

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU,
SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU
INSTITUT RUĐER BOŠKOVIĆ
DOKTORSKI STUDIJ MOLEKULARNE BIOZNANOSTI

Karla Rožac

Serumske koncentracije citokina te metalopeptidaza pri primjeni konzervativnih i minimalno invazivnih metoda u liječenju bola uzrokovanog ispupčenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice

Doktorski rad

Osijek, 2026.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković
Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Doktorski rad

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti
Znanstvena polja: Temeljne medicinske znanosti, biologija

Serumske koncentracije citokina te metalopeptidaza pri primjeni konzervativnih i minimalno invazivnih metoda u liječenju bola uzrokovanog ispućenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice

Karla Rožac

Doktorski rad je izrađen u: Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Zavoda za liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Osijek; Laboratoriju za translacijsku medicinu Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Mentor 1: Doc. dr. sc. Tanja Kovač Lukić

Mentor 2: Prof. dr. sc. Martina Smolić

Kratki sažetak doktorskog rada: Doktorski rad usmjeren je na imunološke odgovore povezane sa primjenom konzervativnih terapija i minimalno invazivnih metoda u liječenju bola uzrokovanog ispućenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice analizom promjena serumskih citokina i metalopeptidaza, njihovu povezanost s kliničkim ishodima i kvalitetom života te utjecaj dobi i spola na terapijski odgovor s ciljem identifikacije biomarkera u učinkovitosti liječenja.

Broj stranica: 118

Broj slika: 5

Broj tablica: 67

Broj literaturnih navoda: 117

Jezik izvornika: Hrvatski jezik

Ključne riječi: citokini; epiduralna injekcija steroidima; ispućenje međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice; konzervativno liječenje; matriks metalopeptidaze;

Datum javne obrane:

Povjerenstvo za javnu obranu:

- 1.
- 2.
- 3.
4. (zamjena)

Doktorski rad je pohranjen u: Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

BASIC DOCUMENTATION CARD

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
University of Dubrovnik
Ruder Bošković Institute
Doctoral Study of Molecular biosciences

PhD thesis

Scientific Area: Interdisciplinary area of science
Scientific Fields: basic medical sciences, biology

Serum concentrations of cytokines and metalloproteinases during the conservative and minimal invasive treatment of pain caused by lumbar disc herniation

Karla Rožac

Thesis performed at: Clinic for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine
Department of Pain Management, Clinical Hospital Center Osijek; Laboratory for Translational
Medicine Faculty of Dental Medicine and Health, J. J. Strossmayer University in Osijek

Supervisor 1: Assist. Prof. Tanja Kovač Lukić, PhD
Supervisor 2: Prof. Martina Smolić, MD, PhD

Short abstract: The doctoral thesis focuses on the immune responses associated with the use of conservative therapies and minimally invasive methods in the treatment of pain caused by intervertebral disc herniation in the lumbar spine by analyzing changes in serum cytokines and metalloproteinases, their association with clinical outcomes and quality of life, and the influence of age and gender on therapeutic response with the aim of identifying biomarkers in the effectiveness of treatment.

Number of pages: 118

Number of figures: 5

Number of tables: 67

Number of references: 117

Original in: Croatian language

Key words: cytokines; epidural steroid injection; lumbar disc herniation; conservative treatment; matrix metalloproteinases;

Date of the thesis defense:

Reviewers:

- 1.
- 2.
- 3.
4. (substitute)

Thesis deposited in: National and University Library in Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; City and University Library of Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

Zahvale

Ocjena rada
u tisku

Sadržaj

1.	Uvod.....	1
1.1.	Međukralježnična pločica.....	1
1.1.1.	Središnja jezgra	1
1.1.2.	Vanjski vezivni prsten.....	2
1.1.3.	Hrskavične završne ploče.....	2
1.2.	Metaboličke promjene.....	3
1.2.1.	Imunološka privilegiranost međukralježnične pločice.....	4
1.2.2.	Makrofagi kao imunološki regulatori.....	6
1.3.	Ispupčenje međukralježnične pločice.....	7
1.3.1.	Klinička manifestacija.....	8
1.3.2.	Klasifikacija	10
1.3.3.	Dijagnostika	11
1.3.4.	Liječenje	11
1.3.4.1.	Fizikalna terapija.....	12
1.3.4.2.	Alternativne metode liječenja	12
1.3.4.3.	Minimalno invazivna metoda liječenja.....	13
2.	Hipoteza.....	14
3.	Ciljevi.....	15
4.	Materijali i metode	16
4.1.	Ustroj studije	16
4.2.	Ispitanici	16
4.2.1.	Epiduralna primjena steroida transforaminalnim pristupom.....	18
4.2.2.	Fizikalna terapija	18
4.3.	Metode.....	19
4.3.1.	Laboratorijsko praćenje.....	19
4.3.1.1.	Luminex	20
4.3.1.2.	ELISA	20
4.3.2.	Praćenje boli i psihofizičkog stanja.....	22
4.3.2.1.	Upitnik o boli sa Sveučilišta McGill – kratka verzija.....	22
4.3.2.2.	Upitnik za procjenu zdravstvenog stanja	22
4.3.2.3.	Strukturirani upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života.....	22
4.3.2.4.	Strukturirani upitnik za procjenu kvalitete spavanja.....	23
4.3.2.5.	Oswestry indeks onesposobljenosti	23
4.3.2.6.	Upitnik za procjenu neuropatske boli	23
4.4.	Statističke metode	24
4.5.	Etička načela	25

5. Rezultati	26
5.1. Osnovna obilježja ispitanika prema terapijskoj skupini.....	26
5.2. Biokemijski status prema terapijskoj skupini na početku istraživanja.....	29
5.2.1. Vrijednosti citokina i MMP prije terapije	29
5.2.2. Promjene citokina i MMP unutar skupina.....	30
5.2.3. Razlike u promjeni citokina i MMP između terapijskih skupina.....	30
5.2.4. Povezanost citokina i metalopeptidaza unutar terapijskih skupina.....	31
5.2.5. Povezanost dobi i spola sa serumskim koncentracijama citokina i metalopeptidaza	33
5.2.6. Učinak terapije na promjene serumskih koncentracija citokina i metalopeptidaza	35
5.3. Učinak terapije na klinički status, funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života bolesnika	36
5.3.1. Klinički status prema terapijskim skupinama prije uvođenja terapije	36
5.3.1.1. Procjena kvalitete i intenziteta boli (SF-MPQ upitnik).....	36
5.3.1.2. Procjena kvalitete života na početku istraživanja po terapijskim skupinama (SF-36 upitnik)	38
5.3.1.3. Procjena kvalitete spavanja na početku istraživanja po terapijskim skupinama (PSQI upitnik)	39
5.3.1.4. Procjena onesposobljenosti (Oswestry upitnik) na početku istraživanja u odnosu na terapijske skupine.....	41
5.3.1.5. Intenzitet boli u odnosu na terapijske skupine (PD-Q upitnik).....	42
5.3.1.6. Procjena funkcionalne sposobnosti i onesposobljenosti s obzirom na terapijske skupine (HAQ upitnik).....	43
5.3.2. Promjene kliničkih ishoda unutar skupina	44
5.3.2.1. Promjena kvalitete i intenziteta boli (SF-MPQ upitnik)	44
5.3.2.2. Promjena kvalitete života po terapijskim skupinama (SF-36 upitnik).....	47
5.3.2.3. Promjena kvalitete spavanja po terapijskim skupinama (PSQI upitnik).....	49
5.3.2.4. Promjena onesposobljenosti (Oswestry upitnik) u odnosu na terapijske skupine	50
5.3.2.5. Intenzitet boli u odnosu na terapijske skupine (PD-Q upitnik).....	52
5.3.2.6. Promjena funkcionalne sposobnosti i onesposobljenosti s obzirom na terapijske skupine (HAQ upitnik)	54
5.3.3. Učinak terapije na bol, onesposobljenost i kvalitetu života	55
5.4. Razlike u promjenama kliničkih ishoda i biokemijskih markera s obzirom na terapijske skupine	58
5.5. Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera.....	62
5.5.1. Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera u grupi s konzervativnom terapijom.....	62
5.5.2. Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera u grupi s ESI.....	68
5.6. Prediktori promjene kliničkih ishoda	73

6.	Rasprava.....	79
6.1.	Osnovna obilježja ispitanika	79
6.2.	Biokemijski status prema terapijskoj skupini.....	80
6.2.1.	Razlike u promjeni citokina i metalopeptidazata između terapijskih skupina... 80	
6.2.2.	Povezanost citokina i metalopeptidaza unutar terapijskih skupina.....	81
6.2.3.	Povezanost dobi i spola sa serumskim koncentracijama citokina i metalopeptidaza.....	82
6.3.	Učinak terapije na klinički status, funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života bolesnika.....	83
6.4.	Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera.....	85
6.5.	Ograničenja istraživanja	87
7.	Zaključci	88
8.	Literatura.....	90
9.	Sažetak.....	101
10.	Summary.....	103
11.	Životopis	105

Popis kratica

ADP - adenzin difosfat

ADAMTS - dezintegrine i metaloproteinaze s trombospondinskim motivima (engl. *adisin integrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*)

AF – anulus fibrosus

ATP - adenzin trifosfat

CEP - Hrskavične završne ploče

CT – kompjuterizirana tomografija

ECM – extracelularni matix

ESI C - epiduralna injekcija steroidima kaudalnim pristupom

ESI IL - epiduralna injekcija steroidima interlaminarnim pristupom

ESI TF - epiduralna injekcija steroidima transforaminalnim pristupom

ESM - električne stimulacije mišića

FasL - Fas liganda

HA - hyaluronan

HAQ - Upitnik za procjenu zdravstvenog stanja HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*)

HRP - enzim hrenove peroksidaze

IFN- γ - interferon gama

IFS - interferentna struja

IL - interleukin

IVD - discus intervertebralis

LDH - Ispupčenje međukralježnične pločice (lat. *Hernia disci lumbalis*, engl. *lumbal disc herniation*)

MAPK - mitogenom aktivirane protein-kinaze

MCP-1 - monocitni kemoatraktatni protein-1 (engl. *Monocyte Chemoattractant Protein-1*)

MCS - sažetak mentalne komponente

MIP-1 α - protein upalnog odgovora makrofaga 1-alfa (engl. *Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha*)

MMP - matix metaloproteinaze

MRI – magnetska rezonanca

NF- κ B - Nuklearni Faktor Kappa B (engl. *Nuclear factor- κ B*)

NP – nucleus pulposus

NSAID - nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi

ODI - Oswestryjev indeks onesposobljenosti/invaliditeta

PainDETECT - Upitnik za procjenu neuropatske boli (engl. *Pain Detect*)

PCS - sažetak fizičke komponente

PSQI - Strukturirani upitnik za procjenu kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*)

SF-MPQ - Upitnik o boli sa Sveučilišta McGill – kratka verzija (engl. *McGill Pain Questionnaire Short Form*)

SF-36 - Strukturirani upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života SF-36 (engl. *Short form health survey SF-36*)

TENS - transkutana električna živčana stimulacija

TIMP - tkivni inhibitori metaloproteinaza

TMB - tetrametilbenzidin

TNF- α - faktor tumorske nekroze alpha

TSLP - thimski stromalni limfopoetin

UZV – ultrazvučna terapija

VEGF - faktora rasta vaskularnog endotela

VAS - Vizualna Analogna Skala boli

1. Uvod

1.1. Međukralježnična pločica

Međukralježnična pločica (lat. *discus intervertebralis* (IVD)) je vezivno-hrskavična ploča koja spaja dva susjedna kralješka i time tvori polutvrđi stup koji je odgovoran za mobilnost kralježnice i prenošenje težine. Svaka međukralježnična pločica sastoji se od tri glavne komponente: vanjskog vezivnog prstena (lat. *anulus fibrosus* (AF)), središnje želatinozne jezgre (lat. *nucleus pulposus* (NP)) i hijaline hrskavične završne ploče (lat. *laminae cartilagineae*, engl. *cartilage endplate* (CEP)) koja se nalazi između kralježaka (1,2).

1.1.1. Središnja jezgra

Središnja jezgra (lat. *nucleus pulposus* (NP)) predstavlja funkcionalno i strukturalno jednu od najbitnijih komponenti međukralježnične pločice. NP je najvećim udjelom ispunjen vodom koja približno zauzima 70-90% njegove ukupne mase, dok preostalu suhu tvar čine proteoglikani (35-65%) i manji udio nasumično orijentiranih fibrila kolagena tipa II u kojoj je smješten amorfni matriks heteropolisaharida, glikozaminoglikana (5-20%) te elastin i nekolagenski proteini (1-3). Glikozaminoglikani se mogu vezati za protein tvoreći proteoglikan ili mogu biti slobodan lanac hyaluronana (HA) (3). Visoka razina proteoglikana upravo omogućava zadržavanje vode procesom imbibicije kako bi se hidrostatski tlak ravnomjerno raspodijelio na ekstracelularni matriks (ECM) duž NP i time smanjio mehaničko opterećenje međukralježnične pločice (1,4-6). Točnije radi se o proteoglikanu Agrekanu koji je zastupljen u cijeloj međukralježničnoj pločici te ima sposobnost vezanja slobodnog lanca HA stvarajući velike agregate. Budući da su ti agregati preveliki da bi difundirali izvan mreže kolagena tipa II oni stvaraju osmotsku neravnotežu privlačeći vodu u tkivo (3,7).

Središnja jezgra slabinskog dijela kralježnice, ima i anatomske posebnosti zbog svog položaja. Ista se nalazi blago prema posteriorno čemu pridonose tanje lamele vanjskog vezivnog prstena u odnosu na anteriorno-lateralni dio međukralježnične pločice s time u vezi anatomske položaj ima ključnu biomehaničku ulogu (1,8).

Tijekom ranih faza ljudskog razvoja NP se pretežno sastoji od velikih vakuoliziranih notokordalnih stanica (lat. *notochorda*, engl. *notochord*), popraćenih manjom populacijom stanica sličnih hondrocitima. Kako međukralježnična pločica sazrijeva notokordalne stanice

progresivno se smanjuju i na kraju nestaju. Navedeno rezultira strukturnom i fenotipskom tranzicijom NP iz tkiva izvedenog iz notohorda u tkivo kojim dominiraju male stanice slične hondrocitima (9).

1.1.2. Vanjski vezivni prsten

Vanjski vezivni prsten (lat. *anulus fibrosus* (AF)) okružuje NP te time osigurava mehaničku stabilnost međukralježnične pločice. AF podijeljen je u dva područja, unutarnji i vanjski, pri čemu je građen od 15 do 25 koncentrično raspoređenih lamela fibrohrskavičnog tkiva (1,8). Svaka lamela sastoji se od snažnih kolagenih vlakana orijentiranih koso, pod kutom od približno 30° u odnosu na uzdužnu os kralježnice, protežući se između susjednih kralježaka (8). Kolagena vlakna u susjednim lamelama križaju se u suprotnim smjerovima pod kutovima većim od 60°. Time se omogućuje ograničena rotacija i fleksija kralježnice te otpornost međukralježnične pločice mehaničkom opterećenju (1,8,10). Lamele sadrže izdužene fibroците smještene između dobro organiziranih snopova kolagenih vlakana dok je cijela struktura prožeta manje organiziranom mrežom elastinskih vlakana (11–13). Kolagena vlakna obložena su proteoglikanima što omogućuje zadržavanje vode, pa zdravi AF sadrži približno do 70% vode, 50–70% kolagena, 20% proteoglikana i oko 2 % elastina (13).

Debljina pojedinih lamela varira od 100 do 500 µm, pri čemu su vanjske lamele deblje od unutarnjih (8,14). Između lamela nalazi se interlamelarno tkivo koje sadrži proteoglikanima bogatu matricu, elastična vlakna i stanice, čime se omogućuje međuslojna kohezija i prilagodba mehaničkim opterećenjima (8,15). Na temelju histoloških i biokemijskih obilježja AF se dijeli na unutarnju i vanjsku zonu. Unutarnji AF karakterizira prisutnost hondrocita i pretežno kolagena tipa II dok vanjski AF sadrži povećane količine kolagena tipa I kojeg proizvode izdužene vretenaste stanice mezenhimalnog podrijetla slične fibroblastima (13). Unutarnji fibrozni prsten usidren je za hrskavične završne ploče kralježaka dok je vanjski fibrozni prsten pričvršćen za epifiznu kost susjednih kralježaka Sharpeyjevim vlaknima. Sva područja AF-a su avaskularna, a slaba inervacija prisutna je u vanjskom dijelu fibroznog prstena (13,16).

1.1.3. Hrskavične završne ploče

Hrskavične završne ploče (CEP) su slojevi hijaline hrskavice koji povezuju međukralježničnu pločicu superiorno-inferiorno sa susjedinim tijelom kralješka (lat. *corpus vertebrae*) i time

omogućava mehaničku barijeru između kralješka i središnje jezgre međukralježnične pločice kao i transport hranjivih tvari iz krvnih žila u samu međukralježničnu pločicu. Morfološki gledano kao i preostale strukture CEP je većinski ispunjen vodom. Zbog svoje površine, izduženosti i paralelnosti sa međukralježničnom pločicom preostali sastav proizvodi interteritorijalni matriks bogat kolagenom tipa II i teritorijalni matriks bogat proteoglikanima (1,17,18).

Sama mehanička uloga CEP-a je ključna u sprječavanju ispušćenja međukralježnične pločice osiguravajući kranio-kaudalno pričvršćenje za NP i AF te pruža siguran put prenošenja hranjivih tvari iz periferne vaskularne mreže putem difuzije u međukralježničnu pločicu (19). Kao i sve strukture, za vrijeme sazrijevanja organizma, neprestano se mijenjaju pa tako autori Crump i sur. (2023) navode da je CEP pri rođenju veće površine i vaskularan, no za vrijeme sazrijevanja zamjenjuje se hrskavičnim izvanstaničnim matriksom (engl. *extracellular matrix*, ECM) te postaje tanji sloj hijaline hrskavice. Također, sazrijevanjem mijenja se i oblik, gubi se vaskularizacija te se može zamijetiti i kalcifikacija koja potiče revaskularizaciju, aktivaciju matriks metaloproteinaze (MMP) koje potiču razgradnju ECM-a. S tim u vezi stanice CEP-a održavaju plastičnost i nepromjenjivost homeostaze tkiva zadržavajući zdravi fenotip (19,20).

1.2. Metaboličke promjene

Metabolizam stanica međukralježnične pločice još uvijek nije u potpunosti poznat. Poznato je da stanice jezgre odnosno NP, funkcioniraju u uvjetima niske dostupnosti kisika te energiju primarno dobivaju anaerobnom razgradnjom glukoze u mliječnu kiselinu, pri čemu nastaje adenzin-trifosfat (ATP). U takvim uvjetima važnu ulogu ima izvanstanični matriks, koji pridonosi održavanju specifičnog biokemijskog mikrokruženja diska. Aktivnost stanica međukralježnične pločice stoga je regulirana izvanstaničnim pH-om, koncentracijom kisika i dostupnošću hranjivih tvari, dok brzina razgradnje glukoze, potrošnja kisika i proizvodnja energije ovise o kiselosti sredine te metaboličkim uvjetima unutar diska. Brzina stvaranja energije nije poznata, ali poznato je što pridonosi brzini energetskeg metabolizma, a to je prisutnost faktora rasta (engl. *growth factor*) koji se mijenja pri mehaničkom naprezanju u okolnom matriksu i izjednačavanju razine koncentracije putem osmoze (21). ATP ima mogućnost reguliranja metabolizma izvanstanično zbog kompresivnog opterećenja i time dovodi do preživljenja i ponovnog rasta stanica putem purinergetičkih signalnih puteva. Točnije, hidrolizom navedenog izvanstaničnog ATP-a proizvodi se adenzin difosfat (ADP) i adenzin

koji dovode do staničnih promjena putem purinergičkih receptora pri čemu se oslobađa anorganski pirofosfat i fosfat koji su odgovorni za kalcifikacijom tkiva. Budući je međukralježnična pločica već ranije spomenuta kao avaskularno hrskavično tkivo pri čemu se oslanja na difuziju hranjivih tvari, a različiti čimbenici poput kalcifikacije završne ploče, promjene u sadržaju proteoglikana i ispupčenje mogu pridonijeti neučinkovitom mehanizmu transporta hranjivih tvari, ograničavajućem čimbeniku biosinteze izvanstaničnog matriks-a te isti potencijalno mogu dovesti do degeneracije (22).

Prethodno navedeno je ključno u održavanju ravnoteže anaboličke aktivnosti pri proizvodnji kolagena tipa I i II, te proteoglikana odgovornih za hidrataciju NP te biomehaničku otpornost upravo zbog negativno nabijenih sulfatnih skupina i posljedično čimbenika prokataboličkog učinka uključenih u transport ECM-a, MMP-a i dušikova oksida (23). Nasuprot tome, Vergrosen i sur., Bermudez-Lekerika i sur. smatraju da bilo kakvo mehaničko opterećenje pridonosi remećenju homeostaze ECM-a i dovodi do katabolizma (23,24). Neravnoteža između anabolizma i katabolizma očituje se smanjenjem sinteze kolagena tipa II, agrekana i normalnog matriksa, te se povećava prisutnost enzima koji su odgovorni za razgradnju matriks-a, a smanjenjem proteoglikana dovode do bubrenja međukralježnične pločice. Tim više dolazi do smanjene proliferacije NP-a što ujedno može dovesti do apoptoze NP i AF te urastanje krvnih žila i živaca (22,23,25). Osim toga, navedeni proces potiče povećano stvaranje upalnih medijatora, poput faktora tumorske nekroze- α (TNF- α) i interleukina-1 β (IL-1 β), koji doprinose razvoju kataboličkih reakcija unutar međukralježnične pločice (IVD). Posljedično dolazi do narušavanja homeostaze ECM-a, povećane stanične apoptoze, proizvodnje neurotrofina te infiltracije imunoloških stanica i makrofaga. Navedene promjene mogu pridonijeti razvoju kronične boli, osobito u kontekstu urastanja živčanih i vaskularnih struktura u tkivu diska (26,27).

1.2.1. Imunološka privilegiranost međukralježnične pločice

Normalan i zdravi IVD sprječava infiltraciju imunoloških stanica i citokina putem krvno-NP barijere te ekspresije Fas liganda (FasL). FasL potiče imunološku privilegiranost IVD-a inhibirajući angiogenezu, a inducirajući apoptozu imunoloških stanica i vaskularnih endotelnih stanica. Kada je narušena krvno-NP barijera ista dovodi do promjene na samom IVD-u. Ta promjena dovodi do ispupčenja međukralježnične pločice (LDH) te pri tome izlaže IVD imunološkom mikrokruženju inducirajući autoimuni odgovor, koji posljedično dovode do

patoloških procesa stvaranja novih krvnih žila prožetih u AF i NP te konačno infiltracije imunoloških stanica koja je uzrok upalnog procesa (9).

Apoptoza ili programirana stanična smrt regulirani je proces kojim upravljaju signalni putevi gena. Do nje dolazi uglavnom putem dva mehanizma: intrinzičnog (mitohondrijskog) puta, koji uključuje mitohondrijsku disfunkciju i oslobađanje citokroma c te ekstrinzičnog (receptora smrti) puta koji pokreću receptori poput Fas i TNF- α . Oba puta aktiviraju kaspaze što u konačnici dovodi do stanične smrti. Apoptoza također doprinosi resorpciji tkiva potičući razgradnju ECM-a. Kaspaze i drugi enzimi razgrađuju komponente matriksa poput kolagena i elastina, slabeći strukturu tkiva. Apoptotičke stanice oslobađaju signale koji regrutiraju imunološke stanice, uključujući makrofage i neutrofile (28). Produkti tih imunoloških stanica poput TNF- α , IL-1 β te interferona gama (IFN- γ) reguliraju enzime koji razgrađuju matriks, uključujući MMP, dezintegrine i metaloproteinaze s trombospondinskim motivima (engl. *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*, ADAMTS) koje dovode do smanjenja broja stanica i pogoršanja mikrookruženja. Ovi enzimi ubrzavaju razgradnju ECM i potiču regrutiranje imunoloških stanica te se time održava lokalna upala (9,29). Apoptotička signalizacija može također aktivirati autofagiju u okolnim stanicama, odnosno unutarstanični put razgradnje koji uklanja oštećene stanične komponente i pomaže u održavanju stanične homeostaze tijekom resorpcije tkiva (28).

CD4⁺ T stanice također su prisutne u IVD-u i mogu se klasificirati u Th1 i Th2 podskupine na temelju njihovih citokinskih profila. Th2 stanice luče IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13, dok Th1 stanice potiču stanični imunitet putem proizvodnje IFN- γ i IL-2. Dokazi upućuju na to da IVD preferencijalno eksprimira citokine povezane s Th2, što može doprinijeti njegovoj imunološkoj privilegiji. No, isto tako CD4⁺ stanice kao i CD8⁺ stanice mogu oslobađati upalne citokine pa time dodatno doprinijeti kaskadi upalnih odgovora (9,30).

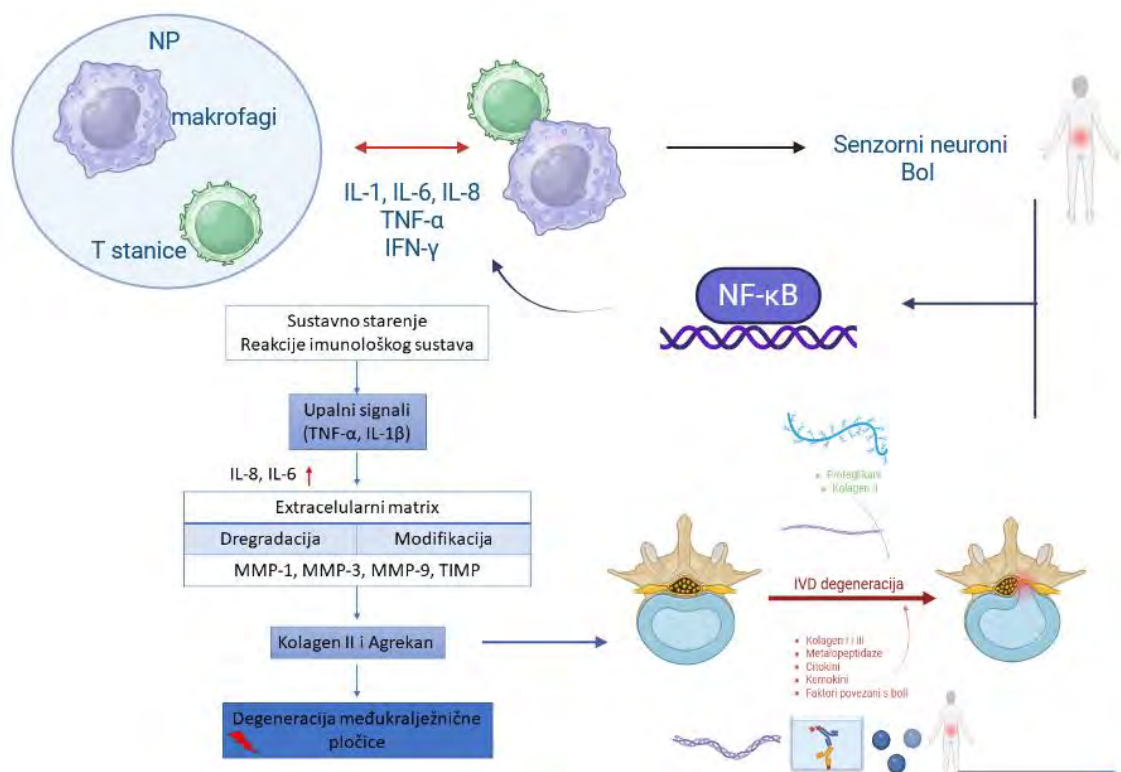
Poremećaj imunološke privilegije IVD-a zbog ozljede diska tradicionalno se smatrao štetnim imunološkim odgovorom koji doprinosi degeneraciji diska i upali n. *ischidicusa*. Iako infiltracija upalnih stanica, citokina i faktora rasta može ubrzati degeneraciju određene imunološke stanice također mogu potaknuti popravak tkiva i obnovu imunološke privilegije uklanjanjem staničnih ostataka i proizvodnjom protuupalnih citokina. Štoviše, imunološki odgovori igraju ulogu u spontanoj resorpciji LDH. Ekstruzija tkiva NP-a u epiduralni prostor

može izazvati autoimuni odgovor koji dovodi do infiltracije imunoloških stanica i oslobađanja faktora koji olakšavaju resorpciju diska (9).

1.2.2. Makrofagi kao imunološki regulatori

Aktivacija i infiltracija makrofaga igra središnju ulogu u degeneraciji i u resorpciji LDH. U ranim fazama degeneracije IVD-a makrofagi doprinose patološkim procesima putem dva glavna mehanizma (9,29). Prvo, nakon ozljede AF makrofagi infiltriraju IVD putem neovaskularizacije pojačavajući upalni odgovor i oblikujući upalno mikrookruženje čime potiču degenerativne promjene. Drugo, makrofagi koji potječu iz periferne krvi i susjednih tkiva sudjeluju u upalnim i reparativnim odgovorima povezanim s oštećenjem CEP-a. Ponavljajući ciklusi upale i popravka unutar CEP-a ubrzavaju degeneraciju diska i narušavaju metaboličku i mehaničku homeostazu. Makrofagi također reguliraju ključne stanične procese u stanicama pločice uključujući proliferaciju, starenje i programiranu staničnu smrt, što u konačnici oštećuje funkciju IVD-a i metabolizma ECM-a (29).

Makrofagi su ključni medijatori u imunološki posredovanoj resorpciji ispučenja međukralježnične pločice. Rekrutiraju ih na mjesto LDH: kemokini poput monocitnog kemoatraktantnog proteina-1 (engl. *Monocyte Chemoattractant Protein-1*, MCP-1), IL-8, protein upalnog odgovora makrofaga 1-alfa (engl. *Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha*, MIP-1 α) i timusni stromalni limfopoetin (engl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), koji se oslobađaju iz oštećenog tkiva diska i imunoloških stanica. Jednom prisutni, makrofagi se diferenciraju u M1 (proupalne) ili M2 (protuupalne/reparativne) fenotipove. M1 makrofagi potiču upalu i razgradnju tkiva oslobađanjem citokina poput TNF- α i IL-1 β te enzima uključujući MMP, dok M2 makrofagi podržavaju popravak tkiva i resorpciju diska putem faktora rasta i protuupalnih citokina poput IL-10. Makrofagi doprinose razgradnji ECM-a aktiviranjem MMP-3, MMP-9 i MMP-13 koji razgrađuju kolagen i proteoglikane. Ovaj proces reguliraju unutarstanični signalni putevi poput nuklearnog faktora (engl. *Nuclear factor- κ B*, NF- κ B) i mitogenom aktivirane protein-kinaze (MAPK), a uravnotežuju ga tkivni inhibitori metaloproteinaza (TIMP) (Slika 1.). Isti osim toga potiču angiogenezu oslobađanjem faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF) koji stimulira proliferaciju endotelnih stanica i stvaranje novih krvnih žila opskrbljujući ih kisikom i hranjivim tvarima te olakšavajući uklanjanje metaboličkog otpada (28).



Slika 1. Reakcije imunološkog sustava u stvaranju boli i uzrokujući degeneraciju. Preuzeto i prilagođeno (31–33).

1.3. Ispupčenje međukralježnične pločice

Ispupčenje međukralježnične pločice (lat. *Hernia disci lumbalis*, engl. *lumbal disc herniation*, LDH) definira se kao lokalizirani pomak središnjeg jezgre (NP) i/ili vanjskog vezivnog prstena (AF) izvan normalnih rubova pločice (34,35). Narušeni ispučeni dio pločice najčešće se klinički manifestira kao radikolopatija, odnosno iritacija korijena spinalnog živca koja posljedično dovodi do bola šireći se duž donjih ekstremiteta unilateralno ili bilateralno. Takva bol se može okarakterizirati kao mehanička i sekundarna upalna iritacija korijena živca, koju nazivamo lumboischialgijom u lumbosakralnom segmentu (9,34,36).

Prevalencija LDH u općoj populaciji iznosi otprilike 1 % do 3 % u dobi od 30 do 50 godina, dok godišnja incidencija zahvaćenosti korijena živca iznosi 1 % do 5 %. Osim toga u 95 % slučajeva u dobi od 25 do 55 godina javljaju se simptomi na razinama L4-L5 i L5-S1 (34–36). Statistika upućuje da 80% populacije barem jednom u životu ima simptome boli u donjem dijelu leđa, a među osobama starijim od 40 godina taj postotak se povećava i varira između 60 % do 80 %. Navedeno ukazuje da je ova prevalencija poprilično visoka i vodeći uzrok izbijanja s

posla, te podcijenjena zbog asimptomatskih slučajeva (37,38). Navedeno rezultira smanjenom poslovnom produktivnošću, posljedično opterećenošću zdravstvenog sustava te neizravnim socioekonomskim problemom današnjice s podatkom o globalnoj invalidnosti zabilježenom 2017., koje godine oko 64 milijuna ljudi ima status invaliditeta uzrokovan bolovima u donjem dijelu leđa (38–40).

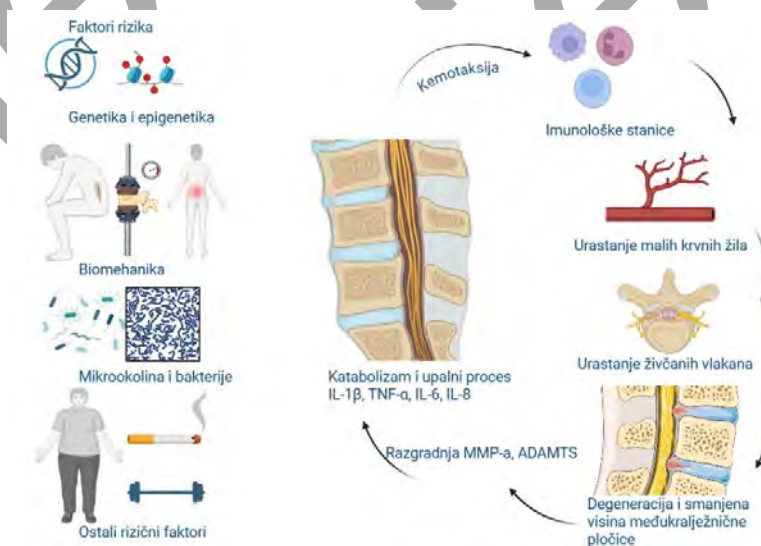
1.3.1. Klinička manifestacija

Kliničke značajke degeneracije međukraljžnične pločice razlikuju se i ovise o težini, lokaciji, obrascu degeneracije zajedno sa sekundarnim obilježjima na obližnje strukture kralježnice. U početnim fazama degeneracije, odnosno promjena koje nastaju na međukralježničnoj pločici, najčešće su bez prisutnosti simptoma. Kako strukture slabe promjene na međukralježničnoj pločici postaju veće te se raspodjela opterećenja po segmentu mijenja. Pacijenti razvijaju aksijalnu bol u kralježnici, najčešće opisivanu kao bol u donjem dijelu leđa obilježenu ukočenošću, ograničenom mobilnošću i nelagodnom koja se pogoršava produženim sjedenjem, podizanjem ili spuštanjem predmeta. Ovaj tip bolnosti je mehaničkog je karaktera i povezan je sa mikro-nestabilnošću segmenta i abnormalnim segmentalnim kretanjem (38,41). Osim navedenog ključno je trajanje same boli koje se dijeli na akutnu bol u trajanju do 6 tjedana, subakutnu bol u trajanju od 6 do 12 tjedana ili pak o kroničnu bol čije trajanje prelazi 12 tjedana (42).

Daljnjom progresijom degeneracije dolazi do gubitka visine diska i AF-a koji mogu pridonijeti iritaciji ili kompresiji korijena živca, najčešće n. *ischiadicusa*, stvarajući radikularne simptome. Navedeni simptomi stvaraju radijalnu bol, trnce, mravinjanje ili utnulost duž samoga uda. Osim pojavnosti ovih simptoma isti su često popraćeni neurološkim deficitima poput mišićne slabosti ili izostanka refleksa. Svi navedeni simptomi mogu se pojaviti i na udaljenim anatomskim strukturama zbog zajedničke segmentalne inervacije koja može otežati kliničku lokalizaciju, kao i trajni nociceptivni unos koji potiče centralnu senzibilizaciju i povećava percepciju boli (38,43). Nociceptivna bol uzrokovana je ozljedom tkiva ili prijetećom ozljedom, koja nije živčana, gdje primjerice AF sadrži granulacijsko tkivo koji potiče urastanje nociceptivnih živčanih vlakana stvarajući upalne medijatore, povećavajući ekspresiju faktora rasta živca i njegovih receptora (44,45). Nasuprot tome, neuropatska bol uzrokovana je lezijama ili poremećajima vezanim uz somatosenzorni živčani sustav emitirajući radikularne simptome neuroanatomskim putevima uključujući alodiniju i hiperalgeziju (44–46). Obrasci boli koji ne

odgovaraju tipičnoj anatomskoj distribuciji i popraćeni su umorom, kognitivnim poteškoćama i poremećajima spavanja opisuju nociplastičnu bol, koja se razlikuje od oba mehanizma jer obuhvaća promijenjenu nociceptivnu obradu te nema jasno oštećenje tkiva ili živca (44,45,47).

Upalni medijatori, poput citokina IL-1 β i TNF- α te prostaglandin, koji oslobađaju degenerirano tkivo međukralježnične pločice, mogu senzibilizirati nociceptore i time objasniti težinu simptoma koji ne moraju nužno odgovarati nalazima slikovnih metoda. Urastanje malih krvnih žila i živčanih vlakana osjetljivih na bol dodatno se odražavaju na perzistiranje kronične boli i time dovode do sekundarnih posljedica koje uzrokuju funkcionalna ograničenja poput smanjenja stabilnosti trupa, spazma paravertebralne muskulature i kompenzacijske posturalne promjene (48–50). Pacijenti kod ovakvih funkcionalnih ograničenja prijavljuju smanjen opseg pokreta, jutarnju ukočenost, smanjenu tjelesnu aktivnost sa značajnim utjecajem na kvalitetu života i aktivnosti svakodnevnog života. Kod dugotrajne slabinske degeneracije može doći do suženja slabinskog kanala i posljedično do neurogene klaudikacije, odnosno boli i nelagode koja se širi u donje ekstremitete (49,51). Simptomi nastaju zbog multifaktorijalne interakcije između struktura te rizičnih faktora poput pušenja, prekomjerne tjelesne težine i teškog fizičkog opterećenja, a njihovo prepoznavanje važno je za postavljanje točne dijagnoze i time prilagođena planiranja liječenja (Slika 2.) (38).

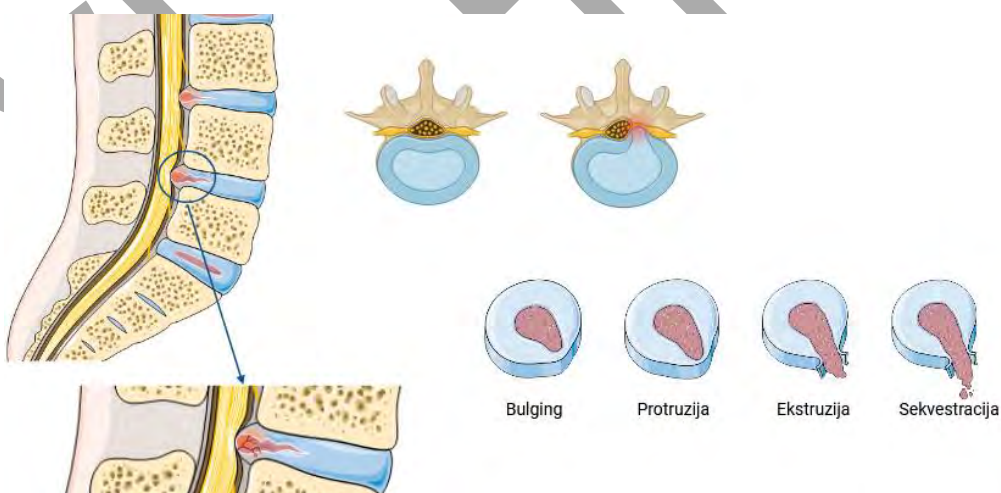


Slika 2. Čimbenici koji pridonose metaboličkoj promjeni iz anabolizma u katabolizam.

Preuzeto i prilagođeno (23).

1.3.2. Klasifikacija

Rashed i suradnici (2023) opisali su klasifikaciju prema opsegu ispućenja iz prostora pločice sljedećim pojašnjenjima: bulging koji se odnosi na fokalno proširenje NP i AF, gdje je proširenje obično < 3 mm od apofize tijela kralješka, zatim protruzija koja se proteže >3 mm izvan apofize, ali NP ne prelazi dimenzije preostale međukralježnične pločice. Sljedeći stupanj je ekstruzija u kojem barem jedna ravnina ispućenja prelazi prostor pločice i proteže se do stražnjeg uzdužnog ligamenta (lat. *ligamentum longitudinale posterius*) te je zadnji stupanj sekvestracija koji je zapravo ekstrudirana pločica kod koje je dio fragmeta pločice pomaknut izvan AF (Slika 3.). Postoje i tako zvane migirarne pločice koje u svojstvu mogu biti ekstrudirane i sekvestrirane (52). No, i dalje su klasifikacije ispućenja međukralježnične pločice predmet rasprave i oprečnih mišljenja. Primjerice *The American Academy of Orthopedic Surgeons and The International Lumbar Spine Study Society* dodatno su na temelju različitih pločica klasificirali i definirali degeneraciju, izbočenje, protruziju i ekstruziju. Nasuprot tome, istraživanja Tang i suradnici (2025) ukazuje na nešto drugačiju klasifikaciju u sagitalnoj ravnini usporedno sa završnom pločom A-B-C, gdje A predstavlja ispućenje 1 mm ispod donje završne ploče, tip B kada izbočenje ostaje unutar 1 mm od gornje i donje završne ploče i tip C kada ispućenje zauzima 1 mm iznad završne ploče (53). U Hrvatskoj je prihvaćena jednaka klasifikacija kakvu su opisali Rashed i suradnici, pri čemu se stupanj međukralježničnog ispućenja određuje prvenstveno na temelju slikovnih dijagnostičkih metoda (54).



Slika 3. Klasifikacija ispućenja međukralježnične pločice. Preuzeto i prilagođeno prema (9).

1.3.3. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju višestrukog pristupa koji obuhvaća kliničku procjenu, slikovne metode i funkcionalnu i biokemijsku procjenu. Na taj način se olakšava rano otkrivanje, prognostička procjena i personalizirano terapijsko donošenje odluka. Temelj dijagnoze i dalje ostaje anamneza pacijenta i fizički pregled koji procjenjuju karakteristike boli, njezinu lokalizaciju, trajanje te čimbenike koji pridonose pogoršanju (38). Prema smjernicama Sjevernoameričkog društva za kralježnicu fizički preglede treba uključiti manualni mišićni test, klasični i ukršteni Lasègueov test te pojavnost neuroloških simptoma u vidu senzornog deficita i motoričke slabosti sa ili bez refleksnog deficita (38,55). Klinički pregled mora biti u korelaciji sa slikovnim metodama. Zlatni standard zauzima magnetska rezonanca (MRI). Navedenom se procjenjuje degeneracija uvidom u oštećenja mekog tkiva, vizualizaciju hidratacije diska, strukturnih značajki i okolnih živčanih struktura. MRI, indikatori degenerativne promjene, uključuju smanje intenziteta T2 signala povezanog sa dehidracijom i smanjenom visinom međukralježnične pločice, rupturama AF-a, ispupčenjem međukralježnične pločice te Modicove promjene na završnim pločama koje ukazuju na upalni proces (17,38,56).

Kada je MRI kontraindiciran tada se radi kompjuterizirana tomografija (CT) koja daje uvid u koštane promjene, stvaranje ostofita, degeneraciju fasetnih zglobova i sklerozu CEP-a. Obična radiološka slika može samo pokazati suženje spinalnog kanala, promjene u poravnanju kralježnice, ali ograničava procjenu okolnog mekog tkiva (17,38). Novi dodaci za dijagnozu i praćenje promjena na međukralježničnoj pločici uvode se biokemijskim i molekularnim biomarkerima koji uključuju markere za degradaciju matiksa poput produkta razgradnje agrekana i fragmenata kolagena tipa II te upalnih medijatora u serumu (38,57).

1.3.4. Liječenje

Zlatni standard liječenje svih tipova LDH su neoperativne metode, odnosno konzervativne metode liječenja koje ubrajaju sve modalitete liječenja osim operativnog zahvata. One uključuju farmakološko i nefarmakološko liječenje, uključujući fizikalnu terapiju te minimalno invazivne metode liječenja (58,59). Farmakološko liječenje danas obuhvaća nesteroidne anti-inflamatorne lijekove (NSAID), opioide, sistemske steroide, ciljane neuropatske lijekove te lokalne terapije (60). Prilikom odabira liječenja moraju se uzeti u obzir i želje pacijenata, posebice kada govorimo o operativnom zahvatu i ukoliko ishodi konzervativnog liječenja nisu uspješni.

Međutim obavezno se moraju razmotriti i komorbiditeti i/ili kontraindikacije za operativno liječenje (59,61,62). Dosadašnja istraživanja pokazala su oprečna mišljenja o odabiru metoda liječenja. Zbog toga se prvobitno pristupa konzervativnim metodama u vidu fizikalne terapije, minimalno invazivnim metodama u vidu epiduralnih injekcija steroida i alternativne metode liječenja, kako bi se izbjegli neželjeni ishodi prekomjernih konzumacija analgetika, podvrgavanje dugotrajnoj anesteziji i operativnom zahvatu (63,64).

1.3.4.1. Fizikalna terapija

Fizikalna terapija je najčešći oblik odabira liječenja zbog svoje neinvazivnosti, isplativosti i odsutnosti nuspojava, naspram farmakološkog i operativnog liječenja, te mogućnosti multimodalnog načina liječenja, koji je temelj konzervativnog pristupa. Cilj fizikalne terapije jeste smanjenje boli i upalnog procesa te smanjenje invaliditeta uz poboljšanje kvalitete života (65,66). Dosadašnje smjernice, prema Grazio i suradnicima iz 2012. (67), Sjevernoameričkom društvu za kralježnicu (NASS) iz 2020. (68), Zhou i suradnici iz 2024. (64), preporučuju fizikalnu terapiju u vidu različitih fizikalnih čimbenika poput elektroterapije, koja ubraja transkutanu električnu živčanu stimulaciju (TENS), električnu stimulaciju mišića (ESM), terapiju interferentnim strujama (IFS), zatim terapiju laserom, infracrvenim zrakama, kratkovalnu diatermiju, ultrazvučnu terapiju, magneto terapiju i spinalnu manipulaciju. Lee i suradnici 2025. godine (59) proveli su pregled literature o učinkovitosti različitih metoda liječenja i istaknuli da ultrazvučna terapija i terapija laserom imaju potencijalnu učinkovitost u liječenju boli kod LDH. Iako još uvijek učinak fizikalne terapije nije u potpunosti potvrđen nedavno istraživanje Tong i suradnici iz 2025. (60) ističe da različiti modaliteti fizikalne terapije u vidu vježbi za stabilizaciju trupa, manualne terapije i fizikalnih čimbenika imaju učinak na smanjenje boli, intradiskalnog pritiska te kompresiju korijena živca. Osim toga posljedično djeluju na redukciju mehaničkih i imunoloških mehanizama, snižavaju proupalne citokine TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 povećavajući IL-10 koji dovodi do smanjenja neuroinflamacije i boli, a neki modaliteti poput spinalne magnetske stimulacije i laserske terapije visokog intenziteta smanjuju upalne putove NF- κ B i potiču regeneraciju tkiva.

1.3.4.2. Alternativne metode liječenja

Jedna od alternativnih metoda liječenja je akupunktura koja je ključna komponenta tradicionalne kineske medicine te uključuje stimulaciju specifičnih akupunkturnih točaka za

modulaciju fiziološke funkcije i vraćanje sistemske ravnoteže. Posljednjih godina privukla je pozornost kao potencijalna terapijska opcija za bolna stanja, uključujući n. *ischiadicus*, što su pokazali sustavni pregledi i meta analize u smanjenju vizualne analogne skale boli (VAS) i Oswestryjev indeks invaliditeta (ODI) te poboljšanja kvalitete života (69,70). Eksperimentalne i kliničke studije sugeriraju da akupunktura ima analgetske učinke putem više mehanizama koji uključuju: aktivaciju endogenog opioidnog sustava te oslobađanje endorfina i drugih neuropeptida modulirajući neuroinflamatorne putove i smanjujući upalu korijena živaca (69). Istraživanje Shi i suradnika iz 2026. provedeno na odraslim mužjacima Sprague-Dawley štakora pokazalo je snažne dokaze o učinkovitosti terapije akupunkturuom u vidu smanjenja proinflammatoryh citokina TNF- α , IL-1 β , IL-6 kod boli uzrokovane LDH (71).

1.3.4.3. Minimalno invazivna metoda liječenja

Minimalno invazivne metode liječenja tijekom godina su postale opće prihvaćene metode uspješnog liječenja s poželjnim pozitivnim ishodom, smanjujući traumu okolnog tkiva i ubrzavajući postoperativni oporavak (72). Epiduralna injekcija steroidima je minimalno invazivna metoda liječenja koja ima sve veću primjenu u liječenju LDH zbog protuupalnog učinka, poboljšanja funkcije i ublažavanja boli posebice radikularne boli (73). Postoji nekoliko pristupa epiduralnom injekcijom steroidima, poput tranforaminalnog (ESI TF), interlaminarnog (ESI IL) i kaudalong (ESI C) pristupa. Tranforaminalni pristup primjene epiduralne injekcije steroidima smatra se superiornijim prema dokazima I. razine, zbog primjene lijeka bliže zahvaćenom korijenu živca od ostalih pri čemu se smanjuje oštećenje živčanog vlakna i time ublažava bol blokiranjem signala koji prenosi živac. ESI TF primjenjuje se uz pomoć flurosropa koji omogućuje precizniju primjenu injekcije kortikosteroida uz prethodnu primjenu lokalnog anestetika. Primjena u blizinu zahvaćenog korijena živca smanjuje moguće komplikacije poput neuronske ili vaskularne ozljede (60,74–76). Učinak ESI TF vidljiv je nakon nekoliko dana od opuštanja kortikosteroida, a simptomi mogu nestati nekoliko tjedana do mjeseci nakon primjene (76). Zhang i suradnici iz 2024. (75) provedenim istraživanjem istaknuli su učinkovitosti ESI TF u smanjenju boli. Istaknuto je doprinjelo smanjenju konzumacije opioida i općenito lijekova za smanjenje boli. Nakon toga Chalermkitpanit i suradnici 2025. (77) proveli su istraživanje u kojem su pokazali smanjenje proupalnih citokina IFN- γ , IL-1 β , IL-6 s pozitivnim odgovorom na terapiju čime ukazuju da modulacija upalnih medijatora može doprinijeti terapijskom učinku nakon dva tjedna od ESI TF-a.

2. Hipoteza

Osnovna hipoteza istraživanja je: Razlike u koncentracijama citokina te metalopeptidaza u serumu su povezane s primjenom konzervativne terapije, odnosno epiduralne injekcije steroida (ESI) pri liječenju bola uzrokovanog ispušćenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice

Ocjena rada
u tijeku

3. Ciljevi

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Kvantificirati promjene u serumskim koncentracijama citokina te metalopeptidaza kod pacijenata s bolom uzrokovanim ispušćenjem međukralježničke pločice u slabinskom dijelu kralježnice, prije početka i dva tjedna nakon provođenja konzervativne terapije ili minimalno invazivne primjene epiduralne injekcije steroida (ESI), s ciljem utvrđivanja imunološkog odgovora na terapiju.
2. Procijeniti kliničku učinkovitost konzervativne terapije i ESI-a kroz praćenje intenziteta bola, funkcionalne pokretljivosti i općeg kliničkog statusa u dvije vremenske točke, te analizirati povezanost kliničkih ishoda s biokemijskim promjenama u koncentracijama citokina i metalopeptidaza.
3. Analizirati utjecaj dobi i spola na serumske koncentracije citokina i metalopeptidaza prije i nakon primjene konzervativne terapije, odnosno primjene epiduralne injekcije steroida (ESI), u svrhu identifikacije dobnog i spolno specifičnih obrazaca imunološkog odgovora na terapijske intervencije.
4. Istražiti učinak konzervativne terapije i ESI-a na psihofizičko stanje i kvalitetu života pacijenata, te utvrditi postoji li povezanost između subjektivnih procjena dobrobiti i objektivno izmjerenih promjena u biološkim markerima, s ciljem identifikacije potencijalnih biomarkera učinkovitosti liječenja.

4. Materijali i metode

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao nerandomizirano kontrolirano ispitivanje, a provedeno je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu na Zavodu za liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Osijek (45). Istraživanje je provedeno od rujna 2024. do svibnja 2025., nakon odobrenja etičkog odbora Kliničkog bolničkog centra Osijek (br.: R1-6730/2024 od 11. lipnja 2024.) i Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (KLASA: 602-01/24-12/02, URBROJ: 2158/97-97-10-24-50 od 3. srpnja 2024.) te u skladu s Helsinškom deklaracijom. Pisani informirani pristanak registriran je putem platforme Clinical Trial (clinicaltrials.gov; Naslov: Immune Response During the Conservative and Minimal Invasive Treatment of Pain Caused by Lumbar Disc Herniation, broj kliničkog ispitivanja (NCT06545812), početno izdanje 23. srpnja 2024., posljednje izdanje 28. travnja 2026.) za objavljivanje njihovih podataka u ovom radu. Poštujući uključne i isključne kriterije ispitivanje je provedeno na 128 ispitanika s potvrđenom dijagnozom. Za uočavanje srednjeg učinka u razlici numeričkih varijabli među dvijema nezavisnim skupinama ispitanika, uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,80; minimalna je potrebna veličina uzorka 128 ispitanika (54 ispitanika po skupini) (izračun napravljen korištenjem programa G*Power, inačica 3.1.2, Franz Faul, Sveučilište u Kielu, Njemačka).

4.2. Ispitanici

Svi ispitanici izabrani su na Zavodu za liječenje boli KBC-a Osijek, a liječeni su u Dnevnoj bolnici na Zavodu za liječenje boli, Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek. Ispitanici su dobili na potpis pisani informirani pristanak u kojem je detaljno opisano istraživanje te im je usmeno pojašnjen cilj istraživanja, očekivanja od njih kao ispitanika i samoga istraživanja. Nakon potpisivanja informiranog pristanka ispitanici su podijeljeni u dvije skupine prema vrsti liječenja: konzervativnim metodama u vidu fizikalne terapije sa akupunkturuom i minimalno invazivnih metoda liječenja u vidu epiduralne primjene steroida i lokalnog anestetika transforaminalnim pristupom. Pacijenti koji su zadovoljili kriterij za uključivanje u istraživanje bili su zamoljeni da ispune upitnik o sociodemografskim podacima te standardizirane validirane upitnike, zatim dopuste

uzorkovanje krvi, isti postupak se ponovio na kontrolnom pregledu, odnosno po završetku terapije te ponovno uzorkovanje krvi.

Kriterij uključenja:

1. oba spola,
2. dob 18-70 godina,
3. dijagnoza: hernija intervertebralnog diska,
4. potvrđena dijagnoza kliničkom slikom,
5. pristanak na sudjelovanje u studiji što se potvrđuje potpisivanjem informiranog pristanaka,
6. unilateralna lumbalna radikularna bol,
7. trajanje boli do šest mjeseci,
8. simptomatska hernija diska na jednoj razini,
9. intenzitet boli mjeren VAS ljestvicom od 0 do 10, koji je jednak ili veći od 5,
10. intenzitet boli duž noge.

Kriterij isključenja:

1. pacijenti mlađi od 18 ili stariji od 70 godina,
2. odbijanje pacijenata na sudjelovanje u istraživanju,
3. pacijenti sa sistemskim, lokalnim infekcijama u području lumbalne kralježnice ,
4. dermatološke bolesti na području lumbalne kralježnice,
5. trudnoća,
6. centralna stenoza lumbalnog kanala,
7. bolesnici s obostranom radikularnom boli,
8. lumbalna radikularna bol uzrokovana drugim uzrocima osim hernije diska,
9. alergija na steroide, lokalne anestetike, fentanil, midazolam te kontrastno sredstvo,
10. pozitivna anamneza o produljenom krvarenju,
11. lokalna ili sistemska infekcija,
12. prethodna operacija lumbalne kralježnice,
13. zloupotreba opioida,
14. dokazana upalna reumatska bolest,
15. dokazana upalna bolest crijeva,
16. druge infekcije.

4.2.1. Epiduralna primjena steroida transforaminalnim pristupom

Epiduralna primjena steroida transforaminalnim pristupom lumbalnoj kralježnici (ESI TF) je postupak u kojem se lijek primjenjuje u epiduralni prostor lumbalne kralježnice. Ovaj postupak proveden je kod pacijenata koji imaju bolove u lumbalnom dijelu kralježnice sa ili bez širenja boli u donje ekstremitete. Zahvat je izveden u operacijskoj dvorani. Prilikom postupka pacijent leži u proniranoj položaju s jastukom ispod abdomena s ciljem izravnjanja lumbalne lordoze, kako bi se lakše vizualiziralo područje plasiranja igle te kako bi anatomske strukture bile izravnate. Za vrijeme postupka pomno se prate vitalni znakovi poput saturacije kisika, srčana frekvencija te arterijski tlak. Nakon sterilne pripreme operacijskog polja učini se rendgenska snimka (RTG) radi orijentacije prema anatomskim strukturama, a fluoroskop se potom postavlja ipsilateralno pod kutom od 20–30° radi optimalne vizualizacije foramena i mjesta punkcije koje se infiltrira sa 1 % lidokainom. Spinalna igla (22G) uvodi se pod kontrolom fluoroskopije u epiduralni prostor foramena, a položaj vrha igle potvrđen je lateralnom projekcijom i primjenom neionskog kontrasta (Omnipaque 300 mg I/ml). Nakon potvrde pravilnog položaja aplicira se otopina 40 mg metilprednizolona u 5 ml 0,25 % levobupivakaina, prema protokolu ustanove. Nakon postupka pacijenti su pomno praćeni i otpušteni kući sa stabilnim vitalnim znakovima.

4.2.2. Fizikalna terapija

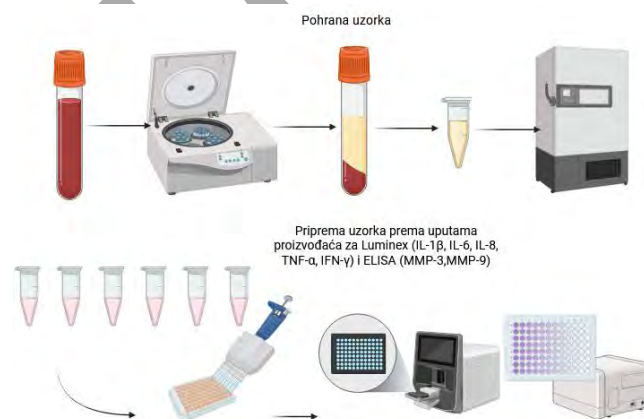
Pacijenti s dijagnozom međukralježničnog ispupčenja u slabinskom dijelu kralježnice u obliku protruzije ili ekstruzije primljeni su na Zavod za liječenje boli radi konzervativnog liječenja u obliku fizikalne terapije i akupunktura. Terapijski protokol uključivao je primjenu nekoliko fizikalnih čimbenika pomoću BTL uređaja (BTL Industries Inc., Zagreb, Hrvatska): lasersku terapiju snage 35 mW i gustoću energije 4,00 J/cm², transkutanu električnu stimulaciju živaca (TENS) tijekom 10 minuta pri pulsu od 100 µs i frekvenciju od 200 Hz, ultrazvučnu terapiju (UZV) intenzitetom 1,0 W/cm² i frekvenciju od 1 MHz tijekom 5 minuta, magnetsku terapiju intenzitetom 31 mT/10 tijekom 10 minuta i akupunkturu. Terapija se provodila svakodnevno tijekom 10 dana, nakon čega su pacijenti pregledani od strane specijaliste radi procjene terapijskog učinka.

4.3. Metode

Ispitanicima su napravljena dva mjerenja. Prvo mjerenje učinjeno je prije primjene terapije, a drugo mjerenje učinjeno je 10 dana nakon terapije. Laboratorijska analiza krvnih uzoraka prikupljena je u oba mjerenja i uzorkovana prema standardnim protokolima i pravilima struke u Laboratoriju za translacijsku medicinu pri Zavodu za translacijsku medicinu, Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku. Za procjenu boli koristio se upitnik boli sa Sveučilišta McGill – kratka verzija (engl. *McGill – short*, SF-MPQ), upitnik za procjenu zdravstvenog stanja HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ), strukturirani upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života SF-36 (engl. *Short form health survey*, SF-36), strukturirani upitnik za procjenu kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Indeks*, PSQI), Oswestry indeks onesposobljenosti (engl. *Oswestry Disability Indeks*, ODI), upitnik za procjenu neuropatske boli (engl. *PainDETECT*).

4.3.1. Laboratorijsko praćenje

Uzorci krvi prikupljeni su neposredno prije početka i nakon dva tjedna konzervativnog liječenja/minimalno invazivnog liječenja te su pohranjeni u epruvete za biokemiju plus 4 mL na +4 do centrifugiranja u Laboratoriju za translacijsku medicinu Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek. Uzorci su zatim centrifugirani pri 1000 rcf/10 min, a serum je zatim alikvotiran u odvojene sterilne epruvete i pohranjen u hladnjaku na -80 °C do laboratorijske analize. Analizirani su citokini (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) iz seruma putem Luminex-a te metalopeptidaze (MMP-3, MMP-9) iz seruma putem enzimsko-imunokemijske metode (ELISE) (Slika 4.).



Slika 4. Priprema uzorka

4.3.1.1. Luminex

Za analizu proupalnih citokina (interleukin 1 β (IL-1 β) (kalibracijski raspon 0,31–1270 pg/mL), interleukin 8 (IL-8) (kalibracijski raspon 0,18–730 pg/mL) i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α) (kalibracijski raspon 0,29–3640 pg/mL) te citokina s dvostrukom ulogom - koji mogu djelovati proupalno i protuupalno - interferon gama (IFN- γ) (kalibracijski raspon 1,23–5030 pg/mL) i interleukin 6 (kalibracijski raspon 0,79–3250 pg/mL), korišteni su prilagođeni ProcartaPlex multipleks imunotestovi (kataloški broj: PPXS.05-MXDJZVJ, broj serije: 438145-000, 473202-000, 482217-000) tvrtke eBioscience (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Beč, Austrija). Princip je uspostavljen na kuglicama za hvatanje i kvantifikaciju proteina prema upotrebi Luminex® xMAP®-a (profiliranje više analita) (Bio-Techne GmbH Borsigstrasse 7A, 65205 Wiesbaden, Njemačka). Magnetske kuglice, iznutra obojene i obložene antitijelima za hvatanje specifičnim za analite od interesa, omogućuju istovremenu detekciju više analita unutar jednog uzorka. Setovi kuglica u svakoj jažici inkubiraju se s uzorcima i standardima, tijekom čega se ciljni analiti vežu na odgovarajuća antitijela za hvatanje. Nakon uklanjanja nevezanog materijala pranjem, dodaju se fluorescentno obilježena detekcijska antitijela, specifična za analite, time tvoreći detektabilne komplekse antitijelo-analit. Cijeli protokol proveden je prema uputama proizvođača (Affymetrix Inc., Beč, Austrija). Ploča je očitana u Luminex® xMAP® instrumentu (Bio-Techne GmbH, Wiesbaden, Njemačka). Razine testiranih analita određene su pomoću ProcartaPlex Analyst v 1.0. eBioscience, Affymetrix, Beč, Austrija i izražene u pikogramima po mililitru.

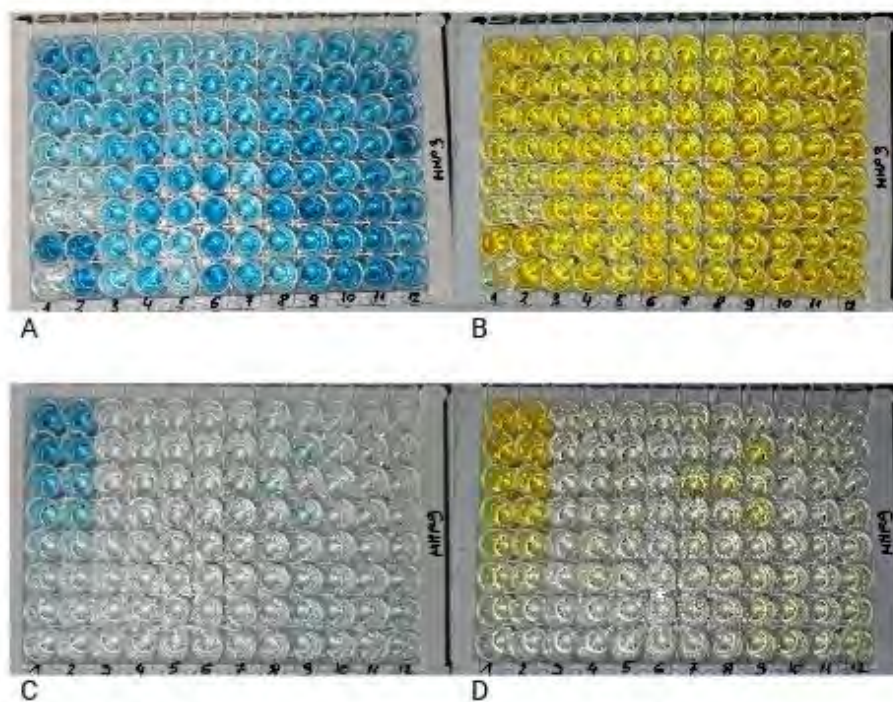
4.3.1.2. ELISA

Razina proteina određena je korištenjem sendvič enzimske-imunokemijske metode (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA), komercijalno dostupnim setovima: Human Matrix Metalloproteinase 3 (MMP-3) ELISA Kit i Human Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) ELISA Kit (ELK Biotechnology, SAD). Mikrotitarske ploče prethodno obložene antitijelom specifičnim za ljudski MMP-3 (kataloški broj: ELK10204, broj serije:541217234, 712136174) i MMP-9 (kataloški broj: ELK10238, broj serije:541217276, 712136236) inkubirane su sa standardima, uzorcima seruma i biotinom konjugiranim anti-MMP-3 i anti-MMP-9 antitijelom, a zatim enzim hrenove peroksidaze (HRP) konjugiranim streptavidinom (streptavidin-HRP). Nakon dodavanja tetrametilbenzidin (TMB) supstrata reakcija je zaustavljena otopinom

sumporne kiseline, a apsorbanacija je izmjerena na 450 nm (± 10 nm). Apсорbanacija se mjerila korištenjem čitača mikropločica (1681130 iMark, Bio-Rad Laboratories, Inc.) i izražena je u ng/mL. Prema protokolu proizvođača predloženo je razrjeđenje uzorka 1:5-1:20, prema čemu je prethodno određena standardna krivulja razrjeđenja uzorka. Za MMP-3 korišteno je razrjeđenje 1:5, a za MMP-9 1:10.

4.3.1.2.1. Postupak

U za to predviđene jažice dodano je 100 μ L standarda, uzoraka seruma i slijepa probe (sedam standarda i jedna slijepa proba) te je ploča inkubirana 80 minuta na 37°C. Tekućina je zatim uklonjena, a jažice su tri puta isprane s 200 μ L pufera za pranje. Zatim je u svaku jažicu dodano 100 μ L biotiniziranog antitijela i inkubirano 50 minuta na 37°C, nakon čega su uslijedila tri ciklusa ispiranja. Nakon ispiranja dodano je 100 μ L streptavidin-HRP-a, inkubirano 50 minuta na 37°C i jažice isprane pet puta. Nakon toga, dodano je 90 μ L TMB supstrata i inkubirano 20 minuta na 37°C u mraku dok se nije razvila plava boja. Reakcija je zaustavljena dodavanjem 50 μ L reagensa za zaustavljanje reakcije (otopinom sumporne kiseline) u svaku jažicu istim redoslijedom kao i supstrat. Navedeno je rezultiralo žutom bojom (Slika 5.) te je izmjerena apsorbanacija na 450 nm.



Slika 5. Inkubacija reakcije i zaustavljanje reakcije: A- MMP-3 inkubacija reakcije, B- MMP-3 zaustavljanje reakcije, C- MMP-9 inkubacija reakcije, D- MMP-9 zaustavljanje reakcije;

(Izvor: fotografirala autorica rada)

4.3.2. Praćenje boli i psihofizičkog stanja

Razina boli i psihofizičkog stanja ispitanika pratila se prvi dan prije terapije i 10 dan nakon terapije, odnosno na kontrolnom pregledu. Korišteni su standardizirani validirani upitnici (SF-MPQ, HAQ, PSQI, ODI, painDETECT) za koje se prethodno tražilo dopuštenje putem MapiResearchTrust (<https://eprovide.mapi-trust.org/>) te upitnik SF-36 za koji je dobiveno odobrenje od Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, koja je navedeni upitnik licencirala.

4.3.2.1. Upitnik o boli sa Sveučilišta McGill – kratka verzija

Upitnik o boli sa Sveučilišta McGill – kratka verzija (engl. *McGill Pain Questionnaire Short Form*, SF-MPQ) sastoji se od 15 čestica (11 osjetilnih i 4 afektivna) koji su ocijenjeni na ljestvici intenziteta kao 0 = ništa, 1 = blago, 2 = umjereno ili 3 = ozbiljno. Navedene ocjene daju zbroj vrijednosti intenziteta boli iz osjetilnih i afektivnih čestica te time daju ukupne deskriptore. Također, navedeni upitnik uključuje indeks trenutnog intenziteta boli standardnog McGill upitnika (MPQ) i vizualnu analognu ljestvicu boli (VAS) (78).

4.3.2.2. Upitnik za procjenu zdravstvenog stanja

Upitnik za procjenu zdravstvenog stanja HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) sastoji se od 8 čestica: oblačenje, ustajanje, jelo, hodanje, higijena, doseg, stisak i aktivnost. Za svaku česticu postoje 2 do 3 pitanja te unutar svake čestice boduje se najlošiji rezultat unutar pitanja od 0 (bez ikakvih poteškoća) do 3 (nije moguće). Osim navedenog, ako se koristi pomoćnik ili uređaj ili ako je potrebna pomoć druge osobe tada minimalni rezultat za taj odjeljak služi za procjenu invaliditeta u svakodnevnim životnim aktivnostima (79).

4.3.2.3. Strukturirani upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života

Strukturirani upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života SF-36 (engl. *Short form health survey*, SF-36) - koristi osam zdravstvenih ljestvica za mjerenje dviju sveobuhvatnih zdravstvenih komponenti: sažetka fizičke komponente (PCS) i sažetak mentalne komponente (MCS). Procijenjena područja su ograničenja u fizičkom funkcioniranju zbog zdravstvenih problema, ograničenja u uobičajenoj ulozi zbog fizičkih i emocionalnih čimbenika, prisutnost ili odsutnost tjelesne boli, opće zdravlje, vitalnost (energija/umor), ograničenja u društvenom

funkcioniranju zbog emocionalnih i fizičkih problema i mentalno zdravlje. Sustav bodovanja za SF-36 kreće se od 0 (što označava najgore moguće zdravstveno stanje) do 100 (što označava najbolje moguće zdravstveno stanje). SF-36 nudi prednosti u odnosu na druge ljestvice boli, uključujući dobru do izvrsnu pouzdanost za sažetak fizičkih komponenti (PCS), izvrsnu internu dosljednost u svim domenama, zadovoljavajuće korelacije fizičkog funkcioniranja i boli s drugim alatima za procjenu invaliditeta i međukulturalnu primjenjivost (80).

4.3.2.4. Strukturirani upitnik za procjenu kvalitete spavanja

Strukturirani upitnik za procjenu kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Indeks*, PSQI) sadrži ljestvicu koja procjenjuje kvalitetu sna i poremećaje spavanja u posljednjih mjesec dana. Svaka stavka testa se boduje između 0 i 3. Ljestvica se sastoji od 7 podskala koje procjenjuju subjektivnu kvalitetu sna, latenciju spavanja, trajanje spavanja, uobičajenu aktivnost spavanja, poremećaje spavanja, korištenje lijekova za spavanje i gubitak dnevne funkcionalnosti (81).

4.3.2.5. Oswestry indeks onesposobljenosti

Oswestry indeks onesposobljenosti (engl. *Oswestry Disability Indeks*, ODI) sastoji se od 10 čestica: intenziteta boli, osobne njege, podizanja, hodanja, sjedenja, stajanja, spavanja, društvenog života, seksualne aktivnosti i putovanja. Svaka čestica se boduje od 0 do 5 bodova, za ukupni rezultat od 50, a konačni rezultati iskazuju se kao postotak. Razine invaliditeta u ODI-u klasificirane su na sljedeći način: rezultat od 0-20%, minimalni invaliditet, 21-40%, umjereni invaliditet, 41-60% teški invaliditet, 61-80% paralizirajuća bol u leđima, 81-100% vezanost za krevet ili preuveličavanje simptoma (80).

4.3.2.6. Upitnik za procjenu neuropatske boli

Upitnik za procjenu neuropatske boli (engl. *PainDETECT*) sastoji se od četiri komponente: intenzitet boli (tri pitanja), obrazac tijeka boli (četiri grafikona), područja boli i prisutnost zračenja boli (crtež tjelesne karte) i stavke senzornog deskriptora boli (sedam pitanja). Prva komponenta procjenjuje intenzitet boli te se njezin konačni rezultat izračunava temeljem obrasca tijeka boli, isijavajuće bol i gradacije boli. Druga komponenta ima opcije odgovora: uporna bol s blagim fluktuacijama = 0, uporna bol s napadima boli = -1, napadi boli bez boli

između njih = + 1 i napadi boli s boli između njih = + 1. Rezultat za ovu domenu varira između 0 i + 1. Treća komponenta uključuje isijavanje boli u druge dijelove tijela s opcijom odgovora da ili ne, što odgovara rezultatima + 2 odnosno 0. Četvrta komponenta sastoji se od sedam pitanja, svako sa šest mogućih odgovora koji se boduju od 0 (nikad) do 5 (vrlo jako). Ocjene dane u svakoj domeni zbrajaju se kako bi se dobio konačni rezultat u rasponu od -1 do 38 (82).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su hi-kvadrat testom, a prema potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Razlike kategoričkih varijabli između mjerenja testirane su McNemar-Bowkerovim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli procijenjena je Shapiro–Wilkovim testom. Kontinuirani podaci prikazani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom i granicama interkvartilnog raspona, ovisno o raspodjeli podataka. Razlike kontinuiranih varijabli između terapijskih skupina testirale su se Mann Whitney U testom, uz iskazanu Hodges-Lehmannovu procjenu razlike medijana i pripadni 95% raspon pouzdanosti. Razlike u kontinuiranim varijablama između dva mjerenja testirana su Wilcoxonovim testom (iskazana razlika i 95% raspon pouzdanosti).

Za analizu promjena ishoda kroz vrijeme i između terapijskih skupina korišten je linearni mješoviti model (engl. *linear mixed model*). U model su uključeni fiksni učinci vremena (prije i nakon terapije), terapijske skupine te njihova interakcija, uz uključivanje ispitanika kao slučajnog učinka (engl. *random intercept*) kako bi se uzela u obzir povezanost ponovljenih mjerenja unutar ispitanika. Karakteristike modela procijenjeni su metodom ograničene maksimalne vjerojatnosti (engl. *restricted maximum likelihood*, REML). Rezultati su prikazani kao regresijski koeficijenti (β) s 95% intervalima pouzdanosti i pripadajućim P vrijednostima (83).

Ocjena povezanosti kontinuiranih varijabli dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Provedena je linearna regresija s promjenama kliničkih ishoda kao zavisnim varijablama, pri čemu su promjene koncentracija biomarkera (Δ vrijednosti) analizirane uz prilagodbu za dob, spol i terapijsku skupinu (84,85). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički paket MedCalc® Statistical Software version 23.4.8 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2026) i SPSS ver. 25. Izvješće o provedenom istraživanju načinjeno

je u skladu sa smjernicama (EQUATOR Network) za izvještavanje rezultata istraživanja u biomedicini i zdravstvu (86).

4.5. Etička načela

Studija je provedena u skladu s Helsinškom deklaracijom. Sve postupke u koje su uključeni sudionici studije odobrio je Etički odbor Kliničkog bolničkog centra u Osijeku (br. R1-6730/2024.) i Etički odbor Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (br. 2158/97-97-10-24-50; broj klase 602-01/24-12/02). Pisani informirani pristanak registriran je putem platforme Clinical Trial (clinicaltrials.gov; Naslov: Immune Response During the Conservative and Minimal Invasive Treatment of Pain Caused by Lumbar Disc Herniation, Clinical Trials Number (NCT06545812), početno izdanje 23. srpnja 2024., posljednje izdanje 28. travnja 2026.) za objavljivanje njihovih podataka u ovom radu.

5. Rezultati

5.1. Osnovna obilježja ispitanika prema terapijskoj skupini

Istraživanje je provedeno na 128 ispitanika, od kojih je po 64 (50 %) u skupini liječenoj konzervativnom terapijom ili epiduralnom injekcijom steroida (ESI). Žena je više u odnosu na muškarce, njih 94 (73 %). U braku je 97 (76 %) ispitanika, a prema razini obrazovanja 95 (75 %) ispitanika je srednje stručne spreme.

Značajna razlika utvrđena je u statusu zaposlenja, pri čemu je u skupini ESI bio veći udio nezaposlenih i ispitanika na dugotrajnom bolovanju, dok je u skupini konzervativne terapije bio veći udio umirovljenih ispitanika (Fisherov egzaktni test, $P = 0,006$) (Tablica 5.1).

Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika u odnosu na terapijske skupine

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Spol				
Muškarci	12 (19)	22 (34)	34 (27)	0,05
Žene	52 (81)	42 (66)	94 (73)	
Bračni status				
Oženjen/Udana	48 (75)	49 (77)	97 (76)	0,35
Razveden/-a	4 (6)	8 (13)	12 (9)	
Slobodan/-a	9 (14)	4 (6)	13 (10)	
Udovac/-ca	3 (5)	3 (5)	6 (5)	
Razina obrazovanja				
Niža stručna sprema (NSS)	3 (5)	9 (14)	12 (9)	0,05
Srednja stručna sprema (SSS)	47 (73)	48 (76)	95 (75)	
Viša stručna sprema (VŠS)	3 (5)	3 (5)	6 (5)	
Visoka stručna sprema (VSS)	11 (17)	3 (5)	14 (11)	
Zaposlenje				
Zaposlen/-a	26 (41)	27 (42)	53 (41)	0,006[†]
Zaposlen/-a, ali trenutno na bolovanju	15 (23)	10 (16)	25 (20)	
Zaposlen/-a, ali na dugotrajnom bolovanju	1 (2)	7 (11)	8 (6)	
Ne zaposlen/-a	2 (3)	10 (16)	12 (9)	
Umirovljen/-a	20 (31)	10 (16)	30 (23)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test. **Podebljana** vrijednost statistički je značajna.

Pušača je 58 (45 %), a duljinu trajanja boli do tri mjeseca navodi 116 (91 %) ispitanika (Tablica 5.2).

Tablica 5.2. Osnovna obilježja ispitanika u odnosu na terapijske skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Pušači	24 (38)	34 (53)	58 (45)	0,08
Duljina trajanja boli				
do mjesec dana	3 (5)	1 (2)	4 (3)	0,58
do 2 mjeseca	3 (5)	5 (8)	8 (6)	
do 3 mjeseca	58 (91)	58 (91)	116 (91)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test.

Medijan dobi ispitanika je 55 godina (interkvartilnog raspona od 46 do 61 godina), pri čemu je dob u rasponu od 29 do 70 godina, bez značajne razlike u odnosu na terapijske skupine (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Razlike u dobi između terapijskih skupina

	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
Dob (godine)	55 (47 - 62)	53 (45 - 60)	-2	-6 do 2	0,26

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana)

Najčešće korištene skupine lijekova bile su derivati propionske kiseline kod 76 (59 %) ispitanika te lijekovi za suzbijanje boli, uključujući narkotičke i nenarkotičke analgetike. Nisu uočene statistički značajne razlike u raspodjeli primjene lijekova s obzirom na terapijske skupine (Tablica 5.4).

Tablica 5.4. Primjena lijekova prema terapijskim skupinama

Terapija	Broj (%) ispitanika			P*
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Stomatološki lijekovi, lijekovi za liječenje bolesti usne šupljine	1 (2)	2 (3)	3 (2)	>0,99 [†]
Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti, lijekovi s djelovanjem na peristaltiku	21 (33)	19 (30)	40 (31)	0,70
Spasmolitici i antikolinergici	0	2 (3)	2 (2)	0,50 [†]
Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju šećerne bolesti	1 (2)	1 (2)	2 (2)	>0,99 [†]
Inhibitori agregacije trombocita	6 (9)	1 (2)	7 (5)	0,12 [†]
Lijekovi s djelovanjem na srce	9 (14)	7 (11)	16 (13)	0,59
Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak	5 (8)	2 (3)	7 (5)	0,44 [†]
Diuretici	5 (8)	1 (2)	6 (5)	0,21 [†]
Blokatori betaadrenergičkih receptora	15 (23)	10 (16)	25 (20)	0,27
Inhibitori kalcija	2 (3)	3 (5)	5 (4)	>0,99 [†]
Lijekovi koji djeluju na renin - angiotenzinski sustav	12 (19)	17 (27)	29 (23)	0,29
Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi	6 (9)	3 (5)	9 (7)	0,49 [†]
Kortikosteroidi za sustavnu primjenu	2 (3)	1 (2)	3 (2)	>0,99 [†]
Lijekovi za liječenje bolesti štitnjače	10 (16)	9 (14)	19 (15)	0,80
Lijekovi sa supresivnim djelovanjem na imuni sustav	1 (2)	1 (2)	2 (2)	>0,99 [†]
Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav (Voltaren retard, Diclo duo i sl.)	6 (9)	9 (14)	15 (12)	0,41
Derivati propionske kiseline	36 (56)	40 (63)	76 (59)	0,47
Lijekovi za suzbijanje boli (narkotički)	22 (34)	33 (52)	55 (43)	0,05
Lijekovi za suzbijanje boli (ostali analgetici i antipiretici)	14 (22)	18 (28)	32 (25)	0,54
Antiepileptici	2 (3)	0	2 (2)	0,50
Anksiolitici	14 (22)	11 (17)	25 (20)	0,50
Psihoanaleptici	5 (8)	8 (13)	13 (10)	0,38
Antihistaminici za sustavnu primjenu	5 (8)	2 (3)	7 (5)	0,44 [†]

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test.

Najčešći oblik tjelesne aktivnosti bilo je hodanje, dok su ostali oblici aktivnosti bili znatno rjeđi. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u raspodjeli vrsta tjelesne aktivnosti između terapijskih skupina (Tablica 5.5).

Tablica 5.5. Vrsta svakodnevne tjelesne aktivnosti

Tjelesna aktivnost	Broj (%) ispitanika			P*
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Hodanje	48 (75)	47 (73)	95 (74)	0,84
Vježbe za LS	24 (38)	22 (34)	46 (36)	0,71
Vožnja bicikla	12 (19)	6 (9)	18 (14)	0,13
Rekreacijski nogomet	0	1 (2)	1 (1)	>0,99 [†]
Kućanski poslovi, rad u vrtu	6 (9)	9 (14)	15 (12)	0,41
Plivanje	1 (2)	3 (5)	4 (3)	0,62 [†]
Pilates	2 (3)	1 (2)	3 (2)	>0,99 [†]

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test. **Podobljana** vrijednost statistički je značajna.

5.2. Biokemijski status prema terapijskoj skupini na početku istraživanja

5.2.1. Vrijednosti citokina i MMP prije terapije

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u početnim vrijednostima većine analiziranih citokina i metalopeptidaza između terapijskih skupina. Statistički značajna razlika zabilježena je za TNF-alfa, pri čemu su vrijednosti bile značajno više u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,02$) (Tablica 5.6).

Tablica 5.6. Početne vrijednosti citokina i metalopeptidaza prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
INF gamma	1,32 (1,3 - 1,34)	1,32 (1,3 - 1,36)	0	-0,019 do 0,02	0,64
IL-1 beta	0,4 (0,39 - 0,43)	0,4 (0,37 - 0,42)	0	-0,013 do 0,007	0,43
IL-6	1,15 (1,12 - 1,26)	1,16 (1,14 - 1,29)	0,01	-0,01 do 0,03	0,27
IL-8	0,1 (0,09 - 0,22)	0,1 (0,09 - 0,19)	0	-0,011 do 0,009	0,94
TNF alpha	0,18 (0,12 - 0,33)	0,20 (0,18 - 0,33)	0,03	0 do 0,05	0,02
MMP-9	6,31 (3,77 - 10,7)	6,02 (3,9 - 10,1)	0	-1,38 do 1,2	> 0,99
MMP-3	19,07 (10,86 - 29,2)	17,63 (9,77 - 29,34)	-0,75	-4,91 do 3,74	0,68

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljana** vrijednost statistički je značajna.

5.2.2. Promjene citokina i MMP unutar skupina

U skupini konzervativne terapije nisu utvrđene statistički značajne promjene u vrijednostima citokina i metalopeptidaza tijekom praćenja. U skupini ESI zabilježeno je značajno povećanje vrijednosti MMP-9 i MMP-3 nakon terapije (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), dok za ostale vrijednosti nisu utvrđene značajne promjene (Tablica 5.7).

Tablica 5.7. Razlike u početnim vrijednostima citokina i MMP prema terapijskoj skupini

	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Dva tjedna nakon terapije			
Konzervativna terapija					
INF gamma	1,32 (1,3 - 1,34)	1,32 (1,29 - 1,34)	-0,001	-0,01 do 0,005	0,78
IL-1 beta	0,40 (0,39 - 0,43)	0,41 (0,39 - 0,43)	0,006	-0,0005 do 0,01	0,25
IL-6	1,15 (1,12 - 1,26)	1,14 (1,12 - 1,28)	0,0004	-0,01 do 0,01	0,74
IL-8	0,10 (0,09 - 0,22)	0,10 (0,09 - 0,14)	-0,008	-0,02 do 0,001	0,07
TNF alpha	0,18 (0,12 - 0,33)	0,18 (0,15 - 0,35)	0,0002	-0,01 do 0,02	0,69
MMP-9	6,31 (3,77 - 10,7)	5,37 (2,8 - 9,69)	-0,52	-1,22 do 0,17	0,12
MMP-3	19,07 (10,86 - 29,2)	19,59 (10,24 - 33,17)	-0,56	-1,79 do 0,58	0,34
ESI					
INF gamma	1,32 (1,3 - 1,36)	1,32 (1,28 - 1,37)	-0,0001	-0,01 do 0,01	0,92
IL-1 beta	0,40 (0,37 - 0,42)	0,40 (0,38 - 0,43)	0,004	-0,007 do 0,01	0,59
IL-6	1,16 (1,14 - 1,29)	1,15 (1,13 - 1,23)	-0,005	-0,02 do 0,007	0,52
IL-8	0,1 (0,09 - 0,19)	0,09 (0,09 - 0,13)	-0,002	-0,008 do 0,005	0,56
TNF alpha	0,20 (0,18 - 0,33)	0,20 (0,15 - 0,25)	-0,01	-0,03 do 0,0001	0,08
MMP-9	6,02 (3,9 - 10,1)	10,7 (5,39 - 15,91)	3,42	1,88 do 5,14	<0,001
MMP-3	17,63 (9,77 - 29,34)	35,82 (23,89 - 54)	15,2	12,1 do 18,3	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljana** vrijednost statistički je značajna.

5.2.3. Razlike u promjeni citokina i MMP između terapijskih skupina

U promjenama vrijednosti (Δ) nisu utvrđene značajne razlike većine citokina između terapijskih skupina. Značajne razlike zabilježene su za MMP-9 i MMP-3, pri čemu je u skupini ESI zabilježeno značajno povećanje njihovih vrijednosti, dok su u skupini konzervativne terapije vrijednosti bile značajno niže (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 5.8).

Tablica 5.8. Razlike u promjenama vrijednosti citokina i metalopeptidaza između terapijskih skupina

	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
ΔINF gamma	0 (-0,02 - 0,02)	0 (-0,04 - 0,02)	0,0003	-0,01 do 0,02	0,85
ΔIL-1 beta	0 (-0,01 - 0,03)	0 (-0,02 - 0,03)	-0,0001	-0,01 do 0,012	0,70
ΔIL-6	0 (-0,03 - 0,02)	0 (-0,04 - 0,01)	-0,005	-0,03 do 0,01	0,48
ΔIL-8	0 (-0,03 - 0,01)	0 (-0,02 - 0,01)	0,005	-0,005 do 0,02	0,33
ΔTNF alpha	0 (-0,03 - 0,03)	-0,01 (-0,05 - 0,03)	-0,01	-0,04 do 0,0004	0,12
ΔMMP-9	-0,48 (-1,93 - 1,05)	2,07 (0,28 - 7,05)	3,26	1,96 do 5,21	<0,001
ΔMMP-3	-0,57 (-3,62 - 1,82)	13,94 (7,06 - 22,52)	14,71	11,6 do 18,06	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; Promjena (Δ) definirana je kao razlika između vrijednosti nakon terapije i vrijednosti prije terapije; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.2.4. Povezanost citokina i metalopeptidaza unutar terapijskih skupina

Spermanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost citokina i metalopeptidaza unutar terapijskih skupina. U obje terapijske skupine uočene su brojne međusobne povezanosti između citokina, osobito između IL-6, IL-8 i TNF-alfa, koje su bile izraženije u drugom mjerenju.

U skupini ESI zabilježene su jake pozitivne korelacije između IL-6, IL-8 i TNF-alfa već u prvom mjerenju, koje su jake i nakon terapije. Također, u skupini ESI uočena je izražena negativna povezanost između MMP-9 i pojedinih citokina, osobito u drugom mjerenju.

U skupini konzervativne terapije povezanosti su bile slabije izražene, uz umjerene pozitivne korelacije između pojedinih protuupalnih markera te negativnu povezanost između MMP-3 i TNF-alfa (Tablica 5.9).

Tablica 5.9. Povezanost citokina i metalopeptidaza unutar terapijskih skupina prema vremenskim točkama mjerenja

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)					
	INF gamma	IL-1beta	IL-6	IL-8	TNF alpha	MMP-9
Konzervativno liječenje						
	1. mjerenje					
INF- γ	-					
IL-1 β	0,113 (0,37)	-				
IL-6	0,202 (0,11)	0,261 (0,04)	-			
IL-8	0,490 (<0,001)	0,245 (0,05)	0,447 (<0,001)	-		
TNF- α	0,253 (0,04)	0,509 (<0,001)	0,557 (<0,001)	0,543 (<0,001)	-	
MMP-9	0,124 (0,33)	0,102 (0,42)	0,425 (<0,001)	0,253 (0,04)	0,242 (0,05)	-
MMP-3	0,011 (0,93)	-0,236 (0,07)	-0,144 (0,27)	-0,088 (0,50)	-0,343 (0,01)	-0,411 (<0,001)
	2. mjerenje					
INF- γ	-					
IL-1 β	-0,279 (0,03)	-				
IL-6	0,316 (0,01)	0,279 (0,03)	-			
IL-8	0,398 (<0,001)	0,071 (0,58)	0,579 (<0,001)	-		
TNF- α	0,308 (0,01)	0,300 (0,02)	0,602 (<0,001)	0,618 (<0,001)	-	
MMP-9	0,180 (0,16)	0,141 (0,27)	0,536 (<0,001)	0,299 (0,02)	0,285 (0,02)	-
MMP-3	-0,143 (0,26)	-0,060 (0,64)	-0,195 (0,13)	-0,069 (0,59)	-0,141 (0,27)	-0,554 (<0,001)
ESI						
	1. mjerenje					
INF- γ	-					
IL-1 β	-0,219 (0,08)	-				
IL-6	0,348 (<0,001)	0,223 (0,08)	-			
IL-8	0,535 (<0,001)	0,135 (0,29)	0,789 (<0,001)	-		
TNF- α	0,381 (<0,001)	0,340 (0,01)	0,661 (<0,001)	0,757 (<0,001)	-	
MMP-9	-0,271 (0,03)	-0,179 (0,16)	-0,344 (0,01)	-0,416 (<0,001)	-0,436 (<0,001)	-
MMP-3	0,461 (<0,001)	0,058 (0,65)	0,516 (<0,001)	0,525 (<0,001)	0,318 (0,01)	-0,305 (0,02)
	2. mjerenje					
INF- γ	-					
IL-1 β	-0,292 (0,02)	-				
IL-6	0,395 (<0,001)	0,189 (0,13)	-			
IL-8	0,513 (<0,001)	0,081 (0,52)	0,671 (<0,001)	-		
TNF- α	0,466 (<0,001)	0,243 (0,05)	0,69 (<0,001)	0,68 (<0,001)	-	
MMP-9	-0,258 (0,04)	-0,208 (0,10)	-0,29 (0,02)	-0,39 (<0,001)	-0,365 (<0,001)	-
MMP-3	0,405 (<0,001)	0,212 (0,10)	0,431 (<0,001)	0,323 (0,01)	0,334 (0,01)	-0,174 (0,17)

Podebljane vrijednosti statistički su značajne.

5.2.5. Povezanost dobi i spola sa serumskim koncentracijama citokina i metalopeptidaza

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u početnim vrijednostima analiziranih citokina i metalopeptidaza između muškaraca i žena. Značajno više vrijednosti MMP-3 zabilježene su u muškaraca u odnosu na žene (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 5.10).

Tablica 5.10. Razlike u početnim vrijednostima citokina i metalopeptidaza prema spolu

Prije terapije	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Muškarci	Žene			
INF gamma	1,32 (1,3 - 1,36)	1,32 (1,3 - 1,36)	0	-0,02 do 0,02	0,81
IL-1 beta	0,4 (0,38 - 0,42)	0,4 (0,39 - 0,43)	0	-0,013 do 0,013	0,86
IL-6	1,16 (1,13 - 1,3)	1,15 (1,12 - 1,26)	-0,01	-0,03 do 0,015	0,40
IL-8	0,1 (0,09 - 0,21)	0,1 (0,09 - 0,21)	-0,003	-0,02 do 0,008	0,64
TNF alpha	0,19 (0,15 - 0,35)	0,19 (0,15 - 0,33)	0	-0,04 do 0,026	0,78
MMP-9	5,81 (3,78 - 11,68)	6,31 (3,84 - 9,43)	-0,03	-1,69 do 1,43	0,97
MMP-3	29,83 (18,56 - 52,63)	15,26 (9,56 - 26,01)	-13,2	-19,8 do -8,1	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Nisu utvrđene značajne razlike u vrijednostima citokina i metalopeptidaza između muškaraca i žena nakon terapije. Značajno više vrijednosti MMP-3 poslije terapije zabilježene su značajnije češće u muškaraca u odnosu na žene (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 5.11).

Tablica 5.11. Razlike u vrijednostima citokina i metalopeptidaza nakon terapije prema spolu

Poslije terapije	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Muškarci	Žene			
INF gamma	1,32 (1,28 - 1,36)	1,32 (1,29 - 1,36)	0	-0,02 do 0,02	0,97
IL-1 beta	0,4 (0,39 - 0,44)	0,41 (0,39 - 0,43)	0	-0,013 do 0,013	0,99
IL-6	1,16 (1,13 - 1,3)	1,15 (1,12 - 1,27)	-0,01	-0,025 do 0,01	0,58
IL-8	0,1 (0,09 - 0,11)	0,1 (0,09 - 0,15)	0,002	-0,006 do 0,011	0,65
TNF alpha	0,2 (0,15 - 0,24)	0,18 (0,15 - 0,34)	0	-0,026 do 0,026	0,80
MMP-9	10,13 (5,29 - 14,72)	6,66 (3,07 - 13,07)	-2,02	-4,67 do 0,10	0,06
MMP-3	46,42 (25,89 - 59,1)	23,89 (11,81 - 35,3)	-18,1	-26,1 do -10,6	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u promjenama vrijednosti citokina i metalopeptidaza prema spolu (Tablica 5.12).

Tablica 5.12. Razlike u promjenama vrijednosti citokina i metalopeptidaza prema spolu

	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Muškarci	Žene			
ΔINF gamma	0,01 (0 - 0,02)	0 (-0,03 - 0,02)	-0,01	-0,028 do 0,0003	0,13
ΔIL-1 beta	0 (-0,02 - 0,01)	0 (-0,01 - 0,03)	0,001	-0,013 do 0,019	0,64
ΔIL-6	0 (-0,04 - 0,02)	0 (-0,03 - 0,02)	0,0002	-0,02 do 0,021	0,93
ΔIL-8	0 (-0,02 - 0)	0 (-0,02 - 0,01)	0,004	-0,007 do 0,02	0,44
ΔTNF alpha	-0,01 (-0,08 - 0,03)	0 (-0,04 - 0,03)	-0,01	-0,03 do 0,0004	0,13
ΔMMP-9	1,88 (-0,4 - 6,92)	0,12 (-1,39 - 2,7)	-1,3	-3,14 do 0,26	0,10
ΔMMP-3	6,89 (-0,61 - 18,54)	3,49 (-1,18 - 14,77)	-1,8	-6,7 do 2,7	0,42

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana)

U skupini konzervativnog liječenja utvrđene su umjerene pozitivne povezanosti dobi s vrijednostima IL-6 (Rho = 0,373) i IL-8 (Rho = 0,293) prije terapije, koje su se djelomično održale i nakon terapije.

U skupini ESI zabilježena je umjerena negativna povezanost između dobi i vrijednosti MMP-9 (Rho = -0,261) nakon terapije, dok za ostale vrijednosti nisu utvrđene značajne povezanosti (Tablica 5.13).

Tablica 5.13. Povezanost dobi i vrijednosti citokina i metalopeptidaza prema terapijskim skupinama i vremenskim točkama

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) dobi			
	Konzervativno liječenje		ESI	
	Prije terapije	Poslije terapije	Prije terapije	Poslije terapije
INF- γ	0,184 (0,15)	0,137 (0,28)	-0,082 (0,52)	-0,089 (0,48)
IL-1 β	0,059 (0,64)	-0,062(0,63)	0,058 (0,65)	0,120 (0,35)
IL-6	0,373 (<0,001)	0,257 (0,04)	-0,006 (0,96)	0,032 (0,80)
IL-8	0,293 (0,02)	0,274 (0,03)	-0,123 (0,33)	-0,043 (0,74)
TNF- α	0,074 (0,56)	0,203 (0,11)	-0,153 (0,23)	-0,136 (0,28)
MMP-9	-0,050 (0,69)	-0,012 (0,92)	-0,020 (0,87)	-0,261 (0,04)
MMP-3	0,184 (0,15)	0,137 (0,28)	-0,082 (0,52)	-0,089 (0,48)

Podebljane vrijednosti statistički su značajne.

5.2.6. Učinak terapije na promjene serumskih koncentracija citokina i metalopeptidaza

Nije utvrđena značajna povezanost između mjerenja i terapijskih skupina ni za jedan citokin, niti je zabilježen značajan učinak mjerenja ili terapije. Protuupalna terapija bila je značajno povezana s koncentracijom INF- γ ($P = 0,02$), odnosno ipitanici koji su primali protuupalnu terapiju imali su više vrijednosti INF- γ u odnosu na one koji nisu primali takvu terapiju. Ostale kovarijate nisu pokazale značajnu povezanost (Tablica 5.14).

Tablica 5.14. Učinak vremena, terapijske skupine i odabranih kovarijata na serumske koncentracije citokina (linearni mješoviti model)

	INF- γ	IL-1 β	IL-6	IL-8	TNF- α
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	0,007 (-0,04 do 0,06) $P = 0,79$	-0,007 (-0,05 do 0,03) $P = 0,76$	-0,02 (-0,07 do 0,04) $P = 0,54$	-0,006 (-0,18 do 0,17) $P = 0,95$	0,04 (-0,02 do 0,10) $P = 0,23$
Terapija (ESI vs. klasična)	0,000 (-0,06 do 0,05) $P > 0,99$	-0,009 (-0,05 do 0,03) $P = 0,16$	-0,008 (-0,06 do 0,05) $P = 0,79$	0,001 (-0,17 do 0,17) $P = 0,99$	-0,005 (-0,07 do 0,06) $P = 0,88$
Mjerenje x terapija	-0,009 (-0,09 do 0,07) $P = 0,82$	-0,04 (-0,10 do 0,02) $P = 0,19$	0,006 (-0,07 do 0,08) $P = 0,88$	0,18 (-0,06 do 0,42) $P = 0,14$	-0,04 (-0,13 do 0,05) $P = 0,35$
Dob	0,001 (-0,001 do 0,003) $P = 0,35$	-0,0005 (-0,002 do 0,001) $P = 0,55$	0,0003 (-0,002 do 0,002) $P = 0,73$	0,003 (-0,004 do 0,009) $P = 0,40$	0,002 (-0,001 do 0,004) $P = 0,20$
Spol (Ž vs. M)	-0,02 (-0,06 do 0,03) $P = 0,43$	0,00 (-0,002 do 0,001) $P > 0,99$	0,04 (-0,007 do 0,08) $P = 0,10$	-0,01 (-0,16 do 0,13) $P = 0,84$	-0,01 (-0,07 do 0,04) $P = 0,64$
Protuupalna terapija (da vs. ne)	0,07 (0,01 do 0,12) $P = 0,02$	-0,002 (-0,04 do 0,04) $P = 0,94$	0,02 (-0,04 do 0,08) $P = 0,51$	0,13 (-0,05 do 0,31) $P = 0,15$	0,04 (-0,02 do 0,11) $P = 0,20$
Analgetska terapija (da vs. ne)	-0,03 (-0,07 do 0,01) $P = 0,18$	0,02 (-0,01 do 0,05) $P = 0,23$	-0,02 (-0,06 do 0,02) $P = 0,35$	-0,04 (-0,17 do 0,08) $P = 0,49$	-0,01 (-0,06 do 0,03) $P = 0,61$

Podaci su prikazani kao regresijski koeficijenti (β) s 95%-tnim intervalima pouzdanosti (CI - engl. *Confidence interval*) i pripadajućim P vrijednostima. Referentne kategorije: prije terapije, klasična terapija, muški spol te odsutnost protuupalne i analgetske terapije. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Za MMP-9 i MMP-3 utvrđena je značajna interakcija između vremena (poslije vs. prije terapije) i terapijske skupine, što pokazuje da se promjene ovih biomarkera nakon terapije razlikuju između skupina. U ESI skupini zabilježen je izražen porast MMP-9 i MMP-3 nakon terapije, dok je u konzervativnoj skupini promjena bila znatno manja. Od kliničkih čimbenika, spol je bio značajno povezan s koncentracijom MMP-3, pri čemu su žene imale više vrijednosti u

odnosu na muškarce. Ostali čimbenici, uključujući dob te primjenu protuupalne i analgetske terapije, nisu pokazali značajnu povezanost s koncentracijama MMP-9 i MMP-3 (Tablica 5.15).

Tablica 5.15. Učinak vremena, terapijske skupine i odabranih kovarijata na serumske koncentracije MMP-9 i MMP-3 (linearni mješoviti model)

	MMP-9	MMP-3
	β (95% CI)	β (95% CI)
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	4,39 (2,04 do 6,8); $P < 0,001$	12,70 (7,14 do 18,5); $P < 0,001$
Terapija (ESI vs. klasična)	0,80 (-1,59 do 3,20); $P = 0,51$	1,14 (-4,6 do 6,8); $P = 0,70$
Mjerenje x terapija	-4,33 (-7,67 do -0,99); $P = 0,01$	-9,12 (-17,1 do -1,14); $P = 0,03$
Dob	-0,07 (-0,16 do 0,01); $P = 0,09$	-0,09 (-0,29 do 0,11); $P = 0,36$
Spol (Ž vs. M)	1,05 (-0,89 do 2,99); $P = 0,29$	8,82 (4,14 do 13,1); $P < 0,001$
Protuupalna terapija (da vs. ne)	1,46 (-0,99 do 3,91); $P = 0,24$	3,89 (-1,97 do 9,77); $P = 0,19$
Analgetska terapija (da vs. ne)	-0,27 (-1,98 do 1,43); $P = 0,75$	1,85 (-2,2 do 5,92); $P = 0,37$

Podaci su prikazani kao regresijski koeficijenti (β) s 95%-tnim intervalima pouzdanosti (CI - engl. *Confidence interval*) i pripadajućim P vrijednostima. Referentne kategorije: prije terapije, klasična terapija, muški spol te odsutnost protuupalne i analgetske terapije. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3. Učinak terapije na klinički status, funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života bolesnika

5.3.1. Klinički status prema terapijskim skupinama prije uvođenja terapije

5.3.1.1. Procjena kvalitete i intenziteta boli (SF-MPQ upitnik)

Za procjenu kvalitete i intenziteta boli korišten je SF-MPQ upitnik (engl. *McGill Pain Questionnaire*), koji obuhvaća senzorne i afektivne dimenzije boli. Unutarnja pouzdanost upitnika, izražena koeficijentom Cronbach alpha, iznosi 0,904. Intenzitet boli ocijenjen je na skali od 0 (nikakva bol) do 3 (jaki bolovi).

U početnoj procjeni većine pojedinačnih karakteristika boli nisu utvrđene značajne razlike između terapijskih skupina. Značajno viši intenzitet oštre boli zabilježen je u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,04$), dok je za zastrašujuću bol također uočen viši intenzitet u skupini ESI (Mann Whitney U test, $P = 0,04$). Nisu utvrđene značajne razlike u ukupnim, senzornim i afektivnim komponentama boli između terapijskih skupina (Tablica 5.16).

Tablica 5.16. Početna procjena intenziteta i karakteristika boli prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja Oblik boli	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
pulsirajući	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	0 do 1	0,37
sijevajući	1 (0 - 2)	2 (0 - 3)	0	0 do 1	0,05
probadajući	2 (1 - 2,75)	2 (1 - 3)	0	0 do 1	0,19
oštri	2 (0 - 3)	2,5 (1 - 3)	0	0 do 1	0,04
grčeviti	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	0 do 1	0,22
izjedajući	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	0	0 do 0	0,13
žareći - paleći	2 (0,25 - 2,75)	2 (0 - 3)	0	0 do 0	0,74
neugodni	2 (1,25 - 3)	2 (2 - 3)	0	0 do 0	0,22
pritiskajući	2 (0 - 2)	2 (1 - 3)	0	0 do 1	0,07
na dodir	2 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0	-1 do 0	0,32
parajući	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	0 do 0	0,38
umarajući - iscrpljujući	2 (2 - 3)	2,5 (1 - 3)	0	0 do 0	0,36
mučni	0 (0 - 2)	1 (0 - 3)	0	0 do 0	0,22
zastrašujući	0 (0 - 1,75)	1 (0 - 2)	0	0 do 1	0,04
nepodnošljivi - gadni	1 (0 - 2)	2 (0 - 3)	0	0 do 1	0,08
Senzorna bol	16 (9 - 19,8)	17 (11,25 - 24)	2	-1 do 5	0,09
Afektivna bol	5 (2 - 7)	7 (2 - 10,8)	1	0 do 3	0,09
Ukupna bol	19 (10 - 27)	22,5 (14,3 - 32,8)	4	0 do 8	0,07

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Značajno viša jačina boli u proteklom tjednu zabilježena je u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), dok za sadašnju jačinu boli nisu utvrđene značajne razlike između skupina (Tablica 5.17).

Tablica 5.17. Početna procjena jačine boli prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja Jačina boli	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
Jačina boli u proteklom tjednu (0-nikakvi bolovi do 10 - najgori mogući bolovi)	60 (52,5 - 80)	70 (60 - 80)	10	0 do 10	0,02
Sadašnja jačina boli (0-nikakvi bolovi do 5 - nesnosni bolovi)	3 (2 - 3)	2,5 (2 - 3)	0	0 do 0	0,39

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3.1.2. Procjena kvalitete života na početku istraživanja po terapijskim skupinama (SF-36 upitnik)

Za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem korišten je upitnik o kvaliteti života (SF - 36), koji kroz 36 čestica procjenjuje dva osnovna područja zdravlja, tjelesno i mentalno. Unutarnja pouzdanost upitnika, izražena koeficijentom Cronbach alpha, iznosila je 0,920.

U početnoj procjeni kvalitete života značajno niže vrijednosti tjelesne boli zabilježene su u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P < 0,001$). kao i u u procjeni promjene zdravlja u odnosu na prethodnu godinu, pri čemu su vrijednosti bile više u skupini konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,03$). Za ostale domene kvalitete života nisu utvrđene značajne razlike između skupina (Tablica 5.18).

Tablica 5.18. Ocjena kvalitete života (SF-36) na početku istraživanja između terapijskih skupina

Početak istraživanja	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
Tjelesno zdravlje					
Tjelesna aktivnost	40 (26,25 - 55)	35 (25 - 50)	-5	-10 do 5	0,25
Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	0 (0 - 18,75)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,11
Tjelesna bol	30 (20 - 40)	20 (20 - 30)	-10	-10 do 0	<0,001
Opća percepcija zdravlja	40 (25 - 52)	40 (30 - 56,5)	3	-5 do 10	0,44
Mentalno zdravlje					
Vitalnost / Energija	40 (16,25 - 50)	37,5 (25 - 45)	0	-10 do 5	0,75
Socijalne funkcije	50 (37,5 - 62,5)	37,5 (25 - 50)	-12,5	-12,5 do 0	0,07
Ograničenje zbog emocionalnih problema	33,33 (0 - 100)	0 (0 - 100)	0	0 do 0	0,56
Mentalno zdravlje	56 (44 - 72)	52 (44 - 63)	-4	-12 do 0	0,14
Promjena u odnosu na prošlu godinu	25 (25 - 50)	25 (0 - 50)	0	-25 do 0	0,03

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3.1.3. Procjena kvalitete spavanja na početku istraživanja po terapijskim skupinama (PSQI upitnik)

Da bi se procijenila kvaliteta spavanja i poremećaji spavanja tijekom prethodnog mjeseca, korištena je PSQI skala, koja ukupnim rezultatom razlikuje dobre od loših spavača na temelju više komponenti spavanja. Ukupni rezultat kreće se u rasponu od 0 do 21, pri čemu viši rezultat ukazuje na lošiju kvalitetu spavanja, a vrijednosti veće od 5 obično se interpretiraju kao loša kvaliteta spavanja. Unutarnja pouzdanost upitnika, izražena koeficijentom Cronbach alpha, iznosila je 0,790.

U početnoj procjeni kvalitete spavanja nisu utvrđene značajne razlike između terapijskih skupina u ukupnom rezultatu niti u pojedinim komponentama PSQI upitnika (Tablica 5.19).

Tablica 5.19. Kvaliteta spavanja (PSQI) na početku istraživanja prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
PSQI upitnik					
Subjektivna kvaliteta sna	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,48
Latencija do usnivanja	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,46
Trajanje spavanja	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0	0 do 0	0,78
Učinkovitost spavanja	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0	0 do 0	0,53
Ometenost u spavanju	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,93
Upotreba lijekova	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	0	0 do 0	0,87
Dnevna pospanost	1 (0,25 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,25
Ukupna skala spavanja	9 (7 - 11,75)	9 (7 - 11)	0	-1 do 1	0,86

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana)

Raspodjela ispitanika prema navikama dijeljenja kreveta ili sobe bila je slična između terapijskih skupina, bez značajnih razlika (Tablica 5.20).

Tablica 5.20. Navike dijeljenja kreveta/sobe prema terapijskim skupinama

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Imaju li partnera s kojim dijele krevet ili osobu s kojom dijelite sobu				
Nemam partnera s kojim dijelim krevet ili osobu s kojom dijelim sobu	19 (30)	14 (22)	33 (26)	0,75
Partner/osoba s kojom dijelim sobu u drugoj sobi	7 (11)	7 (11)	14 (11)	
Partner u istoj sobi, ali ne u istom krevetu	1 (2)	2 (3)	3 (2)	
Partner u istom krevetu	37 (58)	41 (64)	78 (61)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test.

Učestalost pojedinih poremećaja spavanja procijenjena je na skali od 0 (ne tijekom proteklog mjeseca) do 3 (tri ili više puta tjedno), pri čemu viši rezultat upućuje na učestalije probleme tijekom spavanja. U početnoj procjeni većine poremećaja spavanja prema izvještaju partnera ili osobe s kojom ispitanik dijeli sobu nisu utvrđene značajne razlike između terapijskih skupina. Značajna razlika zabilježena je za pojavu dugih razdoblja nemira tijekom spavanja, pri čemu su vrijednosti bile više u skupini konzervativne terapije u odnosu na skupinu ESI (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 5.21).

Tablica 5.21. Poremećaji spavanja prema izvještaju partnera/osobe na početku istraživanja (PSQI)

Početak istraživanja PSQI upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	<i>P</i> *
	Konzervativna terapija	ESI			
Ako imate partnera s kojim dijelite krevet ili osobu s kojom dijele sobu, pitajte ga/ju koliko ste često proteklog mjeseca					
glasno hrkali	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)	0	0 do 0	0,31
imali duge stanke između udisaja dok ste spavali	0 (0 - 0)	0 (0 - 0,75)	0	0 do 0	0,53
trzali nogama ili se naglo pomicali dok ste spavali	0 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	0 do 1	0,16
imali epizode dezorijentiranosti ili zbunjenosti kad biste se budili noću	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0	0 do 0	0,92
imali druge vrste nemira dok ste spavali; molimo Vas da ih opišete	1 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0	0 do 1	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podabljane** vrijednosti statistički su značajne.

Ukupno je 107 (84 %) ispitanika imalo lošu kvalitetu spavanja, podjednako u obje terapijske skupine (Tablica 5.22).

Tablica 5.22. Kategorije kvalitete spavanja na početku istraživanja prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja	Broj (%) ispitanika			P*
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Kvaliteta spavanja				
Dobra kvaliteta spavanja	10 (16)	11 (17)	21 (16)	0,81
Loša kvaliteta spavanja	54 (84)	53 (83)	107 (84)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test.

5.3.1.4. Procjena onesposobljenosti (Oswestry upitnik) na početku istraživanja u odnosu na terapijske skupine

Oswestry Disability Index (ODI) koristi se za procjenu stupnja onesposobljenosti uzrokovane bolovima u donjem dijelu leđa. Rezultat se izražava u postocima (0 - 100 %), pri čemu viši rezultat označava veći stupanj funkcionalnog ograničenja. Unutarnja pouzdanost upitnika, izražena koeficijentom Cronbach alpha, iznosila je 0,812. U početnoj procjeni značajna razlika zabilježena je u domeni društvenog života, pri čemu su vrijednosti bile više u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,006$) (Tablica 5.23).

Tablica 5.23. Procjena onesposobljenosti (Oswestry indeks) na početku istraživanja prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja Oswestry upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
Intenzitet boli	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	0	0 do 0	0,41
Osobna njega	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	0 do 0	0,75
Podizanje tereta	3 (2 - 3)	3 (2 - 4)	0	0 do 1	0,15
Hodanje	1 (1 - 2)	1 (1 - 3)	0	0 do 1	0,10
Sjedenje	2 (2 - 4)	2 (2 - 4)	0	0 do 0	0,23
Stajanje	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	0	0 do 0	0,83
Spavanje	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,42
Seksualni život	1 (1 - 3)	1 (1 - 4)	0	0 do 1	0,05
Društveni život	2 (1 - 3)	3 (2 - 3)	0	0 do 1	0,006
Putovanja	1 (1 - 2)	1 (1 - 2,75)	0	0 do 0	0,41
Oswestry upitnik - ukupno	37 (28 - 46)	40 (34 - 52)	4	0 do 10	0,08

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Najveći udio ispitanika u obje terapijske skupine pripadao je kategoriji umjerene onesposobljenosti (21 % - 40 %). Nisu utvrđene značajne razlike u raspodjeli stupnja onesposobljenosti između terapijskih skupina (Tablica 5.24).

Tablica 5.24. Kategorije onesposobljenosti (Oswestry indeks) na početku istraživanja prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja	Broj (%) ispitanika			P*
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Onesposobljenost				
0 % do 20 %	6 (9)	2 (3)	8 (6)	0,32
21 % do 40 %	34 (53)	34 (53)	68 (53)	
41 % do 60 %	21 (33)	21 (33)	42 (33)	
61 % do 80 %	3 (5)	7 (11)	10 (8)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test.

5.3.1.5. Intenzitet boli u odnosu na terapijske skupine (PD-Q upitnik)

PainDETECT Questionnaire (PD-Q) je upitnik namijenjen probiru neuropatske komponente boli. Ukupni rezultat kreće se od -1 do 38, pri čemu viši skor ukazuje na veću vjerojatnost neuropatske boli; vrijednosti ≥ 19 sugeriraju vjerojatnu neuropatsku bol, dok vrijednosti ≤ 12 upućuju na njezinu malu vjerojatnost.

U početnoj procjeni intenziteta boli i ukupnog PD-Q rezultata nisu utvrđene značajne razlike između terapijskih skupina (Tablica 5.25).

Tablica 5.25. Intenzitet boli i neuropatska komponenta (PD-Q) na početku istraživanja prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
PD-Q upitnik boli					
Sadašnja bol	7 (5,25 - 8)	6,5 (5 - 7)	0	-1 do 0	0,16
Najjača bol	8 (7 - 9)	8 (7 - 9)	0	0 do 1	0,49
Prosječna bol	6,5 (5 - 8)	7 (6 - 8)	0	0 do 1	0,05
Ukupno ocjena boli	16,5 (12,3 - 22)	17 (13 - 20)	0	-2 do 2	0,91

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana)

Ukupno je 47 (37 %) ispitanika bilo pozitivno na neuropatsku bol, a 52 (41 %) ih je s nejasnim nalazom. Nisu utvrđene značajne razlike pri raspodjeli prema neuropatskoj boli između skupina (Tablica 5.26).

Tablica 5.26. Kategorije neuropatske boli (PD-Q) na početku istraživanja prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Konzervativna terapija	ESI	Ukupno	
Neuropatska bol				
negativno	15 (23)	14 (22)	29 (23)	0,97
nejasno	26 (41)	26 (41)	52 (41)	
pozitivno	23 (36)	24 (38)	47 (37)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; * χ^2 test.

5.3.1.6. Procjena funkcionalne sposobnosti i onesposobljenosti s obzirom na terapijske skupine (HAQ upitnik)

Health Assessment Questionnaire (HAQ) je instrument za procjenu funkcionalne sposobnosti i stupnja onesposobljenosti u svakodnevnim aktivnostima, s rasponom vrijednosti od 0 do 3, pri čemu viši rezultat označava veći stupanj funkcionalnog oštećenja. Unutarnja pouzdanost upitnika, izražena koeficijentom Cronbach alpha, iznosila je 0,791.

U početnoj procjeni funkcionalne sposobnosti većina domena nije pokazala značajne razlike između terapijskih skupina. Značajno niže vrijednosti u skupini ESI zabilježene su u domeni prehrane (Mann Whitney U test, $P = 0,006$) i stiska (Mann Whitney U test, $P = 0,005$), dok je značajno viša razina boli u posljednjih 7 dana zabilježena u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) (Tablica 5.27).

Tablica 5.27. Funkcionalna sposobnost i onesposobljenost (HAQ) na početku istraživanja prema terapijskim skupinama

Početak istraživanja	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
HAQ upitnik					
Odijevanje	2 (2 - 2)	2 (1,5 - 2)	0	0 do 0	0,65
Ustajanje	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,52
Prehrana	1 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,006
Hodanje	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,88
Higijena	1 (0 - 1)	1 (0 - 2)	0	0 do 0	0,35
Dohvat	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	0	0 do 0	0,39
Stisak	0,5 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0	-1 do 0	0,005
Aktivnosti	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0	0 do 0	0,92
Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana (0 - bez boli; 100 - izrazita bol)	60,5 (60 - 80)	70 (60 - 80)	10	0 do 10	0,04

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3.2. Promjene kliničkih ishoda unutar skupina

5.3.2.1. Promjena kvalitete i intenziteta boli (SF-MPQ upitnik)

U skupini konzervativne terapije zabilježeno je značajno smanjenje više pojedinačnih karakteristika boli: sijekajuću (Wilcoxon test, $P = 0,04$), probadajuću, oštru (Wilcoxon test, $P = 0,03$), žareću - paleću, neugodnu (Wilcoxon test, $P = 0,003$), parajuću (Wilcoxon test, $P = 0,01$), umarajuću - iscrpljujuću (Wilcoxon test, $P < 0,001$) i nepodnošljivu bol (Wilcoxon test, $P = 0,002$). Također, zabilježeno je značajno smanjenje senzorne, afektivne i ukupne komponente boli (Wilcoxon test, $P < 0,001$) (Tablica 5.28).

Tablica 5.28. Promjena kvalitete i intenziteta boli (SF-MPQ) unutar skupine konzervativne terapije

Konzervativna skupina Oblik boli	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
pulsirajući	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	-0,5 do 0	0,76
sijevajući	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,04
probadajući	2 (1 - 2,5)	2 (1 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,03
oštri	2 (0 - 3)	1 (0 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,03
grčeviti	1 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0	-0,5 do 0	0,07
izjedajući	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0	0 do 0	0,41
žareći - paleći	2 (0,25 - 2,75)	1 (0 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,003
neugodni	2 (1,25 - 3)	2 (1 - 2)	-0,5	-1 do 0	0,003
pritiskajući	2 (0 - 2)	1 (0 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,12
na dodir	2 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0	-0,5 do 0	0,07
parajući	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	-0,5	-0,5 do 0	0,01
umarajući - iscrpljujući	2 (2 - 3)	2 (0 - 2)	-0,5	-1 do 0	<0,001
mučni	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0	-0,5 do 0	0,09
zastrašujući	0 (0 - 1,75)	0 (0 - 1)	0	-0,5 do 0	0,05
nepodnošljivi - gadni	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	-0,5	-0,5 do 0	0,002
Senzorna bol	16 (9 - 19,75)	11 (6,25 - 16)	-3	-4,5 do -1,5	<0,001
Afektivna bol	5 (2 - 7)	3 (0,25 - 5,75)	-1	-2 do -0,5	<0,001
Ukupna bol	19 (10 - 27)	13,5 (7,25 - 21)	-4	-6,5 do -2	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

U skupini ESI zabilježeno je statistički značajno smanjenje svih karakteristika boli Također, zabilježeno je statistički značajno smanjenje senzorne, afektivne i ukupne komponente boli (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.29).

Tablica 5.29. Promjena kvalitete i intenziteta boli (SF-MPQ) unutar skupine ESI

ESI Oblik boli	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
pulsirajući	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,02
sijevajući	2 (0 - 3)	1 (0 - 1)	-1	-1 do -0,5	<0,001
probadajući	2 (1 - 3)	1 (0 - 2)	-1	-1 do -0,5	<0,001
oštri	2 (1 - 3)	1 (0 - 2)	-1	-1,5 do -0,5	0,001
grčeviti	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001
izjedajući	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0	-0,5 do 0	0,02
žareći - paleći	2 (0 - 3)	0 (0 - 2)	-0,5	-1 do 0	<0,001
neugodni	2 (2 - 3)	1,5 (1 - 2)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001
pritiskajući	2 (1 - 3)	1 (0 - 2)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001
na dodir	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,02
parajući	1 (0 - 2)	0 (0 - 2)	-0,5	-1 do 0	0,04
umarajući - iscrpljujući	2,5 (1 - 3)	1,5 (0 - 2)	-0,5	-1 do -0,5	0,002
mučni	1 (0 - 3)	0 (0 - 1,75)	-0,5	-0,5 do 0	0,009
zastrašujući	1 (0 - 2)	0 (0 - 1)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001
nepodnošljivi - gadni	2 (0 - 3)	0 (0 - 1)	-0,5	-1 do 0	<0,001
Senzorna bol	17 (11,25 - 24)	9 (4 - 14,75)	-6,5	-8,5 do -4,5	<0,001
Afektivna bol	7 (2 - 10,75)	2 (1 - 5,75)	-2	-3,5 do -1	<0,001
Ukupna bol	22,5 (14,25 - 32,75)	12 (5 - 19,75)	-9	-11,5 do -6	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

U obje terapijske skupine zabilježeno je značajno smanjenje jačine boli u proteklom tjednu i sadašnje jačine boli nakon terapije (Wilcoxonov test, $P < 0,001$). Smanjenje je bilo izraženije u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Tablica 5.30).

Tablica 5.30. Promjena jačine boli unutar terapijskih skupina

Jačina boli	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Konzervativno liječenje					
Jačina boli u proteklom tjednu (0-nikakvi bolovi do 10 - najgori mogući bolovi)	60 (52,5 - 80)	50 (40 - 60)	-15	-16 do -10	<0,001
Sadašnja jačina boli (0-nikakvi bolovi do 5 - nesnosni bolovi)	3 (2 - 3)	2 (2 - 2)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001
ESI					
Jačina boli u proteklom tjednu (0-nikakvi bolovi do 10 - najgori mogući bolovi)	70 (60 - 80)	40 (20 - 50)	-35	-40 do -30	<0,001
Sadašnja jačina boli (0-nikakvi bolovi do 5 - nesnosni bolovi)	2,5 (2 - 3)	2 (1 - 2)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3.2.2. Promjena kvalitete života po terapijskim skupinama (SF-36 upitnik)

U skupini konzervativne terapije zabilježeno je značajno poboljšanje u domenama vitalnosti/energije (Wilcoxonov test, $P = 0,02$) i socijalnih funkcija (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), dok u ostalim domenama kvalitete života nisu utvrđene značajne promjene (Tablica 5.31).

U skupini ESI zabilježeno značajno poboljšanje u većini dimenzija kvalitete života, uključujući tjelesnu aktivnost, tjelesnu bol, vitalnost/energiju, socijalne funkcije, mentalno zdravlje te promjenu zdravlja u odnosu na prošlu godinu. Također, zabilježeno je značajno smanjenje ograničenja zbog tjelesnog i emocionalnog zdravlja, dok za opću percepciju zdravlja nije utvrđena statistički značajna promjena (Tablica 5.32).

Tablica 5.31. Promjena kvalitete života (SF-36) unutar skupine konzervativne terapije

Konzervativna terapija	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Tjelesno zdravlje					
Tjelesna aktivnost	40 (26,3 - 55)	45 (30 - 58,8)	2,5	-2,5 do 5	0,19
Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	0 (0 - 18,8)	0 (0 - 18,75)	0	0 do 0	0,54
Tjelesna bol	30 (20 - 40)	35 (20 - 40)	0	0 do 5	0,34
Opća percepcija zdravlja	40 (25 - 52)	40 (30 - 54,3)	2,5	0 do 5	0,06
Mentalno zdravlje					
Vitalnost / Energija	40 (16,25 - 50)	40 (25 - 50)	2,5	0 do 5	0,02
Socijalne funkcije	50 (37,5 - 62,5)	62,5 (50 - 75)	12,5	12,5 do 18,8	<0,001
Ograničenje zbog emocionalnih problema	33,3 (0 - 100)	33,3 (0 - 100)	0	0 do 0	0,82
Mentalno zdravlje	56 (44 - 72)	54 (41 - 68)	0	-2 do 2	0,51
Promjena u odnosu na prošlu godinu	25 (25 - 50)	50 (25 - 50)	0	0 do 0	0,17

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.32. Promjena kvalitete života (SF-36) unutar ESI skupine

ESI	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Tjelesno zdravlje					
Tjelesna aktivnost	35 (25 - 50)	45 (40 - 65)	12,5	7,5 do 15,0	<0,001
Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	0 (0 - 0)	0 (0 - 25)	0	0 do 12,5	0,003
Tjelesna bol	20 (20 - 30)	40 (20 - 50)	15	10 do 20	<0,001
Opća percepcija zdravlja	40 (30 - 56,5)	43,5 (30,5 - 59,3)	1,5	0 do 3,5	0,10
Mentalno zdravlje					
Vitalnost / Energija	37,5 (25 - 45)	45 (31,25 - 55)	7,5	5 do 10	<0,001
Socijalne funkcije	37,5 (25 - 50)	62,5 (50 - 75)	18,8	18,8 do 25	<0,001
Ograničenje zbog emocionalnih problema	0 (0 - 100)	33,3 (0 - 100)	0	0 do 16,7	0,03
Mentalno zdravlje	52 (44 - 63)	56 (48 - 64)	2	0 do 4	0,007
Promjena u odnosu na prošlu godinu	25 (0 - 50)	25 (6,25 - 75)	0	0 do 12,5	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3.2.3. Promjena kvalitete spavanja po terapijskim skupinama (PSQI upitnik)

U obje terapijske skupine zabilježeno je značajno poboljšanje subjektivne kvalitete sna (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), dok je u skupini ESI dodatno utvrđeno značajno smanjenje uporabe lijekova za spavanje (Wilcoxonov test, $P = 0,03$). U ostalim komponentama PSQI upitnika i ukupnom rezultatu nisu utvrđene značajne promjene (Tablice 5.33 i 5.34).

Tablica 5.33. Promjena kvalitete spavanja (PSQI) unutar skupine konzervativne terapije

Konzervativna terapija PSQI upitnik	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Subjektivna kvaliteta sna	1 (1 - 1)	2 (1 - 2)	0,5	0,5 do 0,5	<0,001
Latencija do usnivanja	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,39
Trajanje spavanja	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0	0 do 0	0,42
Učinkovitost spavanja	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)	0	0 do 0	0,95
Ometenost u spavanju	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,16
Upotreba lijekova	1 (0 - 3)	0,5 (0 - 2)	0	0 do 0	0,08
Dnevna pospanost	1 (0,25 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,64
Ukupna skala spavanja	9 (7 - 11,75)	9 (7 - 12)	0,5	0 do 1	0,23

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.34. Promjena kvalitete spavanja (PSQI) unutar skupine ESI

ESI PSQI upitnik	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Subjektivna kvaliteta sna	1 (1 - 1)	2 (1 - 2)	0,5	0,5 do 1	<0,001
Latencija do usnivanja	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,05
Trajanje spavanja	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0	-0,5 do 0	0,21
Učinkovitost spavanja	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	-0,5 do 0	0,22
Ometenost u spavanju	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,13
Upotreba lijekova	1 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0	-0,5 do 0	0,03
Dnevna pospanost	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,12
Ukupna skala spavanja	9 (7 - 11)	8,5 (6 - 11)	0	-1 do 0,5	0,44

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Wilcoxonov test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

U obje terapijske skupine većina ispitanika imala je lošu kvalitetu spavanja prije i nakon terapije. Nisu utvrđene značajne promjene u raspodjeli kategorija kvalitete spavanja unutar skupina (Tablica 5.35).

Tablica 5.35. Promjena kategorija kvalitete spavanja unutar terapijskih skupina

	Broj (%) ispitanika		<i>P</i> *
	Prije terapije	Poslije terapije	
Konzervativna terapija			
Dobra kvaliteta spavanja	10 (16)	8 (13)	0,69
Loša kvaliteta spavanja	54 (84)	56 (88)	
ESI			
Dobra kvaliteta spavanja	11 (17)	8 (13)	0,51
Loša kvaliteta spavanja	53 (83)	56 (88)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; *McNemar-Bowkerov test

5.3.2.4. Promjena onesposobljenosti (Oswestry upitnik) u odnosu na terapijske skupine

U obje terapijske skupine zabilježeno je značajno smanjenje ukupnog Oswestry skora (Wilcoxon test, $P < 0,001$).

U skupini konzervativne terapije značajna poboljšanja uočena su u domenama intenzitet boli (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) sjedenja (Wilcoxonov test, $P = 0,004$) i seksualnog života (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), dok u ostalim domenama nisu utvrđene značajne promjene.

U skupini ESI zabilježeno je značajno poboljšanje u većini analiziranih domena, uključujući intenzitet boli, osobnu njegu, podizanje tereta, hodanje, sjedenje, stajanje, spavanje, seksualni i društveni život te putovanja (Tablice 5.36 i Tablica 5.37).

Tablica 5.36. Promjena onesposobljenosti (Oswestry indeks) unutar skupine konzervativne terapije

Konzervativna terapija	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Intenzitet boli	2,5 (2 - 3)	2 (2 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	<0,001
Osobna njega	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0	0 do 0	0,84
Podizanje tereta	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0	0 do 0	0,21
Hodanje	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,25
Sjedenje	2 (2 - 4)	2 (2 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,004
Stajanje	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0	-0,5 do 0	0,07
Spavanje	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	>0,99
Seksualni život	1 (1 - 3)	0 (0 - 2)	-0,5	-0,5 do -0,5	<0,001
Društveni život	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0	0 do 0	0,51
Putovanja	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0	0 do 0	0,61
Oswestry upitnik - ukupno	37 (28 - 45,5)	16 (13 - 21)	-20	-22,5 do -18	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.37. Promjena onesposobljenosti (Oswestry indeks) unutar ESI skupine

ESI	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Oswestry upitnik					
Intenzitet boli	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001
Osobna njega	1 (0 - 2)	0 (0 - 1,8)	0	-0,5 do 0	0,001
Podizanje tereta	3 (2 - 4)	2 (1 - 3)	0	-0,5 do 0	0,005
Hodanje	1 (1 - 3)	1 (1 - 1)	-0,5	-0,5 do 0	<0,001
Sjedenje	2 (2 - 4)	2 (1 - 2)	-1	-1,5 do -0,5	<0,001
Stajanje	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	-0,5	-0,5 do 0	<0,001
Spavanje	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	0	-0,5 do 0	<0,001
Seksualni život	1 (1 - 4)	0 (0 - 3)	-1	-1 do -0,5	<0,001
Društveni život	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	-0,5	-1 do -0,5	<0,001
Putovanja	1 (1 - 2,75)	1 (1 - 2)	-0,5	-0,5 do 0	0,001
Oswestry upitnik - ukupno	40 (34 - 51,5)	15 (10,3 - 19)	-26	-28,5 do -23	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana)

U obje terapijske skupine zabilježena je značajna promjena raspodjele kategorija onesposobljenosti nakon terapije (Test marginalne homogenosti, $P < 0,001$), uz povećanje udjela ispitanika s blagim stupnjem onesposobljenosti (0 do 20%) i smanjenje udjela ispitanika s višim stupnjevima onesposobljenosti (Tablica 5.38).

Tablica 5.38. Promjena kategorija onesposobljenosti unutar terapijskih skupina

Onesposobljenost	Broj (%) ispitanika		P^*
	Prije terapije	Poslije terapije	
Konzervativna terapija			
0 % do 20 %	6 (9,4)	47 (73,4)	<0,001
21 % do 40 %	34 (53,1)	17 (26,6)	
41 % do 60 %	21 (32,8)	0	
61 % do 80 %	3 (4,7)	0	
ESI			
0 % do 20 %	2 (3,1)	53 (82,8)	<0,001
21 % do 40 %	34 (53,1)	11 (17,2)	
41 % do 60 %	21 (32,8)	0	
61 % do 80 %	7 (10,9)	0	

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Test marginalne homogenosti. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3.2.5. Intenzitet boli u odnosu na terapijske skupine (PD-Q upitnik)

U obje terapijske skupine zabilježeno je značajno smanjenje sadašnje, prosječne i ukupne ocjene boli. U skupini konzervativne terapije zabilježeno je i značajno smanjenje najjače boli (Wilcoxonov test, $P < 0,01$), dok su u skupini ESI sva analizirana mjerenja boli pokazala značajno smanjenje (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.39).

Tablica 5.39. Promjena intenziteta boli i ukupnog PD-Q rezultata unutar terapijskih skupina

PD-Q upitnik boli	Medijan (interkvartilni raspon)		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Konzervativna terapija					
Sadašnja bol	7 (5,25 - 8)	6 (4 - 7)	-1	-1,5 do -0,5	<0,001
Najjača bol	8 (7 - 9)	8 (7 - 8,75)	-0,5	-0,5 do 0	<0,001
Prosječna bol	6,5 (5 - 8)	6 (5 - 7)	-0,5	-0,5 do 0	0,01
Ukupno ocjena boli	16,5 (12 - 22)	15 (11 - 18)	-2,5	-3,5 do -1	<0,001
ESI					
Sadašnja bol	6,5 (5 - 7)	4 (2 - 6)	-2	-2,5 do -1,5	<0,001
Najjača bol	8 (7 - 9)	7 (5 - 8)	-2	-2,5 do -1	<0,001
Prosječna bol	7 (6 - 8)	5 (3 - 6,75)	-2	-2,5 do -1,5	<0,001
Ukupno ocjena boli	17 (13 - 20)	11 (8 - 16)	-4,5	-6 do -3,5	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

U obje terapijske skupine zabilježena je značajna promjena raspodjele kategorija neuropatske boli nakon terapije. U skupini ESI uočen je izražen porast udjela ispitanika s negativnim nalazom uz istodobno smanjenje udjela ispitanika s pozitivnim nalazom, dok su u skupini konzervativne terapije promjene bile manje izražene, ali također značajne (Tablica 5.40).

Tablica 5.40. Promjena kategorija neuropatske boli (PD-Q) unutar terapijskih skupina

Neuropatska bol	Broj (%) ispitanika		P*
	Prije terapije	Poslije terapije	
Konzervativna terapija			
negativno	15 (23,4)	24 (37,5)	0,001
nejasno	26 (40,6)	26 (40,6)	
pozitivno	23 (35,9)	14 (21,9)	
ESI			
negativno	14 (21,9)	40 (62,5)	<0,001
nejasno	26 (40,6)	15 (23,4)	
pozitivno	24 (37,5)	9 (14,1)	

ESI - epiduralna injekcija steroida; *McNemar-Bowkerov test. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.3.2.6. Promjena funkcionalne sposobnosti i onesposobljenosti s obzirom na terapijske skupine (HAQ upitnik)

U obje terapijske skupine zabilježeno je značajno smanjenje boli u posljednjih 7 dana (Wilcoxon test, $P < 0,001$), izraženije u skupini ESI. U skupini konzervativne terapije zabilježena su značajna poboljšanja u u svim domenama osim u domeni odijevanja, dok u skupini ESI značajna poboljšanja obuhvaćaju većinu analiziranih domena, bez odijevanja i domene dohvata (Tablica 5.41).

Tablica 5.41. Promjena funkcionalne sposobnosti i onesposobljenosti (HAQ) unutar terapijskih skupina

HAQ upitnik	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Prije terapije	Poslije terapije			
Konzervativna terapija					
Odijevanje	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	0	0 do 0	0,55
Ustajanje	1 (1 - 1)	2 (1,25 - 2)	1	0,5 do 1	<0,001
Prehrana	0 (0 - 1)	1 (1 - 2)	1	1 do 1	<0,001
Hodanje	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0,5	0,5 do 1	<0,001
Higijena	1 (0 - 1)	1,5 (1 - 2)	1	0,5 do 1	<0,001
Dohvat	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	0	0 do 0,5	0,02
Stisak	0,5 (0 - 2)	1 (1 - 2)	0,5	0 do 1	<0,001
Aktivnosti	2 (1 - 2)	2 (2 - 2)	0,5	0 do 0,5	<0,001
Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana (0 - bez boli; 100 - izrazita bol)	60,5 (60 - 80)	50 (40 - 60)	-15	-20 do -10	<0,001
ESI					
Odijevanje	2 (1,25 - 2)	2 (1 - 2)	0	-0,5 do 0	0,54
Ustajanje	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0,5	0,5 do 0,5	<0,001
Prehrana	0 (0 - 0)	1 (1 - 1)	1	1 do 1	<0,001
Hodanje	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,5	0 do 0,5	0,001
Higijena	1 (0 - 2)	1 (1 - 2)	0,5	0,5 do 1	<0,001
Dohvat	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	0	0 do 0	0,88
Stisak	0 (0 - 1)	1 (1 - 1)	1	1 do 1	<0,001
Aktivnosti	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0,5	0 do 0,5	0,01
Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana (0 - bez boli; 100 - izrazita bol)	70 (60 - 80)	40 (20 - 60)	-35	-40 do -28	<0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test ([†]Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne

5.3.3. Učinak terapije na bol, onesposobljenost i kvalitetu života

Primjenom linearnog mješovitog modela utvrđen je značajan učinak vremena na sve komponente boli, uz smanjenje senzorne, afektivne i ukupne boli nakon terapije ($P < 0,001$). Nije utvrđen značajan učinak terapijske skupine niti interakcije vremena i terapije (Tablica 5.42).

Tablica 5.42. Učinak vremena, terapijske skupine na MPQ upitnik

MPQ upitnik	Senzorna bol	Afektivna bol	Ukupna bol
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	-6,39 (-8,96 do -3,92) $P < 0,001$	-2,43 (-3,70 do -1,17) $P < 0,001$	-8,84 (-12,5 do -5,16) $P < 0,001$
Terapija (ESI vs. klasična)	-2,36 (-4,92 do 0,21) $P = 0,07$	-1,28 (-2,54 do -0,01) $P = 0,04$	-3,64 (-7,31 do 0,04) $P = 0,05$
Mjerenje x terapija	3,42 (-0,21 do 7,06) $P = 0,07$	1,03 (-0,76 do 2,82) $P = 0,26$	4,47 (-0,73 do 9,67) $P = 0,09$

Linearni mješoviti model. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne

Uočene su značajne promjene kroz vrijeme u pojedinim dimenzijama kvalitete života. Značajno poboljšanje zabilježeno je u tjelesnoj aktivnosti, vitalnosti/energiji, socijalnim funkcijama te procjeni promjene zdravlja u odnosu na prethodnu godinu.

Za tjelesnu aktivnost i tjelesnu bol utvrđena je značajna interakcija vremena i terapije, što ukazuje na različit učinak terapijskih pristupa na promjene u tim domenama. U ostalim dimenzijama nisu utvrđeni značajni učinci terapije niti interakcije vremena i terapije (Tablica 5.43).

Tablica 5.43. Učinak vremena i terapijske skupine na SF-36 upitnik

	β (95% CI)	P^* vrijednost
Tjelesno zdravlje		
Tjelesna aktivnost		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	11,8 (5,23 do 18,4)	<0,001
Terapija (ESI vs. klasična)	3,48 (-3,1 do 10)	0,30
Mjerenje x terapija	-9,79 (-19,1 do -0,5)	0,04
Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	12,89 (-77,9 do 103,7)	0,78
Terapija (ESI vs. klasična)	7,81 (-83 do 98,6)	0,87
Mjerenje x terapija	-15,23 (-143,6 do 113,1)	0,82
Tjelesna bol		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	16,72 (-17,6 do 52,1)	>0,99
Terapija (ESI vs. klasična)	8,91 (-30,9 do 48,7)	0,66
Mjerenje x terapija	-15 (-22,5 do -7,5)	<0,001
Opća percepcija zdravlja		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	2,05 (-4,7 do 8,8)	0,55
Terapija (ESI vs. klasična)	-2,2 (-9 do 4,5)	0,52
Mjerenje x terapija	0,75 (-8,8 do 10,3)	0,88
Mentalno zdravlje		
Vitalnost / Energija		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	8,12 (1,9 do 14,4)	0,01
Terapija (ESI vs. klasična)	0,94 (-5,3 do 7,2)	0,77
Mjerenje x terapija	-4,77 (-13,6 do 4)	0,29
Socijalne funkcije		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	10,94 (-4,6 do 26,5)	<0,001
Terapija (ESI vs. klasična)	5,73 (-9,8 do 21,3)	0,19
Mjerenje x terapija	-11,46 (-33,5 do 10,6)	0,13
Ograničenje zbog emocionalnih problema		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	3,69 (-2,8 do 10,2)	0,17
Terapija (ESI vs. klasična)	3 (-3,5 do 9,5)	0,47
Mjerenje x terapija	-4,5 (-13,7 do 4,7)	0,31
Mentalno zdravlje		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	3,69 (-2,8 do 10,2)	0,27
Terapija (ESI vs. klasična)	3 (-3,5 do 9,5)	0,36
Mjerenje x terapija	-4,5 (-13,7 do 4,7)	0,34
Promjena u odnosu na prošlu godinu		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	13,28 (3,9 do 22,7)	0,006
Terapija (ESI vs. klasična)	9,38 (0 do 18,8)	0,05
Mjerenje x terapija	-10,16 (-23,4 do 3,1)	0,13

Linearni mješoviti model. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne

Nisu utvrđene značajne promjene ukupne kvalitete spavanja (PSQI) kroz vrijeme niti razlike između terapijskih skupina.

Za Oswestry upitnik zabilježeno je značajno smanjenje onesposobljenosti tijekom vremena ($P < 0,001$), uz značajan učinak terapijske skupine i interakcije vremena i terapije ($P = 0,03$).

Za neuropatsku bol (PD-Q) utvrđeno je značajno smanjenje tijekom vremena ($P < 0,001$), bez značajnog učinka terapije niti interakcije vremena i terapije (Tablica 5.44).

Tablica 5.44. Učinak vremena, terapijske skupine na MPQ upitnik

	PSQI Ukupno spavanje	Oswestry upitnik	Neuropatska bol (PDQ)
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	-0,28 (-1,4 do 0,8) $P = 0,62$	-26,61 (-30,4 do -22,8) $P < 0,001$	-4,78 (-6,9 do -2,7) $P < 0,001$
Terapija (ESI vs. klasična)	-0,09 (-1,2 do 1) $P = 0,87$	-4,31 (-8,1 do -0,5) $P = 0,03$	-0,03 (-2,1 do 2,1) $P = 0,97$
Mjerenje x terapija	0,42 (-1,2 do 2) $P = 0,60$	5,98 (0,7 do 11,3) $P = 0,03$	2,67 (-0,3 do 5,6) $P = 0,08$

*Linearni mješoviti model. **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne

Uočene su značajne promjene kroz vrijeme u pojedinim domenama funkcionalne sposobnosti. Značajno poboljšanje zabilježeno je u domenama ustajanja, prehrane, hodanja i stiska, dok nema značajnih promjena u domeni aktivnosti.

Značajan učinak terapijske skupine utvrđen je u domenama prehrane i stiska ($P < 0,01$), dok je značajna interakcija vremena i terapije zabilježena u domeni ustajanja ($P = 0,04$). U ostalim domenama nisu utvrđeni značajni učinci vremena, terapije niti njihove interakcije (Tablica 5.45).

Tablica 5.45 . Učinak vremena, terapijske skupine na SF-36 upitnik

	β (95% CI)	P vrijednost
Odijevanje		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	-0,06 (-0,3 do 0,2)	0,57
Terapija (ESI vs. klasična)	0,001 (-0,2 do 0,2)	>0,99
Mjerenje x terapija	0,02 (-0,3 do 0,3)	0,92
Ustajanje		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	0,55 (0,4 do 0,7)	<0,001
Terapija (ESI vs. klasična)	-0,04 (-0,3 do 0,2)	0,73
Mjerenje x terapija	0,21 (0 do 0,4)	0,04
Prehrana		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	0,94 (0,8 do 1,1)	<0,001
Terapija (ESI vs. klasična)	0,3 (0,1 do 0,5)	0,007
Mjerenje x terapija	-0,05 (-0,2 do 0,1)	0,63
Hodanje		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	0,34 (0,1 do 0,6)	0,005
Terapija (ESI vs. klasična)	-0,02 (-0,3 do 0,2)	0,89
Mjerenje x terapija	0,28 (-0,1 do 0,6)	0,10
Higijena		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	-	-
Terapija (ESI vs. klasična)	-	-
Mjerenje x terapija	-	-
Dohvat		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	0,02 (-0,8 do 0,8)	>0,99
Terapija (ESI vs. klasična)	-0,06 (-0,9 do 0,7)	>0,99
Mjerenje x terapija	0,17 (-1 do 1,3)	>0,99
Stisak		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	0,75 (0,5 do 1)	<0,001
Terapija (ESI vs. klasična)	0,44 (0,2 do 0,7)	<0,001
Mjerenje x terapija	-0,33 (-0,7 do 0)	0,06
Aktivnosti		
Mjerenje (poslije th vs. prije th)	0,23 (0 do 0,5)	0,05
Terapija (ESI vs. klasična)	0 (-0,2 do 0,2)	>0,99
Mjerenje x terapija	0,08 (-0,3 do 0,4)	0,64

*Linearni mješoviti model. **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.4. Razlike u promjenama kliničkih ishoda i biokemijskih markera s obzirom na terapijske skupine

Utvrđene su statistički značajne razlike u promjenama senzorne i ukupne komponente boli između terapijskih skupina, pri čemu je u skupini ESI zabilježeno izraženije smanjenje u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, P). Za afektivnu komponentu boli nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina (Tablica 5.46).

Tablica 5.46. Razlike u promjenama MPQ komponenti između terapijskih skupina

Δ MPQ upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
Δ Senzorna bol	-2,5 (-8 - 0,75)	-6 (-11 - -1)	-3	-6 do -1	0,008
Δ Afektivna bol	-1 (-3 - 0)	-2 (-5 - 0)	-1	-2 do 0	0,09
Δ Ukupna bol	-3 (-10 - 0)	-9 (-17 - -1,3)	-5	-8 do -1	0,01

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Utvrđene su statistički značajne razlike u promjenama svih analiziranih komponenti boli između terapijskih skupina, pri čemu je u skupini ESI zabilježeno izraženije smanjenje sadašnje, najjače, prosječne (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) i ukupne boli u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,004$) (Tablica 5.47).

Tablica 5.47. Razlike u promjenama PD-Q rezultata između terapijskih skupina

Δ PD-Q upitnik boli	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
Δ Sadašnja bol	-1 (-2 - 0)	-2 (-3 - -1)	-1	-2 do 0	<0,001
Δ Najjača bol	0 (-1 - 0)	-1,5 (-3 - 0)	-1	-2 do 0	<0,001
Δ Prosječna bol	0 (-1 - 0)	-2 (-3 - 0)	-2	-2 do -1	<0,001
Δ Ukupno ocjena boli	-2 (-5 - 0)	-4,5 (-7,8 - -1,3)	-2	-4 do -1	0,004

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u promjenama većine domena kvalitete spavanja između terapijskih skupina. Značajna razlika zabilježena je u promjeni ometenosti u spavanju, pri čemu je u skupini ESI zabilježeno izraženije smanjenje u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) (Tablica 5.48).

Utvrđene su značajne razlike u promjenama više domena Oswestry upitnika između terapijskih skupina, uključujući osobnu njegu, hodanje, sjedenje, spavanje, društveni život i putovanja, pri čemu je u skupini ESI zabilježeno izraženije poboljšanje. Bilježi se i značajna razlika u ukupnom Oswestry skoru, uz veće smanjenje u skupini ESI u odnosu na skupinu konzervativne terapije (Mann Whitney U test, $P = 0,001$) (Tablica 5.49).

Tablica 5.48. Razlike u promjenama kvalitete spavanja (PSQI) između terapijskih skupina

ΔPSQI upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
ΔSubjektivna kvaliteta sna	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0	0 do 0	0,08
ΔLatencija do usnivanja	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,68
ΔTrajanje spavanja	0 (0 - 0)	0 (-0,75 - 0)	0	0 do 0	0,73
ΔUčinkovitost spavanja	0 (-0,25 - 0,25)	0 (-1 - 0)	0	-1 do 0	0,20
ΔOmetenost u spavanju	0,1 (0 - 1)	-0,25 (-1 - 0)	-0,2	0 do 0	0,04
ΔUpotreba lijekova	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,85
ΔDnevna pospanost	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,33
ΔUkupna skala spavanja	0 (-1 - 2)	0 (-2 - 1)	0	-1 do 0	0,24

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana).
Podebljane vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.49. Razlike u promjenama onesposobljenosti (Oswestry indeks) između terapijskih skupina

ΔOswestry upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
ΔIntenzitet boli	0 (-1 - 0)	0 (-1 - 0)	0	0 do 0	0,12
ΔOsobna njega	0 (0 - 0)	-0,3 (-1 - 0)	0	0 do 0	0,03
ΔPodizanje tereta	0 (0 - 0)	0 (-1 - 0)	0	0 do 0	0,21
ΔHodanje	0 (0 - 0)	-0,5 (-1 - 0)	0	-1 do 0	0,007
ΔSjedenje	0 (-1 - 0)	-1 (-2 - 0)	0	-1 do 0	0,01
ΔStajanje	0 (-1 - 0)	0 (-1 - 0)	0	0 do 0	0,08
ΔSpavanje	0 (0 - 0)	-0,5 (-1 - 0)	0	0 do 0	0,001
ΔSeksualni život	0 (-1 - 0)	-1 (-1 - 0)	0	-1 do 0	0,06
ΔDruštveni život	0 (0 - 0)	-1 (-1 - 0)	0	-1 do 0	<0,001
ΔPutovanja	0 (0 - 0)	-1 (-1 - 0)	0	-1 do 0	0,001
ΔOswestry upitnik - ukupno	-20 (-26 - -14)	-24,5 (-34 - -19)	-5	-9 do -2	0,001

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana).
Podebljane vrijednosti statistički su značajne.

Utvrđene su značajne razlike u promjenama više dimenzija kvalitete života između terapijskih skupina. U skupini ESI zabilježeno je izraženije poboljšanje u tjelesnoj aktivnosti, ograničenju aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja, tjelesnoj boli, vitalnosti/energiji, socijalnim funkcijama i mentalnom zdravlju. Za opću percepciju zdravlja, ograničenje zbog emocionalnih problema i promjenu zdravlja u odnosu na prethodnu godinu nisu utvrđene značajne razlike između skupina (Tablica 5.50).

Tablica 5.50. Razlike u promjenama kvalitete života (SF-36) između terapijskih skupina

	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
ΔTjelesno zdravlje					
ΔTjelesna aktivnost	0 (-5 - 10)	10 (0 - 25)	10	5 do 15	<0,001
ΔOgraničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	0 (0 - 0)	2 (0 - 18,75)	2	0 do 0	0,006
ΔTjelesna bol	0 (0 - 10)	10 (0 - 30)	10	10 do 20	<0,001
ΔOpća percepcija zdravlja	0 (-5 - 10)	0 (0 - 5)	0	-5 do 5	0,87
ΔMentalno zdravlje					
ΔVitalnost / Energija	0 (0 - 5)	5 (0 - 18,75)	5	0 do 5	0,03
ΔSocijalne funkcije	12,5 (0 - 25)	25 (12,5 - 37,5)	12,5	0 do 12,5	0,01
ΔOgraničenje zbog emocionalnih problema	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0	0 do 0	0,23
ΔMentalno zdravlje	0 (-4 - 4)	0,5 (0 - 8)	4	0 do 4	0,02
ΔPromjena u odnosu na prošlu godinu	0 (0 - 0)	0 (0 - 25)	0	0 do 0	0,09

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (*Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podebljane** vrijednosti statistički su značajne.

Utvrđene su značajne razlike u promjenama pojedinih domena HAQ upitnika između terapijskih skupina. U skupini ESI zabilježeno je izraženije poboljšanje u domenama ustajanja (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) i stiska (Mann Whitney U test, $P = 0,01$), dok u ostalim domenama nisu utvrđene statistički značajne razlike između skupina (Tablica 5.51).

Tablica 5.51. Razlike u promjenama funkcionalne sposobnosti (HAQ) između terapijskih skupina

Δ HAQ upitnik	Medijan (interkvartilni raspon) prema terapijskoj skupini		†Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Konzervativna terapija	ESI			
Δ Odijevanje	0 (0 - 0)	0 (-1 - 0,6)	0	0 do 0	0,85
Δ Ustajanje	1 (0 - 1)	0,5 (0 - 1)	0	0 do 0	0,04
Δ Prehrana	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,63
Δ Hodanje	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0	-1 do 0	0,05
Δ Higijena	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0	0 do 0	0,24
Δ Dohvat	0 (0 - 1)	0 (-1 - 1)	0	0 do 0	0,20
Δ Stisak	0,5 (0 - 1)	1 (1 - 1)	0	0 do 0	0,01
Δ Aktivnosti	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0	0 do 0	0,65
Δ Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana	0,5 (0,25 - 0,72)	0,38 (0,16 - 0,63)	0	-0,13 do 0	0,32

ESI - epiduralna injekcija steroida; *Mann Whitney U test (†Hodges-Lehmannova procjena razlike medijana). **Podobljane** vrijednosti statistički su značajne.

5.5. Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera

5.5.1. Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera u grupi s konzervativnom terapijom

Uočene su pojedine značajne povezanosti između promjena biomarkera i promjena kliničkih ishoda. Najizraženije su bile negativne povezanosti između promjena IL-1 beta i afektivne komponente boli (Rho = -0,324) te ukupne boli prema MPQ upitniku (Rho = -0,259), kao i pozitivne povezanosti između promjena IL-1 beta i komponenti boli prema PD-Q upitniku (Rho = 0,270). Za većinu ostalih testiranih veza nisu utvrđene značajne povezanosti (Tablica 5.52).

Tablica 5.52. Povezanost promjena biomarkera i promjena kliničkih ishoda

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Δ INF gamma	Δ IL-1 beta	Δ IL-6	Δ IL-8
Δ MPQ upitnik				
Δ Senzorna bol	0,144 (0,26)	-0,204 (0,11)	-0,191 (0,13)	-0,034 (0,79)
Δ Afektivna bol	0,172 (0,17)	-0,324 (0,01)	-0,001 (0,99)	0,134 (0,29)
Δ Ukupna bol	0,168 (0,19)	-0,259 (0,04)	-0,145 (0,25)	0,026 (0,84)
Δ PD-Q upitnik boli				
Δ Sadašnja bol	-0,004 (0,97)	-0,045 (0,72)	-0,114 (0,37)	0,039 (0,76)
Δ Najjača bol	-0,114 (0,37)	0,270 (0,03)	0,042 (0,74)	-0,024 (0,85)
Δ Prosječna bol	-0,192 (0,13)	0,270 (0,03)	0,091 (0,48)	0,032 (0,80)
Δ Ukupno ocjena boli	-0,083 (0,52)	-0,038 (0,77)	-0,112 (0,38)	0,010 (0,94)
Δ PSQI upitnik				
Δ Subjektivna kvaliteta sna	0,025 (0,85)	0,006 (0,96)	-0,131 (0,30)	0,231 (0,07)
Δ Latencija do usnivanja	0,003 (0,98)	-0,129 (0,31)	0,059 (0,64)	-0,137 (0,28)
Δ Trajanje spavanja	-0,016 (0,90)	-0,065 (0,61)	-0,207 (0,10)	-0,071 (0,58)
Δ Učinkovitost spavanja	0,021 (0,87)	-0,148 (0,25)	-0,116 (0,37)	0,064 (0,62)
Δ Ometenost u spavanju	0,010 (0,94)	-0,023 (0,86)	-0,026 (0,84)	-0,044 (0,73)
Δ Uпотреба lijekova	-0,074 (0,56)	-0,190 (0,13)	-0,097 (0,44)	-0,028 (0,83)
Δ Dnevna pospanost	0,239 (0,06)	-0,183 (0,16)	0,039 (0,76)	0,048 (0,71)
Δ Ukupna skala spavanja	0,082 (0,52)	-0,206 (0,10)	-0,091 (0,48)	-0,006 (0,96)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Zabilježena je pozitivna povezanost između promjena MMP-3 i afektivne komponente boli prema MPQ upitniku (Rho = 0,348), kao i pozitivna povezanost između promjena MMP-9 i ometenosti u spavanju (Rho = 0,264) te između promjena MMP-3 i dnevne pospanosti (Rho = -0,336)). Za većinu ostalih testiranih veza nisu utvrđene značajne povezanosti (Tablica 5.52).

Tablica 5.52. Povezanost promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama kliničkih ishoda

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	ΔTNF alpha	ΔMMP-3	ΔMMP-9
ΔAMPQ upitnik			
ΔSenzorna bol	-0,202 (0,11)	0,156 (0,22)	0,053 (0,68)
ΔAfektivna bol	-0,163 (0,20)	0,348 (0,001)	0,113 (0,38)
ΔUkupna bol	-0,189 (0,13)	0,231 (0,07)	0,071 (0,58)
ΔPD-Q upitnik boli			
ΔSadašnja bol	-0,014 (0,91)	0,060 (0,64)	0,118 (0,36)
ΔNajjača bol	0,149 (0,24)	-0,051 (0,69)	0,055 (0,67)
ΔProsječna bol	0,211 (0,09)	-0,168 (0,19)	-0,073 (0,57)
ΔUkupno ocjena boli	0,028 (0,83)	-0,111 (0,38)	-0,074 (0,57)
ΔPSQI upitnik			
ΔSubjektivna kvaliteta sna	0,018 (0,89)	0,148 (0,24)	-0,092 (0,48)
ΔLatencija do usnivanja	0,064 (0,62)	-0,011 (0,93)	0,115 (0,37)
ΔTrajanje spavanja	0,061 (0,63)	-0,048 (0,71)	0,043 (0,74)
ΔUčinkovitost spavanja	0,100 (0,44)	-0,108 (0,40)	-0,066 (0,61)
ΔOmetenost u spavanju	-0,076 (0,55)	0,016 (0,90)	0,264 (0,04)
ΔUpotreba lijekova	-0,010 (0,94)	-0,114 (0,37)	-0,073 (0,57)
ΔDnevna pospanost	-0,001 (0,99)	-0,336 (0,01)	0,134 (0,31)
ΔUkupna skala spavanja	0,014 (0,92)	-0,219 (0,08)	0,163 (0,20)

Podebljane vrijednosti statistički su značajne.

Uočene su pojedine značajne povezanosti između promjena citokina i promjena funkcionalnih ishoda te kvalitete života. Najizraženije su bile pozitivne povezanosti između promjena IL-1 beta i pojedinih domena Oswestry upitnika (podizanje tereta i hodanje), kao i negativne povezanosti između promjena IL-8 i domena spavanja i društvenog života.

Također, zabilježena je pozitivna povezanost između promjena IL-6 i tjelesne boli prema SF-36 upitniku. Za većinu ostalih testiranih veza nije utvrđena statistički značajna povezanost (Tablica 5.53).

Tablica 5.53. Povezanost promjena citokina s promjenama funkcionalnih ishoda i kvalitete života

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Δ INF gamma	Δ IL-1 beta	Δ IL-6	Δ IL-8
Δ Oswestry upitnik				
Δ Intenzitet boli	-0,120 (0,34)	-0,039 (0,76)	-0,143 (0,26)	-0,144 (0,26)
Δ Osobna njega	-0,026 (0,84)	-0,009 (0,94)	0,001 (>0,99)	0,031 (0,81)
Δ Podizanje tereta	0,087 (0,49)	0,328 (0,01)	-0,006 (0,96)	0,173 (0,17)
Δ Hodanje	0,310 (0,01)	-0,164 (0,20)	-0,067 (0,60)	-0,160 (0,21)
Δ Sjedenje	-0,048 (0,71)	-0,006 (0,96)	-0,091 (0,47)	0,066 (0,60)
Δ Stajanje	0,142 (0,26)	0,217 (0,08)	-0,080 (0,53)	0,048 (0,71)
Δ Spavanje	0,277 (0,03)	0,011 (0,93)	0,127 (0,32)	-0,259 (0,04)
Δ Seksualni život	0,056 (0,69)	0,079 (0,57)	0,047 (0,74)	-0,120 (0,39)
Δ Društveni život	-0,090 (0,48)	-0,027 (0,83)	0,038 (0,77)	-0,359 (0,01)
Δ Putovanja	0,032 (0,81)	0,019 (0,88)	-0,154 (0,23)	-0,043 (0,74)
Δ Oswestry upitnik - ukupno	0,017 (0,89)	-0,197 (0,12)	-0,154 (0,22)	-0,083 (0,52)
Δ SF-36 kvaliteta života				
Δ Tjelesna aktivnost	0,071 (0,58)	-0,107 (0,40)	0,027 (0,83)	-0,097 (0,45)
Δ Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	0,006 (0,97)	-0,081 (0,53)	-0,030 (0,81)	0,018 (0,89)
Δ Tjelesna bol	0,041 (0,74)	0,234 (0,06)	0,352 (0,01)	-0,084 (0,51)
Δ Opća percepcija zdravlja	0,030 (0,81)	0,086 (0,50)	-0,049 (0,70)	0,103 (0,42)
Δ Vitalnost / Energija	-0,068 (0,60)	0,232 (0,07)	-0,069 (0,59)	0,110 (0,39)
Δ Socijalne funkcije	-0,195 (0,12)	0,138 (0,28)	-0,024 (0,85)	-0,231 (0,07)
Δ Ograničenje zbog emocionalnih problema	-0,032 (0,80)	-0,055 (0,67)	0,188 (0,14)	-0,086 (0,50)
Δ Mentalno zdravlje	-0,094 (0,46)	-0,020 (0,88)	-0,117 (0,36)	-0,226 (0,07)
Δ Promjena u odnosu na prošlu godinu	-0,018 (0,89)	-0,105 (0,41)	0,196 (0,12)	-0,136 (0,28)

Podebljane vrijednosti statistički su značajne.

Bilježi se pozitivna povezanost između promjena TNF-alfa i seksualnog života prema Oswestry upitniku, kao i između promjena MMP-3 i ukupnog Oswestry skora (Rho = 0,357).

Uočena je i pozitivna povezanost između promjena MMP-3 i tjelesne aktivnosti te promjene zdravlja prema SF-36 upitniku, dok je zabilježena negativna povezanost između promjena MMP-9 i tjelesne aktivnosti (Rho = -0,264) (Tablica 5.54).

Tablica 5.54. Povezanost promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama funkcionalnih ishoda i kvalitete života

		Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
		ΔTNF alpha	ΔMMP-3	ΔMMP-9
ΔOswestry upitnik				
	ΔIntenzitet boli	0,167 (0,19)	0,077 (0,55)	-0,108 (0,40)
	ΔOsobna njega	0,009 (0,95)	0,077 (0,54)	-0,042 (0,75)
	ΔPodizanje tereta	-0,019 (0,88)	0,033 (0,80)	-0,011 (0,94)
	ΔHodanje	-0,218 (0,08)	0,101 (0,43)	-0,063 (0,63)
	ΔSjedenje	0,034 (0,79)	-0,041 (0,75)	0,022 (0,87)
	ΔStajanje	0,051 (0,69)	0,144 (0,26)	0,095 (0,46)
	ΔSpavanje	0,018 (0,88)	-0,081 (0,52)	0,157 (0,22)
	ΔSeksualni život	0,357 (0,01)	-0,234 (0,09)	0,081 (0,57)
	ΔDruštveni život	-0,168 (0,18)	0,004 (0,97)	-0,169 (0,19)
	ΔPutovanja	-0,219 (0,09)	0,033 (0,80)	0,109 (0,40)
	ΔOswestry upitnik - ukupno	-0,210 (0,10)	0,257 (0,04)	0,042 (0,74)
ΔSF-36 kvaliteta života				
	ΔTjelesna aktivnost	-0,064 (0,61)	0,318 (0,01)	-0,264 (0,04)
	ΔOgraničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	-0,063 (0,62)	-0,051 (0,69)	-0,169 (0,19)
	ΔTjelesna bol	-0,154 (0,23)	0,191 (0,13)	0,180 (0,16)
	ΔOpća percepcija zdravlja	0,119 (0,35)	-0,179 (0,16)	-0,073 (0,57)
	ΔVitalnost / Energija	0,104 (0,41)	0,025 (0,85)	0,178 (0,17)
	ΔSocijalne funkcije	0,023 (0,86)	0,162 (0,20)	0,057 (0,66)
	ΔOgraničenje zbog emocionalnih problema	-0,061 (0,63)	0,028 (0,83)	-0,008 (0,95)
	ΔMentalno zdravlje	-0,070 (0,58)	-0,217 (0,08)	0,206 (0,11)
	ΔPromjena u odnosu na prošlu godinu	-0,030 (0,82)	0,277 (0,03)	-0,024 (0,85)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Bilježi se negativna povezanost između promjena IL-6 i higijene (Rho = -0,247), između promjena IL-8 i stiska (Rho = -0,257), kao i između promjena IL-1 beta i aktivnosti (Rho = -0,253). Za ostale odnose nisu utvrđene značajne povezanosti (Tablica 5.55).

Tablica 5.55. Povezanost promjena citokina s promjenama funkcionalne sposobnosti (HAQ)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Δ INF gamma	Δ IL-1 beta	Δ IL-6	Δ IL-8
Δ HAQ upitnik				
Δ Odijevanje	-0,028 (0,82)	0,042 (0,74)	0,066 (0,60)	-0,064 (0,61)
Δ Ustajanje	0,097 (0,44)	0,002 (0,99)	0,053 (0,68)	-0,028 (0,82)
Δ Prehrana	0,059 (0,64)	-0,025 (0,85)	0,071 (0,58)	-0,076 (0,55)
Δ Hodanje	0,027 (0,83)	-0,024 (0,85)	-0,058 (0,65)	-0,010 (0,94)
Δ Higijena	0,222 (0,08)	-0,061 (0,63)	-0,247 (0,04)	0,069 (0,59)
Δ Dohvat	-0,005 (0,97)	0,118 (0,35)	-0,093 (0,46)	-0,145 (0,25)
Δ Stisak	0,013 (0,92)	-0,087 (0,50)	0,029 (0,82)	-0,257 (0,04)
Δ Aktivnosti	0,019 (0,88)	-0,253 (0,04)	-0,161 (0,20)	0,055 (0,67)
Δ Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana	0,097 (0,44)	-0,070 (0,58)	-0,099 (0,43)	-0,148 (0,24)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Uočena je značajna negativna povezanost između promjena TNF-alfa i higijene (Rho = -0,276), dok za ostale povezanosti između promjena biomarkera i funkcionalne sposobnosti nisu utvrđene značajne povezanosti (Tablica 5.56).

Tablica 5.56. Povezanost promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama funkcionalne sposobnosti (HAQ)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	Δ TNF alpha	Δ MMP-3	Δ MMP-9
Δ HAQ upitnik			
Δ Odijevanje	-0,069 (0,59)	0,156 (0,22)	-0,014 (0,92)
Δ Ustajanje	-0,005 (0,97)	0,237 (0,06)	-0,114 (0,38)
Δ Prehrana	-0,123 (0,33)	0,228 (0,07)	-0,031 (0,81)
Δ Hodanje	0,016 (0,90)	0,162 (0,20)	-0,043 (0,74)
Δ Higijena	-0,276 (0,03)	-0,005 (0,97)	0,078 (0,55)
Δ Dohvat	-0,074 (0,56)	0,094 (0,46)	0,052 (0,69)
Δ Stisak	-0,149 (0,24)	0,057 (0,65)	-0,014 (0,91)
Δ Aktivnosti	0,029 (0,82)	-0,074 (0,56)	0,093 (0,47)
Δ Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana	-0,132 (0,30)	0,187 (0,14)	0,046 (0,72)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

5.5.2. Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera u grupi s ESI

U skupini ESI uočene su značajne pozitivne povezanosti između promjena IL-1 beta i svih komponenti boli prema MPQ upitniku, uključujući senzornu, afektivnu i ukupnu bol (Tablica 5.57).

Tablica 5.57. Povezanost promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama funkcionalne sposobnosti (HAQ) u skupini s ESI

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Δ INF gamma	Δ IL-1 beta	Δ IL-6	Δ IL-8
Δ MPQ upitnik				
Δ Senzorna bol	-0,152 (0,23)	0,382 (0,01)	0,030 (0,81)	0,006 (0,96)
Δ Afektivna bol	-0,002 (0,99)	0,315 (0,01)	0,010 (0,94)	-0,041 (0,75)
Δ Ukupna bol	-0,109 (0,39)	0,370 (0,01)	0,023 (0,86)	-0,024 (0,85)
Δ PD-Q upitnik boli				
Δ Sadašnja bol	-0,030 (0,81)	0,231 (0,07)	-0,078 (0,54)	-0,072 (0,57)
Δ Najjača bol	-0,140 (0,27)	0,171 (0,18)	-0,033 (0,80)	0,115 (0,36)
Δ Prosječna bol	-0,143 (0,26)	0,199 (0,12)	-0,087 (0,49)	-0,104 (0,41)
Δ Ukupno ocjena boli	0,083 (0,51)	0,163 (0,20)	-0,028 (0,83)	-0,007 (0,96)
Δ PSQI upitnik				
Δ Subjektivna kvaliteta sna	-0,060 (0,64)	0,058 (0,65)	-0,061 (0,63)	-0,247 (0,05)
Δ Latencija do usnivanja	0,018 (0,89)	0,195 (0,12)	0,111 (0,38)	0,177 (0,16)
Δ Trajanje spavanja	-0,040 (0,75)	0,117 (0,36)	0,133 (0,30)	0,005 (0,97)
Δ Učinkovitost spavanja	-0,028 (0,82)	0,103 (0,42)	0,132 (0,30)	-0,036 (0,78)
Δ Ometenost u spavanju	-0,062 (0,63)	-0,111 (0,38)	0,101 (0,43)	0,016 (0,90)
Δ Upotreba lijekova	0,074 (0,56)	0,046 (0,72)	0,090 (0,48)	-0,016 (0,90)
Δ Dnevna pospanost	-0,004 (0,97)	0,029 (0,82)	-0,009 (0,95)	0,058 (0,66)
Δ Ukupna skala spavanja	-0,062 (0,63)	0,126 (0,32)	0,142 (0,26)	-0,042 (0,74)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

U skupini ESI ne uočavaju se značajne povezanosti promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama boli i kvalitete spavanja (Tablica 5.58).

Tablica 5.58. Povezanost promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama boli i kvalitete spavanja u skupini ESI

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	Δ TNF alpha	Δ MMP-3	Δ MMP-9
Δ MPQ upitnik			
Δ Senzorna bol	0,119 (0,35)	-0,202 (0,11)	-0,038 (0,77)
Δ Afektivna bol	0,074 (0,56)	-0,128 (0,31)	0,095 (0,46)
Δ Ukupna bol	0,093 (0,46)	-0,181 (0,15)	0,048 (0,71)
Δ PD-Q upitnik boli			
Δ Sadašnja bol	0,058 (0,65)	-0,207 (0,10)	-0,164 (0,20)
Δ Najjača bol	0,162 (0,20)	-0,075 (0,55)	0,056 (0,66)
Δ Prosječna bol	0,037 (0,77)	-0,122 (0,34)	-0,027 (0,83)
Δ Ukupno ocjena boli	0,099 (0,44)	-0,077 (0,54)	0,039 (0,77)
Δ PSQI upitnik			
Δ Subjektivna kvaliteta sna	0,026 (0,84)	0,139 (0,27)	-0,132 (0,31)
Δ Latencija do usnivanja	0,020 (0,88)	0,123 (0,33)	0,211 (0,10)
Δ Trajanje spavanja	-0,101 (0,43)	-0,153 (0,23)	0,087 (0,50)
Δ Učinkovitost spavanja	-0,061 (0,63)	-0,084 (0,51)	-0,029 (0,83)
Δ Ometenost u spavanju	-0,094 (0,46)	-0,064 (0,62)	0,022 (0,86)
Δ Upotreba lijekova	0,010 (0,94)	-0,161 (0,20)	0,026 (0,84)
Δ Dnevna pospanost	-0,009 (0,95)	-0,246 (0,05)	0,094 (0,48)
Δ Ukupna skala spavanja	-0,086 (0,50)	-0,129 (0,31)	0,040 (0,76)

U skupini ESI uočena je značajna pozitivna povezanost između promjena IL-8 i socijalnih funkcija prema SF-36 upitniku ($Rho = 0,369$), dok ostale povezanosti nisu značajne (Tablica 5.59).

Tablica 5.59. Povezanost promjena citokina s promjenama funkcionalnih ishoda i kvalitete života u skupini ESI

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Δ INF gamma	Δ IL-1 beta	Δ IL-6	Δ IL-8
Δ Oswestry upitnik				
Δ Intenzitet boli	0,083 (0,51)	0,004 (0,97)	-0,016 (0,90)	-0,234 (0,06)
Δ Osobna njega	0,006 (0,96)	0,106 (0,40)	-0,032 (0,80)	-0,139 (0,27)
Δ Podizanje tereta	-0,114 (0,37)	0,083 (0,51)	0,085 (0,50)	-0,016 (0,90)
Δ Hodanje	0,093 (0,47)	0,187 (0,14)	-0,121 (0,34)	-0,125 (0,32)
Δ Sjedenje	-0,018 (0,89)	0,116 (0,36)	-0,110 (0,39)	-0,185 (0,14)
Δ Stajanje	0,103 (0,42)	0,120 (0,35)	-0,052 (0,69)	-0,233 (0,06)
Δ Spavanje	0,036 (0,77)	0,142 (0,26)	0,032 (0,80)	-0,103 (0,42)
Δ Seksualni život	0,089 (0,52)	0,034 (0,80)	-0,118 (0,40)	-0,085 (0,54)
Δ Društveni život	0,078 (0,54)	-0,004 (0,97)	-0,109 (0,40)	-0,064 (0,62)
Δ Putovanja	-0,104 (0,41)	0,178 (0,16)	-0,003 (0,98)	0,194 (0,13)
Δ Oswestry upitnik - ukupno	0,080 (0,53)	0,117 (0,36)	-0,123 (0,33)	-0,108 (0,39)
Δ SF-36 kvaliteta života				
Δ Tjelesna aktivnost	0,028 (0,83)	-0,045 (0,73)	0,022 (0,86)	0,116 (0,36)
Δ Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	-0,008 (0,95)	-0,089 (0,49)	0,121 (0,34)	0,174 (0,17)
Δ Tjelesna bol	0,019 (0,88)	-0,148 (0,24)	0,074 (0,56)	0,063 (0,62)
Δ Opća percepcija zdravlja	0,045 (0,72)	-0,034 (0,79)	0,053 (0,68)	-0,128 (0,31)
Δ Vitalnost / Energija	-0,025 (0,84)	-0,117 (0,36)	-0,011 (0,93)	0,119 (0,35)
Δ Socijalne funkcije	-0,142 (0,26)	0,03 (0,81)	0,085 (0,51)	0,369 (<0,001)
Δ Ograničenje zbog emocionalnih problema	0,075 (0,55)	-0,015 (0,91)	-0,031 (0,81)	0,117 (0,36)
Δ Mentalno zdravlje	0,038 (0,76)	-0,151 (0,23)	0,079 (0,54)	-0,059 (0,65)
Δ Promjena u odnosu na prošlu godinu	-0,078 (0,54)	-0,07 (0,58)	-0,007 (0,96)	-0,006 (0,96)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Uočavaju se pojedine značajne povezanosti između promjena biomarkera i promjena funkcionalnih ishoda te kvalitete života. Zabilježena je negativna povezanost između promjena MMP-3 i domene spavanja prema Oswestry upitniku ($Rho = -0,278$).

Također, uočene su pozitivne povezanosti između promjena Δ MMP-3 i ograničenja aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja, vitalnosti/energije te promjene zdravlja u odnosu na prethodnu godinu prema SF-36 upitniku (Tablica 5.60).

Tablica 5.60. Povezanost promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama funkcionalnih ishoda i kvalitete života u skupini ESI

		Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
		ΔTNF alpha	ΔMMP-3	ΔMMP-9
ΔOswestry upitnik				
	ΔIntenzitet boli	0,040 (0,75)	-0,125 (0,33)	-0,103 (0,43)
	ΔOsobna njega	-0,079 (0,53)	-0,232 (0,06)	0,077 (0,55)
	ΔPodizanje tereta	0,113 (0,37)	-0,110 (0,39)	-0,184 (0,15)
	ΔHodanje	0,051 (0,69)	-0,125 (0,33)	-0,043 (0,74)
	ΔSjedenje	-0,040 (0,75)	0,071 (0,58)	0,062 (0,63)
	ΔStajanje	-0,055 (0,66)	-0,228 (0,07)	-0,018 (0,89)
	ΔSpavanje	-0,077 (0,55)	-0,278 (0,03)	-0,037 (0,77)
	ΔSeksualni život	-0,069 (0,62)	-0,015 (0,91)	0,007 (0,96)
	ΔDruštveni život	-0,152 (0,24)	-0,051 (0,69)	-0,101 (0,44)
	ΔPutovanja	0,168 (0,43)	-0,124 (0,23)	0,082 (0,50)
	ΔOswestry upitnik - ukupno	0,185 (0,02)	0,328 (0,02)	0,528 (0,12)
ΔSF-36 kvaliteta života				
	ΔTjelesna aktivnost	0,121 (0,34)	0,194 (0,13)	0,107 (0,41)
	ΔOgraničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	0,069 (0,59)	0,371 (<0,001)	0,252 (0,05)
	ΔTjelesna bol	0,085 (0,50)	0,186 (0,14)	-0,053 (0,68)
	ΔOpća percepcija zdravlja	-0,174 (0,17)	0,164 (0,20)	-0,181 (0,16)
	ΔVitalnost / Energija	0,086 (0,50)	0,253 (0,04)	0,070 (0,59)
	ΔSocijalne funkcije	0,223 (0,08)	0,205 (0,10)	0,157 (0,22)
	ΔOgraničenje zbog emocionalnih problema	0,001 (>0,99)	0,076 (0,55)	-0,026 (0,84)
	ΔMentalno zdravlje	-0,236 (0,06)	0,071 (0,57)	-0,046 (0,72)
	ΔPromjena u odnosu na prošlu godinu	-0,069 (0,59)	0,270 (0,03)	0,006 (0,96)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

U skupini ESI uočene su pojedine značajne povezanosti između promjena citokina i metalopeptidaza te promjena funkcionalne sposobnosti (HAQ). Zabilježena je pozitivna povezanost između promjena IL-1 beta i odijevanja te negativna povezanost između promjena IL-8 i hodanja.

Također, uočena je negativna povezanost između promjena MMP-3 i ustajanja. Ostale povezanosti nisu statistički značajne (Tablice 5.61 i Tablica 5.62).

Tablica 5.61. Povezanost promjena citokina s promjenama funkcionalne sposobnosti (HAQ) u skupini ESI

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)			
	Δ INF gamma	Δ IL-1 beta	Δ IL-6	Δ IL-8
Δ HAQ upitnik				
Δ Odijevanje	-0,152 (0,23)	0,308 (0,01)	0,241 (0,05)	-0,106 (0,41)
Δ Ustajanje	-0,045 (0,72)	0,133 (0,30)	-0,079 (0,54)	-0,141 (0,27)
Δ Prehrana	-0,150 (0,24)	0,088 (0,49)	0,045 (0,72)	0,066 (0,61)
Δ Hodanje	-0,076 (0,55)	0,146 (0,25)	0,120 (0,34)	-0,264 (0,04)
Δ Higijena	-0,004 (0,97)	0,136 (0,28)	-0,049 (0,70)	0,051 (0,69)
Δ Dohvat	-0,077 (0,55)	-0,041 (0,75)	0,005 (0,97)	-0,005 (0,97)
Δ Stisak	-0,067 (0,60)	0,151 (0,23)	0,054 (0,67)	0,036 (0,78)
Δ Aktivnosti	-0,065 (0,61)	0,197 (0,12)	0,030 (0,81)	-0,155 (0,22)
Δ Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana	-0,129 (0,31)	0,220 (0,08)	0,085 (0,50)	-0,13 (0,31)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.62. Povezanost promjena TNF-alfa i metalopeptidaza s promjenama funkcionalne sposobnosti (HAQ) u skupini ESI

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	Δ TNF alfa	Δ MMP-3	Δ MMP-9
Δ HAQ upitnik			
Δ Odijevanje	0,158 (0,21)	-0,020 (0,87)	-0,120 (0,35)
Δ Ustajanje	-0,066 (0,61)	-0,269 (0,03)	-0,213 (0,10)
Δ Prehrana	0,184 (0,14)	-0,100 (0,43)	0,100 (0,44)
Δ Hodanje	-0,042 (0,74)	-0,068 (0,59)	-0,080 (0,54)
Δ Higijena	-0,097 (0,45)	-0,051 (0,69)	-0,064 (0,62)
Δ Dohvat	0,121 (0,34)	-0,025 (0,84)	-0,077 (0,55)
Δ Stisak	0,198 (0,12)	-0,077 (0,55)	0,079 (0,54)
Δ Aktivnosti	0,012 (0,93)	-0,045 (0,72)	-0,110 (0,40)
Δ Bolovi zbog bolesti u zadnjih 7 dana	0,037 (0,77)	-0,078 (0,54)	-0,123 (0,34)

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

5.6. Prediktori promjene kliničkih ishoda

Provedena je regresijska analiza s promjenama kliničkih ishoda kao zavisnim varijablama, pri čemu su promjene koncentracija biomarkera (Δ vrijednosti) analizirane uz prilagodbu za dob, spol i terapijsku skupinu.

Regresijskom analizom utvrđeno je da terapijska skupina predstavlja značajan prediktor promjene fizičkog funkcioniranja (SF-36) u svim analiziranim modelima, uz izraženije poboljšanje u skupini ESI. Dob je u pojedinim modelima pokazala značajan negativan utjecaj na promjene ishoda, dok spol i promjene biomarkera nisu bili značajni prediktori (Tablica 5.63).

Multivarijatnom linearnom regresijom utvrđeno je da terapijska skupina predstavlja značajan prediktor promjene boli (SF-36) u svim analiziranim modelima ($P < 0,001$), uz izraženije poboljšanje u skupini ESI. Dob, spol i promjene biomarkera nisu pokazali statistički značajan utjecaj na promjene boli (Tablica 5.64).

Kod utvrđivanja značajnih prediktora promjene domene mentalnog zdravlja (SF-36) utvrđeno je da terapijska skupina predstavlja značajan prediktor promjene mentalnog zdravlja u većini analiziranih modela, uz izraženije poboljšanje u skupini ESI. Dob, spol i promjene biomarkera nisu pokazali značajan utjecaj na promjene mentalnog zdravlja (Tablica 5.65).

Utvrđeno je da terapijska skupina predstavlja statistički značajan prediktor promjene funkcionalne onesposobljenosti u svim analiziranim modelima, uz izraženije poboljšanje u skupini ESI. Dob je u pojedinim modelima pokazala značajan pozitivan utjecaj na promjene ishoda, dok spol i promjene biomarkera nisu bili značajni prediktori (Tablica 5.66).

Nije utvrđen značajan utjecaj većine prediktora na promjene ukupnog doživljaja boli (MPQ). Terapijska skupina pokazala je značajan učinak samo u modelu koji uključuje MMP-3, uz izraženije smanjenje boli u skupini ESI ($P = 0,04$). Dob, spol i promjene biomarkera nisu bili značajni prediktori promjene ukupnog doživljaja boli (MPQ) (Tablica 5.67).

Tablica 5.63. Prediktori promjene fizičkog funkcioniranja (SF-36) (multivarijatna linearna regresija)

Prediktor	Regresijski koeficijent β	95 % raspon pouzdanosti za β	<i>P</i>	Regresijski model
Dob	-0,29	-0,59 do -0,003	0,05	R = 0,347; R ² = 0,121; R ² _{kor} = 0,092 F _(4, 122) = 4,2; P = 0,003;
Spol	-3,53	-10,24 do 3,18	0,30	
Terapijska skupina	8,72	2,86 do 14,59	0,004	
Δ INF gama	-10,28	-36,2 do 15,6	0,43	
Dob	-0,29	-0,58 do 0,007	0,06	R = 0,353; R ² = 0,125; R ² _{kor} = 0,096 F _(4, 122) = 4,4; P = 0,003;
Spol	-3,39	-10,04 do 3,24	0,31	
Terapijska skupina	9,07	3,18 do 14,96	0,003	
Δ IL-1 beta	9,91	-7,79 do 27,61	0,27	
Dob	-0,30	-0,6 do -0,01	0,04	R = 0,345; R ² = 0,119; R ² _{kor} = 0,090 F _(4, 122) = 4,1; P = 0,004;
Spol	-3,40	-10,11 do 3,28	0,31	
Terapijska skupina	8,70	2,81 do 14,54	<0,001	
Δ IL-6	-5,90	-24,45 do 12,58	0,53	
Dob	-0,30	-0,59 do 0	0,05	R = 0,345; R ² = 0,119; R ² _{kor} = 0,090 F _(4, 122) = 4,2; P = 0,004;
Spol	-3,30	-9,91 do 3,4	0,34	
Terapijska skupina	9,00	3,06 do 14,95	<0,001	
Δ IL-8	-1,80	-7,53 do 3,88	0,53	
Dob	-0,30	-0,6 do -0,01	0,04	R = 0,353; R ² = 0,125; R ² _{kor} = 0,096 F _(4, 122) = 4,3; P = 0,003;
Spol	-3,50	-10,18 do 3,14	0,30	
Terapijska skupina	9,20	3,25 do 15,08	<0,001	
Δ TNLalpha	12,70	-10,41 do 35,9	0,28	
Dob	-0,30	-0,61 do -0,01	0,05	R = 0,334; R ² = 0,112; R ² _{kor} = 0,082 F _(4, 122) = 3,7; P = 0,007;
Spol	-2,70	-9,57 do 4,13	0,43	
Terapijska skupina	9,90	2,09 do 17,7	0,01	
Δ MMP-3	-0,10	-0,4 do 0,22	0,58	
Dob	-0,20	-0,53 do 0,07	0,13	R = 0,369; R ² = 0,136; R ² _{kor} = 0,108 F _(4, 122) = 4,8; P = 0,001;
Spol	-2,70	-9,26 do 3,96	0,43	
Terapijska skupina	7,20	1,13 do 13,26	0,02	
Δ MMP-9	0,40	-0,07 do 0,84	0,09	

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.64. Prediktori promjene boli (SF-36) (multivarijatna linearna regresija)

Prediktor	Regresijski koeficijent β	95 % raspon pouzdanosti za β	<i>P</i>	Regresijski model
Dob	-0,20	-0,45 do 0,12	0,26	R = 0,436; R ² = 0,190; R ² _{kor} = 0,163 F _(4, 122) = 7,2; P < 0,001;
Spol	1,10	-5,51 do 7,68	0,75	
Terapijska skupina	14,80	9,03 do 20,63	<0,001	
Δ INF gama	0,80	-24,88 do 26,5	0,95	
Dob	-0,20	-0,44 do 0,13	0,28	R = 0,457; R ² = 0,209; R ² _{kor} = 0,183 F _(4, 122) = 8,1; P < 0,001;
Spol	0,70	-5,73 do 7,2	0,82	
Terapijska skupina	15,40	9,63 do 21,16	<0,001	
Δ IL-1 beta	15,10	-2,27 do 32,47	0,09	
Dob	-0,20	-0,45 do 0,13	0,29	R = 0,437; R ² = 0,191; R ² _{kor} = 0,165 F _(4, 122) = 7,3; P < 0,001;
Spol	1,20	-5,36 do 7,78	0,72	
Terapijska skupina	14,90	9,06 do 20,64	<0,001	
Δ IL-6	4,00	-14,34 do 22,29	0,67	
Dob	-0,20	-0,45 do 0,12	0,26	R = 0,436; R ² = 0,190; R ² _{kor} = 0,163 F _(4, 122) = 7,2; P < 0,001;
Spol	1,00	-5,49 do 7,58	0,75	
Terapijska skupina	14,90	9 do 20,75	<0,001	
Δ IL-8	-0,20	-5,87 do 5,43	0,94	
Dob	-0,20	-0,46 do 0,11	0,23	R = 0,443; R ² = 0,197; R ² _{kor} = 0,171 F _(4, 122) = 7,5; P < 0,001;
Spol	0,70	-5,82 do 7,25	0,83	
Terapijska skupina	15,30	9,45 do 21,12	<0,001	
Δ TNL alpha	12,00	-10,92 do 34,92	0,30	
Dob	-0,20	-0,47 do 0,13	0,26	R = 0,428; R ² = 0,184; R ² _{kor} = 0,156 F _(4, 122) = 6,7; P < 0,001;
Spol	1,40	-5,28 do 8,13	0,67	
Terapijska skupina	16,00	8,36 do 23,74	<0,001	
Δ MMP-3	-0,10	-0,4 do 0,22	0,55	
Dob	-0,10	-0,39 do 0,19	0,50	R = 0,461; R ² = 0,212; R ² _{kor} = 0,187 F _(4, 122) = 8,3; P < 0,001;
Spol	1,60	-4,87 do 8,06	0,63	
Terapijska skupina	13,20	7,24 do 19,17	<0,001	
Δ MMP-9	0,40	-0,02 do 0,87	0,06	

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.65. Prediktori promjene domene mentalnog zdravlja (SF-36) (multivarijatna linearna regresija)

Prediktor	Regresijski koeficijent β	95 % raspon pouzdanosti za β	<i>P</i>	Regresijski model
Dob	-0,10	-0,24 do 0,09	0,38	R = 0,299; R ² = 0,090; R ² _{kor} = 0,060 F _(4, 249) = 3,0; P = 0,02;
Spol	-2,80	-6,67 do 1	0,15	
Terapijska skupina	4,00	0,65 do 7,39	0,02	
Δ INF gama	-12,30	-27,24 do 2,65	0,11	
Dob	-0,10	-0,24 do 0,1	0,40	R = 0,269; R ² = 0,072; R ² _{kor} = 0,042 F _(4, 249) = 2,4; P = 0,05;
Spol	-2,30	-6,17 do 1,51	0,23	
Terapijska skupina	3,90	0,45 do 7,3	0,03	
Δ IL-1 beta	-3,00	-13,35 do 7,29	0,56	
Dob	-0,10	-0,24 do 0,11	0,45	R = 0,266; R ² = 0,041; R ² _{kor} = 0, F _(4, 249) = 87,9; P < 0,001;
Spol	-2,30	-6,18 do 1,55	0,24	
Terapijska skupina	4,00	0,59 do 7,4	0,02	
Δ IL-6	2,00	-8,78 do 12,77	0,71	
Dob	-0,10	-0,24 do 0,1	0,41	R = 0,265; R ² = 0,070; R ² _{kor} = 0,040 F _(4, 249) = 2,3; P = 0,06;
Spol	-2,40	-6,25 do 1,44	0,22	
Terapijska skupina	4,00	0,57 do 7,48	0,02	
Δ IL-8	-0,20	-3,56 do 3,08	0,89	
Dob	-0,10	-0,24 do 0,1	0,42	R = 0,265; R ² = 0,070; R ² _{kor} = 0,040 F _(4, 249) = 2,3; P = 0,06;
Spol	-2,40	-6,26 do 1,46	0,22	
Terapijska skupina	4,00	0,55 do 7,44	0,02	
Δ TNLalpha	0,30	-13,21 do 13,85	0,96	
Dob	0,00	-0,21 do 0,13	0,66	R = 0,269; R ² = 0,072; R ² _{kor} = 0,041 F _(4, 249) = 2,3; P = 0,06;
Spol	-2,60	-6,48 do 1,31	0,19	
Terapijska skupina	2,60	-1,86 do 7,07	0,25	
Δ MMP-3	0,10	-0,1 do 0,26	0,38	
Dob	-0,10	-0,27 do 0,07	0,25	R = 0,293; R ² = 0,086; R ² _{kor} = 0,056 F _(4, 249) = 2,9; P = 0,02;
Spol	-2,60	-6,46 do 1,18	0,17	
Terapijska skupina	4,70	1,21 do 8,26	0,01	
Δ MMP-9	-0,20	-0,46 do 0,07	0,15	

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.66. Prediktori promjene funkcionalne onesposobljenosti (Oswestry) (multivarijatna linearna regresija)

Prediktor	Regresijski koeficijent β	95 % raspon pouzdanosti za β	<i>P</i>	Regresijski model
Dob	0,20	-0,01 do 0,33	0,07	R = 0,382; R ² = 0,146; R ² _{kor} = 0,118 F _(4, 249) = 5,3; P = 0,001;
Spol	3,70	-0,19 do 7,62	0,06	
Terapijska skupina	-5,20	-8,63 do -1,77	<0,001	
Δ INF gama	12,70	-2,52 do 27,89	0,10	
Dob	0,20	-0,02 do 0,33	0,08	R = 0,359; R ² = 0,129; R ² _{kor} = 0,101 F _(4, 249) = 4,6; P = 0,002;
Spol	3,30	-0,59 do 7,23	0,10	
Terapijska skupina	-5,30	-8,76 do -1,78	<0,001	
Δ IL-1 beta	-2,90	-13,38 do 7,64	0,59	
Dob	0,10	-0,03 do 0,32	0,10	R = 0,366; R ² = 0,134; R ² _{kor} = 0,106 F _(4, 249) = 4,8; P = 0,001;
Spol	3,00	-0,87 do 6,96	0,13	
Terapijska skupina	-5,20	-8,64 do -1,73	<0,001	
Δ IL-6	-5,50	-16,47 do 5,39	0,32	
Dob	0,20	-0,01 do 0,33	0,07	R = 0,363; R ² = 0,132; R ² _{kor} = 0,103 F _(4, 249) = 4,7; P = 0,002;
Spol	3,30	-0,58 do 7,22	0,09	
Terapijska skupina	-5,40	-8,9 do -1,89	<0,001	
Δ IL-8	1,40	-1,98 do 4,77	0,42	
Dob	0,20	-0,01 do 0,34	0,06	R = 0,379; R ² = 0,144; R ² _{kor} = 0,116 F _(4, 249) = 5,2; P = 0,001;
Spol	3,60	-0,33 do 7,45	0,07	
Terapijska skupina	-5,60	-9,04 do -2,09	<0,001	
Δ TNLalpha	-10,70	-24,38 do 2,91	0,12	
Dob	0,20	0,01 do 0,36	0,04	R = 0,368; R ² = 0,136; R ² _{kor} = 0,107 F _(4, 249) = 4,7; P = 0,002;
Spol	2,70	-1,18 do 6,67	0,17	
Terapijska skupina	-7,30	-11,81 do -2,81	<0,001	
Δ MMP-3	0,10	-0,03 do 0,33	0,10	
Dob	0,20	0,02 do 0,37	0,03	R = 0,386; R ² = 0,149; R ² _{kor} = 0,121 F _(4, 249) = 5,4; P = 0,001;
Spol	3,60	-0,31 do 7,44	0,07	
Terapijska skupina	-6,10	-9,66 do -2,51	<0,001	
Δ MMP-9	0,20	-0,03 do 0,51	0,08	

Podebljane vrijednosti statistički su značajne.

Tablica 5.67. Prediktori promjene ukupnog doživljaja boli (MPQ) (multivarijatna linearna regresija)

Prediktor	Regresijski koeficijent β	95 % raspon pouzdanosti za β	<i>P</i>	Regresijski model
Dob	0,10	-0,07 do 0,32	0,22	R = 0,271; R ² = 0,073; R ² _{kor} = 0,043 F _(4, 249) = 2,4; P = 0,05;
Spol	3,90	-0,56 do 8,36	0,09	
Terapijska skupina	-3,70	-7,57 do 0,27	0,07	
Δ INF gama	3,70	-13,63 do 21,09	0,67	
Dob	0,10	-0,07 do 0,32	0,22	R = 0,269; R ² = 0,072; R ² _{kor} = 0,042 F _(4, 249) = 2,4; P = 0,05;
Spol	3,70	-0,68 do 8,16	0,10	
Terapijska skupina	-3,60	-7,54 do 0,35	0,07	
Δ IL-1 beta	1,30	-10,54 do 13,23	0,82	
Dob	0,10	-0,06 do 0,33	0,18	R = 0,284; R ² = 0,081; R ² _{kor} = 0,051 F _(4, 249) = 2,7; P = 0,03;
Spol	4,00	-0,39 do 8,46	0,07	
Terapijska skupina	-3,60	-7,52 do 0,29	0,07	
Δ IL-6	6,80	-5,57 do 19,11	0,28	
Dob	0,10	-0,08 do 0,31	0,24	R = 0,272; R ² = 0,074; R ² _{kor} = 0,044 F _(4, 249) = 2,5; P = 0,04;
Spol	3,70	-0,69 do 8,14	0,10	
Terapijska skupina	-3,50	-7,44 do 0,5	0,09	
Δ IL-8	-1,00	-4,84 do 2,8	0,60	
Dob	0,10	-0,07 do 0,32	0,22	R = 0,268; R ² = 0,072; R ² _{kor} = 0,042 F _(4, 249) = 2,4; P = 0,06;
Spol	3,80	-0,64 do 8,24	0,09	
Terapijska skupina	-3,70	-7,65 do 0,28	0,07	
Δ TNLalpha	-1,10	-16,69 do 14,44	0,89	
Dob	0,15	-0,05 do 0,35	0,15	R = 0,277; R ² = 0,077; R ² _{kor} = 0,046 F _(4, 249) = 2,5; P = 0,05;
Spol	3,52	-1,02 do 8,06	0,13	
Terapijska skupina	-5,61	-10,81 do -0,4	0,04	
Δ MMP-3	0,13	-0,08 do 0,34	0,22	
Dob	0,11	-0,09 do 0,31	0,27	R = 0,269; R ² = 0,073; R ² _{kor} = 0,042 F _(4, 249) = 2,4; P = 0,05;
Spol	3,71	-0,73 do 8,14	0,10	
Terapijska skupina	-3,46	-7,55 do 0,64	0,10	
Δ MMP-9	-0,05	-0,36 do 0,26	0,76	

Podobljane vrijednosti statistički su značajne.

6. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja upućuju na postojanje razlika u koncentracijama citokina te metalopeptidaza iz seruma pri primjeni konzervativnih i minimalno invazivnih metoda u liječenju bola uzrokovano ispučenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice između mjerenja. Veća razlika u koncentraciji citokina IL-6, IL-8, TNF- α istaknula se nakon primjene minimalno invazivnih metoda liječenja te statistički značajne negativne povezanosti s MMP-9 nakon terapije. Dodatno, konzervativne metode su pokazale negativnu povezanost između MMP-3 i TNF- α . Klinički ishodi terapija u smanjenju bola pokazale su pozitivnu povezanost sa IL-1 β . Navedeni nalazi ukazuju na stabilnost IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ i TNF- α nakon terapije. Navedeno ne znači nužno da nema imunološkog učinka, nego može upućivati da serumski citokini nisu dovoljno osjetljivi u kratkom praćenju od dva tjedna ili da se promjena odvija lokalno. Porast MMP-3 i MMP-9 nakon ESI je najzanimljiviji nalaz koji ukazuje na mogući znak promjene u remodeliranju ECM-a, tkivnom odgovoru i regulaciji neuroinflamacije, a ne jednostavno kao „pogoršanje”, jer se istodobno bilježi kliničko poboljšanje.

6.1. Osnovna obilježja ispitanika

LDH je kompleksni fiziološko - kemijski proces koji ne utječe samo na segment koji je zahvaćen i njegov individualni mehanizam nastanka nego na međusobnu interakciju mehanizama kao i multifaktorijalnu povezanost (73). U ovom istraživanju sudjelovalo je 128 ispitanika. Od navedenog 94 (73%) ispitanika bila su ženskoga spola, dok je medijan dobi ispitanika prema skupinama liječenja bio 55 godina za ispitanike u skupini konzervativne terapije i 53 godine za ispitanike ESI skupine. Rezultati drugih istraživanja potvrđuju veću prevalenciju nastanka boli u slabinskom dijelu kod žena u dobi od 35-64, a još veću prevalenciju nakon 50 godine života. S navedenim u vezi povezanost prevalencije nastanka boli u dobnoj skupini može biti povezano sa menopauzom i općenitom promjenom hormonalnog statusa. Ujedno, može biti povezano sa intenzitetom rada, životnim i ekonomskim stresom dobne skupine, a na to ukazuje činjenica da je većina ispitanika ovog istraživanja nezaposlena, na dugotrajnom bolovanju ili umirovljena (87).

6.2. Biokemijski status prema terapijskoj skupini

6.2.1. Razlike u promjeni citokina i metalopeptidazama između terapijskih skupina

Prema vrijednostima većina analiziranih upalnih biljega prije terapije između skupina nisu pokazali statistički značajnu vrijednost. Jedina razlika pokazala se kod upalnog biljega TNF- α , Tablica 5.6., koji je bio viši na početku liječenja kod skupine ispitanika podvrgnute epiduralnoj injekciji steroidima tranforaminalnim pristupom. Navedeno se može objasniti činjenicom da su serumske koncentracije obično niže u perifernoj krvi no isto tako TNF- α jedan je od glavnih medijatora upalnog procesa koji upućuje na kroničnu bol (88,89). Chen i suradnici u novijoj prospektivnoj kohorti iz 2024. godine nalaze da su serumski TNF- α i IL-6 umjereno povezani s preoperativnom boli uzrokovanom LDH. To je djelomično u skladu s početnim nalazima veće kliničke opterećenosti u skupini ESI ispitanika, ali ne potvrđuje nužno očekivanje da će se markeri brzo i jasno promijeniti već nakon kratkog razdoblja liječenja (90). Nadalje, međuskupinske razlike, prikazane u Tablici 5.7., u promjenama IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α nisu dosegnule statističku značajnost premda su se simptomi poboljšali. Takav nesklad između kliničkog poboljšanja i sistemskog upalnog profila nije neočekivan, kako su Sima i suradnici (91) pokazali da su povezanosti serumskih biomarkera s boli i onesposobljenošću heterogene te da periferni serum vjerojatno ne odražava u cijelosti lokalni periradikalni i diskalni upalni odgovor. Drugim riječima, moguće je da se kliničko poboljšanje pojavljuje prije nego što se sustavni biomarkeri stabilno promijene, ili da se najvažnije upalne promjene događaju lokalno, a ne u perifernoj cirkulaciji.

Promjene citokina između skupina nisu pokazale statistički značajnu razliku, što se može nadovezati na prethodno navedeno da su koncentracije cirkulirajućih citokina u serumu niže ponekad i nemjerljive. No, promjene u metalopeptidazama, Tablica 5.7. i Tablica 5.8., unutar terapijskih skupina su pokazale znatno povećanje vrijednosti nakon terapije kod ESI pacijenata, a razlike u promjeni navedenih značajno su bile izražene kod istih pacijenata naspram konzervativne terapije. Ovi rezultati pružaju jasniju sliku mehanizama MMP-3 i MMP-9 koji pojačanom ekspresijom dovode do regulacije molekula, faktora i signalnih puteva, sprječavanja kataboličke aktivnosti te posljedično razgradnji koja potiče remodeliranje tkiva međukralježnične pločice, odnosno resorpciju ispupčenja (55,92,93). Nadovezujući se na povišenost vrijednosti kod ESI pacijenata, Carassiti i suradnici (94) istaknuli su već poznatu činjenicu protuupalnog djelovanja steroida i njezin benefit kod pacijenata s visokim upalnim statusom.

6.2.2. Povezanost citokina i metalopeptidaza unutar terapijskih skupina

Odnosi citokina i metalopeptidaza unutar skupina liječenja pokazale su nekoliko korelacija između citokina, posebno između IL-6, IL-8 i TNF- α , koje su postale jače pri drugom mjerenju. U ESI skupini snažne pozitivne korelacije između IL-6, IL-8 i TNF- α bile su prisutne prije i ostale su nakon terapije. Dosadašnja istraživanja ukazuju da su IL-6, TNF- α i drugi proinflamatorni markeri povišeni kod kronične i radikularne boli te da nisu dosljedni s nalazima povezanosti ekspresije simptoma i duljinom trajanja simptoma (95). Nasuprot tome, istraživanje Morkoç i suradnika iz 2025. ukazuje da su povišene razine TNF- α u korelaciji sa IL-6 u vidu povlačenja ispuščenja. Osim toga, povišene razine IL-1 β prikazane su u navedenom istraživanju kao dominantni upalni marker kronične upale živca, a njegova inhibicija može dovesti do smanjenja boli te općenito disbalansa između katabolizma i anabolizma (96).

Nastavno na navedeno, Jimbo i suradnici istaknuli su da IL-1 β pokreće pozitivnu povratnu petlju i pojačava izražaj IL-6 te MMP u stanicama LDH, iako se u ovom istraživanju upalni i degradacijski markeri pojavljuju u organiziranoj mreži, a ne kao izolirani signali (97). Još 2015. Pederson i suradnici pokazali su razine citokina IL-6 i IL-8 povezane s perzistencijom boli nakon LDH (98). Wang i suradnici (2016.) navode više razine IL-6, IL-8 i TNF- α kod pacijenata s boli uzrokovanom teškom upalom n. *ischiadicusa* te korelaciju ODI-a s IL-6 i TNF- α , a Krock i suradnici (2019.) uputili su da blokiranjem receptora IL-8 signalizacija slabi i dovodi do smanjenja boli te upalnog procesa u modelu miša (99,100). Studije, kako navode Cunha i suradnici, pokazuju da kokulture stanice diska s makrofagima značajno pojačavaju IL-6 i IL-8, pri čemu je TNF- α neophodan za indukciju IL-6, ali ne i IL-8, jer potiče središnju regulatornu ulogu (38). Djuric i suradnici (101) uočili su da upalni čimbenici poput TNF- α i IL-1 β aktiviraju lučenje kemokina od strane IVD stanica što inducira aktivaciju MMP-a i lučenje citokina koji potiču reapsorpciju LDH. Međutim istodobna negativna povezanost MMP-9 s više citokina nakon ESI odstupa od pojednostavljene slike u kojoj svi upalni i degradacijski markeri rastu paralelno.

U ovom istraživanju uočena je značajna negativna korelacija između MMP-9 i citokina, posebno pri drugom mjerenju. U skupini konzervativne terapije korelacije su bile općenito slabije s umjerenim pozitivnim vezama između protuupalnih markera i negativnom korelacijom između MMP-3 i TNF- α . Chai i suradnici istaknuli su infiltrirajuće makrofage koji u protrudiranom tkivu IVD-a luče IL-1 i TNF- α koji pojačavaju regulaciju MMP-3. MMP-3

stimulira oslobađanje kemotaktičkog faktora makrofaga, pri čemu se pojačava infiltracija makrofaga, razgradnja proteoglikana i resorpcija. Osim toga, MMP dovodi do moduliranja upalnih citokina, zaustavljanja kataboličkih aktivnosti i na taj način održava homeostazu tkiva i stanica (73,93). Haro i suradnici su 2000. godine zaključili da IVD stanice i sami makrofagi luče MIP-1 α , MCP-1 i TNF- α te time potiču kemotaksiju makrofaga i oslobađanje MMP-3 koji dodatno osnažuje reapsorpciju (102). Rad Doita i suradnika povezo je makrofage i produkciju MMP s resorpcijom IVD-a, čime podržava vezu upale i MMP-a (103). Također, Chai i suradnici opisali su kontakt makrofaga i IVD koji stimuliraju kaskadu reakcija između makrofaga i hondrocita. Prilikom interakcije makrofaga i hondrocita, MMP-3 i MMP-7 neizravno djeluje na razgradnju hrskavičnog matriksa i apsorpciju pločice (73).

Međutim, negativna korelacija MMP-9 s INF- γ , IL-6, IL-8, TNF- α nakon ESI može sugerirati na prijelaz iz upalne faze u remodelacijsku fazu. Kamieniak i suradnici (2019) te Wolosowicz i suradnici (2025) u svojim istraživanjima iznijeli su zaključke o heterogenosti MMP-9 i mehanizmu redukcije poremećaja barijere, infiltracije neutrofila i upale (104,105). Primjerice, nedovoljna aktivnost MMP-9 može narušiti razrješenje upale i oštetiti popravak tkiva. Ova dvosmjerna uloga naglašava modulacijsku aktivnost MMP-9 (105). Taj se obrazac razlikuje od novijeg prospektivnog istraživanja Chalermkitpanit i suradnika u kojem su ESI TF pacijenti s povoljnim odgovorom pokazali pad IFN- γ , IL-1 β i IL-6 (77). Iz navedenog može se zaključiti da u kratkom vremenu promatranja postoji pomak prema remodeliranju matriksa, ali bez jasne sistemske citokinske supresije nakon ESI-a. Moguće je da MMP-9 u kratkom razdoblju nakon terapije više odražava fazu tkivnog remodeliranja nego intenzitet sistemske proinflamatorne aktivnosti.

6.2.3. Povezanost dobi i spola sa serumskim koncentracijama citokina i metalopeptidaza

U ovom istraživanju utvrđene su više vrijednosti MMP-3 u muškaraca prije i poslije terapije. Istaknuto je u skladu s provedenim istraživanjem Bachmeier i suradnika u kojem je ekspresija MMP-3 bila povišenija kod muškaraca i kod pacijenata s duljim trajanjem trenutne boli (92). Dob je pokazala nešto složeniji obrazac u ovom istraživanju zbog pozitivne povezanost dobi i vrijednostima IL-6 i IL-8 prije i nakon konzervativnog liječenja. Navedeno može ukazivati na blago izraženiju sistemska upalu u starijih bolesnika. U ESI skupini dob je bila obrnuto

povezana s MMP-9 nakon terapije, ali taj nalaz nije bio potkrijepljen širim skupom dosljednih dobnih odnosa za ostale biomarkere. U usporedbi s radovima može se zaključiti da dob i spol mogu modulirati pojedine serumske obrasce, ali da njihova uloga u kratkoročnom predviđanju terapijskog odgovora ostaje ograničena i vjerojatno podložna interakciji s komorbiditetima, težinom bolesti i samim fenotipom boli. Istraživanja podupiru povezanost dobi, IL-6 i IL-8 upućujući na rizične faktore koji se općenito događaju promjenama povezanim sa starenjem, načinom življenja i prekomjernom tjelesnom masom (38,95,106,107). Navedeni sistemski pregledi ukazuju na heterogenost križobolje i da jednostavni linearni modeli rijetko objašnjavaju kliničku varijabilnost.

6.3. Učinak terapije na klinički status, funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života bolesnika

Na početku istraživanja u skupini ESI ispitanika zabilježene su više razine SF-MPQ u oštrini i zastrašujućoj boli te viša jačina boli u proteklom tjednu naspram konzervativne skupine ispitanika. U nastavku kvalitete života (SF-36) bile su izražene niže vrijednosti u tjelesnoj boli ESI ispitanika, a procjena promjene zdravlja u odnosu na prethodnu godinu kao i druge vrste nemira tijekom spavanja prema PSQI bile su izraženija u konzervativnoj skupini ispitanika. Domena društvenog života prema ODI pokazala je znatno više vrijednosti u ESI skupini nego u konzervativnoj skupini ispitanika. PD-Q u probiru neuropatske boli nije pokazao razliku između skupina, dok je HAQ pokazao znatno više vrijednosti u domeni prehrane, stiska i razine boli zbog bolesti u posljednjih 7 dana kod ESI ispitanika.

U ovom radu nakon terapije ESI je bio povezan s većim smanjenjem boli u proteklom tjednu, većim padom ukupne boli na MPQ-u i izraženijim smanjenjem rezultata na PD-Q upitniku, pri čemu je nakon intervencije porastao udio ispitanika s negativnim nalazom neuropatske boli. Na funkcionalnoj razini ESI je također imao veći učinak na ukupni ODI rezultat te na pojedine domene koje su izravno povezane sa svakodnevnim aktivnostima, poput hodanja, sjedenja, spavanja, društvenog života i putovanja. Kad se tomu pridodaju veće promjene u domenama tjelesne aktivnosti, ograničenja zbog tjelesnog zdravlja, tjelesne boli, vitalnosti, socijalnih funkcija i mentalnog zdravlja, iz upitnika SF-36, dobiva se dosljedna slika intervencije koja u ranoj fazi djeluje prije svega na simptomatsko i funkcionalno rasterećenje bolesnika. Takav klinički profil ima jasno uporište u radovima. Meta-analize i smjernice dosljedno pokazuju da ESI kod radikulopatije zbog LDH najviše koristi upravo u smanjenju boli i funkcionalne

onesposobljenosti u prvim tjednima i mjesecima nakon zahvata (75,108). Stoga je činjenica da je terapijska skupina bila stabilniji prediktor promjena fizičkog funkcioniranja, domene tjelesne boli i ukupnoga ODI rezultata. Nalazi sugeriraju da je učinak liječenja bio klinički relevantniji od učinka pojedinačnih biomarkernih promjena. Drugim riječima, u ovom je uzorku tip terapijske intervencije bio bolji prediktor kratkoročnog ishoda od sistemskoga imunološkog odgovora.

Ipak rezultati konzervativne terapije ne bi se smjeli prikazati kao slabija terapijska metoda. I u toj su skupini zabilježena statistički značajna poboljšanja većeg broja različitih aspekata boli i funkcije, uključujući smanjenje sadašnje i prosječne boli, pad ukupne ocjene boli prema PD-Q te povoljan pomak ukupnog ODI rezultata. Ovakav ishod važan je jer je u skladu s novijim dokazima da akupunktura i strukturirani rehabilitacijski programi u bolesnika s boli n. *ischiadica* zbog ispupčenja međukralježnične pločice mogu smanjiti bol i poboljšati funkciju (109). Prospektivna kohortna studija Tarcău i suradnika (2022) ukazala je na poboljšanje nakon 6 mjeseci u nekoliko varijabli SF-MPQ, smanjenje boli, povećanje mobilnost i snage te smanjenje onesposobljenosti nakon elektroterapije, hidroterapije i individualne fizikalne terapije (110). Randomizirani pokus Tu i suradnika (2024) pokazao je klinički značajnu prednost akupunkture naspram prividnog terapijskog postupka u pogledu boli i funkcije, a noviji sustavni pregled Du i suradnika (2025) podupire korist rehabilitacijskih i terapijskih vježbi za bol, funkcionalni status i kvalitetu života u bolesnika s LDH (109,111). Zbog toga je prikladnije reći da je konzervativna terapija u ovom istraživanju bila učinkovita, ali je ESI pokazao veći intenzitet ranog učinka.

Promjene u subjektivnoj kvaliteti spavanja bile su značajno poboljšane u obje terapijske skupine, no kategorijska kvaliteta spavanja je u obje skupine bila izrazito loša iako nije pokazala statistički značajnu razliku. Navedeno je u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Radoš i suradnici (2018) istaknuli su povezanost kronične boli s poremećajima spavanja gdje bol dovodi do samog poremećaja i pri tome povećava percepciju boli (112). Nasuprot navedenome, istraživanje Kim i suradnika (2020) zabilježilo je poboljšanje kvalitete spavanja nakon šest tjedana konzervativne terapije, međutim navedeni učinak nije se održao nakon duljeg praćenja od šest mjeseci, što su autori doveli u vezu s povezanošću depresivnih simptoma i narušene kvalitete sna (113). Temeljem istaknutih istraživanja i nalaza ovog istraživanja može se zaključiti da psihofizičko stanje ispitanika u znatnoj mjeri prodonosi lošijoj kvaliteti spavanja.

6.4. Povezanost promjena kliničkih ishoda i biokemijskih markera

Jedan od najvažnijih doprinosa ovog rada jest upravo u tome što pokazuje koliko odnos između subjektivnog kliničkog iskustva i objektivnog biološkog odgovora može biti složen. U korelacijskim analizama zabilježene su pojedine značajne povezanosti između promjena biomarkera i promjena boli, onesposobljenosti, kvalitete života i HAQ-a, ali te povezanosti nisu tvorile jedinstven i lako interpretabilan obrazac. Primjerice, u skupini ESI promjena IL-1 β bila je pozitivno povezana sa senzornom, afektivnom i ukupnom boli iz upitnika SF-MPQ-u i odjevanjem iz upitnika HAQ-u, dok je promjena MMP-3 bila povezana i s ukupnim ODI rezultatom i s pojedinim domenama SF-36. Promjena IL-8 bila je povezana sa socijalnim funkcijama, a promjena TNF- α u ukupnom stupnju onesposobljenosti. Ovakvi nalazi dijelom su u skladu s istraživanjem Morkoç i suradnika (2025) koje ističe važnu ulogu IL-1 β u mehanizmima smanjenja boli, dok se IL-6 i TNF- α povezuju s regresijom ispupčenja međukralježničke pločice. Nasuprot tome, Samuelly-Leichtag i suradnici (2022) nisu utvrdili značajnu povezanost između citokina i kliničkih ishoda, iako je prema SF-MPQ upitniku zabilježeno značajno smanjenje boli (96,114). Navedene razlike među istraživanjima dodatno potvrđuju da odnos između upalnih biomarkera i subjektivnog doživljaja boli nije ravnomjeran, već ovisi o brojnim biološkim, kliničkim i psihofizičkim čimbenicima. Dodatnu potporu dobivenim rezultatima pruža istraživanje Bielewicz i suradnika (2024), u kojem je utvrđena pozitivna povezanost IL-6 s ODI rezultatom, kao i povezanost varijabilnosti IL-6 s umjerenim intenzitetom depresivnih simptoma. Slično tome, druga istraživanja ističu povezanost IL-8 s depresijom, poremećajima spavanja, dnevnom pospanošću i općim psihofizičkim zdravljem što je u skladu s nalazima ovoga istraživanja (115–117). Time se dodatno naglašava mogućnost da promjene pojedinih citokina ne odražavaju isključivo nociceptivne procese, već i širi psihofizički status ispitanika.

U skupini konzervativne terapije promjene IL-1 β su negativno povezane sa afektivnom i ukupnom boli na SF-MPQ-u, u aktivnostima na HAQ-u, a pozitivno povezane sa segmentima neuropatske boli PDQ-a i podizanjem tereta na ODI-u. MMP-3 bio je pozitivno povezan s afektivnom boli, ODI-jem i tjelesnom aktivnošću SF-36 te negativno s dnevnom pospanošću PSQI-a, dok je MMP-9 bio pozitivno povezan s ometenošću spavanja PSQI-a, a negativno s tjelesnom aktivnošću SF-36. INF- γ je ukazao na pozitivnu povezanost s hodanjem i spavanjem, dok je promjena IL-8 negativno povezana sa spavanjem i društvenim životom na ODI-u.

Promjene IL-6 i TNF- α pokazale su pozitivnu povezanost tjelesne boli i seksualnog života putem ODI-ja, dok HAQ negativno korelira s IL-6, a pozitivno s TNF- α .

Međutim, kada su ti odnosi testirani u multivarijantnim regresijskim modelima uz prilagodbu na dob, spol i terapijsku skupinu promjene biomarkera uglavnom nisu ostale samostalni prediktori kliničkog ishoda. To je potencijalno uzročno posljedična veza. Iako su biomarkeri korisni za biološko razumijevanje bolesti njihova kratkoročna samostalna prediktivna vrijednost za kliničko poboljšanje u ovom uzorku ostala je ograničena. Nesklad između izraženih subjektivnih poboljšanja i ograničenih serumskih promjena može odražavati razliku između lokalnog i sistemskog upalnog odgovora, kratko praćenje, vremenski odmak bioloških promjena te heterogenost fenotipa boli. Većina novijih preglednih i kohortnih istraživanja upućuje na to da biomarkeri u križobolji i radikularnoj boli imaju značajan istraživački i klinički potencijal (77,95,98).

Trenutačno još nije utvrđen manji, stabilan i pouzdan skup biomarkera koji bi se mogao rutinski primjenjivati u kliničkoj praksi za objašnjenje ili predviđanje individualnog terapijskog odgovora. U tom se kontekstu rezultati ovoga istraživanja mogu prije interpretirati kroz koncept biomarkera koji opisuje fenotipski teren nego prognostički biomarker. Drugim riječima, serumski citokini i MMP-ovi mogu pridonijeti boljem razumijevanju biološkog okruženja bolesti, ali u promatranom, relativno kratkom, vremenskom okviru još ne omogućuju pouzdanu individualnu klasifikaciju uspješnosti liječenja.

Sveukupno, nalazi ovog istraživanja upućuju na to da su brza klinička dobit i biološka dinamika bolesti dva povezana, ali ne i istovjetna, procesa. Minimalno invazivna terapija ESI-jem u ovom uzorku pružila je veći rani klinički učinak na bol, neuropatsku komponentu boli, onesposobljenost i više domena kvalitete života. Konzervativna terapija s fizikalnom terapijom i akupunkturu također je dovela do poboljšanja, čime se potvrđuje da i neinvazivni pristupi imaju terapijsku vrijednost. S druge strane, serumski biomarkeri dali su složeniju sliku: citokini nisu pratili kliničko poboljšanje jednolično, dok su MMP-3 i MMP-9 otvorili pitanje rane remodelacijske faze odgovora na terapiju. Upravo ta razlika između kliničkog i serumskog odgovora predstavlja najzanimljiviji znanstveni doprinos rada i temelj je njegove moguće relevantnosti koji traže spoj kliničke i translacijske perspektive.

6.5. Ograničenja istraživanja

Kratko razdoblje praćenja, od dva tjedna, najvažnije je ograničenje u interpretaciji ovih rezultata jer je moguće da se dio serumskih promjena razvija sporije od kliničkog poboljšanja. Jednako tako, periferni serum ne mora vjerno odražavati lokalne promjene u međukralježničnoj pločici, epiduralnom prostoru i korijenu živca pa izostanak većih promjena citokina ne znači nužno i izostanak lokalnog protuupalnog učinka. Dodatno, početne razlike između skupina u dijelu kliničkih i biokemijskih varijabli nalažu oprez pri tumačenju veličine promjena nakon terapije. Na kraju, trenutni rezultat za MMP-3 i MMP-9 valja smatrati posebno zanimljivim zbog potencijalne remodelacijske faze odgovora na terapiju, ali još uvijek nedovoljno potvrđenim za čvrste translacijske zaključke zbog čega je potrebno dulje praćenje.

7. Zaključci

- Kvantifikacija serumskih koncentracija citokina i metalopeptidaza pokazala je da u pacijenata s boli uzrokovanim ispušćenjem međukralježnične pločice imunološki odgovor na terapiju nije jedinstven. U razdoblju od dva tjedna nakon liječenja nisu utvrđene konzistentne i izražene međuskupinske promjene za IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α , dok su MMP-3 i MMP-9 pokazali jasne razlike u odnosu na terapijsku strategiju, s porastom u skupini liječenoj ESI-jem. Taj nalaz upućuje na mogućnost da kratkoročni odgovor na terapiju, barem djelomice, uključuje procese remodelacije ekstracelularnog matriksa koji nisu u potpunosti obuhvaćeni standardnim panelom serumskih proinflammatornih citokina.
- Obje su terapijske metode bile klinički učinkovite, ali je ESI pokazao snažniji rani učinak. U usporedbi s konzervativnom terapijom, ESI je bio povezan s većim smanjenjem intenziteta boli, povoljnijim pomakom neuropatske komponente boli, većim smanjenjem funkcionalne onesposobljenosti te izraženijim poboljšanjem više domena kvalitete života.
- Korelacijske analize su pokazale povezanosti između biomarkernih promjena i kliničkih ishoda, biomarkeri u multivarijantnim modelima uglavnom nisu bili samostalni prediktori kliničkog poboljšanja. To znači da je klinička korist liječenja u ovom uzorku bila uvjerljivija i stabilnija od kratkoročnog serumskog biomarkernog odgovora.
- Dob i spol nisu pokazali univerzalan učinak na cijeli biomarkerni profil, ali su otkrili pojedine selektivne obrasce. Muškarci su imali više vrijednosti MMP-3 prije i nakon terapije, dok su u konzervativnoj skupini stariji ispitanici imali više vrijednosti IL-6 i IL-8, a u ESI skupini dob je bila negativno povezana s MMP-9 nakon terapije. Budući da ti odnosi nisu bili dosljedni za većinu ostalih biomarkera ni za promjene kroz vrijeme, može se zaključiti da dob i spol moduliraju dio imunološkog odgovora, ali nisu bili glavni nositelji kratkoročnog terapijskog ishoda.
- Terapijski učinak obje metoda obuhvatio je i psihofizičko stanje bolesnika, osobito kroz promjene u kvaliteti života i subjektivnom funkcioniranju. ESI je pokazao

izraženiji učinak u domenama SF-36 povezanim s tjelesnim zdravljem, vitalnošću, socijalnim funkcioniranjem i mentalnim zdravljem, dok su nalazi za kvalitetu sna bili skromniji i selektivniji. Povezanosti između subjektivnih procjena dobrobiti i objektivnih serumskih markera bile su prisutne, ali neujednačene i nedovoljno stabilne da bi se u ovom trenutku izdvojio pouzdan kratkoročni biomarker učinkovitosti liječenja. Najbliže tom statusu u ovom su radu došle metalopeptidaze, ali njihov smisao treba potvrditi u studijama s duljim praćenjem.

- U cjelini, ovaj rad podupire da su konzervativna terapija i ESI klinički korisne u liječenju bola uzrokovanog ispuččenjem međukralježnične pločice, pri čemu ESI ostvaruje izraženiji rani simptomatski i funkcionalni učinak. Serumski biomarkeri potvrđuju biološku složenost bolesti, ali zasad ne pružaju jednako čvrst i linearan odraz terapijskog uspjeha kao klinički ishodi. Zbog toga se najveća vrijednost ovoga rada nalazi u integraciji kliničkih pokazatelja i serumskih mjerenja, uz jasno prepoznavanje da je kratkoročni terapijski odgovor prije svega klinički, a tek djelomično biokemijski fenomen.

8. Literatura

1. Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA. Discogenic Low Back Pain: Anatomy, Pathophysiology and Treatments of Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 22;24(1):208. doi:10.3390/ijms24010208 PubMed PMID: 36613651; PubMed Central PMCID: PMC9820240.
2. Newell N, Little J, Christou A, Adams M, Adam C, Masouros S. Biomechanics of the human intervertebral disc: A review of testing techniques and results. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2017 May 1;69:420–34. doi:10.1016/j.jmbbm.2017.01.037
3. Fontana G, See E, Pandit A. Current trends in biologics delivery to restore intervertebral disc anabolism. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 Apr 1;Scaffolds, cells, biologics: At the crossroads of musculoskeletal repair84:146–58. doi:10.1016/j.addr.2014.08.008
4. Lv F, Leung VYL, Huang S, Huang Y, Sun Y, Cheung KMC. In search of nucleus pulposus-specific molecular markers. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014 Apr;53(4):600–10. doi:10.1093/rheumatology/ket303 PubMed PMID: 24049099.
5. M M, Bs S, Bs A, Bhi R. Cultivation of Intervertebral Disc Cells in Medium Fortified with Growth Factors Improved In Vitro Chondrogenesis. *Biomed Res [Internet].* 2011 [cited 2026 Jan 9];22(4). Available from: <https://www.alliedacademies.org/abstract/cultivation-of-intervertebral-disc-cells-in-medium-fortified-with-growth-factors-improved-in-vitro-chondrogenesis-887.html>
6. General Characteristics of the Spine. In: *Clinical Anatomy of the Spine, Spinal Cord, and Ans [Internet].* Mosby; 2014 [cited 2026 Jan 9]. p. 15–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780323079549000025> doi:10.1016/B978-0-323-07954-9.00002-5
7. Raj PP. Intervertebral Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment. *Pain Pract.* 2008;8(1):18–44. doi:10.1111/j.1533-2500.2007.00171.x
8. Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy.* Wolters kluwer india Pvt Ltd; 2018. 1470 p.
9. Yu P, Mao F, Chen J, Ma X, Dai Y, Liu G, et al. Characteristics and mechanisms of resorption in lumbar disc herniation. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:205. doi:10.1186/s13075-022-02894-8 PubMed PMID: 35999644; PubMed Central PMCID: PMC9396855.
10. Molladavoodi S, McMorran J, Gregory D. Mechanobiology of annulus fibrosus and nucleus pulposus cells in intervertebral discs. *Cell Tissue Res.* 2020 Mar 1;379(3):429–44. doi:10.1007/s00441-019-03136-1
11. Bergknut N, Smolders LA, Grinwis GCM, Hagman R, Lagerstedt AS, Hazewinkel HAW, et al. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 1: Anatomy and physiology of the intervertebral disc and characteristics of intervertebral disc degeneration. *Vet J.* 2013 Mar 1;195(3):282–91. doi:10.1016/j.tvjl.2012.10.024
12. Johnson J a., Da Costa R c., Allen M j. Micromorphometry and Cellular Characteristics of the Canine Cervical Intervertebral Discs. *J Vet Intern Med.* 2010;24(6):1343–9. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0613.x

13. Fenn J, Olby NJ, The Canine Spinal Cord Injury Consortium (CANSORT-SCI), Moore SA, Olby NJ, Gjessing KM, et al. Classification of Intervertebral Disc Disease. *Front Vet Sci.* 2020 Oct 6;7. doi:10.3389/fvets.2020.579025
14. Stein D, Assaf Y, Dar G, Cohen H, Slon V, Kedar E, et al. 3D virtual reconstruction and quantitative assessment of the human intervertebral disc's annulus fibrosus: a DTI tractography study. *Sci Rep.* 2021 Mar 25;11(1):6815. doi:10.1038/s41598-021-86334-8
15. Torre OM, Mroz V, Bartelstein MK, Huang AH, Iatridis JC. Annulus fibrosus cell phenotypes in homeostasis and injury: implications for regenerative strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1442(1):61–78. doi:10.1111/nyas.13964
16. Smolders LA, Bergknut N, Grinwis GCM, Hagman R, Lagerstedt AS, Hazewinkel HAW, et al. Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 2: Chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds. *Vet J.* 2013 Mar 1;195(3):292–9. doi:10.1016/j.tvjl.2012.10.011
17. Moon SM, Yoder JH, Wright AC, Smith LJ, Vresilovic EJ, Elliott DM. Evaluation of intervertebral disc cartilaginous endplate structure using magnetic resonance imaging. *Eur Spine J.* 2013 Aug;22(8):1820–8. doi:10.1007/s00586-013-2798-1 PubMed PMID: 23674162; PubMed Central PMCID: PMC3731490.
18. Lakstins K, Arnold L, Gunsch G, Flanigan D, Khan S, Gadde N, et al. Characterization of the human intervertebral disc cartilage endplate at the molecular, cell, and tissue levels. *J Orthop Res.* 2021;39(9):1898–907. doi:10.1002/jor.24854
19. Crump KB, Alminnawi A, Bermudez-Lekerika P, Compte R, Gualdi F, McSweeney T, et al. Cartilaginous endplates: A comprehensive review on a neglected structure in intervertebral disc research. *JOR SPINE.* 2023;6(4):e1294. doi:10.1002/jsp2.1294
20. Ma B, Leijten JCH, Wu L, Kip M, van Blitterswijk CA, Post JN, et al. Gene expression profiling of dedifferentiated human articular chondrocytes in monolayer culture. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Apr 1;21(4):599–603. doi:10.1016/j.joca.2013.01.014
21. Grunhagen T, Wilde G, Soukane DM, Shirazi-Adl SA, Urban JPG. Nutrient Supply and Intervertebral Disc Metabolism. *JBJS.* 2006 Apr;88(suppl_2):30. doi:10.2106/JBJS.E.01290
22. Wang Sl, Yu Yl, Tang Cl, Lv Fz. Effects of TGF- β 1 and IL-1 β on expression of ADAMTS enzymes and TIMP-3 in human intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med.* 2013 Dec;6(6):1522–6. doi:10.3892/etm.2013.1348 PubMed PMID: 24250727; PubMed Central PMCID: PMC3829724.
23. Bermudez-Lekerika P, Crump KB, Tseranidou S, Nüesch A, Kanelis E, Alminnawi A, et al. Immuno-Modulatory Effects of Intervertebral Disc Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jun 29;10:924692. doi:10.3389/fcell.2022.924692 PubMed PMID: 35846355; PubMed Central PMCID: PMC9277224.
24. Vergroesen PPA, Kingma I, Emanuel KS, Hoogendoorn RJW, Welting TJ, van Royen BJ, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jul 1;23(7):1057–70. doi:10.1016/j.joca.2015.03.028

25. Lin X, Lin Q. MiRNA-495-3p Attenuates TNF- α Induced Apoptosis and Inflammation in Human Nucleus Pulposus Cells by Targeting IL5RA. *Inflammation*. 2020 Oct 1;43(5):1797–805. doi:10.1007/s10753-020-01254-5
26. Kim JH, Ham CH, Kwon WK. Current Knowledge and Future Therapeutic Prospects in Symptomatic Intervertebral Disc Degeneration. *Yonsei Med J*. 2022;63(3):199. doi:10.3349/ymj.2022.63.3.199
27. Koroth J, Buko EO, Abbott R, Johnson CP, Ogle BM, Stone LS, et al. Macrophages and Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 10;24(2):1367. doi:10.3390/ijms24021367 PubMed PMID: 36674887; PubMed Central PMCID: PMC9863885.
28. Lai Q, Gong G, Lu Y, You P, Zhu Y, Wang Z, et al. Mechanisms and Factors Influencing Resorption of Herniated Part of Lumbar Disc Herniation: Comprehensive Review. *J Inflamm Res*. 2025 Jun 30;18:8553–62. doi:10.2147/JIR.S525233 PubMed PMID: 40620601; PubMed Central PMCID: PMC12226998.
29. Dou Y, Zhang Y, Liu Y, Sun X, Liu X, Li B, et al. Role of macrophage in intervertebral disc degeneration. *Bone Res*. 2025 Jan 23;13(1):15. doi:10.1038/s41413-024-00397-7
30. Mu K, Geng J, Dong Y, Guo W. Identification of signature genes and relationship with immune cell infiltration in intervertebral disc degeneration. *Front Genet*. 2025 Apr 9;16. doi:10.3389/fgene.2025.1551124
31. Ye F, Lyu F, Wang H, Zheng Z. The involvement of immune system in intervertebral disc herniation and degeneration. *JOR Spine*. 2022 Mar 15;5(1):e1196. doi:10.1002/jsp2.1196 PubMed PMID: 35386754; PubMed Central PMCID: PMC8966871.
32. Cheng H, Wang L, Huang C, Yang Z, Wu H, Fang Z. Immune Mechanisms and Pain in Intervertebral Disc Degeneration. *J Inflamm Res*. 2025 Dec 1;18:16843–55. doi:10.2147/JIR.S565510
33. Lyu FJ, Cui H, Pan H, Mc Cheung K, Cao X, Iatridis JC, et al. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions. *Bone Res*. 2021 Jan 29;9(1):7. doi:10.1038/s41413-020-00125-x PubMed PMID: 33514693; PubMed Central PMCID: PMC7846842.
34. Beall DP, Kim KD, Macadaeg K, Donboli K, Chauhan K, Sowlay M, et al. Treatment Gaps and Emerging Therapies in Lumbar Disc Herniation. *Pain Physician*. 2024 Sep;27(7):401–13. PubMed PMID: 39353108.
35. Hincapié CA, Kroismayr D, Hofstetter L, Kurmann A, Cancelliere C, Raja Rampersaud Y, et al. Incidence of and risk factors for lumbar disc herniation with radiculopathy in adults: a systematic review. *Eur Spine J*. 2025 Jan;34(1):263–94. doi:10.1007/s00586-024-08528-8 PubMed PMID: 39453541; PubMed Central PMCID: PMC11754359.
36. Kögl N, Petr O, Löscher W, Liljenqvist U, Thomé C. Lumbar Disc Herniation. *Dtsch Arztebl Int*. 2024 Jun;121(13):440–8. doi:10.3238/arztebl.m2024.0074 PubMed PMID: 38835174; PubMed Central PMCID: PMC11465477.

37. Ren Q, Chen L, Ma Y, Huang Y, Wang S. Immune microenvironment in intervertebral disc degeneration: pathophysiology and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2025 Jul 4;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1563635
38. Cunha C, Yang H, Buser Z, Rojas C, Cunha M, Pereira P, et al. Lumbar Disc Herniation Resorption: When and How Does It Occur? *Neurospine.* 2026 Jan;23(1):82–93. doi:10.14245/ns.2551538.769 PubMed PMID: 41666864; PubMed Central PMCID: PMC12890389.
39. Chang D, Lui A, Matsuyan A, Safaee M, Aryan H, Ames C. Comparative Review of the Socioeconomic Burden of Lower Back Pain in the United States and Globally. *Neurospine.* 2024 Jun;21(2):487–501. doi:10.14245/ns.2448372.186 PubMed PMID: 38955526; PubMed Central PMCID: PMC11224735.
40. Wong T, Patel A, Golub D, Kirnaz S, Goldberg JL, Sommer F, et al. Prevalence of Long-Term Low Back Pain After Symptomatic Lumbar Disc Herniation. *World Neurosurg.* 2023 Feb 1;170:163-173.e1. doi:10.1016/j.wneu.2022.11.029
41. Abel F, Altorfer FCS, Rohatgi V, Gibbs W, Chazen JL. Imaging of Discogenic and Vertebrogenic Pain. *Neurosurg Clin N Am.* 2025 Oct 1;Spine Imaging and Intervention36(4):485–96. doi:10.1016/j.nec.2025.04.011
42. Wallwork SB, Braithwaite FA, O’Keeffe M, Travers MJ, Summers SJ, Lange B, et al. The clinical course of acute, subacute and persistent low back pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2024 Jan 22;196(2):E29–46. doi:10.1503/cmaj.230542 PubMed PMID: 38253366; PubMed Central PMCID: PMC10805138.
43. Ma L, Pan J, Zhang J, Liu F. Innovative strategies in combating intervertebral disc degeneration: pathological mechanisms and biomaterial advancements. *Front Bioeng Biotechnol.* 2025 Aug 14;13:1643222. doi:10.3389/fbioe.2025.1643222 PubMed PMID: 40895719; PubMed Central PMCID: PMC12391112.
44. Nijs J, De Baets L, Hodges P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, & why? *Braz J Phys Ther.* 2023;27(4):100537. doi:10.1016/j.bjpt.2023.100537 PubMed PMID: 37639943; PubMed Central PMCID: PMC10470273.
45. Rožac K, Matić A, Budrovac D, Hnatešen D, Radoš I, Kralik K, et al. Biological Mechanisms of Pain Management in Lumbar Disk Herniation: Focus on Cytokine Correlations and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2025 Nov 7;26(22):10830. doi:10.3390/ijms262210830 PubMed PMID: 41303319; PubMed Central PMCID: PMC12652388.
46. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 2021 Jan 1;101(1):259–301. doi:10.1152/physrev.00045.2019 PubMed PMID: 32584191.
47. Yoo YM, Kim KH. Current understanding of nociplastic pain. *Korean J Pain.* 2024 Apr 1;37(2):107–18. doi:10.3344/kjp.23326 PubMed PMID: 38504389; PubMed Central PMCID: PMC10985487.

48. Scarcia L, Pileggi M, Camilli A, Romi A, Bartolo A, Giubolini F, et al. Degenerative Disc Disease of the Spine: From Anatomy to Pathophysiology and Radiological Appearance, with Morphological and Functional Considerations. *J Pers Med*. 2022 Nov 1;12(11):1810. doi:10.3390/jpm12111810 PubMed PMID: 36579533; PubMed Central PMCID: PMC9698646.
49. Gradisnik L, Kocivnik N, Maver U, Velnar T. Degenerative Disease of Intervertebral Disc: A Narrative Review of Pathogenesis, Clinical Implications and Therapies. *Bioengineering*. 2025 Dec 29;13(1):40. doi:10.3390/bioengineering13010040 PubMed PMID: 41595972; PubMed Central PMCID: PMC12837267.
50. Kim JH, Ham CH, Kwon WK. Current Knowledge and Future Therapeutic Prospects in Symptomatic Intervertebral Disc Degeneration. *Yonsei Med J*. 2022 Mar;63(3):199–210. doi:10.3349/ymj.2022.63.3.199 PubMed PMID: 35184422; PubMed Central PMCID: PMC8860939.
51. Ren G, Yu K, Xie Z, Liu L, Wang P, Zhang W, et al. Differentiation of lumbar disc herniation and lumbar spinal stenosis using natural language processing–based machine learning based on positive symptoms. *Neurosurg Focus*. 2022 Apr;52(4):E7. doi:10.3171/2022.1.FOCUS21561
52. Rashed S, Vassiliou A, Starup-Hansen J, Tsang K. Systematic review and meta-analysis of predictive factors for spontaneous regression in lumbar disc herniation. *J Neurosurg Spine*. 2023 Jul 14;39(4):471–8. doi:10.3171/2023.6.SPINE23367
53. Tang H, Hu K, Ma X, He Y, Li D, Zhang J, et al. A Novel Lumbar Disc Herniation Classification Based on Endplate Destruction. *World Neurosurg*. 2025 Sep 1;201:124286. doi:10.1016/j.wneu.2025.124286
54. Classification, diagnostic pathway, and outcome measures in patients with low back pain: Guidelines of the Croatian Society of Vertebrology. *Liječnički Vjesn*. 2025 Nov 18;147(9–10). doi:10.26800/LV-147-9-10-1
55. Cunha C, Silva AJ, Pereira P, Vaz R, Gonçalves RM, Barbosa MA. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:251. doi:10.1186/s13075-018-1743-4 PubMed PMID: 30400975; PubMed Central PMCID: PMC6235196.
56. Yang L, Li W, Yang Y, Zhao H, Yu X. The correlation between the lumbar disc MRI high-intensity zone and discogenic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2023 Oct 7;18:758. doi:10.1186/s13018-023-04187-5 PubMed PMID: 37805519; PubMed Central PMCID: PMC10559531.
57. Lagerstrand KM, Hebelka H, Brisby H, Waldenberg C. Disc deformation as a potential biomarker of nonspecific low back pain. *Sci Rep*. 2025 Aug 5;15:28480. doi:10.1038/s41598-025-14366-5 PubMed PMID: 40759706; PubMed Central PMCID: PMC12322096.
58. Yaman O, Guchkha A, Vaishya S, Zileli M, Zygourakis C, Oertel J. The role of conservative treatment in lumbar disc herniations: WFNS spine committee recommendations. *World Neurosurg X*. 2024 Feb 13;22:100277.

doi:10.1016/j.wnsx.2024.100277 PubMed PMID: 38389961; PubMed Central PMCID: PMC10882128.

59. Lee JS, Lee SB, Kang KY, Oh SH, Chae DS. Review of Recent Treatment Strategies for Lumbar Disc Herniation (LDH) Focusing on Nonsurgical and Regenerative Therapies. *J Clin Med*. 2025 Feb 12;14(4). doi:10.3390/jcm14041196
60. Tong Y, Yu L, Luo K, Yan X, Chen M, Wang L. Recent advances and evolving strategies in the treatment of lumbar disc herniation. *Front Neurol*. 2025;16:1706784. doi:10.3389/fneur.2025.1706784 PubMed PMID: 41487424; PubMed Central PMCID: PMC12757302.
61. Alves Filho AC, Gonçalves ALF, Barbosa ADM. Conservative versus surgical treatment in patients with lumbar disc herniation. *Braz J Pain*. 2021. doi:10.5935/2595-0118.20210067
62. Kim CH, Choi Y, Chung CK, Kim KJ, Shin DA, Park YK, et al. Nonsurgical treatment outcomes for surgical candidates with lumbar disc herniation: a comprehensive cohort study. *Sci Rep*. 2021 Feb 16;11:3931. doi:10.1038/s41598-021-83471-y PubMed PMID: 33594185; PubMed Central PMCID: PMC7887235.
63. Helm I S, Harmon PC, Noe C, Calodney AK, Abd-Elsayed A, Knezevic NN, et al. Transforaminal Epidural Steroid Injections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Pain Physician*. 2021 Jan;24(S1):S209–32. PubMed PMID: 33492919.
64. Zhou T, Salman D, McGregor Alison H. Recent clinical practice guidelines for the management of low back pain: a global comparison. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 May 1;25:344. doi:10.1186/s12891-024-07468-0 PubMed PMID: 38693474; PubMed Central PMCID: PMC11061926.
65. Badr M, Elkhawaga H, Fawaz K, Kasem M, Fayez E. Effects of Multimodal Physical Therapy on Pain, Disability, H-reflex, and Diffusion Tensor Imaging Parameters in Patients With Lumbosacral Radiculopathy Due to Lumbar Disc Herniation: A Preliminary Trial. *Cureus*. 16(6):e63501. doi:10.7759/cureus.63501 PubMed PMID: 39081452; PubMed Central PMCID: PMC11288287.
66. Osama M, Naeem A, Tariq S, Mushtaq S, Siddiqi FA, Afridi S. Effects of physical therapy on improving disc height index, postural stability, pain and function in persons with discogenic low back pain. *J Pak Med Assoc*. 2025 Feb 23;75(03):378–82. doi:10.47391/JPMA.20384
67. Grazio S, Ćurković B, Vlak T, Bašić Kes V, Jelić M, Buljan D, et al. DIJAGNOSTIKA I KONZERVATIVNO LIJEČENJE KRIŽOBOLJE: PREGLED I SMJERNICE HRVATSKOG VERTEBROLOŠKOG DRUŠTVA. *Acta Medica Croat Časopis Akad Med Znan Hrvat*. 2012;66(4):259–93.
68. Enix D, Cho C, Sembrano J, Easa J, Annaswamy T, Meagher R, et al. Evidence-Based Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care: Diagnosis & Treatment of Low Back Pain. 2020 Jan 30.

69. Qu Z, Ju J yi, Qin H, Ding Y xia, Peng L hua. Effectiveness of acupuncture in the treatment of chronic sciatica from herniated disks: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 13:1689124. doi:10.3389/fmed.2026.1689124 PubMed PMID: 41658578; PubMed Central PMCID: PMC12872920.
70. Yan L, Zhang J, Wang X, Zhou Q, Wen J, Zhao H, et al. Efficacy of acupuncture for lumbar disc herniation: changes in paravertebral muscle and fat infiltration – a multicenter retrospective cohort study. *Front Endocrinol*. 2024 Nov 6;15:1467769. doi:10.3389/fendo.2024.1467769 PubMed PMID: 39568818; PubMed Central PMCID: PMC11576172.
71. Shi F, Wu zhiyi, Yin J, Liu Y, Li Z, Zhang S. Acupuncture mitigates sciatic neuropathic pain in lumbar disc herniation via inhibiting spinal CXCL12/CXCR4-driven glial activation and neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2026 Jan 15;410:578797. doi:10.1016/j.jneuroim.2025.578797
72. Lan W, Cui H, Zhou D, Xiao X, Xiong H. Advances in minimally invasive surgical techniques for lumbar disc herniation: a comprehensive review. *Front Surg*. 2025 Jun 17;12:1593195. doi:10.3389/fsurg.2025.1593195 PubMed PMID: 40599223; PubMed Central PMCID: PMC12209279.
73. Chai Y, Shen X, Wang Z, Zhang X, Wang Z, Zuo X, et al. Lumbar disc herniation reabsorption: a review of clinical manifestations, mechanisms, and conservative treatments. *Front Med*. 2025 Jul 28;12:1633762. doi:10.3389/fmed.2025.1633762 PubMed PMID: 40792301; PubMed Central PMCID: PMC12336140.
74. Benzakour T, Igoumenou V, Mavrogenis AF, Benzakour A. Current concepts for lumbar disc herniation. *Int Orthop*. 2019 Apr 1;43(4):841–51. doi:10.1007/s00264-018-4247-6
75. Zhang J, Zhang R, Wang Y, Dang X. Efficacy of epidural steroid injection in the treatment of sciatica secondary to lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024 May 22;15:1406504. doi:10.3389/fneur.2024.1406504 PubMed PMID: 38841695; PubMed Central PMCID: PMC11150834.
76. Verheijen EJA, Munts AG, van Haagen OBHAM, de Vries D, Vleggeert-Lankamp CLA. The Outcome of Epidural Injections in Lumbar Radiculopathy Is Not Dependent on the Presence of Disc Herniation on Magnetic Resonance Imaging: Assessment of Short-Term and Long-Term Efficacy. *World Neurosurg*. 2021 Apr 1;148:e643–9. doi:10.1016/j.wneu.2021.01.051
77. Chalermkitpanit P, Singhatanadgige W, Yingsakmongkol W, Tanasansomboon T, Jitjumnong M, Honsawek S. A reduction in serum IFN- γ , IL-1 β , IL-6, and GM-CSF serves as potential markers for a positive outcome to lumbar epidural steroid injections. *PLOS One*. 2025 Aug 22;20(8):e0329552. doi:10.1371/journal.pone.0329552 PubMed PMID: 40844981; PubMed Central PMCID: PMC12373237.
78. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987 Aug;30(2):191–7. doi:10.1016/0304-3959(87)91074-8 PubMed PMID: 3670870.
79. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 9;1:20. doi:10.1186/1477-7525-1-20 PubMed PMID: 12831398; PubMed Central PMCID: PMC165587.

80. Robinson CL, Phung A, Dominguez M, Remotti E, Ricciardelli R, Momah DU, et al. Pain Scales: What Are They and What Do They Mean. *Curr Pain Headache Rep.* 2024 Jan;28(1):11–25. doi:10.1007/s11916-023-01195-2 PubMed PMID: 38060102.
81. Yavuz AY, Uysal E. Treatment method selection for sleep quality due to lumbar DISC herniation: Early surgery or others?; A single center clinical trial. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2022 Jul;101:162–7. doi:10.1016/j.jocn.2022.04.046 PubMed PMID: 35597065.
82. Bittencourt JV, Leivas EG, de Sá Ferreira A, Nogueira LAC. Does the painDETECT questionnaire identify impaired conditioned pain modulation in people with musculoskeletal pain? – a diagnostic accuracy study. *Arch Physiother.* 2023 Sep 18;13:17. doi:10.1186/s40945-023-00171-8 PubMed PMID: 37723541; PubMed Central PMCID: PMC10507948.
83. Brown H, Prescott R. *Applied mixed models in medicine.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2006.
84. Daniel W.W. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences.* John Wiley & Sons, Inc. 2012.
85. Armitage P, Perry G. *Statistical methods in medical research.* Wiley-Blackwell. 2001.
86. EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research [Internet]. [cited 2026 May 4]. Available from: <https://www.equator-network.org/>
87. Chen Z, Zhao J, Wang L, Shao H, Cao L, He X, et al. Prevalence of lumbar disc herniation and its associated factors: A cross-sectional study in Gansu. *PLOS ONE.* 2024 Dec 31;19(12):e0310550. doi:10.1371/journal.pone.0310550 PubMed PMID: 39739906; PubMed Central PMCID: PMC11687716.
88. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Santos-Jesus R, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. *São Paulo Med J.* 2010 Sep 2;128(5):259–62. doi:10.1590/S1516-31802010000500003 PubMed PMID: 21181064; PubMed Central PMCID: PMC10948061.
89. Weber KT, Alipui DO, Sison CP, Bloom O, Quraishi S, Overby MC, et al. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:3. doi:10.1186/s13075-015-0887-8 PubMed PMID: 26743937; PubMed Central PMCID: PMC4718017.
90. Chen X, Wang W, Cui P, Li Y, Lu S. Evidence of MRI image features and inflammatory biomarkers association with low back pain in patients with lumbar disc herniation. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 2024 Jul;24(7):1192–201. doi:10.1016/j.spinee.2024.02.006 PubMed PMID: 38360179.
91. Sima S, Chen X, Diwan AD. The association between inflammatory biomarkers and low back disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* 2024 Jun;29(4):171–84. doi:10.1080/1354750X.2024.2339285 PubMed PMID: 38578280.

92. Bachmeier BE, Nerlich A, Mittermaier N, Weiler C, Lumenta C, Wuertz K, et al. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration. *Eur Spine J.* 2009 Nov;18(11):1573–86. doi:10.1007/s00586-009-1031-8 PubMed PMID: 19466462; PubMed Central PMCID: PMC2899407.
93. Jiang J, Wu Q, Rajasekaran S, Wu R. MMP3 at the crossroads: Linking molecular pathways to disease diagnosis and therapy. *Pharmacol Res.* 2025 Jun 1;216:107750. doi:10.1016/j.phrs.2025.107750
94. Carassiti M, Pascarella G, Strumia A, Russo F, Papalia GF, Cataldo R, et al. Epidural Steroid Injections for Low Back Pain: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan;19(1):231. doi:10.3390/ijerph19010231
95. Pinto EM, Neves JR, Laranjeira M, Reis J. The importance of inflammatory biomarkers in non-specific acute and chronic low back pain: a systematic review. *Eur Spine J.* 2023 Sep 1;32(9):3230–44. doi:10.1007/s00586-023-07717-1
96. Morkoç B, Aktan O, Solak HS, Bodur E, Karakaya J, Kaymak B, et al. Inflammatory and Analgesic Profiles in Intervertebral Disc Herniation: Variability with Respect to Neurological Deficit. *Niger J Clin Pract.* 2025 Mar;28(3):393. doi:10.4103/njcp.njcp_814_24
97. Jimbo K, Park JS, Yokosuka K, Sato K, Nagata K. Positive feedback loop of interleukin-1beta upregulating production of inflammatory mediators in human intervertebral disc cells in vitro. *J Neurosurg Spine.* 2005 May;2(5):589–95. doi:10.3171/spi.2005.2.5.0589 PubMed PMID: 15945434.
98. Pedersen LM, Schistad E, Jacobsen LM, Røe C, Gjerstad J. Serum levels of the pro-inflammatory interleukins 6 (IL-6) and -8 (IL-8) in patients with lumbar radicular pain due to disc herniation: A 12-month prospective study. *Brain Behav Immun.* 2015 May;46:132–6. doi:10.1016/j.bbi.2015.01.008 PubMed PMID: 25653193.
99. Wang K, Bao JP, Yang S, Hong X, Liu L, Xie XH, et al. A cohort study comparing the serum levels of pro- or anti-inflammatory cytokines in patients with lumbar radicular pain and healthy subjects. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2016 May;25(5):1428–34. doi:10.1007/s00586-015-4349-4 PubMed PMID: 26684469.
100. Krock E, Millecamps M, Anderson KM, Srivastava A, Reihisen TE, Hari P, et al. Interleukin-8 as a therapeutic target for chronic low back pain: Upregulation in human cerebrospinal fluid and pre-clinical validation with chronic reparixin in the SPARC-null mouse model. *EBioMedicine.* 2019 Apr 30;43:487–500. doi:10.1016/j.ebiom.2019.04.032 PubMed PMID: 31047862; PubMed Central PMCID: PMC6558025.
101. Djuric N, Yang X, el Barzouhi A, Ostelo R, van Duinen SG, Lycklama à Nijeholt GJ, et al. Lumbar disc extrusions reduce faster than bulging discs due to an active role of macrophages in sciatica. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(1):79–85. doi:10.1007/s00701-019-04117-7 PubMed PMID: 31802274; PubMed Central PMCID: PMC6942010.
102. Haro H, Crawford HC, Fingleton B, MacDougall JR, Shinomiya K, Spengler DM, et al. Matrix metalloproteinase-3-dependent generation of a macrophage chemoattractant in a

- model of herniated disc resorption. *J Clin Invest*. 2000 Jan;105(2):133–41. doi:10.1172/JCI7090 PubMed PMID: 10642591; PubMed Central PMCID: PMC377425.
103. Doita M, Kanatani T, Ozaki T, Matsui N, Kurosaka M, Yoshiya S. Influence of macrophage infiltration of herniated disc tissue on the production of matrix metalloproteinases leading to disc resorption. *Spine*. 2001 Jul 15;26(14):1522–7. doi:10.1097/00007632-200107150-00004 PubMed PMID: 11462080.
104. Kamieniak P, Bielewicz J, Kurzepa J, Daniluk B, Kocot J, Trojanowski T. The impact of changes in serum levels of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 on pain perception in patients with disc herniation before and after surgery. *J Pain Res*. 2019 May 9;12:1457–64. doi:10.2147/JPR.S201199 PubMed PMID: 31190955; PubMed Central PMCID: PMC6512951.
105. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Therapeutic Target: Insights into Molecular Pathways and Clinical Applications. *Pharmaceutics*. 2025 Nov;17(11):1425. doi:10.3390/pharmaceutics17111425
106. Qazi BS. The Interleukin 8 Expression and its Possible Relationship with Degenerated and Injured Human Intervertebral Discs. *J Spine*. 2013;02(03). doi:10.4172/2165-7939.1000135
107. Jacobsen HE, Khan AN, Levine ME, Filippi CG, Chahine NO. Severity of intervertebral disc herniation regulates cytokine and chemokine levels in patients with chronic radicular back pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Oct 1;28(10):1341–50. doi:10.1016/j.joca.2020.06.009 PubMed PMID: 32653386.
108. Yang S, Kim W, Kong HH, Do KH, Choi KH. Epidural steroid injection versus conservative treatment for patients with lumbosacral radicular pain. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 24;99(30):e21283. doi:10.1097/MD.00000000000021283 PubMed PMID: 32791709; PubMed Central PMCID: PMC7386972.
109. Tu JF, Shi GX, Yan SY, Ni GX, Yu FT, Cai GW, et al. Acupuncture vs Sham Acupuncture for Chronic Sciatica From Herniated Disk. *JAMA Intern Med*. 2024 Dec;184(12):1417–24. doi:10.1001/jamainternmed.2024.5463 PubMed PMID: 39401008; PubMed Central PMCID: PMC11581490.
110. Tarcău E, Ianc D, Sirbu E, Ciobanu D, Boca IC, Marcu F. Effects of Complex Rehabilitation Program on Reducing Pain and Disability in Patients with Lumbar Disc Protrusion—Is Early Intervention the Best Recommendation? *J Pers Med*. 2022 May 2;12(5):741. doi:10.3390/jpm12050741 PubMed PMID: 35629163; PubMed Central PMCID: PMC9144614.
111. Du S, Cui Z, Peng S, Wu J, Xu J, Mo W, et al. Clinical efficacy of exercise therapy for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med*. 2025 Mar 28;12:1531637. doi:10.3389/fmed.2025.1531637 PubMed PMID: 40224631; PubMed Central PMCID: PMC11985520.
112. Radoš I, Budrovac D, Omrčen I, Černohorski H, Totl OK, Haršanji Drenjančević I, et al. The Influence of Epidural Steroids Injections with Transforaminal and Interlaminar Approaches on Quality of Sleeping, Anxiety, and Depression in Patients With Chronic

Lumbal Radicular Pain - Prospective, Randomized Research. *Coll Antropol.* 2018 Oct 3;42(3):223–30.

113. Kim J, Lee SH, Kim TH. Improvement of sleep quality after treatment in patients with lumbar spinal stenosis: a prospective comparative study between conservative versus surgical treatment. *Sci Rep.* 2020 Aug 24;10:14135. doi:10.1038/s41598-020-71145-0 PubMed PMID: 32839532; PubMed Central PMCID: PMC7445231.
114. Samuely-Leichtag G, Eisenberg E, Zohar Y, Andraous M, Eran A, Sviri GE, et al. Mechanism underlying painful radiculopathy in patients with lumbar disc herniation. *Eur J Pain.* 2022 Jul;26(6):1269–81. doi:10.1002/ejp.1947 PubMed PMID: 35357731; PubMed Central PMCID: PMC10083974.
115. Bielewicz J, Daniluk B, Kamieniak P. Altered serum cytokines in patients with symptomatic disk herniation and depressive symptoms. *Front Neurosci.* 2024 Apr 5;18:1366559. doi:10.3389/fnins.2024.1366559 PubMed PMID: 38646609; PubMed Central PMCID: PMC11026593.
116. Zeng QC, Sun Q, Zhang M, Tang Y, Long HC. Relation between IL-8 level and obstructive sleep apnea syndrome. *Open Med.* 2021 Jan 1;16(1):683–91. doi:10.1515/med-2020-0240
117. Lisowska KA. The Role of Interleukin-8 (IL-8) in Treatment-Resistant Depression: A Review of Mechanisms, Biomarker Potential, and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan;26(20):10092. doi:10.3390/ijms262010092

9. Sažetak

Ciljevi istraživanja: Ispitati razlike u koncentracijama citokina te metalopeptidaza u serumu te jesu li povezane sa primjenom konzervativne terapije odnosno epiduralne injekcije steroida pri liječenju bola uzrokovanog ispuččenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice. Dodatni ciljevi bili su analizirati povezanost kliničkih ishoda, dobi, spola, psihofizičko stanje i kvalitetu života pacijenata s biokemijskim promjenama citokina i metalopeptidaza.

Nacrt istraživanja: Istraživanje je ustrojeno kao nerandomizirano kontrolirano ispitivanje, a provedeno je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Osijek i Laboratoriju za translacijsku medicinu pri Zavodu za translacijsku medicinu, Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek u razdoblju od 2024. do 2025.

Ispitanici i metode: U istraživanje je bilo uključeno 128 pacijenata s potvrđenom dijagnozom ispuččenja međukralježnične pločice. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine prema vrsti liječenja konzervativnim metodama i epiduralnom injekcijom steroidima. Ispitanici koji su zadovoljili kriterije uključivanja i pristali sudjelovati potpisali su pisani informirani pristanak te su usmeno upoznati s programom i očekivanjima. Uzorci krvi prikupljeni su u dvije različite vremenske točke prije terapije (početno) i nakon dva tjedna od početka terapije. Iz seruma krvi analizirani su citokini (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) putem Luminexa i matriks metalopeptidaze (MMP-3 i MMP-9) putem ELISE. Također, praćen je intenzitet bola, funkcionalna pokretljivost, opći klinički status, psihofizičko stanje i kvaliteta života putem standardiziranih i validiranih upitnika (SF-MPQ, PainDETECT, PSQI, ODI, HAQ, SF-36).

Rezultati: U objema skupinama ispitanika došlo je do značajnog poboljšanja smanjenja boli, funkcionalne pokretljivosti, kvalitete života i psihofizičkog stanja. Također, zabilježene su značajne povezanosti terapijskih skupina s citokinima i matriks metalopeptidazama. Značajna povezanost pokazala se između IL-6, IL-8, TNF- α , dok su MMP-3 i MMP-9 bilježile značajno povećanje u ESI skupini. Prema spolu MMP-3 bio je izraženiji kod muškaraca nego kod žena, a prema dobi IL-6 i IL-8 bili su povišeni kod osoba starije životne dobi. Vidljiviji odgovor na terapiju pokazao se u ESI ispitanika kroz metalopeptidaze nego kroz citokine, a korelacijski obrazac ukazuje da u kratkom vremenu promatranja postoji pomak prema remodeliranju matriksa, ali bez jasnog smanjenja sistemskih citokina.

Zaključak: Ovo istraživanje ukazuje na učinkovitost terapijskih metoda u liječenju bola uzrokovanog ispuččenjem međukralježnične pločice. MMP-3 i MMP-9 bili su izraženi u obje terapijske skupine, time upućuju na remodelaciju IVD-a.

Ključne riječi: citokini; epiduralna injekcija steroidima; ispušćenje međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice; konzervativno liječenje; matriks metalopeptidaze;

Ocjena rada
u tijeku

10. Summary

Objectives: To examine differences in serum cytokine and metalloproteinase concentrations and whether they are associated with the use of conservative therapy, i.e. epidural steroid injections, in the treatment of pain caused by intervertebral disc herniation in the lumbar spine. Additional objectives were to analyze the association of clinical outcomes, age, gender, psychophysical state and quality of life of patients with biochemical changes in cytokines and metalloproteinase.

Research design: The research was organized as a non-randomized controlled trial and was conducted at the Clinic for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine, KBC Osijek and the Translational Medicine Laboratory at the Department of Translational Medicine, Faculty of Dental Medicine and Health Care Osijek in the period from 2024 to 2025.

Participants and methods: The study included 128 patients with a confirmed diagnosis of lumbar disc herniation. Patients were divided into two groups according to the type of treatment with conservative methods and epidural steroid injection. Respondents who met the inclusion criteria and agreed to participate signed a written informed consent and were verbally informed about the program and expectations. Blood samples were collected at two different time points before therapy (initial) and after two weeks from the start of therapy. Cytokines (IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) were analyzed from blood serum using Luminex and matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) using ELISA. Pain intensity, functional mobility, general clinical status, psychophysical state and quality of life were also monitored using standardized and validated questionnaires (SF-MPQ, PainDETECT, PSQI, ODI, HAQ, SF-36).

Results: In both groups of participants, there was a significant improvement in pain reduction, functional mobility, quality of life and psychophysical condition. Also, significant associations of therapeutic groups with cytokines and matrix metalloproteinases were recorded. A significant correlation was shown between IL-6, IL-8, TNF- α , while MMP-3 and MMP-9 recorded a significant increase in the ESI group. According to gender, MMP-3 was more expressed in men than in women, and according to age, IL-6 and IL-8 were elevated in older people. A more visible response to therapy was shown in ESI subjects through metalloproteinases than through cytokines, and the correlation pattern indicates that in a short observation period there is a shift towards matrix remodeling, but without a clear decrease in systemic cytokines.

Conclusion: This study indicates the effectiveness of therapeutic methods in the treatment of pain caused by lumbar disc herniation. MMP-3 and MMP-9 were expressed in both treatment groups, thus indicating IVD remodeling.

Keywords: cytokines; epidural steroid injection; lumbar disc herniation; conservative treatment; matrix metalloproteinases;

Ocjena rada
u tijeku

11. Životopis

Karla Rožac, univ. mag. physioth., rođena je u Osijeku 24. srpnja 1995. Pohađala je Prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Osijeku, 2019. završava Pedagoško-psihološko-didaktičko-metodičku izobrazbu na Filozofskom fakultetu u Osijeku, a 2020. završava Sveučilišni diplomski studij Fizioterapija na Fakultetu za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Zaposlena je kao asistent na Katedri za anatomiju, histologiju, embriologiju, patološku anatomiju i patološku histologiju Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Autorica je više znanstvenih i stručnih radova u međunarodnim i domaćim časopisima. Aktivno sudjeluje na domaćim i inozemnim znanstvenim i stručnim skupovima te tečajevima trajnog usavršavanja.

Popis publikacija u znanstvenim časopisima:

1. Rožac, Karla; Matić, Anita; Budrovac, Dino; Hnatešen, Dijana; Radoš, Ivan; Kralik, Kristina; Smolić, Martina; Kovač Lukić, Tanja
Biological Mechanisms of Pain Management in Lumbar Disk Herniation: Focus on Cytokine Correlations and Therapeutic Approaches // *International journal of molecular sciences*, 26 (2025), 22; 10830-10847. doi: 10.3390/ijms262210830
2. Major Poljak, Katarina; Barać, Ivana; Kovačević, Ingrid; Rožac, Karla; Reili, Meri; Lovrić, Robert; Mudri, Željko; Čandrić, Slavko; Čandrić, Marija
Psychometric Analysis and Cross-Cultural Adaptation of the Croatian Version of the Oral Health Values Scale (OHVS) // *Dentistry journal*, 13 (2025), 2; 56, 16. doi: 10.3390/dj13020056
3. Mujkić, Robert; Šnajder Mujkić, Darija; Rožac, Karla; Matić, Anita; Kovač Lukić, Tanja; Divković, Dalibor; Selthofer-Relatić, Kristina
Converted Macrophage Polarization and Expression of COL6a3—Early Predictors of Remodeling Processes in Adipose Tissue of Male Children // *Biomedicines*, 13 (2025), 4; 935-935. doi: 10.3390/biomedicines13040935
4. Petrović, Ana ; Igrac, Dunja ; Rožac, Karla ; Bojanić, Kristina ; Kuna, Lucija ; Kolarić, Tea Omanović ; Mihaljević, Vjera ; Sikora, Renata ; Smolić, Robert ; Glasnović, Marija et al.
The Role of GLP1-RAs in Direct Modulation of Lipid Metabolism in Hepatic Tissue as Determined Using In Vitro Models of NAFLD // *Current issues in molecular biology*, 45 (2023), 6; 4544-4556. doi: 10.3390/cimb45060288
5. Peric, Luka ; Vukadin, Sonja ; Petrovic, Ana ; Kuna, Lucija ; Puseljic, Nora ; Sikora, Renata ; Rozac, Karla ; Vcev, Aleksandar ; Smolic, Martina
Glycosylation Alterations in Cancer Cells, Prognostic Value of Glycan Biomarkers and Their Potential as Novel Therapeutic Targets in Breast Cancer // *Biomedicines*, 10 (2022), 12; 3265, 12. doi: 10.3390/biomedicines10123265
6. Rožac, Karla ; Mikšić, Štefica
The Influence of Sedentary Lifestyle on Low Back Pain and Lower Concentration Level // *Collegium antropologicum*, 45 (2021), 2; 135-140. doi: 10.5671/ca.45.2.7

Kratko priopćenje

1. Mujkić, Robert; Šnajder Mujkić, Darija; Rožac, Karla; Ilić, Ivana; Lazić, Nikolina; Kovač Lukić, Tanja; Grgić, Anđela; Divković, Dalibor; Selthofer Relatić, Kristina
Inflammation in Adipose Tissue of Male Children Associated with Obesity // Obesity Facts, 1 (2025), 18; 338-338. doi: 10.1159/000545547

Prilog sa skupa (u zborniku)

Izvorni znanstveni rad

1. Rožac, Karla ; Ham, Emanuela ; Lazić, Nikolina

Utjecaj stresa na kvalitetu života studenata // 7. Međunarodni znanstveno-stručni skup "Fizioterapija u sportu, rekreaciji i wellnesu".

Vukovar: Veleučilište Lavoslav Ružička u Vukovaru ; Visoka škola Ivanić-Grad, 2022. str. 356-364

Pregledni rad (znanstveni)

1. Butković Soldo, Silva; Paradičković, Nada; Rendulić Slivar, Senka; Soldo Koruga, Anamarija; Lazić, Nikolina; Rožac, Karla; Tkalec Kojić, Monika

The Therapy Gardens // 24th European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine ESPRM and 9th Congress of Slovenian Society for Physical and Rehabilitation Medicine : Proceedings / Burger, Helena (ur.).

Ljubljana: European Society of Physical & Rehabilitation Medicine – ESPRM, 2024. str. 303-303

Sažetak izlaganja sa skupa

1. Rožac, Karla ; Matić, Anita; Budrovac, Dino; Hnatešen, Dijana; Radoš, Ivan; Kralik, Kristina; Smolić, Martina; Kovač Lukić, Tanja

The role of immune biomarkers in predicting the success of multimodal treatment of lumbar disc herniation // 7. Dan mladih istraživača - Knjiga sažetaka / Smolić, Martina; Smolić, Robert (ur.).

Osijek: Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, 2025. str. 31.-31

2. Rožac, Karla; Mujkić, Robert; Kovač Lukić, Tanja;

THE ROLE OF NUTRITION IN ENHANCING ENDOMETRIAL RECEPTIVITY DURING IVF // 15th International Scientific and Professional Conference With Food to Health : Book of Abstracts / Babić, Jurislav; Šubarić, Drago; Jašić, Midhat (ur.).

Osijek: Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Food Tehnology Osijek, 2025. str. 62-62

3. Rožac, Karla; Kovač, Tanja; Mujkić, Robert; Grgić, Anđela; Smolić, Martina

EFFECT OF BLUEBERRY ON OBESITY RELATED NAFLD // 14th International Scientific and Professional Conference With food to health : Book of abstracts / Babić, Jurislav ; Šubarić, Drago (ur.).

Osijek: Faculty of Food Technology Osijek, University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek, 2023. str. 36.-36

4. Miloloža, Ivan ; Ham, Emanuela ; Rožac, Karla

Stavovi studenata o javnom govoru kao pedagoškoj i poduzetničkoj vještini // Suvremene teme u odgoju i obrazovanju - STOO 2 In memoriam prof. emer. dr. sc. Milan Matijević Knjižica sažetaka. Zagreb: Učiteljski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2022. str. 80-81

5. Rožac, Karla ; Mikšić, Štefica ; Grgić, Anđela
Physical activity and evaluation of lower back pain in nursing and physiotherapy students //
3rd Young Scientists' Day : Book of Abstracts / Drenjančević, Ines (ur.).
Osijek: Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2021. str. 8-8

Prilog sa skupa (u časopisu)

Izvorni znanstveni rad

1. Lazić, Nikolina; Barbir, Lana; Rožac, Karla; Mujkić, Robert; Grgić, Anđela
Povezanost hipotireoze i tjelesne aktivnosti // Fizikalna i rehabilitacijska medicina, 38, 1-2,
2024. str. 138-139. doi: 10.21751/FRM-38-1-2-58

2. Rožac, Karla ; Lazić, Nikolina ; Grgić, Anđela
Povezanost tjelesne aktivnosti i psihološkog zdravlja fizioterapeuta u Hrvatskoj za vrijeme
pandemije COVID-19 // Physiotherapia Croatica. Supplement, 2021. str. 41-46

Prošireni sažetak izlaganja sa skupa

1. Mujkić, Robert ; Šnajder Mujkić, Darija ; Šušnjara, Petar ; Matić, Anita ; Rožac, Karla ;
Ilić, Ivana ; Grgić, Anđela ; Divković, Dalibor ; Selthofer Relatić, Kristina
IL-6 and IL-8 gene expression in male children with obesity: A possibly early atherosclerotic
inflammatory predictor // Journal of bioanthropology, 2022. str. 164-164. doi: 10.54062/jb

Prilog sa skupa (neobjavljen)

1. Kovač Lukić, Tanja ; Rožac, Karla; Lazić, Nikolina
Fizioterapijski programi za prevenciju sekundarnih komplikacija kod paraplegičara // 1.
SIMPOZIJ S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM - ZNANJEM DO ZDRAVLJA
Orahovica, Hrvatska, 17.06.2025-17.06.2025

2. Mujkić, Robert; Ilić, Ivana; Rožac, Karla; Lazić, Nikolina; Kovač, Tanja; Šnajder Mujkić,
Darija; Šušnjara, Petar; Divković, Dalibor; Selthofer-Relatić, Kristina
Interleukin 6: A possible early indicator of obesity-related metabolic imbalance development
in children and adolescents with obesity // European Childhood Obesity Group
Gent, Belgija, 08.10.2024-10.10.2024

3. Grgić, Anđela; Rožac, Karla; Lazić, Nikolina
Mjesto fizikalne terapije - rehabilitacije u palijativnoj skrbi // 3. hrvatska konferencija o zaštiti
i unapređenju zdravlja hrvatskih branitelja i članova njihovih obitelji, "Na prvoj crti zdravlja"
Osijek, Hrvatska, 20.04.2023-22.04.2023

4. Igrac, Dunja; Petrović, Ana; Omanović Kolarić, Tea; Kuna Roguljić, Lucija; Rožac, Karla;
Hefer, Marija; Smolić, Robert; Matić, Anita; Khaznadar, Farrah; Včev, Aleksandar et al.
Effect of Semaglutide on Adipogenesis In Vitro // 30th European Congress on Obesity
Dublin, Irska, 17.05.2023-20.05.2023

Projekti

IP3-FDMZ-2021 - „Mjerenje autoregulacije i autonomnog živčanog sustava u nedonoščadi „
(suradnik)

IP6-FDMZ-2022 „Razina leptina i IL1 β u serumu te morfologija adipocita subkutanog i
visceralnog masnog tkiva kod muške djece i adolescenata“ (suradnik)

IP-FDMZ-2024.2025.-04 „Razina IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α u serumu te metalopeptidaza kod boli uzrokovane ispućenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice“ (suradnik)

IPD-FDMZ-2025./2026-03 „Serumske koncentracije citokina te metalopeptidaza pri primjeni konzervativnih i minimalno invazivnih metoda u liječenju bola uzrokovanog ispućenjem međukralježnične pločice u slabinskom dijelu kralježnice“ (voditelj)

IP-FDMZ-2025./2026.-06 „Biomehanička analiza balansa i hoda u mladoj populaciji“ (suradnik)

REVITA (Europska unija) 01.10.2025-01.10.2029. : „Razvoj i Evaluacija Višestaničnih modela masne promjene jetre za ispitivanje farmakoTerapije Alternativnim spojevima“ (suradnik)

Popularizacija znanosti

Član Organizacijskog odbora kongresa : 7th Annual International Conference on Liver Diseases (2022), The 8th Biennial International Conference on Liver Diseases (2024)

II. MUZZA tjedan znanosti u Osijeku. 14.03. – 15.03.2025. – radionica, predavanja Anita Matić, Tanja Kovač Lukić, Robert Mujkić, Nikolina Lazić, Karla Rožac, Dunja Igrec - „Korak u budućnost: Otkrijte tajne biomehanike u svakom pokretu!“ Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku,

I. MUZZA tjedan znanosti u Osijeku. 17.05. - 18.05.2024 – radionica, predavanja Rožac Karla, Lazić Nikolina. – „Suvremena postura“, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku,

Tjedan karijera

4.05. – 8.05.2026.

dr. sc. Željko Mudri, Marija Barišić, Ivana Debelić, nasl. doc. dr. sc. Nikolina Farčić, Karla Rožac – „Alumni MeetUp: Od studenta do asistenta u biomedicini i zdravstvu“

6.05. - 10.05.2024.

Rožac Karla, Lazić Nikolina – „Zdravo starenje Prevencija različitih stanja kod osoba starije životne dobi (simulacija starenja)“

15.05. - 19.05.2023.

Karla Rožac, Nikolina Lazić – „Fizioterapija budućnosti“

Festival znanosti

2026.

Kiara Lemac, Karla Tadić, Karla Rožac, Robert Mujkić – „Anatomija zagriža: kako okluzija i građa žvačnih mišića generiraju snagu ugriza“

2025.

Robert Mujkić, Karla Rožac, Nikolina Lazić, Tanja Kovač Lukić - „Mreža krvnih žila: Transport života“

2024.

Karla Rožac, Robert Mujkić, Nikolina Lazić, Tanja Kovač - “Putovi misli: Um kroz neuronske mreže”

2023.

Karla Rožac, Vjera Mihaljević, Sabina Steiner Srdarević, Martina Smolić - „Cikla i jetra – prirodno najbolje prijateljice“

Karla Rožac, Robert Mujkić, Ivana Ilić, Anđela Grgić - „Tvrđ kao oraš, jak kao mozak,,

2022.

Robert Mujkić, Karla Rožac, Ivana Ilić, Anđela Grgić - „Od stanice do čovjeka“

Erasmus razmjene, Stipendije/nagrade

ERASMUS+ staff mobility - 12.05. -16.05.2025. Charles University, Third Faculty of Medicine Therapy and rehabilitation (Physiotherapy) – natječaj 2024./2025.

ERASMUS+ staff mobility -16.05.2025. Internship participation in Centrum Paraple, o.p.s. Ovčarská 471, 108 00 Praha 10, Češka <https://www.paraple.cz/en/>

Nagrada - Petrovic, Ana ; Igrac, Dunja ; Rozac, Karla ; Bojanic, Kristina ; Kuna, Lucija ; Kolaric, Tea Omanovic ; Mihaljevic, Vjera ; Sikora, Renata ; Smolic, Robert ; Glasnovic, Marija et al. The Role of GLP1-RAs in Direct Modulation of Lipid Metabolism in Hepatic Tissue as Determined Using In Vitro Models of NAFLD// Current issues in molecular biology, 45 (2023) 6; str. 4544-4556. – Budi uzor Inova Croatia