



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET



PROCENA EFIKASNOSTI KORTIKOSTEROIDNE TERAPIJE KOD LUMBALNOG RADIKULARNOG BOLA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:
Prof.dr Svetlana Simić

Kandidat:
Asist.dr Jelena Knežević

Novi Sad, 2023.godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Јелена Кнежевић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф.др Светлана Симић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	ПРОЦЕНА ЕФИКАСНОСТИ КОРТИКОСТЕРОИДНЕ ТЕРАПИЈЕ КОД ЛУМБАЛНОГ РАДИКУЛАРНОГ БОЛА
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 110 Поглавља 7 Референци 100 Табела 38 Графикона 32 Прилога 2
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Неурологија
Кључне речи / предметна одредница:	лумбални бол; радикулопатија; метилпреднизолон, нестероидни антиинфламаторни лекови; исход лечења; мерење бола; процена онеспособљености; анкете и упитници Не MeSH: кортикостероиди
Резиме на језику рада:	Значај истраживања третмана лумбалног бола произилази из чињенице да овај синдром представља водећи узрок година проживљених са инвалидитетом на глобалном нивоу. Недовољна ефикасност актуелно доступних третмана доводи до потребе за констатним напорима у проналажењу модалитета лечења који би допринео бољем квалитету живота особа погођених овим стањем. Циљеви актуелног истраживања су укључивали утврђивање ефикасности лечења лумбалног радикуларног бола коришћењем стандардне конзервативне терапије (без кортикостероида), затим коришћењем комбинације стандардне конзервативне и кортикостероидне терапије, као и поређење ефикасности ове две врсте третмана. Дисертација је конструисана као опсервационо проспективно истраживање ефикасности два модалитета лечења пацијената са дијагнозом лумбалног радикуларног бола у оквиру Клинике за неурологију Клиничког центра Војводине у Новом Саду у периоду од 2015. до 2022. године. Испитивање је одобрено од стране

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истовестности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

Етичког одбора Клиничког центра Војводине. У истраживање је укључено 152 болесника са дијагнозом лумбалног радикуларног бола који су задовољили укључујуће критеријуме. На почетку истраживања тј. пре администрарања терапије, затим након седам дана од администрарања терапије, након три и након шест месеци од администрарања терапије спровођено је испитивање коришћењем скала клиничке процене Освестри индекс онеспособљености (Oswestry disability index) и Нумеричка скала процене бола (Numerical rating scale) и прикупљани су одговарајући социодемографски и медицински подаци. Испитивање односа независних варијабли је рађено непараметарским Ман-Витнијевим (Mann-Whitney) тестом који је замена за т-тест када немамо нормалну расподелу. Испитивање односа зависних обележја је рађено непараметарским Вилкоксоним (Wilcoxon) тестом. Тестиране су хипотезе о једнакости вероватноћа две популације. За обраду података коришћен је лиценцирани софтвер “Статистика В 14.0”. Узорак чине 152 испитаника са доминантним учешћем особа женског пола (64%). Просечна старост испитаника је 54 година. Утврђено је да су испитаници који су у истраживању користили комбинацију конзервативне и кортикостероидне терапије статистички значајно краће били болнички лечени са нивоом значајности $p < 0.005$. Резултати истраживања указују да не постоји статистички значајна разлика у иницијалном интензитету бола и степену онеспособљености мерено скалама клиничке процене у односу на пол, запосленост и коморбидитете пре започињања медикаментозног третмана. Резултати истраживања указују да иницијално не постоје статистички значајне разлике у нивоу бола и степену онеспособљености између мушкараца и жена, запослених и незапослених, пушача и непушача, пацијената са хипертензијом и без хипертензије, пацијената са хроничном лезијом са актуелизацијом и са акутном, те пацијената са левостраним и десностраним неуролошким налазом. Оно што је значајно јесте да је доказано да су оба испитивана терапијска протокола довела до статистички значајне редукације акутног бола и степена онеспособљености након 7 дана од примењене медикаментозне терапије, без обзира на протокол лечења. Статистички значајне разлике након 7 дана од примене медикаментозне терапије показују да су регистровани ниво бола и степен онеспособљености при примени терапије која је укључивала кортикостероиде статистички значајно нижи од оних регистрованих при примени конвенционалне терапије НСАИЛ. У трећој испитиваној временској тачци тј. након 3 месеца од основне посете статистички значајно мањи ниво бола и онеспособљености се појављује у групи третираној кортикостероидном терапијом и код постојања фактора ризика (пушење). Након 6 месеци од основне посете регистровани ниво бола и онеспособљеност при примени протокола који је укључивао кортикостероидну терапију је статистички значајно нижи од оних регистрованих при примени конвенционалне терапије. Интензитет бола у сва три испитивана временска периода био је нижи у групи у којој је коришћена кортикостероидна терапија, али да се израженост тих разлика с протоком времена смањује. Актуелно истраживање показује да системски коришћени кортикостероиди могу бити ефикасни у третману лумбалног радикуларног бола. Потребна су даља истраживања примене системске кортикостероидне терапије у редукацији интензитета лумбалног радикуларног бола како би се одредила оптимална доза и трајање оваквог третмана. Поред самог праћења интензитета бола потребно је разјаснити ефекте примене системских кортикостероида на квалитет живота, дугорочне исходе и нежељене ефекте.

Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	08.12.2015. г.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Jelena Knežević
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Associate Professor Svetlana Simic, Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Novi Sad
Thesis title:	ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF THE CORTICOSTEROID THERAPY IN LUMBAR RADICAL PAIN
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages 110 Chapters 7 References 100 Tables 38 Graphs 32 Appendices 2
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Neurology
Subject, Key words:	Low Back Pain; Radiculopathy; Methylprednisolone; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Treatment Outcome; Pain Measurement; Disability Evaluation; Surveys and Questionnaires Non MeSH: Coricosteroids
Abstract in English language:	The importance of research into the treatment of low back pain stems from the fact that this syndrome is the leading cause of years lived with disability globally. The insufficient effectiveness of currently available treatments leads to the need for constant efforts in finding treatment modalities that would contribute to a better quality of life for people affected by this condition. The goals of the current research included determining the effectiveness of treating lumbar radicular pain using standard conservative therapy (without corticosteroids), then using a combination of standard conservative and corticosteroid therapy, as well as comparing the effectiveness of these two types of treatment. The dissertation was constructed as an observational prospective study of the effectiveness of two treatment modalities for patients diagnosed with lumbar radicular pain within the Neurology Clinic of the Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad in the period from 2015 to 2022. The study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center of Vojvodina. 152 patients diagnosed with lumbar radicular pain who met the

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

inclusion criteria were included in the study. At the beginning of the research, ie. before the administration of the therapy, then after seven days after the administration of the therapy, after three and after six months from the administration of the therapy, an examination was conducted using the Oswestry disability index and the Numerical rating scale, and appropriate sociodemographic and medical data were collected. The examination of the relationship of independent variables was done with the non-parametric Mann-Whitney test, which is a substitute for the t-test when we do not have a normal distribution. The examination of the relationship of dependent characteristics was done with the non-parametric Wilcoxon test. Hypotheses about the equality of probabilities of two populations were tested. The licensed software "Statistica V 14.0" was used for data processing. The sample consists of 152 respondents with the dominant participation of women (64%). The average age of the respondent is 54 years. It was found that the subjects who used a combination of conservative and corticosteroid therapy were treated in a hospital for a statistically significantly shorter time with a significance level of $p < 0.005$. The research results indicate that there is no statistically significant difference in the initial intensity of pain and the degree of disability measured by clinical assessment scales in relation to gender, employment and comorbidities before the start of medical treatment. The research results indicate that initially there are no statistically significant differences in the level of pain and degree of disability between men and women, employed and unemployed, smokers and non-smokers, patients with hypertension and without hypertension, patients with chronic lesion with actualization and with acute, and patients with left- and right-sided neurological findings. What is significant is that it was proven that both investigated therapeutic protocols led to a statistically significant reduction in acute pain and the degree of disability after 7 days of the applied drug therapy, regardless of the treatment protocol. Statistically significant differences after 7 days from the application of drug therapy show that the registered level of pain and the degree of disability during the application of therapy that included corticosteroids are statistically significantly lower than those registered during the application of conventional NSAID therapy. In the third investigated time point, i.e. after 3 months from the baseline visit, a statistically significantly lower level of pain and disability appears in the group treated with corticosteroid therapy and in the presence of risk factors (smoking). After 6 months from the baseline visit, the registered level of pain and disability when applying the protocol that included corticosteroid therapy was statistically significantly lower than those registered when applying conventional therapy. The intensity of pain in all three investigated time periods was lower in the group in which corticosteroid therapy was used, but the expression of these differences decreases with the passage of time. Current research shows that systemic corticosteroids can be effective in the treatment of lumbar radicular pain. Further research on the application of systemic corticosteroid therapy in reducing the intensity of lumbar radicular pain is needed in order to determine the optimal dose and duration of such treatment. In addition to monitoring the intensity of pain, it is necessary to clarify the effects of the use of systemic corticosteroids on the quality of life, long-term outcomes and side effects.

Accepted on Scientific Board on:	8th December 2015
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Bol	1
1.2 Bol i neuroanatomija	2
1.3 Neurofiziologija bola	5
1.4 Klasifikacija bola	10
1.5 Psihološki aspekti hroničnog bola	12
1.6 Skale procene bola	15
1.7 Neuropatski bol	17
1.8 Lumbalni bol	21
1.9 Anatomija lumbalnog dela kičme	23
1.10 Klasifikacija lumbalnog bola	25
1.11 Faktori nastanka lumbalnog bola	26
1.12 Dijagnostika lumbalnog bola	30
1.13 Lečenje lumbalnog bola	32
1.14 Nefarmakološke mere	34
1.15 Farmakološko lečenje	36
2. CILJEVI I HIPOTEZE	40
3. MATERIJAL I METODE	41
4. REZULTATI	45
4.1 Sociodemografske karakteristike uzorka	45
4.2 Dužina hospitalizacije	47
4.3 Ispitivanje intenziteta bola i stepena onesposobljenosti	53
5. DISKUSIJA	92
5.1 Karakteristike uzorka	92
5.2 Dužina hospitalizacije	93
5.3 Inicijalne vrednosti stepena bola i onesposobljenosti	94
5.4 Izbor modaliteta tretmana	95
5.5 Promena intenziteta bola i stepena onesposobljenosti tokom istraživanja – poređenje terapijskih protokola	97

6. ZAKLJUČAK	102
7. LITERATURA	104

1. UVOD

1.1 BOL

Bol predstavlja neprijatni senzorni i emocionalni doživljaj koji je povezan sa postojećim ili mogućim oštećenjem tkiva ili doživljaj koji odgovara takvom oštećenju. Ova definicija je usvojena od strane IASP 1979.godine, dok je kasnije unapređena u smislu da je bol uznemirujući doživljaj povezan sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva sa senzornim, emocionalnim, kognitivnim i socijalnim komponentama.

Savremeni koncept proučavanja, dijagnostike i tretmana bola podrazumeva biopsihosocijalni model koji uključuje kako biološku tako i psihološku i socijalnu komponentu i na taj način doprinosi multidisciplinarnom pristupu ovako važnom pitanju jer su psihosocijalni faktori svakako uključeni u sve aspekte.

1.2 BOL I NEUROANATOMIJA

Način na koji se stimuli prenose do centralnog nervnog sistema se naziva nocicepcija i obuhvata četiri fiziološka procesa, a to su transdukcija, transmisija, modulacija i percepcija (1,2).

Transdukcija i transmisija bola

Glavni put sprovođenja bola iz tela jeste spinothalamički put koji prenosi osećaj bola kao i termalne, taktilne i vibratorne senzacije. Primarni aferentni neuroni spinothalamičkog sistema predstavljaju male ganglijske ćelije u dorzalnim korenovima spinalnih živaca kojima se prenose informacije do ganglionu i do kičmene moždine. Nociceptori su senzorni receptori odgovorni za detekciju neprijatnih stimulusa i oni ih prevode u električne signale koji se prenose u centralni nervni sistem. Rasprostranjeni su po organizmu (organima, mišićima, zglobovima, koži i moždanim ovojnicama) i bivaju stimulirani termalnim, hemijskim ili mehaničkim stimulusima. Postoje dve grupe vlakana tj. A-delta koji reaguju na mehaničke i termalne stimuluse koji brzo provode impulse oštrog bola, zatim C vlakna koja imaju najsporiju provodljivost i reaguju na sve vrste stimulusa i dovode do osećaja pečenja. A-delta i C vlakna ulaze u kičmenu moždinu gde se formira spinothalamički snop koji prolazi kroz anterolateralni funikulus kičmene moždine i kroz najlateralniji deo tegmentuma moždanog stabla. Vlakna se projektuju u talamus i završavaju u jedrima talamusa. Aksoni ćelija iz talamusa koji prenose bol projektuju se u primarno somestatski region kore mozga, dok se vlakna iz zadnjeg jedra talamusa, za koje se smatra da identifikuju nociceptivni stimulus kao bol, završavaju u sekundarnom somestatskom korteksu i/ili retroinsularnom regionu. Smatra se da neuroni u intralaminarnim jedrima odgovorni za afektivni deo nocicepcije. Spinomezencefalni put se sastoji od projekcionih sistema koji završavaju u srednjem mozgu, a njegovi neuroni su nociceptivni. Tumači se da projekcije ovog puta u periakveduktalnu sivu masu mogu dovesti do averzivnog ponašanja i aktivirati descendenti sistem analgezije, da projekcije u nucleus cuneiformis mogu uticati na lokomotorni sistem srednjeg mozga i retikularni aktivirajući sistem. Spinoretikularni put je značajan jer je dokazano da predstavlja koleteralni deo spinothalamičkog puta, a značaj je zasigurno i zbog toga što dolazi do signalizacije homeostatske promene u autonomnim centrima moždanog stabla, kao i aktivaciju endogene analgezije i izazivanje afektivne reakcije.

Spinolimbicki put uključuje projekcije iz spinoretikularnog puta i ascendentne projekcije do talamusa, hipotalamusa i limbickog sistema. Spinohipotalamički put dolazi iz ćelija zadnjih rogova kičmene moždine i lateralnog kičmenog jedra i ima ulogu u motivacionim aspektima bola. Pored navedenih anatomskih puteva značajno je pomenuti i spinopontoamigdaloidni, spinocervikotalamički put, sistem dorzalne kolumne i trigeminotalamički put.

Modifikovanje transmisije bola

Modulacija bola se dešava duž celog neuralnog puta i predstavlja varijabilnu percepciju bola što ima kontrolu egzogenog ili endogenog mehanizma, a suštinu predstavlja menjanje aktivnosti sinapse između primarnog i sekundarnog neurona anterolateralnog sistema. Modulacija bola se deli na spinalnu, supraspinalnu modulaciju i modulaciju bola opioidnim neurotransmiterima.

Integracija procesa u cilju spoznaje bola

Percepcija bola se dešava u kori velikog mozga i talamusu, a zavisi od psihičkog stanja osobe i uticaja okoline. Primarno somestatsko polje obuhvata gyrus postcentralis i koru kaudalne trećine lobulus paracentralis-a, zapravo Brodmanove aree 3a, 3b, 1 i 2, dok sekundarno somestatsko područje obuhvata koorteks parijetalnog operkuluma. Treće somestatskopolje koje se nalazi kaudalno od dorzalnog i medijalnog dela primarnog somestatskog područja je asocijativnog karaktera jer ima integrativnu ulogu. Najveći broj informacija dolazi iz zglobova i reaguje na rotaciju zglobova. Sva somestatska područja kore velikog mozga vrše analizu stimulusa iz kože i dubokih tkiva odnosno određuju lokalizaciju draži, vrstu draži, intenzitet draži, kao i pokrete na koži, pokrete mišića i rotacije zglobova. Mora se zapaziti i intenzivna i recipročna povezanost somestatskih i motornih polja korteksa, zbog čega se koristi i zajednički naziv senzomotori korteks. Lezije somestatskog sistema mogu nastati na bilo kom nivou duž puta od perifernih delova tela do somestatske kore velikog mozga. Povreda nekog perifernog neurona dovodi do anestezije u području njegove inervacije što ima posledice i na centralne delove somestatskog sistema. Presecanjem dorzalnog korena spinalnog živca nastaje ispad senzibiliteta u dermatomu tog korena, a ispad obuhvata uzano polje zbog preklapanja sa susednim dermatomima. Može doći do bolnih senzacija u oštećenom dermatomu zbog senzibilizacije neurona u dorzalom rogu kičmene moždine na supstancu. Lezija sistema dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa dovodi do poremećaja lokalizacije stimulusa i taktilne diskriminacije, a uočava se i trajni

poremećaj diskriminacije pravca kretanja stimulusa po koži, kao i registrovanje palpatornih osobina predmeta. Lezija ventrobazalnog talamusa dovodi do hemianestezije suprotne strane tela za sve modalitete. Lezija primarnog somestetskog polja dovodi do ispada svih modaliteta. Lezija sekundarnog somestetskog područja može uzrokovati poteškoće u registrovanju lokalizacije i pravca stimulusa kao i prepoznavanje objekata i taktilnog učenja. Lezija polja 5 tj. tercijarnog polja oštećuje diskriminaciju oblika predmeta i uzrokuje vizuo-spacijalnih poremećaje. Pored toga, poznato je da lezije somestetskog sistema, naročito korteksa, mogu biti praćene deficitom u motornoj sferi: smanjenje želje za pokretanjem, hipotonija, redukcija brzine, snage i sigurnosti pokreta.

1.3 NEUROFIZIOLOGIJA BOLA

ANALIZATOR BOLA

Analizator bola sadrži periferne receptore, periferne neuralne puteve, kičmenu moždinu i njene puteve, moždano stablo, talamus, koru velikog mozga i druge regione CNS i descendente puteve (3,4).

Periferni receptori bola

Nociceptori tj. slobodni nervni završetci aferentnih vlakana koji odgovaraju na bolne stimulse mogu biti mehano, termo ili hemosenzitivni. Oni konvertuju mehaničku, hemijsku ili termalnu energiju u električne sinale koji se pomoću akcionih potencijala prenose u CNS. Ovi receptori postoje u unutrašnjim organima, mišićima, koži, tetivama, krvnim sudovima intervertebralnim diskovima i drugim strukturama. Posebno su brojni u tkivima tipa kože i sluzokože. To su neinkapsulirani slobodni nervni završetci sa veoma malim receptivnim poljem. Imaju visok prag i reaguju samo na draži koje izazivaju oštećenje tkiva. U odnosu na način na koji dolazi do nadražnja dele se na polimodalne kod kojih dolazi do nadražnja na mehaničke, hemijske i termičke draži i unimodalne koje reaguju samo na jednu od navedenih draži.

Primarna aferentna vlakna

Primarna aferentna vlakna se nalaze u perifernim nervima i predstavljaju put za prenos informacija sa periferije u dorzalne robove kičmene moždine. Tela ćelija aferentnih vlakana se nalaze u dorzalnom korenu spinalnog nerva ili senzornim ganglionima kranijalnih nerava. Signali se kao akcioni potencijali prenose duž nervnih vlakana, a na osnovu toga koliko brzo se provodi akcioni potencijal dele se na mijelizovana i nemijelizovana vlakna. Subjektivno doživljaj bola povezan je sa štetnim stimulusima, pa je tako primarni bol brz, dobro lokalizovan i bockajući, dok je sekundarni bol difuzan i ima se osećaj pečenja.

Dorzalni (zadnji) rog kičmene moždine

Zadnji rog kičmene moždine u koji dolaze primarna aferentna vlakna sadrži ćelijska tela A-delta i C vlakana. Ti primarni aferentni neuroni prenose svoje akcione potencijale na neurone u zadnjem rogu kičmene moždine i potom stvaraju sinapse sa sekundarnim neuronima. U

sekundarnom neuronu stvaranje signala se prenosi ascendentnim putevima neospinotalamičkim i paleospinotalamičkim putem, koji su delovi spinotalamičkog puta. U zadnjem rogu kičmene moždine se oslobađaju neuropeptidi (SP, CGRP) i ekscitatorne aminokiseline (aspartat i glutamat) koji potiču od primarnih aferentnih vlakana i koje aktiviraju postsinaptičke AMPA i NMDA glutamatne receptore. Ekscitatorni neuromedijatori su ekscitatorne aminokiseline (glutamat i aspartat), neuropeptidi (SP, CGRP) i faktor rasta (BDNF). Inhibitorni neuromedijatori su endogeni opioidni peptidi, gama aminobuterna kiselina i glicin. Neuroni zadnjeg roga kičmene moždine imaju receptore za ove supstance, najrasprostranjeniji NMDA receptor za koji se vezuje glutamat i važan je za nastanak centralne senzitivizacije i održavanje hroničnog bolnog stanja. Spinalni ascendentni putevi uključuju paleospinotalamički put i neospinotalamički put. Paleospinotalamički put je bogat opioidnim receptorima i završava u retikularnoj formaciji moždanog stabla, jedrima talamusa, a povezan je i sa hipotalamusom, a 10% vlakana nastavlja put ka medijalnim jedrima talamusa i kori velikog mozga i bazalnim ganglijama što ostvaruje afektivnu komponentu i modulaciju bola pomoću neurotransmitera dopamina, noradrenalina i serotonina. Neospinotalamički put prenosi primarni oštar bol, a većina vlakana odlazi u ventroposteriolateralno jedro talamusa odakle nastavlja put ka bazalnim ganglijama i somatosenzornoj kori velikog mozga posebno do parijetalnog režnja gde se doživljava osećaj oštrog dobro lokalizovanog bola.

Periferna senzitivizacija

Periferna senzitivizacija je pojava da produžena nociceptivna stimulacija dovodi do povećane osetljivosti, senzitivizacije nociceptora, što dovodi do sniženja praga nadražaja, povećanja jačine odgovora na dejstvo bolne draži i ispoljavanja spontane aktivnosti. Do toga može doći zbog povrede tkiva i inflamacije koja je karakteristična reakcija na povredu tkiva. Inflamacija dovodi do aktivacije nociceptivnih puteva i senzitivizacije sa manifestacijama u vidu hiperalgezije i alodnije. Inflamacija podrazumeva oslobađanje prostaglandina, citkina i faktora rasta koji direktno stimulišu nociceptore. Posledica te senzitivizacije nastupa u vidu sniženja praga na stimulse (hiperalgezije) sa povećanjem odgovora na draži. Primarna hiperalgezija nastaje na mestu povrede, dok sekundarna u predelima koji se graniče sa oštećenom regijom i to sve zbog promena u CNS koje su rezultat oštećenja tkiva, senzitivizacije nociceptora i hiperekscitabilnosti

neurona drugog reda u kičmenoj moždini. Sniženje praga nadržaja dovodi do ispoljavanja fenomena alodinije gde se stimulacija percipira kao bolna.

Centralna senzitivizacija

Centralna senzitivizacija podrazumeva ponavljajuću stimulaciju sekundarnih neurona uz pojavu hialgezije i alodinije. Ovome doprinosi plastičnost nervnog sistema u smislu da dolazi do strukturnih i funkcionalnih promena u odgovoru na različite stimulse te ove promene traju duže od stimulusa. U tom smislu ponavljani i dugotrajni bolni stimulusi dovode putem aktivacije NMDA receptora do pojačane aktivnosti neurona zadnjih rogova kičmene moždine, olakšane transmisije bolnog nadražaja, ekspanzije receptivnih polja i doživljaja bola na draži koje obično ne izazivaju bol. Centralna senzitivizacija uključuje smanjenje centralne inhibicije, spontanu aktivnost neurona zadnjeg roga kičmene moždine i aktivnost neurona koja reaguje na stimulus male jačine, kao i ekspanziju polja neurona zadnjih rogova.

Talamus

Talamus je kompleksna struktura koja predstavlja senzorni integrativni centar, a neuroni koji se projektuju u lateralni deo talamusa se projektuju u somatosenzorni korteks i ovaj deo talamusa je odgovoran za senzorne i diskriminativne aspekte bole. Neuroni koji se projektuju u medijalni deo talamusa su uključeni u emocionalno-motivacione aspekte bola i autonomne refleksne odgovore.

Korteks velikog mozga

Kortikalne strukture velikog mozga koje su uključene u somatosenzorno procesuiranje su primarni i sekundarni somatosenzorni, insularni i prednji cingularni korteks. Lezija ovog korteksa uslovljava oštećenje percepcije bola, a lezija insularnog korteksa promenu doživljaja bola koji se onda ne doživljava kao patnja. Primarni somatosenzorni polje se aktivira u kontralateralnoj hemisferi sa latencijom od minimalno 20ms, dok aktivacija sekundarnog korteksa nastaje nakon 80ms od draži i traje oko 40ms. I pored toga što draž deluje jednostrano, u sekundarnoj zoni se aktiviraju obe hemisfere u odgovarajućim lokacijama. Za afektivne, kognitivne i motivacione odgovore na bolnu draž, kao i motorni, autonomni i endokrini odgovor uključeni su prednji cingularni korteks, medijalno jedro talamusa, insula, amigdala, prefrontalna

kora, periventrikularna zona hipotalamusa, periakveduktalna siva masa srednjeg mozga i nucleus rafe magnus.

Descendentni putevi

Descendentni putevi imaju značaj u modulaciji bola i odgovora neurona u zadnjem rogu kičmene moždine. Prvi nivo je u periventrikularnoj sivoj masi oko treće moždane komore i periakveduktalnoj sivoj masi Silvijevog kanala. Drugi nivo je u nukleusu rafe magnus, dok je treći nivo u želatinoznoj supstanciji sive mase kičmene moždine. Ovi putevi na svojim nervnim završecima oslobađaju različite neurotransmitere i postoji podela na opioidni, noradrenergički i serotoninergički, kao i gamaaminobuternu kiselinu. Ovo je značajno jer lekovi koji blokiraju presinaptičko preuzimanje serotonina i noradrenalina mogu pojačati efekte descendentnih inhibitornih puteva i dovesti do posledične analgezije.

Prirodni analgezijski sistemi

Endogene opioidne supstance predstavljaju prirodni analgezijski sistem i uključuju peptide: enkefalin, endorfin i dinorfin, svi deluju preko opioidnih receptora. Opioidni receptori su koncentrisani u strukturama gde su pretežno neuroni čiji je transmitser supstancija P jer aktivacija ovih receptora zaustavlja oslobađanje supstancije P koja prenosi bolne senzacije.

U nervnom sistemu postoje tri klase opioidnih receptora: mu, kappa i delta. Oni pripadaju grupi G protein sparenih receptorskih sistema sa kojima u interakciju dolaze endogeni opioidi. Enkefalini se vezuju za delta, endorfini za mu, a dinorfini za kappa opioidne receptore. Ovi opioidni peptidi moduliraju nociceptivne ulazne signale blokiranjem presinaptičkog oslobađanja neurotransmitera, sprečavajući ulazak kalcijuma u presinaptički neuron, kao i otvaranjem kalijumskih kanala na postsinaptičkoj membrani što dovodi do njene hiperpolarizacije. Centralna i periferna aferentna nociceptivna vlakna imaju opioidne receptore na koje mogu delovati kako endogeni tako i egzogeni opioidi i na taj način modulirati transmisiju bola. Descendentni putevi za bol su posebno bogati opioidnim receptorima i deo su descendentnog analgezijskog sistema koji obuhvata tri funkcionalno povezana nivoa. Prvi nivo je u periventrikularnoj sivoj masi i periakveduktalnoj sivoj masi čija vlakna oslobađaju leu i met-enkefaline, pomoću kojih se aktiviraju neuroni drugog nivoa analgezije u rafe jedru, čiji se aksoni prostiru kroz dorzolateralne stubove kičmene moždine i na sinaptičkim završecima oslobađaju enkefalin i serotonin, koji

aktiviraju neurone trećeg nivoa analgezijskog sistema u želatinoznoj supstanciji kičmene moždine, blokirajući oslobađanje supstancije P i senzaciju bola. Posredstvom endogenih opioida analgezija može nastati kada bol inhibira bol, zatim pri izlaganju povremenom ili umerenom kontinuiranom stresu ili pri fizičkoj aktivnosti.

1.4 KLASIFIKACIJA BOLA

Bol se može klasifikovati na prema trajanju na akutni i hronični, zatim prema jačini na blag, umereno jak, jak i neizdrživ, zatim prema patofiziološkim mehanizmima na nociceptivni, neuropatski i mešoviti, prema lokalizaciji na delove tela, kao i prema etiologiji na zapaljenski, traumatski, malignog porekla ili porekla opekotina.

Akutni bol traje kratko, prestaje izlečenjem. On predstavlja simptom povrede ili bolesti tkiva i ima upozoravajuću i protektivnu ulogu. Češće je nociceptivni nego neuropatski kada uzimamo u obzir patofiziološki mehanizam.

Hronični bol traje najmanje tri meseca, odnosno duže od vremena potrebnog za ozdravljenje tkiva. Ovaj bol nema protektivnu ulogu, već negativni uticaj na fizičko i psihičko stanje osobe. Hronični bol se deli na nociceptivni i neuropatski.

Nociceptivni bol je izazvan aktivacijom A-delta i C nociceptivnih receptora pod dejstvom štetnih draži i deli se na somatski i visceralni. Površni somatski bol nastaje aktivacijom nociceptora u koži, potkožnim tkivima i sluzokoži i to dejstvom hemijskih, mehaničkih ili termičkih draži. Ovaj bol je dobro lokalizovan, oštar i praćen hiperalgezijom i alodinijom. Duboki somatski bol nastaje aktivacijom nociceptora mišića, zglobova, tetiva, kostiju i on može biti lokalizovan ili difuzan, a može biti udružen refleksnim spazmom mišića i autonomnim sistemskim odgovorom. Visceralni bol nastaje aktivacijom visceralnih nociceptora u smislu trakcije, distenzije, ishemije, inflamacije nejasno je lokalizovan i prenosi se u određeni kožni region, a povezan je sa autonomnim odgovorom kao što je malaksalost, preznojavanje, mučnina i povraćanje. Pravi visceralni bol nastaje u srednjoj liniji abdomena.

Nenociceptivni ili neuropatski bol je direktna posledica povrede ili bolesti somatosenzornih puteva perifernog ili centralnog nervnog sistema. Uzroci ovakvih lezija mogu biti trauma, infekcija, radioterapija, kompresija ili zapaljenje. Kliničke manifestacije ovog bola podrazumevaju periferni neuropatski i centralni bol. Spontani neuropatski bol nastaje nezavisno od nadražaja kao kod Parkinsonove bolesti, MS i postinzultni.

Prag bola predstavlja minimalni nivo aktivacije nociceptora koji se postiže da bi se izazvao akcioni potencijal u senzornom neuronu i konsekventna percepcija bola. Kod većine osoba prag za bol je sličan, a individualne razlike zavise od afektivno-bihejvioralnih sposobnosti.

1.5 PSIHOLOŠKI ASPEKTI HRONIČNOG BOLA

Razmatranje psiholoških aspekata bola su nastale zbog činjenice da je isključivo biološki način tretmana bio nedostatan. To je dovelo do uključivanja psiholoških intervencija u kombinaciji sa konvencionalnim biomedicinskim pristupom. Psihološki modeli koji su u upotrebi u vezi sa hroničnim bolom se mogu podeliti u više kategorija (5).

Pri model je operantno uslovlavanje koje predstavlja teorijski osnov za primenu bihevioralnih principa lečenja bola. Drugi model je periferna fiziologija koja je predstavlja teorijski osnov za primenu relaksacije i biofeedbacka. Treća grupa je model koji primenjuje kognitivnu terapiju. Četvrti model je neurofiziološki koji uključuje teoriju kontrole spinalnim vratima do savremene imidžing studije koje pružaju neurofiziološka objašnjenja za psihološke intervencije i tretmane. Peti model ukazuje na značaj socijalnih faktora u razmatranju prirode hroničnog bola.

1. Operantni model pretpostavlja da su ponašanja osetljiva na efekat sredinskog odgovora na to ponašanje. Ona ponašanja koja prate pozitivna potkrepljenja će se učestati, dok ona ponašanja koje ignorišemo ili kažnjavamo smanjuju učestalost. Bolna ponašanja koja prate na primer pažnju od strane drugih osoba će uticati na povećanje učestalosti takvog ponašanja. Sa druge strane, ako su takva ponašanja sistematski ignorisana onda će doći do smanjenja takvog ponašanja. Tretman bolnih stanja na osnovu ovakvog modela počinje analizom ponašanja osobe kako bi se utvrdilo koja su to ponašanja osoba sa bolom koja dovode do intenziviranja ili redukcije ponašanja u kojima imaju ulogu sredinski faktori. Drugim rečima, ova analiza želi da otkrije faktore koji utiču na bolna stanja. Terapeuti onda olakšavaju eliminaciju nepoželjnih ponašanja i potkrepljuju poželjna ponašanja. Na osnovu toga i lekari su prihvatili doprinos socijalnih faktora (reakcije drugih osoba na bolna stanja pacijenta) kako bi se izmenila negativna stanja.
2. Periferni fiziološki model se koristi u cilju smanjenja periferne mišićne napetosti jer je pretpostavka da je mišićna napetost uzročnik različitih bolnih stanja. Kada se pacijentima omogući da kontrolišu mišićnu napetost oni mogu naučiti da kontrolišu svoj bol i time redukovati i konsekvantnu napetost.

Tehnike relaksacije u smislu mišićne napetosti svakako utiču na intenzitet bola. Pored toga, efekat koji donosi ovaj model se zasniva i na promenama u uverenjima pacijenata da mogu sami doprineti doživljaju bola. Zbog toga se relaksacione tehnike smatraju i sastavnim delom tretmana bola u režimu kognitivno-bihejvioralne terapije.

3. Kognitivni model ukazuje da razumevanje i sposobnost predviđanja i uticaja na ponašanje i raspoloženje može uticati na intenzitet bola. Kognitivna terapija se sastoji od učenja da pacijent treba da bude svestan svojih uverenja i da ocenjuje ta uverenja u realnim okvirima nasuprot njihovoj iracionalnosti koje treba prepoznati. Uverenja o bolu su često katastrofična i zasnivaju se na pretpostavci da bol ukazuje na fizičko oštećenje organizma kao i da je bol posredovan unutrašnjim i spoljašnjim faktorima. Uverenja o bolu su naučeni faktori tokom života i kao takvi su podložni promenama. Kognitivno-bihejvioralne terapijske intervencije podrazumevaju pretpostavke u vidu: osobe aktivno procesuiraju informacije, sposobni su da ostvare kontrolu nad svojim uverenjima, kao i da postoji veza između uverenja i fizioloških procesa čime se unapređenjem jednog utiče i na drugi faktor.
4. Centralni neurofiziološki modeli bola ukazuju da postoji neurofiziološki mehanizam smešten u zadnjim rogovima kičmene moždine koji kontroliše protok bolnih stimulacija sa periferije do mozga. Ovaj sistem je izložen i dejstvu silaznih puteva koji interpretiraju bolno iskustvo. Informacije o bolnom doživljaju se interpretiraju u višim nervnim centrima i prenose u limbički sistem i retikularnu formaciju, a zatim do kičmene moždine. Na ovaj sistem mogu uticati psihološki procesi kao što su pažnja, anksioznost, ranija iskustva. Regije mozga koje su uključene za doživljavanje bola su odgovorne i za mnoge psihološke procese: prefrontalni korteks (značenje bola), prednji cingularni korteks (obradu emocionalnog odgovora na bol), insula (obrada informacija u vezi sa osećanjem o svom stanju i u vezi sa motivacijom). Ovaj centralni mehanizam je značajan zbog toga što mozak nije neaktivni primalac informacija već on aktivno analizira informacije i interpretira ih.

5. Socijalni modeli uzimaju u obzir činjenicu da je bol i posledice bola pod uticajem raznih sredinskih faktora koji uključuju porodicu, kulturu, ekonomske i profesionalne činioce. Porodica može formirati ponašanje koje je u vezi sa ispoljavanjem osećaja bola. Kulturološki aspekti se moraju uzeti u obzir jer različite kulture podrazumevaju različin način ispoljavanja bola i razumevanje bola. Socioekonomski status utiče na ispoljavanje bola. Kod osoba sa nižim ekonomskim statusom povišeni doživljaj bola i onesposobljenost jer se status povezuje sa nižim kognitivnim veštinama koje su u vezi sa obrazovnim nivoom. Radno okruženje u smislu karakteristika radnog mesta koje mogu dovesti do nastanka i održavanja bola (fizički rad, dugo radno vreme, obiman posao) kao i nisko zadovoljstvo su faktori koji mogu negativno uticati na održavanje bola.

1.6 SKALE PROCENE BOLA

S obzirom da je bol određen kako percepcijom nociceptivnih signala, tako i psihološkim i socijalnim faktorima objektivizacija bola se sprovodi uobičajeno samoprocenom jer bol i predstavlja subjektivni neprijatan osećaj.

Prilikom procene bola potrebno je dobiti informacije o lokalizaciji, intenzitetu, kvalitetu i posledicama, kao i o faktorima koji pojačavaju ili dovode do bola.

Jačina bola se procenjuje skalama koje se dele na unidimenzionalne i multidimenzionalne (6,7). Vizuelna analogna skala je duž od 10 cm gde pacijent označi jačinu bola uzimajući u obzir da je levi kraj duži bez bola, a desni kraj duži predstavlja najjači mogući bol. Intenzitet bola se meri milimetrima od levog kraja duži, maksimalan bol je 100mm. Verbalna skala je spisak opisa

različitih stepena bola (bez bola, blag bol, umereno jak i jak bol). Numerička skala predstavlja niz brojeva od 0 do 10 gde je 0 stanje bez bola, a 10 najjači mogući bol. Pacijent treba da zaokruži bol koji najbolje odgovara jačini njegovog bola. Numerički bol 1-3 je blag, skor 4-6 umeren, a skor 7-10 jak bol. Jačina bola preko 4 zahteva tretman, a jačina bola preko 7 predstavlja urgentno stanje. Fokusiranje samo na intenzitet bola kod procene hroničnog bola se danas smatra pogrešnim jer se kod hroničnog bola dešavaju promene intenziteta bola što može biti uslovljeno prestankom dejstva leka, progresijom bolesti, incidentima i psihosocijalnim faktorima. Hronični bol je biopsihosocijalno uslovljen i na taj način ga treba i procenjivati.

Multidimenzionalne skale odnosno upitnici pored intenziteta procenjuju i druge faktore poput lokalizacije, uticaja na funkcionalnost, raspoloženje i kvalitet života. Jedan primer ovakvog upitnika je Makgilov test koji se koristi u kliničkim istraživanjima i upotrebljava verbalne deskriptore iz tri glavne dimenzije bola (senzorne, afektivne i evaluativne) koje su dalje podeljene u 20 potklasa, a svaka sadrži reči za reprezentovanje različitih stepena bola. Ovim upitnikom se dobijaju skorovi za svaku dimenziju bola kao i totalni skor. Ovaj upitnik pruža mogućnost razlikovanja različitih bolnih stanja i koristan je u evaluiranju ishoda terapije. Kratak upitnik o bolu (Brier Pain Inventory) omogućava utvrđivanje lokalizacije, jačine bola, uticaja na funkcionalnost, raspoloženje, spavanje i kvalitet života. Jednostavan je za upotrebu i preporučuje se u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod pacijenata sa hroničnim bolom.

Pored toga, postoje upitnici koji ocenjuju način podnošenja bola (The Coping Strategies Questionnaire).

U sveobuhvatnom sagledavanju pacijenata sa bolnim stanjima procena bola je suštinska obaveza.

1.7 NEUROPATSKI BOL

Neuropatski bol se definiše kao bol koji se javlja kao direktna posledica oštećenja ili bolesti somatosenzornog sistema. Oštećenja ili bolesti ovog sistema najčešće generišu bol ukoliko su zahvaćeni nociceptivni putevi. Oštećenja perifernog nervnog sistema dovode do perifernog, a oštećenja centralnog nervnog sistema centralni neuropatski bol. Periferni neuropatski bol se skoro isključivo pojavljuje kod neuropatija koje zahvataju tanka nociceptivna vlakna (dijabetesna, amiloidna), dok se kod neuropatija sa zahvaćenošću debelih vlakana A-alfa i A-delta neuropatski bol retko pojavljuje. Kao uzroci centralnog neuropatskog bola se mogu ubrojati oštećenja nociceptivnih centralnih puteva (talamus, talamokortikalni putevi, Valenbergov sindrom i siringomijelija). Ovaj neuropatski bol nema svoju svrhu u zaštiti, kao što to radi akutni bol, te se naziva patološkim bolom (8).

Periferni mehanizmi neuropatskog bola

Neuropatski bol koji nastaje perifernim mehanizmima nastaje zbog promena u distalnim delovima oštećenog aksona, drugim delovima perifernog nerva i senzornim neuronima dorzalnih ganglija kičmene moždine. Ove promene uslovljavaju hiperekscitabilnost ovih perifernih nociceptora što uslovljava smanjen prag nadražljivosti i izbijanje akcionih potencijala nociceptora spontano. U zavisnosti od uspešnosti regeneracije oštećenih nerava aksoni mogu stvoriti mijelinski omotač, dok oni aksoni kod kojih ne dođe do stvaranja mijelinskog omotača stvaraju snop vlakana na oštećenom aksonu u obliku „meduzine glave“ i time formiraju neurom koji je izvor abnormalnih impulsa. Oštećenje nerava dovodi i do promene ekspresije jonskih kanala na mestu dela aksona koji nije mijelizovan, a ovakve promene podrazumevaju promenu mesta i grupisanje kanala za natrijum. Ovakve promene dovode do pojave sklonosti nerava da spontano dovode do pražnjenja akcionih potencijala. Ovakva membranska nestabilnost se pojačava i zbog smanjenja aktivnosti jonskih kanala za kalijum.

Pored toga, može postojati i ektopička ekspresija aberantnih tačaka stvaranja akcionih potencijala duž aksona ili na formiranim neuromima. U predelima demijelinizovanih segmenata aksona promenjena aktivnost natrijumskih kanala i smanjena brzina provođenja dovodi do toga da depolarizacija membrane traje duže od perioda refrakternosti susednih natrijumskih kanala i zbog toga širenja akcionog potencijala od proksimalnog ka distalnom delu. Ektopični impulsi

uglavnom nastaju u mijelinizovanim vlaknima koja nisu uključena u nocicepciju. Oštećenja nerava distalno od dorzalnog roga kičmene moždine dovode do Volderove degeneracije u kojoj imunološke i sekundarne inflamatorne reakcije mogu uzrokovati neurohemijske abnormalnosti u aksonima neoštećenih neurona dorzalne ganglije kičmene moždine. Ovakve promene podrazumevaju pojačanu ekspresiju receptora za nociceptive neurotransmitere u neoštećenim aksonima i to vodi pojavi da neoštećena C vlakna u somatosenzornim putevima u kojima su oštećeni aksoni imaju abnormalna pražnjenja. Bolesnici zbog toga imaju žareći bol i termičku hiperalgeziju, a sve ove promene u neoštećenim aksonima su posledica dejstva produkata raspada Volderove degeneracije oštećenih aksona. Periferni mehanizmi nastanka neuropatskog bola podrazumevaju i aktivaciju perifernih imunskih ćerlija. Nervni završetci su izloženi trofičkim faktorima i citokinima koji dovode do molekularnih promena i preterane osetljivosti nociceptivnih neurona što vodi hiperekscitabilnosti koja je u osnovi periferne senzibilizacije. Ovakve promene podrazumevaju pojačanu ekspresiju neurotrofičkog faktora rasta unutar zone oštećenog nerva i povećanu transkripciju moždanog neurotrofičkog faktora BDNF i neurotrofina u Švanovim ćelijama. Ovi neurotrofički faktori uslovljavaju grananje eferentnih simpatičkih vlakana u dorzalnom rogu kičmene moždine stvarajući strukture oko tela neurona iz kojih potiču debela senzitivna vlakna A-delta. Na taj način se oslobađa norepinefrin i podstiče abnormalno pražnjenje nociceptora. Sve to dovodi do simpatičkog održavanja neuropatskog bola.

U pogledu **centralnih mehanizama neuropatskog bola** odgovorne su strukture u kičmenoj moždini, moždanom stablu, talamusu, korteksu i putevima između ovih struktura i funkcionišu na fenomenu centralne senzibilizacije. Zbog ponavljanja aktivacije C-nociceptora nastaje povećanje frekvance aktivacije neurona u zadnjem rogu kičmene moždine što onda povećava i spontanu aktivnost ovih neurona i dovodi do proširenja receptivnog polja zadnjih rogova kičmene moždine.

Posle završene ponavljane stimulacije nociceptora nastaje ubrzanje pražnjenja nociceptivnih neurona zadnjeg roga kičmene moždine koje postoje autonomno ili mu je potreban mali periferni nadražaj da se održava. Ova centralna senzibilizacija dovodi do toga da jedan set nociceptivnih senzitivnih vlakana pojačava naredne odgovore drugih nestimuliranih nociceptivnih ili nenociceptivnih vlakana. Centralna senzibilizacija dovodi do toga da centralni nervni sistem pojačava jačinu bola, trajanje i prostornu distribuciju bola i dovodi do toga da bol više nije

posledica samo periferne nokse već je to posebno funkcionalno stanje centralnog nervnog sistema.

U smislu spinalnih mehanizama neuropatskog bola poznato je da pojačana aktivnost senzornih neurona drugog reda u kičmenoj moždini jeste osnov za ovu centralnu senzibilizaciju. Kada je to posledica destva nociceptivnih perifernih signala iz C_vlakana, naziva se homosinaptička centralna senzibilizacija koja je normalna reakcija nervnog sistema kada ponavljana stimulacija nociceptivnih vlakana dovodi do neproporcionalno povećane aktivnosti senzornih neurona zadnjih rogova kičmene moždine. Sa druge strane, kada je spinalna aktivnost indukovana nenociceptivnim impulsima radi se o heterosinaptičkoj senzibilizaciji koja predstavlja abnormalnu pojavu gde aktivnost nenociceptivnih A-delta mehanoreceptora indukuje centralne nociceptivne odgovore u zadnjem rogu kičmene moždine i dovodi do taktilne alodinije. Oštećenje nerava u perifernoj inflamatornoj leziji uzrokuje primarnu hiperalgeziju na mehaničke i termičke draži u nivou lezije i sekundarnu hiperalgeziju na mehaničke draži u neozleđenoj regiji kože koja okružuje mesto lezije. Primarna hiperalgezija je prouzrokovana hiperekscitabilnošću C-nociceptora, a sekundarna hiperalgezija nastaje usled senzibilizacije centralnih nociceptivnih neurona pod dejstvom impulsa iz nenociceptivnih vlakana. Ovi spinalni mehanizmi nastanka neuropatskog bola uključuju i neuroplastične fenomene u kičmenoj moždini, pa tako zbog pojačane produkcije neurotrofičnih faktora dovodi do kolateralnog grananja i urastanja nenociceptivnih A-delta vlakana u površne lamine zadnjih rogova kičmene moždine koje služe za prijem impulsa iz nociceptivnih vlakana. Pored toga, dolazi i do promena u ekspresiji receptora senzornih neurona drugog reda zbog oštećenja perifernih nerava. Povećanje nociceptivnih impulsa u kičmenoj moždini dovodi do povećanja AMPA receptora koji su odgovorni za centralnu nociceptivnu transmisiju. Time se pojačavaju centralne glutamatergičke sinapse i povećava kodiranje AMPA i NMDA receptora pomoću mRNK.

Pored toga, i promena GABA posredovane inhibicije u zadnjim rogovima kičmene moždine ima ulogu u spinalnim mehanizmima centralnog bola. Oštećenje nerava izaziva hiperaktivnost vlakana što se manifestuje povećanjem sadržaja ekscitatornih aminokiselina i neuropeptida u sinaptičkim pukotinama i nastankom ekscitotoksičnosti i neuronalne smrti što dovodi do gubitka neurona u svojoj masi kičmene moždine. Uz to, i sekundarna inflamacije nakon oštećenja nervnog

sistema sa sekrecijom citokina i neurotrofičnih faktora i aktivacijom glijalnih ćelija igra ulogu u spinalnim mehanizmima nastanka neuropatskog bola.

U centralnom mehanizmu nastanka neuropatskog bola učestvuje i moždano stablo jer putevi iz zadnjeg roga kičmene moždine prema moždanom stablu i talamusu stvaraju povratni descendentni bulbospinalni put ka zadnjem rogu kičmene moždine i on menja spinalni prenos nocicepcije. Senzibilizaciju u zadnjem rogu održava decendentni put iz moždanog stabla posredstvom serotoninskih receptora. Uz to, bulbospinalni putevi učestvuju i u inhibiciji spinalne transmisije dejstvom na serotonergičke antinociceptivne serotoninske i antinociceptivne adrenergičke receptore, što objašnjava terapijsko dejstvo SNRI antidepresivnih lekova na bol.

Uloga talamusa u neuropatskom bolu se vezuje za činjenicu da abnormalni stimulus mogu menjati aktivnost talamokortikalnih struktura. Oštećenja nerava i kičmene moždine uzrokuju i povećanu somato-senzornu talamičku aktivnost. Lezije mogu usloviti oštećenu talamičku aktivnost koja je kod neuropatskog bola posledica hronične hiperpolarizacije.

Neuropatski bol može usloviti i funkcionalne abnormalnosti moždane kore zbog se talamokortikalnim putevima prenose pražnjenja visokofrekventnih akcionih potencijala. Kortikalni nalaz podrazumeva u smislu redukovane aktivnosti ventromedijalnog prefrontalnog korteksa koji integriše kognitivne i emocionalne impulse. Iz njega se pružaju descendentni putevi koji aktiviraju inhibiciju bolnih impulsa posredstvom opioida. Pored toga, kod oštećenja somatosenzornog sistema u nivou ispod talamusa dolazi do promene telesnih mapa u korteksu jer dolazi do gubitka GABA ergičke inhibicije i glutamatske ekscitacije i aksonalnog grananja.

1.8 LUMBALNI BOL

Definicija, prevalencija i incidenca bola u donjem delu leđa

Lumbalni bol se ne smatra bolešću nego simptomom. Obično se definiše kao bol, napetost mišića ili ukočenost između donjih ivica rebara i nabora zadnjice sa ili bez išijasa. Kod čak 80-90% osoba sa lumbalnim bolom etiologija je nepoznata odnosno nespecifična (9). Kod specifičnog LBP-a, uzrok simptoma je poznat i može uključivati tumore, frakture, infekcije i hernijaciju lumbalnog diska. Specifični LBP zahteva posebno lečenje, usmereno na uzrok. Većina ljudi ima jednu kratku epizodu akutnog LBP tokom svog života i većina će se oporaviti u roku od godinu dana. Međutim, neki će postati hronični pacijenti sa LBP sa upornim ili fluktuirajućim bolom sa periodima bez bola ili pojačanim intenzitetom bola. LBP je takođe opisan kao epizodično stanje i to dovodi u pitanje pojam akutnog naspram hroničnog LBP. Ovaj pojam akutnog naspram hroničnog, predstavlja LBP kao nepovezane akutne epizode ili hronični kontinuirani bol. LBP je veoma rasprostranjena zdravstvena tegoba i predstavlja teret i za društvo i za pacijente. To je vodeći uzrok godina proživljenih sa invaliditetom (ILD) na globalnom nivou (10). Prema globalnoj studiji o teretu bolesti iz 2016. godine, koja je procenila opterećenje bolesti za 328 uzroka u 195 zemalja, LBP je bio među prvih 10 uzroka ILD u 188 zemalja (10). U 2016. otkriveno je da je oko 57 miliona ILD povezanih sa LBP-om i oni su porasli za više od 50% od 1990. godine (10). Visoka prevalencija LBP-a je delimično odgovorna za njegovo globalno opterećenje. Drugi faktori koji su odgovorni za veliko globalno opterećenje LBP-a su povećanje populacije i starenje. Procene srednje prevalencije LBP su veće u zemljama sa visokim prihodima u poređenju sa zemljama sa niskim i srednjim prihodima (9). Globalna tačka prevalencije LBP-a koji ograničava aktivnost procenjena je na 7,3% u 2015. To implicira da je u tom trenutku oko 540 miliona ljudi širom sveta bilo pogođeno LBP (8). Prevalencija LBP tokom života se kreće od 60 do 85% (12). Ovo ukazuje da ljudi imaju relativno velike šanse da razviju epizodu LBP u bilo kom trenutku tokom svog života. U Holandiji, procenjuje se da će 44% odraslih doživeti najmanje jednu epizodu LBP tokom svog života (13).

Ljudi koji puše, imaju prekomernu težinu, imaju fizički zahtevne poslove i mentalni i fizički komorbiditeti imaju veći rizik od razvoja LBP-a u poređenju sa drugima. Štaviše, LBP može da utiče na sve uzraste, ali najveća prevalencija LBP je prijavljena između 40-80 godina, kod žena i grupa društva sa niskim socio-ekonomskim statusom (9). Prevalencija LBP će verovatno porasti

u narednim decenijama zbog starenja stanovništva. LBP je povezan sa visokim društvenim troškovima, od kojih je najveći udeo zbog povećanog odsustva sa posla i smanjene produktivnosti na poslu (14).

1.9 ANATOMIJA LUMBALNOG DELA KIČME

Delovi lumbalnog dela kičmenog stuba koji su od značaja za predmetno razmatranje su:

- koštani elementi, međupršljenski diskusi, fibrozne trake, zglobovi pršljenskih nastavaka i međupršljenske veze
- mišićnim elementi
- nervni elementi kičmenog kanala, gde spadaju kičmena moždina i nervi koji izlaze iz međupršljenskih prostora

Koštani deo lumbosakralne kičme

Lumbalnih pršljenova ima ih pet (L1–L5), oni su veći u transferzalnom nego u anteroposteriornom dijametru. Na svakom pršljenu razlikuju se telo, dva luka i procesusi - nastavci. Telo i lukovi ograničavaju pršljenski otvor (foramen vertebralae). Telo pršljena se nalazi ispred pršljenskog otvora, a njegova veličina se povećava idući ka donjem delu kičmenog stuba. Luk pršljena (arcus vertebrae) ograničava pršljenski otvor. Na gornjoj i donjoj ivici korena luka se nalaze gornja i donja incizura – usek, koji između dva susedna pršljena ograničavaju međupršljenski otvor kroz koje prolaze kičmeni nervi. Processus transversus je paran i pruža se upolje od mesta gde se spajaju ploča i koren luka, dok zglobni nastavci pršljena (processus articularis) polaze sa mesta gde se završavaju poprečni nastavci i prostiru se naviše i naniže. Oni na svom slobodnom kraju nose zglobne površine. Otvori svih kičmenih pršljenova obrazuju kičmeni kanal u kom od drugog slabinskog pršljena do vrha krsne kosti prolaze kičmeni nervi koji zajedno čine snop cauda equina. Međupršljenski disk (diskus intervertebralis) se nalazi se između tela dva susedna pršljena, razdvaja ih i omogućuje pokretljivost kičme. Fibrozne trake kojima se pršljenska tela povezuju tela pršljena, pored međupršljenskog koluta, takođe povezuju, protežu se duž celog kičmenog stuba.

Kičmena moždina i nervi

Pored ostalih, funkcija kičmenog stuba je da štiti nervne strukture koje su lokalizovane u kičmenom kanalu: kičmenu moždinu i korenove spinalnih nerava. U iz cervikalne regije kičme izlazi osam nervnih korenova (S1–8), iz grudne kičme 12 (Th1–12), iz slabinske pet nervnih

korenova (L1–5), dok iz sakralne kičme izlazi pet sakralnih nervnih korenova (S1–5). Lumbosakralnu nervnu regiju čine dva velika spleta nerava: plexus lumbalis i plexus sacralis. Plexus lumbalis grade prednje grane lumbalnih spinalnih nerava, odnosno rr. anteriores nn. lumbales I-IV (L1, L2, L3, L4). Koreni deo ovog nervnog spleta se nalazi bočno od lumbalnog dela kičmenog stuba, sakriven u dubokom delu m. psoas major-a. Završne grane lumbalnog pleksusa su: n. iliohypogastricus, n. ilioinguinalis, n. genitofemoralis, n. cutaneus femoris lateralis, n. femoralis, n. obturatorius. Prve tri grane pripadaju trbuhu, a nozi daju neznatne kožne grane, dok druge tri grane pripadaju u celosti donjem ekstremitetu. Bočne grane ovog spleta su za m. quadratus lumborum, m. psoas major, m. psoas minor i mm. intercostales. Plexus sacralis nastaje od prednjih grana lumbalnih spinalnih nerava rr. anteriores nn. lumbales IV, V (L4, L5) povezanih u zajedničko stablo truncus lumbosacralis i prednjih grana sakralnih spinalnih nerava rr. anteriores nn. sacrales I-III (S1, S2, S3). Koreni deo sakralnog nervnog spleta nalazi se u karlici, bočne grane ovog spleta su rr. musculares, n. gluteus superior, n. gluteus inferior, n. cutaneus femoris posterior, dok je završna grana sakralnog spleta n. ischiadicus. N. ischiadicus je najveći nerv u celom telu, iz karlice izlazi kroz foramen infrapiriforme, spušta se preko malih mišića dubokog sloja sedalnog predela, i nastavlja u zadnji predeo buta. Senzorna inervacija vertebralnih i paravertebralnih struktura potiče od zadnjih primarnih grana i meningealne grane spinalnih nerava (15, 16)

1.10 KLASIFIKACIJA LUMBALNOG BOLA

Prema dužini vremenskog trajanja bola lumbalni sindrom se deli na:

- Akutni lumbalni bol sa trajanjem kraće od 4 nedelje
- Subakutni lumbalni bol sa trajanjem od 4 do 12 nedelja
- Hronični lumbalni bol sa trajanjem duže od 12 nedelja (17).

Prema kliničkoj slici lumbalni sindrom se deli na:

- Nespecifični lumbalni sindrom (čini ga 95% obolelih), gde nije precizno potvrđen patoanatomski uzrok bola
- Sindrom radikulopatije (čini ga manje od 5% obolelih), gde se bol širi niz jednu ili obe noge zbog pritiska na koren nerva uzrokovan najčešće hernijacijom diska.
- Sindrom sa specifičnim simptomima (čini ih manje od 2% obolelih), gde dolazi do ozbiljnih sfingterskih poremećaja pražnjenja bešike i creva uz paraparezu oba donja ekstremiteta (sindrom kaude ekvine). Ovakva stanja se moraju dijagnostikovati hitno u cilju sprovođenja operativnog lečenja.

Na osnovu karaktera i dužine trajanja, bol se može klasifikovati u dve grupe: brzi i spori bol. Brzi bol je oštar, oseti se oko 0,1 sekundu nakon nadražaja, obično je izazvan mehaničkim i termičkim stimulusima, dok su osobine sporog bola dugotrajnost, nastaje jednu ili više sekundi nakon dejstva nadražaja i najčešće je izazvan hemijskim stimulusima. Bol se može podeliti i na osnovu lokalizacije: nastao na površini organizma (iz kože i sluzokože) i duboki bol (mišići, tetive, krvni sudovi itd) (18).

1.11 FAKTORI NASTANKA LUMBALNOG BOLA

Faktori nastanka lumbalnog bola mogu se podeliti na biološke, patofiziološke, psihološke i socijalne (19).

Od bioloških faktora, često povezivani sa lumbalnim bolom jesu pol pacijenta i starosna dob. Ženski pol je podložniji nastanku lumbalnog bola, ali i stariji pacijenti. Sa patofiziološkog aspekta, najčešće navođeni razlozi bola su poremećaj motorne kontrole, slabost mišića stabilizatora lumbosakralne kičme i patološko pojačanje bola pri centralnoj ili perifernoj senzitivaciji, odnosno kontinuiranoj nocicepciji.

Svaki pacijent doživljava lumbalni bol na svoj, jedinstven način i zato je veoma važno nezanemarivati psihološke aspekte lumbalnog bola u koje spadaju bihevioralni, kognitivno-afektivni i psihofiziološki. U obrasce bihevioralnog razmišljanja najčešće spadaju preuveličana pesimistična razmišljanja pacijenata (katastrofizacija) kao i izbegavanje aktivnosti iz straha od povreda. Moderni psihološki pristupi u sanaciji hroničnog lumbalnog bola, primenjuju metode koje sugerišu pacijentima da izbegavaju negativna razmišljanja i strahove od povreda i da pritom pažnju ne usmeravaju samo na mesto gde boli već na celo telo. Najvažniji kognitivno-afektivni faktora hroničnog lumbalnog bola je depresija. Brojni autori su u svojim studijama povezali uticaj hroničnog lumbalnog bola sa depresivnim ponašanjem kao i sa viškom stresa (20). Ženski pol je podložniji nastanku depresije. Među poznatijim studijama je obimna, epidemioška studija čiji rezultati su pokazali veći broj depresivnih pacijenata koji imaju hronični lumbalni bol u odnosu na depresivne pacijente koji ga nemaju (21). Dokazano je i da se kod depresivnih pacijenata koji nemaju lumbalni bol, u roku od dve godine, pojavi lumbalni sindrom kod 3.6% ispitanika, u odnosu na one koji nisu depresivni, gde se lumbalni sindrom pojavio kod 1.1% ispitanika (22). Ellegaard i saradnici ukazuju da pored prisutne bolesti, na pojavu depresije mogu uticati i demografski i ekonomski faktori (23).

Postoje i psihofiziološki faktori koji mogu otežavati oporavak i u njih spadaju hronične i psihijatrijske bolesti. Socijalni faktori koji su povezani sa nezadovoljstvom pojedinca u porodičnoj, poslovnoj i finansijskoj situaciji takođe imaju veoma bitan uticaj u nastanku HLB-a (19, 21, 22). Anksioznost u odnosu na hronični lumbalni bol je takođe, dosta obrađivana tema u medicinskim istraživanjima.

Ovo stanje se razlikuje od straha po tome što je usmereno na budućnost u smislu preventivnog ponašanja. Studija Tangestani-ja i saradnika, dokazala je povezanost anksioznosti i katastrofizacije i da smanjenje obe može imati pozitivan uticaj na sanaciju lumbalnog bola (24).

Patofiziologija lumbalnog bola

Hronični lumbalni bol je heterogena grupa poremećaja koji je po novoj klasifikaciji internacionalne asocijacije za istraživanje bola (IASP), prepoznat kao samostalni entitet i spada u mešoviti tip bola uzrokovan centralnom senzitivizacijom (25). Internacionalna asocijacija za istraživanje bola je dalje konstatovala da je bol uvek subjektivan i da svaka individua reč bol uči i doživljava kroz prethodna iskustva (26). Poslednjih deset godina, došlo je do velikog napretka u razumevanju mehanizama bola uopšte, prema kojima se bol kategorizuje na: nociceptivan, nenociceptivan (neuropatski), bol zbog centralne senzitivizacije i mešovit.

Nociceptivni bol je vrsta bola uzrokovana stimulacijom perifernih nervnih vlakana preko nociceptora. Inflamatorni bol je udružen sa oštećenjem tkiva i infiltracijom zapaljenjskih ćelija, dok je neuropatski bol vrsta hroničnog bola uzrokovan povredom ili bolešću koja zahvata neki deo nervnog sistema, tj. somatosenzorni sistem (27). Nociceptivni bol može biti somatski i viscerarni i nastaje od nociceptivnih draži, koje deluju na nociceptore (A-delta i C). Somatski bol dolazi iz kože, mekih tkiva, kostiju ili zglobova usled povreda ili upala, a visceralni bol je izazvan inflamacijom ili rastezanjem unutrašnjih organa.

Hronična bolna stanja su udružena sa devijacijama normalnog fiziološkog puta prenosa bola, što može izazvati nastanak posebnih entiteta: hiperalgezije, alodinije i spontanog bola. Hiperalgezija je povećan stepen bola nastao usled dejstva blagog stimulusa i obuhvata senzitivizaciju perifernih završetaka i centralnu facilitaciju, tj. olakšanje transmisije na nivou zadnjeg roga i talamusa. Alodinija je bol izazvana stimulusom koji ne izaziva oštećenje, a spontani bol nastaje bez prethodnog stimulusa. Ovakva stanja se jednim imenom nazivaju patofiziološki nociceptivni bol (28).

Neuropatski bol nastaje kao posledica lezije ili bolesti somatosenzornih puteva u perifernom ili centralnom nervnom sistemu.

Za razliku od nociceptivnog bola koji je prourokovan inflamacijom ili povredom tkiva, neuropatski bol je evociran oštećenjem nerava nociceptornog sistema. Neuropatski bol primarno ne indikuje prisustvo bolne nokse već se često javlja u drugačijim formama (kao „žarenje” ili „elektricitet“) i može biti konstantan ili se pojavljivati u epizodama. Može biti kombinovan sa hiperalgezijom ili alodinijom ili potpunim gubitkom senzibiliteta (29). Tretman ovakvog bola je često insuficijentan usled različitosti u mehanizmima nastanka u odnosu na nociceptivni bol. Svako neurološko oboljenje koje zahvati senzorni put može izazvati jak hronični bol koji nije vezan ni za kakvu povredu perifernog tkiva. Javlja se kod poremećaja centralnog nervnog sistema (CNS), ali i kod stanja vezanih za oštećenja perifernog nerva, kao što su mehanička oštećenja.

Smatra se da je jedan od faktora u nedovoljno razjašnjenom mehanizmu nastanka i spontana aktivnost u oštećenim senzorskim neuronima.

Bol zbog centralne senzitivacije je neurofiziološki fenomen, koji ne mora biti povezan sa bolešću ili lezijom somatosenzornog sistema, nema neuroanatomsku distribuciju, i on nastaje kao posledica generalizovane hipersenzitivnosti somatosenzornog sistema na mehaničke stimulse.

Manifestacije bola zbog centralne senzitivacije mogu se javiti kod pacijenata sa hroničnim regionalnim muskuloskeletnim bolom (leđni, vratni, osteoartritis, reumatoidni artritis i slična nociceptivna muskuloskeletna bolna stanja i da pritom daju kliničku sliku mešovitog bola. Dolazi se do zaključka da svi hronični bolni sindromi mogu biti mešovita bolna stanja (30).

Mešoviti bol je složena mešavina više od jedne komponente bola, najčešće nociceptivnog i neuropatskog, ili i bola koji je nastao usled centralne senzitivacije. Prema vremenskom ispoljavanju, najčešće je hroničnog karaktera. Najbolji primer mešovitog bola je lumbalni bol (25), a kliničke studije potvrđuju mešoviti bol i kod osteoartritisa

1.12 DIJAGNOSTIKA LUMBALNOG BOLA

U dijagnostici lumbalnog bola, važno je potvrditi oboljenje i odrediti fazu oboljenja, identifikovati kompromitovani koren i stepen njegovog oštećenja. Za potvrdu toga, koriste se sledeće metode: anamneza, fizikalni pregled, laboratorijske analize, radiografija, elektromioneurografija (EMNG), magnetna rezonanca (MRI), kompjuterizovana tomografija (CT).

Anamneza ima izuzetnu važnost. Ona treba da sadrži podatke o prethodnom lumbalnom bolu tj. treba da razjasni okolnosti pod kojima se javio bol, karakter i lokalizaciju bola, koliko je lečenje trajalo. Važne su i situacije o ponašanju bola, odnosno kad se pojačava i smanjuje, prisustvo drugih bolesti, stil života.

Kada je u pitanju fizikalni pregled, inspekcijom se procenjuje postura pacijenta i eventualno prisustvo antalgicne skolioze i smanjenja lumbalne lordoze, palpacijom se omogućava uvid u tonus muskulature i prisustvo spazma pri čemu se traži osetljivost pojedinih mesta na kičmenom stubu kao i stanje ishijadičnog nerva. U okviru ove faze, može se meriti obim natkolenice i potkolenice. Zatim se radi perkusija kičmenih pršljenova

Određeni testovi i merenja su postali standard jer se smatra da su prihvatljivi za širu upotrebu zbog visoke senzitivnosti. To su standardna merenja obima pokreta u kuku, observacija i testiranje pokretljivosti u lumbalnom delu kičme po Schober-u, testiranje grube mišićne snage manuelnim mišićnim testom (MMT) i senzibiliteta. Manuelno testiranje mišićne snage obuhvata mišiće nogu, mišiće stopala i prstiju nogu. Ispituje se snaga fleksora kuka m. Iliopsoas, ekstenzora kolena m. quadriceps femoris, dorzalnih fleksora stopala, m. extensor hallucis longus, peronealnih mišića, m. tibialis anterior, m. triceps surae i to najčešće pružanjem otpora kroz mišićnu kontrakciju.

Za grubu procenu snage dorzalnih i plantarnih fleksora stopala služi hod na petama, odnosno prstima. Pri određivanju senzibiliteta utvrđuje se senzibilitet na dodir, ubod, vibracije ili promenjen osećaj na toplo/hladno. Za orijentaciju pri određivanju pogodne su šeme dermatoma. Za utvrđivanje radikularne kompresije neophodno je primeniti i testove istezanja ishijadičnog nerva kao što su Lazarevićev (Lassegue test) ili Bragardov znak. Od specifičnih testova, test

nestabilnosti u proniranom položaju (Prone instability test) je najprimenjivaniji metod ispitivanja nestabilnosti lumbalne kičme.

Njime se utvrđuje da li pacijent na osnovu kliničkih prediktornih pravila koje je odredio Hicks sa saradnicima, može reagovati pozitivno na program vežbi stabilizacije. Sa visokim vrednostima senzitivnosti -67(CI 95%) i specifičnosti -57 (CI 95%), u odsustvu ili kao dodatak radiološke dijagnostike, ovaj test može biti od velike pomoći u proceni pacijenatasa lumbalnim bolom (31). Ovaj test pruža uvid u kvalitativni stepen aktivacije dubokih stabilizatora koji se u slučaju neadekvatne aktivacije manifestuje bolom. Zbog pozitivnih rezultata testova nestabilnosti kod asimptomatskih ispitanika i čestih grešaka pri izvođenju navedenih postupaka, još uvek postoji nesigurnost pri klasifikaciji pacijenata sa hroničnim lumbalnim sindromom.

Laboratorijske analize se upotrebljavaju u cilju diferencijalne dijagnostike kod pacijenata sa lumbalnim sindromom.

Kod pacijenata sa lumbalnim bolom, radiografski snimci lumbosakralnog dela kičmenog stubadaju uvid u broj i oblik pršljenova, prisustvo degenerativnih promena, osteoporoze. Najčešće se rade snimci u dva pravca, najbolje u stojećem položaju. Kod muškaraca je poželjno napraviti i snimak sakroilijačnih zglobova zbog sumnji na ankilozirajući spondilitis.

Pomoću detekcione i stimulacione elektromijeloneurografije, moguće je ustanoviti stepenoštećenja perifernog motornog neurona usled iritacije ili kompresije motornog korena. Moguće je pratiti i progresiju ili oporavak od oštećenja.

Magnetna rezonanca (MRI) ipak spada u najpouzdaniji dijagnostički metod i daje najsigurniju sliku pacijentovog stanja.

Kompjuterizovana tomografija je efikasna neinvazivna metoda koja omogućava dobijanje rendgenske slike vrlo bliske anatomskom preseku gde se jasno vide koštane strukture. Omogućuje direktan ali nepotpun uvid u intervertebralni diskus, kao i sadržaj kičmenog kanala

1.13 LEČENJE LUMBALNOG BOLA

Lečenje lumbalnog sindroma je u većini slučajeva konzervativno, samo u manjem broju slučajeva sprovodi se hirurško lečenje. Cilj je osloboditi pacijenta bolova i zaštitnog antalgickog spazma leđnih mišića, posebno ako se radi o akutnoj fazi, kao i zaštititi korenove od daljeg oštećenja, najčešće edikamentoznom terapijom. Lečenje u hroničnom stadijumu i u periodu bez jako izraženih tegoba ima za cilj da spreči nove recidive u vidu rekurentnih epizoda pogoršanja.

Od medikamentozne terapije u svim fazama u zavisnosti od vrste bolaprimenjuju se nesteroidni antiinflammatorni lekovi (NSAIL), opioidi, miorelaksansi, antidepressivi, kortikosteroidi, neuroleptici, anestetici.

Elektroterapija (TENS, intereferentne struje, dijadinamične struje) i laser terapija spadaju u najčešće upotrebljavane fizikalne agense kod lečenja lumbalnog bola ali su i druge fizikalne procedure u redovnoj upotrebi. U poslednjih petnaest godina, mnoga istraživanja dokazuju da se intenzitet bola kod pacijenata hroničnim lumbalnim bolom može efikasno redukovati laserom niske frekvencije i transkutanom elektro-nervnom stimulacijom (TENS) za čiju efikasnosti u sanaciji intenziteta bola još uvek ne postoji dovoljan broj dokaza.

Kineziterapija predstavlja jedan od ključnih aspekata u lečenju lumbalnog bola. Ovaj vid terapije nastoji da koriguje mehanički faktor, koji kroz opterećenje deluje na degenerativno izmenjene dinamičke vertebralne segmente lumbalnog dela kičmenog stuba. Postoje različiti oblici i metode vežbi, a jedne od najefikasnijih u sanaciji HLB-a su vežbe lumbalne stabilizacije.

Vežbe se primenjuju radi smanjenja prednjeg nagiba karlice i naglašene lumbalne lordoze koja postoji kod pacijenata sa tegobama u lumbosakralnom predelu, posebno ako postoji skraćenje fleksora kuka. Primenjuju se vežbe koje imaju zadatak da izduže određene mišiće koji često bivajuskraćeni (lumbalni ekstenzori, mišići zadnje lože nadkolenice, m. iliopsoas), a da kod drugih mišića povećaju snagu, koja je smanjena u trbušnim mišićima. Kroz precizno utvrđene vežbe, uvežbavaju se mišići trupa i ekstremiteta za korekciju posture. Veoma je važno vežbati trbušne mišiće jer ako su oni snažni, smanjuju prednji nagib karlice delovanjem preko donjih pripoja. Oni doprinose i rasterećenjulumbalnog dela kičmenog stuba. Dokazano je da kontrakcija trbušnih mišića pri podizanju i nošenju teških predmeta kroz povećanje intraabdominalnog pritiska smanjuje opterećenje lumbalnog dela kičmenog stuba. Jačanje ovih mišića treba

sprovoditi uglavnom kroz statičke vežbe lumbalnog dela kičme, jer one manje povećavaju intradiskalni pritisak i manje su rizične za pacijenta nego dinamičke vežbe koje se mogu sprovoditi, ali uz veliki oprez i prema strogim pravilima.

Ergonomsko savetovanje pacijenta predstavlja važnu meru u lečenju i sprečavanju novih recidiva. Pacijent se kroz ergonomske savete obučava za izvođenje i korišćenje zaštitnih pokreta i položaja. Radi se na zamenu starih šema za nove i na taj način rasterećenju lumbalnih dinamičkih segmenata. Osnova ovih položaja leži u tome da pri izvesnim pokretima i stavovima dolazi do povećanja intraadiskalnog pritiska, koji omogućuje da degenerativno izmenjen diskus migrira kroz izmenjen anulus i na taj način dovede do protruzije ili ekstruzije diskusa. Biomehanički gledano, pacijenta treba naučiti da što manje i što ređe vrši fleksiju i ekstenziju u lumbalnom delu kičmenog stuba. Pacijenta treba naučiti da dizanje tereta vrši iz čučnja, iz položaja fleksije u kuku i kolenima, korišćenjem ekstentora kolena i kuka uz očuvanje lumbalne lordoze. Radi zaštite fasetiranih apofiznih zglobova, pacijent se obučava da pri pokretima izbegava torziju kičmenog stuba. Zbog velike ekspanzije informacionih tehnologija, pacijenti se lakše informišu i edukuju o prirodi oboljenja i da određenim vežbama, koje treba svakodnevno da sprovode, održavaju potrebnu snagu i dužinu mišića. Istovremeno im se daju ergonomski saveti u vezi pravilnog izvođenja pokreta i držanja tela u različitim aktivnostima svakodnevnog života (32). U hirurškom lečenju primenjuju se dekompresione procedure. Najčešće primenjivana je laminektomija, ali je sve popularnija laporoskopska metoda. Indikacije za operativno lečenje su sindrom Caudae equinae, pojačanje neurološkog deficita i jak bol u trajanju dužem od 6 meseci koji se ne smanjuje konzervativnim tretmanom (33).

1.14 NEFARMAKOLOŠKE MERE

Fizioterapija

Vežbe kao terapija imaju za cilj poboljšanje funkcije, smanjenje bolova, a samim tim i ubrzanje oporavka pacijenata sa išijasom (34). Prednosti vežbanja uključuju poboljšanu snagu mišića, kardiorespiratornu i kardiovaskularnu funkciju (35). U kliničkim uslovima još uvek nedostaje konsenzus u vezi sa prednostima i najoptimalnijim tipom vežbi za pacijente sa išijasom. O tome svedoči činjenica da su programi grupnih vežbi, kao što su aerobne vežbe, um-telo ili kombinacija pristupa, preporučeni od strane UK NICE smernica, dok holandske smernice za lekare opšte prakse obeshrabruju rutinske preporuke za vežbanje i preporučuju ograničavanje zahtevnih svakodnevnih aktivnosti (36).

Terapija vežbanjem pod nadzorom uključuje vežbe usmerenosti, vežbe kontrole motora, mobilizaciju nerva ili vežbe snage, ali se ne daju posebne preporuke za bilo koju specifičnu vrstu lečenja vežbanjem. Cilj vežbe se razlikuje i uključuje poboljšanje opsega pokreta, snage i stabilnosti jezgra. Istrenirani mišići se takođe razlikuju i uključuju gluteus, mišiće nogu, donji deo leđa i mišiće jezgra. Neke vežbe se daju kao dodatna terapija uz npr. injekcije. Dostupne su mnoge vrste vežbi, a sistematski pregledi mogu pomoći u donošenju izbora za najoptimalniji tretman vežbanja kod pacijenata sa išijasom. Stoga će u ovoj tezi biti predstavljen sistematski pregled za utvrđivanje efikasnosti terapije vežbanjem kod išijasa.

Hirurgija

Operacija se preporučuje kod pacijenata sa išijasom ako bol ne prestane nakon konzervativnog lečenja(37, 38). Mikrodiscektomija se često radi kod pacijenata sa hernijom, sa ciljem uklanjanja simptomatske diskus hernije, minimalnim unilateralnim translavalnim pristupom sa uvećanjem, a pacijenta u opštoj ili spinalnoj anesteziji. Troškovi zdravstvene nege povezani sa ranom hirurškom intervencijom su prihvatljivi i nadoknađeni su razlikom u odsustvu sa posla (39). Hirurška intervencija može dovesti do komplikacija, kao što su infekcija, oštećenje nervnog korena i rezidualne tegobe, iako se one retko javljaju (40).

U Holandiji se zadovoljavajući rezultati postižu u preko 90% u prvom periodu nakon operacije, ali se u naknadnom periodu procenjuje da je oporavak prisutan kod 69-79% pacijenata dve

godine nakon operacije. Ponovljena operacija se javlja kod oko 10-15% pacijenata, uglavnom zbog rekurentne diskus hernije na istom nivou (38). Međutim, te brojke uglavnom potiču iz kontrolisanih ispitivanja koja nisu uvek reprezentativna za svakodnevnu praksu. Dugoročno, hirurško i nehirurško lečenje lumbalne kile je podjednako uspešno (42). Hirurška intervencija omogućava brži oporavak, ublažavanje bolova u nogama i raniji povratak normalnim aktivnostima (43). Pored toga, povezan je sa nekim neželjenim efektima; stoga, sprečavanje operacije i dalje može biti vredno truda. Mogući način da se to postigne je da se pacijentima sa išijasom ponudi „poslednja alternativa” dok su na listi čekanja za operaciju. U pilot studiji, prijavljeno je da kombinovana terapija koja se sastoji od mehaničke dijagnoze i lečenja (MDT) i transforaminalnih epiduralnih injekcija steroida (TESI) ima potencijal da smanji količinu operacija lumbalne kile (44). Međutim, pilot studiji je nedostajala kontrolna grupa i randomizacija. Štaviše, nije procenjena isplativost intervencije u poređenju sa uobičajenom negom.

1.15 FARMAKOLOŠKO LEČENJE

Farmakološki tretman se preporučuje za primenu u slučajevima neadekvatnog odgovora na terapiju prve linije.(45,46)

Acetaminophen

Acetaminofen se veoma često koristi kao analgetik prve linije kod pacijenata kod lumbalnog bola. Česta upotreba ovog leka je uslovljena velikoj dostupnosti i povoljnim profilom neželjenih efekata. Međutim, određene studije navode da acetainofen nije efikasniji od placeba za ovu indikaciju. Uzimajući u obzir prethodno navedeno ovaj lek nije na visokom mestu prema preporukama (45,46)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

NSAIL dovode do izvesnog poboljšanja funkcionalnosti i kratkoročnog olakšanja kod lumbalnog bola i postoje razlike u efikasnosti između različitih lekova iz ove grupe. Mora se napomenuti da se u određenim studijama navodi da nema razlike između efikasnosti NSAIL i placeba u tretmanu radikularnih simptoma. I pored toga veliki broj smetnica preporučuje upotrebu NSAIL za kontrolu lumbalnog bola, naravno uzimajući u obzir rizik od neželjenih efekata leka. Preporučuje se da se NSAIL koriste u najnižoj efektivnoj dozi za lečenje, najkraćeg mogućeg trajanja, uz simultanu gastroprotektivnu terapiju (47)

Miorelaksanti

Miorelaksanti se obično propisuju kada se smatra da je bol u donjem delu leđa miofascijalnog porekla, i njegova kombinacija sa acetaminofenom i NSAIL se često koristi u kliničkoj praksi.(47) Studije procene efikasnosti miorelaksanata za lumbalni bol pokazuju samo kratkoročnu analgetsku korist (48).

Dokazi o upotrebi benzodiazepina u ovoj indikaciji su takođe ograničeni, a utvrđeno je da su benzodiazepini efikasniji kod akutnog bola u donjem delu leđa nego kod hroničnog bola. Kako miorelaksanti izazivaju pospanost, a druga važna prepreka u propisivanju ovih lekova jeste mogućnost da pacijenti stvore toleranciju i zavisnost od benzodijazepina. Ukratko, ne postoje dokazi koji podržavaju da bi dugotrajna upotreba miorelaksanata bila korisna kod ove indikacije,

a preporuka je da se oni koriste samo u kratkim vremenskim periodima u kojima postoji prateći spazam muskulature (45-47).

Antiepileptici

Pregabalin i gabapentin se koriste kao prva linija terapije u lečenju neuropatskog bola, i često se propisuju u svakodnevnoj praksi, jer neuropatski mehanizmi igraju ključnu ulogu u nastanku lumbosakralnog radikularnog bola i neurogene klaudikacije (47) Istraživanja o efikasnosti ovih lekova za lumbalni bol nisu pokazali njihovu značajnu korist u poređenju sa drugim analgeticima (49, 50). Štaviše, postoji zabrinutost zbog njihovih neželjenih efekata kao što su konfuzija, vrtoglavica, umor i poremećaji vida i zavisnost koja se javlja pri dugotrajnoj upotrebi ovih lekova. Prema najnovijim smernicama, ovi lekovi mogu da igraju ulogu u lečenju samo u prisustvu jake neuropatske komponente bola. U ovom slučaju, bilo bi razumno imati probni period leka do četiri nedelje u terapijskim dozama i, ako se ne vidi korist, preporučuje se postepeni prekid lečenja. (47)

Antidepresivi

Antidepresivni lekovi, osim duloksetina, nisu bili bolji od placeba kao analgetika kod lumbalnog bola i preporučuje se da se dodaju lečenju samo u prisustvu istovremene depresije (51) Ipak, pokazalo se da je duloksetin superiorniji od placeba u kontroli bola i poboljšanju funkcionalnosti. Zbog toga, posebno kod pacijenata sa komponentama neuropatskog bola, duloksetin se može koristiti u terapijskim dozama do četiri nedelje i prestati, ako se ne vidi korist.(52) Ipak, duloksetin nije uključen u trenutne smernice zbog razlike u dozama, male veličine uzoraka, kratkih periodi praćenja i ograničenpg efekta u do sada sprovedenim studijama.

Opioidi

Opioidi su jedni od najčešće prepisivanih lekova kod lumbalnog bola. Pokazalo se da su efikasani u smislu ublažavanja bolova i poboljšanja funkcionalnosti u kratkotrajnoj upotrebi, ali su dugoročna efikasnost i bezbednost upotrebe upitni. Rutinska upotreba opioida se ne preporučuje, jer su njihove prednosti male i postoje značajni rizici kao što su predoziranje i mogućnost stvaranja zavisnosti. Smernice napominju da opioide treba koristiti samo kod odabranih pacijenata, u kratkom periodu i uz odgovarajuće praćenje (45-47)

Drugi lekovi

Iako su podaci o upotrebi lokalnog lidokaina nejasni, preporučuje se primena topikalnog kapsaicina u periodu kraćem od tri meseca (44) U studiji koja istražuje efekte magnezijuma, antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA), dodavanje IV, a zatim oralni magnezijum na konvencionalni tretman obezbedio je kontrolu bola do šest meseci kod pacijenata sa CLBP sa neuropatskom komponentom. U ovoj studiji je naglašena potreba za sveobuhvatnim studijama na ovu temu.(53)

Kortikosteroidi

Oralni, intramuskularni, intravenozni ili intratekalni način korišćenja kortikosteroida se u poslednjih 30 godine koristi u tretmanu različitih stanja povezanih sa degenerativnim bolestima, posebno lumbalnim i cervikalnim. Tokom razvoja medicine bola došlo je do evolucije od oralnih steroida do epiduralnih i transforaminalne aplikacije za smanjenje lumbalnog radikularnog bola (54). Izbor odgovarajuće farmakoterapije za bol u donjem delu leđa ostaje veliki izazov za kliničare. Identifikovanje različitih fenotipova koji reaguju na ciljane terapije, poboljšanje dijagnostičke faze kako bi se stvorila terapija orijentisana na mehanizam, a ne lečenje bola zasnovano na simptomima i lečenje simptoma koji ometaju druge elemente terapije, kao što su istovremena depresija i poremećaj spavanja, su obećavajući pristupi.

Mali broj efikasnih farmakoloških tretmana u CLBP-u doveo je istraživače do mnogih daljih studija u potrazi za efikasnijim i sigurnijim lekovima. Antibiotička terapija, kanabinoidi, novi opioidi, kalcitonin, melatonin, inhibitori faktora rasta nerava, ketamin i botulinum toksin su procenjeni u nekoliko kliničkih ispitivanja za CLBP. Dokazi o efikasnosti nekih od ovih tretmana su kontradiktorni, a neki su još uvek ograničeni.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

U istraživanju su postavljeni sledeći ciljevi:

1. Utvrditi efikasnost lečenja lumbalnog radikularnog bola korišćenjem standardne konzervativne terapije (bez kortikosteroida).
2. Utvrditi efikasnost lečenja lumbalnog radikularnog bola kombinacijom standardne konzervativne i kortikosteroidne terapije.
3. Utvrditi razliku u efikasnosti između standardne konzervativne i kombinacije standardne konzervativne i kortikosteroidne terapije u lečenju lumbalnog radikularnog bola.

Tokom istraživanja su testirane sledeće hipoteze:

1. Standardna konzervativna terapija ima značajnu efikasnost kod manje od polovine pacijenata sa lumbalnim radikularnim bolom.
2. Kombinacija standardne konzervativne i kortikosteroidne terapije ima značajnu efikasnost kod više od polovine pacijenata sa lumbalnim radikularnim bolom.
3. Nema razlike u dugoročnoj efikasnosti između standardne konzervativne i kombinovane standardne konzervativne i kortikosteroidne terapije kod lečenja lumbalnog radikularnog bola.

3. MATERIJAL I METODE

METODOLOGIJA

Disertacija je konstruisana kao opservaciono prospektivno istraživanje efikasnosti dva modaliteta lečenja pacijenata sa dijagnozom lumbalnog radikularnog bola u okviru Klinike za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Vojvodine i konstruisano je tako da je započinjalo na prijemu pacijenata u bolnicu te nastavljeno 7 dana, 3 meseca i 6 meseci nakon primene odgovarajućeg terapijskog protokola i sprovedeno je u periodu od 2015. do 2022.godine. Svi ispitanici su prethodno potpisali informisani pristanak za učestvovanje u istraživanju. U istraživanje je uključeno 152 bolesnika koji su zadovoljili kriterijume za lumbalni radikularni bol (M54.1) koji je definisan prema kriterijumima iz Međunarodne klasifikacije bolesti (55).

Klinička prezentacija u okviru dijagnostičkih kriterijuma ICV-10 je navedena kao:

- Poremećaj koji karakteriše izražen osećaj nelagodnosti u predelu leđa.
- Akutni ili hronični bol koji se nalazi u predelu lumbosakralne regije.
- Bol u leđima može varirati od tupe, konstantne boli do iznenadnog, oštrog bola. Akutni bol u leđima javlja se iznenada i obično traje od nekoliko dana do nekoliko nedelja. Bol u leđima se naziva hroničnim ako traje duže od tri meseca.
- Etiologiju ovakvog bola predstavlja radikulopatija koja može nastati od kompresije intervertebralnog diska, kao i zbog povrede ili bolesti kičmene moždine.
- Kliničke manifestacije predstavljaju bol, slabost i senzorne ispade u regionima koje inerviše oštećeni koren.

Na početku istraživanja tj. pre administriranja terapije, zatim nakon sedam dana od administriranja terapije, nakon tri i nakon šest meseci od administriranja terapije sprovedeno je ispitivanje korišćenjem skala kliničke procene intenziteta bola i prikupljani su odgovarajući sociodemografski i medicinski podaci za svakog od 152 ispitanika. Podaci za potrebe ovog istraživanja su dobijeni putem intervjua sa bolesnikom i njegovom familijom, uvidom u medicinsku dokumentaciju i na osnovu kliničke procene simptomatike poremećaja.

Bitne karakteristike pacijenata i samog poremećaja su evidentirane na standardan način, kliničkim pregledom, dijagnostičkim metodama (elektromioneurografija - EMNG i magnetna rezonanca lumbosakralne kičme - MRI LS kičme) kao i upitnicima Oswestri indeks onesposobljenosti (Oswestry disability index) i Numerička skala procene bola (Numerical rating scale) koji su obuhvatili subjektivni osećaj bola koji utiče na svakodnevne aktivnosti.

Oswestri indeks onesposobljenosti je najčešće korišćeni upitnik za procenu lumbalnog bola u bolnicama (56). Radi se o samoproceni pacijenata, a upitnik je podeljen na 10 delova koji su konstriusani da procene ograničenja u različitim aktivnostima dnevnog života. Svaki deo se ocenjuje na skali od 0 do 5, gde ocena pet predstavlja najveću onesposobljenost. Indeks se izračunava deljenjem sume svih skorova sa ukupnim mogućim skorom, koji se pomnoži sa 100 i predstavlja kao procenat. Za svako pitanje na koje nije odgovoreno, denominator se smanjuje za 5. Potrebno je do 5 minuta za popunjavanje upitnika i oko 1 minut za izračunavanje indeksa.

Numerička skala procene podrazumeva da pacijent zaokruži broj između 0 i 10 koji koji opisuje tri karaktera bola (57). Nula predstavlja stanje bez bola, dok 10 predstavlja najjači mogući bol.

KONTRUKCIJA I NAČIN IZBORA UZORKA

Na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu su u periodu od 2015. do 2022. ambulantno i bolnički lečena 202 pacijenata sa dijagnozom M54 (MKB-10), a 152 osobe iz ovog uzorka su ispunile zadate uključujuće kriterijume za učestvovanje u istraživanju.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su podrazumevali:

- Hospitalizacija u periodu od 2015 do 2022.
- Osobe muškog i ženskog pola starije od 18 godina života
- Dijagnoza lumbalnog radikularnog bola (M54.1)
- Elektromioneurografski dokazana radikularna lezija
- Pacijenti u prvoj akutnoj fazi radikularnog bola ili pacijenti sa hroničnim radikularnim bolom sa aktuelizacijom
- Potpisani informisani pristanak i saglasnost za učestvovanje u studiji

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja su podrazumevali:

- Trudnoću
- Osobe sa alergijom na nesteroidne antiinflamatorne lekove, miorelaksante, metilprednizolon, deksametazon i gastroprotektivne medikamente
- Šećerna bolest, gastritis i ulkusna bolest
- Maligne bolesti
- Pacijenti koji tokom trajanja istraživanja koriste medikamente koji nisu propisani istraživanjem, a utiču na osećaj bola (anksiolitici, antidepresivi i antiepileptici)

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

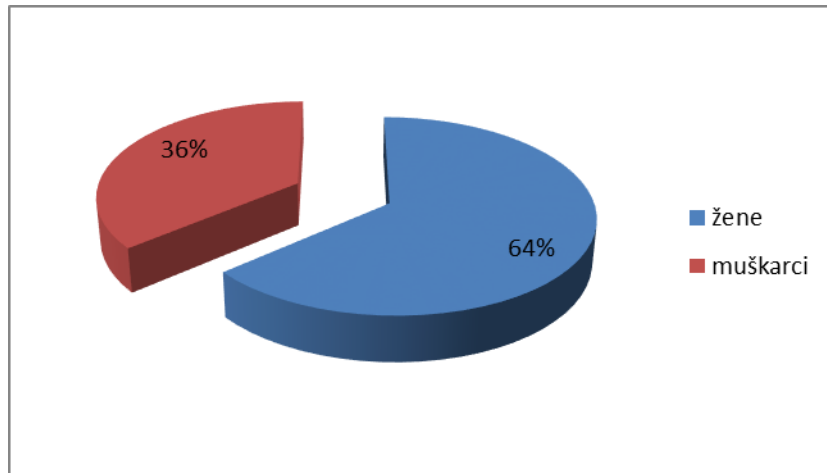
Za prikaz deskriptivne statistike razmatranih parametara korišćeni su srednja vrednost, standardna devijacija, mod, medijana, minimalna i maksimalna vrednost. Chi kvadrat test je korišćen za proveru postojanja normalne raspodele kod posmatranih varijabli. Ispitivanje odnosa nezavisnih varijabli (obeležja) je rađeno neparametarskim Man-Vitnijevim (Mann-Whitney) testom koji je zamena za t-test kada nemamo normalnu raspodelu. Ispitivanje odnosa zavisnih varijabli (obeležja) je rađeno neparametarskim Vilkoksonovim (Wilcoxon) testom koji je zamena za t-test parova kada nemamo normalnu raspodelu. Testirane su hipoteze o jednakosti verovatnoća dve populacije. Za obradu podataka korišćen je licencirani softver "Statistica V 14.0" (58).

4. REZULTATI

4.1 SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE UZORKA

Pol i starost

Ukupno je ispitano 152 pacijenta. Od toga, 97 žena i 55 muškaraca. Procentualna zastupljenost pacijenata spram pola je ilustrovana narednim grafikonom.



Grafikon 1. Procentualna zastupljenost ispitanika po polu

Prosečna starost ispitanika je bila 54.01 godina, najmlađi ispitanik je imao 22 godine, a najstariji 76 godina. Deskriptive statistike vezane za starost ispitanika su detaljno prikazane Tabelom 1.

Tabela 1. Starosna struktura ispitanika.

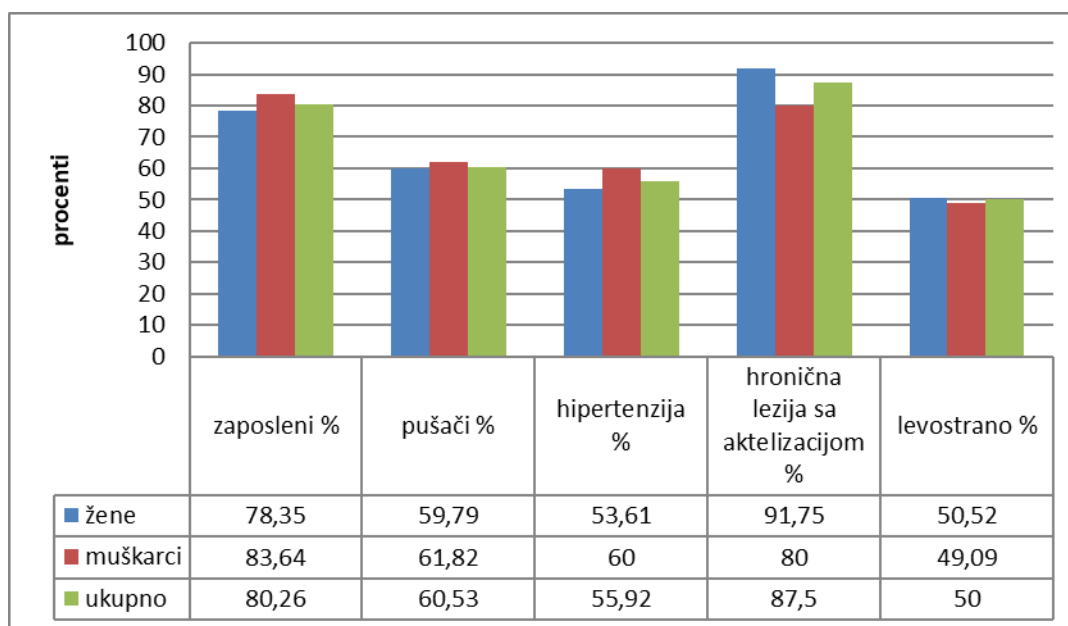
Starost	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimalna starost	Maksimalna starost	Medijana
Žene	97	54.04	12.01	22	75	55
Muškarci	55	53.96	11.08	23	76	55
Ukupno	152	54.01	11.64	22	76	55

Neurološki nalaz, zaposlenost, pušenje, komorbiditeti kao karakteristike uzorka

Kao relevantni faktori za ispitivanje se javljaju i zaposlenost, rizično ponašanje - pušenje, prisutnost hipertenzije, neurološki nalaz (levostrani ili desnostrani lumbalni radikularni bol), kao i EMNG nalaz (hronična lezija sa aktuelizacijom ili akutna lezija). Tabela 2 prikazuje učestalost navedenih faktora kod ispitanika. Odgovarajući procentualni udeo je dat Grafikonom 2.

Tabela 2. Učestalost posmatranih faktora kod ispitanika.

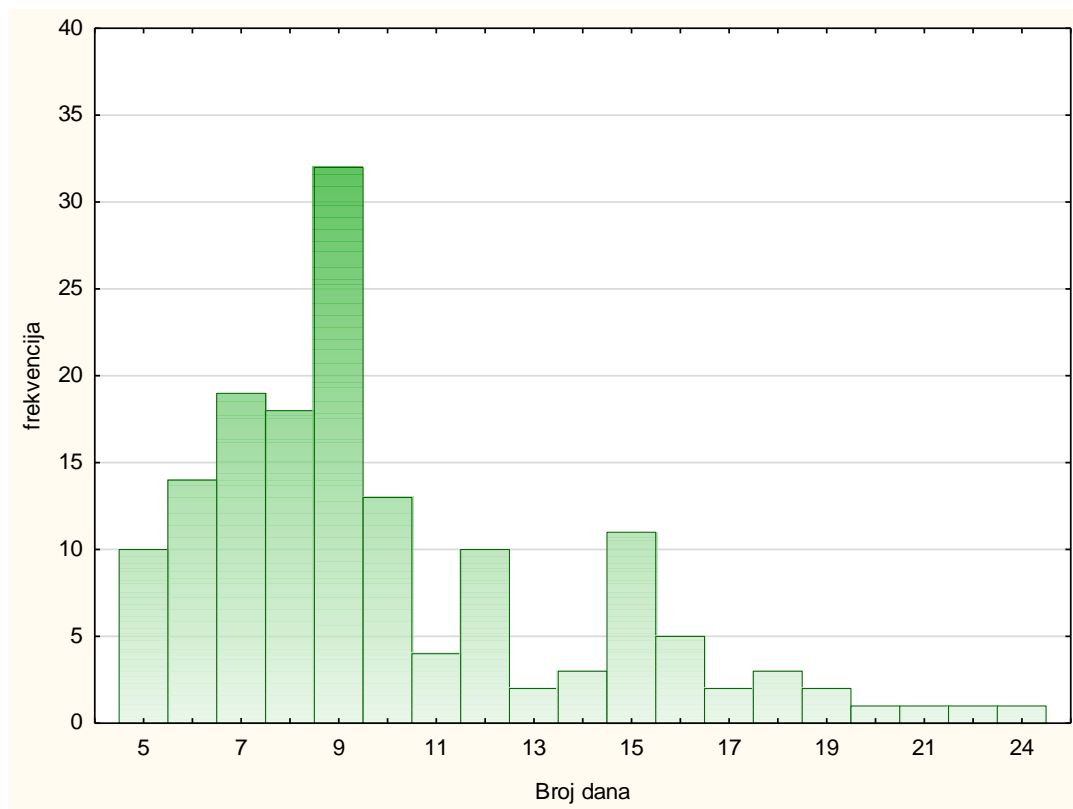
	Ukupan broj ispitanika	Zaposleni	Pušači	Dijagnostifikovana hipertenzija	Hronična lezija sa aktuelizacijom	Neurološki nalaz: levostrani lumbalni radikularni bol
Žene	97	76	58	52	89	49
Muškarci	55	46	34	33	44	27
ukupno	152	122	92	85	133	76



Grafikon 2. Procentualni udeo posmatranih faktora kod ispitanika.

4.2 DUŽINA HOSPITALIZACIJE

Dužina hospitalizacije je u proseku iznosila 9.99 dana, sa standardnim odstupanjem od 3.93. U najvećem broju slučajeva, tj. u 32 slučaja, pacijenti su u bolnici boravili 9, dok je najduži boravak u bolnici bio 24 dana, a najkraći 5.



Grafikon 3. Dužina trajanja hospitalizacije.

Dužina hospitalizacije je posmatrana spram pola, postojećeg komorbiditeta, tj. dijagnostifikovane hipertenzije, rezultata EMNG (hronična radikularna lezija sa aktuelizacijom ili akutna), neurološkog nalaza (levostrani ili desnostrani lumbalni radikularni bol) i tipa primenjene terapije (standardna konzervativna terapija – terapija 1 ili standardna konzervativna terapija i kortikosteroidna terapija – terapija 2). Deskriptivne statistike su date u Tabeli 3, Tabeli 4, Tabeli 5, Tabeli 6 i Tabeli 7, redom.

Tabela 3. Deskriptive statistike: dužina trajanja hospitalizacije u zavisnosti od pola.

Dužina hospitalizacije	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimalan broj dana	Maksimalan broj dana	Medijana	Mod (frkvencija)
Žene	97	10.03	3.88	5	22	9	9(18)
Muškarci	55	9.93	4.03	5	24	9	9(14)
Ukupno	152	9.99	3.93	5	24	9	9 (32)

Tabela 4. Deskriptive statistike: dužina trajanja hospitalizacije u zavisnosti od postojanja komorbiditeta.

Dužina hospitalizacije	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimalan broj dana	Maksimalan broj dana	Medijana	Mod (frkvencija)
Sa hipertenzijom	85	9.93	4.05	5	24	9	9(16)
Bez hipertenzije	67	10.07	3.79	5	21	9	9(16)
Ukupno	152	9.99	3.93	5	24	9	9 (32)

Tabela 5. Deskriptive statistike: dužina trajanja hospitalizacije u zavisnosti od EMNG.

Dužina hospitalizacije	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimaln broj dana	Maksiman broj dana	Medijana	Mod (frkvencija)
Hronična	133	10.09	3.81	5	22	9	9(28)
Akutna	19	9.32	4.72	5	24	9	6(5)
Ukupno	152	9.99	3.93	5	24	9	9 (32)

Tabela 6. Deskriptive statistike: dužina trajanja hospitalizacije u zavisnosti od neurološkog nalaza.

Dužina hospitalizacije	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimaln broj dana	Maksiman broj dana	Medijana	Mod (frkvencija)
Levostrano	76	9.87	4.04	5	22	9	višestruki
Desnostrano	76	10.12	3.83	5	24	9	9(19)
Ukupno	152	9.99	3.93	5	24	9	9 (32)

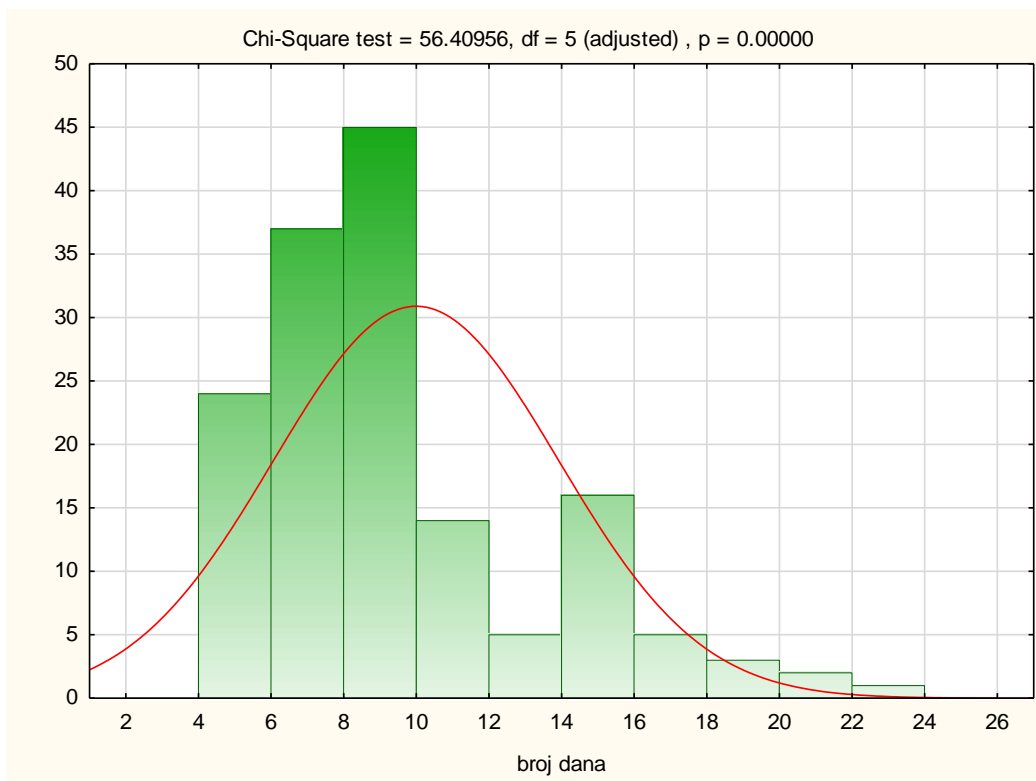
Tabela 7. Deskriptive statistike: dužina trajanja hospitalizacije u zavisnosti od tipa terapije.

Dužina hospitalizacije	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimaln broj dana	Maksiman broj dana	Medijana	Mod (frkvencija)
Terapija 1	76	12.07	4.33	5	24	12	9(11)
Terapija 2	76	7.92	1.90	5	15	8	9(21)
Ukupno	152	9.99	3.93	5	24	9	9 (32)

Kao što se može uočiti iz datih tabela, deskriptivne statistike su ujednačene kada posmatramo dužinu hospitalizacije spram pola, postojanja komorbiditeta, rezultata EMNG-a i neurološkog nalaza, dok uticaj tipa terapije daje zanimljivije rezultate. Srednja vrednost dužine hospitalizacije pri primeni Terapije 1 je 12.07 dana, dok pri primeni Terapije 2 pada na 7.92, a maksimalan boravak u bolnici sa 24 dana pada na 15 dana. Navedena opažanja je neophodno potkrepiti adekvatnim statističkim testovima, što je i urađeno u sledećem odeljku.

Ispitivanje postojanja statistički značajnih razlika u dužini hospitalizacije spram pola, postojećeg komorbiditeta, rezultata EMNG, neurološkog nalaza i tipa primenjene terapije – neparametarski testovi

Zbog odstupanja od normalne raspodele posmatranog uzorka za dužinu hospitalizacije (Grafikon 4, Chi-Square test, p-vrednosti manje od 0.05), pri analizi dužine hospitalizacije u zavisnosti od pola i postojanja komorbiditeta, rezultata EMNG, neurološkog nalaza i tipa terapije korišćen je Mann-Whitney neparametarski test. Nivo značajnosti je 0.05, odnosno statistički značajne razlike se registruju za p-vrednosti manje od 0.05.



Grafikon 4. Dužina tajanja hospitalizacije, odstupanje od normalne raspodele.

Tabela 8. Ispitivanje statistički značajnih razlika u dužini hospitalizacije spram pola.

Mann-Whitney test - dužina trajanja hospitalizacije spram pola				
Suma rangova žene (97)	Suma rangova muškarci (55)	U	Z	p-value
7453.50	4174.50	2634.50	0.125579	0.9

Kako je p-vrednost 0.9 veće od nivoa značajnosti od 0.05, na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u dužini trajanja hospitalizacije u zavisnosti od pola ispitanika.

Tabela 9. Ispitivanje statistički značajnih razlika u dužini hospitalizacije spram postojanja komorbiditeta.

Mann-Whitney test - dužina trajanja hospitalizacije spram postojanja komorbiditeta				
Suma rangova – sa hipertenzijom (85)	Suma rangova – bez hipertenzije (67)	U	Z	p-value
6318.00	5310.00	2663.00	-0.688132	0.49

I u ovom slučaju p-vrednost je veća od nivoa značajnosti od 0.05, iznosi 0.49, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u dužini trajanja hospitalizacije u zavisnosti od postojanja komorbiditeta kod ispitanike.

Tabela 10. Ispitivanje statistički značajnih razlika u dužini hospitalizacije spram rezultata EMNG.

Mann-Whitney test - dužina trajanja hospitalizacije spram rezultata EMNG				
Suma rangova – hronična lezija (133)	Suma rangova – akutna (19)	U	Z	p-value
10396.00	1232.00	1042.00	1.240767	0.214693

Kako je p-vrednost 0.214693 veća od nivoa značajnosti od 0.005, na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u dužini trajanja hospitalizacije u zavisnosti od rezultata EMNG dijagnostike, tj. da li pacijenti imaju hroničnu radikularnu leziju sa aktuelizacijom ili samo akutnu.

Tabela 11. Ispitivanje statistički značajnih razlika u dužini hospitalizacije spram neurološkog nalaza

Mann-Whitney test - dužina trajanja hospitalizacije spram rezultata EMNG				
Suma rangova - levostrano (76)	Suma rangova – desnostrano (76)	U	Z	p-value
5590.50	6037.50	2664.50	-0.828117	0.407605

Sada je p-vrednost 0.407605, što je veće od nivoa značajnosti od 0.005, te na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u dužini trajanja hospitalizacije u zavisnosti od neurološkog nalaza.

Tabela 12. Ispitivanje statistički značajnih razlika u dužini hospitalizacije spram tipa terapije.

Mann-Whitney test - dužina trajanja hospitalizacije spram tipa terapije				
Suma rangova - Terapija 2 (76)	Suma rangova – Terapija 1 (76)	U	Z	p-value
4135.00	7493.00	1209.00	-6.23316	0.000000

Zanimljiv rezultat dobijamo pri ispitivanju postojanja statistički značajnih razlika u dužini hospitalizacije u zavisnosti od primenjena terapije. Sada je p-vrednost ispod nivoa značajnosti od 0.05, te na osnovu realizovanog uzorka, može se smatrati da postoje statistički značajne razlike u dužini hospitalizacije spram primenjene terapije. *U skladu sa prethodno predstavljanim deskriptivnim statistikama, možemo zaključiti da pacijenti uz Terapiju 2 statistički značajno kraće borave u bolnici.*

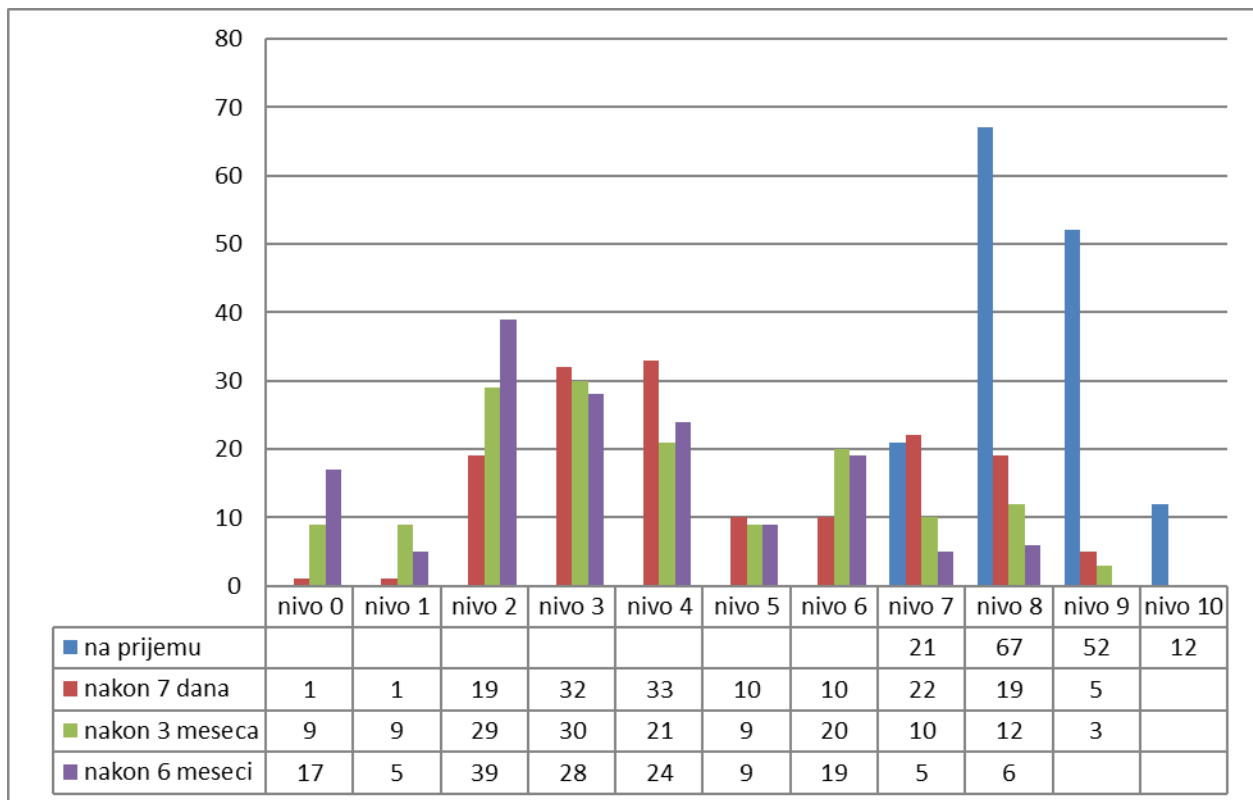
4.3 ISPITIVANJE INTENZITETA BOLA I STEPENA ONESPOSOBLJENOSTI

Kako je fokus istraživanja na regulaciji bola uz pomoć odgovarajuće terapije, registrovan je nivo bola kod ispitanika po prijemu, nakon 7 dana, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. Tom prilikom su korišćene dve skale, Oswestry skala i Numerička skala procene bola, u daljem tekstu Skala 1 i Skala 2. Korišćena su dva tipa terapije i to standardna konzervativna terapija, u daljem tekstu označena kao Terapija 1, i standardna konzervativna terapija i kortikosteroidna terapija, u daljem tekstu označena kao Terapija 2.

Kod 50% pacijenta primenjena je Terapija 2. Ako posmatramo samo žene, Terapija 2 je primenjena kod 46.4% pacijentkinja, a kod muškaraca u 56.36% slučajeva.

Ispitivanje intenziteta bola Numeričkom skalom procene bole – Skala 2

Raspodela učestalosti različitih nivoa bola iskazanih pomoću Skale 2 kod svih ispitanika je prikazana Grafikonom 5, dok je procentualna učestalost data Tabelom 13.

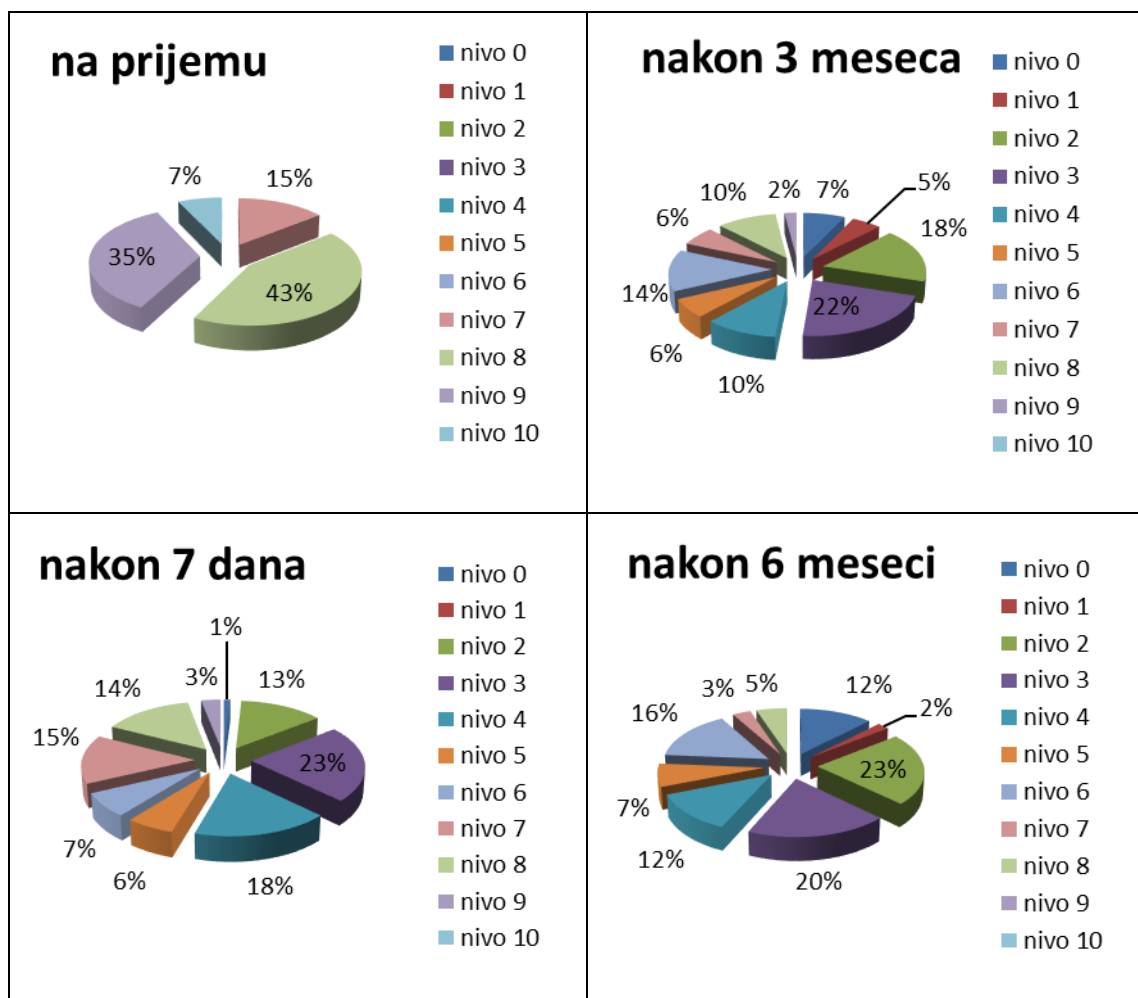


Grafikon 5. Raspodela učestalost različitih nivoa bola kod svih ispitanika po Skali 2.

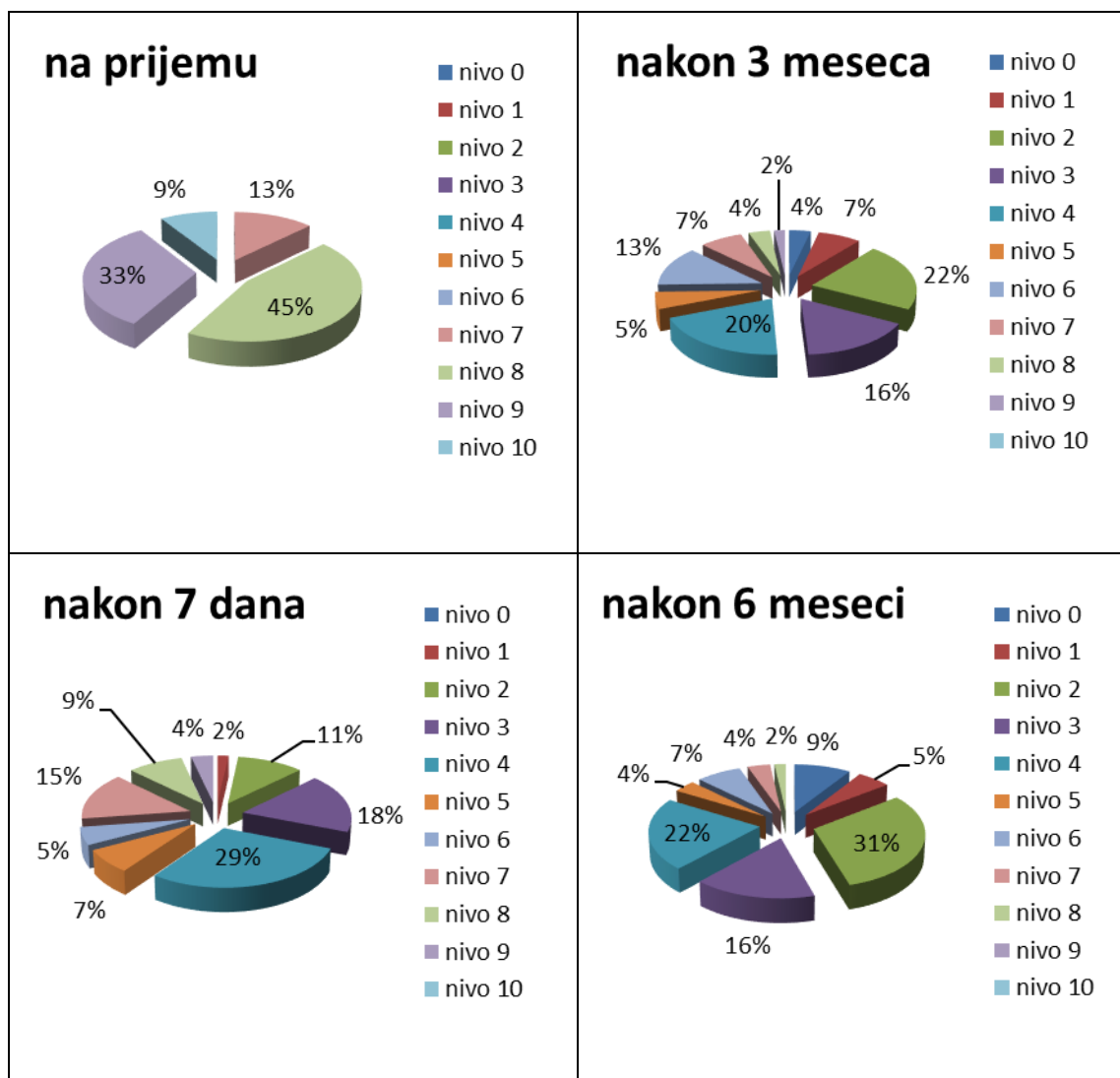
Tabela 13. Procentualna učestalost različitih nivoa bola po Skali 2 kod svih ispitanika.

	nivo 0	nivo 1	nivo 2	nivo 3	nivo 4	nivo 5	nivo 6	nivo 7	nivo 8	nivo 9	nivo 10
na prijemu								13.82%	44.08%	34.21%	7.89%
nakon 7 dana	0.66%	0.66%	12.50%	21.05%	21.71%	6.58%	6.58%	14.47%	12.50%	3.29%	
nakon 3 meseca	5.92%	5.92%	19.08%	19.74%	13.82%	5.92%	13.16%	6.58%	7.89%	1.97%	
nakon 6 meseci	12.37%	2.06%	22.68%	19.59%	12.37%	7.22%	15.46%	3.09%	5.15%		

Procentualna učestalost različitih nivoa bola po Skali 2 spram pola predstavljena je grafikonima 6 i 7.



Grafikon 6. Procentualna učestalost različitih nivoa bola po Skali 2 kod žena.



Grafikon 7. Procentualna učestalost različitih nivoa bola po Skali 2 kod muškaraca.

Deskriptivna statistika za nivo bola izmeren po Skali 2 za sve ispitanike, za sve četiri vremenske odrednice, date su Tabelom 14, a ilustrovane Grafikonom 8.

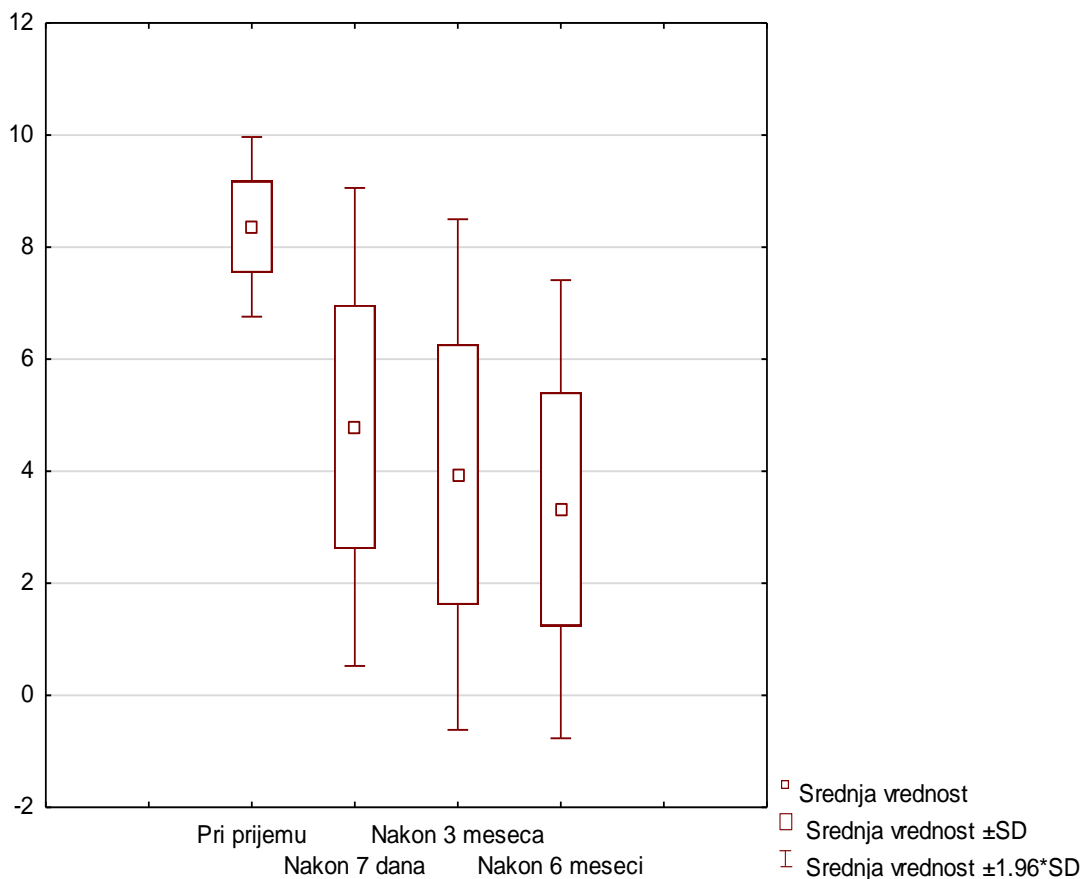
Tabela 14. Deskriptive statistike: nivo bola izmeren po Skali 2 za sve ispitanike.

Vreme merenja	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	Medijana	Mod (frkvencija)
Po prijemu	152	8.36	0.818247	7	10	8	8(67)
Nakon 7 dana	152	4.79	2.176429	0	9	4	4(33)
Nakon 3 meseca	152	3.94	2.325310	0	9	3	3(30)
Nakon 6 meseci	152	3.32	2.086227	0	8	3	2(39)

Kao što se može i videti iz Tabele 14, po prijemu terapije (nezavisno od tipa terapije) svi parametri padaju. Najizraženiji pad je odmah po prijemu terapije, tj. nakon 7 dana, kada srednja vrednost registrovanog bola pada sa 8.36 na 4.79, minimalna registrovana vrednost bola sa 7 čak na 0 (potpuno odsustvo bola), medijalna vrednost sa 8 na 4, kao i najčešće registrovana vrednost, tj. mod. Blag pad se beleži i kod maksimalne registrovane vrednosti.

S protokom vremena i ustaljivanjem terapije, pad se nastavlja ali je manje izražen. Najmanje razlike su uočljive na prelasku sa 3 meseca na 6 meseci. *Navedena opservacija se može pripisati činjenici da polovina pacijenata prima Terapiju 2 (kortikosteroide) s kojom se u tom periodu, a zbog prirode medikamentata, prestaje.*

Postojanje statistički značajnih razlika koje potvrđuju navedene opservacije je pokazano odgovarajućim neparametarskim testovima u narednom poglavlju (videti tabele 20, 21 i 22).



Grafikon 8. Box & Whisker dijagram za nivo bola po Skali 2.

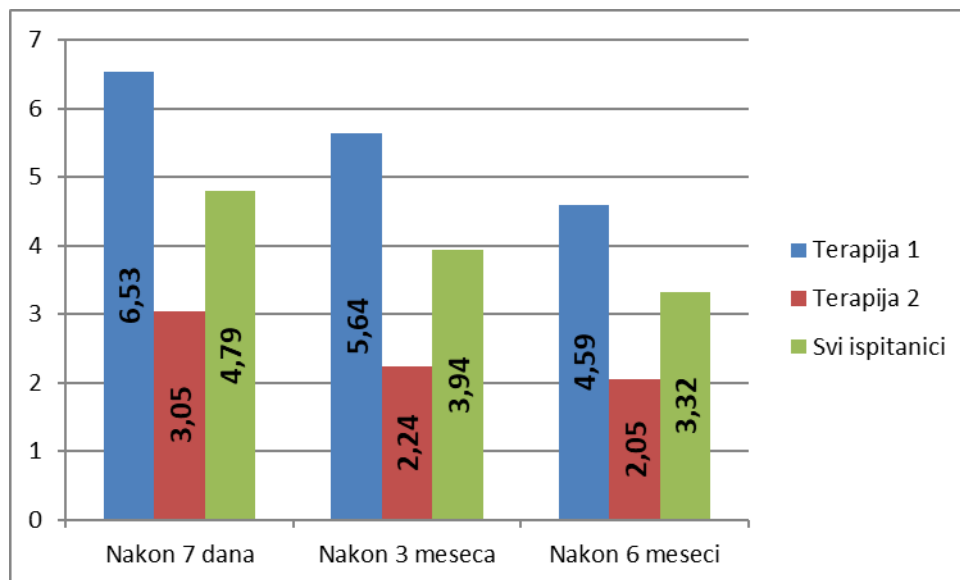
Kako je u daljem radu pokazano da nema statistički značajnih razlika u nivoima bola spram pola, zaposlenosti, postojanja faktora rizika (pušenje), komorbiditeta (hipertenzija), EMNG rezultata i neurološkog nalaza, i to za sva četiri vremenska perioda (videti tabele 16, 17, 18 i 19), deskriptivne statistike nisu iskazane po navedenim kategorijama.

S druge strane, nivo bola u zavisnosti od tipa terapije je veoma interesantno pitanje, te su odgovarajuće deskriptivne statistike date u narednoj tabeli. Posmatrani su registrovani nivoi bola nakon primene terapije, tj. nakon 7 dana, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci.

Tabela 15. Deskriptivne statistike: nivo bola izmeren po Skali 2 spram tipa terapije.

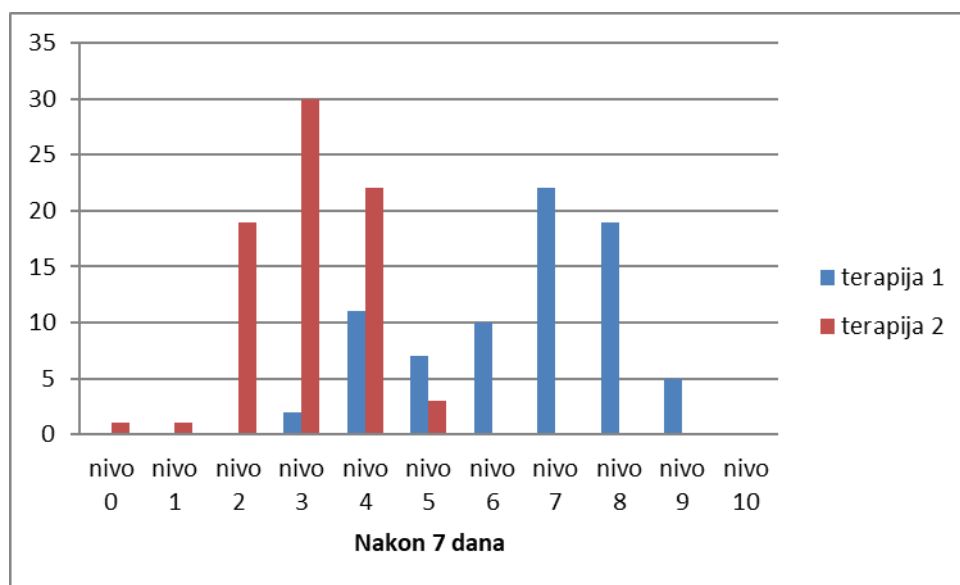
Vreme merenja / tip terapije	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	Medijana	Mod (frkvencija)
Nakon 7 dana Terapija 1	76	6.53	1.595608	3	9	7	7(22)
Nakon 7 dana Terapija 2	76	3.05	0.936586	0	5	3	3(30)
Nakon 3 meseca Terapija 1	76	5.64	1.874061	2	9	6	6(20)
Nakon 3 meseca Terapija 2	76	2.24	1.220584	0	5	2	2(25)
Nakon 6 meseci Terapija 1	76	4.59	1.933409	0	8	4	6(19)
Nakon 6 meseci Terapija 2	76	2.05	1.325592	0	5	2	2(29)

Iz prethodne tabele se vidi da su u sva tri vremenska perioda vrednosti registrovane pri primeni Terapija 2 niže, ali da se izraženost tih razlika s protokom vremena smanjuje. Ako se fokusiramo na srednju vrednost možemo primetiti da je razlika između terapija nakon 7 dana 3.48, te da ta razlika nakon 3 meseca pada na 3.40, a nakon 6 meseci na samo 2.54 (videti Grafikon 9). I ovu opservaciju možemo tumačiti prirodom Terapije 2, tj. kraćom primenom kortikosteroidne terapije.

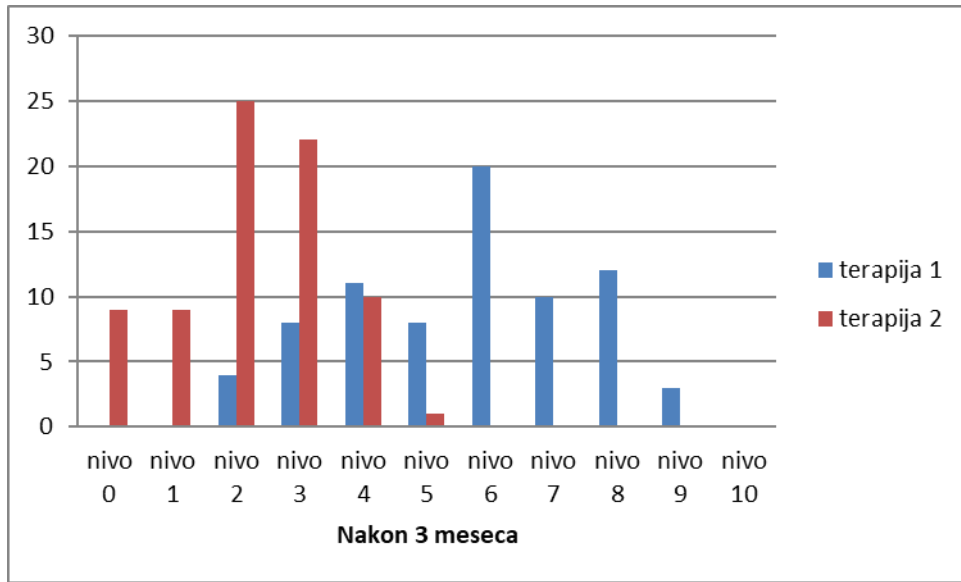


Grafikon 9. Srednje vrednosti za nivo bola po Skali 2 u zavisnosti od tipa terapije za sve ispitanike.

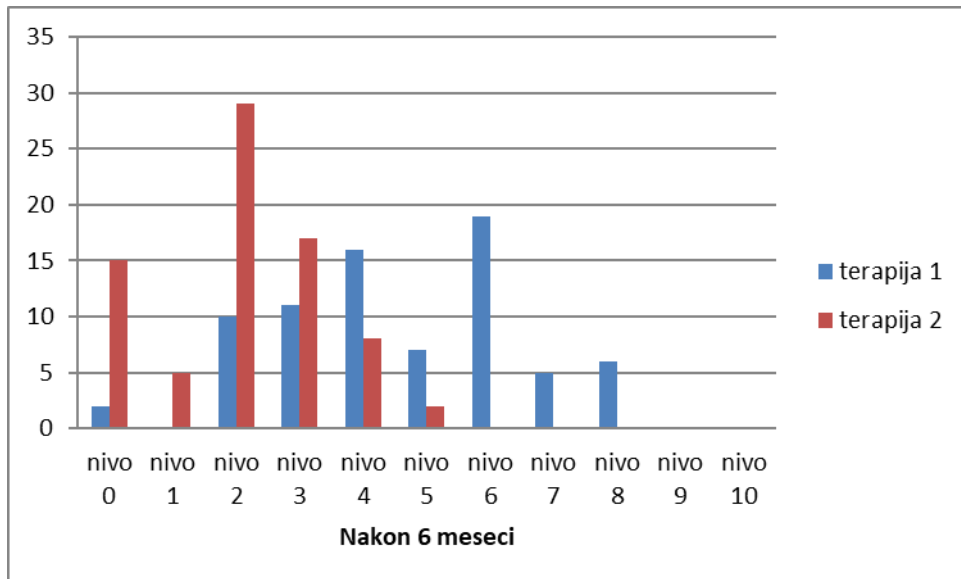
Postojanje statistički značajnih razlika koje potvrđuju navedene opservacije je pokazano odgovarajućim neparametarskim testovima u narednom poglavlju (videti tabele 17, 18 i 19), a grafički prikaz koji vizuelno ilustruje rezlike u registrovanim nivoima bola u zavisnosti od tipa terapije je dat grafikonima 9, 10 i 11.



Grafikon 10. Registrovani nivoi bola po Skali 2 u zavisnosti od tipa terapije, nakon 7 dana.



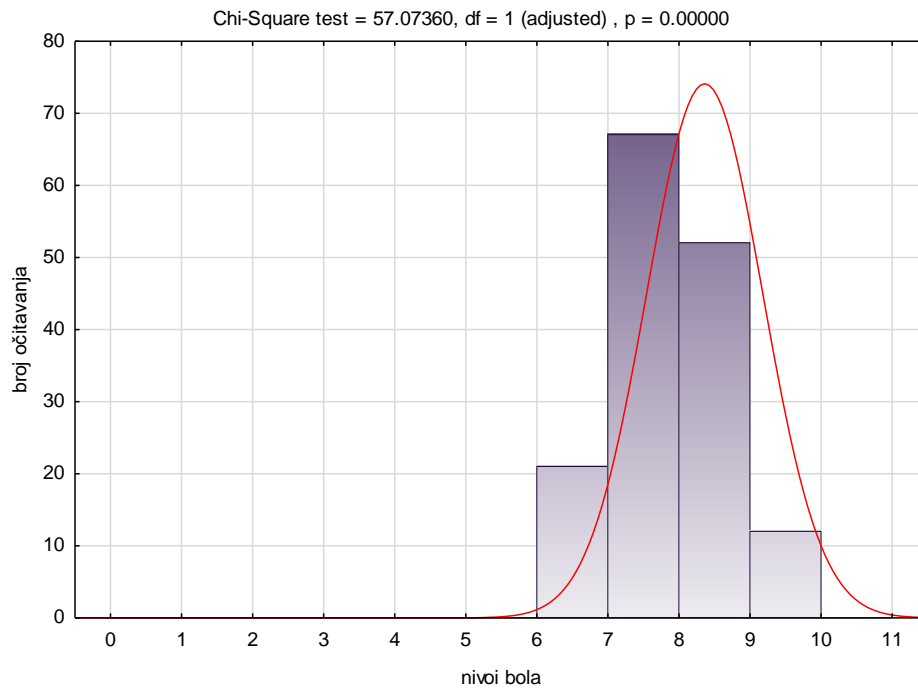
Grafikon 11. Registrovani nivoi bola po Skali 2 u zavisnosti od tipa terapije, nakon 3 meseca.



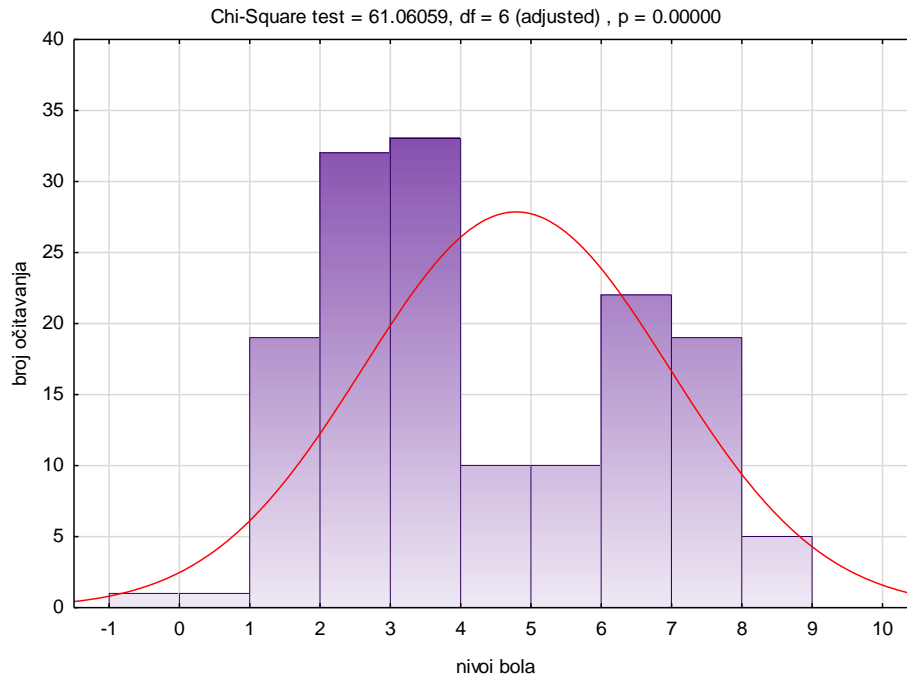
Grafikon 12. Registrovani nivoi bola po Skali 2 u zavisnosti od tipa terapije, nakon 6 meseci.

Skala 0-10 / neparametarski testovi

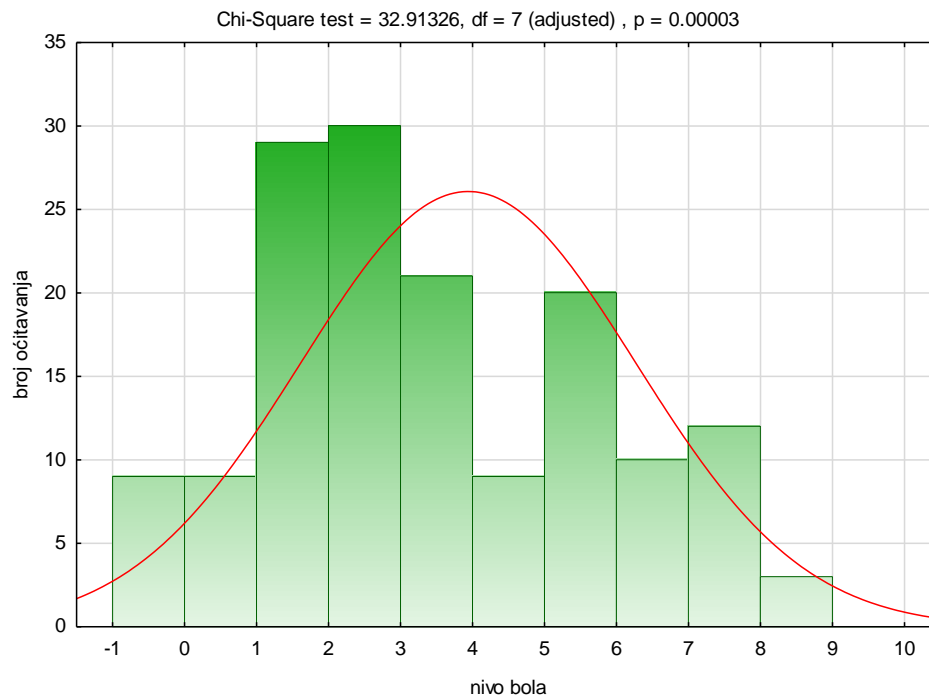
Registrovane vrednosti nivoa bola po Skali 2 za posmatrane uzorke odstupaju od normalne raspodele (Grafikoni 13, 14, 15 i 16, Chi-Square test, p-vrednosti manje od 0.05), te pri daljim analizama korišćeni su neparametarski testovi. Nivo značajnosti je 0.05, odnosno statistički značajne razlike se registruju za p-vrednosti manje od 0.05.



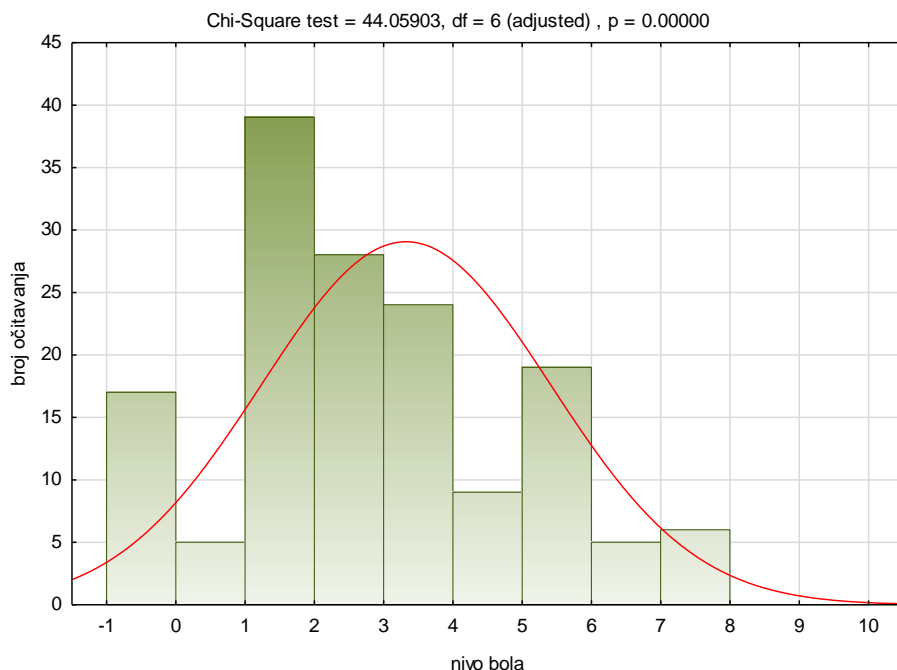
Grafikon 13. Nivo bola pri prijemu, odstupanje od normalne raspodele.



Grafikon 14. Nivo bola nakon 7 dana, odstupanje od normalne raspodele.



Grafikon 15. Nivo bola nakon 3 meseca, odstupanje od normalne raspodele.



Grafikon 16. Nivo bola nakon 6 meseca, odstupanje od normalne raspodele.

Pomoću Mann-Whitney testa ispitano je postojanje statistički značajnih razlika u nivoima bola pri prijemu pacijenata, nakon 7 dana, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci, spram pola, postojanja faktora rizika, dijagnostifikovane hipertenzije (komorbiditeta), EMNG nalaza, te neurološkog nalaza.

Tabela 16. Mann-Whitney test za nivoe bola po Skali 2 pri prijemu.

	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol					
Grupa 1 – žene (97)	7382.50	4245.50	2629.50	-0.154044	0.877576
Grupa 2 – muškarci (55)					
Zaposlenost					
Grupa 1 – da (122)	9030.00	2598.00	1527.00	-1.50025	0.133550
Grupa 2 – ne (30)					
Faktor rizika - pušenje					
Grupa 1 – da (92)	6675.50	4952.50	2397.50	-1.46190	0.143769
Grupa 2 – ne (60)					
Hipertenzija					
Grupa 1 – da (85)	6214.50	5413.50	2559.50	-1.14306	0.253013
Grupa 2 – ne (67)					
EMNG					
Grupa 1 – hronična (133)	10191.50	1436.50	1246.50	0.098483	0.921549
Grupa 2 – akutna (19)					
Neurološki nalaz					
Grupa 1 – levostrano (76)	5550.50	6077.50	2624.50	-1.03830	0.299133
Grupa 2 – desnostrano (76)					

Sve dobijene p-vrednosti su iznad praga značajnosti od 0.05, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da u trenutku prijema pacijenata ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim lumbalnim radikularnim bolom. S obzirom na to da je u pitanju prijem pacijenta, tj. nivo bola pre primene terapije, za ovu vremensku odrednicu uticaj tipa terapije se ne ispituje.

Tabela 17. Mann-Whitney test za nivoe bola po Skali 2 nakon 7 dana.

	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol Grupa 1 – žene (97) Grupa 2 – muškarci (55)	7458.50	4169.50	2629.50	0.145770	0.884103
Zaposlenost Grupa 1 – da (122) Grupa 2 – ne (30)	9422.50	2205.50	1740.50	0.417689	0.676175
Faktor rizika - pušenje Grupa 1 – da (92) Grupa 2 – ne (60)	6581.50	5046.50	2303.50	-1.74260	0.081404
Hipertenzija Grupa 1 – da (85) Grupa 2 – ne (67)	6342.50	5285.50	2687.50	-0.600091	0.548446
EMNG Grupa 1 – hronična (133) Grupa 2 – akutna (19)	10464.00	1164.00	974.00	1.632294	0.102619
Neurološki nalaz Grupa 1 – levostrano (76) Grupa 2 – desnostrano (76)	6052.50	5575.50	2649.50	0.889133	0.373932
Tip terapije Grupa 1 – Terapija 2 (76) Grupa 2 - Terapija 1 (76)	3170.50	8457.50	244.50	-9.87386	0.000000

Kako su sve p-vrednosti dobijene za prvih šest kategorija iznad praga značajnosti od 0.05, na osnovu realizovanog uzorka može se zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim lumbalnim radikularnim bolom 7 dana nakon prijema.

Statistički značajne razlike se javljaju kod tipa primenjene terapije, tj. na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da su registrovani nivo bola pri primeni Terapije 2 statistički značajno

niži od onih registrovanih pri primeni Terapije 1. Dobijeni zaključak je u saglasnosti sa Grafikonom 9 i Grafikonom 10.

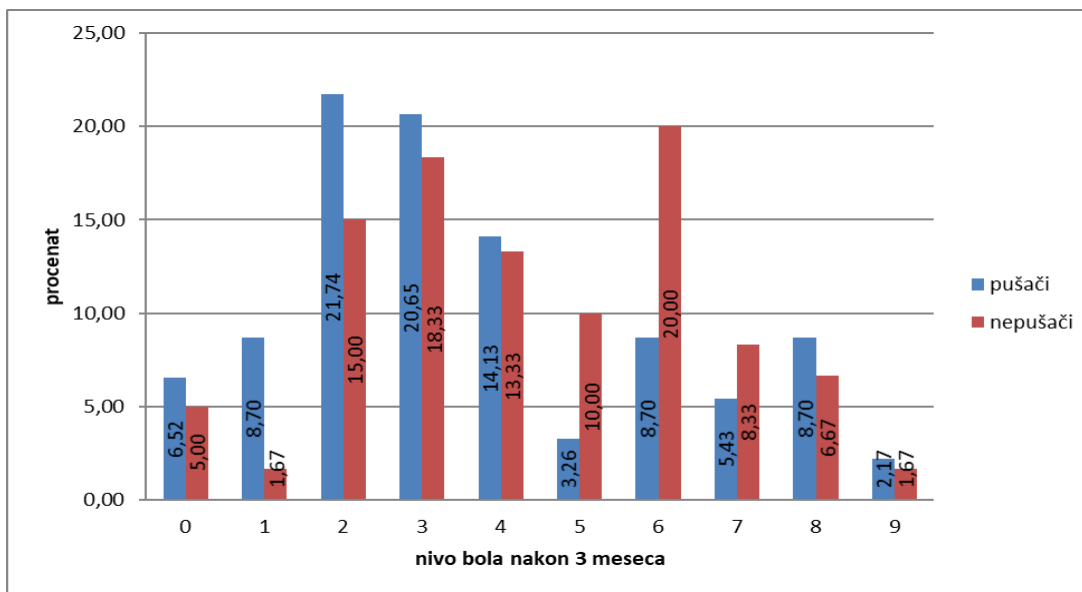
Tabela 18. Mann-Whitney test za nivoe bola po Skali 2 nakon 3 meseca.

	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol Grupa 1 – žene (97) Grupa 2 – muškarci (55)	7536.00	4092.00	2552.00	0.445620	0.655872
Zaposlenost Grupa 1 – da (122) Grupa 2 – ne (30)	9324.50	2303.50	1821.50	-0.037427	0.970145
Faktor rizika - pušenje Grupa 1 – da (92) Grupa 2 – ne (60)	6495.00	5133.00	2217.00	-2.06664	0.038769
Hipertenzija Grupa 1 – da (85) Grupa 2 – ne (67)	6378.50	5249.50	2723.50	-0.463185	0.643232
EMNG Grupa 1 – hronična (133) Grupa 2 – akutna (19)	10367.50	1260.50	1070.50	1.083833	0.278440
Neurološki nalaz Grupa 1 – levostrano (76) Grupa 2 – desnostrano (76)	6142.50	5485.50	2559.50	1.221503	0.221897
Tip terapije Grupa 1 – Terapija 2 (76) Grupa 2 - Terapija 1 (76)	3354.00	8274.00	428.00	-9.15941	0.000000

Iz prethodne tabele se vidi da su pri ispitivanju uticaja pola, zaposlenosti, postojanja komorbiditeta, EMNG nalaza i neurološkog nalaza dobijene p-vrednosti iznad praga značajnosti od 0.05, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim lumbalnim radikularnim bolom 3 meseca nakon prijema. *Statistički značajne razlike se javljaju kod tipa terapije i kod postojanja faktora rizika.*

Kod postojanja faktora rizika (pušenje) možemo zaključiti da, na osnovu realizovanog uzorka, nakon 3 meseca postoje statistički značajne razlike u nivou bola kod pušača i nepušača. Srednja vrednost nivo bola kod pušača je 3.66, a kod nepušača 4.37 (videti tabelu 19), a grafički prikaz procentualne raspodele bola kod pušača i nepušača je dat Grafikonom 16.

Takođe, na osnovu realizovanog uzorka, možemo zaključiti da su registrovani nivo bola pri primeni Terapije 2 statistički značajno niži od onih registrovanih pri primeni Terapije 1. Dobijeni zaključak je u saglasnosti sa Grafikonom 9 i Grafikonom 11.



Grafikon 16. Procentualna distribucija nivo bola kod pušača i nepušača nakon 3 meseca.

Tabela 19. Mann-Whitney test za nivoe bola po Skali 2 nakon 6 meseci.

	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol Grupa 1 – žene (97) Grupa 2 – muškarci (55)	7710.00	3918.00	2378.00	1.125519	0.260370
Zaposlenost Grupa 1 – da (122) Grupa 2 – ne (30)	9366.00	2262.00	1797.00	0.152815	0.878545
Faktor rizika - pušenje Grupa 1 – da (92) Grupa 2 – ne (60)	6729.00	4899.00	2451.00	-1.18116	0.237541
Hipertenzija Grupa 1 – da (85) Grupa 2 – ne (67)	6299.00	5329.00	2644.00	-0.765194	0.444157
EMNG Grupa 1 – hronična (133) Grupa 2 – akutna (19)	10384.00	1244.00	1054.00	1.182677	0.236938
Neurološki nalaz Grupa 1 – levostrano (76) Grupa 2 – desnostrano (76)	5955.50	5672.50	2746.50	0.527750	0.597674
Tip terapije Grupa 1 – Terapija 2 (76) Grupa 2 - Terapija 1 (76)	3784.50	7843.50	858.50	-7.59435	0.000000

Nakon 6 meseci sve p-vrednosti dobijene za prvih šest kategorija iznad praga značajnosti od 0.05, na osnovu realizovanog uzorka može se zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom.

Statistički značajne razlike se i dalje javljaju kod tipa terapije, tj. na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da su registrovani nivo bola pri primeni Terapije 2 statistički značajno niži od onih registrovanih pri primeni Terapije 1. Dobijeni zaključak je u saglasnosti sa Grafikonom 9 i Grafikonom 12.

Postojanje statistički značajnih razlika u nivoima bola pre i posle terapije je ispitana Wilcoxon-ovim testom parova što je prikazano u Tabeli 20.

Tabela 20. Wilcoxon-ov test parova za nivoe bola pri prijemu i nakon 7 dana.

Pri prijemu i nakon 7 dana	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	T	Z	p-value
Obe terapije	152	12	0.00	10.27	0.000000
Terapija 1	76	12	0.00	6.96	0.000000
Terapija 2	76	0	0.00	7.57	0.000000

P-vrednosti su manje od nivoa značajnosti od 0.05, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da postoje statistički značajne razlike u nivo bola pre i posle terapije. Statistički značajne razlike se pojavljuju i kada se posmatraju svi pacijenti, nezavisno od tipa terapije, i kada se posmatra posebno uticaj terapije 1, odnosno, terapije 2.

Ispitano je i postojanje statistički značajnih razlika u nivoima bola nakon 7 dana i nakon 3 meseca, te nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. I ovom prilikom je korišćen Wilcoxon-ov test parova, a rezultati se nalaze u tabelama 21 i 22.

Tabela 21. Wilcoxon-ov test parova za nivoe bola nakon 7 dana i nakon 3 meseca.

Nakon 7 dana i nakon 3 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	T	Z	p-value
Obe terapije	152	84	60.00	6.80	0.000000
Terapija 1	76	43	15.00	4.74	0.000002
Terapija 2	76	41	16.00	4.90	0.000001

Tabela 22. Wilcoxon-ov test parova za nivoe bola nakon 3 meseca i nakon 6 meseci.

Nakon 3 meseca i nakon 6 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	T	Z	p-value
Obe terapije	152	86	436.50	4.27	0.000019
Terapija 1	76	39	53.00	4.50	0.000007
Terapija 2	76	47	168.00	1.07	0.284463

Možemo primetiti da statistički značajne razlike u nivoima bola postoje za periode nakon 7 dana i nakon 3 meseca u sve tri kategorije. Statistički značajne razlike u procentu poboljšanja između terapije 1 i terapije 2 ovaj put nije prisutna jer je odgovarajuća p-vrednost 0.284463, tj. veća od praga značajnosti od 0.05. Izostanak statistički značajne razlike u nivoima bola kod pacijenta koji su primili Terapiju 2 nakon 3 meseca i nakon 6 meseci je u skladu s karakteristikama medikamenta, tj. protokolom je propisana kraća primena kortikosteroida.

Kada posmatramo razlike u nivoima bola kod pacijenat pri prijemu i nakon 7 dana, uočava se da nije došlo do pogoršanja, tj. 140 pacijenta je prijavilo manji nivo bola, a samo njih 12 da je nivo bola ostao isti. Svih 12 pacijenat kod kojih nije došlo do promene su primili Terapiju 1.

Ako posmatramo prethodno sa stanovišta tipa terapije koja je primenjena, zaključuje se da kod 15.79% pacijenata (12 pacijenta) koji su primili terapiju 1 nije došlo do promene u nivo bola, dok je kod svih ostalih registrovan niži nivo bola. Kod svih pacijenata koji su primili terapiju 2 je došlo do smanjenja nivo bola. Procenat poboljšanja u slučaju Terapije 2 (100%) je statistički značajno veći od procenta poboljšanje pri primeni Terapije 1 (84.21%) sa p-vrednosti od 0.0002.

Situacija se menja kada poredimo registrovane nivoe bola nakon 7 dana i nakon 3 meseca, odnosno nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. Sada se javljaju i pacijenti kod kojih je došlo i do pogoršanja. Pregled poboljšanja, pogoršanja i poklapanja za sve pacijente i spram tipa terapije za navedena dva vremenska intervala je dat tabelama 22 i 23.

Tabela 22. Poklapanja, poboljšanja i pogoršanja u period nakon 7 dana – nakon 3 meseca

Nakon 7 dana i nakon 3 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	Broj poboljšanja	Broj pogoršanja
Obe terapije	152	84 (55.26%)	64 (42.11%)	4 (2.63%)
Terapija 1	76	43(56.58%)	31 (40.79%)	2 (2.63%)
Terapija 2	76	41 (53.95%)	33 (43.42%)	2 (2.63%)

Ako uporedimo procenat poboljšanja pri primeni Terapije 1 (40.79%) i procenat poboljšanja pri primeni Terapije 2 (43.42%) ne dobijamo statistički značajne razlike jer p-vrednost iznosi 0.3713. U ovom vremenskom intervalu uticaji obe terapije su ujednačeni.

Treba napomenuti da iako imamo ujednačenost pri prelasku sa vremenskog momenta “nakon 7 dana” na vremenski momenat “nakon 3 meseca” u broju prijavljenih poboljšanja, poklapanja i pogoršanja, Terapija 2 pokazuje statistički značajno manje nivoe bola u samom momentu “nakon 7 dana”, kao i u samom moment momenta “nakon 3 meseca” (videti tabele 17 i 18, kao i grafikone 9, 10 i 11).

Tabela 23. Poklapanja, poboljšanja i pogoršanja u period nakon 3 meseca – nakon 6 meseci

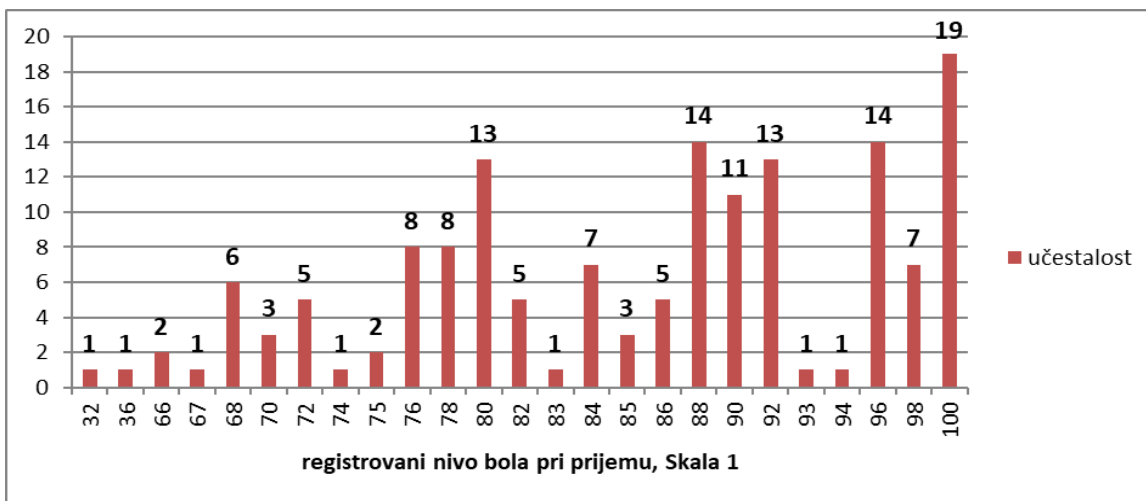
Nakon 3 meseca i nakon 6 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	Broj poboljšanja	Broj pogoršanja
Obe terapije	152	86 (56.58%)	50 (32.89%)	16 (10.53%)
Terapija 1	76	39(51.32%)	33 (43.42%)	4 (5.26%)
Terapija 2	76	47 (61.84%)	17 (22.34%)	12 (15.79%)

U poslednjem vremenskom intervalu situacija je značajno drugačija. Ako uporedimo procenat poboljšanja pri primeni Terapije 1 (43.42%) i procenat poboljšanja pri primeni Terapije 2 (22.34%) razlika je signifikantna sa p-vrednosti od 0.0028. Odnosno, značajno manje pacijenata pod terapijom 2 je prijavilo poboljšanje u odnosu na pacijente pod terapijom 1. Takođe, značajno više pacijenata pod terapijom 2 je prijavilo pogoršanje u odnosu na pacijente pod terapijom 1 (p-vrednost je 0.0172). Dobijeni zaključak je u skladu s karakteristikama medikamenta, tj. s protokolom koji propisuje kraću primene kortikosteroida.

Slično prethodnom slučaju, iako imamo bolje rezultate u broju prijavljenih poboljšanja, poklapanja i pogoršanja pri prelasku sa vremenskog momenta “nakon 3 meseca” na vremenski momenta “nakon 6 meseci” za Terapiju 1, Terapija 2 pokazuje statistički značajno manje nivoe bola u samom momentu “nakon 3 meseca”, kao i u samom momentu “nakon 6 meseci” (videti tabele 18 i 19, kao i grafikone 9, 11 i 12).

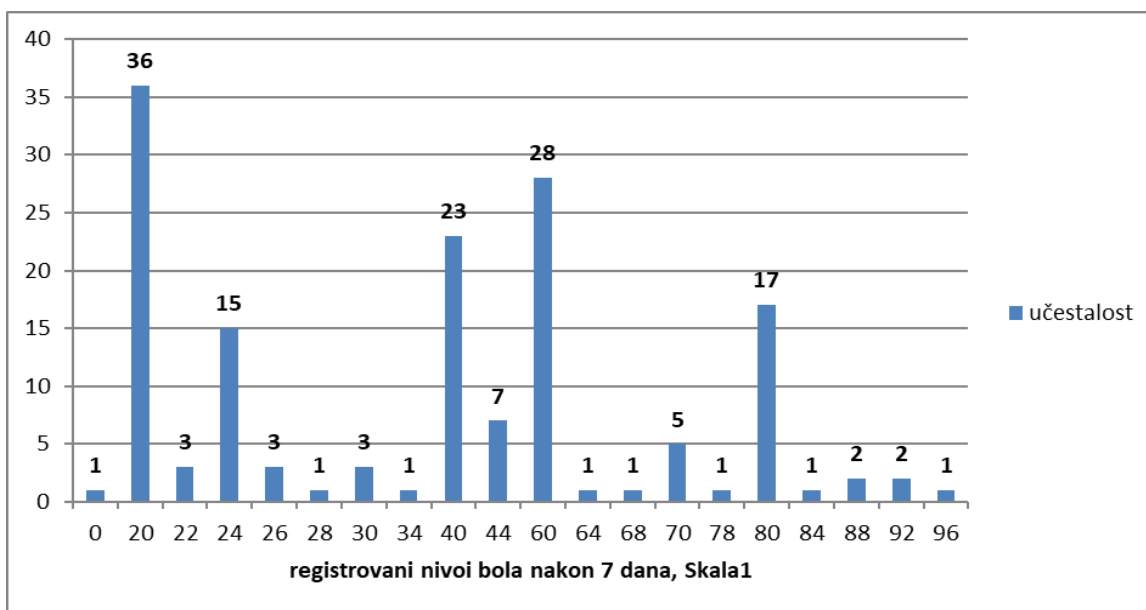
Skala Oswestry / deskriptivne statistike

Raspodela učestalosti različitih nivoa bola registrovanih pri prijemu, a iskazanih pomoću Skale 1, za sve ispitanike prikazana je Grafikonom 17.

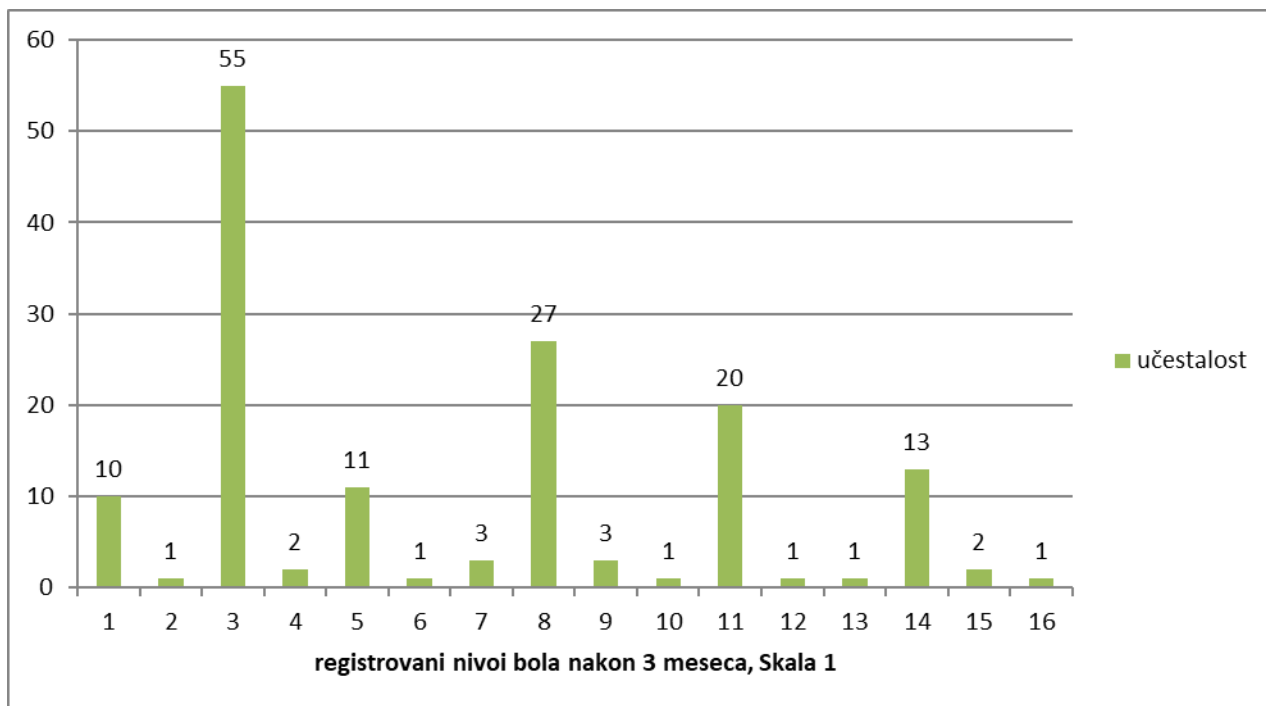


Grafikon 17. Raspodela učestalost različitih nivoa bola po Skali 1, pri prijemu, kod svih ispitanika.

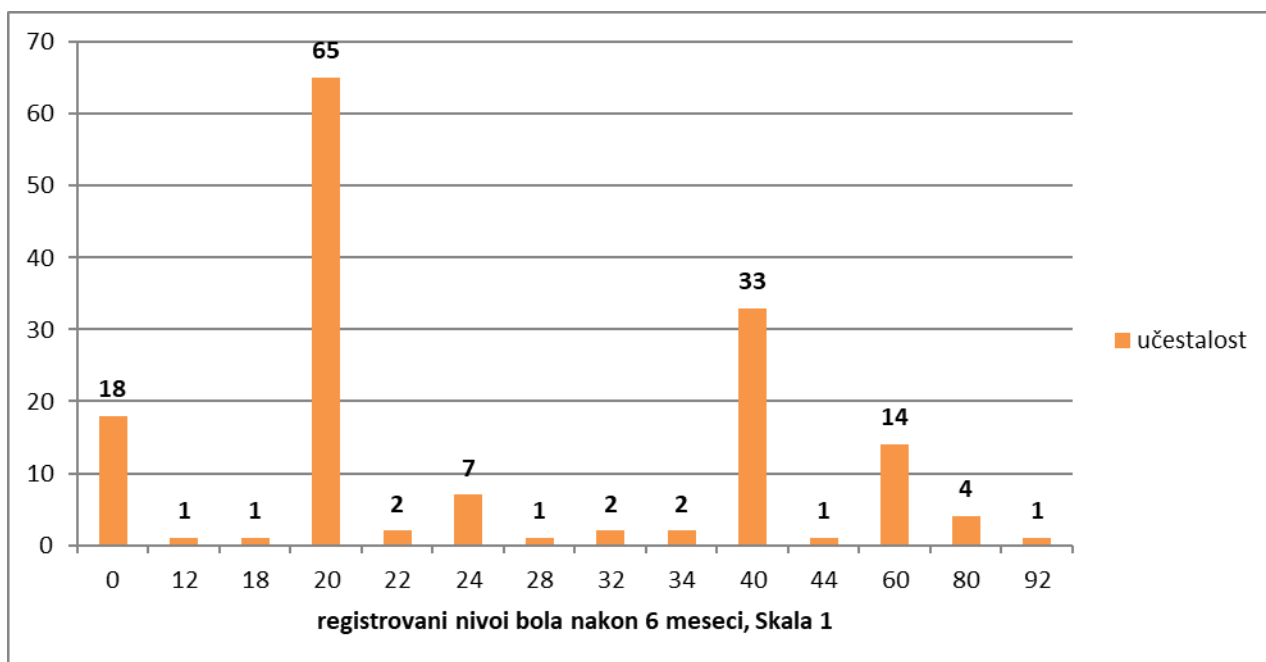
Odgovarajuće distribucije registrovanih nivo bola spram Skale 1, nakon 7 dana, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci su prikazane grafikonima 18, 19 i 20.



Grafikon 18. Raspodela učestalost različitih nivoa bola po Skali 1, nakon 7 dana, kod svih ispitanika.

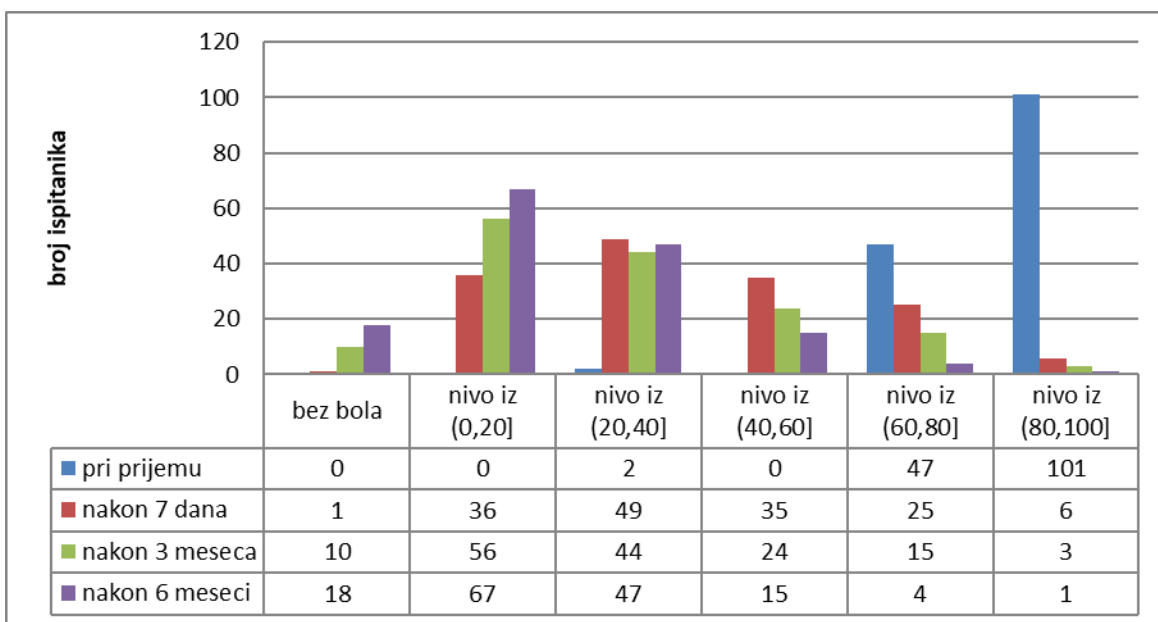


Grafikon 19. Raspodela učestalost različitih nivoa bola po Skali 1, nakon 3 meseca, kod svih ispitanika.

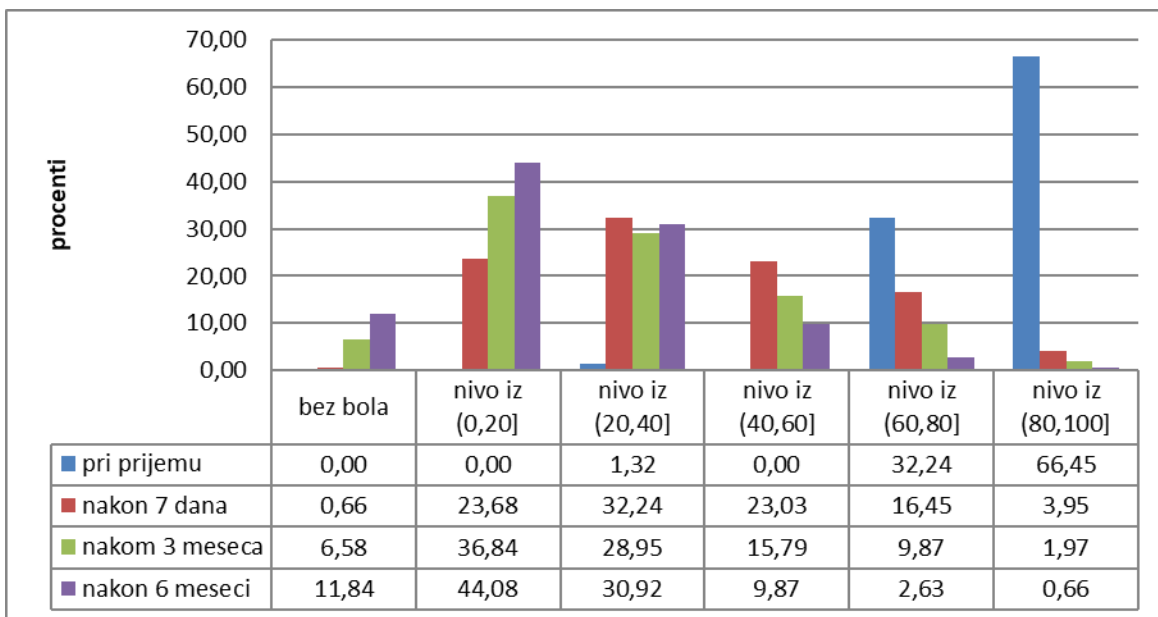


Grafikon 20. Raspodela učestalost različitih nivoa bola po Skali 1, nakon 6 meseci, kod svih ispitanika.

S obzirom na specifičnost Skale 1 koja se ogleda u velikom rasponu izlaznih vrednosti, a u cilju dobijanja preglednije slike promene nivoa bola tokom vremena, registrovani podaci za sva četiri merenja su grupisani u 6 kategorija. U prvoj kategoriji su pacijenti koji su u potpunosti obezboljeni, tj. nivo bola po Skali 1 im je 0. Druga kategorija obuhvata pacijente s nivoom bola u rasponu od 0 (bez 0) do 20, pri čemu je nivo bola 20 uključen u ovu kategoriju. Treća kategorija su pacijenti sa nivoom bola iz interval (20, 40], četvrta iz interval (40, 60], peta iz intervala (60, 80] i šesta iz intervala (80, 100]. Raspodela po kategorijama je data Grafikonom 21, a procentualna raspodela Grafikonom 22.



Grafikon 21. Raspodela učestalost različitih nivoa bola po Skali 1, po kategorijama.



Grafikon 22. Procentualna raspodela učestalost različitih nivoa bola po Skali 1, po kategorijama.

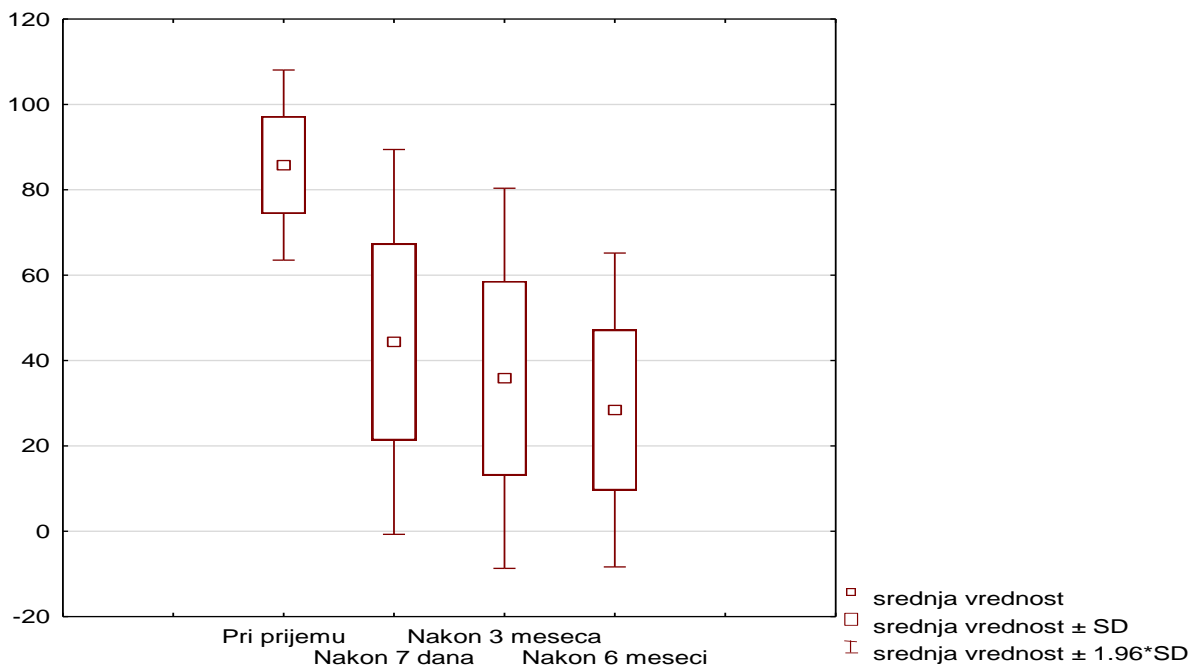
Deskriptivne statistike za nivo bola izmeren po Skali 1 za sve ispitanike, za sve četiri vremenske odrednice, date su Tabelom 26, a ilustrovane Grafikonom 23.

Tabela 26. Deskriptivne statistike: nivo bola izmeren po Skali 1 za sve ispitanike.

Vreme merenja	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	Medijana	Mod (frkvencija)
Po prijemu	152	85.80	11.36221	32	100	88	100(19)
Nakon 7 dana	152	44.37	23.00063	0	96	40	20(36)
Nakon 3 meseca	152	35.84	22.72033	0	96	24	20(55)
Nakon 6 meseci	152	28.41	18.76073	0	92	20	20(65)

Kao što se može i videti iz Tabele 26, po prijemu terapije (nezavisno od tipa terapije) svi parametri padaju. Najizraženiji pad je odmah po prijemu terapije, tj. nakon 7 dana, kada srednja vrednost registrovanog bola pada sa 85.80 na 44.37, minimalna registrovana vrednost bola sa 32 čak na 0 (potpuno odsustvo bola), medijalna vrednost sa 88 na 40. Najviše je izražen pad najčešće registrovane vrednosti, tj. moda, i to sa 100 na 20. Blag pad se beleži i kod maksimalne registrovane vrednosti. S protokom vremena i ustaljivanjem terapije, pad se nastavlja ali je manje izražen (videti grafikone 21, 22 i 23). Modalna vrednost se ustaljuje na niskom nivou, ali treba naglasiti da frekvencija raste, te da u poslednjem periodu čak 65 ispitanika prijavljuju nivo bola

20 (videti i grafikone 17, 18, 19 i 20). Postojanje statistički značajnih razlika koje su u skladu s potvrđuju navedene opservacije je pokazano odgovarajućim neparametarskim testovima u narednom poglavlju (videti tabele 20, 21 i 22).



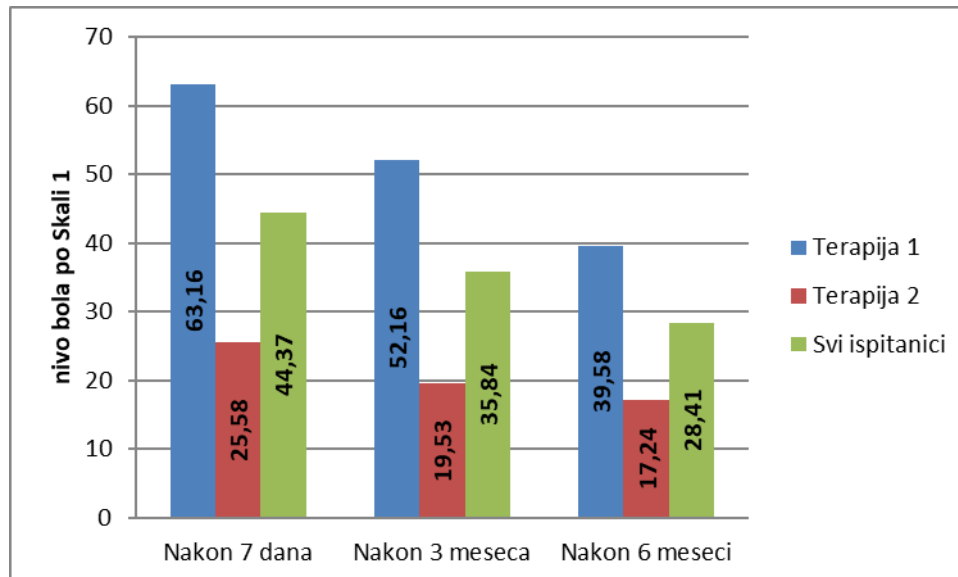
Grafikon 23. Box & Whisker dijagram za nivo bola po Skali 1.

U daljem radu je neparametarskim testovima pokazano da nema statistički značajnih razlika u nivoima bola spram pola, zaposlenosti, postojanja faktora rizika (pušenje), komorbiditeta (hipertenzija), EMNG rezultata i neurološkog nalaza, i to za vremenske odrednice “pri prijemu”, “nakon 7 dana” i “nakon 6 meseci” (videti tabele 28, 29 i 32), deskriptiven statistike nisu iskazane po navedenim kategorijama. Statistički značajne razlike se pojavljuju samo kod postojanja faktora rizika i to za vremensku odrednicu “nakon 3 meseca” (videti Tabelu 30) što je i razmatrano u tom segmentu rada (Tabela 31 i Grafikon 31)

U skladu s očekivanjima, nivo registrovanog bola zavisi od tipa terapije, što je u narednom poglavlju i pokazano pomoću odgovarajućih neparametarskih testova, te su odgovarajuće deskriptivne statistike date u narednoj tabeli. Posmatrani su registrovani nivoi bola nakon primene terapije, tj., nakon 7 dana, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci.

Tabela 27. Deskriptivne statistike: nivo bola izmeren po Skali 1 spram tipa terapije.

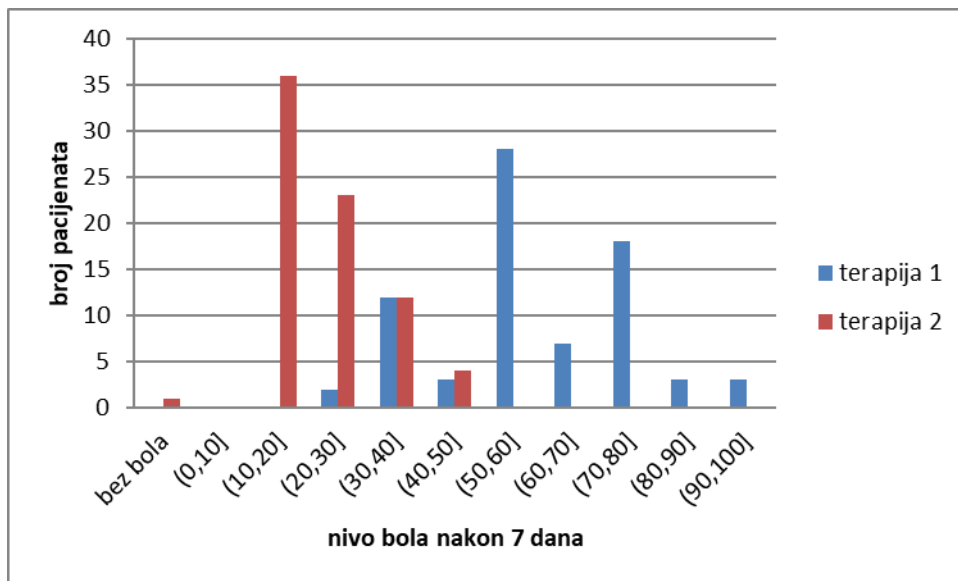
Vreme merenja / tip terapije	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	Medijana	Mod (frkvencija)
Nakon 7 dana Terapija 1	76	63.16	16.57070	24	96	60	60(28)
Nakon 7 dana Terapija 2	76	25.58	8.66143	0	44	22	20(36)
Nakon 3 meseca Terapija 1	76	52.16	20.36667	20	96	54	40(22)
Nakon 3 meseca Terapija 2	76	19.53	9.21951	0	40	20	20(46)
Nakon 6 meseci Terapija 1	76	39.58	18.76540	0	92	40	40(29)
Nakon 6 meseci Terapija 2	76	17.24	10.17693	0	40	20	20(46)



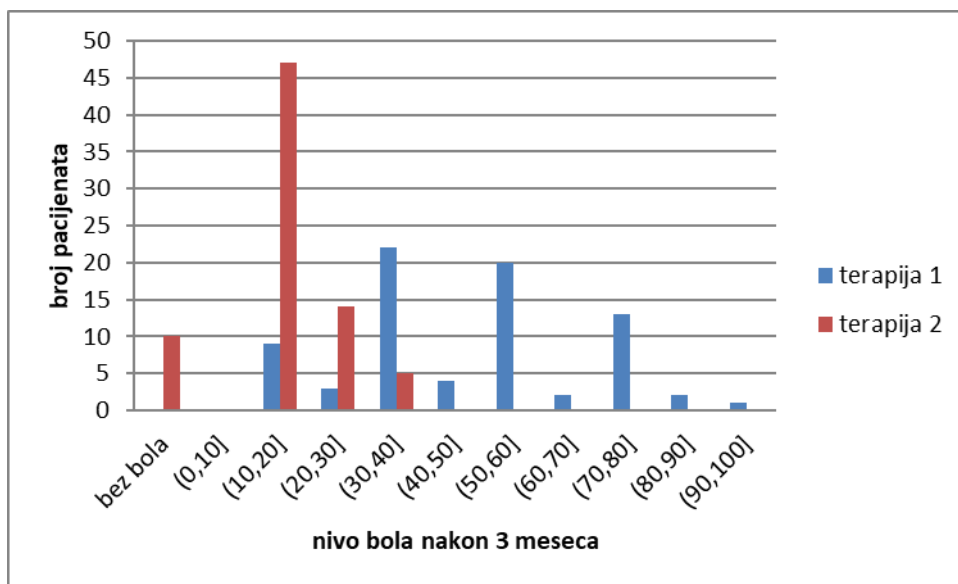
Grafikon 24. Srednje vrednosti za nivo bola po Skali 2 u zavisnosti od tipa terapijeiI za sve ispitanike.

Za sva tri vremenska perioda vrednosti registrovane pri primeni Terapija 2 su niže. Treba primetiti da se izraženost tih razlika s protokom vremena smanjuje. Ako se fokusiramo na srednju vrednost možemo primetiti da je razlika između terapija nakon 7 dana 37.58, te da ta razlika nakon 3 meseca pada na 32.63, a nakon 6 meseci na samo 22.34. Ovu opservaciju možemo tumačiti prirodom Terapije 2, tj. kraćom vremenskim preiodom u toku kojeg je dozvoljena primena kortikosteroida.

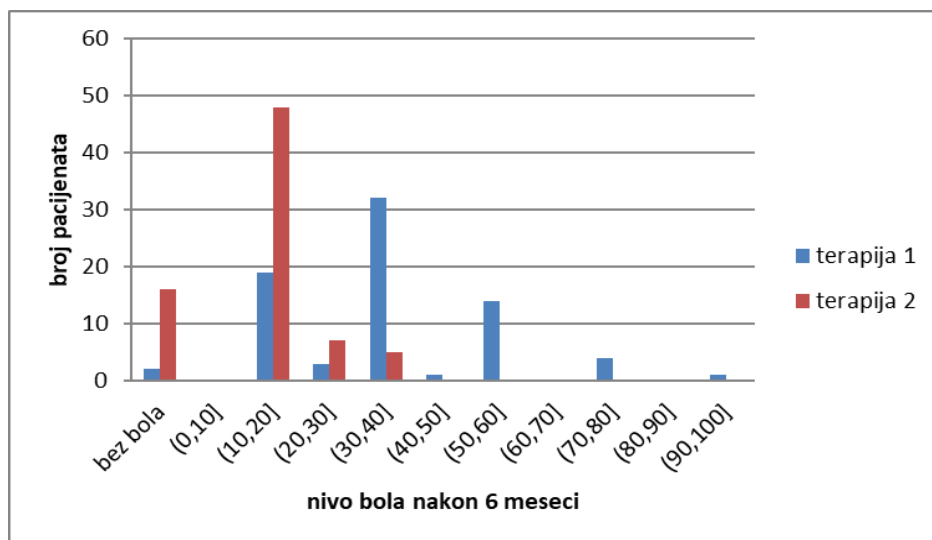
Postojanje statistički značajnih razlika koje potvrđuju navedene opservacije je pokazano odgovarajućim neparametarskim testovima u narednom poglavlju (videti tabele 29, 30 i 32), a grafički prikaz koji vizuelno ilustruje rezlike u registrovanim nivoima bola u zavisnosti od tipa terapije je dat grafikonima 25, 26 i 27.



Grafikon 25. Registrovani nivoi bola po Skali 1 u zavisnosti od tipa terapije, nakon 7 dana.



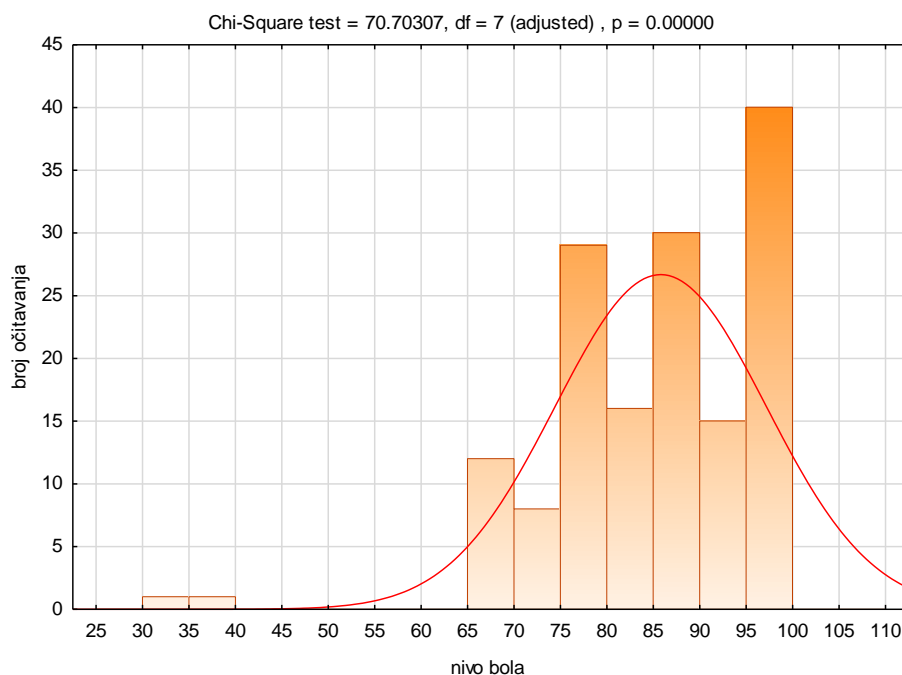
Grafikon 26. Registrovani nivoi bola po Skali 1 u zavisnosti od tipa terapije, nakon 3 meseca.



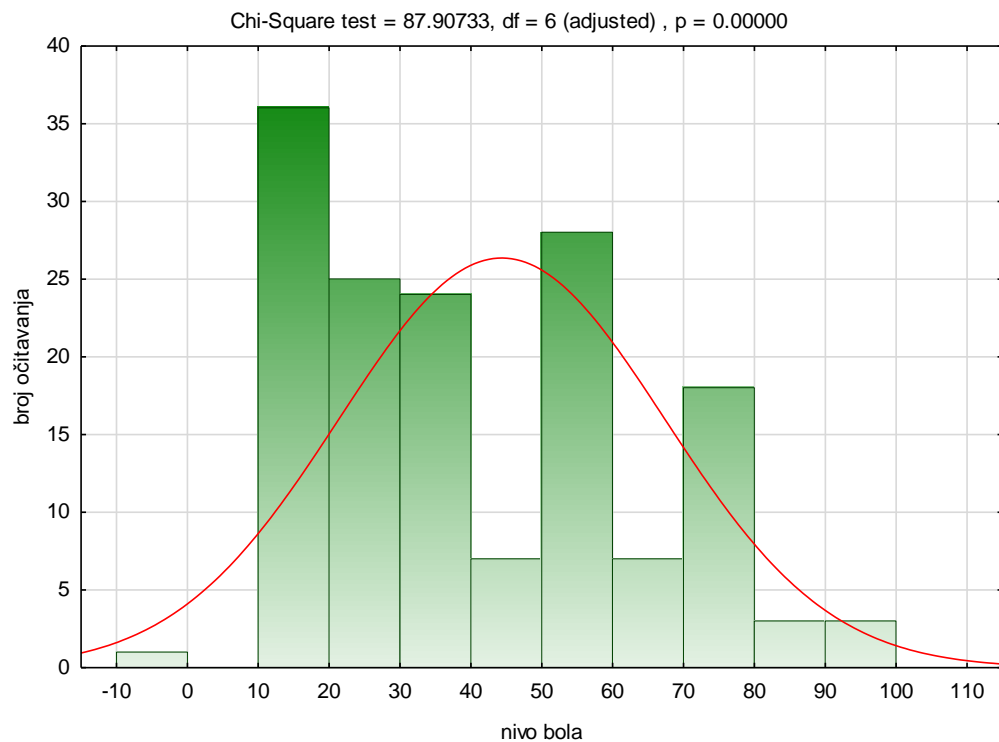
Grafikon 27. Registrovani nivoi bola po Skali 1 u zavisnosti od tipa terapije, nakon 6 meseci.

Skala Oswestry / neparametarski testovi

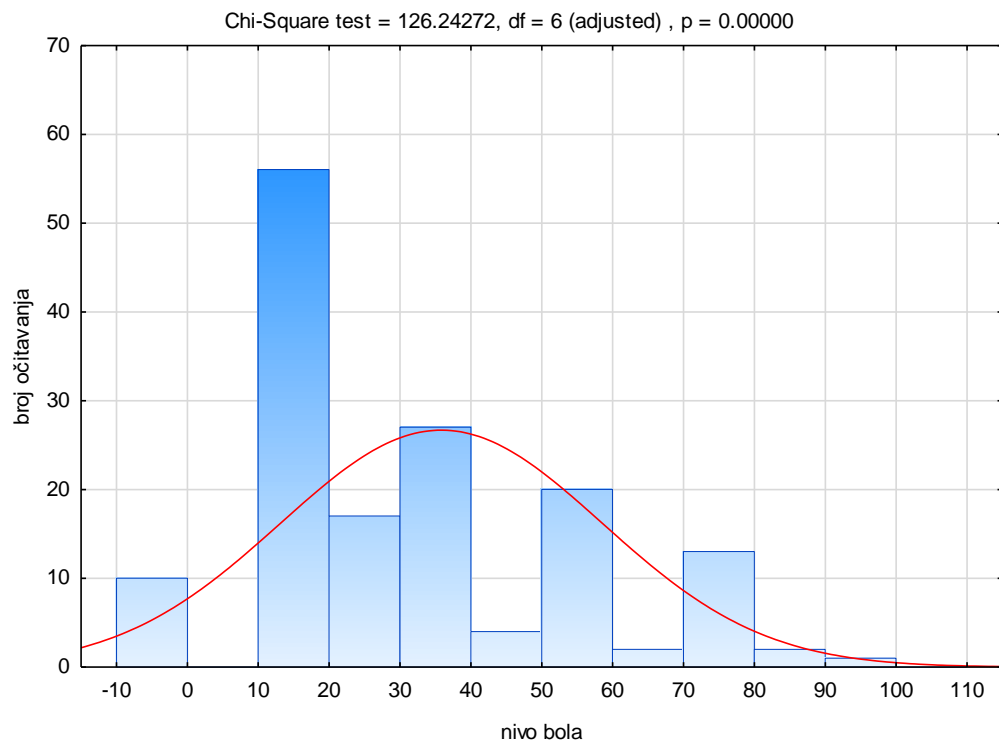
Registrovane vrednosti nivoa bola po Skali 1 za posmatrani uzorak odstupaju od normalne raspodele (Grafikoni 28, 29, 30 i 31, Chi-Square test, p-vrednosti manje od 0.05), te pri daljim analizama korišćeni su neparametarski testovi. Nivo značajnosti je 0.05, odnosno statistički značajne razlike se registruju za p-vrednosti manje od 0.05.



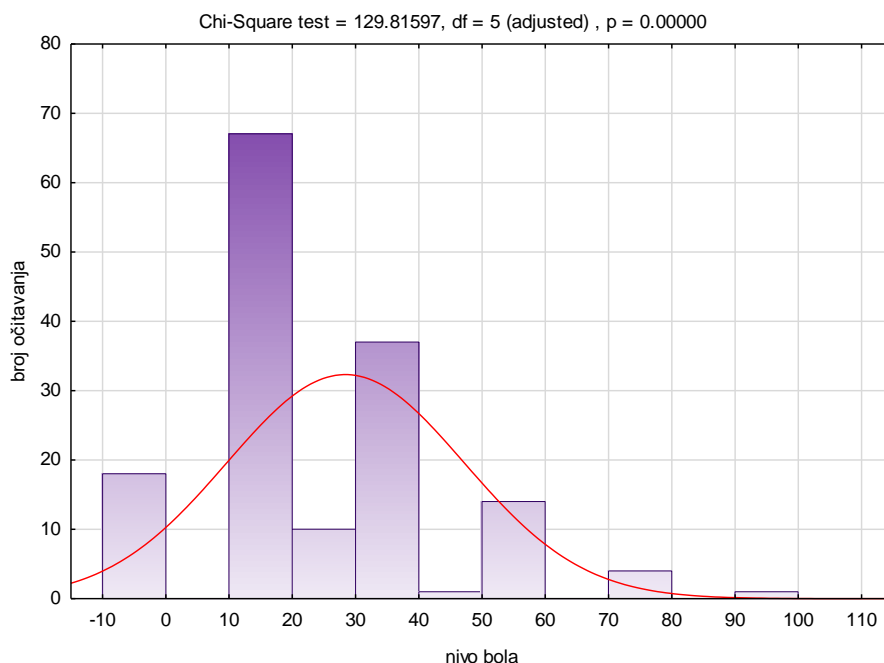
Grafikon 28. Nivo bola pri prijemu po Skali 1, odstupanje od normalne raspodele.



Grafikon 29. Nivo bola nakon 7 dana po Skali 1, odstupanje od normalne raspodele.



Grafikon 30. Nivo bola nakon 3 meseca po Skali 1, odstupanje od normalne raspodele.



Grafikon 31. Nivo bola nakon 6 meseca po Skali 1, odstupanje od normalne raspodele.

Pomoću Mann-Whitney testa ispitano je postojanje statistički značajnih razlika u nivoima bola pri prijemu pacijenata, nakon 7 dana, nakon 3 meseca i nakon 6 meseci, spram pola, postojanja faktora rizika, dijagnostifikovane hipertenzije (komorbiditeta), EMNG nalaza, te neurološkog nalaza.

Tabela 28. Mann-Whitney test za nivoi bola po Skali 1 pri prijemu.

	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol Grupa 1 – žene (97) Grupa 2 – muškarci (55)	7458.50	4169.50	2629.50	0.144201	0.885342
Zaposlenost Grupa 1 – da (122) Grupa 2 – ne (30)	9056.50	2571.50	1553.50	-1.28136	0.200067
Faktor rizika - pušenje Grupa 1 – da (92) Grupa 2 – ne (60)	6857.00	4771.00	2579.00	-0.682357	0.495014
Hipertenzija Grupa 1 – da (85) Grupa 2 – ne (67)	6100.500	5527.50	2445.50	-1.49432	0.135094
EMNG Grupa 1 – hronična (133) Grupa 2 – akutna (19)	10063.50	1564.50	1152.50	-0.617395	0.536974
Neurološki nalaz Grupa 1 – levostrano (76) Grupa 2 – desnostrano (76)	5611.50	6016.50	2685.50	-0.746520	0.455354

Sve dobijene p-vrednosti su iznad praga značajnosti od 0.05, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da u trenutku prijema pacijenata ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom. S obzirom na to da je u pitanju prijem pacijenta, tj. nivo bola pre primene terapije, za ovu vremensku odrednicu uticaj tipa terapije se ne ispituje.

Tabela 29. Mann-Whitney test za nivoi bola po Skali 1 nakon 7 dana.

	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol Grupa 1 – žene (97) Grupa 2 – muškarci (55)	7675.500	3952.500	2412.500	0.988486	0.322915
Zaposlenost Grupa 1 – da (122) Grupa 2 – ne (30)	9604.000	2024.000	1559.000	1.268460	0.204635
Faktor rizika - pušenje Grupa 1 – da (92) Grupa 2 – ne (60)	6600.500	5027.500	2322.500	-1.66864	0.095190
Hipertenzija Grupa 1 – da (85) Grupa 2 – ne (67)	6348.500	5279.500	2693.500	-0.577047	0.563908
EMNG Grupa 1 – hronična (133) Grupa 2 – akutna (19)	10435.50	1192.500	1002.500	1.470128	0.141528
Neurološki nalaz Grupa 1 – levostrano (76) Grupa 2 – desnostrano (76)	6198.500	5429.500	2503.500	1.433401	0.151744
Tip terapije Grupa 1 – Terapija 2 (76) Grupa 2 - Terapija 1 (76)	3105.000	8523.000	179.0000	-10.1103	0.000000

P-vrednosti dobijen za prvih šest kategorija su iznad praga značajnosti od 0.05, te na osnovu realizovanog uzorka može se zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, kao i pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom 7 dana nakon prijema.

Statistički značajne razlike se javljaju kod tipa primenjene terapije, tj. na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da su registrovani nivo bola pri primeni Terapije 2 statistički značajno

niži od onih registrovanih pri primeni Terapije 1. Dobijeni zaključak je u saglasnosti sa grafikonima 24 i 25 i rezultatima prikazanim u Tabeli 27.

Tabela 30. Mann-Whitney test za nivoi bola po Skali 1 nakon 3 meseca.

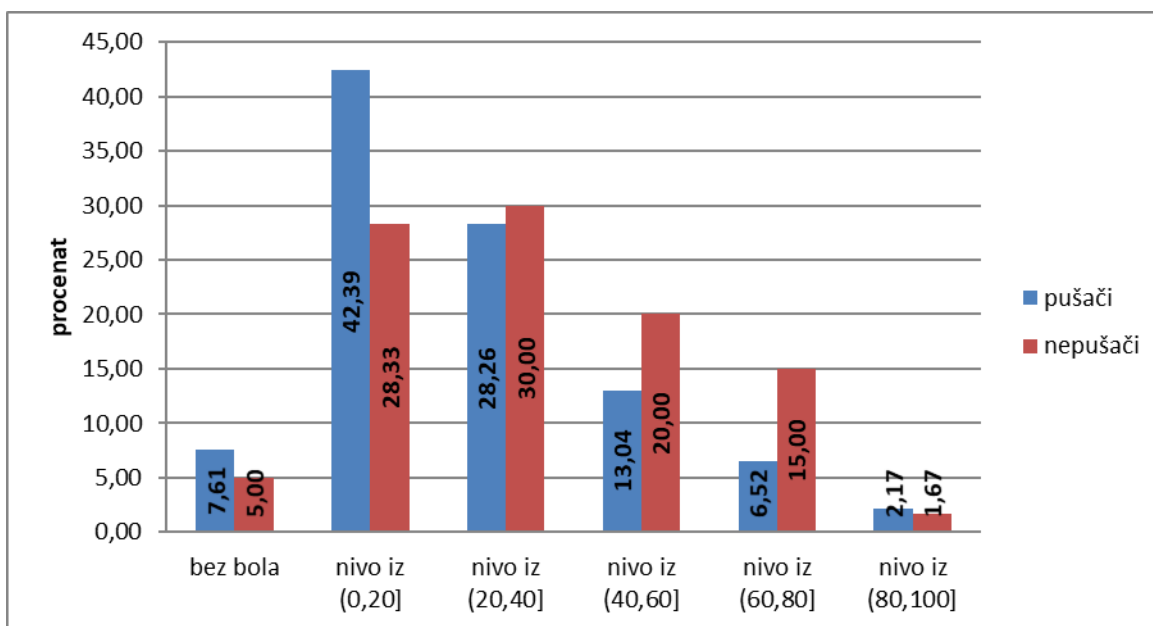
	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol Grupa 1 – žene (97) Grupa 2 – muškarci (55)	7476.00	4152.00	2612.00	0.217108	0.828124
Zaposlenost Grupa 1 – da (122) Grupa 2 – ne (30)	9563.50	2064.50	1599.50	1.096145	0.273016
Faktor rizika - pušenje Grupa 1 – da (92) Grupa 2 – ne (60)	6423.00	5205.00	2145.00	-2.38470	0.017094
Hipertenzija Grupa 1 – da (85) Grupa 2 – ne (67)	6285.00	5343.00	2630.00	-0.829074	0.407063
EMNG Grupa 1 – hronična (133) Grupa 2 – akutna (19)	10256.00	1372.00	1182.00	0.464583	0.642231
Neurološki nalaz Grupa 1 – levostrano (76) Grupa 2 – desnostrano (76)	5969.50	5658.50	2732.50	0.588029	0.556513
Tip terapije Grupa 1 – Terapija 2 (76) Grupa 2 - Terapija 1 (76)	3390.00	8238.00	464.00	-9.19412	0.000000

Pri ispitivanju uticaja pola, zaposlenosti, postojanja komorbiditeta, EMNG nalaza i neurološkog nalaza dobijaju se p-vrednosti iznad praga značajnosti od 0.05, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom 3 meseca nakon prijema. *Statistički značajne razlike se javljaju kod tipa terapije i kod postojanja faktora rizika.*

Kod postojanja faktora rizika (pušenje) možemo zaključiti da, na osnovu realizovanog uzorka, nakon 3 meseca postoje statistički značajne razlike u nivou bola kod pušača i nepušača. Srednja vrednost nivo bola kod pušača je 32.37, a kod nepušača 41.17 (videti Tabelu 31), a grafički prikaz procentualne raspodele bola kod pušača i nepušača je dat Grafikonom 32.

Tabela 31. Deskriptive statistike: nivo bola po Skali 1 nakon 3 meseca spram postojanja faktora rizika.

Ispitanici	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	Medijana	Mod (frkvencija)
Svi ispitanici	152	35.84	22.72033	0	96	24	20(55)
Pušači	92	32.37	21.90274	0	96	21	20(39)
Nepušači	60	41.17	22.72033	0	96	40	20(16)



Grafikon 32. Procentualna distribucija nivo bola po Skali 1 kod pušača i nepušača nakon 3 meseca.

Takođe, na osnovu realizovanog uzorka, možemo zaključiti da su registrovani nivo bola pri primeni Terapije 2 statistički značajno niži od onih registrovanih pri primeni Terapije 1. Dobijeni zaključak je u saglasnosti sa grafikonima 24 i 26 i rezultatima prikazanim u Tabeli 27.

Tabela 32. Mann-Whitney test za nivoi bola po Skali 1 nakon 6 meseci.

	Suma rangova grupa 1	Suma rangova grupa 2	U	Z	p-vrednost
Pol Grupa 1 – žene (97) Grupa 2 – muškarci (55)	7602.00	4026.00	2486.00	0.727889	0.466682
Zaposlenost Grupa 1 – da (122) Grupa 2 – ne (30)	9483.00	2145.00	1680.00	0.725862	0.467924
Faktor rizika - pušenje Grupa 1 – da (92) Grupa 2 – ne (60)	6953.50	4674.50	2675.50	-0.332096	0.739817
Hipertenzija Grupa 1 – da (85) Grupa 2 – ne (67)	6262.00	5366.00	2607.00	-0.934153	0.350226
EMNG Grupa 1 – hronična (133) Grupa 2 – akutna (19)	10241.50	1386.50	1196.50	0.388573	0.697592
Neurološki nalaz Grupa 1 – levostrano (76) Grupa 2 – desnostrano (76)	5942.50	5685.50	2759.50	0.494709	0.620806
Tip terapije Grupa 1 – Terapija 2 (76) Grupa 2 - Terapija 1 (76)	3821.50	7806.50	895.50	-7.69891	0.000000

Nakon 6 meseci sve p-vrednosti dobijene za prvih šest kategorija su iznad praga značajnosti od 0.05, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom.

Statistički značajne razlike se i dalje javljaju kod tipa terapije, tj. na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da su registrovani nivo bola pri primeni Terapije 2 statistički značajno niži od onih registrovanih pri primeni Terapije 1. Dobijeni zaključak je u saglasnosti sa grafikonima 24 i 26 i deskriptivnim statistikama prikazanim u Tabeli 27.

Postojanje statistički značajnih razlika u nivoima bola pre i posle terapije je ispitano Wilcoxon-ovim testom parova, što je prikazano u Tabeli 33.

Tabela 33. Wilcoxon-ov test parova za nivoe bola po Skali 1 pri prijemu i nakon 7 dana.

Pri prijemu i nakon 7 dana	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	T	Z	p-value
Obe terapije	152	8	49.50	10.31155	0.000000
Terapija 1	76	8	48.50	6.871093	0.000000
Terapija 2	76	0	0.00	7.574467	0.000000

P-vrednosti su manje od nivoa značajnosti od 0.05, te se na osnovu realizovanog uzorka može zaključiti da postoje statistički značajne razlike u nivo bola pre i posle terapije. Statistički značajne razlike se pojavljuju i kada se posmatraju svi pacijenti, nezavisno od tipa terapije, i kada se posmatra posebno uticaj terapije 1, odnosno, terapije 2.

Ispitano je i postojanje statistički značajnih razlika u nivoima bola nakon 7 dana i nakon 3 meseca, te nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. I ovom prilikom je korišćen Wilcoxon-ov test parova, a rezultati se nalaze u tabelama 34 i 35.

Tabela 34. Wilcoxon-ov test parova za nivoe bola po Skali 1 nakon 7 dana i nakon 3 meseca.

Nakon 7 dana i nakon 3 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	T	Z	p-value
Obe terapije	152	77	374.00	5.549865	0.000000
Terapija 1	76	29	199.00	3.862488	0.000112
Terapija 2	76	48	5.00	4.508742	0.000007

Tabela 35. Wilcoxon-ov test parova za nivoe bola po Skali 1 nakon 3 meseca i nakon 6 meseci.

Nakon 3 meseca i nakon 6 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	T	Z	p-value
Obe terapije	152	73	664.00	4.476556	0.000008
Terapija 1	76	23	271.50	3.930627	0.000085
Terapija 2	76	50	98.50	1.955644	0.050508

Možemo primetiti da statistički značajne razlike u nivoima bola postoje pri prelasku sa vremenske odrednice “nakon 7 dana” na “nakon 3 meseca”, u sve tri kategorije.

Pri prelasku sa vremenske odrednice “nakon 3 meseca” na “nakon 6 meseci” uočljiv je izostanak statistički značajne razlike u nivoima bola kod pacijanta koji su primili Terapiju 2 (p-vrednost iznosi 0.050508, što je iznad praga značajnosti od 0.05). Pri primeni Terapije 1 se i dalje javlja

statistični značajna razlika u nivoima bola nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. Prethodno je u skladu s karakteristikama medikamenta, tj. protokolom je propisana kraća primena kortikosteroida.

Kada posmatramo razlike u nivoima bola kod pacijenata pri prijemu i nakon 7 dana, uočava se da je došlo do pogoršanja samo u 2 slučaja, 142 pacijenta je prijavilo manji nivo bola, a samo njih 10 da je nivo bola ostao isti. Svih 12 pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja su primili Terapiju 1 (videti Tabelu 36).

Tabela 36. Poklapanja, poboljšanja i pogoršanja po Skali 1, u period pri prijemu - nakon 7 dana

Nakon 7 dana i nakon 3 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	Broj poboljšanja	Broj pogoršanja
Obe terapije	152	8 (5.26%)	142 (93.42%)	2 (1.32%)
Terapija 1	76	8 (10.53%)	66 (86.84%)	2 (2.63%)
Terapija 2	76	0	76 (100%)	0

Ako uporedimo procenat poboljšanja pri primeni Terapije 1 (86.84%) s procentom poboljšanja pri primeni Terapije 2 (100%), dobijamo statistički značajnu razliku sa p-vrednosti 0.005

Situacija se menja kada poredimo registrovane nivoe bola nakon 7 dana i nakon 3 meseca, odnosno nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. Pregled poboljšanja, pogoršanja i poklapanja za sve pacijente i spram tipa terapije za navedena dva vremenska intervala je dat tabelama 37 i 38.

Tabela 37. Poklapanja, poboljšanja i pogoršanja po Skali 1, u period nakon 7 dana – nakon 3 meseca

Nakon 7 dana i nakon 3 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	Broj poboljšanja	Broj pogoršanja
Obe terapije	152	77 (50.66%)	62 (40.79%)	13 (8.55%)
Terapija 1	76	29 (38.16%)	35 (46.05%)	12 (15.79%)
Terapija 2	76	48 (63.16%)	27 (35.53%)	1 (1.31%)

Ako uporedimo procenat poboljšanja pri primeni Terapije 1 (46.05%) i procenat poboljšanja pri primeni Terapije 2 (35.53%) ne dobijamo statistički značajne razlike jer p-vrednost iznosi

0.0935. S druge strane, procenat pogoršanja pri primeni Terapije 2 je statistički značajno manji od procenta pogoršanja pri primeni Terapije 1 (p-vrednost iznosi 0.0007).

Tabela 38. Poklapanja, poboljšanja i pogoršanja po Skali 1, u period nakon 3 meseca – nakon 6 meseci

Nakon 3 meseca i nakon 6 meseca	Ukupan broj ispitanika	Broj poklapanja	Broj poboljšanja	Broj pogoršanja
Obe terapije	152	73 (48.03%)	59 (38.81%)	20 (13.16%)
Terapija 1	76	23 (30.26%)	42 (55.26%)	11 (14.47%)
Terapija 2	76	50 (65.79%)	17 (22.37%)	9 (11.84%)

U poslednjem vremenskom intervalu situacija je značajno drugačija. Ako uporedimo procenat poboljšanja pri primeni Terapije 1 (52.26%) i procenat poboljšanja pri primeni Terapije 2 (22.37%) razlika je signifikantna sa p-vrednosti od 0.0001. Odnosno, značajno manje pacijenata pod terapijom 2 je prijavilo poboljšanje u odnosu na pacijente pod terapijom 1. Procenat pogoršanja je sada ujednačen, tj. nema statistički značajnih razlika (p-vrednost je 0.3157).

Potrebno je naglasiti da iako je procenat poboljšanja pri primeni Terapije 2 statistički značajno veće od procenta poboljšanja pri primeni Terapije 1 samo pri prelasku sa vremenske odrednice “pri prijemu” na “nakon 7 dana” (pri prelasku sa “nakon 7 dana” na “nakon 3 meseca” nema statistički značajnih razlika, a pri prelasku sa “nakon 3 meseca” na “nakon 6 meseci” procenat poboljšanja pri Terapiji 2 je statistički manji), Terapija 2 pokazuje statistički značajno manje nivoe bola u samom momentu “nakon 3 meseca”, kao i u samom momentu “nakon 6 meseci” (videti tabele 29, 30 i 32).

5. DISKUSIJA

5.1 KARAKTERISTIKE UZORKA

Uzorak čine 152 ispitanika sa dominantnim učešćem osoba ženskog pola (64%). Prosečna starost ispitanika je 54 godine, a kreće se od 22 do 76 godina. Polna i starosna struktura ispitivanog uzorka je u skladu sa literaturnim istraživanjima gde se prethodno navedene karakteristike tj. ženski pol i starija životna dob povezuju većim intenzitetom bola, što konsekventno utiče i na potrebu za hospitalizacijom (59).

Statističko razmatranje svih u istraživanju ispitivanih parametara dovodi do zaključka da su faktori: zaposlenost, pušenje, postojanje komorbiditeta u vidu arterijske hipertenzije i rezultati elektromioneurografije značajni prilikom analize rezultata. Faktori koju su u vezi sa radnim mestom i komorbiditeti se u literaturi često pominju kao faktori koji utiču prevalencu lumbalnog bola. Naime, radno aktivni ispitanici, pušači, hipertoničari i ispitanici sa hroničnom radikularnom lezijom su imali značajno više skorove na korišćenim skalama, a što je uslovljavalo i hospitalizaciju tj. uključivanje u istraživanje. Prethodno navedeno se može tumačiti socio-ekonomskim faktorima koji svakako posredno utiču i na psihološke faktore uključene u intenzivniju percepciju bola i onesposobljenosti kod pogođenih osoba, a čemu u prilog idu i dosadašnja istraživanja iz literature (60,61).

5.2 DUŽINA HOSPITALIZACIJE

Kako je u odeljku rezultati navedeno dužina trajanja hospitalizacije u aktuelnom istraživanju je bila prosečno 9.99 dana, sa standardnim odstupanjem od 3.93. U najvećem broju slučajeva, tj. u 32 slučaja, pacijenti su u bolnici boravili 9, dok je najduži boravak u bolnici bio 24 dana, a najkraći 5 što je sve detaljno prikazano na Grafikonu 3. Deskriptivna statistika pola, postojanja komorbiditeta, nalaza EMNG-a i neurološkog nalaza je prikazana u okviru tabela 3-7. Međutim, statistička analiza je pokazala da prethodno navedeni faktori nisu imali značajan uticaj na dužinu hospitalizacije, što je prikazano u tabelama 8-11. Sa druge strane, utvrđeno je da su ispitanici koji su u istraživanju koristili kombinaciju konzervativne i kortikosteroidne terapije (Terapija 2) statistički značajno kraće bili bolnički lečeni sa nivom značajnosti $p < 0.005$. Tumačenje ovakvog rezultata dovodi do zaključka da je dokazano efikasnija medikamentozna terapija, a što će biti diskutovano u narednom tekstu, doprinosila smanjenju dužine hospitalizacije tj. da je efikasnost lečenja u negativnoj korelaciji sa dužinom trajanja hospitalizacije, a što sledi opštemedicinsku logiku.

Uopšteno komentarišući potrebu za nehirurškom hospitalizacijom pacijenata zbog lumbalnog bola zanimljivo je izneti podatak da je medicinska problematika lumbalnog dela kičme krajem osamdesetih godina prošlog veka predstavljala sedmi vodeći uzrok hospitalizacija u SAD (62). Većina hospitalizacija koje su ratmatrane u ovom istraživanju je imala za cilj dijagnostiku, a druga polovina tretman bola. Čak 40% hospitalizacija je ostvareno u nehirurškim tj. neurološkim i opštim bolnicama, dok je čak 20% ovakvih bolesnika unutar jedne godine od hospitalizacije operisano što sugeriše da je veliki broj hospitalizacija bilo u sklopu priprema za operaciju. Sa druge strane, većina dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti je mogla biti sprovedena ambulantno. Medicinska dokumentacija hospitalizovanih bolesnika je otkrila česte psihosocijalne probleme ili komplikujuće faktore kod ovih bolesnika, uključujući gojaznost, zloupotrebu psihoaktivnih supstanci, prethodne operacije kičme, psihijatrijske komorbiditete, kao i nepostojanje porodične podrške kod kuće. U narednom periodu je potencirana potreba da se nehirurške hospitalizacije zbog ove patologije svedu na najmanju moguću meru i na ambulantni režim. Sve ovo zbog toga što su hospitalizacije zbog medicinskih problema sa lumbalnim delom kičme suštinski bespotrebne, ali uz potrebu da se uvedu ambulantne alternative za hospitalizacije.

5.3 INICIJALNE VREDNOSTI STEPENA BOLA I ONESPOSOBLJENOSTI

Rezultati istraživanja ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika u inicijalnom intenzitetu bola i stepenu onesposobljenosti mereno skalama kliničke procene u odnosu na pol, zaposlenost i komorbiditete pre započinjanja medikamentoznog tretmana. Ovakav nalaz se ne može smatrati produktom izbora uzorka jer su prilikom izbora uzorka uzimani u obzir samo medicinski uključujući i isključujući kriterijumi, dok su psiho-socio-demografski faktori samo praćeni. Međutim, literaturni podaci ukazuju da je prevalenca bola ipak značajno povezana sa sociodemografskim faktorima. Ženski pol se povezuje sa većim rizikom za bol (63). Pored toga, prevalenca bola se povezuje sa godinama starosti, niskim socio-ekonomskim statusom koji se meri edukacijom, primanjima, tipom profesije, niskim kvalitetom života i niskom socijalnom podrškom (64). Poznato je da percepcija bola i razvoj hroničnog bola ne zavisi samo od bioloških faktora, već da psihosocijalni i socio-ekonomski faktori doprinose percepciji bola u značajnoj meri (65,66). Zbog prethodno navedenih razloga se bol, posebno hronični, ne smatra samo simptomom postojeće bolesti nego bolešću samom po sebi. Niži edukativni nivo se u istraživanjima povezuje sa većom frekvencijom bola. Razmatraju se različita objašnjenja za ove povezanosti, uključujući veće napore na radnom mestu, fizičko opterećenje, nesrazmeru između napora i nagrade, kao i eventualno nedostatno lečenje zbog psihosocijalnih faktora i lošije stanje mentalnog zdravlja. Pored toga, nezaposlenost je u istraživanjima povezivana sa bolom, posebno hroničnim, što eventualno može biti objašnjeno psihološkim faktorima kao posledicom izlaska sa berze rada.

5.4 IZBOR MODALITETA TRETMANA

Iako se u literaturi vrlo često navode i u praksi još češće koriste korišćenje antikonvulziva, vitamina D ili antidepresiva za tretman lumbalnog bola nema uporište u smernicama dobre kliničke prakse (67-69).

Procenjuje se da 55% bolesnika sa lumbalnim bolom koristi analgetike, dok je u jednoj kohortnoj studiji kod starijih ljudi koji su zbog lumbalnog bola bili kod lekara opšte prakse ovaj procenat je bio čak 72% (70-72). Drugo istraživanje iz Australije ukazuje da je čak 892 analgetika propisano za 1000 ljudi koji su se javili lekaru zbog bola u kičmi (73). Švajcarska studija je pokazala da su najpropisivaniji lekovi za lumbalni bol nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) kod 97.4 pacijenata, odnosno paracetamol kod 94,4% pacijenata (74).

Preporuke za propisivanje medikamenata se razlikuju u odnosu na klasu lekova i trajanje simptoma. Većina smernica, preko 93%, preporučuje korišćenje NSAIL za pacijenta sa akutnim i hroničnim lumbalnim bolom ali je potrebno uzeti u obzir i rizik od nastanka neželjenih događaja - renalnih, kardiovaskularnih i gastrointestinalnih (75-79).

Savremene meta analize koje se odnose na akutni bol u lumbalnom delu kičme ukazuju na umereni nivo dokaza u pogledu činjenice da ne postoji klinički značajna razlika u NSAIL lekovima kada se porede jedan na jedan u pogledu intenziteta bola i onesposobljenosti (78). Citirano istraživanje je, kada se poredi sa prethodnim istraživanjima, je ograničeno heterogenošću metodologija istraživanja koja uključuju različite lekove, puteve administracije, doziranje, instrumente kliničke procene, kao i uključujuće kriterijume. Plapler et al.(79) su ukazali da ketorolac dovodi do bržeg obezboljavanja u poređenju sa naproksenom kod pacijenata sa lumbalnim bolom u ambulantnom tretmanu nakon 60 minuta ali da se ne razlikuje u pogledu redukcije intenziteta bola nakon 5 dana. Drugo istraživanje je pokazalo značajniju redukciju intenziteta bola i redukovanu potrebu za dodatnom terapijom za ketorolac u odnosu na ketoprofen (80).

U ovom istraživanju, kao i u prethodnim, veliki procenat pacijenata nastavlja da pati od učestalog, intenzivnog i onesposobljavajućeg bola nakon mnogo dana nakon posete Urgentnom centru – skoro jedna trećina našeg uzorka je prijavila umeren do jak bol nakon 5 dana i više od jedne četvrtina je prijavilo funkcionalnu onesposobljenost.

Dodatak drugih grupa medikamenata (opioida, miorelaksanata, acetaminofena i benzodijazepina) na NSAIL ne dovodi do poboljšanja u pogledu bola ili onesposobljenosti kod pacijenata sa akutnim lumbalnim bolom (78).

I pored svog etiološkog učinka u tretmanu lumbalnog bola radikularnog porekla korišćenje kortikosteroida je vrlo često problematizovano sa jedne strane zbog upitne efikasnosti, a sa druge strane zbog potencijalnih neželjenih efekata ove terapiju (81). Primena oralnih kortikosteroida za lečenje akutnog bola u lumbalnom regionu je ispitivano u dvostruko-slepoj placebo kontrolisanom istraživanju koje je uključilo 79 ispitanika starosti od 18-55 godina sa intenzitetom bola većim od 5 prema VAS skali (82). Učesnici su randomizovani u dve grupe, prvu koja je primala 50mg prednizona dnevno i drugu placebo grupu. Pacijenti su hospitalizovani tokom četiri dana gde su dobijali terapiju, dok su nakon 5-7 dana nakon otpusta iz bolnice procenjivani. Nisu utvrđene statistički značajne razlike između grupe tretirane kortikosteroidom i placebo grupe u pogledu intenziteta bola 5 dana nakon otpusta iz bolnice. Značajno je napomenuti da nisu utvrđeni značajni neželjeni efekti kortikosteroida ni kod jednog pacijenta. Autori su zaključili da oralni kortikosteroidi ne donose poboljšanje kod pacijenata koji su zbog lumbalnog bola dolazili u Urgentni centar.

Drugo dvostruko-slepo istraživanje je procenjivalo efikasnost intramuskularnog metilprednisolon acetata u tretmanu neradikularnog lumbalnog bola u Urgentnom centru i to mesec dana nakon otpusta iz bolnice (83). Uključeni su samo odrasli pacijenti kod kojih je postojao o podizanju tereta ili naglom pokretu neposredno pre nastanka bola i podeljeni u dve grupe: grupu koja je primila 160mg prednizon acetata (n=44) i placebo grupu (n=43). Nedelju dana i mesec dana nakon otpusta iz Urgentnog centra kada je ispitivan intenzitet bola Numeričkom skalom procene bola gde nije prikazana razlika između grupa nakon nedelju dana, kao ni nakon mesec dana od otpusta iz Urgentnog centra.

5.5 PROMENA INTENZITETA BOLA I STEPENA ONESPOSABLJENOSTI TOKOM ISTRAŽIVANJA – POREĐENJE EFIKASNOSTI TERAPIJSKIH PROTOKOLA

S obzirom da su u aktuelnom istraživanju korišćene dva skale za procenu intenziteta bola i stepena onesposobljenosti tj. Numerička skala procene bola i Oswestry skala onesposobljenosti u odeljku rezultati su prikazane vrednosti obe skale u svim tačkama merenja. Visok inicijalni intenzitet bola i stepen onesposobljenosti koji je prikazan u odeljku rezultati i koji je saglasan u smislu skorova obe skale se svakako može pripisati karakteristikama ispitivanog uzorka koji predstavlja ispitanike koji su zbog intenziteta bola i konsekvantne onesposobljenosti primljeni na bolničko lečenje.

Rezultati istraživanja ukazuju da u trenutku prijema pacijenata ne postoje statistički značajne razlike u nivou bola i stepenu onesposobljenosti između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom. Drugim rečima razlike u nivou bola i stepenu onesposobljenosti u odnosu na prethodno navedene parametre nisu statistički značajne, o čemu svedoči tabela 16. odeljka rezultati

Ono što je značajno jeste da je dokazano da su oba ispitivana terapijska protokola dovela do statistički značajne redukcije akutnog bola i stepena onesposobljenosti nakon 7 dana od primenjene medikamentozne terapije, bez obzira na protokol lečenja.

Tabela 17. pokazuje da ne postoje statistički značajne razlike u nivou bola i stepenu onesposobljenosti između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom 7 dana nakon aplikacije terapije.

Statistički značajne razlike nakon 7 dana od primene medikamentozne terapije se javljaju kod tipa primenjene terapije, tj. na osnovu realizovanog uzorka možemo zaključiti da su registrovani nivo bola i stepen onesposobljenosti pri primeni terapije koja je uključivala kortikosteroide statistički značajno niži od onih registrovanih pri primeni konvencionalne terapije NSAIL.

Kada posmatramo razlike u nivoima bola i stepenu onesposobljenosti kod pacijenta pri prijemu i nakon 7 dana, uočava se da je 140 pacijenata prijavilo manji nivo bola i stepen

onesposobljenosti, a samo njih 12 da je nivo bola i onesposobljenosti ostao isti. Svih 12 pacijenata kod kojih nije došlo do promene na skalama su primili konvencionalnu terapiju.

Sa druge strane, kod svih pacijenata koji su primili terapiju 2 je došlo do smanjenja nivo bola. Procenat poboljšanja u slučaju kortikosteroidne terapije (100%) je statistički značajno veći od procenta poboljšanje pri primeni konvencionalne (84.21%) sa p-vrednosti od 0.0002.

Statistički dokazana efikasnost sistemskih kortikosterida u tretmanu lumbalnog bola u aktuelnom istraživanju zahteva razmatranje literaturnih podataka o ovoj temi. Najveći stručni značaj za ovu oblast ima Kohranov pregled koji je zasnovan na 13 placebo kontrolisanih randomizovanih istraživanja primene sistemskih kortikosteroida za lečenje bolova u donjem delu leđa (84). Više studija je pružilo dokaze umerenog stepena da je sistemska aplikacija kortikosteroida efikasnija od placeba za bol meren kratkoročno - manje od dve nedelje (85-89). Pored toga, sistemska upotreba kortikosteroida se povezuje sa poboljšanjem funkcionalnosti ispitanika tokom dugotrajnog praćenja, na osnovu jednog velikog ispitivanja (90). Mehanizam na koji sistemski kortikosteroidi imaju dugotrajan efekat nije u potpunosti razjašnjen. Sistemski kortikosteroidi se u više istraživanja povezuju sa većom verovatnoćom redukcije intenziteta bola, ali se sugerišu manje ili statistički neznačajne razlike tokom dužeg perioda praćenja. Pored toga, sistemski aplikovani kortikosteroidi su kako u kratkoročnom, tako i u dugoročnom smislu bili efikasniji od placeba u pogledu funkcionalnosti kao posledice lumbalnog bola.

I pored perzistiranja mišljenja o značajnom riziku od neželjenih efekata sistemske aplikacije kortikosteroida predmetna istraživanja nisu povezivala ovakvu vrstu terapijskog protokola sa neželjenim efektima u smislu ozbiljnih neželjenih efekata ili hiperglikemije.

Činjenica da se prethodno navedena istraživanja baziraju na poređenju kortikosteroida u ovoj indikaciji sa placebo naglašavamo da su implikacije tih istraživanja na aktuelno značajne baš zbog toga što su oba terapijska protokola podrazumevala primenu NSAIL čima se donekle mogu upotpuniti metodologije aktuelnog i literaturnih istraživanja.

Sva ispitivanja istraživanja se razlikuju u pogledu trajanja tretmana kortikosteroidom, doze i tipa korišćenog kortikosteroida, što odražava nedostatak standardizacije u režimima doziranja sistemskih kortikosteroida za bol u donjem delu leđa.

Rezultati aktuelnog istraživanja ukazuju da je hronificiranje bola tj. prisustvo bola i nakon tri meseca od nastanka akutnog bola pravilo. U tom kontekstu su važni rezultati istraživanja u kojem je zaključeno da su faktori za hronificiranje bola visok intenzitet bola, niži edukativni nivo, korišćenje farmakoterapije u odnosu na fizioterapiju, depresija i anksioznost (91).

U trećoj ispitivanoj vremenskoj tački tj. nakon 3 meseca od osnovne posete ne postoje statistički značajne razlike u nivo bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom. Međutim, statistički značajne razlike se javljaju kod tipa terapije i kod postojanja faktora rizika.

Kod postojanja faktora rizika (pušenje) možemo zaključiti da, na osnovu realizovanog uzorka, nakon 3 meseca postoje statistički značajne razlike u nivou bola kod pušača i nepušača. Grafički prikaz procentualne raspodele bola kod pušača i nepušača je dat Grafikonom 16. Rezultat da pušači percipiraju niži bol razmatraćemo kroz teorijske postavke. Naime, pušenje i bol dele kompleksan, bi-direkcionalni odnos. Osobe koje trpe bol mogu pušiti zbog akutnog i privremenog analgetičkog efekta ili u cilju bihejvioralnog mehanizma borbe. Nažalost, pušenje doprinosi nastupanju više bola i lošijem ishodu tokom vremena kroz razvoj tolerancije i povećanog intenziteta bola tokom akutnih faza nikotinskog apstinencijalnog sindroma (92).

Nakon 6 meseci od osnovne posete tj. inicijalne procene nisu utvrđene statistički značajne razlike u nivou bola između muškaraca i žena, zaposlenih i nezaposlenih, pušača i nepušača, pacijenata sa hipertenzijom i bez hipertenzije, pacijenata sa hroničnom lezijom sa aktuelizacijom i sa akutnom, te pacijenata sa levostranim i desnostranim neurološkim nalazom. Međutim, ponovo se statistički značajne razlike javljaju između terapijskih protokola. Registrovani nivo bola pri primeni protokola koji je uključivao kortikosteroidnu terapiju je statistički značajno niži od onih registrovanih pri primeni konvencionalne terapije. Dobijeni zaključak je u saglasnosti sa Grafikonom 9 i Grafikonom 12.

Situacija se menja kada poredimo registrovane nivoe bola nakon 7 dana i nakon 3 meseca, odnosno nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. Sada se javljaju i pacijenti kod kojih je došlo i do

pogoršanja. Pregled poboljšanja, pogoršanja i poklapanja za sve pacijente i spram tipa terapije za navedena dva vremenska intervala je dat tabelama 22 i 23.

Zanimljiv i stručno logičan nalaz je i izostanak statistički značajne razlike u nivoima bola kod pacijenta koji su inicijalno primili kortikosteroidnu terapiju nakon 3 meseca i nakon 6 meseci. To je u skladu sa metodologijom istraživanja tj. protokolom kojim je propisana samo inicijalna primena kortikosteroida. Međutim, literaturna istraživanja ukazuju i na mogućnost da sistemska upotreba kortikosteroida dovede do poboljšanja funkcionalnosti ispitanika tokom dugotrajnog praćenja (90). Sa druge strane, većina literaturnih podataka sugerise male ili statistički beznačajne razlike između grupa tretiranih kortikosteroidom i grupa koje nisu tretirane kortikosteroidom tokom dužeg perioda praćenja (93), što je slučaj i sa aktuelnim istraživanjem.

Takođe, na osnovu realizovanog uzorka, možemo zaključiti da su registrovani nivo bola pri primeni protokola koji je inicijalno uključivao kortikosteroide statistički značajno niži od onih registrovanih pri primeni protokola konvencionalne terapije.

Ako uporedimo procenat poboljšanja pri primeni konvencionalnog terapijskog protokola (40.79%) i procenat poboljšanja pri primeni kortikosteroidne terapije (43.42%) ne dobijamo statistički značajne razlike jer p-vrednost iznosi 0.3713. U ovom vremenskom intervalu uticaji obe terapije su ujednačeni.

Treba napomenuti da iako imamo ujednačenost pri prelasku sa vremenskog momenta “nakon 7 dana” na vremenski momenta “nakon 3 meseca” u broju prijavljenih poboljšanja, poklapanja i pogoršanja, primena kortikosteroida pokazuje statistički značajno manje nivoe bola u samom momentu “nakon 7 dana”, kao i u momentu “nakon 3 meseca” (videti tabele 17 i 18, kao i grafikone 9, 10 i 11).

Tabela 15. iz odeljka Rezultati pokazuje da je intenzitet bola u sva tri ispitivana vremenska perioda bio niži u grupi u kojoj je korišćena kortikosteroidna terapija, ali da se izraženost tih razlika s protokom vremena smanjuje. Ovakav nalaz tumačimo samo inicijalnom primenom kortikosteroidne terapije.

U poslednjem vremenskom intervalu situacija je značajno drugačija. Ako uporedimo procenat poboljšanja pri primeni konvencionalne NSAIL (43.42%) i procenat poboljšanja pri primeni kortikosteroidne terapije (22.34%) razlika je signifikantna sa p-vrednosti od 0.0028. Odnosno, značajno manje pacijenata iz grupe koja je koristila kortikosteroide je prijavilo poboljšanje u odnosu na pacijente iz grupe sa konvencionalnom NSAIL terapijom. Takođe, značajno više

pacijenata iz grupe koja je koristila kortikosteroide je prijavilo pogoršanje u odnosu na drugu ispitivanu grupu. (p-vrednost je 0.0172). Dobijeni rezultat se može eventualno tumačiti većom inicijalnom efikasnošću kortikosteroidne terapije te subjektivno intenzivnijom reaktivacijom intenziteta bola.

Slično prethodnom slučaju, iako imamo bolje rezultate u broju prijavljenih poboljšanja, poklapanja i pogoršanja pri prelasku sa vremenskog momenta “nakon 3 meseca” na vremenski momenat “nakon 6 meseci” za Terapiju 1, Terapija 2 pokazuje statistički značajno manje nivoa bola u samom momentu “nakon 3 meseca”, kao i u samom momentu “nakon 6 meseci” (videti tabele 18 i 19, kao i grafikone 9, 11 i 12).

OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Ograničenja ovog istraživanja uključuju populaciju kod koje je sprovedeno – ono je sprovedeno u zdravstvenoj ustanovi tercijarnog tipa u urbanom delu zemlje tj. gradu zbog čega se ne može sa sigurnošću reći da se rezultati mogu generalizovati na ostale populacije.

6. ZAKLJUČAK

Dokazi koji govore u prilog efikasnosti farmakoloških i neinvazivnih, nefarmakoloških terapija za lečenje lumbalnog radikularnog bola su ograničeni. Iako hirurško lečenje može biti opcija za neke ljude sa lumbalnim radikularnim bolom, a epiduralne injekcije kortikosteroida mogu pružiti kratkoročnu korist, postoji značajna populacija pacijenata i lekara koji izbegavaju ovakve procedure uzimajući u obzir zdravstvene rizike invazivnih metoda i troškove lečenja.

Aktuelno istraživanje pokazuje da sistemski korišćeni kortikosteroidi mogu biti efikasni u tretmanu lumbalnog radikularnog bola. Iako su potrebna dodatna istraživanja koja bi se sprovodila u kontrolisanim uslovima kako bi se potvrdili korisni efekti kortikosteroidne terapije na dugoročnu funkciju oni mogu biti opcija za neke ljude za kratkoročno ublažavanje bola i poboljšanje funkcionalnosti.

Većina koristi sistemskih kortikosteroida na bol je slična onoj koja je primećena kod drugih lekova preporučenih u smernicama za bol u lumbalnom predelu, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i antidepresivi (94,95); međutim, poređenje intervencija je zasnovano na indirektnim (u različitim studijama) poređenjima i treba ga tumačiti s oprezom. Kod ljudi sa lumbalnim radikularnim bolom prednosti sistemskih kortikosteroida izgledaju slične onima koje su primećene kod epiduralnih kortikosteroida (96,97).

Sa druge strane, dostupni tretmani za predmetnu problematiku dovode do potrebe za procenom dostupnosti ostalih efikasnih tretmana, potencijalne štete i troškova, kao i straha od invazivnijih tretmana (98-100). Stoga, uprkos nedovoljnim srednjoročnim koristima, značajan broj lekara i pacijenata se odlučuje za korišćenje sistemskih kortikosteroida, a sve zbog nedostatka efikasnijih, dokazanih farmakoloških terapija za radikularni bol; mogućnost trenutnog ublažavanja simptoma; niske cene i široke dostupnosti, kao i zbog sklonosti izbegavanju epiduralnog načina aplikacije kortikosteroida. Da bi bili u skladu sa randomizovanim studijama, upotreba sistemskih kortikosteroida treba da bude rezervisana za ljude sa jasnim znacima i simptomima radikularnog bola (npr. bol, slabost i senzorne promene u L4, L5 ili S1 distribuciji nervnog korena i pozitivnom ravnom ili ukrštenom nogom test podizanja prave noge). Pre primanja sistemskih kortikosteroida, pacijente treba posavetovati u vezi sa kratkoročnim i malim srednjim koristima za bol i funkciju, neizvesnom dugotrajnom koristi i nedostatkom uticaja na verovatnoću naknadne operacije. Pacijente takođe treba savetovati da iako se čini da pojedinačna

doza i kratki kursevi sistemskih kortikosteroida nisu povezani sa ozbiljnim neželjenim efektima, oni ipak mogu postojati. Optimalna doza i trajanje lečenja sistemskim kortikosteroidima za radikularni bol u leđima nisu poznati, ali izbegavanje većih doza može smanjiti rizik od neželjenih efekata.

Potrebna su dalja istraživanja primene sistemske kortikosteroidne terapije u redukciji intenziteta lumbalnog radikularnog bola kako bi se odredila optimalna doza i trajanje ovakvog tretmana. Pored samog praćenja intenziteta bola potrebno je razjasniti efekte primene sistemskih kortikosteroida na kvalitet života, dugoročne ishode i neželjene efekte.

7. LITERATURA

1. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol.* 2018 Feb;265(2):231-238.
2. Erić M. Neuroanatomija bola. U: Pjevic M, urednik. Hronični bol: mehanizmi, dijagnostika i lečenje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad.2017.
3. Lefaucheur JP. Clinical neurophysiology of pain. *Handb Clin Neurol.* 2019;161:121-148.
4. Naumović N. Neurofiziologija bola. U: Pjevic M, urednik. Hronični bol: mehanizmi, dijagnostika i lečenje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad. 2017.
5. Bugarski Ignjatović V. Psihološki aspekti hroničnog bola. U: Pjevic M, urednik. Hronični bol: mehanizmi, dijagnostika i lečenje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad. 2017.
6. Atisook R, Euasobhon P, Saengsason A, Jensen M. Validity and Utility of Four Pain Intensity Measures for Use in International Research. *Journal of Pain Research* 2021;14 1129–1139
7. Vicković S, Pjević M. Procena bola i merenje. U: Pjevic M, urednik. Hronični bol: mehanizmi, dijagnostika i lečenje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad. 2017.
8. Apostolski S. Centralni neuropatski bol. U: Pjevic M, urednik. Hronični bol: mehanizmi, dijagnostika i lečenje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad. 2017.
9. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T, Buchbinder R. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028-37.
10. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, AbdAllah F, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017;390(10100):1211- 59.
11. Global Burden of Disease II, Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with 27 disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1545–602.

12. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain physician*. 2009;12(4):E35-70.
13. Picavet HS, Schouten JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC3-study. *Pain*. 2003;102:167-78.
14. Lambeek LC, van Tulder MW, Swinkels IC, Koppes LL, Anema JR, van Mechelen W. The trend in total cost of back pain in The Netherlands in the period 2002 to 2007. *Spine*. 2011;36(13):1050-8.
15. Middleditch A, Oliver J. *Functional anatomy of the spine*: Elsevier Health Sciences; 2005.
16. Resnick D HJR, Wang JC. . *Surgical Management of Low Back Pain: A co-publication of Thieme and the American Association of Neurological Surgeons*. Reihe: Thieme; 2008.
17. Rozenberg S. Chronic low back pain: definition and treatment. *La Revue du praticien*. 2008;58(3):265-72.
18. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
19. O'Sullivan P. Diagnosis and classification of chronic low back pain disorders: maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Man Ther*. 2005;10(4):242-55.
20. Tomašević-Todorović S, Mišolić-Dejanović M. Psychological assessment in surgically treated patients with lumbar radiculopathy. *Praxis medica*. 2007;35(1-2):73-5.
21. Currie SR, Wang J. More data on major depression as an antecedent risk factor for first onset of chronic back pain. *Psychol Med*. 2005;35(9):1275-82.
22. Haggman S, Maher CG, Refshauge KM. Screening for symptoms of depression by physical therapists managing low back pain. *Phys Ther*. 2004;84(12):1157-66.
23. Ellegaard H, Pedersen BD. Stress is dominant in patients with depression and chronic low back pain. A qualitative study of psychotherapeutic interventions for patients with non-specific low back pain of 3–12 months' duration. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13(1):166.
24. YaldaTangestani AK, Esmaeliy S. Investigating the Relationship between Anxiety and Pain Catastrophizing in People with Chronic Low Back Pain. *Asian J Med Pharm Res*. 2012;2(2):26-9.

25. Kim KH, Moon S-H, Hwang C-J, Cho YE. Prevalence of Neuropathic Pain in Patients Scheduled for Lumbar Spine Surgery: Nationwide, Multicenter, Prospective Study. *Pain physician*. 2015;18(5):E889-97.
26. Merskey H. The definition of pain. *Eur Psychiatry*. 1991.
27. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-.
28. Sandkühler Jr. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*. 2009;89(2):707-58.
29. Schaible H-G, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbeck's archives of surgery*. 2004;389(4):237-43.
30. Clauw D. What fibromyalgia teaches u about chronic pain. *Pain Medicine News—Special Edition*. 2013.
31. Fritz JM, Piva SR, Childs JD. Accuracy of the clinical examination to predict radiographic instability of the lumbar spine. *Eur Spine J*. 2005;14(8):743-50.
32. Frank JW, Kerr MS, Brooker A-S, DeMaio SE, Maetzel A, Shannon HS, et al. Disability resulting from occupational low back pain: Part I: What do we know about primary prevention? A review of the scientific evidence on prevention before disability begins. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21(24):2908-17.
33. Patel AT, Ogle AA. Diagnosis and management of acute low back pain. *Am Fam Physician*. 2000;61(6):1779-86, 89-90.
34. Hayden JA, Cartwright J, van Tulder MW, and Malmivaara A. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.
35. K. E. Powell, A. E. Paluch, and S. N. Blair. Physical Activity for Health: What Kind? How Much? How Intense? On Top of What? *Annual Review of Public Health*. 2011;32(1):349-365.
36. NICE, guideline, and (NG59). “Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management.” <https://www.nice.org.uk/guidance/NG59/chapter/Recommendations#noninvasivetreatments-for-low-back-pain-and-sciatica> (accessed 29 March 2019.)
37. Stochkendahl MJ, Hartvigsen J, Kongsted A, Aaboe J, Andersen M, Andersen MØ, Fournier G, Højgaard B, Jensen MB, Jensen LD, Karbo T, Kirkeskov L, Melbye M,

- Morsel-Carlsen L, Nordsteen J, Palsson TS, Rasti Z, Silbye PF, Steiness MZ, Tarp S and Vaagholt M. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018(1):60-75.
38. Schaafstra A, Spinnewijn WEM, Bons SCS, Borg MAJP, Koes BW, Ostelo RWJG, Spijker-Huiges A, Burgers JS, Bouma M, Verburg AFE. NHG-Standaard Lumbosacraal radiculair syndroom (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2015;58(6):308-20.
 39. Van den Hout WB, Peul WC, Koes BW, Brand R, Kievit J, Thomeer RT; Leiden-The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica from lumbar disc herniation: cost utility analysis alongside a randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336(7657):1351-4.
 40. Awad JN, Moskovich R. Lumbar disc herniations: surgical versus nonsurgical treatment. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2006;443:183-197.
 41. Arts MP, Brand R, van den Akker ME, Koes BW, Bartels RH, Tan WF, Peul WC. Tubular discectomy vs conventional microdiscectomy for the treatment of lumbar disk herniation: 2-year results of a double-blind randomized controlled trial. *Neurosurgery.* 2011;69(1):135-44; discussion 144.
 42. Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, Brand R, 35 Eekhof JA, Tans JT, Thomeer RT, Koes BW; Leiden-The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2245-56.
 43. Peul WC, van den Hout WB, Brand R, Thomeer RT, Koes BW and Leiden-The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica caused by lumbar disc herniation: two year results of a randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336(7657):1355- 1358.
 44. Van Helvoirt H, Apeldoorn AT, Ostelo RW, Knol DL, Arts MP, Kamper SJ, van Tulder MW. Transforaminal epidural steroid injections followed by mechanical diagnosis and therapy to prevent surgery for lumbar disc herniation. *Pain Medicine*, 2014;15(7):1100-1108.
 45. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet* 2018;391:2368-83.

46. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J* 2018;27:2791-803.
47. Bhatia A, Engle A, Cohen SP. Current and future pharmacological agents for the treatment of back pain. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:857-61.
48. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017;21:228-37.
49. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002369.
50. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017;376:1111-20.
51. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for nonspecific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2008:CD001703.
52. Weng C, Xu J, Wang Q, Lu W, Liu Z. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2020;28:721-34.
53. Peck J, Urits I, Peoples S, Foster L, Malla A, Berger AA, et al. A Comprehensive review of over the counter treatment for chronic low back pain. *Pain Ther* 2020. (Online ahead of print)
54. Knezevic NN, Jovanovic F, Voronov D, Candido KD. Do Corticosteroids Still Have a Place in the Treatment of Chronic Pain? *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9:1229.
55. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva. World Health Organisation. 1992.
56. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Nov 15;25(22):2940-52; discussion 2952. doi: 10.1097/00007632-200011150-00017. PMID: 11074683.
57. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. 2006 Jan;15 Suppl 1(Suppl 1):S17-24. doi: 10.1007/s00586-005-1044-x. Epub 2005 Dec 1. PMID: 16320034; PMCID: PMC3454549.

58. StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.
59. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, van Tulder M, Koes BW. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29971708.
60. Dorner TE, Crevenna R. Preventive aspects regarding back pain. *WienMedWochenschr*. 2016;166(1-2):15–21.
61. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, Isomura T, Inuzuka K. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93924
62. Cherkin DC, Deyo RA. Nonsurgical hospitalization for low-back pain. Is it necessary? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993 Oct 1;18(13):1728-35. doi: 10.1097/00007632-199310000-00003. PMID: 8235855.
63. DornerTE, Muckenhuber J,StroneggerWJ,RaskyE,Gustorff B, Freidl W. The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain. *Eur J Pain*. 2011;15(1):103–9.
64. Hurley RW, Adams MC. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg*. 2008;107(1):309–17.
65. Davies KA, Silman AJ, Macfarlane GJ, et al. The association between neighbourhood socio-economic status and the onset of chronic widespread pain: results from the EPIFUND study. *Eur JPain*. 2009;13(6):635–40.
66. Macfarlane GJ, Norrie G, Atherton K, Power C, Jones GT. The influence of socioeconomic status on the reporting of regional and widespread musculoskeletal pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1591–5.
67. Muehlbacher M, Nickel MK, Kettler C, et al. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain*. 2006;22(6):526-531.
68. Sandoughi M, Zakeri Z, Mirhosainee Z, Mohammadi M, Shahbakhsh S. The effect of vitamin D on nonspecific low back pain. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(8):854-858

69. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):1041-1048.
70. Bart Koes, Marco Schreijenberg & Alexander Tkachev (2020) Paracetamol for low back pain: the state of the research field, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13:9, 1059-1066, DOI: 10.1080/17512433.2020.1817738
71. Enthoven WT, Scheele J, Bierma-Zeinstra SM, et al. Analgesic use in older adults with back pain: the BACE study. *Pain Med*. 2014 Oct;15 (10):1704–1714.
72. Mathieson S, Valenti L, Maher CG, et al. Worsening trends in analgesics recommended for spinal pain in primary care. *Eur Spine J*. 2018;27(5):1136–1145.
73. Rodondi PY, Dubois J, Bill AS, et al. Primary care physicians' attitude and reported prescribing behavior for chronic low back pain: an exploratory cross-sectional study. *PLoS One*. 2018 [Published 2018 Sep 27];13(9):e0204613.
74. Schreijenberg M, Koes BW, Lin CC. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care - is there a need to change? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(2):145-157.
75. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, van Tulder M, Koes BW. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29971708.
76. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L et al (2017) Low back pain and radicular pain: assessment and management. *Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*
77. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA (2017) Clinical guidelines committee of the American College of P. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166(7):514–530.
78. Cashin AG, Wand BM, O'Connell NE, Lee H, Bagg MK, O'Hagan E, Maher CG, Furlan AD, van Tulder MW, McAuley JH. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: CD013815. DOI: 10.1002/14651858.CD013815.

79. Plapler PG, Scheinberg MA, Ecclissato Cda C, Bocchi de Oliveira MF, Amazonas RB. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jun 17;10:1987-93. doi: 10.2147/DDDT.S97756. PMID: 27382251; PMCID: PMC4918732.
80. Irizarry, E, Restivo, A, Salama, M, et al. A randomized controlled trial of ibuprofen versus ketorolac versus diclofenac for acute, nonradicular low back pain. *Acad Emerg Med.* 2021; 28: 1228– 1235. <https://doi.org/10.1111/acem.14321>
81. North American Spine Society. Evidence- Based Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care: Diagnosis and Treatment of Low Back Pain. Burr Ridge, 2020.
82. Eskin B, Shih RD, Fiesseler FW, et al. Prednisone for emergency department low back pain: A randomized controlled trial. *J Emerg Med.* 2014;47(1):65-70.
83. Friedman BW, Holden L, Esses D, et al. Parenteral corticosteroids for Emergency Department patients with non-radicular low back pain. *J Emerg Med.* 2006;31(4):365-70.
84. Chou R, Pinto RZ, Fu R, Lowe RA, Henschke N, McAuley JH, Dana T. Systemic corticosteroids for radicular and non-radicular low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Oct 21;10(10):CD012450. doi: 10.1002/14651858.CD012450.pub2. PMID: 36269125; PMCID: PMC9585990.
85. Akbari Aghdam H, Andalib A, Adadiyan Ardakani H, Telloo M, Sheikhabaei E. A short-term oral corticosteroid for refractory lumbar spinal stenosis: a double-blinded randomized placebocontrolled trials. *International Journal of Rehabilitation Research* 2020;43:342-6
86. Balakrishnamoorthy R, Horgan I, Perez S, Keijzers G, Steele M. Steroids for emergency patients with low back pain and radiculopathy (SEBRA): the SEBRA trial. *EMA – Emergency Medicine Australasia* 2013;25(S1):17.
87. Balakrishnamoorthy R, Horgan I, Perez S, Steele MC, Keijzers GB. Does a single dose of intravenous dexamethasone reduce Symptoms in Emergency department patients with low Back pain and RADiculopathy (SEBRA)? A double-blind randomised controlled trial. *Emergency Medicine Journal* 2015;32:525-30.

88. Eskin B, Shih RD, Fiessler FW, Walsh BW, Allegra JR, Silverman ME, et al. Prednisone for emergency department low back pain: a randomized controlled trial. *Journal of Emergency Medicine* 2014;47(1):65-70.
89. Abdel Shaheed C, Maher CG, Buchbinder R, Ng B, Enke O, Guzewski R, et al. Efficacy and harms of orally, intramuscularly, or intravenously administered glucocorticoids for sciatica: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain* 2019;24:518-35.
90. Goldberg H, Firth W, Tyburski M, Pressman A, Ackerson L, Hamilton L, et al. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk. *JAMA* 2015;313:1915-23.
91. Costa Lda C, Maher CG, McAuley JH, et al. Prognosis for patients with chronic low back pain: inception cohort study. *BMJ*. 2009;339:b3829.
92. Khan JS, Hah JM, Mackey SC. Effects of smoking on patients with chronic pain: a propensity-weighted analysis on the Collaborative Health Outcomes Information Registry. *Pain*. 2019;160(10):2374-2379. doi:10.1097/j.pain.0000000000001631.
93. Shaheed AC, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:958–68.
94. Ferreira GE, Machado GC, Abdel Shaheed C, Lin CC, Needs C, Edwards J, Facer R, Rogan E, Richards B, Maher CG. Management of low back pain in Australian emergency departments. *BMJ Qual Saf*. 2019 Oct;28(10):826-834. doi: 10.1136/bmjqs-2019-009383. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31164487.
95. Machado GC, Rogan E, Maher CG. Managing non-serious low back pain in the emergency department: Time for a change? *Emergency Medicine Australasia*. 2018; 30(2): 279-82.
96. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CWC, Chenot JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791–803
97. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):480–92.

98. Salas Apaza JA, Franco JV, Meza N, Madrid E, Loézar C, Garegnani L. Minimal clinically important difference: the basics. *Medwave* 2021;21(3):e8149.
99. Dekker J. The minimal clinically important difference re-considered. *Osteoarthritis and Cartilage* 2019;27(10):1403-4.
100. Sedaghat AR. Understanding the minimal clinically important difference (MCID) of patient-reported outcome measures. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2019;161(4):551-60.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Процена ефикасности кортикостероидне терапије код лумбалног радикуларног бола
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Медицински факултет Универзитета у Новом Саду б) Универзитетски клинички центар Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, смер клиничка медицина
1. Опис података
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Истраживање је спроведено као проспективна студија поређења две групе испитаника у односу на врсту примењене терапије.</i></p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) скале клиничке процене: „Освестри индекс онеспособљености“ и „Нумеричка скала процене бола“ б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) текст, навести врсту библиографски подаци</p> <p>1.3 Формат података, употребљене скале, количина података</p> <p>1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:</p> <p>а) Excel фајл, датотека .xlsx б) SPSS фајл, датотека .sav с) PDF фајл, датотека .pdf</p>

- d) Текст фајл, датотека **.docx**
- e) JPG фајл, датотека **.jpg**
- f) Остало, датотека **Statistical Package for Social Sciences – SPSS 21**

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли - **велики**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **по 8 мерења код 152 испитаника тј. 1216**

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је **7 дана, три месеца и шест месеци након иницијалног мерења**
- б) варијабле које се више пута мере односе се на **процену бола и онеспособљености пацијената**
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- a) *Да*
- б) *Не*

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип: **проспективно интервентно истраживање**

б) корелационо истраживање, навести тип _____

ц) анализа текста, навести тип **прикупљање података анализом доступне литературе**

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

Освестри индекс онеспособљености “Oswestry Disability Index” и

Нумеричка скала процене бола “Numeric Rating Score“

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом различитих статистичких тестова и анализа, као и поређењем са подацима из литературе.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених резултата са подацима из литературе.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду**.

3.1.2. URL адреса ***http://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf***

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) **Да**

б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____

в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етички одбор Клиничког центра Војводине

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) Подаци су анонимизирани

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Јелена Кнежевић, vranjes.j@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Јелена Кнежевић, vranjes.j@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Јелена Кнежевић, vranjes.j@gmail.com