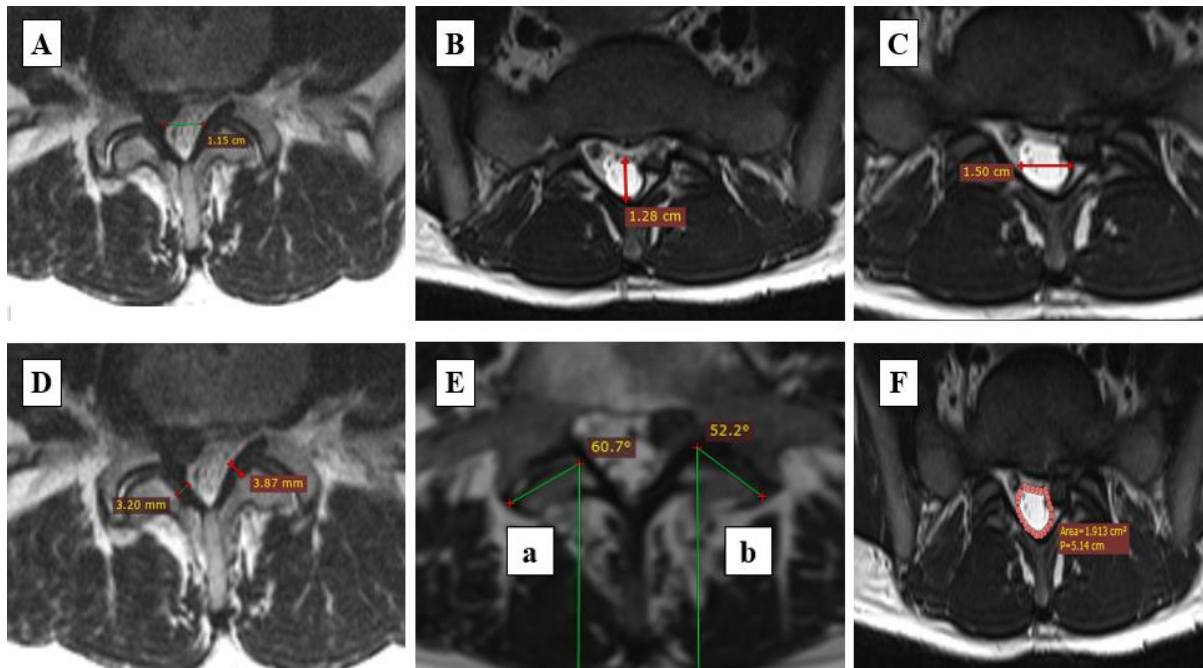
Kvalitet života pacijenata u studiji procenjivan je modifikovanim upitnikom “EQoL skor” [145]. Upitnik je modifikovan i preveden na srpski jezik u skladu sa preporukama Svetske zdravstvene organizacije (prevod unapred, prevod unazad i pilot testiranje upitnika) [146]. Pilot testiranje je sprovedeno na 20 ispitanika da bi se ispitalo da li su pitanja u upitniku jasna, razumljiva, i da bi se utvrdilo vreme potrebno ispitanicima za popunjavanje upitnika. Ispitanici koji su učestvovali u pilot testiranju upitnika su nakon deset dana zamoljeni da ponovo popune upitnik kako bi se omogućilo ispitivanje intraklasnog koeficijenta korelacije (ICC). Pacijenti obe grupe (LDH i LSS) su popunjavali upitnik neposredno pred operativno lečenje i nakon šest meseci od operacije. EQoL skor je modifikovan u odnosu na standardnu verziju u kojoj se završna procena kvaliteta života određuje navođenjem svakog pojedinačnog skora za sve karakteristike navedene u upitniku, dok je u našoj studiji korišćen zbirni skor svih karakteristika upitnika. Potom je ispitivana povezanost kvaliteta života određenog modifikovanim EqoL skorom i različitih kliničkih, radiološko-morfoloških i histoloških parametara kod obe grupe pacijenata (LDH i LSS) neposredno pre operacije i 6 meseci nakon operativnog lečenja. U tabeli 4 predstavljen je model korišćenog EqoL skor upitnika.

Tabela 4. EQoL skor koji su popunili svi pacijenti iz obe grupe (LDH i LSS) radi određivanja kvaliteta života neposredno pre operacije i 6 meseci nakon operativnog lečenja.

EQoL karakteristika	Skor
Pokretljivost	
Nemam problema sa hodanjem	1
Imam izvesih problema sa hodanjem	2
Vežan sam za postelju	3
Briga o sebi	
Nemam problema	1
Imam izvesnih problema sa kupanjem i oblačenjem	2
Ne mogu sam da se kupam i oblačim	3
Dnevne aktivnosti (posao, porodične obaveze, kućni poslovi i sl.)	
Nemam problema	1
Imam izvesnih problema sa obavljanjem dnevnih aktivnosti	2
Ne mogu sam da obavljam dnevne aktivnosti	3
Bol/nelagodnost	
Nemam bol niti nelagodnost	1
Imam umereni bol i nelagodnost	2
Imam ekstremni bol i nelagodnost	3
Anksioznost/depresija	
Nisam anksiozan niti depresivan	1
Umereno sam anksiozan ili depresivan	2
Ekstremno sam anksiozan ili depresivan	3
Ukupni EQoL skor	

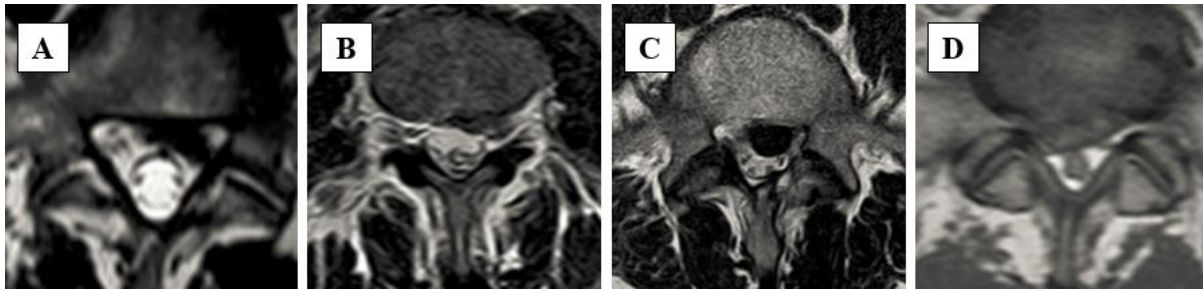
Morfološki i radiološki podaci dobijeni su merenjem specifičnih parametara na snimcima magnetne rezonance na T2 sekvenci, koje su izvršila dva iskusna radiologa, nakon više ponovljenih merenja. Sva merenja su obavljena na delu snimka gde je stepen hernije diska ili stenoze kičmenog stuba najizraženiji. Ispitivani su sledeći parametri: prisustvo Šmorlovih hernija i hemangioma u telima kičmenih pršljenova, vrednost ugla lumbalne lordoze, prisustvo skolioze i vrednost ugla skolioze, prisustvo spondilolisteze, interfasetna distanca, debljina ligamentum flavuma na obe strane, lateralno-lateralni (LL) i anteriorno-posteriorni (AP) dijametar duralne vreće, prosečan ugao fasetnog zgloba, kao i površina poprečnog preseka

duralne vreće. Ugao skolioze, kao i lumbalne lordoze određen je standardnom Kobovom metodom (engl. *Cobbs method*) [147]. Određivanje navedenih parametara prikazano je na slici 21.



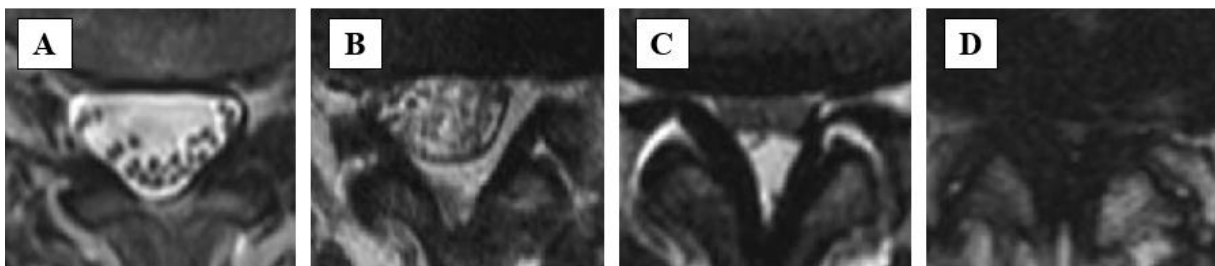
Slika 21. Slika prikazuje merenje (A) ligamentozne interfasetne distance, (B) anteriorno-posteriornog dijametra duralne vreće, (C) lateralno-lateralnog prečnika duralne vreće, (D) debljine ligamentum flavuma sa obe strane, (E) prosečnog ugla fasetnog zgloba meren prema formuli: $(a + b)/2$, (F) površine duralne vreće.

Deformacija duralne vreće kod pacijenata sa LDH gradirana je prema izgledu na poprečnom preseku snimka magnetne rezonance kičme u T2 sekvenci. Korišćeni su gradusi od 0 do 3, gde gradus 0 podrazumeva da nema deformacije, gradus 1 podrazumeva minimalnu deformaciju, odnosno prolabirani diskus dodiruje ali slabo deformiše duralnu vreću, gradus 2 podrazumeva umerenu deformaciju, dok gradus 3 podrazumeva tešku deformaciju duralne vreće koja se više ne prepoznaje prema obliku (slika 22).



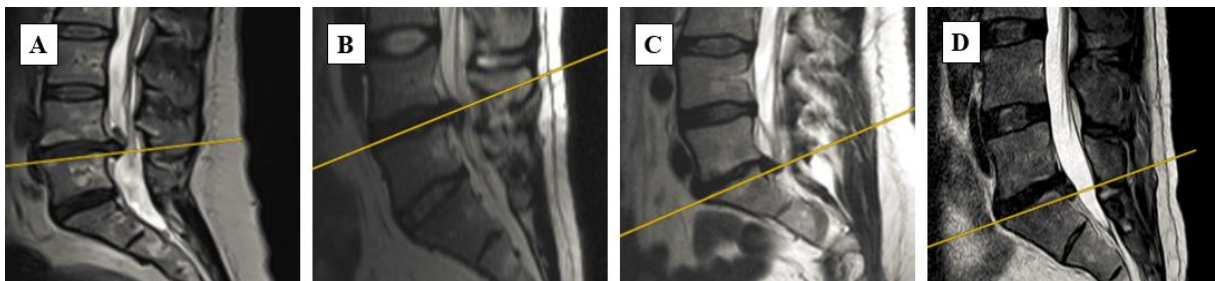
Slika 22. Na slici je prikazano gradiranje deformacije duralne vreće. (A) gradus 0 – nema deformacije, (B) gradus 1 – minimalna deformacija, odnosno prolabirani diskus dodiruje duralnu vreću, (C) gradus 2 – umerena deformacija, (D) gradus 3 – teška deformacija, odnosno duralna vreća nema prepoznatljiv oblik.

Morfologija i izgled duralne vreće kod obe grupe pacijenata gradiran je i prema Šizasovoj klasifikaciji stenoze određenoj prema izgledu duralne vreće na poprečnom preseku snimka magnetne rezonance kičme u T2 sekvenci. Prema Šizasovoj podeli postoje sledeći gradusi izgleda i stenoze duralne vreće: gradus 0 – nema stenoze ili je minimalna, jasno se vidi likvor unutar duralne vreće, kao i pojedinačna nervna vlakna, gradus 1 – umerena stenoza, pojedinačna nervna vlakna zauzimaju čitavu površinu duralne vreće, ali se i dalje jasno uočavaju, gradus 2 – teška stenoza, pojedinačna nervna vlakna se ne uočavaju, dura je homogeno siva, ali se vidi epiduralna mast, gradus 3- ekstremna stenoza, ne vide se nervna vlakna niti jasni obrisi duralne vreće, kao ni posteriorna epiduralna mast (slika 23) [80, 148].



Slika 23. Šizasova gradacija stenoze prema izgledu duralne vreće. (A) gradus 0 – nema stenoze ili je minimalna, jasno se vidi likvor unutar duralne vreće, kao i pojedinačna nervna vlakna, (B) gradus 1 – umerena stenoza, pojedinačna nervna vlakna zauzimaju čitavu površinu duralne vreće, ali se i dalje jasno uočavaju, (C) gradus 2 – teška stenoza, pojedinačna nervna vlakna se ne uočavaju, dura je homogeno siva, ali se vidi epiduralna mast, (D) gradus 3- ekstremna stenoza, ne vide se nervna vlakna niti jasni obrisi duralne vreće, kao ni posteriorna epiduralna mast.

Migracija diskusa podrazumevala je procenu pomeranja ekstrudiranog dela diskusa u odnosu na pripadajući intervertebralni prostor na sagitalnoj projekciji snimka magnetne rezonance kičme u T2 sekvenci. Migracija diskusa gradirana je od 0 do 3, gde je gradus 0 podrazumevao da nema migracije diskusa, gradus 1 podrazumevao je minimalnu migraciju gde je veći deo ekstrudiranog diskusa još uvek u nivou pripadajućeg intervertebralnog prostora, gradus 2 podrazumevao je umerenu migraciju što je smatrano ukoliko je samo manji deo ekstrudiranog diskusa u nivou pripadajućeg intervertebralnog prostora i gradus 3 podrazumevao je tešku migraciju kada ekstrudirani deo diskusa uopšte nije u ravni pripadajućeg intervertebralnog prostora (slika 24). Smer migracije takođe je određivan u kranio-kaudalnom smeru kao dihotoma varijbla.



Slika 24. Gradacija migracije dskusa. (A) gradus 0 – podrazumeva da nema migracije diskusa, (B) gradus 1 podrazumeva minimalnu migraciju gde je veći deo ekstrudiranog diskusa još uvek u nivou pripadajućeg intervertebralnog prostora, (C) gradus 2 podrazumeva umerenu migraciju, odnosno samo manji deo ekstrudiranog diskusa je u nivou pripadajućeg intervertebralnog prostora i (D) gradus 3 podrazumeva tešku migraciju kada ekstrudirani deo diskusa uopšte nije u ravni pripadajućeg intervertebralnog prostora.

Degeneracija intervertebralnog diskusa gradirana je kod svih pacijenata obe grupe prema Pfirrmann–ovoj skali koja gradira degeneraciju prema karakteristikama na snimcima magnetne rezonance na T2 sekvenci [17]. Kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom gradiran je nivo sa hernijacijom, a kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom nivo sa najizraženijom stenozom. U tabeli 5 objašnjena je Pfirrmann–ova skala, a primeri svih gradusa prikazani su na slici 25.

Tabela 5. Pfirrmann–ova skala degeneracije diskusa prema karakteristikama na snimku magnetne rezonance kičme na T2 sekvenci na sagitalnom preseku.

Gradus	Izgled/struktura	Odnos anulusa/nukleusa	Intenzitet signala	Visina diskusa
I	Homogen	Jasan	Hiperintenzan	Normalna
II	Nehomogen	Jasan	Hiperintezan	Normalna
II	Nehomogen	Relativno jasan/nejasan	Mešovit	Normalna
IV	Nehomogen-siv	Nejasan	Mešovit	Snižena
V	Homogeno crn	Nejasan	Hipointenzan	Kolaps



Slika 25. Pfiromann–ova skala degeneracije intervertebralnog diskusa. (A) gradus 1, (B) gradus 2, (C) gradus 3, (D) gradus 4, (E) gradus 5.

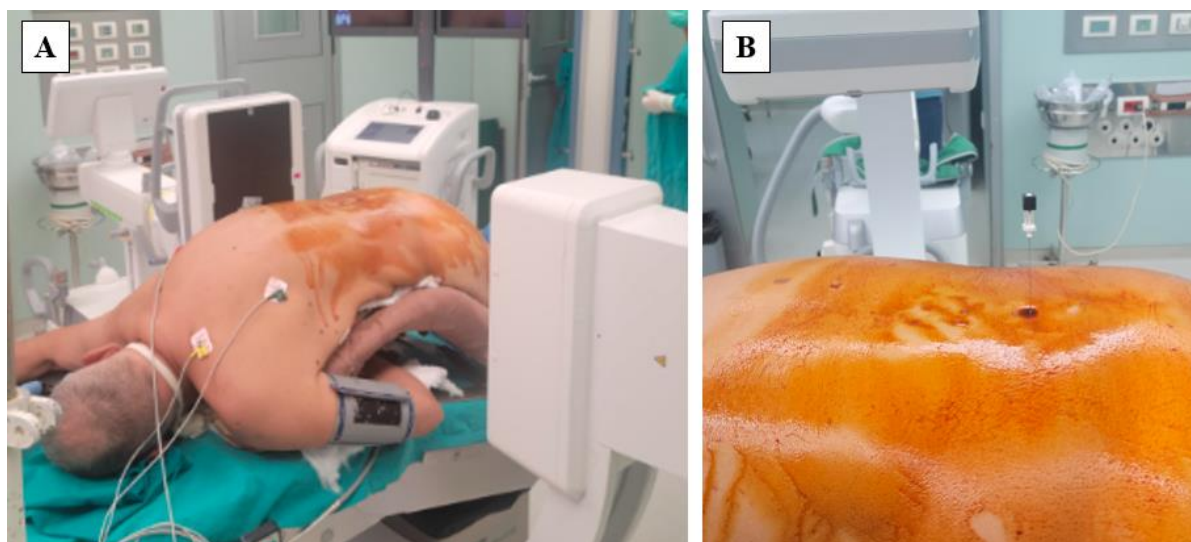
Kod svih pacijenata obe grupe (lumbalna diskus hernija lumbalna spinalna stenoza) određivano je i prisustvo vakum fenomena u inetrvertebralnom prostoru bilo kod lumbalnog nivoa na radiografskim, odnosno snimcima kompjuterizovane tomografije kičme. Vakum fenomen gradiran je kao dihotoma varijabla (ima/nema). Na slici 26 prikazano je kako izgleda vakum fenomen na snimcima kompjuterizovane tomografije kičme u lateralno-lateralnoj projekciji.



Slika 26. Slika prikazuje snimak kompjuterizivane tomografije lumbalne kičme u lateralno-lateralnoj projekciji. Strelica prikazuje prisustvo vakum fenomena u intervertebralnom prostoru.

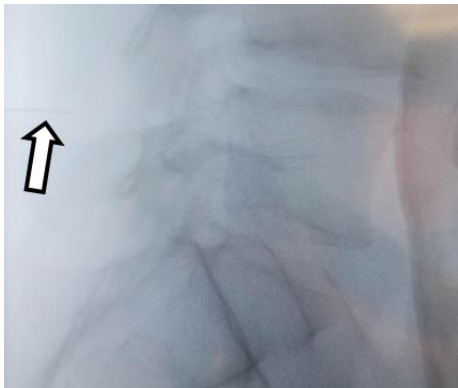
3.2. Operativni protokol

Svi pacijenti operisani su od strane jednog neurohirurga, odnosno autora doktorske disertacije. Pacijenti su prolazili preoperativnu pripremu koja je podrazumevala analizu krvne slike i biohemijski pregled krvi, pregled urina, rendgenski snimak srca i pluća, elektrokardiogram, pregled kardiologa i pregled anesteziologa. Ukoliko je pacijent bolovao od izvesnih komorbiditeta, u sklopu preoperativne pripreme pregledan je i od strane lekara odgovarajuće specijalnosti. Pacijenti su operisani u redovnom elektivnom operativnom programu. Nakon uvođenja u opštu endotrahealnu anesteziju, pacijenti su postavljeni u potrbušni položaj sa rasterećenjem grudnog koša i trbuha korišćenjem spinalnog mosta. Kod svih pacijenta pre pripreme, pranja i garniranja operativnog polja učinjena je verifikacija operativnog nivoa pomoću radiografije u antero-posteriornoj i lateralno-lateralnoj poziciji pomoću rendgenskog C-luka postavljanjem spinalne igle u projekciji odgovarajućeg prostora određenog palpacijom trnastih nastavaka kičme (slika 27).



Slika 27. Slika A prikazuje potrbušni položaj pacijenta na operativnom stolu sa rasterećenjem trbuha i grudnog koša korišćenjem spinalnog mosta. Pacijentu je plasirana igla u projekciji odgovarajućeg prostora određenog palpacijom trnastih nastavaka kičme, a potom je izvršena verifikacija operativnog nivoa pomoću rentgenskog C-luka u dve projekcije. Slika B prikazuje postavljenju spinalnu iglu za određivanje operativnog nivoa.

Na slici 28 prikazan je radiografski snimak kičme u lateralno-lateralnoj (LL) projekciji sa postavljenom spinalnom iglom u odgovarajućem nivou, odnosno način verifikacije operativnog nivoa neposredno pre početka operacije.



Slika 28. Slika prikazuje rendgenski snimak kičme u lateralno-lateralnoj projekciji sa položajem spinalne igle u projekciji nivoa L4/L5 (strelica).

Svi pacijenti su operisani pod kontrolom operativnog mikroskopa. Kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom najčešće je rađena flavektomija i ulazak u kičmeni kanal uklanjanjem ligamentum flavuma koji je potom uzorkovan za histopatološku analizu. U izvesnom broju slučajeva flavektomija nije bila dovoljna da bi se uklonio diskus, zbog čega je pristup kičmenom kanalu podrazumevao i uklanjanje delova hemilamina dva susedna pršljena odgovarajućeg nivoa, odnosno pristup kičmenom kanalu podrazumevao je interhemilaminektomiju. Kada god je bilo moguće ligamentum flavum je uklonjen “en block”, odnosno u jednom komadu u celosti, ali u većini slučajeva to nije bilo moguće, već je ligamentum flavum uklanjan deo po deo (engl. *piecemeal*). Na slici 29 prikazan je položaj pacijenta na operativnom stolu, položaj hirurga i asistenta, instrumentarke, kao i upotreba operativnog mikroskopa.



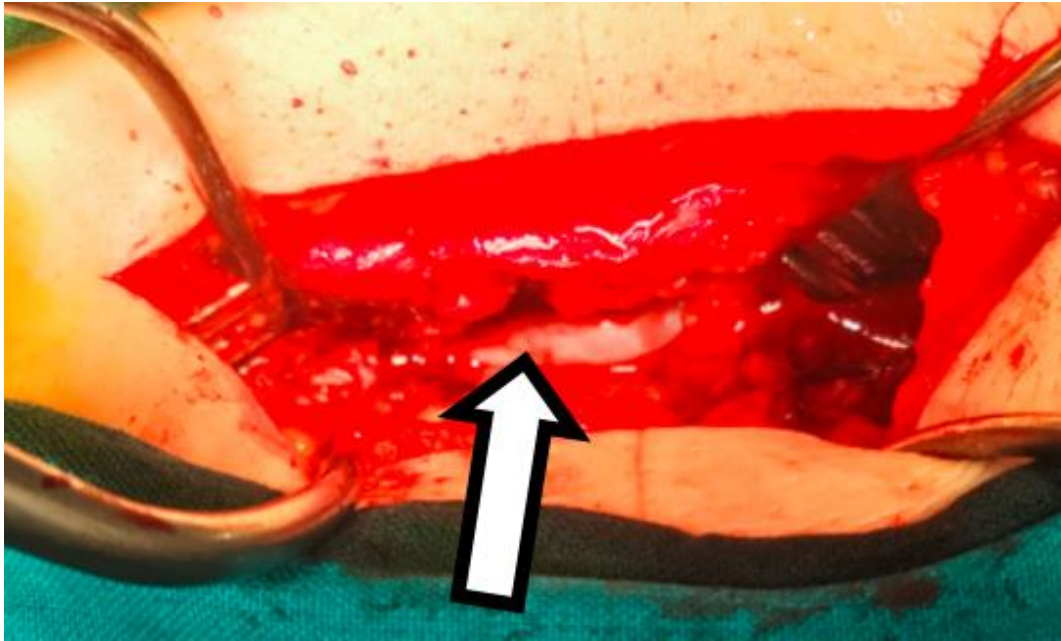
Slika 29. Položaj pacijenta, hirurga, asistenta i instrumentarke tokom operacije lumbalne diskus hernije uz korišćenje operativnog mikroskopa.

Nakon uklanjanja ligamentum flavuma vršena je mikrodissektomija, odnosno uklanjanje herniranog dela intervertebralnog diskusa. Operativna rana je potom zatvarana po anatomskim slojevima. Na slici 30 prikazan je uklonjeni hernirani deo intervertebralnog diskusa uklonjen u jednom većem komadu.



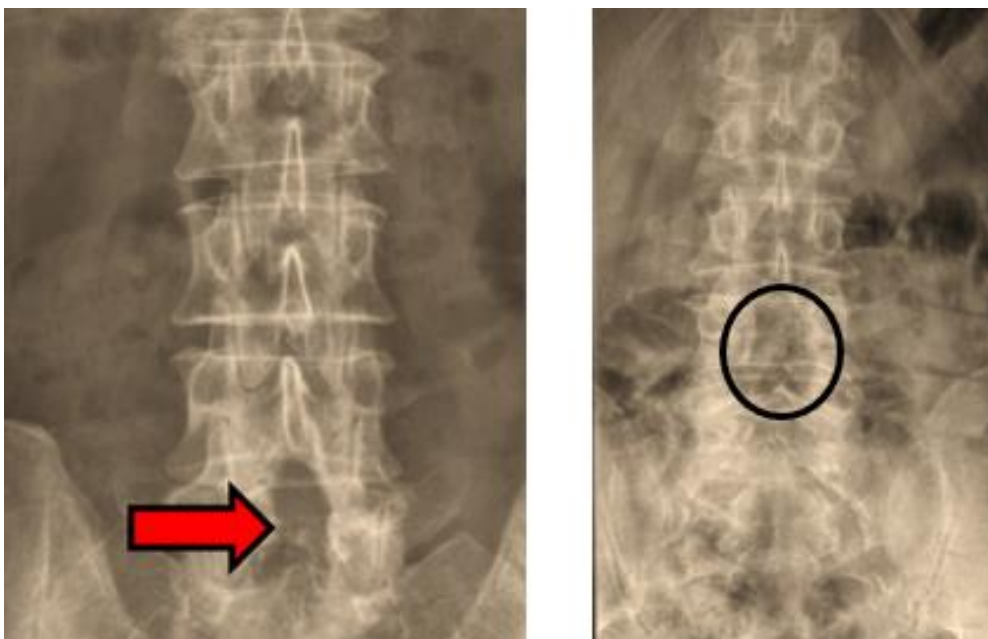
Slika 30. Uklonjeni deo herniranog intervertebralnog diskusa.

Kod pacijenta sa lumbalnom spinalnom stenozom neposredna preoperativna priprema i određivanje operativnog nivoa bilo je identično kao kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. Operativni zahvat je podrazumevao dekompresiju kičmenog kanala uklanjanjem odgovarajućih lamina kičmenih pršljenova u skladu sa preoperativnim planom, odnosno najčešće je rađena laminektomija sa flavektomijom jednog, dva ili tri nivoa, zavisno od preoperativne dijagnoze postavljene na osnovu kliničke slike i nalaza magnetne rezonance lumbosakralnog dela kičme, mada je definitivna odluka operativnog pristupa bila prilagođena svakom pacijentu i pored laminektomije sa poštedom fasetnih zglobova (engl. *facet-sparing laminectomy*), rađene su i druge procedure u vidu hemilaminektomija sa dekompresijom suprotne strane metodom “*over the top*” (McCormic), kao i bilateralne interhemilaminektomije sa očuvanjem trnastih nastavaka, uvek sa ciljem maksimalne dekompresije nervnih struktura kičmenog kanala uz očuvanje stabilnosti odgovarajućeg kičmenog segmenta. Uvek je korišćen operativni mikroskop. Flavum je kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom uzorkovan deo po deo (engl. *piecemeal*). Nakon završene dekompresije (slika 31), uvek je načinjena intraoperativna radiološka verifikacija dekompresije i tačne pozicije pomoću radiografskog C-luka.



Slika 31. Intraoperativni nalaz kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom nakon gotovo potpune dekompresije uklanjanjem odgovarajućih lamina i ligamentum flavuma. Strelica prikazuje dekomprimovanu duralnu vreću.

Kod svih pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom je pri prvom kontrolnom pregledu vršena radiografska procena stepena dekompresije pomoću rendgenskog snimka kičmenog stuba u dva pravca (slika 32).



Slika 32. Rendgenski snimak kičme pacijenta kojima je urađena dekompresija kičmenog kanala zbog stenozе u nivou L5/S1 (strelica), odnosno L4/L5 (krug).

3.3. Histološka analiza

Histološka analiza ligamentum flavuma podrazumevala je standardnu obradu, odnosno fiksaciju uzorkovanog tkiva i potom sledeća bojenja: Hematoksilin-Eozin (H&E), Orcein i Weigert. Uzorci ligamentum flavuma obrađeni su i za ultrastrukturnu analizu elektronskim mikroskopom.

Uzorci ligamentum flavuma su fiksirani u 10% puferovanom formalinu tokom 24 sata. Nakon fiksacije, dehidrirani su u seriji etanola sve veće koncentracije (30-100%), osvetljeni ksilenom i oblikovani u parafinu. (Histovak, Histovak Product AB, Švedska). Reprezentativni preseki tkiva debljine 3–4 mm napravljeni su od parafinskih blokova na rotacionom mikrotomu (Leica RM2125RT).

Posle deparafinizacije u ksilenu i rehidracije preseka u nizu opadajućih koncentracija etanola, preseki su nakratko obojeni hematoksilinom (ICN Biomedicals Inc., OH, SAD), isprani u vodi, a zatim obojeni eozinom (Merck, Nemačka). Nakon ispiranja u vodi i dehidracije u nizu rastućih koncentracija etanola, kao i osvetljenja u ksilenu, pokrovni stakalci su montirani DPKS medijumom za montažu (Sigma-Aldrich, Španija).

Nakon deparafinizacije i rehidracije, preseki su oksidovani 0,15% rastvorom $\text{KMnO}_4=5$ tokom 5 min. Posle pranja vodom iz slavine, obezbojeni su 2% rastvorom oksalne kiseline u trajanju od 10 minuta. Posle dekolorizacije, preseki su obojeni rastvorom Orcein PH1 tokom 4 sata na sobnoj temperaturi. Nakon bojenja, intenzitet bojenja je ujednačen inkubacijom preseka u rastvoru 1% HCl u 70% alkohola tokom 30 min. Nakon ovog koraka i dehidracije u nizu rastućih koncentracija etanola, kao i osvetljenja u ksilenu, sekcije su montirane DPKS medijumom prema gore navedenoj standardnoj proceduri.

Nakon fiksacije, uzorci ligamentum flavuma su nekoliko puta isprani sa 0,1% fosfatnim puferom da bi se uklonio rastvor za fiksiranje i inkubirani su u 1% osmijum tetroksidu tokom 2 sata. Zatim su komadi tkiva dehidrirani u etanolu (50%, 70%, 95%, 100%) i tretirani 30 minuta sa mešavinom propilena i epona u omeru 2:1. Komadi su ugrađeni u Durcupan. Nakon toga, svi rezovi su obrađeni disekcionim mikroskopom i isečeni ultramikrotomom. Uzeti su ultratanki preseki debljine 60 nm i kontrastirani sa 2,5% uranil acetata, olovnog nitrata i natrijum citrata. Hitachi 500 elektronski mikroskop je korišćen uglavnom za detekciju nervnih vlakana.

Koristili smo nekoliko vrsta postupaka bojenja elastičnih/kolagenskih vlakana da bismo preciznije odredili stepen fibroze, odnosno, količinu elastičnih i kolagenih vlakana, kao i arhitektoniku tkiva.

Nakon deparafinizacije i rehidracije, preseći su bojeni komercijalnim setom Weigert brza metoda (Bio-Optica, Milano, Italija).

Svi histopatološki uzorci su proučavani od strane 2 iskusna patologa, a ispitivane su sledeće karakteristike: (1) odnos kolagenih i elastičnih vlakana, odnosno gradus fibroze koji je procenjivan semi-kvantitativno u odnosu na celo ispitivano tkivo i gradiran od 0 do 3, gde gradus 0 podrazumeva normalan nalaz (20% kolagenih i 80% elastičnih vlakana), gradus 1 podrazumeva blagu fibrozu (20-40% kolagenih i 80-60% elastičnih vlakana), gradus 2 podrazumeva umerenu fibrozu (40-70% kolagenih i 60-30% elastičnih vlakana), dok gradus 3 podrazumeva izraženu fibrozu (preko 70% kolagenih i manje od 30% elastičnih vlakana) (u rezultatima obeleženo sa: *gradus fibroze*); (2) arhitektonika i građa ligamena koja je procenjivana semi-kvantitativno u odnosu na celo ispitivano tkivo i koja je gradirana od 0 do 2, gde gradus 0 podrazumeva normalnu arhitektoniku (paralelna orijentacija preko 90% elastičnih vlakana), gradus 1 podrazumeva umereno narušenu arhitektoniku (paralelna orijentacija 50 do 90% elastičnih vlakana), dok gradus 2 podrazumeva tešku narušenost tkivne arhitektonike (paralelna orijentacija manje od 50% elastičnih vlakana) (u rezultatima obeleženo sa: *gradus arhitektonike*); (3) Celularnost koja oslikava stepen hronične inflamacije procenjivana je semi-kvantitativno i gradirana prema broju ćelija po mm² od 0 do 2. Gradus 0 podrazumeva da nema ćelija po mm², gradus 1 podrazumeva umerenu infiltraciju ćelijama (makrofazima) sa 1 do 3 ćelije po mm², dok gradus 2 podrazumeva izraženu celularnu infiltraciju sa preko 3 ćelije (makrofaga) po mm² (u rezultatima obeleženo sa: *gradus celularnosti*); (4) Prisustvo kalcifikacija procenjivano je semi-kvantitativno u odnosu na celo ispitivano tkivo i gradirano tako da gradus 0 predstavlja odsustvo kalcifikacija ili prisustvo 1 fokusa kalcifikacije po mm², dok gradus 1 predstavlja prisustvo 2 ili više kalcifikacija po mm² (u rezultatima obeleženo sa: *kalcifikacije*); (5) Prisustvo nervnih vlakana procenjivano je kao dihotomna varijabla (ima/nema) (u rezultatima obeleženo sa: *nervna vlakna*); (6) Prisustvo krvnih sudova procenjivano je kao dihotomna varijabla (ima/nema) (u rezultatima obeleženo sa: *krvni sudovi*).

3.4. Statistička analiza

Statistička analiza rađena je primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike. Razlike između kategoričkih varijabli ispitivane su Hi-kvadrat testom, a razlike između numeričkih varijabli bez normalne distribucije ispitivane su Mann-Whitney U testom. Normalnost je ispitivana pomoću testa Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk. Značajnost razlike između numeričkih varijabli sa normalnom raspodelom ispitivana je Studentovim T-testom. Korelacije su ispitivane korišćenjem Spearmanove korelacije. Povezanost između skora na EQoL skali kvaliteta života preoperativno i šest meseci nakon operacije sa morfološkim, radiološkim i histološkim karakteristikama ispitivana je univarijantnom linearnom regresionom analizom sa EQoL skorom kao ishodnom varijablom. Sve statističke analize rađene su korišćenjem Statističkog paketa za društvene nauke SPSS 21.0 za Windows. Statistička značajnost podrazumevana je ukoliko je p vrednost manja od 0,05 ($P < 0,05$).

4. REZULTATI STUDIJE

U studiju je uključeno ukupno 60 pacijenata, 30 (50%) sa diskus hernijom (LDH grupa) i 30 (50%) sa lumbalnom spinalnom stenozom (LSS grupa). Gotovo dve trećine pacijenata u obe grupe bili su muškarci (63,3%). Prosečna starost u grupi LDH bila je 45,7±14,7 godina, a u grupi LSS 63,1±8,0 godina, p<0,001. Grupe su se značajno razlikovane i prema indeksu telesne mase (p=0,014). Takođe, postojala je statistički značana razlika u zastupljenosti komorbiditeta između dve ispitivane grupe (p<0,001). Karakteristike pacijenata uključenih u studiju prikazane su u tabeli 6.

Tabela 6. Demografske karakteristike pacijenta prikazane su u tabeli.

Karakteristike	LDH grupa N (%)	LSS grupa N (%)	p-vrednost
Pol			
Muški	19 (63,3)	19 (63,3)	
Ženski	11 (36,7)	11 (36,7)	1,000
Starosna dob X±SD (godine)	45,7±14,7	63,1±8,0	0,001
BMI* X±SD (kg/m²)	25,7±2,9	26,9±3,9	0,014
Obrazovanje			
Osnovna škola	6 (20,0)	5 (16,7)	
Srednja škola	11 (36,7)	17 (56,7)	
Viša škola	5 (16,7)	3 (10,0)	
Fakultet	8 (26,7)	5 (16,7)	0,463
Sedenje na poslu (sati)			
Bez sedenja	8 (26,7)	8 (26,7)	
< 2	3 (10,0)	9 (30,0)	
2-4	5 (16,7)	3 (10,0)	
4-6	5 (16,7)	3 (10,0)	
> 6	9 (30,0)	7 (23,3)	0,373
Težina posla**			
1	1 (3,3)	2 (6,7)	
2	12 (40,0)	6 (20,0)	
3	13 (43,3)	11 (36,7)	
4	4 (13,3)	10 (33,3)	
5	0 (0)	1 (3,3)	0,194
Pušenje cigareta			
Da	19 (63,3)	18 (60,0)	
Ne	11 (36,7)	12 (40,0)	0,791
Komorbiditeti			
Da	17 (56,7)	28 (93,3)	
Ne	13 (43,3)	2 (6,7)	0,001

* Indeks telesne mase (engl. *body mass index* – *BMI*) se definiše kao masa tela podeljena sa kvadratom telesne visine i izražava se u jedinicama kg/m²

** Pacijenti su samostalno ocenili težinu svog rada od 0 do 5 prema fizičkom naporu, gde je 0 najlakši posao, a 5 najteži posao po subjektivnom osećaju pacijenta

Pacijenti iz grupe LDH i grupe LSS značajno su se razlikovali po učestalosti glavnih tegoba i kliničkih nalaza, odnosno po prisustvu pozitivnog Lazarevićevog i Bragardovog znaka ($p < 0,001$), kao i nalazu refleksa ($p < 0,001$). Grupe su se značajno razlikovale i po trajanju simptoma ($p < 0,001$), kao i distanci hoda bez tegoba, odnosno prema takozvanoj slobodnoj distance, kao i u problemima sa mokrenjem ($p < 0,001$). Takođe, dve grupe su se značajno razlikovale u većini morfološko-radioloških parametrima. Ove karakteristike obe grupe su predstavljene u tabelama 7 i 8.

Tabela 7. Kliničke karakteristike ispitivanih pacijenata.

Karakteristika	LDH N (%)	LSS N (%)	p-vrednost
Glavna tegoba			
Išijas/radikalarni bol	25 (83,3)	5 (16,7)	
Motorna slabost miotoma	3 (10,0)	0 (0)	
Spinalne klaudikacije	2 (6,7)	22 (73,3)	
Bol u leđima	0 (0)	3 (10,0)	0,001
Trajanje simptoma X±SD (dani)	77,5±27,5	1061,8±576,1	0,001
Distanca hoda bez tegoba (slobodna distance) X±SD (u metrima)	2,5±6,1	15,4±9,9	0,001
Lazarevićev znak			
Pozitivan	30 (100,0)	15 (50,0)	
Negativan	0 (0)	15 (50,0)	0,001
Bragardov znak			
Pozitivan	26 (86,7)	8 (26,7)	
Negativan	4 (13,3)	22 (73,3)	0,001
Parestezije			
Da	29 (96,7)	29 (96,7)	
Ne	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000
Refleksi			
normalni, simetrični	12 (40,0)	2 (6,7)	
simetrično sniženi	1 (3,3)	13 (43,3)	
simetrično odsutni-ugašeni	3 (10,0)	9 (30,0)	
sniženi ili ugašeni na levoj strani	7 (23,3)	2 (6,7)	
sniženi ili ugašeni na desnoj strani	7 (23,3)	4 (13,3)	0,001
Problemi sa mokrenjem			
nema problema	22 (73,3)	9 (30,0)	
diskretne tegobe	5 (16,7)	8 (26,7)	
stress inkontinencija	1 (3,3)	9 (30,0)	
umerena inkontinencija	1 (3,3)	3 (10,0)	
teška inkontinencija	0 (0)	1 (3,3)	
retencija	1 (3,3)	0 (0)	0,008
EQoL skor X±SD*	12,2±1,6	11,3±1,7	0,293

Tabela 8. Radiološko-morfološke karakteristike ispitivanih pacijenata.

Karakteristike	LDH N (%)	LSS N (%)	p-vrednost
Prisustvo skolioze			
Da	6 (20,0)	11 (36,7)	
Ne	24 (80,0)	19 (63,3)	0,152
Prisustvo Šmorlovih hernija			
Da	10 (33,3)	17 (56,7)	
Ne	20 (66,7)	13 (43,3)	0,069
Prisustvo hemangioma pršljenskih tela			
Da	7 (23,3)	8 (26,7)	
Ne	23 (76,7)	22 (73,3)	0,766
Prisustvo spondilolisteze			
Da	1 (3,3)	4 (13,3)	
Ne	29 (96,7)	26 (86,7)	0,161
Ugao skolioze X±SD	13,1±3,5	19,1±4,8	0,027
Ugao lumbalne lordoze X±SD	36,5±6,7	32,1±13,2	0,264
Ligamentozna interfasetna distanca X±SD (mm)	19,5±5,1	5,7±1,5	0,001
Debljina flavuma sa leve strane X±SD (mm)	3,8±1,7	6,1±2,3	0,001
Debljina flavuma sa desne strane X±SD (mm)	3,4±1,5	5,2±1,6	0,001
Lateralno-lateralni dijametar duralne vreće X±SD (mm)	9,9±2,7	8,9±4,2	0,001
Anteriorno-posteriorni dijametar duralne vreće X±SD (mm)	9,3±3,1	4,6±1,3	0,001
Prosečan ugao fasetnog zgloba X±SD	57,4±10,9	36,5±11,4	0,001
Površina duralne vreće X±SD (cm²)	0,9±0,4	0,5±0,2	0,001

Povezanost različitih kliničkih, morfološko-radioloških i histoloških faktora na vrednost preoperativnog EQoL skora i EQoL skora nakon 6 meseci od operacije ispitivana je kod svih pacijenata obe grupe (LDH i LSS).

Kod pacijenata sa LDH kvalitet života određen EQoL skorom preoperativno bio je značajno povezan sa bolom koji pacijenti osećaju u nozi, određen vizualno-analognom skalom ($\beta=0,972$, $p<0,01$), odnosno što je bol bio izraženiji, postojao je veći uticaj na kvalitet života. Takođe, ukupno bolno stanje koje su pacijenti gradirali prema vizuelno-analognoj skali takođe je bio značajno povezan sa preoperativnim EqoL skorom ($\beta=0,972$, $p<0,01$). Ostali modaliteti kvaliteta života nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa vrednošću preoperativnog EqoL skora kod pacijenata sa LDH. Vrednost bola u leđima određenog prema analogno-vizuelnoj skali bila je skoro statistički značajno povezana sa vrednošću preoperativnog EqoL skora, iako vrednost $<0,05$ nije dostignuta ($\beta=0,242$, $p<0,051$). U tabeli 9 prikazana je

povezanost preoperativnog EQoL skora i različitih kliničkih karakteristika kod pacijenata sa LDH.

Tabela 9. Povezanost različitih kliničkih karakteristika i preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LDH.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
VAS u nozi*	0,972	<0,01
VAS u leđima*	0,242	0,051
VAS ukupnog bola*	0,972	<0,01
Bragard	0,135	0,888
Slobodna distanca	-0,068	0,109
Gruba motorna snaga	0,058	0,877
Problemi sa mokrenjem	0,324	0,272
Parestezije	-1,690	0,346
* VAS ocenjivan je bol koji pacijent oseća		

Povezanost različitih morfološko-radioloških parametara i preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LDH prikazana je u tabeli 10. Statistički značajna povezanost preoperativne vrednosti EQoL skora pokazana je za karakteristike: površina dure ($\beta=-2,180$, $p=0,029$), ligamentozna intrfasetna distanca ($\beta=-0,121$, $p=0,017$) i za stepen stenoze dure prema Šizasovoj klasifikaciji ($\beta=0,814$, $p=0,036$).

Tabela 10. Povezanost različitih morfološko-radioloških parametara i preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LDH.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Nivo LDH	-0,565	0,276
Strana DH	0,467	0,470
Migracija diskusa	-0,500	0,466
Smer migracije diskusa	1,500	0,118
Stepen migracije	-0,402	0,237
Foraminalna komponenta	1,054	0,097
Skolioza	1,000	0,211
Ugao skolioze	-0,270	0,234
AP dijametar dure	-0,180	0,226
LL dijametar dure	-0,213	0,109
Deformacija dure	0,367	0,258
Površina dure	-2,180	0,029
Ligamentozna interfasetna distanca	-0,121	0,017
Morfološki gradus stenoze dure po Šizasu	0,814	0,036
Flavum levo	0,381	0,177
Flavum desno	0,133	0,607
Osteofitoza levo	0,130	0,803
Osteofitoza desno	0,442	0,643
Ugao levog fasetnog zgloba	0,010	0,710
Ugao desnog fasetnog zgloba	-0,021	0,540
Morfologija fasetnog zgloba levo	0,178	0,744
Morfologija fasetnog zgloba desno	0,817	0,278
Prosečan ugao fasetnog zgloba	0,023	0,509
Vakum fenomen	-0,393	0,763
Prisustvo Šmorlovih hernija	1,400	0,034
Prisustvo hemangioma	0,267	0,728
Prisustvo spondilolisteze	-1,414	0,432

Povezanost svih ispitivanih histoloških nalaza i preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LDH nije pokazala značajnu statističku povezanost, a rezultati ovog ispitivanja su prikazani u tabeli 11.

Tabela 11. Povezanost histoloških nalaza i preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LDH.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Gradus fibroze	0,008	0,987
Kalcifikacije	0,429	0,544
Gradus arhitektonike	-0,331	0,576
Nervna vlakna	0,442	0,643
Celularnost	1,118	0,079
Krvni sudovi	-0,042	0,959

Kvalitet života pre operacije određen EQoL skorom kod pacijenata sa LSS bio je statistički značano povezan sa nivoom ukupnog bolnog stanja koji su pacijenti određivali

prema vizuelno-analognoj skali ($\beta=1,284$, $p=0,002$), kao i sa nivoom bola u nozi ($\beta=0,972$, $p<0,01$) Takođe, pokazana je statistički značajna povezanost preoperativnog EQoL skora sa grubom motornom snagom ($\beta=1,267$, $p=0,038$) i problemima sa mokrenjem ($\beta=0,687$, $p=0,028$). Bol u leđima nije pokazao statistički značajnu povezanost sa vrednošću preoperativnog EQoL skora, iako je statistička značajnost za malo dostignuta ($\beta=0,242$, $p=0,051$). Ostali klinički parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa vrednošću preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LSS, a rezultati su prikazani u tabeli 12.

Tabela 12. Povezanost kliničkih parametara i preoperativnog EQoL skora kod LSS pacijenata.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
VAS u nozi*	0,972	0,000
VAS u leđima*	0,242	0,051
VAS ukupnog bola*	1,284	0,002
Lazarević	0,400	0,572
Bragard	0,773	0,331
Slobodna distanca	-0,028	0,103
Gruba motorna snaga	1,267	0,038
Problemi sa mokrenjem	0,687	0,028
Parestezije	0,966	0,624
* VAS ocenjivan je bol koji pacijent oseća		

Kod grupe pacijenata sa LSS, pokazana je statistički značajna povezanost preoperativne vrednosti EQoL skora i ligamentozne interfasetne distance ($\beta=-0,231$, $p=0,049$), dok ostali ispitivani morfološko-radiološki parametri nisu pokazali statističku značajnost. Rezultati ispitivanja povezanosti preoperativnog EQoL skora i morfološko-radioloških parametara prikazana je u tabeli 13.

Tabela 13. Povezanost morfološko-radioloških parametara i preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LSS.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Broj nivoa stenoze	0,670	0,127
Dominantan nivo stenoze	-0,134	0,787
Pfirmmann dominantnog nivoa	0,347	0,463
Skolioza	0,536	0,465
Ugao skolioze	0,107	0,382
AP dijametar dure	-0,212	0,459
LL dijametar dure	-0,012	0,903
Deformacija dure	-0,221	0,537
Površina dure	0,683	0,707
Ligamentozna interfasetna distanca	-0,231	0,049
Morfološki gradus stenoze dure po Šizas	0,663	0,204
Flavum levo	0,241	0,192
Flavum desno	0,375	0,145
Osteofitoza levo	0,361	0,372
Osteofitoza desno	0,664	0,172
Ugao levog fasetnog zgloba	-0,026	0,203
Ugao desnog fasetnog zgloba	-0,001	0,978
Morfologija fasetnog zgloba levo	0,080	0,788
Morfologija fasetnog zgloba desno	0,253	0,392
Prosečan ugao fasetnog zgloba	-0,017	0,471
Vakum fenomen	0,375	0,145
Prisustvo Šmorlovih hernija	-0,253	0,723
Prisustvo hemangioma	1,114	0,158
Prisustvo spondilolisteze	-0,212	0,839

Povezanost vrednosti preoperativnog EQoL skora i dobijenih histoloških nalaza ligamentum flavuma kod pacijenata sa LSS prikazana je u tabeli 14, a bila je statistički značajna za vrednosti kolagena ($\beta=1,722$, $p=0,003$), prisustvo nervnih vlakana ($\beta=1,828$, $p=0,008$), celularnost ($\beta=1,076$, $p=0,023$) i prisustvo krvnih sudova ($\beta=2,050$, $p=0,003$).

Tabela 14. Povezanost vrednosti preoperativnog EQoL skora i dobijenih histoloških nalaza ligamentum flavuma kod pacijenata sa LSS.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Gradus fibroze	1,722	0,003
Kalcifikacije	1,083	0,127
Gradus arhitektonike	1,360	0,145
Nervna vlakna	1,828	0,008
Celularnost	1,076	0,023
Krvni sudovi	2,050	0,003

Nakon perioda od 6 meseci nakon operativnog zahvata, pacijentima obe grupe (LDH i LSS), urađena je procena kvaliteta života ponovnim popunjavanjem EQoL skora.

U tabeli 15 prikazana je povezanost kliničkih parametara i EQoL skora 6 meseci nakon operacije kod pacijenata sa LDH. Statistički značajna povezanost pokazana je za karakteristike: VAS u nozi ($\beta=0,654$, $p=0,002$), VAS u leđima ($\beta=0,232$, $p=0,011$), VAS ukupnog bola ($\beta=0,654$, $p=0,002$) i problemi sa mokrenjem ($\beta=1,310$, $p=0,335$).

Tabela 15. Povezanost kliničkih parametara i EQoL skora 6 meseci nakon operacije kod pacijenata sa LDH.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
VAS u nozi*	0,654	0,002
VAS u leđima*	0,232	0,011
VAS ukupnog bola*	0,654	0,002
Bragard	0,019	0,979
Slobodna distanca	-0,044	0,176
Gruba motorna snaga	0,466	0,093
Problemi sa mokrenjem	0,507	0,018
Parestezije	1,310	0,335

* VAS ocenjivan je bol koji pacijent oseća

Kod pacijenata sa LDH, pokazana je statistički značajna povezanost nivoa diskus hernije i EQoL skora 6 meseci nakon operacije ($\beta=-0,957$, $p=0,011$). Takođe, statistiki značaju povezanost sa šestomesečnim EQoL skorom pokazali su deformacija duralne kese ($\beta=0,663$, $p=0,040$), kao i ligamentozna interfasetna distanca ($\beta=-0,085$, $p=0,029$), stepen stenozne dure prema Šizasovoj klasifikaciji ($\beta=0,954$, $p=0,001$), Pfirrmann gradus degeneracije intervertebralnog diskusa ($\beta=0,783$, $p=0,004$) i prisustvo Šmorlovih hernija u pršljenkim telima lumbalnog segmenta kičme ($\beta=1,100$, $p=0,028$). Ostali morfološko-radiološki parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa vrednošću šestomesečnog EQoL skora kod pacijenata sa LDH, a rezultati ispitivanja u prikazani u tabeli 16.

Tabela 16. Povezanost različitih morfološko-radioloških parametara i EQoL skora 6 meseci nakon operacije kod pacijenata sa LDH.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Nivo LDH	-0,957	0,011
Strana DH	-0,800	0,095
Tip DH	0,157	0,687
Migracija diskusa	-0,200	0,701
Smer migracije diskusa	0,250	0,752
Stepen migracije	0,216	0,388
Foraminalna komponenta	-0,098	0,842
Skolioza	0,708	0,243
Ugao skolioze	-0,233	0,268
AP dijametar dure	-0,159	0,156
LL dijametar dure	-0,043	0,674
Deformacija dure	0,663	0,040
Površina dure	-0,890	0,282
Ligamentozna interfasetna distanca	-0,085	0,029
Morfološki gradus stenozne dure po Šizasu	0,954	0,001
Flavum levo	0,205	0,341
Flavum desno	0,095	0,628
Osteofitoza levo	0,696	0,071
Osteofitoza desno	0,269	0,709
Ugao levog fasetnog zgloba	-0,015	0,447
Ugao desnog fasetnog zgloba	0,011	0,684
Morfologija fasetnog zgloba levo	0,393	0,336
Morfologija fasetnog zgloba desno	0,012	0,983
Prosečan ugao fasetnog zgloba	0,019	0,468
Pfirmann gradus	0,783	0,004
Vakum fenomen	-0,286	0,772
Prisustvo Šmorlovih hernija	1,100	0,028
Prisustvo hemangioma	-0,348	0,548
Prisustvo spondilolisteze	-0,276	0,849

U tabeli 17 prikazana je povezanost šestomesečog EQoL skora i različitih ispitivanih histoloških karakteristika ligamentum flavuma kod pacijenata sa LDH i statistički značajna povezanost dobijena je samo za prisustvo kalcifikacija ($\beta=1,048$, $p=0,043$).

Tabela 17. Povezanost šestomesečog EQoL skora i različitih ispitivanih histoloških karakteristika ligamentum flavuma kod pacijenata sa LDH.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Gradus fibroze	0,220	0,558
Kalcifikacije	1,048	0,043
Gradus arhitektonike	0,439	0,325
Nervna vlakna	-0,308	0,670
Celularnost	-0,335	0,498
Krvni sudovi	-0,333	0,587

U tabeli 18 prikazani su rezultati ispitivanja povezanosti između kliničkih karakteristika i vrednosti šestomesečnog EQoL skora kod pacijenata sa LSS. Statistički značajna povezanost pokazana je za karakteristike: gruba motorna snaga ($\beta=0,922$, $p=0,018$) i problemi sa mokrenjem ($\beta=0,548$, $p=0,005$).

Tabela 18. Povezanost između kliničkih karakteristika i vrednosti šestomesečnog EQoL skora kod pacijenata sa LSS.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
VAS u nozi*	0,222	0,587
VAS u leđima*	0,067	0,341
VAS ukupnog bola*	0,339	0,243
Lazarević	-0,067	0,168
Bragard	0,761	0,134
Slobodna distanca	-0,019	0,087
Gruba motorna snaga	0,922	0,018
Problemi sa mokrenjem	0,548	0,005
Parestezije	0,586	0,646
VAS ocenjivan je bol koji pacijent oseća		

Pokazana je statistički značajna povezanost između vrednosti ugla skolioze lumbalne kičme i šestomesečnog EQoL skora ($\beta=0,174$, $p=0,011$), kao i između šestomesečnog EQoL skora i ligamentzne interfasetne distance ($\beta=-0,185$, $p=0,013$). Ostali morfološko-radiološki parametri nisu pokazali statistički značajnu povezanost sa vrednošću EQoL skora dobijenog nakon 6 meseci od operacije, a najbliže statistički značajnoj povezanosti bili su još i broj nivoa stenoze ($\beta=0,500$, $p=0,076$), kao i stepen stenoze dure prema Šizasovoj klasifikaciji ($\beta=-0,599$, $p=0,071$). Rezultati povezanosti šestomesečnog EQoL skora i različitih morfološko-radioloških karakteristika kod pacijenata sa LSS prikazani su u tabeli 19.

Tabela 19. Povezanost različitih morfološko-radioloških parametara i EQoL skora 6 meseci nakon operacije kod pacijenata sa LSS.

Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Broj nivoa stenoze	0,500	0,076
Dominantan nivo stenoze	-0,254	0,423
Pfirmann dominantnog nivoa	0,281	0,356
Skolioza	0,541	0,250
Ugao skolioze	0,174	0,011
AP dijametar dure	-0,293	0,106
LL dijametar dure	0,080	0,207
Deformacija dure	0,040	0,021
Površina dure	0,051	0,966

Ligamentozna interfasetna distanca	-0,185	0,013
Morfološki gradus stenozne dure po Šizasu	0,599	0,071
Flavum levo	0,110	0,360
Flavum desno	0,256	0,122
Osteofitoza levo	0,410	0,112
Osteofitoza desno	0,435	0,165
Ugao levog fasetnog zgloba	-0,013	0,323
Ugao desnog fasetnog zgloba	0,009	0,522
Morfologija fasetnog zgloba levo	0,144	0,453
Morfologija fasetnog zgloba desno	0,157	0,411
Prosečan ugao fasetnog zgloba	-0,003	0,826
Vakum fenomen	0,142	0,726
Prisustvo Šmorlovih hernija	0,186	0,688
Prisustvo hemangioma	-0,602	0,239
Prisustvo spondilolisteze	0,788	0,236

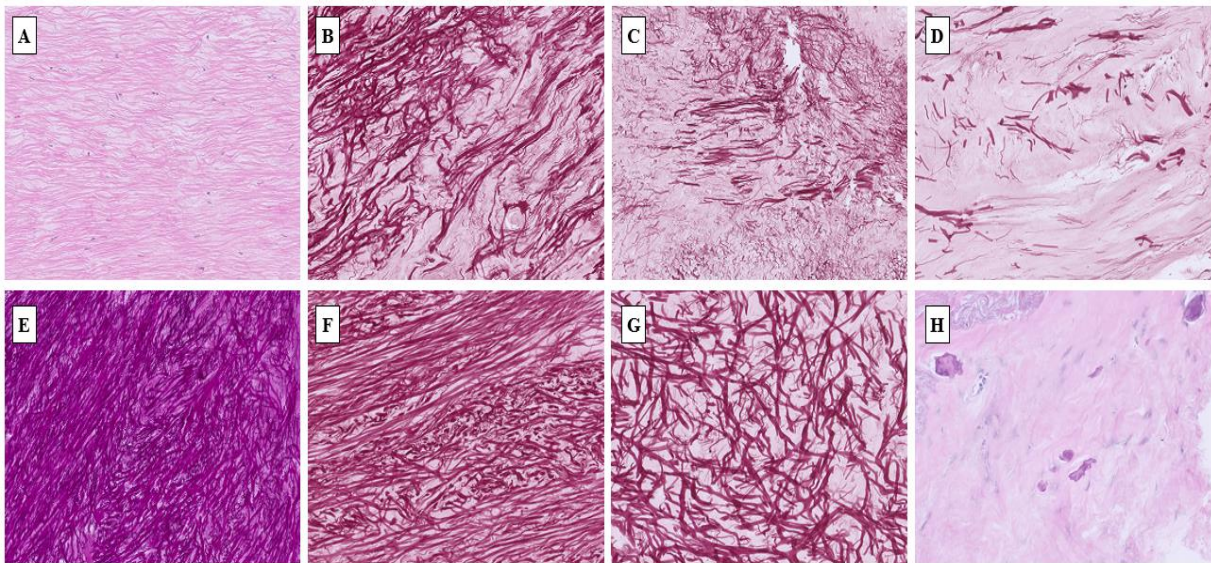
Pokazana je statistički značajna povezanost šestomesečnog EQoL skora i gotovo svih ispitivanih histoloških karakteristika ligamentum flavuma kod pacijenata sa LSS, osim celularnosti ($\beta=0,584$, $p=0,060$), mada je i u slučaju celularnosti statistička značajnost za malo dostignuta. Odnos povezanosti šestomesečnog EQoL skora i ispitivanih histoloških nalaza ligamentum flavuma kod pacijenata sa LSS prikazana je u tabeli 20.

Tabela 20. Povezanost šestomesečnog EQoL skora i histoloških nalaza LF kod LSS pacijenata.

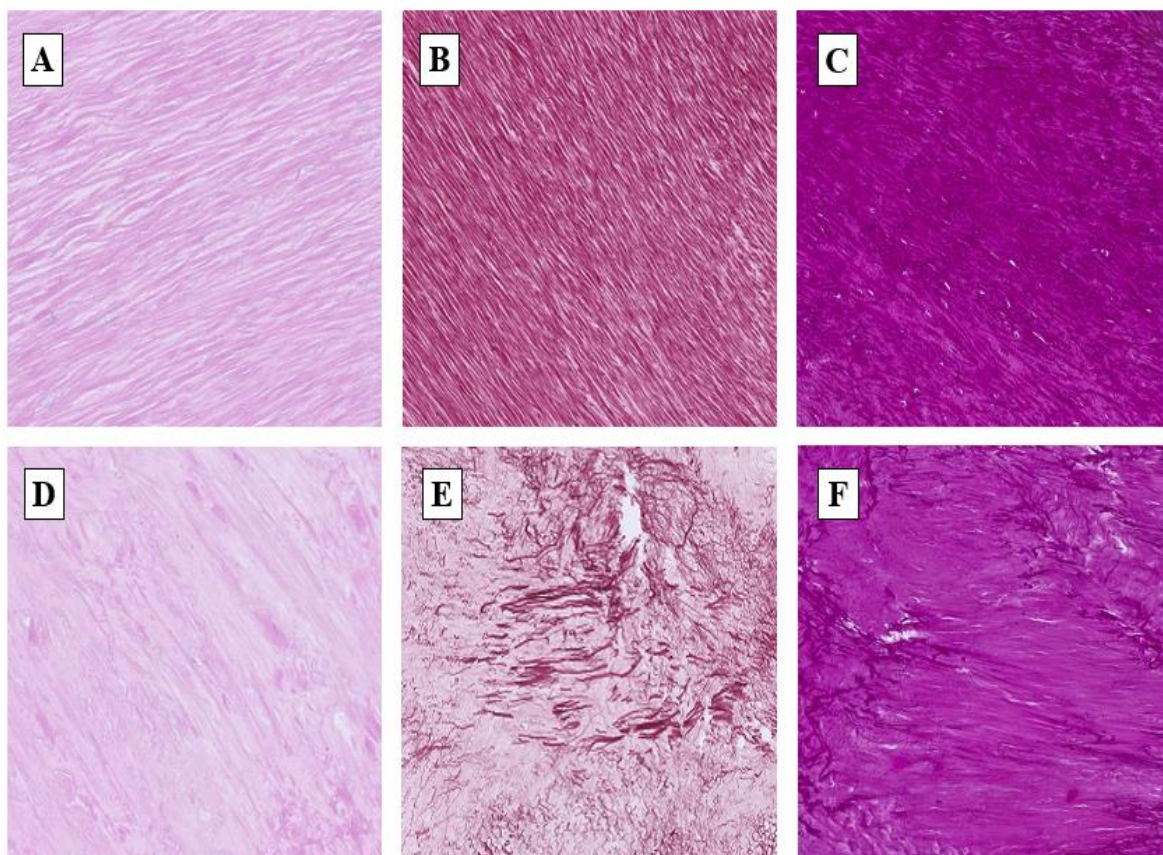
Karakteristika	β koeficijent	p-vrednost
Gradus fibroze	0,786	0,047
Kalcifikacije	1,278	0,003
Gradus arhitektonike	1,400	0,017
Nervna vlakna	1,258	0,004
Celularnost	0,584	0,060
Krvni sudovi	1,250	0,006

Histopatološka analiza LF je pokazala da su se grupe značajno razlikovale po količini kolagenih i elastičnih vlakana, kao i po histološkom izgledu, odnosno arhitektonici elastičnih vlakana (slika 33). Preciznost analize postignuta je različitim vrstama bojenja LF (H&E, Orcein i Weigert) (slika 34). Elektronskomikroskopski nalaz je ukazalo na razliku u prisustvu nervnih vlakana između dve ispitivane grupe. Razlika u prisustvu makrofaga bila je skoro statistički

značajna, iako vrednost $p < 0,05$ nije dostignuta. Rezultati histopatološke analize prikazani su u tabeli 21.



Slika 33. Histološki izgled ligamentum flavuma (LF). (A) Normalan LF sa 20% kolagenih vlakana i 80% elastičnih vlakana (gradus 0) i normalna arhitektonika sa paralelnom orijentacijom više od 90% elastičnih vlakana (gradus 0) (H&E, x50). (B) Blaga fibroza LF sa 20-40% kolagenih vlakana i 80-60% elastičnih vlakana (gradus 1) (Orcein, x50). (C) Umerena fibroza LF sa 40-70% kolagenih vlakana i 60-30% elastičnih vlakana (stepen 2) (Orcein, x50). (D) Teška fibroza LF sa preko 70% kolagenih vlakana i manje od 30% elastičnih vlakana (gradus 3) (Orcein, x50). (E) Umereni poremećaj arhitektonike tkiva sa normalnom (paralelnom) orijentacijom od 50 do 90% elastičnih vlakana (gradus 1) (Weigert, x50). (F) Umereni poremećaj arhitektonike tkiva sa normalnom (paralelnom) orijentacijom od 50 do 90% elastičnih vlakana (gradus 1) (Orcein, x100). (G) Teški poremećaj arhitektonike tkiva sa normalnom (paralelnom) orijentacijom manje od 50% elastičnih vlakana (gradus 2) (Orcein, x100). (H) Nekoliko fokusa taloženja kalcijuma ukazuje na kalcifikacije gradus 1 (H&E, x100).



Slika 34. Slika prikazuje korišćenje različitih bojenja u cilju preciznijeg opisa arhitektonike i morfologije LF, pre svega u odnosu na prisustvo elastičnih i kolegenih vlakana. (A-C) Gradus fibroze 0, gradus arhitektonike 0 (A-H&E, B-Orcein, C-Weigert). (D) Gradus fibroze 3, gradus arhitektonike 0 (H&E). (E) Gradus fibroze 3, gradus arhitektonike 2 (Orcein). (F) Gradus fibroze 3, gradus arhitektonike 1 (Weigert).

Tabela 21. Rezultati histopatološke analize ligamentum flavuma kod pacijenata sa LDH i pacijenata sa LSS.

Karakteristike	LDH N (%)	LSS N (%)	p-vrednost
Gradus fibroze			
0	8 (26,7)	0 (0)	
1	17 (56,7)	1 (3,3)	
2	5 (16,7)	11 (36,7)	
3	0 (0)	18 (60,0)	0,001
Kalcifikacije			
Gradus 0 (0-1/mm ²)	9 (30,0)	12 (40,0)	
Gradus 1 (2 ili više/mm ²)	21 (70,0)	18 (60,0)	0,417
Gradus arhitektonike			
0	12 (40,0)	0 (0)	
1	17 (56,7)	5 (16,7)	
2	1 (3,3)	25 (83,3)	0,001
Nervna vlakna			
Prisutna	4 (13,3)	11 (36,7)	
Odsutna	26 (86,7)	19 (63,3)	0,037
Gradus celularnosti			
0 (0 ćelija/mm ²)	17 (56,7)	12 (40,0)	
1 (1-3 ćelija/mm ²)	13 (43,3)	13 (43,3)	
2 (>3 ćelija/mm ²)	0 (0)	5 (16,7)	0,053
Krvni sudovi			
Prisutni	6 (20,0)	10 (33,3)	
Odsutni	24 (80,0)	20 (66,7)	0,243

5. DISKUSIJA

Suženje kičmenog kanala može biti uzrokovano degenerativnim promenama kao što su izražena hipertrofija fasetnih zglobova, formiranje osteofita, hipertrofija ili zadebljanje LF i hernija intervertebralnog diskusa. Međutim, dobro je poznato da degenerativna LSS predstavlja stanje stenoze kičmenog kanala obično zbog promena u LF, hipertrofije fasetnih zglobova ili zbog izvijanja i nabiranja (engl. *infolding*) LF usled gubitka visine intervertebralnog diskusa. Dakle LSS i LDH predstavljaju dva različita entiteta iako se dugo LDH smatrala podtipom LSS [149]. Kako LF pokriva veći deo zadnjeg i lateralnog dela kičmenog kanala, njegove morfološke i histološke promene zaslužuju posebnu pažnju u razvoju LSS. Mnoge studije su ispitivale histološke promene LF kod pacijenata sa LSS, a u većini slučajeva kontrolnu grupu su činili bolesnici sa LDH kod kojih se pretpostavlja da promene u LF nisu toliko izražene [122, 126]. Kako se sa starenjem povećavaju i degenerativne promene u LF, odnosno broj elastičnih vlakana se smanjuje sa godinama i ova vlakna se zamenjuju fibroznim kolagenim tkivom, upoređivanje histološkog izgleda LF kod pacijenata sa LDH i LSS može biti metodološki propust [119, 124, 125, 150]. Prvi deo naše studije bio je da se pokažu kliničke i radiološke/morfološke razlike između pacijenata sa LDH i pacijenata sa LSS, kako bi se napravila jasna razlika između ova dva stanja, čime bi se omogućilo dalje poređenje različitih parametara između ove dve grupe. Nije bilo značajnih demografskih razlika između dve ispitivane grupe, odnosno, grupe se nisu razlikovale po polu, stepenu obrazovanja, teškoćama u poslu, vremenu sedenja na poslu niti po pušenju cigareta. Podatak da se obe grupe pacijenata nisu razlikovane po pušenju cigareta je važan preduslov za našu studiju, jer je pušenje cigareta jasno dokazan faktor rizika za nastanak LSS, odnosno pušenje cigareta i konzumacija nikotina značajno ubrzavaju degenerativne promene kičme. Takođe pušenje cigareta je povezano sa ubrzanom degeneracijom intervertebralnog diskusa [151]. Odsustvo navedenih demografskih razlika govori u prilog prvog cilja naše studije, jer ovakav nalaz ukazuje na to da su svi ispitivani pacijenti iz iste populacione grupe, odnosno dobijene razlike u građi LF nisu pod uticajem demografskih karakteristika. S druge strane, grupe se značajno razlikuju po godinama starosti, pri čemu su pacijenti sa LSS značajno stariji. Takođe, pacijenti sa LSS su imali značajno veći indeks telesne mase (engl. *body mass index – BMI*), kao i više komorbiditeta od pacijenata sa LDH. Značajno veći broj korbiditeta kod pacijenata sa LSS može se pripisati starosnoj dobi, jer su pacijenti sa LSS bili značajno stariji od pacijenata sa LDH, što je i jedna od karakteristika ove bolesti, odnosno LSS se javlja kod značajno starijih osoba u odnosu na pacijente sa LDH. Tako je prema podacima registra za operacije kičme u Švedskoj prosečna

starost pacijenata sa LDH 45 godina, a pacijenata sa LSS 69 godina [152]. Iako je starosna dob jedna od demografskih karakteristika koja sigurno utiče na nalaz promena u LF, smatramo da je prvi cilj studije ojačan ovim rezultatom, jer ukazuje da su LDH i LSS različite bolesti koje pogađaju pacijente različitih starosnih uzrasta. Grupe su se značajno razlikovale u kliničkim nalazima, na primer, pacijenti sa LDH i pacijenti sa LSS su imali različite glavne tegobe, pri čemu je išijas/radikularni bol bio glavna tegoba kod pacijenata sa LDH, a spinalne neurogene klaudikacije bile su najčešći simptom kod pacijenata sa LSS. Takođe, grupe su se razlikovale prema trajanju tegoba, pri čemu su pacijenti sa LSS imali simptome u značajno dužem vremenskom periodu. Razlike između ispitivanih grupa bile su značajne i po pitanju neurološkog statusa, odnosno pacijenti sa LDH su češće imali pozitivan Lazarevićev znak kao i pozitivan Bragardov znak. Takođe, razlike su bile značajne u vrsti mišićno-tetivnih refleksa. Pacijenti se nisu značajno razlikovali u gruboj motornoj snazi mišića donjih ekstremiteta, kao ni u prisustvu parestezija, najverovatnije jer je vrlo mali broj pacijenata lečen u kasnom stadijumu bolesti kada bi se već razvio neurološki deficit, odnosno mišićna slabost. Grupe su se značajno razlikovane i u problemima sa mokrenjem, odnosno pacijenti sa LSS su značajno češće imali problem sa mokrenjem. Iako se u literaturi nalaze različiti podaci, generalno je prevalenca neurogene bešike, odnosno problema sa mokrenjem usled oštećenja nervnog sistema značajno veća kod pacijenata sa LSS u odnosu na pacijente sa LDH, što je i u skladu sa našom studijom [153]. Konačno, grupe nisu pokazale razliku u kvalitetu života povezanom sa zdravljem koji je određivan pomoću uputnika EQoL, što sugeriše da je težina bolesti, odnosno uticaj bolesti na život pacijenata bio sličan između ispitivanih grupa. Veliki broj studija je pokazao da degenerativne bolesti kičme, bez obzira na tačan entitet (LDH, LSS, spondilolisteza i dr.) značajno utiču na kvalitet života [154]. Zanimljivo je da je kod obe grupe pacijenata pokazana statistički značajna povezanost između kvaliteta života određenog preoperativnom vrednošću EQoL skora i ukupno procenjenog bola određenog VAS, bola u nozi određenog VAS, dok je povezanost sa bolom u leđima određenim VAS zamalo postignuta kod obe grupe ($P=0,051$) i sa većim brojem ispitanika bi verovatno postojala statistički značajna povezanost i u ovom domenu ispitivanja. Ovakav rezultat ukazuje da je bol važan faktor kvaliteta života, što je u skladu i sa drugim studijama [155]. Takođe, ovakvi rezultati govore u prilog bola kao jednog od najvažnijih faktora koji determinišu kvalitet života, pa nije ni čudno što se zbirno širim entitetom od LSS i LDH smatra bolni lumbalni sindrom (engl. *low back pain*), u čijem je osnovnom opisu bol. Osim LDH i LSS, uzrok bola u leđima mogu biti i druge degenerativne bolesti kičme, tumori kičmenog kanala i dr. Životna prevalenca lumbalnog

bolnog sindroma se kreće od 50 do preko 80%, zbog čega je ovo jedno od najčešćih kliničkih entiteta u medicini [156].

Morfološko-radiološko ispitivanje je pokazalo značajne razlike nekoliko ispitivanih faktora, uključujući ugao skolioze koji je bio izraženiji u LSS grupi, kao i ligamentozna interfasetna distanca, lateralno-lateralni i anteriorno-posteriorni prečnik duralne vreće, kao i površina poprečnog preseka duralne vreće koji su imali veće vrednosti kod pacijenata sa LDH u poređenju sa pacijentima sa LSS. Interesantno je da su se grupe značajno razlikovale u vrednosti prosečnog ugla fasetnog zgloba sa višim vrednostima kod pacijenata sa LDH. Što je najvažnije, debljina LF na obe strane se značajno razlikovala između grupa, sa značajno debljim LF kod pacijenata sa LSS. Dakle, prema našoj studiji, može se napraviti jasna razlika između dva entiteta, odnosno LDH i LSS, pa tako pacijenti sa LDH mogu biti kontrolna grupa pacijentima sa LSS u proučavanju histoloških razlika LF. Verujemo da je ovo jedinstven aspekt u metodologiji našeg rada, što predstavlja značajno metodološko poboljšanje u odnosu na prethodne studije koje su ispitivale promene LF.

Prema podacima iz literature, suženje kičmenog kanala je najzastupljenije na nivou L4/L5, zatim na nivoima L3/L4 i L5/S1, a oko 95% diskus hernije se javlja u nivou L4/L5 ili L5/S1 [157]. Naši nalazi su u skladu sa ovim podacima. Grupe se nisu razlikovale prema polu pacijenta, ali su se razlikovale prema starosnoj dobi, pri čemu su pacijenti sa LDH značajno mlađi, što je još jedan pozitivan faktor u našoj metodologiji, pošto su degenerativne promene LF povezane sa uzrastom, odnosno, LF zadebljava sa starenjem [158]. U našem slučaju, još jedan dokaz da su LDH i LSS dve različite bolesti kičme je značajna razlika u godinama između ispitivanih grupa.

Zdrav i normalan LF se sastoji od oko 80% elastičnih i 20% kolagenih vlakana. Nakon zadebljanja i hipertrofije, LF pokazuje gubitak elastičnih vlakana i povećanje količine kolagenih vlakana, što dovodi do fibroze. Prethodne studije su pokazale da se hipertrofija LF karakteriše fibrozom, gubitkom elastičnih vlakana, povećanjem kolagenih vlakana, taloženjem kalcijuma i okoštavanjem, degeneracijom elastičnih vlakana sa poremećajem arhitektonike tkiva i hondrometaplazijom [159, 160]. U našoj studiji uočena je značajna razlika stepena fibroznih promena LF između pacijenata sa LDH i pacijenata sa LSS. Naime kod pacijenata sa LSS LF je pokazao izraženiju i težu fibrozu sa značajnim gubitkom elastičnih vlakana i povećanjem količine kolagenih vlakana, što je sve praćeno značajno oštećenom građom, odnosno arhitektonikom preostalih elastičnih vlakna. Opisane histološke promene su slične ožiljcima tokom post-inflamatornog procesa reparacije tkiva koje se viđaju u drugim tkivima i organima [160]. Sairio i saradnici su postavili hipotezu, odnosno teoriju koju su nazvali teorija

ožiljak-popravka-ožiljak prema kojoj mehanički stres proizvodi oštećenje LF što je početni okidač za inflamatornu reakciju i kasniji razvoj ožiljka [125]. Takođe se pretpostavlja da ćelije LF stupaju u interakciju sa ćelijama sličnim makrofazima (engl. *macrophage-like cells*) kako bi proizvele faktore vezane za angiogenezu. Ovo implicira da su fibroza i ožiljci, izazvani inflamatornom reakcijom, glavni mehanizam hipertrofije LF. Dakle, inflamatorne reakcije su inicirane traumom kao što je mehanički stres i praćene su procesom reparacije tkiva, što posledično dovodi do zadebljanja u oštećenom tkivu, odnosno u ovom slučaju u LF. Dalje, hipertrofisani i zadebljali LF, koji sadrži manje elastičnih i više kolagenih vlakana, podložan je dodatnom oštećenju i povećanom mehaničkom stresu ponavljajućim pokretima fleksije-ekstenzije što dovodi do začaranog kruga procesa ožiljak-popravka-ožiljak (engl. *scar-repair-scar process*) [160]. Smanjenoj elastičnosti svakako doprinosi taloženje kalcifikacija i okoštavanje LF, što se takođe viđa kao deo degenerativnih promena kod pacijenata sa izraženom LSS, posebno u starijem životnom dobu [122]. Međutim, naša studija nije pokazala razliku u taloženju kalcijuma između ispitivanih grupa, verovatno zbog malog broja pacijenata uključenih u studiju, ali je većina drugih histoloških karakteristika koje bi ukazivale na ovaj proces ožiljak-popravka-ožiljak bila prisutna u LF pacijenata sa LSS. Buduće studije moraju uključiti još senzitivnije promene u LF, ali na većem broju ispitanika i potrebno je ispitati prisustvo hondrometaplazije, mucinozne degeneracije i okoštavanja. Nedostatak kalcifikacija LF u LSS grupi je verovatno zato što su naši pacijenti bili značajno mlađi od prosečnih pacijenata sa LSS, odnosno prosečna starost pacijenata u našoj LSS grupi bila je 63,1 godina, dok je većina pacijenata u drugim studijama starija od 70 godina [152]. Takođe, moguće je da je prisustvo kalcifikacija poseban oblik degeneracije LF. Naime, prisustvo kalcifikacija i osifikacija LF najčešće se viđa kao uzrok mijelopatije u grudnom delu kičme, potom u cervikalnoj regiji, dok je osifikacija LF u lumbalnoj regiji značajno ređa. Takođe, neretko se kalcifikacije LF javljaju zajedno sa kalcifikacijama zadnjeg longitudinalnog ligamenta, stanja koje se naziva i Mizuno bolest i koja je značajno češća kod pacijenata Azijskog porekla. Sve ove karakteristike govore u prilog da su kalcifikacije LF zaseban entitet i najverovatnije deo kompleksne multifaktorijalne bolesti u čijoj su osnovi metabolički i biomehanički faktori sa izvesnim preklapanjem sa LSS, zbog čega kalcifikacije LF nisu redovan pratilac hipertrofije LF kod pacijenata operisanih zbog LSS, što je najverovatnije i slučaj sa našom studijom [161, 162].

Chokshi i saradnici su postavili hipotezu da inflamatorne promene koje se javljaju kod degenerativno izmenjenih fasetnih zglobova mogu biti inicijalni faktor patogeneze zadebljanja LF kod pacijenata sa LSS [149]. Takođe, nekoliko studija je pokazalo otpuštanje inflamatornih

citokina iz degenerativno izmenjenih fasetnih zglobova, što dovodi do zaključka da su ovi molekuli uzrok zadebljanja LF, ali i stvaranja bolnih impulsa u okolnim nervnim vlaknima [109, 116]. Dobro je poznato da interleukin-1 (IL-1), citokin koji proizvode hondrociti i druge ćelije u zglobu, igra važnu ulogu u degradaciji hrskavice stimulišući sintezu degradativnih enzima koji inhibiraju proizvodnju proteoglikana. Ostali citokini za koje se čini da deluju sinergistički sa IL-1 kako bi pojačali razgradnju ekstracelularnog matriksa su interleukin-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora-alfa (engl. *tumor necrosis factor-alfa*, odnosno TNF-alfa). Svi ovi citokini se redovno nalaze u inflamiranim upaljenim zglobovima [163, 164]. U našoj studiji je kod pacijenata sa LSS pokazano povećano prisustvo inflamatornih ćelija, odnosno najverovatnije makrofaga u LF, ali statistička značajnost, iako za malo, nije postignuta, verovatno zbog relativno malog broja pacijenata uključenih u studiju. Međutim, svi ovi nalazi ukazuju na hroničnu upalu LF kod pacijenata sa LSS.

Povezanost različitih kliničkih, morfološko-radioloških i histoloških faktora sa kvalitetom života određenim EQoL skorom pre operacije i 6 meseci nakon operacije ispitivana je kod svih pacijenata obe grupe (LDH i LSS). Treba napomnuti da se pacijenti obe grupe međusobno nisu razlikovali po vrednosti preoperativnog EQoL skora (LDH: 12.2 ± 1.6 , LSS: 11.3 ± 1.7 ; $p=0,293$), odnosno uticaj bolesti na kvalitet života bio je sličan. Instrumenti za merenje kvaliteta života neretko se koriste za evaluaciju terapijskih efekata različitih procedura lečenja [165]. U našem slučaju, procena kvaliteta života i međusobno poređenje preoperativnog EQoL skora kod obe grupe pacijenta rađeno je u cilju evaluacije uticaja bolesti na kvalitet života, a kako bi se omogućilo poređenje ove dve grupe pacijenata, kao dva zasebna entiteta. Naime, kliničko, morfološko-radiološke karakteristike omogućile su jasnu distinkciju da se radi o dve različite bolesti kičme, sa sličnim uticajem težine bolesti na kvalitet života, što dodatno ojačava metodologiju ove studije.

Silverplats i saradnici su pokazali značajnu povezanost EQoL skora sa bolom u nozi i bolom u leđima kod pacijenata sa LDH [166]. U našoj studiji rezultati su bili slični, odnosno postojala je statistički značajna povezanost preoperativnog EQoL skora i bola u nozi, ali i nivoa ukupnog bola, dok bol u leđima nije pokazao statistički značajnu povezanost sa preoperativnim EQoL skorom. Ove minimalne razlike u odnosu na Silverplatsovu studiju mogu se verovatno objasniti malim brojem pacijenata sa LDH, jer u našoj studiji nije bilo pacijenata sa bolom u leđima kao dominantnim simptomom. U grupi pacijenata sa LSS preoperativni EQoL skor bio je statistički značajno povezan sa nivoom ukupnog bola, nalazom grube motorne snage mišića donjih ekstremita, kao i sa problemima sa mokrenjem, dok ovi

parametri nisu pokazali povezanost sa preoperativnim EQoL skorom kod pacijenata sa LDH, opet verovatno zbog malog broja pacijenata sa ovim tegobama.

Mali broj studija ispitivao je povezanost kvaliteta života i morfološko-radioloških parametara kod pacijenata sa LDH ili LSS. Miki i saradnici su u svojoj studiji ispitivali povezanost kvaliteta života određenog EQoL skorom sa više radioloških parametara kod pacijenata sa LSS, kao što su Pfirrmann gradus degeneracije intervertebralnog diskusa, morfologija paraspinalne muskulature, površina poprečnog preseka multifidnih mišića na snimku magnetne rezonance, kao i mišića erektora spine, ali nijedan od ovih parametara nije pokazao statistički značajnu povezanost sa vrednošću EQoL skora [167]. Slično su pokazali i Song i saradnici u čijoj studiji nije pokazana povezanost kvaliteta života određenog EQoL skorom kod pacijenata sa LDH i stepena degeneracije intervertebralnog diskusa [168]. U našoj studiji kod pacijenata sa LDH postojala je statistički značajna povezanost preoperativnog EQoL skora i parametara kao što su: površina poprečnog preseka duralne vreće, ligamentozna interfasetna distanca, morfološki gradus stenozе duralne vreće prema Šizasovoj klasifikaciji, kao i prisustvo Šmorlovih hernija, dok je kod pacijenata sa LSS povezanost sa preoperativnim EQoL skorom pokazana samo za parameter ligamentozne interfasetne distance. Ovi parametri govore u prilog da izraženost degenerativnih promena utiče na stepen kvaliteta života, a odustvo povezanosti ostalih morfološko-radioloških parametara koji bi ukazali na veću povezanost izraženosti degenerativnih promena sa EQoL skorom, odnosno kvalitetom života može se objasniti relativno malim brojem ispitivanih pacijenata u našoj studiji, što je i glavni limitirajući faktor ovog rada. Ipak, treba napomenuti da odsustvo povezanosti parametara koji ukazuju na stepen suženja kičmenog kanala, kao što su anteriorno-posteriorni (AP) i lateralno-lateralni (LL) dijametar duralne vreće, stepen deformacije duralne vreće, debljina ligamentum flavuma obe strane kod pacijenata sa LDH, odnosno anteriorno-posteriorni (AP) i lateralno-lateralni (LL) dijametar duralne vreće, površina poprečnog preseka duralne vreće, stepen suženja kičmenog kanala prema Šizasovoj klasifikaciji, kao i debljina ligamentum flavuma na obe strane, ukazuje da sam kompresivni efekat na duralnu vreću i nervne strukture nije jedini mehanizam nastanka tegoba kod pacijenata sa LDH i LSS, što govori i u prilog razdvajanja ove dve grupe pacijenata kod kojih u osnovi bolesti leži suženje kičmenog kanala, ali sa različitom kliničkom slikom, što doprinosi metodološkom pristupu ove studije i omogućuje poređenje pacijenata sa LDH i pacijenata sa LSS, što je bio i prvi cilj ove studije. Takođe, ovaj rezultat ukazuje da pored mehaničke kompresije, nastanak tegoba ima i drugu etiopatogenezu, najverovatnije inflamatornu, o čemu će kasnije biti reči u sklopu utvrđivanja četvrtog cilja ove studije.

Glavni simptom kod pacijenata sa LSS su neurogene spinalne klaudikacije koje se provociraju hodanjem i progresivnim smanjenjem distance hoda bez simptoma. Pored klaudikacija, kod pacijenata sa LSS može se javiti bol u donjem delu leđa i u nogama [126]. U našoj studiji je to takođe potvrđeno, odnosno neurogene spinalne klaudikacije su bile najčešći simptom kod pacijenata sa LSS.

Iako su sprovedene brojne studije, tačan mehanizam nastanka neurogenih spinalnih klaudikacija nije u potpunosti razjašnjen. Najveći broj teorija navodi da neurovaskularna kompresija igra glavnu ulogu. Prema neuro-ishemijskoj teoriji slabo snabdevanje nervnih spinalnih korenova krvlju i kiseonikom dovodi do pojave klaudikacija. Nasuprot tome, teorija venske staze podrazumeva da je kombinacija niskog nivoa kiseonika u krvi i nakupljanja metaboličkih nusprodukata u regiji korenova kaude ekvine odgovorna za nastanak klaudikacija. Povećanje bola, utrnulosti i poremećaja hoda tokom hodanja može se objasniti povećanjem potreba nervnih spinalnih korenova za kiseonikom u naporu [5]. Treća i najnovija teorija podrazumeva da sama hronična upala dovodi do pojave bola kao rezultat inflamatornog odgovora. Nekoliko studija je potvrdilo da zapaljenje i degeneracija usled osteoartritisa fasetnog (zigapofiznog) zgloba igraju važnu ulogu u patogenezi LSS i neurogenih klaudikacija. Citokin interleukin-1 (IL-1) kojeg proizvode hondrociti, makrofagi i druge ćelije u zglobu igra važnu ulogu u degradaciji hrskavice stimulišući sintezu degradativnih enzima koji inhibiraju proizvodnju proteoglikana. Svi ovi molekuli, odnosno inflamatorni citokini, redovno se nalaze u upaljenim zglobovima. Hondrociti su odgovorni za održavanje prirodne ravnoteže između degradativnih enzima i njihovih inhibitora. Kod osteoartritisa postoji neravnoteža između nivoa destruktivnih i degradativnih enzima kao što su matriks-metaloproteinaze (MMP) i njihovih inhibitora. Osteoartritis utiče na zglobnu hrskavicu i pripadajuću kost, kao i na susedne zglobne strukture. Progresivna degeneracija hrskavice dovodi do sužavanja zglobnog prostora što se često vidi kod pacijenata sa LSS. Područja kosti bez hrskavice imaju značajan gubitak mehanizma za apsorpciju udara. Ovo uzrokuje da subhondralna kost formira novu zglobnu površinu u zglobu i postane uglađena i glatka. U subhondralnim strukturama osteoblasti počinju da formiraju novo koštano tkivo i osteofite kao odgovor na molekule koje luče hondrociti, što dovodi do remodeliranja kostiju i formiranja hrskavičnih i koštanih izraslina i osteofita. Ove promene koje se javljaju u zglobu su posledica inflamatornog odgovora i upale [3]. Najnovije studije su otkrile veću proizvodnju i oslobađanje inflamatornih citokina iz degenerativno izmenjenih fasetnih zglobova, što dovodi do pretpostavke da su ovi molekuli uzroci kako zadebljanja LF, tako i stvaranja bola u susednim nervnim vlaknima [5]. Löhri saradnici su takođe pokazali da hipertrofisani LF kod pacijenata sa LSS sadrži veliki broj

ćelijskih infiltrata makrofaga i T-limfocita koji ukazuju na stanje hronične inflamacije. U njihovoj studiji makrofazi su pokazali izrazito jaku ekspresiju TGF- β koji je snažn induktor ekstracelularnog deponovanja kolagena [169]. Ova teorija upale ima svoje uporište u činjenici da su simptomi degenerativne patologije kičme, posebno kod pacijenata sa LSS, često nesrazmerni osnovnom obimu bolesti, odnosno, stepen stenozе nije uvek u korelaciji sa ozbiljnošću simptoma i izraženošću klaudikacija [139]. Rezultati naše studije govore u prilog da neurovaskularna kompresija najverovatnije ima važnu ulogu u nastanku simptoma kako kod pacijenata sa LDH, tako i kod pacijenata sa LSS, ali takođe, odsustvo povezanosti brojnih morfološko-radioloških faktora sa stepenom kvaliteta života kod obe grupe pacijenata određenog EQoL skorom, govori u prilog da pored same kompresije i drugi mehanizmi dovode do pojave tegoba, posebno kod pacijenata sa LSS kod kojih se dugo godina mehanička kompresija smatrala jednim od najvažnijih mehanizama nastanka neurogenih spinalnih klaudikacija. Naime, u našoj studiji ukupni histološki izgled LF kod pacijenata sa LSS, a posebno značajno smanjenje elastičnih i povećanje broja kolagenih vlakana, uz narušenu tkivnu arhitektoniku preostalih elastičnih vlakana, histološki liči na ožiljno tkivo nastalo tokom procesa post-inflamatorne reparacije koja se vidi u drugim organima, što ide u prilog inflamatornoj teoriji nastanka neurogenih spinalnih klaudikacija. Kod pacijenata sa LSS uočili smo povećano prisustvo inflamatornih ćelija, odnosno makrofaga u samom LF, ali statistička značajnost, iako približna, nije postignuta, verovatno zbog relativno malog broja uzoraka. Takođe, nedavna studija Salimija i saradnika otkrila je hiperekspresiju molekula biglikana u hipertrofisanom LF i autori su pretpostavili da biglikan može igrati ključnu ulogu u patofiziologiji hipertrofije ovog ligamenta kroz ćelijsku proliferaciju i miofibroblasnu diferencijaciju ćelija u LF. Ovo govori u prilog i naše teorije da pored neurovaskularne mehaničke kompresije, važu ulogu u nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija ima i hronična upala, pošto je utvrđeno da biglikan inicira i održava inflamatorni odgovor vezujući se za receptore urođenog imuniteta slične Toll-u (TLR) 2 i 4 [6, 7]. Istu vrednost ima i pomenuta studija Löhr-a i saradnika. Jedna od retkih eksperimentalnih studija koja ukazuje na inflamaciju kao uzrok hipertrofije LF je studija Burt-a i saradnika. Naime ova studija je sprovedena na laboratorijskim pacovima na kojima je testirana hipoteza da jatrogeno oštećenje LF izazvano grebanjem LF tankom iglom dovodi do hipertrofije, narušenja tkivne građe i arhitektonike, a usled indukovane inflamacije. Ova pilot studija je pokazala da je jatrogeno oštećenje LF iglom od 22G dovelo do ushodne regulacije, odnosno povećane proizvodnje proinflamatornih citokina, pre svega IL-6 već unutar prve nedelje od povređivanja, ako i pojačanu ekspresiju faktora rasta vezivnog tkiva (engl. connective tissue growth factor –

CTGF), kao i transformišućeg faktora rasta beta 1 (engl. transforming growth factor beta 1 – *TGFβ1*) nakon 8 nedelja od povrede. Takođe, LF je pokazao celularnu infiltraciju makrofagima već nakon 7 dana od povređivanja, što se održavalo i nakon 8 nedelja od povređivanja. Analiza LF pokazala je oštećenje arhitektonike, hipertrofiju i gubitak elastičnih vlakana 8 nedelja nakon povređivanja [170]. Inzlamatornu teoriju hipertrofije LF na sličan način podržava i studija Saito-a i saradnika koji su pokazali hipertrofiju LF sa gubitkom kolagenih vlakana kod laboratorijskih miševa kod kojih je mehanički stres i triger za inflamaciju u LF izazvan ponavljanom i prekomernom fleksijom/ekstenzijom lumbalne kičme [171]. Analiza uzoraka LF kod ljudi pruža uvid u stanje bolesti u datom trenutku, ali nemogućnost proučavanja vremenski longitudinalnih promena u uzorcima pacijenata onemogućava definitivno razumevanje etiologije hipertrofije LF i nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa LSS, zbog čega su rezultati eksperimentalnih studija na animalnim modelima odlična dopuna u razumevanju ovog kompleksnog patofiziološkog mehanizma.

Benditz i saradnici su proučavali fenomen povećanja i rasta broja nociceptivnih nervnih vlakana, nazvan senzorna hiper-inervacija, koji je uočen i dokazan kod različitih bolesti upalnog porekla kao što su reumatoidni artritis, Ahilova tendinoza, Kronova bolest, Dipitrenova kontraktura, hronični upalni bol kolena i drugih. Autori su postavili teoriju da je senzorna hiper-inervacija uobičajen fenomen kod mnogih mišićno-skeletnih bolesti. Takođe su otkrili veću gustinu senzornih nervnih vlakana u LF kod pacijenata sa LSS. Ovi nalazi govore u prilog da LF ima važnu ulogu u nastanku udruženog bola u donjem delu leđa kod pacijenata sa LSS, što je bio slučaj i u našoj studiji, gde je treći najčešći simptom kod pacijenata sa LSS bio bol u leđima. Gustina senzornih nervnih vlakana bila je u pozitivnoj korelaciji sa tipičnim markerima kliničkog bola i funkcionalnog invaliditeta u Benditz-ovoj studiji. S druge strane, inflamacija procenjena infiltracijom makrofaga i povećanjem broja krvnih sudova, odnosno stepenom neovaskularizacije, nije bila značajna u LF kod njihovih pacijenata sa LSS [126]. Takođe, u studiji Hulmanija i saradnika, poređenje LF između pacijenata sa LDH i LSS nije pokazalo značajnu razliku u vaskularizaciji i prisustvu granulacionog tkiva [119]. U našoj studiji, pacijenti sa LSS su pokazali povećano prisustvo inflamatornih ćelija, odnosno makrofaga u LF, ali statistička značajnost, iako blizu, nije postignuta. Isto kao u studiji Benditz-a i saradnika i studija Hulmanija i saradnika, nismo pronašli povećan stepen vaskularizacije LF kod pacijenata sa LSS, ali smo uočili da pacijenti sa LSS imaju više mijelinizovanih nervnih vlakana u LF u odnosu na pacijente sa LDH. Nedavna studija Longa i saradnika je pokazala da se nakon hronične upale zadnjih šapa pacova pojavljuje povećanje broja i gustine autonomnih

simpatičkih nervnih vlakana u gornjem delu dermisa kože, odnosno u sloju u kojem se ova vlakna inače ne nalaze. Oni su takođe pokazali da transmiteri oslobođeni iz de novo simpatičkih nervnih vlakana u sinovijalnoj membrani zglobova i gornjem sloju dermisa doprinose pojavi bola kod pacijenata sa artritismom. Blokiranje de novo rasta i proliferacije simpatičkih nervnih vlakana može pružiti novi terapijski pristup za ublažavanje bola [172]. Ovaj fenomen povećanja i rasta broja nocioceptivnih nervnih vlakana, nazvan senzorna hiper-inervacija u LF pacijenata sa LSS može biti rezultat hronične upale, jer je ukupni histološki izgled LF sličan ožiljnom tkivu tokom procesa postinflamatorne reparacije u drugim organima sa značajnim smanjenjem broja elastičnih i povećanje broja kolagenih vlakana i sa oštećenom arhitektonikom tkiva. U našem istraživanju simptomi su kod pacijenata sa LSS trajali značajno duže nego kod pacijenata sa LDH, što takođe govori u prilog dugotrajne hronične tinjajuće upale.

U našoj studiji, preoperativna vrednost EQoL skora nije bila povezana sa histološkim nalazom LF kod pacijenata sa LDH, dok je šestomesečni EQoL pokazao statistički značajnu povezanost sa stepenom kalcifikacija u LF kod pacijenata sa LDH. S druge strane, iako je nekoliko histoloških parametara, kao što su odnos kolagenih i elastičnih vlakana, prisustvo nervnih vlakana i ćelijskih infiltracija, pokazalo povezanost sa vrednošću preoperativnog EQoL skora kod pacijenata sa LSS, bitno je napomenuti da su gotovo svi ispitivani parametri pokazali statistički značajnu povezanost sa šestomesečnim EQoL skorom, uključujući stepen fibroze, tačnije odnos kolagenih i elastičnih vlakana, arhitektonika preostalih elastičnih vlakana, prisustvo povećanog broja senzornih nervnih vlakana i krvnih sudova i prisustvo kalcifikacija. Jedino prisustvo ćelijskih infiltrata nije pokazao statistički značajnu povezanost, ali je i ona za malo dostignuta, jer je p vrednost bila 0,06. Ovakav nalaz govori u prilog da promene koje su nastale u LF, a koje oslikavaju stanje hronične inflamacije utiču značajno na kvalitet života, ali i na ishod lečenja pacijenata sa LSS kod kojih su promene u LF izražene i dugo traju, posebno što su tegobe kod pacijenata sa LSS statistički značajno duže trajale nego kod pacijenata sa LDH ($77,5 \pm 27,5$ dana kod LDH, odnosno $1061,8 \pm 576,1$ dana kod pacijenata sa LSS). Dakle, iako su potrebne dodatne analize, može se zaključiti da što su promene u LF bile izraženije, odnosno što je duže trajala hronična inflamacija, kvalitet života kod pacijenata sa LSS bio je više narušen, a što se odražava i na sam postoperativni tok. Naime, jasno je pokazano da hronična inflamacija ima ulogu u nastanku hroničnog bola u donjem delu leđa (engl. *low back pain*). Čelije u samom intervertebralnom diskusu luče brojne proinflamatorne citokine. To dalje dovodi do dodatne infiltracije diskusa i okolnih struktura makrofazima i mastocitima, koji lučenjem faktora neoangiogeneze i citokina kao što su

interleukin-1 (IL-1), interleukin 1a (IL-1a) i faktor nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor-a* – TNF-a) dovode do pojačane neovaskularizacije, ubrzanja katabolizma, smanjene produkcije proteoglikana i pojačane ekspresije matriks metaloproteinaza, što sve dovodi do dodatnog oštećenja zahvaćenih struktura, ali i neovaskularizacije i povećanja broja i aktivacije senzitivnih nervnih vlakana, što doprinosi pojavi i pogoršanju bola [173-175]. Ovo je praktično mehanizam periferne aktivacije i geneze bola u hroničnim inflamatornim stanjima, između ostalog i kod pacijenata sa LSS. S druge strane važnu ulogu u hroničnim stanjima ima i takozvani centralni sistem modulacije bola koji dokazano ima važnu ulogu kod pacijenata sa hroničnim lumbalnom bolnim sindromom kod kojih je prisutan niži prag bola u poređenju sa zdravim osobama. Ovaj mehanizam verovatno nastaje usled stimulacije nociceptivnog puta što dovodi i do proširenja receptivnog polja dorzalnih rogova kičmene moždine, ekscitacije većih specifičnih regiona u mozgu povezanih sa bolom i sniženja praga bola zavisno od trajanja i intenziteta bolnog sindroma [176]. Promene u mozgu i opisana centralna modulacija bola kod hroničnih inflamatornih stanja, verovatno postoji i kod pacijenata sa LSS, a podatak da tegobe dugo traju, odnosno značajno duže nego kod pacijenata sa LDH, kao i podatak o povezanosti hroničnih histoloških promena u LF sa rezultatima šestomesečnog EQoL skora upućuju na zaključak da promene u mozgu nastale usled dugotrajne tinjajuće hronične inflamacije u LF kod pacijenata sa LSS imaju uticaj na specifični bolni sindrom i nastanak spinalnih neurogenih kaludikacija u čijoj genezi pored najčešće opisanih mehanizama nastanka, odnosno arterijsko-ishmijeske i vensko-stazne teorije, važnu ulogu ima i hronična inflamacija i to kako perifernim mehanizmom, tako i centralnim.

6. ZAKLJUČCI

U skladu sa zadatim ciljevima istraživanja, a na osnovu predstavljenih rezultata mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Lumbalna diskus hernija i lumbalna spinalna stenoza su dva klinički i morfološko-radiološki različita spinalna entiteta čime je omogućeno poređenje ove dve grupe pacijenata.
2. Ligamentum flavum kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom pokazuje znake fibroze i ožiljavanja, odnosno pokazuje smanjenu elastičnost usled gubitka elastičnih i povećanja broja kolagenih vlakana uz deponovanje kalcijuma, povećanje broja krvnih sudova i oštećenje arhitektonike preostalih elastičnih vlakana i to značajno više u odnosu na pacijente sa lumbalnom diskus hernijom. Takođe, značajno češće je uočeno prisustvo mijelinizovanih nociceptivnih nervnih vlakana u ligamentum flavumu kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom.
3. Povezanost kvaliteta života i različitih kliničkih, morfološko-radioloških i histoloških nalaza ojačala je hipotezu da su lumbalna diskus hernija i lumbalna spinalne stenoze dva različita entiteta kod kojih različite tegobe imaju sličan uticaj na kvalitet života, a takođe je indirektno ukazala na hipotezu o inflamatornoj osnovi nastanka spinalnih neurogenih klaudikacija.
4. Histološki nalaz ligamentum flavuma govori u prilog inflamatornoj teoriji u nastanku spinalnih neurogenih klaudikacija kod pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom, u kojoj nedavno opisani fenomen povećanja i rasta broja nociceptivnih nervnih vlakana, nazvan senzorna hiper-inervacija verovatno igra značajnu ulogu.

7. LITERATURA

1. Kaljić E. Uticaj nepravilnog položaja u toku rada na nastanak lumbalnog bolnog sindroma diskogene etiologije. *Journal of Health Sciences*. 2011;1(1):36-38.
2. Bošković K. Lumbalna radikulopatija i kvalitet života. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2009.
3. Bošković K, Todorović-Tomašević S, Naumović N, et al. The quality of life of lumbar radiculopathy patients under conservative treatment. *Vojnosanitetski Pregled*. 2009;66(10):807–812.
4. Lundon K, Bolton K. Structure and function of the lumbar intervertebral disk in health, aging, and pathologic conditions. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2001;31(6):291-303.
5. Bach K, Ford J, Foley R, Januszewski J, Murtagh R, Decker S, Uribe JS. Morphometric Analysis of Lumbar Intervertebral Disc Height: An Imaging Study. *World Neurosurg*. 2018;S1878-8750(18)32836-5.
6. Urban JP, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(3):120-130.
7. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88 Suppl 2:10-14.
8. Setton LA, Chen J. Mechanobiology of the intervertebral disc and relevance to disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88 Suppl 2:52-57.
9. Eyre DR, Muir H. Types I and II collagens in intervertebral disc. Interchanging radial distributions in annulus fibrosus. *Biochem J*. 1976;157(1):267-270.
10. Petar V. Simić. Bolesti kičme. I.P. Obeležja, Beograd 1999.
11. Hendry NG. The hydration of the nucleus pulposus and its relation to intervertebral disc derangement. *J Bone Joint Surg Br*. 1958;40-B(1):132-144.
12. Li JQ, Kwong WH, Chan YL, Kawabata M. Comparison of in Vivo Intradiscal Pressure between Sitting and Standing in Human Lumbar Spine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2022;12(3):457.
13. Claus A, Hides J, Moseley GL, Hodges P. Sitting versus standing: does the intradiscal pressure cause disc degeneration or low back pain? *J Electromyogr Kinesiol*. 2008;18(4):550-558.
14. Wong SH, Chiu KY, Yan CH. Review Article: Osteophytes. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2016;24(3):403-410.

15. Macnab I. The traction spur. An indicator of segmental instability. *J Bone Joint Surg Am.* 1971;53(4):663-670.
16. Wilder DG, Pope MH, Frymoyer JW. The biomechanics of lumbar disc herniation and the effect of overload and instability. *J Spinal Disord.* 1988;1(1):16-32.
17. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:1873–1878.
18. Łebkowski WJ, Dziecioł J. Przepuklina ledźwiowego krążka międzykręgowego--morfologiczna ocena wolnych sekwestrów [Lumbar intervertebral herniation. The composition of free sequestrs--a morphologic study]. *Chir Narządów Ruchu Ortop Pol.* 2002;67(4):405-408.
19. Ducati LG, Silva MV, Brandão MM, Romero FR, Zanini MA. Intradural lumbar disc herniation: report of five cases with literature review. *Eur Spine J.* 2013;Suppl 3:S404-408.
20. Yasuma T, Koh S, Okamura T, Yamauchi Y. Histological changes in aging lumbar intervertebral discs. Their role in protrusions and prolapses. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(2):220-229.
21. Peulić M, Joković M, Šušteršič T, Peulić A. A Noninvasive Assistant System in Diagnosis of Lumbar Disc Herniation. *Comput Math Methods Med.* 2020;2020:6320126.
22. Bućma T, Petrović V, Stoisavljević-Šatara V. Bol u donjem dijelu leđa. Bonex inženjering d.o.o. Beograd. 2007.
23. Cuccurullo JS. Physical Medicine and Rehabilitation Board Review. Demos. 2004
24. Samartzis D, Karppinen J, Chan D, Luk KD, Cheung KM. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1488-1496.
25. LaBan MM, Perrin JC, Latimer FR. Pregnancy and the herniated lumbar disc. *Arch Phys Med Rehabil.* 1983;64(7):319-321.
26. Huang W, Qian Y, Zheng K, Yu L, Yu X. Is smoking a risk factor for lumbar disc herniation? *Eur Spine J.* 2016;25(1):168-176.
27. Batson OV. The Valsalva maneuver and the vertebral vein system. *Angiology.* 1960;11:443-447.

28. Nachemson AL, Andersson BJ, Schultz AB. Valsalva maneuver biomechanics. Effects on lumbar trunk loads of elevated intraabdominal pressures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986;11(5):476-479.
29. Kim R, Kim RH, Kim CH, Choi Y, Hong HS, Park SB, Yang SH, Kim SM, Chung CK. The Incidence and Risk Factors for Lumbar or Sciatic Scoliosis in Lumbar Disc Herniation and the Outcomes after Percutaneous Endoscopic Discectomy. *Pain Physician*. 2015;18(6):555-564.
30. Morag E, Hurwitz DE, Andriacchi TP, Hickey M, Andersson GB. Abnormalities in muscle function during gait in relation to the level of lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(7):829-833.
31. Hirayama J, Yamagata M, Ogata S, Shimizu K, Ikeda Y, Takahashi K. Relationship between low-back pain, muscle spasm and pressure pain thresholds in patients with lumbar disc herniation. *Eur Spine J*. 2006;15(1):41-47.
32. Lazarevic LK. Ischias postica Cotunni; jedan prilog za njenu diferencijalnu dijagnozu [Ischias postica Cotunni and its differential diagnosis]. *Srp Arh Celok Lek*. 1952;80(11):1073-1077.
33. Karbowski K. Zur Geschichte der Entdeckung des Lasègueschen Phänomens und seiner Varianten [History of the discovery of the Lasègue phenomenon and its variants]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1984;114(27-28):992-995.
34. Vroomen PC, de Krom MC, Knottnerus JA. Consistency of history taking and physical examination in patients with suspected lumbar nerve root involvement. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(1):91-97.
35. Aleksić V, Joković M. Testovi istezanja nerva kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. *Medicinski podmladak*. 2024. 75(2): (ahead of print). doi: 10.5937/mp75-43557.
36. Merritt JL, McLean TJ, Erickson RP, Offord KP. Measurement of Trunk Flexibility in Normal Subjects: Reproducibility of Three Clinical Methods. *Mayo Clinic Proceedings*. 1986;61(3):192-197.
37. Pearce JM. Gowers' sign. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(2):149.
38. Khare S, Seth D. Lhermitte's Sign: The Current Status. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(2):154-156.
39. Weinstein JS, Burchiel KJ. Dandy'S disc. *Neurosurgery*. 2009;65(1):201-205.
40. Simpson R, Gemmell H. Accuracy of spinal orthopaedic tests: a systematic review. *Chiropr Osteopat*. 2006;14:26.

41. van der Windt DA, Simons E, Riphagen II, Ammendolia C, Verhagen AP, Laslett M, Devillé W, Deyo RA, Bouter LM, de Vet HC, Aertgeerts B. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD007431.
42. Supik LF, Broom MJ. Sciatic tension signs and lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976).* 1994;19(9):1066-1069.
43. Cassidy L, Bandela S, Wooten C, Jennifer C, Tubbs RS, Loukas M. Friedrich Trendelenburg: historical background and significant medical contributions. *Clin Anat.* 2014;27(6):815-820.
44. Mehndiratta MM, Kumar M, Nayak R, Garg H, Pandey S. Hoover's sign: Clinical relevance in Neurology. *J Postgrad Med.* 2014;60(3):297-299.
45. Auquier L. Examen clinique et radiologique de l'articulation sacro-iliaque [Clinical and radiological examination of the sacro-iliac joint]. *Rev Prat.* 1977;27(23):1447-1452.
46. Gaenslen FJ. Sacro-iliac arthrodesis: indications, authors technic and end-results. *Journal of the Americal Medical Associatin.* 1927;86:2031-2035.
47. Vleeming A, Albert HB, Ostgaard HC, Sturesson B, Stuge B. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J.* 2008;17(6):794-819.
48. Dydyk AM, Ngnitewe Massa R, Mesfin FB. *Disc Herniation.* StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). 2022.
49. Lachman D. Analysis of the clinical picture in patients with osteoarthritis of the spine depending on the type and severity of lesions on magnetic resonance imaging. *Reumatologia.* 2015;53(4):186-191.
50. Humphreys SC, Eck JC. Clinical evaluation and treatment options for herniated lumbar disc. *Am Fam Physician.* 1999;59(3):575-588.
51. Liyew WA. Clinical Presentations of Lumbar Disc Degeneration and Lumbosacral Nerve Lesions. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:2919625.
52. Trinh GM, Shao HC, Hsieh KL, Lee CY, Liu HW, Lai CW, Chou SY, Tsai PI, Chen KJ, Chang FC, Wu MH, Huang TJ. Detection of Lumbar Spondylolisthesis from X-ray Images Using Deep Learning Network. *J Clin Med.* 2022;11(18):5450.
53. Qie S, Li W, Li X, Chen X, Gong W, Xi J, Sun F, Yue S. Electromyography activities in patients with lower lumbar disc herniation. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020;33(4):589-596.

54. Firooznia H, Benjamin V, Kricheff II, Rafii M, Golimbu C. CT of lumbar spine disk herniation: correlation with surgical findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142(3):587-592.
55. Kim KY, Kim YT, Lee CS, Kang JS, Kim YJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of the lumbar herniated intervertebral disc. *Int Orthop.* 1993;17(4):241-244.
56. Belavý DL, Armbrrecht G, Richardson CA, Felsenberg D, Hides JA. Muscle atrophy and changes in spinal morphology: is the lumbar spine vulnerable after prolonged bed-rest?. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(2):137-145.
57. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Fitterman N, Harris RP, Humphrey LL, Vijan S. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-530.
58. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):478–491.
59. Chou R, Huffman L, editors. *Guideline for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. Evidence Review.* American Pain Society in Conjunction with American Academy of Pain Medicine; Glenview, IL: 2009. American Pain Society, ed.
60. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, Maher CG, Lin CC. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2018;190(26):E786-E793.
61. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Betsch M, Catalano G, Driessen A, Tingart M, Baroncini A. The pharmacological management of chronic lower back pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(1):109-119.
62. Das S, Agrawal A. Baclofen and Back Pain: A Paradoxical Phenomena. *Indian J Psychol Med.* 2017;39(3):386-387.
63. Shipton EA. Physical Therapy Approaches in the Treatment of Low Back Pain. *Pain Ther.* 2018;7(2):127-137.

64. Buy X, Gangi A. Percutaneous treatment of intervertebral disc herniation. *Semin Intervent Radiol.* 2010;27(2):148-159.
65. McLain RF, Kapural L, Mekhail NA. Epidural steroid therapy for back and leg pain: mechanisms of action and efficacy. *Spine J.* 2005;5:191–201.
66. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, Resnick DK, Baisden JL, Bess S, Cho CH, DePalma MJ, Dougherty P 2nd, Fernand R, Ghiselli G, Hanna AS, Lamer T, Lisi AJ, Mazanec DJ, Meagher RJ, Nucci RC, Patel RD, Sembrano JN, Sharma AK, Summers JT, Taleghani CK, Tontz WL Jr, Toton JF; North American Spine Society. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J.* 2014;14(1):180-191.
67. Marković M, Živković N, Milan S, Gavrilović A, Stojanović D, Aleksić V, Ruetten S. Full-endoscopic interlaminar operations in lumbar compressive lesions surgery: prospective study of 350 patients - "ENDOS" Study. *J Neurosurg Sci.* 2020;64(1):16-24.
68. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson AN, Hanscom B, Skinner JS, Abdu WA, Hilibrand AS, Boden SD, Deyo RA. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(20):2441-2450.
69. Pilgaard S. Discitis. Closed-space infection after lumbar disc prolaps operation. *Acta Orthop Scand.* 1969;40(5):681.
70. Melancia JL, Francisco AF, Antunes JL. Spinal stenosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:541-549.
71. Ciricillo SF, Weinstein PR. Lumbar spinal stenosis. *West J Med.* 1993;158(2):171-177.
72. Binder DK, Schmidt MH, Weinstein PR. Lumbar spinal stenosis. *Semin Neurol.* 2002;22(2):157-166.
73. Benini A. Die Stenose des lumbalen Wirbelkanals. Pathophysiologie, Klinik und Therapie [Stenosis of the lumbar spinal canal. Pathophysiology, clinical aspects and therapy]. *Orthopade.* 1997;26(5):503-514.
74. Katz JN, Zimmerman ZE, Mass H, Makhni MC. Diagnosis and Management of Lumbar Spinal Stenosis: A Review. *JAMA.* 2022;327(17):1688-1699.
75. Arabmotlagh M, Sellei RM, Vinas-Rios JM, Rauschmann M. Klassifikation und Diagnostik der lumbalen Spinalkanalstenose [Classification and diagnosis of lumbar spinal stenosis]. *Orthopade.* 2019;48(10):816-823.
76. Chad DA. Lumbar spinal stenosis. *Neurol Clin.* 2007;25(2):407-418.

77. Molina M, Wagner P, Campos M. Actualización en estenorraquis lumbar: diagnóstico, tratamiento y controversias [Spinal lumbar stenosis: an update]. *Rev Med Chil.* 2011;139(11):1488-1495.
78. Griffith JF, Huang J, Law SW, Xiao F, Leung JC, Wang D, Shi L. Population reference range for developmental lumbar spinal canal size. *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(6):671-679.
79. Singh K, Samartzis D, Vaccaro AR, Nassr A, Andersson GB, Yoon ST, Phillips FM, Goldberg EJ, An HS. Congenital lumbar spinal stenosis: a prospective, control-matched, cohort radiographic analysis. *Spine J.* 2005;5(6):615-622.
80. Schizas C, Theumann N, Burn A, Tansey R, Wardlaw D, Smith FW, Kulik G. Qualitative grading of severity of lumbar spinal stenosis based on the morphology of the dural sac on magnetic resonance images. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(21):1919-1924.
81. Barz T, Melloh M, Staub LP, Lord SJ, Lange J, Röder CP, Theis JC, Merk HR. Nerve Root Sedimentation Sign - Evaluation of a New Radiological Sign in Lumbar Spinal Stenosis. *Spine.* 2010;35(8):892-897.
82. Yang S, Shao Y, Yan Q, Wu C, Yang H, Zou J. Differential Diagnosis Strategy between Lower Extremity Arterial Occlusive Disease and Lumbar Disc Herniation. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6653579.
83. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* *Circulation.* 2012;126(24):2890-2909.
84. Young JJ, Hartvigsen J, Jensen RK, Roos EM, Ammendolia C, Juhl CB. Prevalence of multimorbid degenerative lumbar spinal stenosis with knee and/or hip osteoarthritis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2020;9(1):232.
85. Sengupta DK, Herkowitz HN. Lumbar spinal stenosis. Treatment strategies and indications for surgery. *Orthop Clin North Am.* 2003;34(2):281-295.

86. Knaub MA, Won DS, McGuire R, Herkowitz HN. Lumbar spinal stenosis: indications for arthrodesis and spinal instrumentation. *Instr Course Lect.* 2005;54:313-319.
87. Verbiest H. Nadere mededelingen over de primaire stenose van het lumbale wervelkanaal bij volwassenen [Further reports on primary stenosis of the lumbar spinal canal in adults]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1951;95(27):1965-1970.
88. Benyamin RM, Staats PS. MiDAS ENCORE: Randomized Controlled Study Design and Protocol. *Pain Physician.* 2015;18(4):307-316.
89. Machado GC, Ferreira PH, Yoo RI, Harris IA, Pinheiro MB, Koes BW, van Tulder MW, Rzewuska M, Maher CG, Ferreira ML. Surgical options for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD012421
90. Bredow J, Eysel P, Oikonomidis S. Postoperatives Management der Belastung und Rehabilitation nach lumbalen Wirbelsäulenoperationen [Postoperative management of weight bearing and rehabilitation after lumbar spinal surgery]. *Orthopade.* 2020;49(3):201-210.
91. Hansraj KK, O'Leary PF, Cammisa FP Jr, Hall JC, Fras CI, Cohen MS, Dorey FJ. Decompression, fusion, and instrumentation surgery for complex lumbar spinal stenosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(384):18-25.
92. Ahn Y. Current techniques of endoscopic decompression in spine surgery. *Ann Transl Med.* 2019;7(Suppl 5):S169.
93. Kalevski SK, Peev NA, Haritonov DG. Incidental Dural Tears in lumbar decompressive surgery: Incidence, causes, treatment, results. *Asian J Neurosurg.* 2010;5(1):54-59.
94. Yi S, Yoon DH, Kim KN, Kim SH, Shin HC. Postoperative spinal epidural hematoma: risk factor and clinical outcome. *Yonsei Med J.* 2006;47(3):326-332.
95. Walcott BP, Coumans JV. Postlaminectomy synovial cyst formation: a possible consequence of ligamentum flavum excision. *J Clin Neurosci.* 2012;19(2):252-254.
96. Pearce JM. (Neurogenic) Claudication. *Eur Neurol.* 2005;54(2):118-119.
97. Messiah S, Tharian AR, Candido KD, Knezevic NN. Neurogenic Claudication: a Review of Current Understanding and Treatment Options. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(5):32.
98. Deer T, Sayed D, Michels J, Josephson Y, Li S, Calodney AK. A Review of Lumbar Spinal Stenosis with Intermittent Neurogenic Claudication: Disease and Diagnosis. *Pain Med.* 2019;20(Suppl 2):S32-S44.

99. Ammendolia C, Schneider M, Williams K, Zickmund S, Hamm M, Stuber K, Tomkins-Lane C, Rampersaud YR. The physical and psychological impact of neurogenic claudication: the patients' perspectives. *J Can Chiropr Assoc.* 2017;61(1):18-31.
100. Watanabe K, Sekiguchi M, Yonemoto K, Nikaido T, Kato K, Otani K, Yabuki S, Kakuma T, Kikuchi SI, Konno SI; DISTO-project working group. Bowel/bladder dysfunction and numbness in the sole of the both feet in lumbar spinal stenosis - A multicenter cross-sectional study. *J Orthop Sci.* 2017;22(4):647-651.
101. Suri P, Rainville J, Kalichman L, Katz JN. Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis?. *JAMA.* 2010;304(23):2628-2636.
102. Zeković R. Lumbalne spinalne stenoze. NIO Univerziteteska riječ, Nikšić, 1988.
103. Lurie J, Tomkins-Lane C. Management of lumbar spinal stenosis. *BMJ.* 2016;352:h6234.
104. Ammendolia C, Stuber K, Tomkins-Lane C, et al. What interventions improve walking ability in neurogenic claudication with lumbar spinal stenosis? A systematic review. *Eur Spine J.* 2014;23(6):1282-1301.
105. Munakomi S, Foris LA, Varacallo M. Spinal Stenosis And Neurogenic Claudication. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
106. Casiano VE, Sarwan G, Dydyk AM, Varacallo M. Back Pain. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
107. Kim J, Kwon WK, Cho H, Lee S, Lee JB, Park JY, Jin DU, Jung EY, Hur JW. Ligamentum flavum hypertrophy significantly contributes to the severity of neurogenic intermittent claudication in patients with lumbar spinal canal stenosis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(36):e30171.
108. Altinkaya N, Yildirim T, Demir S, Alkan O, Sarica FB. Factors associated with the thickness of the ligamentum flavum: is ligamentum flavum thickening due to hypertrophy or buckling? *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(16):E1093-7.
109. Omoigui S. The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses.* 2007;69(6):1169-1178.
110. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):533-548.
111. Breig A, Marions O. Biomechanics of the lumbosacral nerve roots. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1963;1:1141-1160.

112. Emary PC. Diagnosis of a 64-year-old patient presenting with suspected lumbar spinal stenosis: an evidence-based case report. *J Can Chiropr Assoc.* 2015;59(1):46-52.
113. Yazaki S, Muramatsu T, Yoneda M, Fujita K. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1988;62(8):733-745.
114. Evans JG. Neurogenic intermittent claudication. *Br Med J.* 1964;2(5415):985-987.
115. Wilson CB, Ehni G, Grollmus J. Neurogenic intermittent claudication. *Clin Neurosurg.* 1971;18:62-85.
116. Omoigui S. The biochemical origin of pain--proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3--a unifying law of pain. *Med Hypotheses.* 2007;69(1):70-82.
117. Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA Jr, Riew KD, Lenke LG, Chahine NO. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1410(1):68-84.
118. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S. Correlation between inflammatory cytokines released from the lumbar facet joint tissue and symptoms in degenerative lumbar spinal disorders. *J Orthop Sci.* 2007;12(2):154-160.
119. Hulmani D, Garg B, Mehta N, Mridha AR, Nag TC, Farooque K. Morphological Changes in the Ligamentum Flavum in Degenerative Lumbar Canal Stenosis: A Prospective, Comparative Study. *Asian Spine J.* 2020;14(6):773-781.
120. Salimi H, Suzuki A, Habibi H, Orita K, Hori Y, Yabu A, Terai H, Tamai K, Nakamura H. Biglycan expression and its function in human ligamentum flavum. *Sci Rep.* 2021;11(1):4867.
121. Roedig H, Nastase MV, Wygrecka M, Schaefer L.. Breaking down chronic inflammatory diseases: the role of biglycan in promoting a switch between inflammation and autophagy. *FEBS J.* 2019;286(15):2965-2979.
122. Altun I, Yüksel KZ. Histopathological Analysis of Ligamentum Flavum in Lumbar Spinal Stenosis and Disc Herniation. *Asian Spine J.* 2017;11(1):71-74.
123. Schröder PK, Grob D, Rahn BA, Cordey J, Dvorak J. Histology of the ligamentum flavum in patients with degenerative lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J.* 1999;8(4):323-328.
124. Zhong ZM, Zha DS, Xiao WD, Wu SH, Wu Q, Zhang Y, Liu FQ, Chen JT. Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis associated with the

- increased expression of connective tissue growth factor. *J Orthop Res.* 2011;29:1592–1597.
125. Sairyo K, Biyani A, Goel VK, Leaman DW, Booth R Jr, Thomas J, Ebraheim NA, Cowgill IA, Mohan SE. Lumbar ligamentum flavum hypertrophy is due to accumulation of inflammation-related scar tissue. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:E340–E347.
 126. Benditz A, Sprenger S, Rauch L, Weber M, Grifka J, Straub RH. Increased pain and sensory hyperinnervation of the ligamentum flavum in patients with lumbar spinal stenosis. *J Orthop Res.* 2019;37(3):737-743.
 127. Sun C, Zhang H, Wang X, Liu X. Ligamentum flavum fibrosis and hypertrophy: Molecular pathways, cellular mechanisms, and future directions. *FASEB J.* 2020;34(8):9854-9868.
 128. Reyes-Sánchez A, García-Ramos CL, Deras-Barrientos CM, Alpizar-Aguirre A, Rosales-Olivarez LM, Pichardo-Bahena R. Ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis, disc herniation and degenerative spondylolisthesis. An histopathological description. *Acta Ortop Mex.* 2019;33(5):308-313.
 129. Ren G, Yu K, Xie Z, Liu L, Wang P, Zhang W, Wang Y, Wu X. Differentiation of lumbar disc herniation and lumbar spinal stenosis using natural language processing-based machine learning based on positive symptoms. *Neurosurg Focus.* 2022;52(4):E7.
 130. Walsh TL, Hanscom B, Lurie JD, Weinstein JN. Is condition specific instrument for the patients with low back pain /leg symptoms really necessary? The responsiveness of the Oswestry Disability Index, MODEMS and the SF-36. *Spine* 2003;28(6):607-615.
 131. Atlas SJ, Tosteson TD, Hanscom B, Blood EA, Pransky GS, Abdu WA, Andersson GB, Weinstein JN. What is different about worker's compensation patients? Socioeconomic correlates of disability status among patients with lumbar radiculopathy. *Spine* 2007;32(18) 2019-2026.
 132. Bošković K, Zamurović A, Grujić V, Cigić T, Naumović N, Savić M, Mijić B. Značaj praćenja kvaliteta života kod pacijenata sa lumbalnom radikulopatijom. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja.* 1998;3(4):1-6.
 133. Feuerstein M, Berkowitz SM, Haufler AJ, Lopez MS, Huang GD. Working with low back pain: workplace and individual psychosocial determinants of limited study and lost time. *Am J Ind Med.* 2008;40(6):627-638.

134. Holt AE, Shaw NJ, Shetty A, Greenough CG. The reliability of the low back outcome score for back pain. *Spine*. 2002;27(2):206-210.
135. Rhee JM, Schaufele M, Abdu A. Radiculopathy and the herniated lumbar disc. Controversies regarding pathophysiology and management. *The Journal of Bone and Joint Surgery Am*. 2006;88:2070-2080.
136. Konstantinou K, Dunn KM. Review of Epidemiological Studies and Prevalence Estimates. *Sciatica*. 2008;33(22):2464–2472.
137. Luo X, Pietrobon R, Sun SX, Liu GG, Hey L. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*. 2004;29:79-86.
138. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys, 2002. *Spine*. 2006;31:2724-2727.
139. Bowling A. *Measuring disease: A Review of Disease-specific Quality of Life Measurement Scales*. Buckingham-Philadelphia: Open University Press, 1995.
140. Veenoven R. The four quality of life. *Journal of Happiness Studies*. 2000;1:1-39.
141. Spilker B, editor. *Quality of life trials*. In: *Guide to clinical trials*. New York: Raven Press. 1991:370-378.
142. Asadi-Lari M, Packham C, Gray D. Patients' satisfaction and quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:57.
143. Torrance GW, Feeny D, Furlong W. Visual analog scales: do they have a role in the measurement of preferences for health states? *Med Decis Making*. 2001;21(4):329-334.
144. Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain*. 2019;20(3):245-263.
145. Devlin N, Parkin D, Janssen B. *Methods for Analysing and Reporting EQ-5D Data*. Cham (CH): Springer; 2020.
146. World Health Organization. *World Health Organization Management of substance abuse, Process of translation and adaptation of instruments*. [Internet]. 2019. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/

147. Horng MH, Kuok CP, Fu MJ, Lin CJ, Sun YN. Cobb Angle Measurement of Spine from X-Ray Images Using Convolutional Neural Network. *Comput Math Methods Med.* 2019;2019:6357171.
148. Madsen R, Jensen TS, Pope M, Sørensen JS, Bendix T. The effect of body position and axial load on spinal canal morphology: an MRI study of central spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(1):61-67.
149. Chokshi FH, Quencer RM, Smoker WR. The "thickened" ligamentum flavum: is it buckling or enlargement? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(10):1813-1816.
150. Jain M, Sable M, Tirpude AP, Sahu RN, Samanta SK, Das G. Histological difference in ligament flavum between degenerative lumbar canal stenosis and non-stenotic group: A prospective, comparative study. *World J Orthop.* 2022;13(9):791-801.
151. Rajesh N, Moudgil-Joshi J, Kaliaperumal C. Smoking and degenerative spinal disease: A systematic review. *Brain Spine.* 2022;2:100916.
152. Strömquist B, Fritzell P, Hägg O, Jönsson B, Sandén B; Swedish Society of Spinal Surgeons. Swespine: the Swedish spine register: the 2012 report. *Eur Spine J.* 2013;22(4):953-974.
153. Siracusa G, Sparacino A, Lentini VL. Neurogenic bladder and disc disease: a brief review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(8):1025-1031.
154. Otani K, Kikuchi S, Yabuki S, Igarashi T, Nikaido T, Watanabe K, Konno S. Lumbar spinal stenosis has a negative impact on quality of life compared with other comorbidities: an epidemiological cross-sectional study of 1862 community-dwelling individuals. *Scientific World Journal.* 2013;2013:590652.
155. Mason VL, Mathias B, Skevington SM. Accepting low back pain: is it related to a good quality of life? *Clin J Pain.* 2008;24(1):22-29.
156. Fatoye F, Gebrye T, Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatol Int.* 2019;39(4):619-626.
157. Amin RM, Andrade NS, Neuman BJ. Lumbar Disc Herniation. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2017;10(4):507-516
158. Kolte VS, Khambatta S, Ambiyev MV. Thickness of the ligamentum flavum: correlation with age and its asymmetry-an magnetic resonance imaging study. *Asian Spine J.* 2015;9(2):245-253.

159. Viejo-Fuertes D, Liguoro D, Vital JM, Rombouts J. Morphogenesis, anatomy and histology of the ligamentum flavum. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2000;10:77–83.
160. Yoshiiwa T, Miyazaki M, Notani N, Ishihara T, Kawano M, Tsumura H. Analysis of the Relationship between Ligamentum Flavum Thickening and Lumbar Segmental Instability, Disc Degeneration, and Facet Joint Osteoarthritis in Lumbar Spinal Stenosis. *Asian Spine J*. 2016;10(6):1132-1140.
161. Hirabayashi S. Ossification of the ligamentum flavum. *Spine Surg Relat Res*. 2017 Nov 27;1(4):158-163.
162. Ahn DK, Lee S, Moon SH, Boo KH, Chang BK, Lee JI. Ossification of the ligamentum flavum. *Asian Spine J*. 2014;8(1):89-96.
163. Almarestani L, Longo G, Ribeiro-da-Silva A. Autonomic fiber sprouting in the skin in chronic inflammation. *Mol Pain*. 2008;4:56.
164. Zheng Q, Dong X, Green DP, Dong X. Peripheral mechanisms of chronic pain. *Med Rev (Berl)*. 2022;2(3):251-270.
165. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621-635.
166. Silverplats K, Lind B, Zoega B, Halldin K, Gellerstedt M, Rutberg L, Brisby H. Health-related quality of life in patients with surgically treated lumbar disc herniation: 2- and 7-year follow-up of 117 patients. *Acta Orthop*. 2011;82(2):198-203.
167. Miki T, Naoki F, Takashima H, Takebayashi T. Associations between Paraspinal Muscle Morphology, Disc Degeneration, and Clinical Features in Patients with Lumbar Spinal Stenosis. *Prog Rehabil Med*. 2020;5:20200015
168. Song Y, Zhu LA, Wang SL, Leng L, Bucala R, Lu LJ. Multi-dimensional health assessment questionnaire in China: reliability, validity and clinical value in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2014;9:e97952.
169. Löhr M, Hampl JA, Lee JY, Ernestus RI, Deckert M, Stenzel W. Hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum is associated with inflammation-related TGF- β expression. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(1):134-141.
170. Burt K, Viola D, Lisiewski L, Lombardi J, Amorosa L, Chahine N. An in vivo model of ligamentum flavum hypertrophy from early-stage inflammation to fibrosis. *JOR Spine*. 2023; e1260.
171. Saito T, Yokota K, Kobayakawa K, Hara M, Kubota K, Harimaya K, Kawaguchi K, Hayashida M, Matsumoto Y, Doi T, Shiba K, Nakashima Y, Okada S.

- Experimental Mouse Model of Lumbar Ligamentum Flavum Hypertrophy. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169717.
172. Longo G, Osikowicz M, Ribeiro-da-Silva A. Sympathetic fiber sprouting in inflamed joints and adjacent skin contributes to pain-related behavior in arthritis. *J Neurosci*. 2013;33(24):10066-10074.
173. Li W, Gong Y, Liu J, Guo Y, Tang H, Qin S, Zhao Y, Wang S, Xu Z, Chen B. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2021;14:1483-1494.
174. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007;10(11):1361–1368.
175. Aleksić V, Todorović J, Miladinović N, Aleksić N, Bogosavljević V, Đurović M, Kocić S, Aleksić R, Joković M. Ligamentum flavum analysis in patients with lumbar discus hernia and lumbar spinal stenosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):3804.
176. Sanzarello I, Merlini L, Rosa MA, Perrone M, Frugiuele J, Borghi R, Faldini C. Central sensitization in chronic low back pain: a narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016;29(4):625–633.

Spisak skraćenica:

AP – anteriorno-posteriorni

BMI – indeks telesne mase (engl. *body mass index*)

CT – kompjuterizovana tomografija

EQoL – European Quality of Life

LDH – lumbalna diskus hernija

LF – ligamentum flavum

LL – lateralno-lateralni

LSS – lumbalna spinalna stenoza

MR – magnetna rezonanca

VAS – vizuelno analogna skala

Publikovani radovi iz teze:

1. Aleksić V, Todorović J, Miladinović N, Aleksić N, Bogosavljević V, Đurović M, Kocić S, Aleksić R, Joković M. Ligamentum flavum analysis in patients with lumbar discus hernia and lumbar spinal stenosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):3804. doi: 10.1038/s41598-023-30928-x.
2. Aleksić V, Joković M. Testovi istezanja nerva kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom. *Medicinski podmladak.* 2024. 75(2): (ahead of print). doi: 10.5937/mp75-43557.

BIOGRAFIJA AUTORA

Vuk M. Aleksić je rođen 15. Avgusta 1988. godine u Beogradu gde je završio osnovnu školu „Stevan Sindelić“ kao nosilac diplome „Vuk Karadžić“, a potom je završio Petu Beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 2014. godine u redovnom roku sa prosečnom ocenom 9,70. Nosilac je diplome „Prof. dr Živojin Sudarov“ za postignut izuzetan uspeh tokom studija na Medicinskom fakultetu, kao i stipendije „Dragan Marković“ zadužbine Univerziteta u Beogradu. Tokom studija bio je demonstrator na predmetu Histologija sa embriologijom i na predmetu Patologija. Od 2014. godine stalno je zaposlen u Kliničko bolničkom centru Zemun. U junu 2021. godine položio je specijalistički ispit iz neurohirurgije sa najvišom ocenom. Upisao je doktorske studije pri Medicinskom fakultetu u Beogradu 2019. godine. Upisao je užu specijalizaciju iz Onkologije pri Medicinskom fakultetu u Beogradu 2022. godine. Autor je velikog broja naučnih radova sa Hiršovim indeksom 14. Autor je i koautor velikog broja poglavlja u knjigama i udžbenicima, od čega je glavni autor i urednik dve knjige. Učestvovao je na velikom broju domaćih i stranih kongresa i simpozijuma. Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja neurohirurga Srbije, Udruženja neuroonkologa Srbije, Spinalnog udruženja Srbije, Bioetičkog društva Srbije i Komiteta znanja Srbije. Oženjen je i ima jednu ćerku.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Ime i Prezime autora: Vuk Aleksić

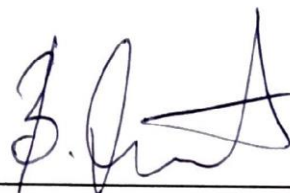
Broj indeksa: 2019/5104

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod nazivom: "Uporedna analiza ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom"

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

Potpis autora: _____



U Beogradu, 25.09.2023. god.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Vuk Aleksić

Broj indeksa: 2019/5104

Studijski program: rekonstruktivna hirurgija

Naslov rada: "Uporedna analiza ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom"

Mentor: prof. dr Miloš Joković

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

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

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

Potpis autora

U Beogradu, 25.09.2023. god.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

“Uporedna analiza ligamentum flavuma kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom i pacijenata sa lumbalnom spinalnom stenozom”

koja je moje autorsko delo.

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

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

Potpis autora

U Beogradu, 25.09.2023. god.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized first letter 'F' followed by a series of loops and a final vertical stroke, positioned above a horizontal line.