

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina S. Davidović

**PROCENA USPEŠNOSTI MINIMALNO INVAZIVNE
OKSIGEN-OZONSKE TERAPIJE KOD PACIJENATA
SA DEGENERATIVNIM PROMENAMA
LUMBOSAKRALNOG DELA KIČMENOG STUBA**

doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Kristina S. Davidović

**ASSESSMENT OF THE SUCCESS OF MINIMALLY
INVASIVE OXYGEN-OZONE THERAPY IN
PATIENTS WITH DEGENERATIVE CHANGES OF
THE LUMBOSACRAL PART OF THE SPINE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Mentor:

Prof.dr Ružica Maksimović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Doc.dr Marko Ercegovac, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof.dr Dragan Mašulović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

Prof.dr Ruža Stević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

Prof.dr Viktor Till, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Zahvalnost za izradu ove disertacije ali i za moj celokupni profesionalni (a dobrim delom i lični) razvoj dugujem svom mentoru, Prof.dr Ružici Maksimović, koja mi je bila dragocena podrška od ideje do realizacije ove teze. Hvala joj što je uvek bila nepresušni izvor novih znanja iz radiologije i iz oblasti upravljanja projektima i što mi je otvorila put ka internacionalnim centrima i ESOR programima.

Neizmernu zahvalnost takođe dugujem i dr Mario Mutu, direktoru Neuroradiološkog odeljenja Antonio Cardarelli bolnice u Napulju koji me je naučio sve teorijske i praktične osnove oksigeno-ozonske terapije.

Zahvaljujem se svom komentoru Doc.dr Marku Ercegovcu, na ličnoj i profesionalnoj podršci, stručnim savetima i konstruktivnim predlozima tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se članovima Komisije:

- Prof.dr Draganu Mašuloviću
- Prof.dr Ruži Stević
- Prof.dr Viktoru Till

na sugestijama datim prilikom obrade prijavljene teze i pomoći u realizaciji disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof.dr Draganu Mašuloviću glavnom motivatoru za naučno-istraživački rad, čije su konstruktivna kritika, saveti i svakodnevni razgovori najviše uticali na moju karijeru kao radiologa Odeljenja urgentne radiologije

Zahvaljujem se prof dr Ivanu Soldatoviću na pomoći oko statističke obrade podataka. Posebno hvala Filipu Ognjanoviću koji nesebično, profesionalno i požrtvovano pomaže svim doktorantima da ispravno i blagovremeno privedu svoje studije do završne faze.

Hvala svim zaposlenima u Odeljenju urgentne radiologije, na pomoći prilikom prikupljanja podataka, praćenju pacijenata, izrade disertacije kao i tokom zajedničkog rada.

Zahvaljujem se koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja sprovedenog u okviru ove doktorske teze:

1. Za kreiranje koncepta teze zahvaljujem se Prof.dr Ružici Maksimović, prof Sebastian Cotofani, doc dr Marku Ercegovcu i dr Mario Muto
2. Za selekciju pacijenata i prikupljanje podataka zahvaljujem se dr Lidiji Šarić, dr Vesni Janošević, dr Aleksandru Janićijeviću, dr Tatjani Antonić, posebno tehničarima Nemanji Đorđeviću i Slavici Savić
3. Za sprovođenje istraživanja, metodologiju i superviziju zahvaljujem se Prof.dr Ružici Maksimović, prof Sebastian Cotofani, prof dr Draganu Mašuloviću

Zahvaljujem se mojoj porodici na ohrabrenju koje mi je pružala kada bih posustala i radovanju svakom mom uspehu

Posvećeno mojoj majci Mili koja se najviše raduje ovom danu

Procena uspešnosti minimalno invazivne oksigen-ozonske terapije kod pacijenata sa degenerativnim promenama lumbosakralnog dela kičmenog stuba

REZIME

UVOD Oksigen-ozonska terapija je minimalno invazivan tretman bola donjeg dela leđa usled degenerativnih oboljenja kičmenog stuba (diskus hernija, druge degenerativne bolesti struktura kičmenog stuba, bolesti zigapofizijalnih zglobova) čija primena na različitim nivoima se koristi kod pacijenata koji ne reaguju na standardne konzervativne načine lečenja. Vizuelizacione metode koje možemo koristiti tokom vršenja ovih procedura su ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija ili fluoroskopija.

CILJ ovog istraživanja je da se procene efekti oksigen-ozonske terapije vođene MDCT u poređenju sa efektima injektiranih kortikosteroida kod pacijenata koji imaju bol u donjem delu leđa (LBP), različitog uzroka.

METOD U istraživanju je učestvovalo 321 pacjenata sa LBP koje su podeljene u tri grupe: grupa A koja je primala samo oksigen-ozonsku terapiju, grupu B koja je primila samo kortikosteroide i grupu C koja je primila kombinaciju oksigen-ozonske terapije i kortikosteroida. Procedura je bila vođena MDCT pregledom uz intradiskalnu primenu terapije. Četvrtu grupu D su činili pacijenati sa fasetnim sindromom čiji efekat terapije se pratio kroz vreme. Klinički boljitak bola i funkcionalnosti se pratio sa skalama bola, MR i MDCT imidgingom.

REZULTATI Tokom vremena praćenja, srednja vrednost numeričke skale bola i globalne skale bola grupa A i C je bila statistički značajno niža od grupe B. Razlika u vrednostima ovih skala je bila statistički značajna nakon 30 dana između grupa A i C.

ZAKLJUČAK Perkutana minimalno invanzovna oksigen ozonska terapija kod pacijenata sa degenerativnim oboljenjima lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba pokazala je značajno smanjenje bola tokom dve godine praćenja kada se uporedi sa efektima kortikosteroida.

Ključne reči: oksigen-ozonska terapija, diskus hernija, bol u donjem delu leđa

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: radiologija i nuklearna medicina

UKD broj:

Assessment of the success of minimally invasive oxygen-ozone therapy in patients with degenerative changes of the lumbosacral part of the spine

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oxygen-ozone therapy is a minimally invasive treatment for lumbar disc herniation which intradiscal, periradicular or intraarticular therapy is used in patients that do not respond to standard conservative therapies for low back pain due to degenerative disc-induced lumbar disc herniation (LDH) or other degenerative process of nearby structures such as zygapophyseal articulations. All the interventional procedures for low back pain may be guided by ultrasound, computerized tomography or fluoroscopy.

OBJECTIVE: To assess the effect of oxygen-ozone therapy guided by percutaneous Computed Tomography (CT) compared to corticosteroids in individuals experiencing lower back pain (LBP) of different causes.

METHOD: A total of 321 patients with LBP were assigned to three treatment groups: group A) oxygen-ozone only, group B) corticosteroids only, group C) oxygen-ozone and corticosteroids. Treatment was administered via CT-guided injections to the intervertebral disc (i.e., intradiscal location). Forth group D were patients with fascet syndrome whose effects of oxygen ozone therapy were followed in time. Clinical improvement of pain and functionality was assessed via self-reported pain scales and magnetic resonance (MR) and CT imaging.

RESULTS: At all follow-up times, the mean score of the numeric rating scale and the total global pain scale of study groups A and C were statistically significantly lower than the study group B. There was a statistically significant difference between groups A and C at 30 days for this scales.

CONCLUSION: The percutaneous application of oxygen-ozone in patients with LBP due to degeneration of the lumbosacral spine showed long-lasting significant pain reduction of up to two years post-treatment when compared to corticosteroids alone.

Keywords: oxygen ozone therapy, herniated disk, low back pain

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Radiology and nuclear medicine

UKD number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. UVODNE NAPOMENE	2
1.2. ETIOLOGIJA LBP	2
1.3. LEČENJE LBP-a	4
1.3.1. Konzervativne procedure	4
1.3.2. Minimalno invazivne procedure za rešavanje LBP	4
1.3.3. Hirurška terapija	7
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	8
3. MATERIJAL I METODE	10
3.1. Pacijenti	11
3.2. Dizajn studije	12
3.3. Metod.....	13
3.3.1. Klinička procena	13
3.3.1.1. Numeric rating scale (NRS)	13
3.3.1.2. Global pain scale (GPS)	13
3.3.2. Tehnika izvođenja procedure.....	14
3.3.3. Postproceduralni protokol	17
3.4. Statistička analiza.....	18
4. REZULTATI	19
4.1. Tehnički ishod procedura	20
4.2. Demografski podaci pacijenata	20
4.3. Numerička skala ocenjivanja (NRS)	22
4.4. Global Pain Scale	24
4.4.1 GPS YOUR PAIN.....	27
4.4.2. GPS YOUR FEELINGS	29
4.4.3. GPS YOUR CLINICAL OUTCOMES.....	30
4.4.4. GPS YOUR ACTIVITY.....	32
4.5. GRUPA PACIJENATA SA FASETNIM SINDROMOM	33
4.5.1. FASETNI SINDROM GLOBAL PAIN SCALE (GPS)	34
4.5.2. FASETNI SINDROM GPS YOUR PAIN	36
4.5.2.1. FASETNI SINDROM GPS YOUR PAIN YOUR CURRENT PAIN	38
4.5.3. FASETNI SINDROM GPS YOUR FEELINGS.....	40
4.5.4. FASETNI SINDROM CLINICAL OUTCOMES	42
4.5.5. FASETNI SINDROM GPS YOUR ACTIVITY	44

5. DISKUSIJA	47
6. ZAKLJUČCI	62
7. LITERATURA	64

1. UVOD

1.1. UVODNE NAPOMENE

Bol i ograničena pokretljivost u lumbosakralnoj regiji, se u opštoj populaciji javlja daleko češće nego u bilo kojoj drugoj regiji (1). Nakon pola veka istraživanja ove problematike, znanje o etiologiji bolesti i algoritmu simptomatske terapije je i dalje nedovoljno, kontradiktorno ili nije sistematično definisano.

Ekonomske i socijalne posledice LBP su značajne sa većom incidencom depresivnih epizoda i izolovanja od društva kod osoba koje su pod hroničnom patnjom LBP (2, 3). Ekonomske posledice samo u Sjedinjenim Državama u smislu troškova lečenja, kao i gubitka plata i smanjene produktivnosti, procenjuje se da premašuju 100 milijardi USD godišnje (4). Stoga, LBP ima ogroman socioekonomski uticaj sa povećanjem troškova zdravstvene zaštite i nege, smanjenjem produktivnosti pojedinca i kolektiva usled hroničnog bola, smanjenja aktivnosti, odsustva od posla i psihičkog stresa i depresije (5, 6). Studija Pertoskog i saradnika je utvrdila da 10% svih žrtava samoubistava u SAD su, imale LBP (7). Neposredno pred pandemiju korona virusa u 2019. godini prevalenca LBP je bila procenjena na 7.6% u globalnoj populaciji (8). To bi značilo da je svaki dvanaesti čovek oko nas doživeo epizodu bola u 2019. godini.

Bol u donjem delu leđa (lower back pain - LBP) se obično nazivaju svi oni bolovi koji neprekidno traju 3 ili više meseci (9, 10). LBP je, čest poremećaj koji uključuje zglobove kičmenog stuba, intervertebralni disk, tela pršljenova i paravertebralna meka tkiva. Sam kvalitet i kvantitet bola može da varira u zavisnosti od držanja tela, kretanja ili naglih pokreta. Išijas je specifična vrsta LBP koji se odnosi na bol koji zrači niz glutealnu regiju i nogu duž putanje ishijadičnog nerva, a najčešće je nerv komprimovan kao kod osteoartritisisa kičme ili usled degenerativnih promena struktura na koje nerv nailazi duž svog anatomskog položaja.

1.2. ETIOLOGIJA LBP

Etiologija LBP je često multifaktorijalna i varijabilna (muskuloskeletalno, nervno ili diskalno poreklo), a u mnogim slučajevima i nepozanta. Samo mali procenat onih koji pate od LBP-a ima jasno definisan uzrok, kao što su infekcija, maligne bolesti ili prelomi. Većina ima simptome koji ne mogu da se pripišu nijednom specifičnom uzroku, i kao takve, opcije lečenja dostupne ovoj grupi pacijenata često su "hit" ili "miss".

LBP i išijas pogađaju stotine miliona ljudi širom sveta, bez obzira na starost, pol, zanimanje i način života, a u zapadnoj populaciji više od 80% ljudi tokom života doživi bar jednu epizodu LBP, ali kod većine bolovi spontano nestanu (5). Psihosocijalni faktori u modernom dobu definitivno igraju glavnu ulogu u prezentaciji LBP, a mnogi autori navode i karakterističan tip ličnosti i karakter osobe koji su predeterminišujuć faktori za razvoj LBP. Smatra se da je i hroničan stres, kao i posledični spazam paravertebralne muskulature jedan od vodećih uzroka prezentacije LBP. U poslednjih trideset godina, rastuća pojava invaliditeta

usled bolova i pridruženih tegoba u donjem delu leđa dovela je do zaključka da se problem ne može rešiti boljom ili češćom hirurškom intervencijom. U ovom periodu (1990-2019) parametar "years of healthy life due to disability" (YLD) se neverovatno povećao za 49.9%, i to sa 42.5 miliona YLD-a u 1990. godini na 63.7 miliona YLD-a u 2019. godini (11). Zbog ovih cifara LBP je proglašen za glavni uzrok YLD od svih mogućih drugih stanja, bolesti i uzroka koji su proučavani u "Global Burden of Disease".

U nekim slučajevima LBP se može javiti kod pojedinca bez neke veće patoanatomske ili patofiziološke komponente i da spontano nestane, a u nekim ozbiljnijim slučajevima kao što je ranije naglašeno, LBP može biti udružen sa degenerativnim procesima lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba. Gubitak strukturalnih i funkcionalnih elemenata kičmenog stuba može biti rezultat mnogobrojnih razloga, od gubitka koštanog matriksa uzrokovanim starenjem (kao što je osteoporoza), preko patološkog neravnomernog opterećenja kičmenog stuba (kao što je u skoliozi), raznih tumora, infekcija, artritisa različitog uzroka, do degeneracije intervertebralnog diska usled dehidratacije (12, 13). Ovi uzroci mogu na kraju dovesti do diskus hernije sa povećanjem pritiska i mehaničkog stresa na nervne korenove. Po analogiji na pitanje "šta je starije kokoška ili jaje", degenerativni procesi na kičmenom stubu i LBP su međusobno isprepleteni i mogu uticati i potencirati jedno drugo.

Degenerativne bolesti kičmenog stuba su jedan od najčešćih poremećaja koje zahvataju sve starosne grupe, tako da predstavlja ne samo medicinski već i veliki socijalni problem. Iako se prava i tačna dijagnoza postavlja samo kad malog broja pacijenata, rezultat terapije ovih bolesti najpre zavisi od otkrivanja same etiologije. Sa razvojem i dostupnosti modernih dijagnostičkih procedura, pre svega magnetne rezonance (MR) ova dijagnostika je postala glavni modalitet u otkrivanju i planiranju lečenja degenerativnih bolesti kičmenog stuba (1)

Procenjeno je da u Sjedinjenim američkim državama postoji oko milion pacijenata kojima treba nehirurško lečenje zbog diskus hernije, a da oko 245 000 imaju indikaciju za hirurško lečenje. Podaci pokazuju da na godišnjem nivou oko 2055 bolesnika na 100 000 pacijenata prima epiduralnu injekciju, od tog broja, devet procenata su imali dijagnozu diskus hernije, a 33% dijagnozu radikulopatije (2).

Uzrok LBP mogu da budu i degenerativne promene u fasetnim zglobovima koje izazivaju bol i ograničenu pokretljivost. Degeneracija fasetnih zglobova, poznata i kao spondiloartroza, predstavlja degenerativni proces koji zahvata fasetne zglobove kičme. Fasetni zglobovi su mali zglobovi smešteni duž kičmenog stuba koji omogućavaju pokretljivost između susednih pršljenova, a degeneracija može da zahvati i hrskavicu i druge strukture u i oko fasetnih zglobova.

Dijagnoza LBP može da se postavi radiografijom kičmenog stuba, primenom CT (computed tomography) tehnike, ali je najpouzdanije tehnika magentna rezonanca (MR). Kombinacijom različitih relaksacionih vremenima mogu pouzdano da se vide patološke promene već u početnom stadijumu raznih bolesti. Tako na primer smanjene intenziteta signala intervertebralnog diska u T2w i T2w FS nastaje zbog dehidracije. Ovim pregledom takođe mogu da se pouzdano procene i ostale strukture kičmenog stuba.

1.3. LEČENJE LBP-a

U zavisnosti od kliničke prezentacije i dijagnostičkog nalaza, terapijske opcije LBP uključuju konzervativne procedure, minimalno invazivne nehirurške procedure i hirurške procedure.

1.3.1. Konzervativne procedure

Konzervativne procedure uključuje mirovanje; medikamentozna terapija oralno, intramuskularno i intravenska primena; fizikalna terapija; vežbanje; promene načina života ili zanimanja), (14).

Generalno, konzervativna terapija se koristi kod blagih do umerenih LBP gde se pretpostavlja i gde se smatra da je moguća i spontana remisija bola. U slučajevima gde su uzroci LBP degenerativni procesi na kičmenom stubu zbog stenoze na koštanim strukturama, indikovani su hirurški pristupi. Iako hirurški tretman LBP i njegovog uzroka daje zadovoljavajuće rezultate, treba da se napomene da je ovaj pristup kao i svaka hirurška procedura povezana sa izvesnim rizikom, naročito u starijoj populaciji među kojima se nalazi najveći broj kandidata za ovaj pristup (15). Postoperativne komplikacije kao što je "Failed Back Surgery Syndrome" (FBSS), sa učestalošću od 10-40% dovele su do sve veće popularnosti minimalno invazivnih procedura za tretman LBP (16).

Primena kortikosteroida ima kratkotrajno, prolazno dejstvo tako da je prosečan broj tretmana po pacijentu oko 2,5. Od ovog broja, oko 25-72% su oni bolesnici kojima treba hirurška intervencija unutar dve godine (17).

1.3.2. Minimalno invazivne procedure za rešavanje LBP

Ukoliko ni posle nekoliko nedelja konzervativna terapija ne pomogne u oslobađanju bola i ograničenom funkcionisanju pojedinca primenjuju se neke od minimalno invazivnih procedura. U terapiji LBP koriste se razne procedure, čija procena uspešnosti varira od centra do centra u kojima se primenjuje kao favorizovani metod izbora u terapiji LBP. Najčešće se u kliničkoj praksi koriste:

1. Perkutana disektomija (nekada se naziva i dekompresorska disektomija) je minimalno invazivna procedura koja smanjuje uklješten disk. U proceduri se koristi čiba igla koja se postavlja na nivou uklještenog diska najčešće uz pomoć fluoroskopije. Tokom procedure se koristi sonda sa rotirajućim vrhom koja je postavljena kroz čiba iglu. Kada je sonda uključena rotirajući vrh uklanja mali deo uklještenog dela nukleusa diska i na taj način se pravi "empty space" pri čemu se hernijacija apsorbuje i pritisak na nerv se uklanja. Kičmeni stub ovom procedurom ostaje stabilan i netaknut, budući da se manipuliše samo uklještenim delom diska. Kandidati za ovu proceduru su isti kao i kandidati za minimalno invazivnu oksigen ozon terapiju- dakle oni koji nisu indikovani za hirurško lečenje, a čije je konzervativno lečenje medikamentima i fizikalnom terapijom nije bilo delotvorno (18).

2. Intradiskalna elektrotermalna terapija (IDET) je vrsta nukleodisektomije koja se najpre primenjuje kod hroničnih bolova uzrokovanih uklještenim diskom, a rezistentni su na druge oblike terapije. Ova tehnika podrazumeva primenu toplote na fibrozni prsten kroz kateter koji ima toplotnu zavojnicu sa mogućnošću tačne kontrole temperature. Cilj procedure je da se oštete nervna vlakna koja inervišu jezgro diska i fibrozni prsten, zatim da se skupi kolagen ovih mekotkivnih struktura pod dejstvom toplote, kao i da se očvrstne njihova struktura. Na ovaj način posle procedure će se oporaviti mala naprsnuća fibroznog prstena kao i smanjiti percepcija samog bola (19)

3. Gelified Ethanol (discogel)-još jedna minimalno invazivna procedura u terapiji diskus hernije koja se bazira na hemijskim svojstvima čistog etanola je radiotransparentni gelificirani etanol (DiscoGel®). DiscoGel® je sterilni viskozni intradiskalni rastvor u formi gelificiranog etanola vezanog za rastvoreni volfram, koji je viskozniji od apsolutnog alkohola. Prvi put je ova procedura uvedena 2007. godine za tretman LBP koji nije povezan sa neurološkim deficitom. Ovo medicinsko sredstvo klase III se ubrizgava u jezgro diska sa ciljem dekompresije intradiskalnog prostora. Prisustvo celuloze koji je gelificirajući agens će smanjiti mogućnost epiduralnog curenja ove substance, koji bi bio siguran da se koristi samo apsolutni etanol. Čestice volframa se koriste za kontrolu progresije gela u disku i kroz bilo koju fisuru fibroznog prstena uz pomoć fluoroskopije (20).

4. Radiofrekventna terapija fasetnih zglobova- Denervacija radiofrekvencijom (RF) fasetnih zglobova je procedura koja cilja nociceptivna vlakna srednjeg snopa dorzalnih ramusa. Signali bola iz fasetnih zglobova se prenose ovim vlaknima i centralna percepcija bola može biti prevenirana denervacijom ovih nerava. U proteklih 15 godina različiti centri objavljivali su rezultate sa različitom efikasnošću, a studija iz 2019. pokazala je dobre rezultate saniranja bola kod 20 pacijenata (21).

5. Minimalno invazivna oksigen-ozon terapija- Minimalno invazivne tehnike kao što su perkutne oksigen-ozonske (O2-O3) injekcije konstantno dobijaju na značaju među mnogim kliničarima kao jedan od glavnih arsenala u borbi protiv LBP kada konzervativni tretman ne daje dobre rezultate. Od devedesetih godina XX veka, injekcije kiseonika i ozona, sa ili bez steroida i lokalne anestezije su ubrizgane u paravertebralne mišiće, intervertebralne diskove, fasetne zglobove i paraganglionarno u nadi da će se postići smanjenje ili potpuno rešavanje bola. Ove injekcije se često izvode sa ili bez pomoći vizuelizacionih aparata, bez jasnih i široko prihvaćenih smernica dobre kliničke prakse među praktičarima (22-29). Među svim minimalno invazivnim tehnikama za terapiju LBP, perkutane injekcije O2-O3 su jedna od najčešćih i najefikasnijih procedura koje se primenjuju u slučaju neuspeha gore navedenih svih drugih procedura. Poslednjih trideset godina, injekcije O2-O3 davane su u paravertebralne mišiće, intervertebralne diskove, fasetne zglobove i neuralne otvore da bi se postiglo razrešenje bola.

Minimalno invazivna tehnika primene O2-O3 se pokazala kao metoda koja dovodi da značajnog oporavka kod 70-80% bolesnika posle prve aplikacije. Mehanizam dejstva je višestruk: antiinflamatorni; poboljšava mikrocirkulaciju i dovodi do rezolucije venske staze što poboljšava lokalno snabdevanje kiseonikom i smanjuje ishemiju i edem nerva; kao i direktno dejstvo ozona na mukopolisaharide čime dolazi do smanjenja volumena diska (30-

34). Studije su pokazale da ova metoda nije praćena značajnim postintervencijskim komplikacijama, relativno je jeftina, i može lako da se ponovi kada za to postoje indikacije. U slučajevima kada nisu postignuti dobri klinički rezultati, ovim pacijentima još uvek može da se uradi hirurška intervencija.

Najnepreciznije je vršiti proceduru i odrediti poziciju vrha chiba igle bez pomoći vizuelizacionih uređaja. U praksi se najčešće u region od interesa vrh chiba igle postavlja uz pomoć fluoroskopskih metoda, multidetektorskom komjuterizovanom tomografijom (MDCT), a najređe uz pomoć ultrazvučnih uređaja. Lokalni anestetik na mestu insercije igle se može koristiti, osim u slučajevima kada postoje kontraindikacije za njegovu primenu. Kada nam vizuelizacione tehnike nisu dostupne, u pojedinim internacionalnim centrima se mešavina O2-O3 ubrizgava u paravertebralne mišićne i mekotkivne strukture u nivou patološkog intersomatskog prostora. Sa druge strane, kada se koriste vizuelizaciono navođenje za insertovanje chiba igle, procedure injektovanja smeše O2-O3 se vrše direktno na nivou intraartikularnog prostora, zatim periradikularno, intraforaminalno ili intradiskalno tj na mastu jasne lokalizacije izvora bola.

Medicinski ozon (smeša O2-O3) je gas koji menja imuni odgovor u LBP jer ima analgetičko, antiseptičko i antiinflamatorno dejstvo. Postoje brojni literaturni podaci koji govore u prilog činjenici da smeša O2-O3 menja percepciju bola tako što aktivno utiče na pojačanu sintezu proinflammatoryh citokina, prostaglandina i bradikina (35). U niskoj koncentraciji, kakva se primenjuje tokom minimalno invazivnih procedura, smeša O2-O3 se koristi za intraradikularne/intramuskularne/paravertebralne i/ili intradiskalne injekcije, u sklopu smanjivanja tegoba u okviru degenerativnih oboljenja i LBP. Mešavina O2-O3 koja je potrebna se priprema neposredno pre same procedure jer dolazi do brze degradacije ozona što zavisi od njegove koncentracije, ambijentalne temperature, kapaciteta chiba igle. U medicinskim indikacijama se preporučuje koncentracija 10 do 50 mikrograma ozona po mililitru kiseonika. Indikacije za primenu medicinskog ozona, tj smeše O2-O3 su brojne. Ova smeša ima lokalni i sistemski antibakterijski, antivirusni i fungicidni efekat. Takođe pokazuje i antioksidantnu aktivnost, zatim poboljšava oslobađanje i upotrebu kiseonika u organizmu, a imunomodulatorna aktivnost je glavno dejstvo u analgeziji i relaksaciji mišića. U humanoj medicini, glavna indikacija smeše O2-O3 je terapija LBP, bilo da je sa ili bez prisustva radikularnog bola a bez motornog deficita, koja je rezistentna 4-6 nedelja nakon konzervativne terapije (36).

Ukoliko medicinsku smešu O2-O3 injektiramo intradiskalno, može doći do smanjenja volumena intervertebralnog diska usled oksidacije proteina jezgra diska i kontrakcijom fibroznog prstena (23). Studija Burića je pokazala da dolazi do redukcije volumena herniranog diskusa u 79% slučajeva (29).

Kada je mesto injektiranja paravertebralno ili intraartikularno ili intramuskularno, smeša O2-O3 uzrokuje relaksaciju paravertebralnih mišića uz dugotrajni antiinflamatorni efekat na nivou i oko zigapifizijalnih zglobova i nervnog korena (24).

Multicentrična studija na 6665 pacijenata je pokazala kompletnu remisiju tegoba u 80% slučajeva, poboljšanje u 12% slučajeva, a bez poboljšanja 7% (29). Druga studija koja je

uključila 108 bolesnika, od tog broja, petogodišnje praćenje je imalo 107 bolesnika a desetogodišnje praćenje 60 bolesnika.

Meta analiza koja je uključila dvanaest studija obuhvatila je ukupno 8 000 pacijenata iz više centara. Studije su bile uključene na osnovu jasno definisanih kriterijuma za uključenje/isključenje bolesnika za intervenciju, ujednačenost procedure, merenje ishoda merljivim skalama, kao i navedene komplikacije. Prema mernoj skali za procenu bola, prosečno poboljšanje u navedenim studijama je bilo sa 3,9 na 2,6. Verovatnoća poboljšanja na modifikovanoj Max Nab skali je bilo 80%, a prosečne vrednosti kliničkog poboljšanja su bile značajno iznad minimuma klinički značajnog poboljšanja. Verovatnoća komplikacija je procenjena na 0,064% (37).

1.3.3. Hirurška terapija

Minimalno invazivne tehnike pružaju novu mogućnost lečenja koja može u izvesnom broju pacijenata da smanji potrebu za hirurškom intervencijom, i možda, reoperacijom. Međutim, u slučaju neurološkog deficita, progresivnog spuštanja stopala i paralizirajućeg išijasa, terapija izbora je hirurška inervencija (38, 39).

Dodatne studije su svakako neophodne da bi se procenila prednost ove metode u poređenju sa minimalno invazivnom ili konvencionalnom hirurgijom i drugim nehirurškim tehnikama, kako u pogledu efikasnosti tako i dugoročnosti rezultata u nekom vremenu praćenja. Takođe, do sada nisu objavljeni rezultati studija koji bi poredili efekat lečenja LBP kortikosteroidnom terapijom u odnosu na oksigen ozon terapiju.

Imajući u vidu napred navedeno, definisani su ciljevi ovog istraživanja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Procena efekta oksigeno-ozonske terapije u odnosu na kortikosteroide u terapiji LBP zbog diskus hernije lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba u sledećim vremenskim intervalima:

- Nakon 1 meseca
- Nakon 3 meseca
- Nakon 6 meseci
- Nakon 12 meseci
- Nakon 18 meseci
- Nakon 24 meseca

2. Procena efekta minimalno invazivne oksigeno-ozonske terapije LBP zbog sindroma fasetnih zglobova lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba kroz vreme.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Pacijenti

Standardni protokol za izvođenje procedure nije potpuno jasno definisan niti usvojen, tako da svaki doktor koji sprovodi ovu proceduru razvije svoju tehniku na osnovu iskustva i dostupnih resursa. U našem centru, Centar za radiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, lekari koji sprovode proceduru su radiolozi, većina sa zvanjem subspecijaliste interventne radiologije ili neuroradiologije. Lekari su obuku završili u Antonio Cardarelli bolnici u Napulju, čiji je direktor odseka neuroradiologije i trening centra prof dr Mario Muto. Prtokol koji se koristi u našem odeljenju je usvojen i delimično modifikovan iz Antonio Cardarelli bolnice u Napulju.

Ukoliko pacijent tokom pregleda napomene da je vrlo osetljiv, preprocedurala lokalna anestezija može da se primeni, iako kod većine pacijenata nije vršena nikakva preproceduralna priprema. U našem centru se procedura izvodi pod kontrolom MDCT uređaja. Pacijent leži u položaju pronacije, a ispod stomaka se može staviti jastuk kako bi se povećao lumbosakralni ugao i omogućilo lakše plasiranje chiba igle. U literaturi je zabeležen i postupak da pacijent leži na boku zdrave strane ali u našem centru nismo nikada uradili takvu proceduru niti za potrebe ovog istraživanja, niti u dosadašnjoj kliničkoj praksi (40).

Ova interventna, kohortna, prospektivna studija je uključila $n = 321$ pacijenta (192 muškarca i 129 žena) prosečne starosti od $51,5 \pm 15,1$ godina [raspon: 18 – 91 godina]. Rekrutovani su pacijenti na Odeljenju za urgentnu radiologiju Centra za radiologiju, Univerzitetskog Kliničkog centara Srbije, Beograd, Srbija. Kriterijumi za uključenje u studiju su bili: ≥ 18 godina, klinička slika neuroloških simptoma (parestezija u dermatomima), bol u lumbosakralnoj regiji povezan sa degenerativnim procesima (stenoza, hernija diska, sindrom fasetnih zglobova) bez pozitivnog odgovora na konzervativnu terapiju duže od tri meseca, kao i neuroradiološki dokazi za strukturne degeneracije lumbosakralne kičme. Kriterijumi za isključenje iz studije su bili: poremećaj krvavljenja, favizam, dijabetička neuropatija, sindrom cauda equine, trudnoća, autoimune bolesti, izražena depresija, epilepsija, dokazane alergije na neke od materijala koje se koriste tokom terapije i izraženi neurološki deficiti usled neke od degenerativnih oboljenja kičme a koji zahtevaju hiruršku intervenciju.

Učesnici studije su informisani o ciljevima i metodologiji ovog istraživanja. Pismeni informisani pristanak za korišćenje njihovih ličnih i kliničkih podataka u istraživačke svrhe dobijen je pre njihovog uključivanja u studiju.

Studija je sprovedena u periodu od januara 2019. do juna 2022. i dobila je odobrenje od Uprave Urgentnog centra, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije kao i Ministarstva zdravlja i Sektora za nove medicinske tehnologije.

3.2. Dizajn studije

Da bi se procenio efekat oksigen-ozon terapije, pacijenti su metodom slučajnog izbora raspoređeni u jednu od tri grupe za lečenje.

- Grupa A primila je 5-10 ml mešavine gasa oksigen-ozona (2% ozona u koncentraciji od 30-40 mg/ml i 98% kiseonika). U ovoj grupi su bili pacijenti koji zbog svojih osnovnih bolesti imaju kontraindikacije za primenu kortikosteroida (visok pritisak, dijabetes, peptički ulkus).
- Grupa B je primila injekciju kortikosteroida (1 ml dugodelujući kortikosteroid i 1 ml lidokain hlorid). U ovoj grupi su bili i pacijenti koji su odbili da prime mešavinu gasa oksigen-ozona.
- Grupa C je dobila kombinovani tretman smeše kiseonik-ozon i kortikosteroida (2% ozona u koncentraciji od 30-40 mg/ml i 98% kiseonika + 1 ml dugodeljućih kortikosteroida i 1 ml lidokain hlorida). Injekcije kortikosteroida su izabrane kao poređenje zbog uporedivog nivoa invazivnosti i njegove široke upotrebe kao minimalno invazivne procedure u lečenju bolova u donjem delu leđa.
- Posebnu grupu pacijenata, grupa D bili su pacijenti sa MR dokazanim fasetnim sindromom koji su primili kombinaciju kiseonik-ozon i kortikosteroida (2% ozona u koncentraciji od 30-40 mg/ml i 98% kiseonika + 1 ml dugodeljućih kortikosteroida i 1 ml lidokain hlorida) i čiji se efekat uspešnosti terapije pratio kroz vreme.

Dovoljan broj jedinica posmatranja za procenu uspešnosti oksigeno-ozonske terapije kod pacijenata sa diskus hernijom sa koeficijentom pouzdanosti od 0,95 je 90. Dovoljan broj jedinica posmatranja za procenu uspešnosti oksigeno-ozonske terapije kod pacijenata sa fasetnim sindromom sa koeficijentom pouzdanosti od 0,95 je 25.

Svaki pacijent koji se javio u našu ustanovu sa problemima poreklom lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba prolazio je kroz standardnu proceduru kliničkih testova, dijagnostičkih i specijalističkih pregleda. MR pregled lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba ne stariji od tri meseca ili noviji od novih aktuelnih tegoba je bio obavezan pri inicijalnom pregledu pacijenta (ili CT kod pacijenata kod kojih je kontraindikovano MR snimanje). Pacijent je bio upućen ili od strane neurohirurga (35% pacijenata), od strane neurologa (20%), od strane fizijatra (20%), od strane drugih kolega (10%) ili po preporuci ranijih pacijenata kojima je procedura pomogla (15%). Inicijalni pregled uz uvid u aktuelan MR pregled i dosadašnju istoriju bolesti vršio je radiolog koji će izvoditi proceduru. Ukoliko je pacijent imao jasne kliničke i dijagnostičke kriterijume, radiolog bi se odlučivao na proceduru. Ukoliko je pacijent bio sa kliničkom slikom i istorijom bolesti na granici uključenja/isključenja, a pacijent nije bio upućen od strane neurohirurga, u tim za odluku o eventualnoj proceduri bio je uključen i neurohirurg po pozivu koji bi dao poslednji sud o sprovođenju minimalno invazivne oksigen ozon procedure.

Takođe, pacijenti su procenjivali svoju percepciju LBP-a korišćenjem numeričke skale ocenjivanja (Numeric Rating Scale - NRS) i globalne skale bola (global pain scale - GPS). Periodi praćenja su bili: 30 dana, 90 dana, 180 dana, 1 godina, 1,5 godina i 2 godine nakon tretmana. MRI pregled (ili CT pregled kod pacijenata sa kontraindikacijama za MRI skeniranje) je rađen na početku (ili ne stariji od tri meseca i ne stariji od eventualne promene aktuelnih tegoba). Ukoliko je pacijent imao akutni bolni sindrom ili pogoršanje tegoba, pre uključivanja u studiju bilo je neophodno da uradi nov MR pregled lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba.

3.3. Metod

Svim pacijentima je urađen CT ili MR lumbosakralnog dela kičmenog stuba po standardnom protokolu.

3.3.1. Klinička procena

Prilikom pregleda pacijenti su popunjavali dokumentaciju koja je služila za praćenje uspešnosti terapije. Pored dokumentacije od lekara koji je uputio na intervenciju, pacijenti su popunjavali formular o eventualnoj terapiji, pratećim bolestima, eventualnim prethodnim procedurama koje je pacijent imao, kao i informisani pristanak.

Takođe, svi pacijenti su popunjavali formulare za procenu bola, subjektivna i kvantifikovana. Bol je emotivna i lična senzacija i radi što pouzdanije procene i praćenja potrebna je kvantifikacija bola svakog pacijenta.

3.3.1.1. Numeric rating scale (NRS)

Efekat odgovarajuće terapije na smanjenje bola je procenjen korišćenjem numeričke skale ocenjivanja (NRS). NRS je Likertova skala od 11 tačaka u rasponu od 0 = „Bez bola“ do 10 = „ekstremna bol“.

3.3.1.2. Global pain scale (GPS)

U istraživanju je korišćen global pain scale (GPS) (prilog 1) koji omogućava analizu percepcije bola na holistički način i procenu različitih aspekata bola. Ova skala bola sadrži četiri poglavlja sa po pet pitanja o kvantifikaciji bola: „Vaš bol“ (tj. fizički bol), „Vaša osećanja“

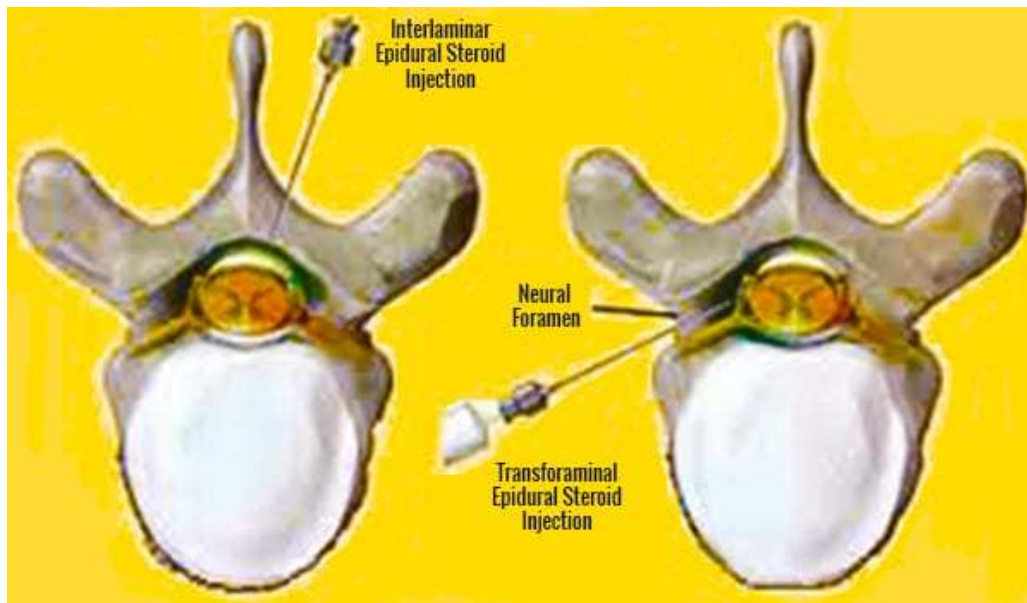
(tj. ozbiljnost negativnih osećanja), „Vaši klinički ishodi“ (tj. sposobnost da pronađete odmor) i „Vaše aktivnosti“ (tj. sposobnost obavljanja svakodnevnih životnih aktivnosti). Numeričke vrednosti svake kategorije se sastoji od pet pitanja koja se mogu oceniti na Likertovoj skali od 11 tačaka u rasponu od 0 = „Bez bola“ do 10 = „Ekstremni bol“, kada govorimo o prvom poglavlju i od 0 (vrlo se ne slažem) do 10 (vrlo se slažem) za drugo, treće i četvrto poglavlje. Ukupan GPS rezultat se izračunava tako što se sabiraju sve tačke i podele sa dva

Prvo poglavlje „your pain-vaš bol“ sadrži pitanja o subjektivnoj interpretaciji jačine bola, te se pacijent izjašnjava o trenutnom bolu, najslabijem bolu tokom protekle nedelje, najjačem bolu tokom prošle nedelje, srednjoj jačini bola tokom protekle nedelje, srednjoj jačini bola tokom protekla tri meseca. Drugo poglavlje „your feelings-vaša osećanja“ sadrži pitanja o emotivnoj komponenti koja prati stanje bola naših pacijenata tokom protekle nedelje, te se pacijenti izjašnjavaju o strahu, depresiji, umoru, anksioznosti i stresu. Treće poglavlje „your clinical outcomes-vaše kliničko stanje“ sadrži pitanja koja se odnose na kliničku prezentaciju bola i remećenju osnovnih radnji. Pacijenti u ovom poglavlju odgovaraju kako su u protekloj nedelji spavali i da li su imali problema sa snom, da li su se osećali neugodno, da li su u bilo kom momentu bili zavisni od nekoga ili nečega, da li mogli da rade ili da vrše svakodnevne obaveze, da li je bilo potrebe da uzimaju više lekova protiv bolova. Četvrto poglavlje „your activity-vaše aktivnosti“ sadrži pitanja o aktivnostima u prošloj nedelji, a pacijenti su se izjašnjavali šta nisu mogli da rade. Kroz ovo poglavlje izjašnjavali su se oko nemogućnosti da odlaze u prodavnicu, o vršenju kućnih poslova, o provođenju slobodnog vremena sa porodicom i prijateljima, o vežbanju (uključujući i šetanje), o nemogućnosti da praktikuju svoj omiljeni hobi. Nakon bodovanja sabirao se celokupan zbir po poglavlju i delio sa 2. Svako poglavlje nosi 25 bodova a ukupan test 100 boda. Ukupna GPS-skala je pouzdana (Cronbach alfa = 0.89), kao i svaka potkategorija („Vaš bol“ = 0.87, „Vaša osećanja“ = 0.84, „Klinički ishod“ = 0.72 i „Vaše aktivnosti“ = 0.96). Ispitanici su popunjavali GPS neposredno pre procedure, dan nakon procedure, 30 dana nakon procedure, 90 dana nakon procedure, 180 dana nakon procedure, godinu dana nakon procedure, godinu i po dana nakon procedure i dve godine nakon procedure.

3.3.2. Tehnika izvođenja procedure

Minimalno invazivni tretmani u svakoj grupi rađeni su uz pomoć multislajsne kompjuterizovane tomografije (MSCT) koja je omogućila lekaru da korelira lokaciju degenerativnog procesa u lumbosakralnom segmentu kičmenog stuba. Operativno polje je očišćeno, a zatim je ubrizgana mešavina ozona i kiseonika Chiba iglom dužine 15-20cm i širine 18-22G (brend B Braun), u zavisnosti od individualne konstitucije tela svakog pacijenta, debljine potkožnog i visceralnog masnog tkiva kao i lokalizacije ciljne tačke. Proces ubrizgavanja nije duži od 15 sekundi jer je mešavina gasa oksigen-ozona nestabilna i počinje da se raspada nakon oko 20 sekundi (41). U zavisnosti od lokacije degenerativnog procesa koji se leči, bira se transforaminalni, posterolateralni, translaminarni ili periartikularni

pristup (slika 1). Sredstva za terapiju (različita, zavisno od grupe kojoj pacijent pripada) su davana kada je igla pravilno postavljena na paravertebralnu, intradiskalnu, intraforaminalnu ili periradikularnu lokaciju, u zavisnosti od kliničke slike i degenerativnog procesa identifikovanog kliničkim snimanjem. Adekvatna administracija i primena je kontrolisana identifikacijom gasa na MSCT slikama (slika 2-4)



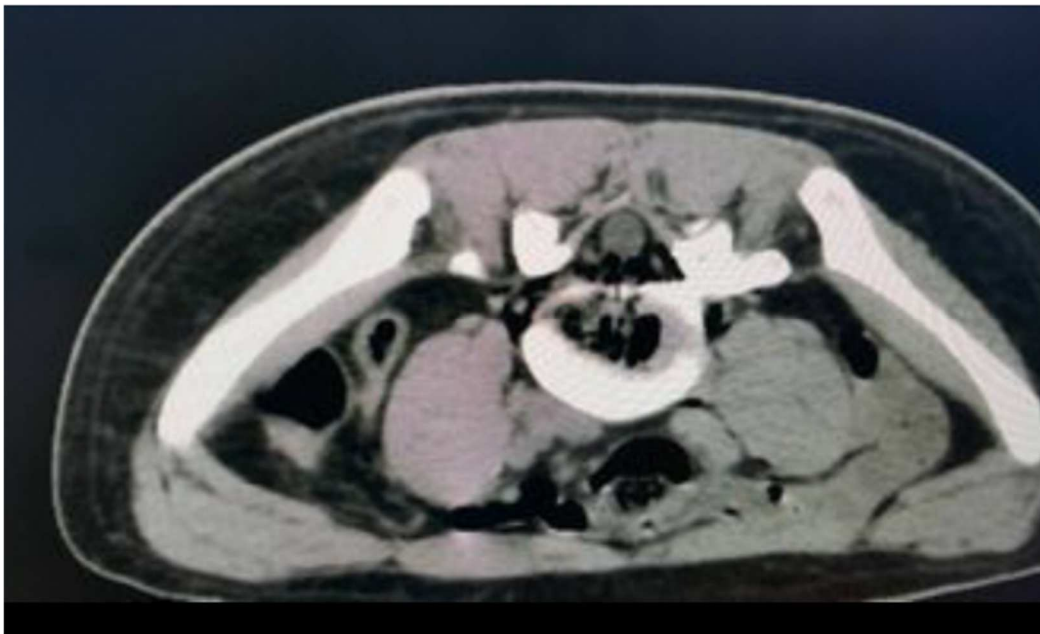
Slika 1 Interlaminarni i transforaminalni pristup
(izvor: Radiology Assistant)



Slika 2 CT aksijalni presek L5-S1 diskus hernije pre procedure
(izvor: MDCT arhiva pacijenata UKCS)



Slika 3. Interlaminarni pristup chiba iglom
(izvor: MDCT arhiva pacijenata UKCS)



Slika 4 Prisustvo mešavine gasa oksigen ozona nakon procedure
(izvor: MDCT arhiva pacijenata UKCS)

Mesto ulaska se obeležava na koži pacijenta uz lokalnu dezinfekciju jodom. Prilikom prvog snimanja na MDCT aparatu, određeno je mesto ulaska igle upotrebom laserske signalizacije na gentriju. Nakon obeležavanja mesta ulaska igle, pristupa se posterolateralnim ekstrapedunkularnim ulazom (na simptomatskoj strani a na nivou

hernijacije diska, kako je viđeno na inicijalnom MDCT snimku). Mesto uboda može da bude udaljeno i 2-15cm od srednje linije pršljena, procesus spinosus. Ugao insertovanja takođe zavisi od više faktora i može biti od 30-45°. Kada igla uđe u intervertebralni prostor oseti se mekani otpor. Položaj chiba igle se u ovom trenutku mora proveriti narednim MDCT snimanjem. Idealan položaj vrha chiba igle je na spoju zadnje i srednje trećine diska (slika od MM). Ukoliko nije verifikovan adekvatan položaj chiba igle, pristupa se korekciji položaja, nakon čega se ponovo proveri položaj MDCT snimanjem. Nakon verifikacije adekvatnog položaja, pristupa se injektiranju smeše gasa (1-3ml: 2% =3 (30-40µg/ml u 98% O₂) u interdiskalni prostor. U ovom momentu pacijent može osetiti bol, kao i senzaciju pritiska u kičmenom stubu. Nakon ovog injektiranja, igla se povlači minimalno retrogradno, ka intervertebralnom foramenu, tokom kojeg manevra doktor oseti i manji otpor nego što je bio tokom prethodnog akta. Na ovom nivou se ubrizga još 10 ml oksigen ozon mešavine i 2ml mešavine kortikosteroid-lidokainhlorid (u odnosu 1:1). Ideja da se punkcija vrši sa simptomatske a ne sa zdrave strane se zasniva na konceptu da efekti oksigen ozon mešavine i injektirane kortikosteroidne/lokalne anestezije mešavine nije limitirana samo na disk već i na intraforaminalni put pripadajućeg nervnog korena.

Gasna smeša kiseonik-ozon je proizvedena korišćenjem generatora ozona, OZO2 (Alnitec S.R.L., Cremona, Italija), a koncentracija gasne smeše oksigen-ozona je praćena tokom celog procesa. Kortikosteroidi korišćeni u ovoj studiji bili su Dekason 4 mg/mL (Galenika, Beograd, Srbija).

3.3.3. Postproceduralni protokol

Nakon urađene procedure pacijent ostaje u ležećem položaju narednih 30 minuta. Nakon ovog vremena pacijent se prvo uspravlja do sedećeg položaja na kojem ostaje narednih 5 minuta, posle čega ustaje pored kreveta i stoji narednih 5 minuta. U slučaju odsustva posturalnih tegoba pacijent se otpušta kući uz izveštaj urađene procedure. Na izveštaju se detaljno opisuje procedura kao i na kojim nivoima je izvršena terapija. U slučaju posturalnih glavobolja, pacijent je dužan da se javi operateru. Pacijentu se prepisuju i analgetici po potrebi, nadoknada tečnosti, eventualno sredstva za relaksaciju poprečno prugaste muskulature.

Pacijenti se kontaktiraju narednog dana, 24h od procedure, radi provere efekta terapije i popunjavanja GPS dokument. Pacijent se takođe poziva 30 dana nakon procedure na kontrolu, kada se pacijent ponovo klinički pregleda uz popunjavanje GPS, takođe može da se uradi ponovni MR pregled lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba (ili pacijent donesi na uvid). Isti postupci su primenjeni i tri meseca nakon procedure, kao i šest meseci nakon procedure, i godinu dana nakon procedure.

3.4. Statistička analiza

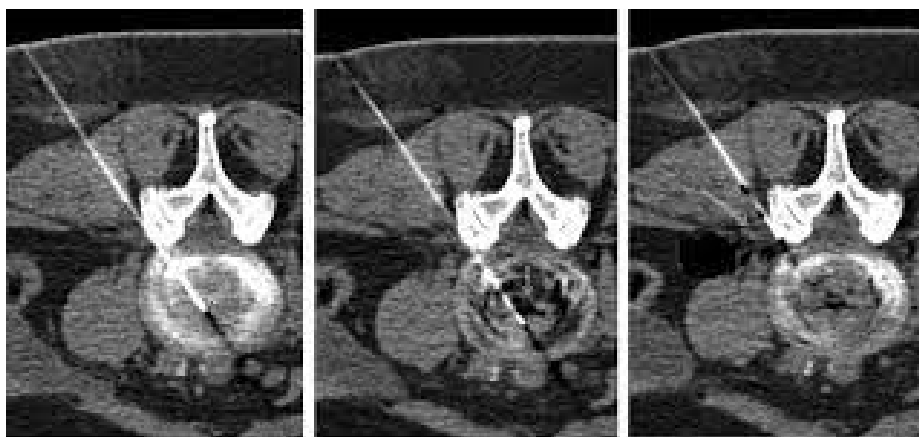
Svi podaci su najpre prikazani deskriptivno, u zavisnosti od tipa obeležja. Atributivna obeležja su prikazana u procentima; numerička obeležja koja se ponašaju po normalnoj raspodeli kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom, dok su neparametarska numerička obeležja prikazana drugim merama centralne tendencije.

Parametri su testirani za normalnu distribuciju korišćenjem Shapiro-Wilk testa. Zbog ne-normalne distribucije podataka, za statističku analizu korišćeni su neparametarski testovi. Razlike između tri studijske grupe su izračunate korišćenjem Kruskal-Wallis testa, dok su razlike između dve studijske grupe izračunate korišćenjem Mann-Whitney - U-testa. Statistička analiza je sprovedena korišćenjem SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, Njujork, SAD) i razlike su smatrane statistički značajnim pri dvostranoj p-vrednosti od $\leq 0,05$

4. REZULTATI

4.1. Tehnički ishod procedura

Izvedena procedura oksigen-ozon terapije bila je uspešna u 100% slučajeva kao što je prethodno objašnjeno da gasna oksigen-ozon mešavina treba da se distribuira u intervertebralnom disku (tj. intradiskalna lokacija) kao i perineuralno, a što se potvrdilo vizuelizacijom tokom CT skeniranja (slika 5).



Slika 5 Aksijalni presek L4-L5 intervertebralnog diska tokom procedure injektiranja oksigen-ozon mešavine
(izvor: MDCT arhiva pacijenata UKCS)

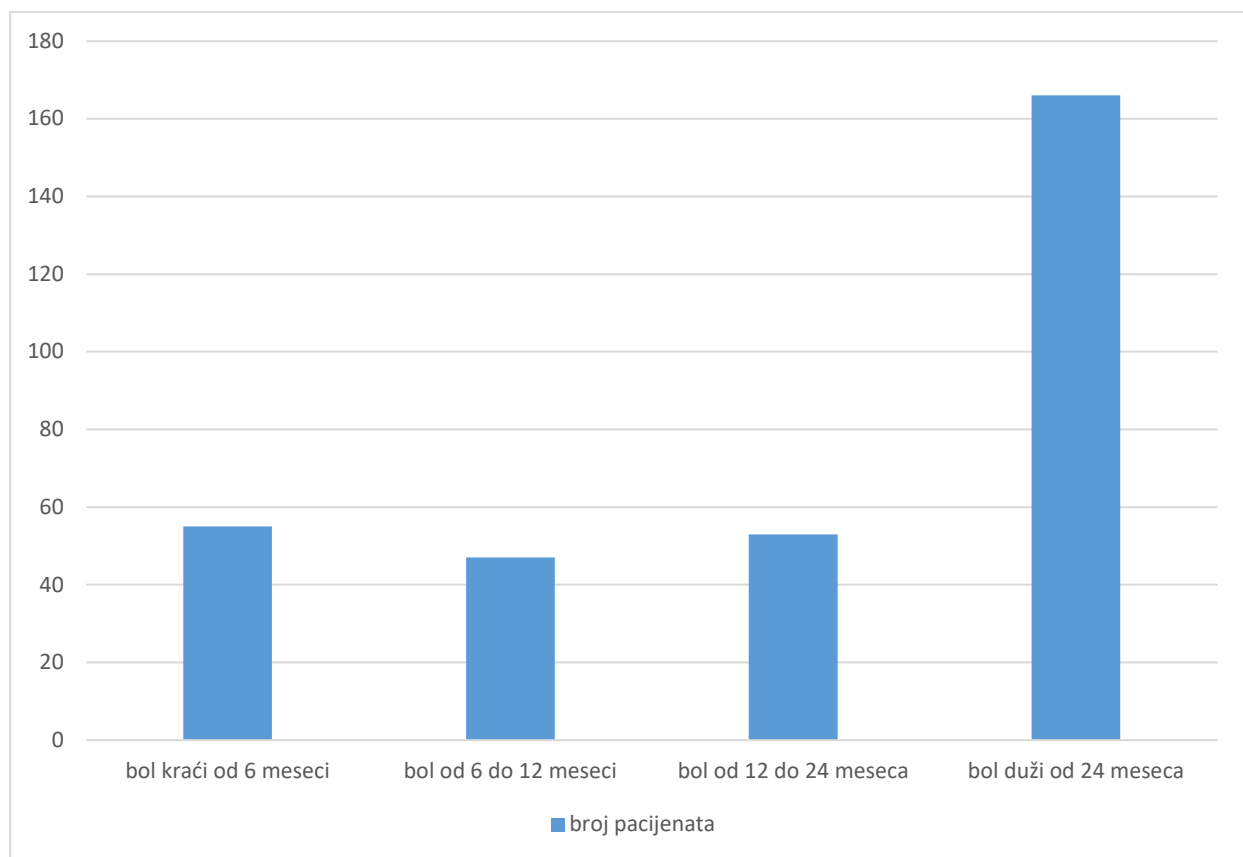
4.2. Demografski podaci pacijenata

U studiji je učestvovalo ukupno $n = 321$ pacijenata (192 muškarca i 129 žena) prosečne starosti $51,5 \pm 15,1$ godina (raspon: 18 – 91 godina) (tabela 1)

Tabela 1. Demografski podaci pacijenata za svaku od tri studijske grupe

	A) Oksigen-ozon grupa N=36	B) Steroidi grupa N=35	C) Oksigen ozon grupa + Steroidi N=250
Pol			
Muškarci	19 (52.8%)	21 (60.0%)	152 (60.8%)
Žene	17 (47.2%)	14 (38.9%)	98 (39.2%)
Godine			
Srednja vrednost godina \pm SD (godine)	59 \pm 13.3	51.7 \pm 18.5	51.3 \pm 14.9

Bol u donjem delu leđa koji je trajao manje od 6 meseci prijavilo je 17,1% svih pacijenata (n = 55), bol koji je trajao od 6 do 12 meseci prijavilo je 14,6% pacijenata (n = 47), bol koji je trajao od 12 do 24 meseca prijavilo je 16,5% pacijenata (n = 53), dok je većina prijavila su da su imali bol u donjem delu leđa duže od 24 meseca sa 51,7% (n = 166) svih pacijenata uključenih u ovu studiju, bez obzira na grupu lečenja (grafikon 1).



Grafikon1 Koliko dugo pacijenti u studiji osećaju bol u donjem delu leđa

U anamnezi, što se tiče istorije pacijenata i prethodnog lečenja, 48,9% (n = 157) je koristilo prethodnu medikamentoznu terapiju, 7,5% (n = 24) je imalo prethodnu operaciju, 51,4% (n = 165) je imalo fizikalnu terapiju i 2,8% (n = 9) je imalo druge oblike terapije za njihove simptome. Od "drugih oblika terapije", pacijenti navode alternativnu medicinu (akupunkturu, kvantnu medicinu, masaže, jogu, pilates i Reiki sesije), "kiropraktičare" i tradicionalne načine kupiranja i sanacije bola. Nisu prijavljene veće komplikacije tokom perioda praćenja ove studije. Rezime anamnestičkih podataka o pacijentima za svaku studijsku grupu dat je u tabeli 2.

Tabela 2. Anamnestički podaci pacijenata za svaku od tri studijske grupe

	A) Oksigen-ozon grupa N=36	B) Steroidi grupa N=35	C) Oksigen ozon grupa + Steroidi N=250
Anamneza pacijenata			
Prethodna terapija (da)	17 (47.2%)	21 (60.0%)	119 (47.6%)
Prethodna hirurgija (da)	4 (11.1%)	5 (14.3%)	15 (6.0%)
Prethodna fizikalna terapija (da)	13 (36.1%)	19 (54.3%)	133 (53.2%)

4.3. Numerička skala ocenjivanja (NRS)

Na početku, srednji NRS skor je bio $7,14 \pm 2,3$ (opseg 1-10) za grupu koja je koristila samo mešavnu gasa oksigen-ozon, $6,94 \pm 2,4$ (opseg 2-10) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i $6,58 \pm 2,2$ (opseg 1-10) za grupu koja je primala kiseonik-ozon + kortikosteroide, sa $p = 0,229$.

Posle 30 dana, srednji rezultat NRS bio je $2,22 \pm 2,3$ (opseg 0-8) za grupu koja je koristila samo mešavnu gasa oksigen-ozon, $5,00 \pm 2,2$ (opseg 0-10) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i $1,50 \pm 2,0$ (opseg 0-10) za grupu koja je primala kiseonik-ozon + kortikosteroide, sa $p < 0,001$.

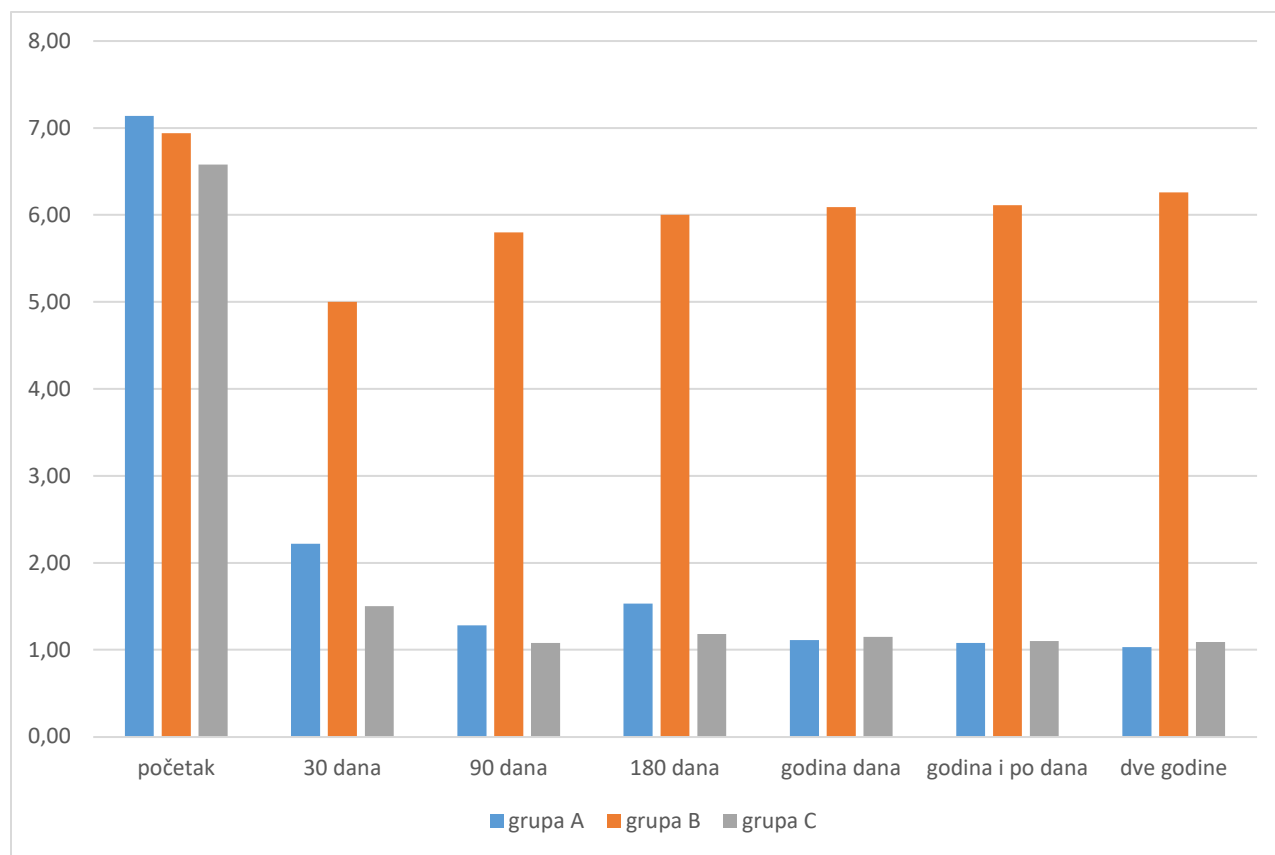
Posle 90 dana, srednja ocena NRS bila je $1,28 \pm 2,1$ (opseg 0-8) za grupu koja je koristila samo mešavnu gasa oksigen-ozon, $5,80 \pm 1,9$ (2-9) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i $1,08 \pm 1,7$ (opseg 0-9) za grupu koja je primala kiseonik-ozon + kortikosteroide, sa $p < 0,001$.

Posle 180 dana, srednja ocena NRS bila je $1,53 \pm 2,3$ (opseg 0-8) za grupu koja je koristila samo mešavnu gasa oksigen-ozon, $6,00 \pm 2,0$ (opseg 2-10) za grupu koja je uzimala samo kortikosteroide i $1,18 \pm 2,0$ (opseg 0-9) za grupu sa kiseonikom-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0,001$.

Posle godinu dana, srednji rezultat NRS bio je $1,11 \pm 2,3$ (opseg 0-8) za grupu koja je koristila samo mešavnu gasa oksigen-ozon, $6,09 \pm 2,0$ (opseg 2-10) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i $1,15 \pm 2,0$ (opseg 0-9) za grupu koja je primala kiseonik-ozon + kortikosteroide, sa $p < 0,001$.

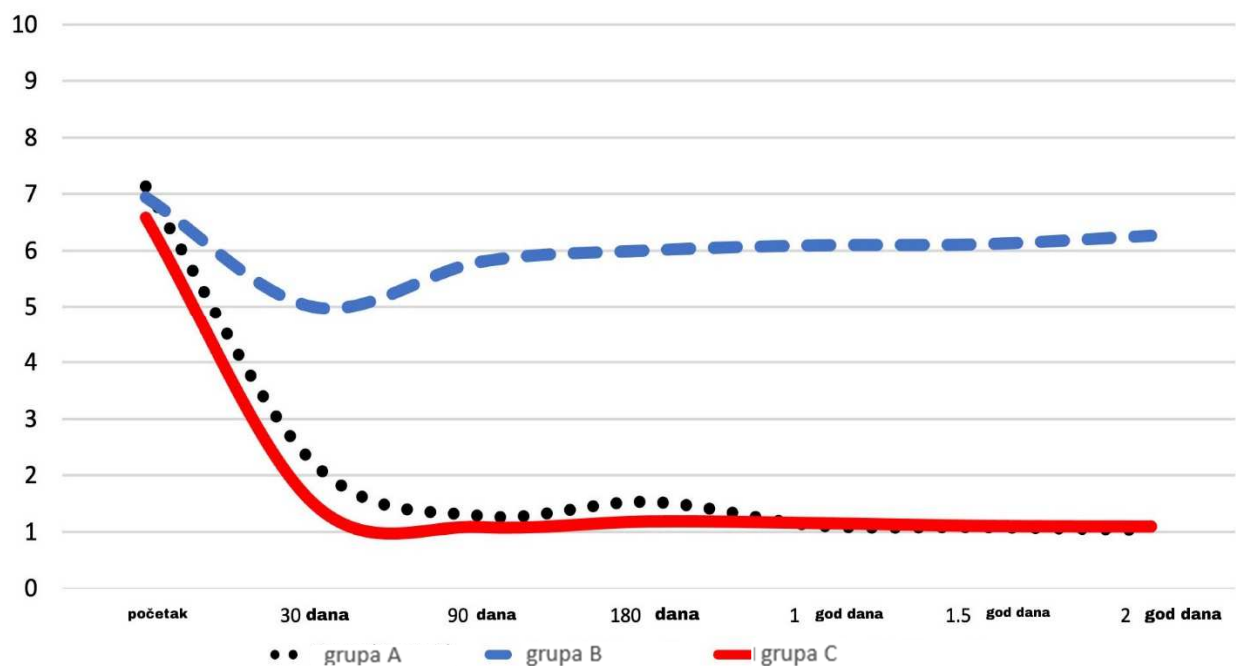
Posle godinu i po, srednji NRS skor je bio $1,08 \pm 2,2$ (opseg 0-8) za grupu koja je primala samo mešavnu gasa oksigen-ozon, $6,11 \pm 1,9$ (opseg 2-10) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i $1,10 \pm 2,0$ (opseg 0-9) za grupu koja je primala kiseonik-ozon + kortikosteroide, sa $p < 0,001$.

Na poslednjem praćenju posle dve godine, srednja vrednost NRS bila je $1,03 \pm 2,2$ (opseg 0-8) za grupu koja je primala samo mešavnu gasa oksigen-ozon, $6,26 \pm 1,8$ (opseg 2-10) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i $1,09 \pm 2,0$ (opseg 0-9) za grupu koja je primala kiseonik i ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0,001$ kao što je predstavljeno u grafikonu 2.



Grafikon 2. Numerička skala bola sve tri grupe ispitanika tokom vremena praćenja

Jedina statistički značajna razlika između ispitivane grupe koja je koristila samo kiseonik-ozon (grupa A) i grupe kiseonik-ozon + kortikosteroidi (grupa C) pronađena je za srednji rezultat NRS 30 dana nakon tretmana, sa $p = 0,047$. Ispitivana grupa kiseonik-ozon + kortikosteroidi (grupa C) pokazala je veće smanjenje NRS skora (grafikon 3).



Grafikon 3. Linijski prikaz srednje vrednosti NMR za svaku studijsku grupu tokom celom perioda studije

4.4. Global Pain Scale

Na početku, srednja vrednost GPS skora je bio 61.1 ± 22.7 [opseg: 8.5 – 94.0] za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 57.7 ± 21.2 [opseg: 24.5 – 96.5] za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 57.9 ± 22.2 [opseg: 7.5 – 100] za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p = 0.604$.

Nakon 30 dana, srednja vrednost GPS je bila 11.3 ± 11.3 [opseg: 0 – 41] za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 42.3 ± 22.4 [opseg: 2.5 – 86] za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 9.5 ± 14.5 [opseg: 0 – 86] za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

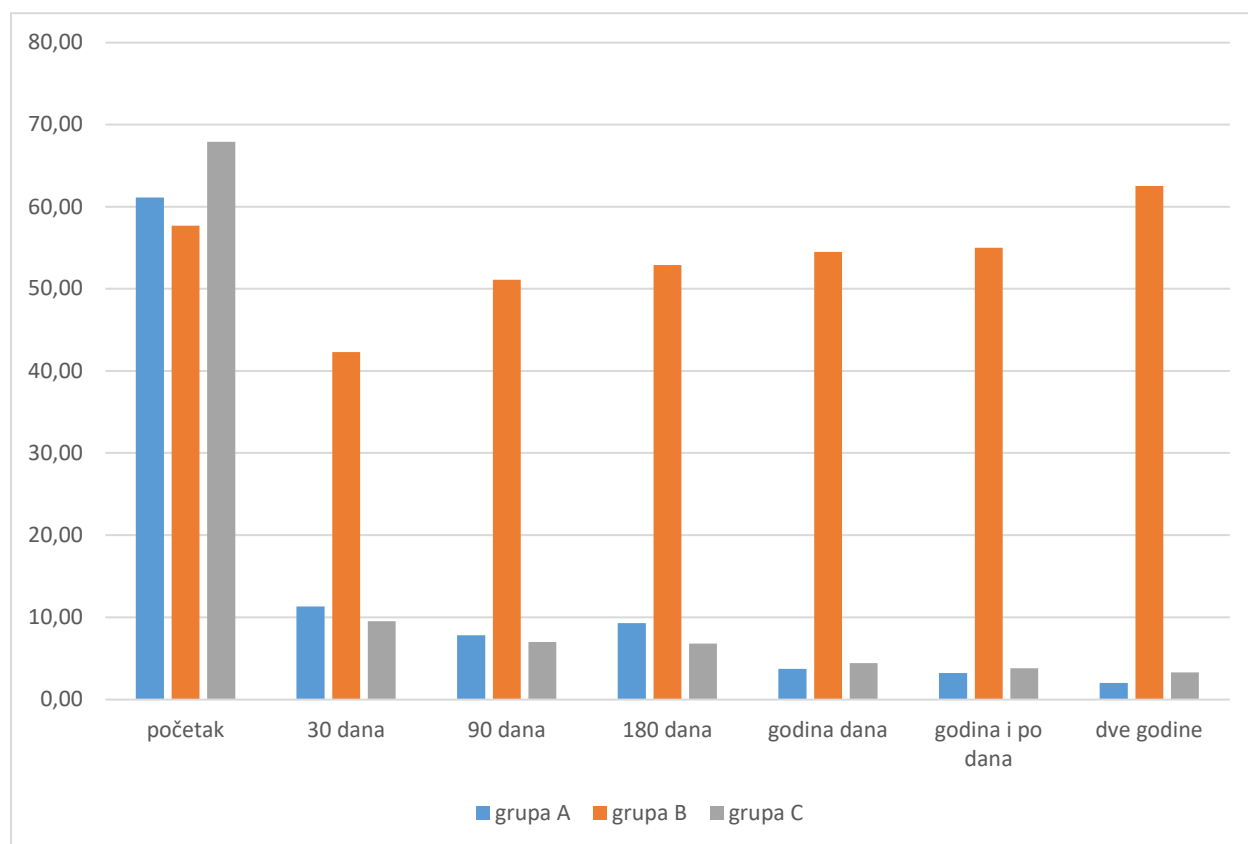
Nakon 90 dana, srednja vrednost GPS je bila 7.8 ± 10.4 [opseg: 0 – 35] za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 51.1 ± 16.6 [opseg: 25 – 86] za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 7.0 ± 12.1 [opseg: 0 – 76] za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon 180 dana srednja vrednost GPS je bila 9.3 ± 12.3 [opseg: 0 – 50] za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 52.9 ± 19.1 [opseg: 25 – 96.5] za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 6.8 ± 13.6 [opseg: 0 – 90] za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon jedne godine, srednja vrednost GPS je bila 3.7 ± 6.9 [opseg: 0 – 22.5] za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 54.5 ± 19.3 [opseg: 25 – 96.5] za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 4.4 ± 8.8 [opseg: 0 – 52.5] za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

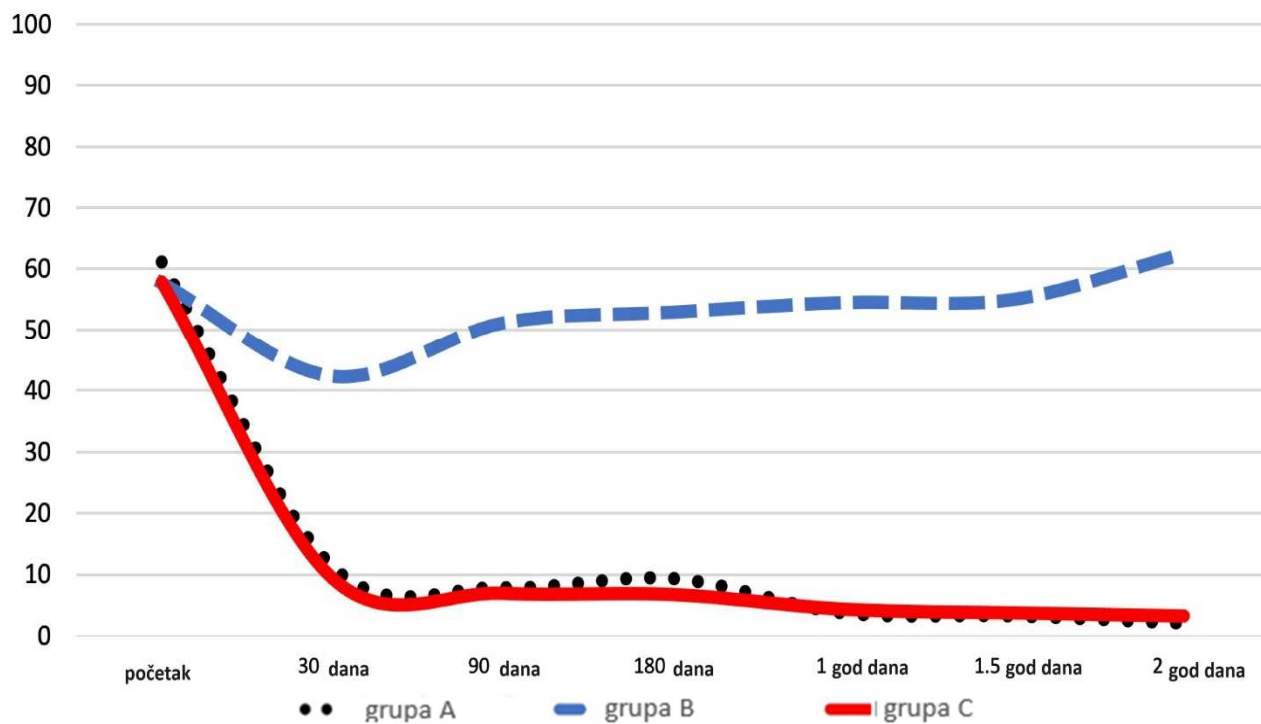
Nakon godinu i po dana, srednja vrednost GPS je bila 3.2 ± 6.8 [opseg: 0 – 22.5] za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 55.0 ± 18.9 [opseg: 25 – 96.5] za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 3.8 ± 7.6 [opseg: 0 – 50] za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon dve godine, srednja vrednost GPS je bila 2.0 ± 4.4 [opseg: 0 – 16] za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 62.5 ± 17.0 [opseg: 30 – 96.5] za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 3.3 ± 6.5 [opseg: 0 – 45] za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$. (Grafikon 4)



Grafikon 4. GPS sve tri grupe ispitanika tokom vremena praćenja

Statistički značajna razlika između grupe koja je koristila samo mešavinu gasa oksigen-ozon (grupa A) i grupe oksigen-ozon+kortikosteroidi (grupa C) se uočila sa srednju vrednost GPS 30 dana i 180 dana nakon tretmana, sa vrednostima $p = 0.047$ i $p = 0.046$. Za obe statistički značajne razlike, grupa oksigen-ozon+kortikosteroidi je pokazala veće smanjenje GPS vrednosti (Grafikon 5).



Grafikon 5. Linijski grafikon prikaza GPS vrednosti sve tri grupe ispitanika kroz vreme trajanja studije

U okviru GPS pacijenti su izražavali svoj subjektivni doživljaj bola numerički kroz četiri kategorije. Vrednosti četiri različite podkategorije ("Your Pain"-vaš bol, "Your Feelings"-vaša osećanja, "Your Clinical Outcomes"-klinički ishod i "Your Activities"-vaše aktivnosti) u okviru GPS skale date su u tabeli 3.

Tabela 3. Vrednosti svih podkategorija u okviru GPS skale sve tri grupe ispitanika tokom vremena trajanja studije

		početak	30 dana	p	90 dana	p	180 dana	p	1 god	p	1.5 god	p	2 god	p
				vrednost		vrednost		vrednost	dana	vrednost	dana	vrednost	dana	vrednost
Oksigen-ozon Group A	Numeric rating scale	7.1 ± 2.3	2.2 ± 2.3	<0.001	1.3 ± 2.1	<0.001	1.5 ± 2.3	<0.001	1.1 ± 2.3	<0.001	1.1 ± 2.2	<0.001	1.0 ± 2.2	<0.001
	Total GPS Score	61.1 ± 22.7	11.3 ± 11.3	<0.001	7.8 ± 10.4	<0.001	9.3 ± 12.3	<0.001	3.7 ± 6.9	<0.001	3.2 ± 6.8	<0.001	2.0 ± 4.4	<0.001
	"Your Pain"	17.8 ± 5.0	4.9 ± 5.1	<0.001	3.5 ± 5.2	<0.001	4.0 ± 5.6	<0.001	2.3 ± 4.7	<0.001	2.3 ± 4.7	<0.001	1.8 ± 3.9	<0.001
	"Your Feelings"	11.2 ± 6.1	1.7 ± 2.6	<0.001	1.5 ± 1.9	<0.001	1.8 ± 2.5	<0.001	0.3 ± 0.9	<0.001	0.1 ± 0.5	<0.001	0.0 ± 0.0	<0.001
	"Your Clinical Outcomes"	16.4 ± 6.9	2.4 ± 2.9	<0.001	1.5 ± 2.4	<0.001	1.8 ± 2.9	<0.001	0.5 ± 1.0	<0.001	0.4 ± 1.1	<0.001	0.1 ± 0.3	<0.001
	"Your Activities"	16.3 ± 7.8	2.4 ± 2.9	<0.001	1.4 ± 2.4	<0.001	1.6 ± 2.7	<0.001	0.5 ± 1.1	<0.001	0.4 ± 1.2	<0.001	0.1 ± 0.4	<0.001
Kortikosteroidi Group B	Numeric rating scale	6.9 ± 2.4	5.0 ± 2.2	<0.001	5.8 ± 1.9	<0.001	6.0 ± 2.0	<0.001	6.1 ± 2.0	<0.001	6.1 ± 1.9	<0.001	6.3 ± 1.8	<0.001
	Total GPS Score	57.7 ± 21.2	42.3 ± 22.4	<0.001	51.1 ± 16.6	<0.001	52.9 ± 19.1	<0.001	54.5 ± 19.3	<0.001	55.0 ± 18.9	0.002	62.5 ± 17.0	<0.001
	"Your Pain"	17.3 ± 5.0	13.4 ± 5.4	<0.001	15.5 ± 3.9	<0.001	16.0 ± 4.3	0.002	16.2 ± 4.2	0.004	16.2 ± 4.1	0.007	16.7 ± 4.9	0.328
	"Your Feelings"	12.1 ± 7.3	9.1 ± 6.7	<0.001	10.9 ± 6.0	0.013	11.0 ± 6.3	0.008	11.5 ± 6.5	0.214	11.6 ± 6.5	0.313	19.3 ± 4.2	<0.001
	"Your Clinical Outcomes"	14.8 ± 6.5	10.9 ± 6.6	<0.001	13.3 ± 5.7	<0.001	13.4 ± 6.2	<0.001	13.9 ± 6.2	<0.001	14.0 ± 6.1	<0.001	14.1 ± 6.3	<0.001
	"Your Activities"	13.3 ± 7.0	9.7 ± 6.7	<0.001	12.2 ± 6.1	0.005	12.1 ± 6.4	0.018	12.8 ± 6.6	0.080	13.0 ± 6.4	0.207	13.1 ± 6.5	0.413
Oksigen-ozon + kortikosteroidi Group C	Numeric rating scale	6.6 ± 2.2	1.5 ± 2.0	<0.001	1.1 ± 1.7	<0.001	1.2 ± 2.0	<0.001	1.2 ± 2.0	<0.001	1.1 ± 2.0	<0.001	1.1 ± 2.0	<0.001
	Total GPS Score	57.9 ± 22.2	9.5 ± 14.5	<0.001	7.0 ± 12.1	<0.001	6.8 ± 13.6	<0.001	4.4 ± 8.8	<0.001	3.8 ± 7.6	<0.001	3.3 ± 6.5	<0.001
	"Your Pain"	16.8 ± 4.8	3.7 ± 5.1	<0.001	2.8 ± 4.3	<0.001	2.9 ± 4.9	<0.001	2.5 ± 4.7	<0.001	2.6 ± 4.6	<0.001	2.4 ± 4.4	<0.001
	"Your Feelings"	11.9 ± 6.9	1.6 ± 3.4	<0.001	1.3 ± 3.0	<0.001	1.3 ± 3.4	<0.001	0.6 ± 1.7	<0.001	0.4 ± 1.5	<0.001	0.3 ± 1.3	<0.001
	"Your Clinical Outcomes"	14.5 ± 6.8	2.1 ± 3.4	<0.001	1.5 ± 2.8	<0.001	1.5 ± 3.2	<0.001	0.6 ± 1.7	<0.001	0.4 ± 1.4	<0.001	0.3 ± 1.0	<0.001
	"Your Activities"	14.5 ± 7.0	2.1 ± 3.8	<0.001	1.3 ± 2.8	<0.001	1.2 ± 3.1	<0.001	0.6 ± 1.5	<0.001	0.4 ± 1.1	<0.001	0.3 ± 1.0	<0.001

4.4.1 GPS YOUR PAIN

Na početku, srednja vrednost "Your pain" GPS skora je bio 17.8 ± 5.0 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 17.3 ± 5.0 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 16.8 ± 4.8 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi.

Nakon 30 dana, srednja vrednost "Your pain" GPS skora je bila 4.9 ± 5.1 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 13.4 ± 5.4 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 3.7 ± 5.1 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

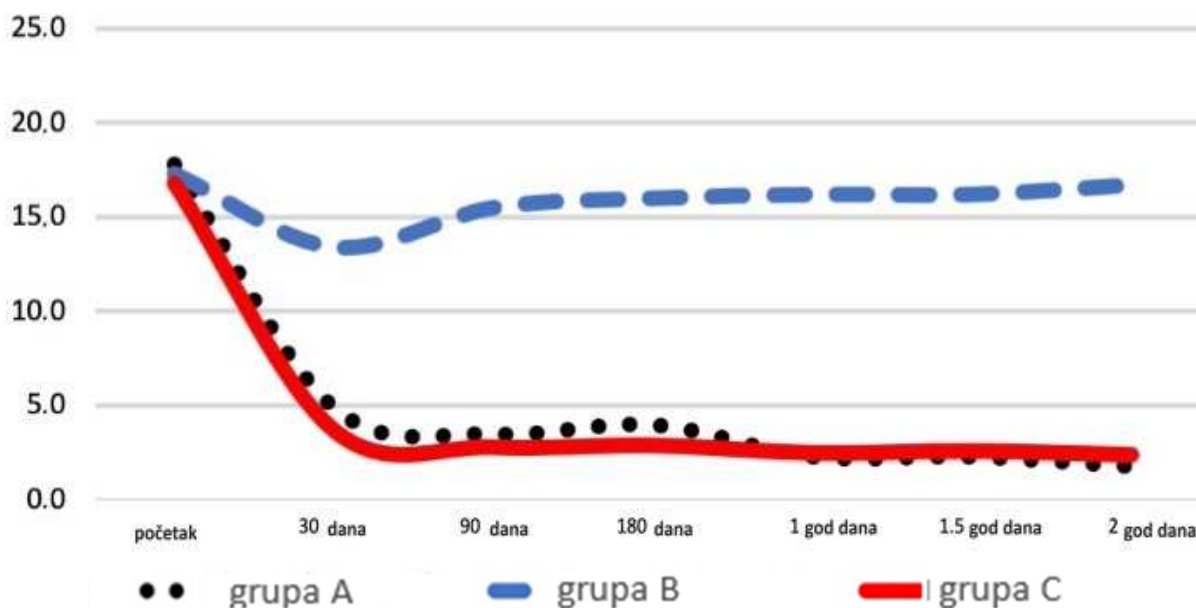
Nakon 90 dana, srednja vrednost "Your pain" GPS skora je bila 3.5 ± 5.2 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 15.5 ± 3.9 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 2.8 ± 4.3 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon 180 dana srednja vrednost "Your pain" GPS skora je bila 4.0 ± 5.6 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon ($p < 0.001$), 16.0 ± 4.3 ($p=0.002$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 2.9 ± 4.9 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon jedne godine, srednja vrednost "Your pain" GPS skora je bila 2.3 ± 4.7 (sa $p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 16.2 ± 4.2 ($p=0.004$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 2.5 ± 4.7 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon godinu i po dana, srednja vrednost "Your pain" GPS skora je bila 2.3 ± 4.7 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 16.2 ± 4.1 ($p=0,007$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 2.6 ± 4.6 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon dve godine, srednja vrednost "Your pain" GPS skora je bila 1.8 ± 3.9 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 16.7 ± 4.9 ($p=0,328$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 2.4 ± 4.4 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Srednja vrednost podkategorije "Your pain" GPS skora sve tri grupe ispitanika tokom vremena trajanja studije

Ne postoji statistička značajna razlika u "Your pain" GPS skoru nakon dve godine u grupi koja je za terapiju primala samo kortikosteroid.

4.4.2. GPS YOUR FEELINGS

Na početku, srednja vrednost "Your feelings" GPS skora je bio 11.2 ± 6.1 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 12.1 ± 7.3 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 11.9 ± 6.9 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi.

Nakon 30 dana, srednja vrednost "Your feelings" GPS skora je bila 1.7 ± 2.6 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 9.1 ± 6.7 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 1.6 ± 3.4 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

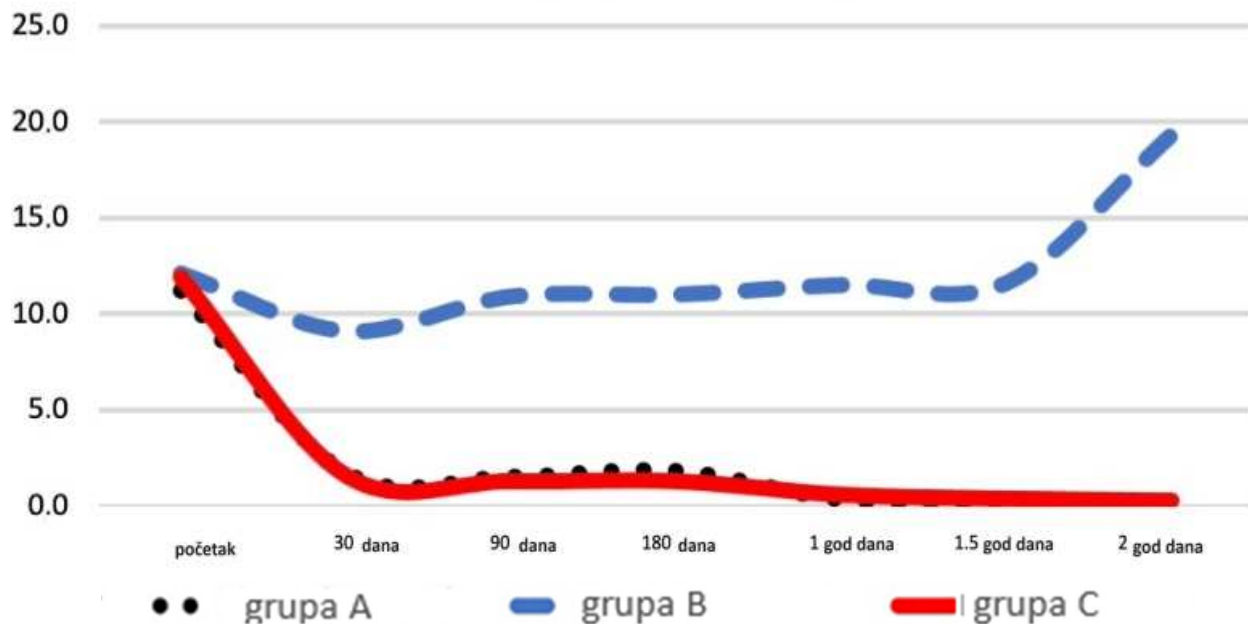
Nakon 90 dana, srednja vrednost "Your feelings" GPS skora je bila 1.5 ± 1.9 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon ($p < 0.001$), 10.9 ± 6.0 ($p=0.013$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 1.3 ± 3.0 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon 180 dana srednja vrednost "Your feelings" GPS skora je bila 1.8 ± 2.5 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon ($p < 0.001$), 11.0 ± 6.3 ($p=0.008$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 1.3 ± 3.4 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon jedne godine, srednja vrednost "Your feelings" GPS skora je bila 0.3 ± 0.9 (sa $p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 11.5 ± 6.5 ($p=0.214$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.6 ± 1.7 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon godinu i po dana, srednja vrednost "Your feelings" GPS skora je bila 0.1 ± 0.5 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 11.6 ± 6.5 ($p=0,313$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.4 ± 1.5 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon dve godine, srednja vrednost "Your feelings" GPS skora je bila 0.0 ± 0.0 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 19.3 ± 4.2 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.3 ± 1.3 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$) (Grafikon 7).



Grafikon 7. Srednja vrednost podkategorije “Your feelings” GPS skora sve tri grupe ispitanika tokom vremena trajanja studije

Ne postoji statistička značajna razlika u “Your feelings” GPS skoru nakon jedne godine i godinu i po dana u grupi koja je za terapiju primala samo kortikosteroid. Postoji statistički značajna razlika u “Your feelings” GPS skoru nakon dve godine u grupi koja je za terapiju primala samo kortikosteroid, u smislu da nakon dve godine u ovoj grupi imamo porast vrednosti “Your feelings” GPS skora.

4.4.3. GPS YOUR CLINICAL OUTCOMES

Na početku, srednja vrednost “Your clinical outcomes” GPS skora je bio 16.4 ± 6.9 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 14.8 ± 6.5 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 14.5 ± 6.8 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi.

Nakon 30 dana, srednja vrednost “Your clinical outcomes” GPS skora je bila 2.4 ± 2.9 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 10.9 ± 6.6 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 2.1 ± 3.4 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon 90 dana, srednja vrednost “Your clinical outcomes” GPS skora je bila 1.5 ± 2.4 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 13.3 ± 5.7 za grupu koja je

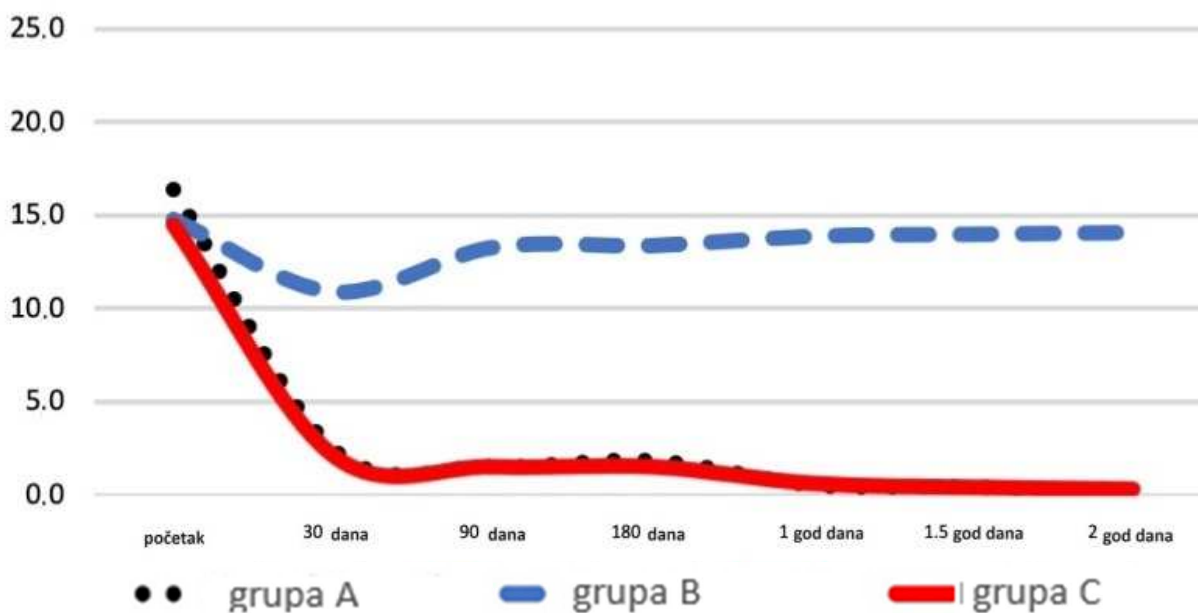
primala samo kortikosteroide i 1.5 ± 2.8 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon 180 dana srednja vrednost "Your clinical outcomes" GPS skora je bila 1.8 ± 2.9 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 13.4 ± 6.2 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 1.5 ± 3.2 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon jedne godine, srednja vrednost "Your clinical outcomes" GPS skora je bila 0.5 ± 1.0 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 13.9 ± 6.2 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.6 ± 1.7 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon godinu i po dana, srednja vrednost "Your clinical outcomes" GPS skora je bila 0.4 ± 1.1 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 14.1 ± 6.3 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.4 ± 1.4 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon dve godine, srednja vrednost "Your clinical outcomes" GPS skora je bila 0.1 ± 0.3 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 19.3 ± 4.2 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.3 ± 1.0 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$ (Grafikon 8).



Grafikon 8 Srednja vrednost podkategorije "Your clinical outcomes" GPS skora sve tri grupe ispitanika tokom vremena trajanja studije

4.4.4. GPS YOUR ACTIVITY

Na početku, srednja vrednost "Your activity" GPS skora je bio 16.3 ± 7.8 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 13.3 ± 7.0 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 14.5 ± 7.0 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi.

Nakon 30 dana, srednja vrednost "Your activity" GPS skora je bila 2.4 ± 2.9 za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 9.7 ± 6.7 za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 2.1 ± 3.8 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi, sa $p < 0.001$.

Nakon 90 dana, srednja vrednost "Your activity" GPS skora je bila 1.4 ± 2.4 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 12.2 ± 6.1 ($p=0,005$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 1.3 ± 2.8 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

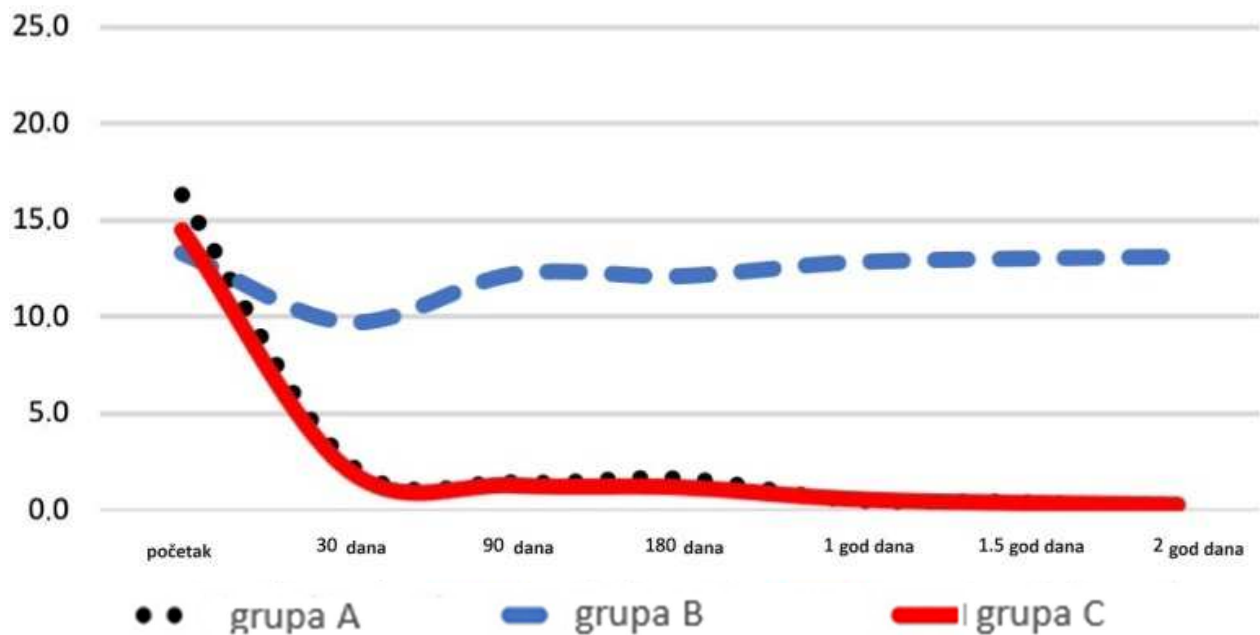
Nakon 180 dana srednja vrednost "Your activity" GPS skora je bila 1.6 ± 2.7 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 12.1 ± 6.4 ($p=0,018$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 1.2 ± 3.1 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon jedne godine, srednja vrednost "Your activity" GPS skora je bila 0.5 ± 1.1 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 12.8 ± 6.6 ($p=0,080$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.6 ± 1.5 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon godinu i po dana, srednja vrednost "Your activity" GPS skora je bila 0.4 ± 1.2 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 13.0 ± 6.4 ($p=0,207$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.4 ± 1.1 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$).

Nakon dve godine, srednja vrednost "Your activity" GPS skora je bila 0.1 ± 0.4 ($p < 0.001$) za grupu koja je primala samo mešavinu gasa oksigen-ozon, 13.1 ± 6.5 ($p=0,413$) za grupu koja je primala samo kortikosteroide i 0.3 ± 1.0 za grupu oksigen-ozon + kortikosteroidi ($p < 0.001$) (Grafikon 9).

Ne postoji statistička značajna razlika u "Your activity" GPS skor u nakon jedne godine, godinu i po dana i dva godine u grupi koja je za terapiju primala samo kortikosteroid.



Grafikon 8 Srednja vrednost podkategorije "Your activity" GPS skora sve tri grupe ispitanika tokom vremena trajanja studije

4.5. GRUPA PACIJENATA SA FASETNIM SINDROMOM

Distribucija pacijenata po polu, starosti i karakteristikama bolesti je prikazana u Tabeli 4.

Tabela 4. Karakteristike pacijenata

		N	%
Pol	Muški	15	57.7%
	Ženski	11	42.3%
Starost (AS±SD)			48.6±9.1
Trajanje problema sa LS kičmom	<6m	4	15.4%
	6-12m	12	46.2%
	12-24m	10	38.5%
Prethodna terapija	ne	13	50.0%
	da	13	50.0%
Prethodna hirurgija	ne	26	100.0%
	da	0	0.0%
Prethodna fizikalna	ne	13	50.0%
	da	13	50.0%
Prethodna - drugo	ne	21	80.8%
	da	5	19.2%

Pacijenti su slične distribucije, prosečne starosti oko 50 godina, u najvećem procentu sa trajanjem simptoma do godinu dana. Polovina je primala terapiju i bila na fizikalnoj terapiji pre ovog tretmana, a niko nije bio na hirurškom lečenju.

4.5.1. FASETNI SINDROM GLOBAL PAIN SCALE (GPS)

Deskriptivna statistika GPS-a tokom praćenja pacijenata je prikazana u Tabeli 5.

Tabela 5. Vrednosti GPS u dvogodišnjem praćenju

	Mean	SD	Med	P25	P75	Min	Max
D0	59.1	26.2	68.3	40.0	81.0	10.0	88.0
D1	10.4	3.8	10.0	8.0	14.0	2.5	15.0
D30	8.9	8.2	6.5	1.0	18.5	.0	22.5
D90	4.3	6.0	1.5	.0	6.0	.0	17.5
D180	5.8	11.4	.0	.0	10.0	.0	50.0
G1	4.2	6.6	.0	.0	8.0	.0	20.0
G1.5	3.4	6.4	.0	.0	5.0	.0	22.5
G2	1.8	3.8	.0	.0	1.0	.0	12.5

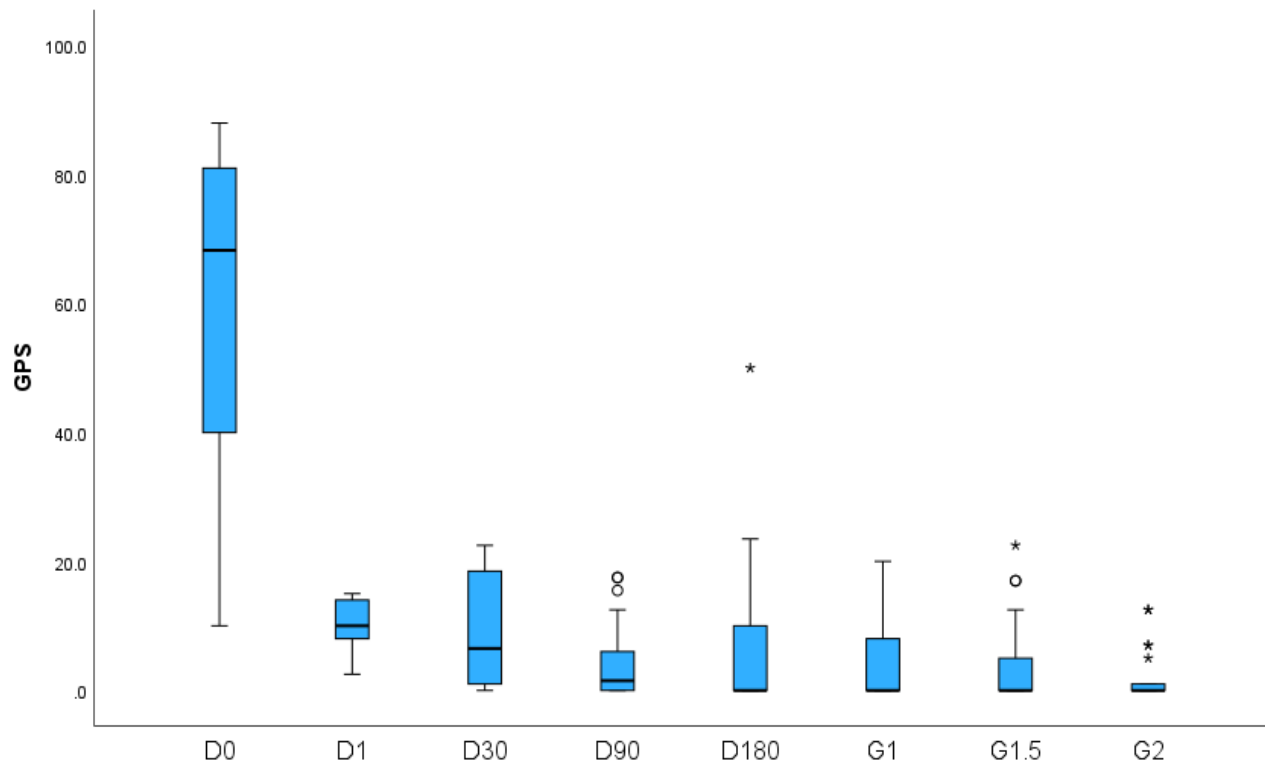
Iz tabele se vidi da postoji značajan pad vrednosti od nultog do prvog dana, a zatim postepen pad do 90og dana. Statističkom analizom, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između merenja (KW $\chi^2=92,939$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih merenja je razlika statistički značajna (prikazane su p vrednosti sa i bez Bonferroni korekcije za multiple komparacije)(Tabela 6).

Na osnovu deskriptivne statistike i rezultata poređenja vrednosti, utvrđeno je da je svako merenje značajno niže od početnih vrednosti, dok je razlika evidentna između vrednosti u prvih nekoliko dana u odnosu na praćenje posle pola godine/godinu dana.

Distribucija pacijenata po vrednostima GPS-a u ispitivanim vremenskim tačkama je prikazana i grafički (Grafikon 9).

Tabela 6. Naknadna poređenja vrednosti GPS (p vrednosti) sa i bez Bonferroni korekcije

	p vrednost	P vrednost (Bonferroni)
G2-G1.5	.396	1.000
G2-G1	.203	1.000
G2-D180	.134	1.000
G2-D90	.062	1.000
G2-D30	<.001	.003
G2-D1	<.001	.000
G2-D0	<.001	.000
G1.5-G1	.671	1.000
G1.5-D180	.515	1.000
G1.5-D90	.308	1.000
G1.5-D30	.002	.069
G1.5-D1	<.001	.008
G1.5-D0	<.001	.000
G1-D180	.821	1.000
G1-D90	.552	1.000
G1-D30	.009	.258
G1-D1	.001	.039
G1-D0	<.001	.000
D180-D90	.713	1.000
D180-D30	.017	.488
D180-D1	.003	.083
D180-D0	<.001	.000
D90-D30	.044	1.000
D90-D1	.009	.258
D90-D0	<.001	.000
D30-D1	.552	1.000
D30-D0	<.001	.023
D1-D0	.006	.169



Grafikon 9. Vrednosti GPS u toku dvogodišnjeg praćenja

4.5.2. FASETNI SINDROM GPS YOUR PAIN

Deskriptivna statistika bola tokom praćenja pacijenata je prikazana u Tabeli 7.

Tabela 7. Vrednosti GPS your pain u dvogodišnjem praćenju

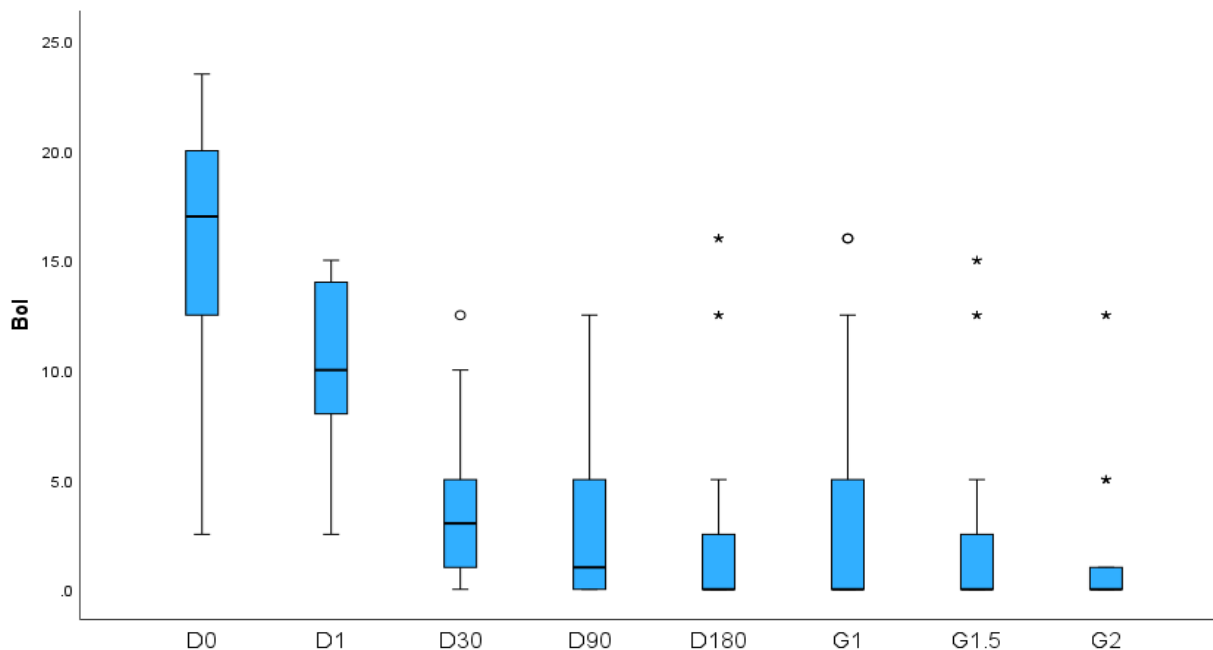
	Mean	SD	Med	P25	P75	Min	Max
D0	15.9	6.0	16.5	12.5	20.0	2.5	23.5
D1	10.4	3.8	10.0	8.0	14.0	2.5	15.0
D30	3.6	3.1	3.3	1.0	5.0	.0	12.5
D90	2.0	3.0	.5	.0	5.0	.0	12.5
D180	2.9	5.2	.0	.0	2.5	.0	16.0
G1	2.9	5.1	.0	.0	5.0	.0	16.0
G1.5	2.7	5.0	.0	.0	2.5	.0	15.0
G2	1.6	3.6	.0	.0	1.0	.0	12.5

Iz tabele se vidi da postoji značajan pad vrednosti od nultog do prvog dana, a zatim od prvog do 30og dana, a onda do 90og dana. Statističkom analizom, Kruskall-Wallis testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između merenja ($KW \chi^2=85.399$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih merenja je razlika statistički značajna (prikazane su p vrednosti sa i bez Bonferroni korekcije za multiple komparacije)(Tabela 8).

Tabela 8. Naknadna poređenja vrednosti GPS (p vrednosti) sa i bez Bonferroni korekcije

	p vrednost	P vrednost (Bonferroni)
G2-G1.5	.525	1.000
G2-D180	.419	1.000
G2-G1	.356	1.000
G2-D90	.285	1.000
G2-D30	.013	.365
G2-D1	<.001	.000
G2-D0	<.001	.000
G1.5-D180	.862	1.000
G1.5-G1	.773	1.000
G1.5-D90	.665	1.000
G1.5-D30	.065	1.000
G1.5-D1	<.001	.003
G1.5-D0	<.001	.000
D180-G1	.908	1.000
D180-D90	.795	1.000
D180-D30	.094	1.000
D180-D1	<.001	.005
D180-D0	<.001	.000
G1-D90	.885	1.000
G1-D30	.119	1.000
G1-D1	<.001	.009
G1-D0	<.001	.000
D90-D30	.157	1.000
D90-D1	<.001	.015
D90-D0	<.001	.000
D30-D1	.040	1.000
D30-D0	<.001	.002
D1-D0	.061	1.000

Na osnovu deskriptivne statistike i rezultata poređenja vrednosti, utvrđeno je da je svako merenje značajno niže od početnih vrednosti, dok je razlika evidentna između vrednosti u prvih nekoliko dana u odnosu na praćenje posle pola godine/godinu dana. Distribucija pacijenata po vrednostima GPS-a u ispitivanim vremenskim tačkama je prikazana i grafički (Grafikon 10).



Grafikon 10. Vrednosti GPS your pain u toku praćenja

4.5.2.1. FASETNI SINDROM GPS YOUR PAIN YOUR CURRENT PAIN

Deskriptivna statistika trenutne boli tokom praćenja pacijenata je prikazana u Tabeli 9.

Tabela 9. Vrednosti GPS sour pain your current pain u dvogodišnjem praćenju

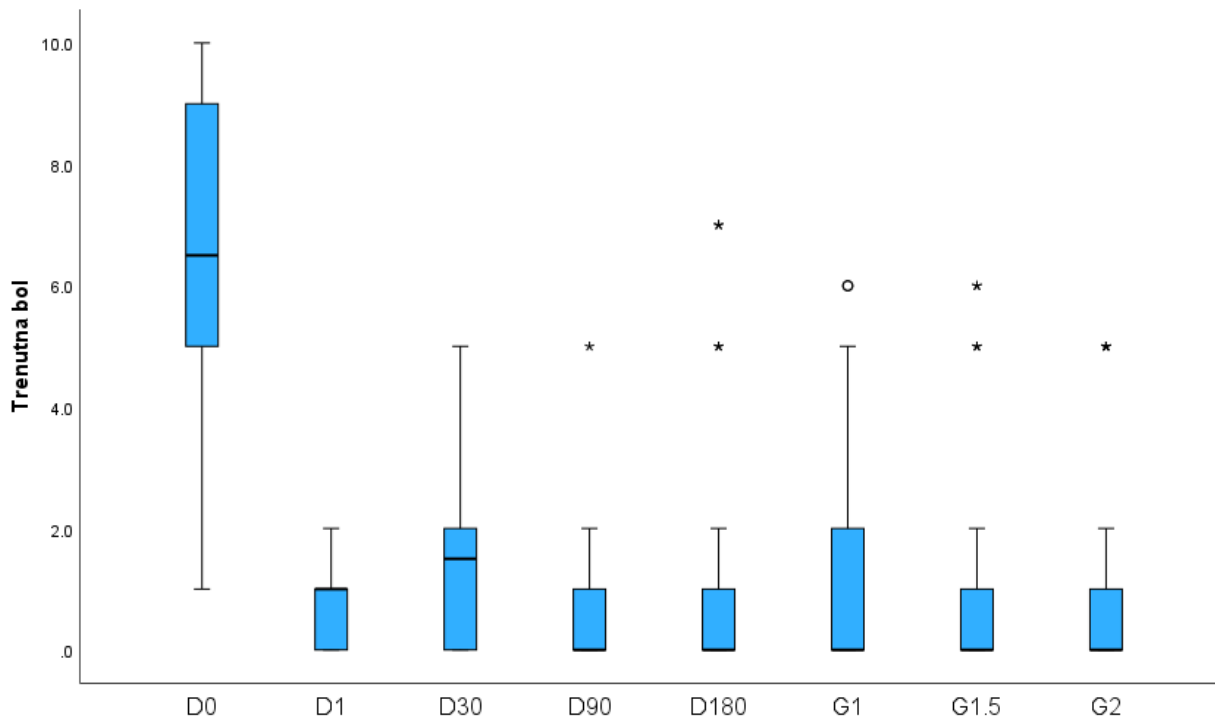
	Mean	SD	Med	P25	P75	Min	Max
D0	6.5	2.7	6.5	5.0	9.0	1.0	10.0
D1	.8	.6	1.0	.0	1.0	.0	2.0
D30	1.5	1.3	1.5	.0	2.0	.0	5.0
D90	.7	1.2	.0	.0	1.0	.0	5.0
D180	1.2	2.2	.0	.0	1.0	.0	7.0
G1	1.2	2.0	.0	.0	2.0	.0	6.0
G1.5	1.1	2.0	.0	.0	1.0	.0	6.0
G2	.9	1.8	.0	.0	1.0	.0	5.0

Iz tabele se vidi da postoji značajan pad vrednosti od nultog do prvog dana, variraju niske vrednosti od prvog dana do poslednjeg dana praćenja u drugoj godini. Statističkom analizom, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između merenja (KW $\chi^2=68.963$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih merenja je razlika statistički značajna (prikazane su p vrednosti sa i bez Bonferroni korekcije za multiple komparacije)(Tabela 10).

Tabela 10. Naknadna poređenja vrednosti GPS (p vrednosti) sa i bez Bonferroni korekcije

	p vrednost	P vrednost (Bonferroni)
G2-G1.5	.734	1.000
G2-D90	.651	1.000
G2-D180	.610	1.000
G2-G1	.497	1.000
G2-D1	.079	1.000
G2-D30	.012	.329
G2-D0	<.001	.000
G1.5-D90	.910	1.000
G1.5-D180	.865	1.000
G1.5-G1	.734	1.000
G1.5-D1	.157	1.000
G1.5-D30	.029	.820
G1.5-D0	<.001	.000
D90-D180	.955	1.000
D90-G1	.821	1.000
D90-D1	.193	1.000
D90-D30	.039	1.000
D90-D0	<.001	.000
D180-G1	.865	1.000
D180-D1	.213	1.000
D180-D30	.044	1.000
D180-D0	<.001	.000
G1-D1	.282	1.000
G1-D30	.066	1.000
G1-D0	<.001	.000
D1-D30	.445	1.000
D1-D0	<.001	.002
D30-D0	.001	.035

Na osnovu deskriptivne statistike i rezultata poređenja vrednosti, utvrđeno je da je svako merenje značajno niže od početnih vrednosti, dok je razlika evidentna između vrednosti u prvih nekoliko dana u odnosu na praćenje posle pola godine/godinu dana. Distribucija pacijenata po vrednostima GPS-a u ispitivanim vremenskim tačkama je prikazana i grafički (Grafikon 11).



Grafikon 11. Vrednosti GPS your pain your current pain u toku praćenja

4.5.3. FASETNI SINDROM GPS YOUR FEELINGS

Deskriptivna statistika skora osećanja tokom praćenja pacijenata je prikazana u Tabeli 11.

Tabela 11. Vrednosti GPS your feelings u dvogodišnjem praćenju

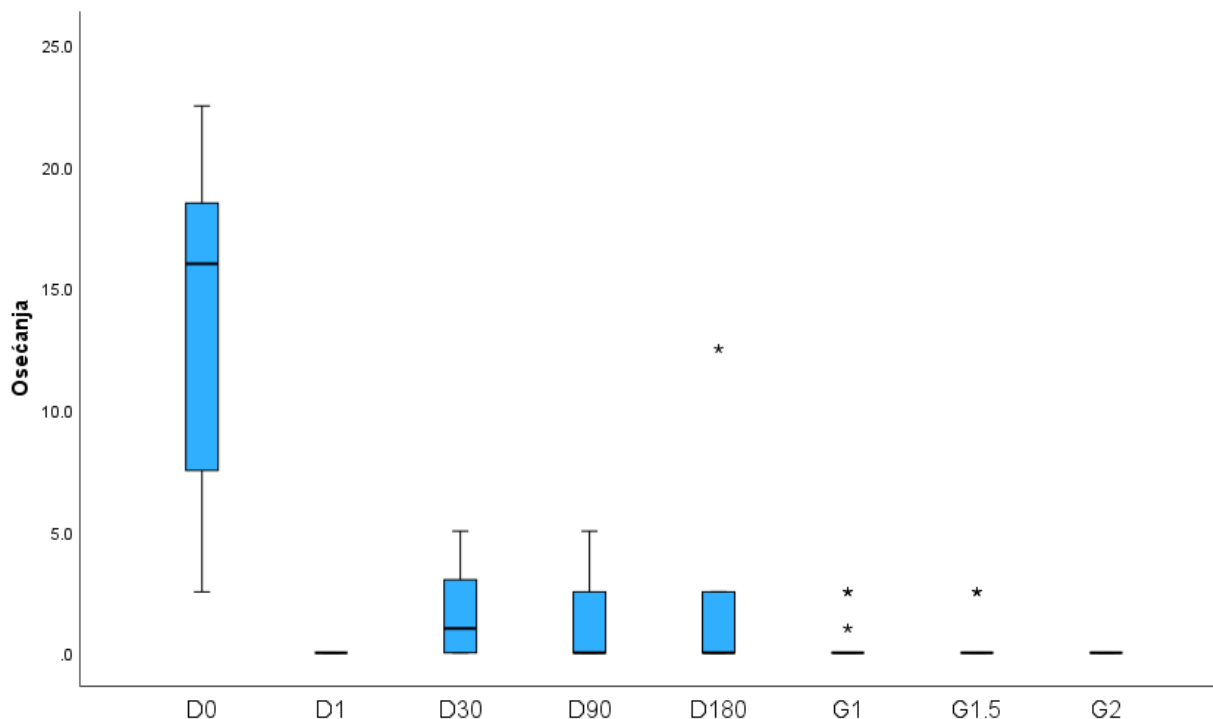
	Mean	SD	Med	P25	P75	Min	Max
D0	12.5	6.7	14.8	7.5	18.5	.0	22.5
D1	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0
D30	1.8	2.0	1.0	.0	3.0	.0	5.0
D90	1.1	1.6	.0	.0	2.5	.0	5.0
D180	1.1	2.6	.0	.0	2.5	.0	12.5
G1	.2	.7	.0	.0	.0	.0	2.5
G1.5	.2	.7	.0	.0	.0	.0	2.5
G2	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0

Iz tabele se vidi da postoji značajan pad vrednosti od nultog do prvog dana, a zatim variraju niske vrednosti od prvog do poslednjeg dana praćenja. Statističkom analizom, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između merenja (KW $\chi^2=107.703$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih merenja je razlika statistički značajna (prikazane su p vrednosti sa i bez Bonferroni korekcije za multiple komparacije)(Tabela 12).

Tabela 12. Naknadna poređenja vrednosti GPS (p vrednosti) sa i bez Bonferroni korekcije

	p vrednost	P vrednost (Bonferroni)
D1-D0	<.001	.000
G2-D0	<.001	.000
D1-G2	1.000	1.000
D1-G1.5	.686	1.000
D1-G1	.544	1.000
D1-D180	.175	1.000
D1-D90	.030	.851
D1-D30	.002	.068
G2-G1.5	.686	1.000
G2-G1	.544	1.000
G2-D180	.175	1.000
G2-D90	.030	.851
G2-D30	.002	.068
G1.5-G1	.840	1.000
G1.5-D180	.341	1.000
G1.5-D90	.078	1.000
G1.5-D30	.009	.241
G1.5-D0	<.001	.000
G1-D180	.453	1.000
G1-D90	.119	1.000
G1-D30	.015	.429
G1-D0	<.001	.000
D180-D90	.419	1.000
D180-D30	.094	1.000
D180-D0	<.001	.000
D90-D30	.386	1.000
D90-D0	<.001	.000
D30-D0	<.001	.013

Na osnovu deskriptivne statistike i rezultata poređenja vrednosti, utvrđeno je da je svako merenje značajno niže od početnih vrednosti, dok je razlika evidentna između vrednosti u prvih nekoliko dana u odnosu na praćenje posle pola godine/godinu dana. Distribucija pacijenata po vrednostima GPS-a u ispitivanim vremenskim tačkama je prikazana i grafički (Grafikon 12).



Grafikon 12. Vrednosti GPS your feelings u toku praćenja

4.5.4. FASETNI SINDROM CLINICAL OUTCOMES

Deskriptivna statistika skora kliničkog ishoda tokom praćenja pacijenata je prikazana u Tabeli 13.

Tabela 13. Vrednosti GPS your feelings u dvogodišnjem praćenju

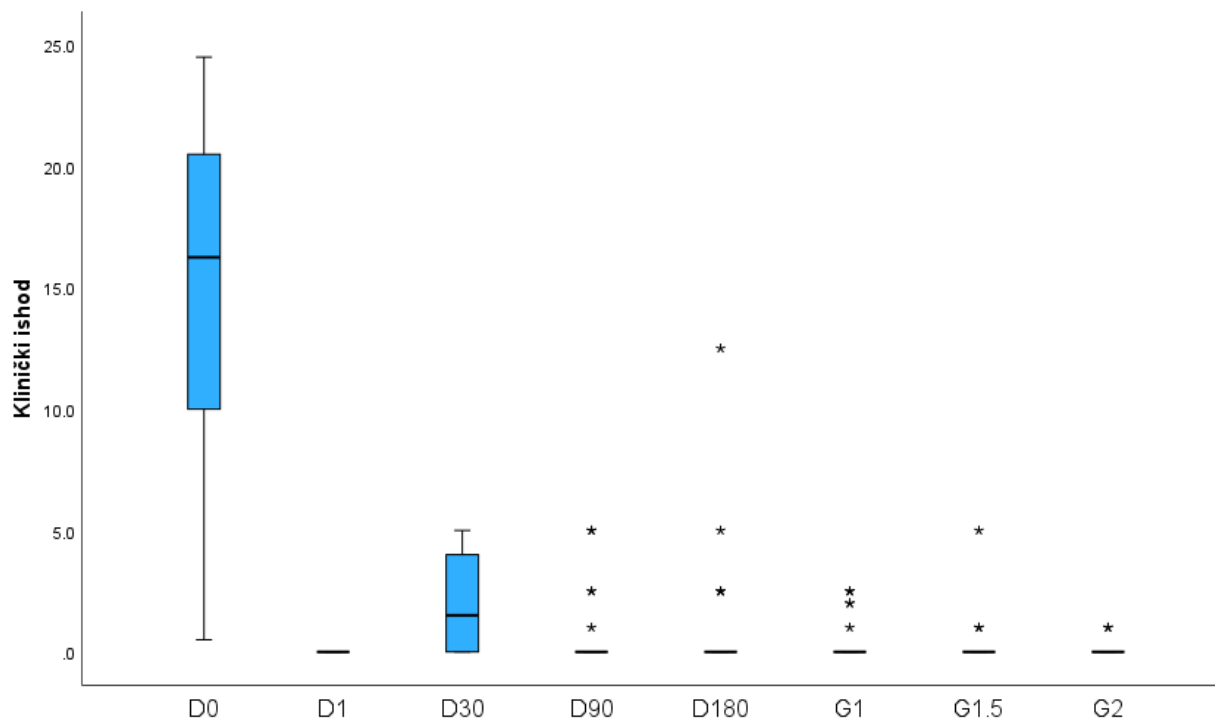
	Mean	SD	Med	P25	P75	Min	Max
D0	15.2	7.2	16.3	10.0	20.5	.5	24.5
D1	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0
D30	1.9	2.0	1.5	.0	4.0	.0	5.0
D90	.6	1.5	.0	.0	.0	.0	5.0
D180	1.1	2.7	.0	.0	.0	.0	12.5
G1	.5	.9	.0	.0	.0	.0	2.5
G1.5	.3	1.0	.0	.0	.0	.0	5.0
G2	.1	.3	.0	.0	.0	.0	1.0

Iz tabele se vidi da postoji značajan pad vrednosti od nultog do prvog dana, a zatim kao i kod ostalih analiza, variraju niske vrednosti od prvog dana do kraja praćenja. Statističkom analizom, Kruskall-Wallis testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između merenja (KW $\chi^2=128.417$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih merenja je razlika statistički značajna (prikazane su p vrednosti sa i bez Bonferroni korekcije za multiple komparacije)(Tabela 14).

Tabela 14. Naknadna poređenja vrednosti GPS (p vrednosti) sa i bez Bonferroni korekcije

	p vrednost	P vrednost (Bonferroni)
D1-G2	.865	1.000
D1-G1.5	.713	1.000
D1-G1	.365	1.000
D1-D90	.193	1.000
D1-D180	.165	1.000
D1-D30	<.001	.021
D1-D0	<.001	.000
G2-G1.5	.843	1.000
G2-G1	.462	1.000
G2-D90	.258	1.000
G2-D180	.224	1.000
G2-D30	.001	.039
G2-D0	<.001	.000
G1.5-G1	.591	1.000
G1.5-D90	.350	1.000
G1.5-D180	.308	1.000
G1.5-D30	.003	.075
G1.5-D0	<.001	.000
G1-D90	.692	1.000
G1-D180	.630	1.000
G1-D30	.014	.386
G1-D0	<.001	.000
D90-D180	.932	1.000
D90-D30	.039	1.000
D90-D0	<.001	.000
D180-D30	.048	1.000
D180-D0	<.001	.000
D30-D0	<.001	.019

Na osnovu deskriptivne statistike i rezultata poređenja vrednosti, utvrđeno je da je svako merenje značajno niže od početnih vrednosti, dok je razlika evidentna između vrednosti u prvih nekoliko dana u odnosu na praćenje posle pola godine/godinu dana. Distribucija pacijenata po vrednostima GPS-a u ispitivanim vremenskim tačkama je prikazana i grafički (Grafikon 13).



Grafikon 13. Vrednosti GPS your outcomes u toku dvogodišnjeg praćenja

4.5.5. FASETNI SINDROM GPS YOUR ACTIVITY

Deskriptivna statistika skora aktivnosti tokom praćenja pacijenata je prikazana u Tabeli 15.

Tabela 15. Vrednosti GPS your activity u dvogodišnjem praćenju

	Mean	SD	Med	P25	P75	Min	Max
D0	15.5	8.1	18.5	10.0	22.5	1.5	25.0
D1	.0	.0	.0	.0	.0	.0	.0
D30	1.7	2.1	.5	.0	4.0	.0	5.0
D90	.5	1.0	.0	.0	.0	.0	2.5
D180	.9	2.5	.0	.0	.0	.0	12.5
G1	.7	1.1	.0	.0	2.0	.0	2.5
G1.5	.3	1.0	.0	.0	.0	.0	5.0
G2	.1	.3	.0	.0	.0	.0	1.0

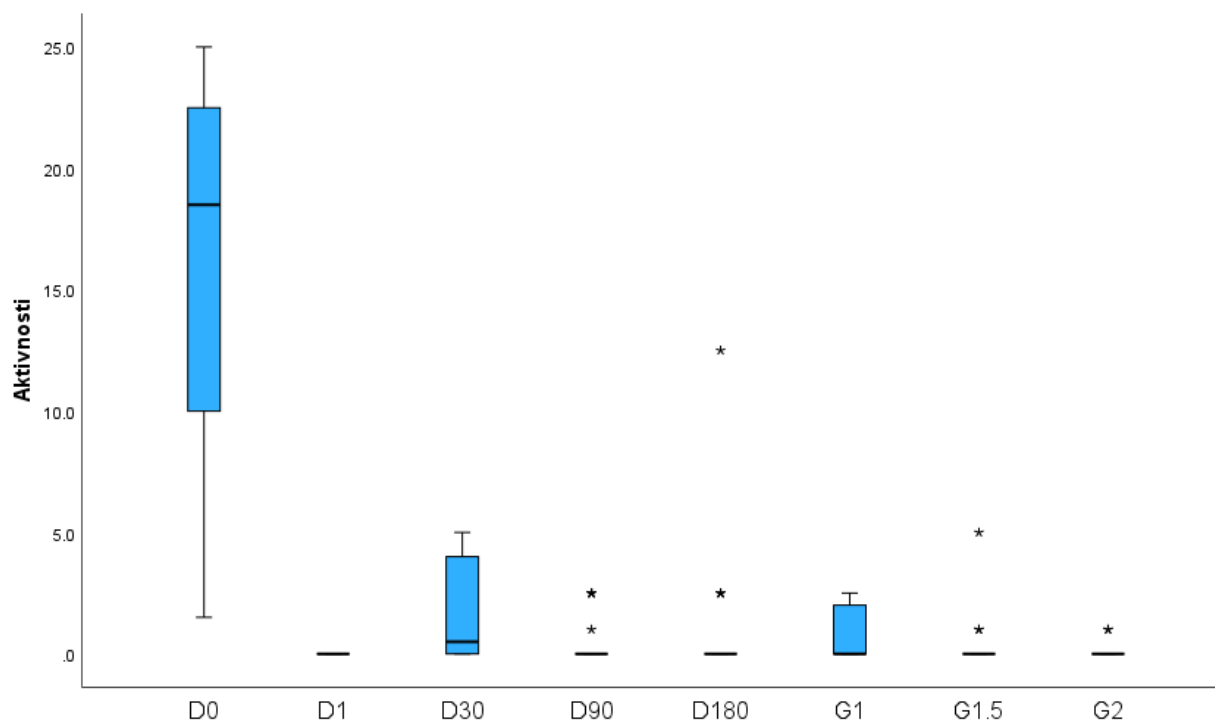
Iz tabele se vidi da postoji značajan pad vrednosti od nultog do prvog dana, a zatim kao i kod ostalih analiza, variraju niske vrednosti od prvog dana do kraja praćenja. Statističkom analizom, Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između merenja (KW $\chi^2=123.474$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih merenja je razlika statistički značajna (prikazane su p vrednosti sa i bez Bonferroni korekcije za multiple komparacije)(Tabela 16).

Tabela 16. Naknadna poređenja vrednosti (p vrednosti) sa i bez Bonferroni korekcije

	p vrednost	P vrednost (Bonferroni)
D1-G2	.865	1.000
D1-G1.5	.713	1.000
D1-D180	.224	1.000
D1-D90	.193	1.000
D1-G1	.165	1.000
D1-D30	.002	.063
D1-D0	<.001	.000
G2-G1.5	.843	1.000
G2-D180	.295	1.000
G2-D90	.258	1.000
G2-G1	.224	1.000
G2-D30	.004	.109
G2-D0	<.001	.000
G1.5-D180	.396	1.000
G1.5-D90	.350	1.000
G1.5-G1	.308	1.000
G1.5-D30	.007	.201
G1.5-D0	<.001	.000
D180-D90	.932	1.000
D180-G1	.865	1.000
D180-D30	.066	1.000
D180-D0	<.001	.000
D90-G1	.932	1.000
D90-D30	.079	1.000
D90-D0	<.001	.000
G1-D30	.095	1.000
G1-D0	<.001	.000
D30-D0	<.001	.006

Na osnovu deskriptivne statistike i rezultata poređenja vrednosti, utvrđeno je da je svako merenje značajno niže od početnih vrednosti, dok je razlika evidentna između vrednosti u prvih nekoliko dana u odnosu na praćenje posle pola godine/godinu dana.

Distribucija pacijenata po vrednostima GPS-a u ispitivanim vremenskim tačkama je prikazana i grafički (Grafikon 14).



Grafikon 14. Vrednosti GPS your activity u toku dvogodišnjeg praćenja

5. DISKUSIJA

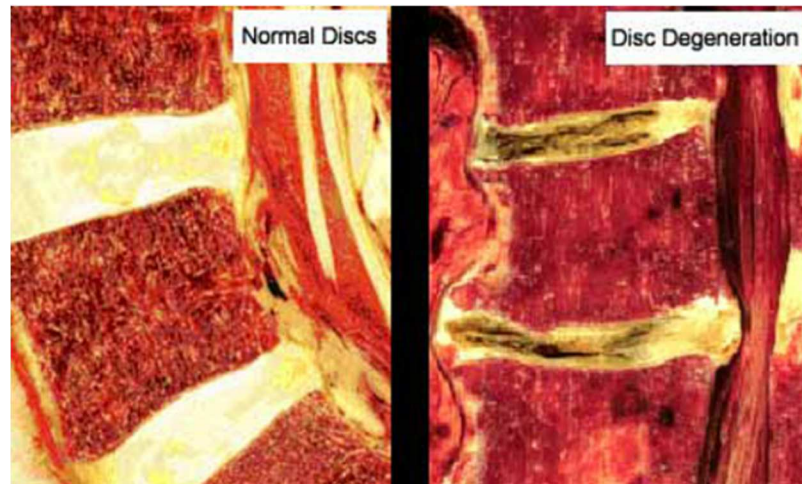
Ovo istraživanje je pokazalo da se srednji NRS skor značajno razlikuje između tri grupe ispitanika u periodima kada je rađena kontrola: posle mesec dana, posle tri meseca i posle 6 meseci najnižu vrednost su imali pacijenti koji su primili kombinaciju O2-O3 terapije i kortikosteroida. Posle 12, 18 i 24 meseca od primene terapije, grupe koji su dobile O2-O3 terapije i kombinaciju O2-O3 terapije i kortikosteroida su se značajno razlikovale i pokazale bolje rezultate.

Takođe, globalna vrednost GPS se značajno razlikovala između tri grupe u periodima kada je rađena kontrola: posle mesec dana, posle tri meseca i posle 6 meseci najveće vrednosti su imali pacijenti koji su primili samo kortikosteroidnu terapiju. Takođe, isti trend je registrovan i posle 12, 18 i 24 meseca.

Kod sindroma fasetnih zglobova koji su dobijali samo kortikosteroidnu terapiju, zabeleženo je poboljšanje koje je procenjeno vrednošću NRS i GPS skora.

Degenerativna oboljenja lumbosakralnog dela kičmenog stuba su u značajnom procentu uzrok invaliditeta raznih vrsta širom sveta kao i uzrok LBP. Pod ovim pojmom obuhvaćene su razne bolesti i stanja kao što su degenerativne promene na disku, spondilolisteza i stenoza kičmenog kanala.

Kada govorimo o degenerativnim promenama na disku, moramo imati na umu dva entiteta: prvo je prirodna degeneracija diska i patološka degeneracija diska (što je često osnov za većinu LBP). Za razliku od drugih tkiva ljudskog tela, slabo vaskularizovani intervertebralni disk ima tendenciju da se podvrgne degeneraciji svoje unutrašnje strukture u iznenađujuće ranom uzrastu. U stvari, istraživanje za koje su autori dobili prestižnu nagradu je pokazalo da takva degeneracija obično počinje u prvoj deceniji života (8). Srećom, u najvećem procentu slučajeva ova degeneracija je bezopasna i smatra se samo delom prirodnog procesa starenja. Međutim, kod nekih ljudi, ovaj proces degeneracije može da ima fulminantan tok i rezultira teškim hroničnim i onesposobljavajućim LBP. Zašto kod nekih ljudi intervertebralni diskovi podležu bržoj patološkoj degeneraciji još uvek nije sasvim naučno dokazano, ali nasladestvo igra najveću ulogu. U tom slučaju govorimo o drugom obliku propadanja diska koji nazivamo abnormalno ubrzani/patološki oblik starenja i degeneracije diska koji se naziva degenerativna bolest diska (DBD). Vidimo i slike cadaver preparata (slika 6) na kojem desno vidimo zdrav intervertebralni prostor, a levo diskove sa poodmaklim degenerativnim promenama.



Slika 6. Kadaver preparati zdravog i patološkog izmenjenog diska (izvor Radiology Assistant)

Degeneracija uključuje bilo šta od sledećeg: isušivanje, fibrozu, suženje prostora diska, difuzno ispupčenje anulusa izvan prostora diska, prstenaste fisure, mucinoznu degeneraciju anulusa, intradiskalni gas, osteofite vertebralnih apofiza, inflamatorne promene i sklerozu pokrovnih ploča.

Veruje se da prirodno starenje diska nastaje kao posledica lošeg okruženja kome su ćelije jezgra i prstena izložene. Konkretno, samo spoljna periferija diska ima krvne sudove koji mogu snabdevati ove ćelije spoljašnjeg prstena kiseonikom i hranljivim materijama i lako ukloniti njihove otpadne proizvode. Ostatak diska, međutim, nema direktno snabdevanje krvlju. Zbog toga, ove ćelije diska moraju da dobiju kiseonik, hranljive materije i da im se obezbedi uklanjanje otpada, sve to iz krvi koja se nalazi unutar subhondralne kosti tela pršljenova. Drugim rečima, nemaju direktno snabdevanje krvlju, što je retkost u ljudskom telu. Konkretno, krv mora da "difunduje" u supstancu diska kroz male rupe unutar subhondralne kosti. Stoga, čak i kod „normalnog“ diska, sistem za hranjenje/uklanjanje otpada je loš i mehanizmi samoperservacije su otežani. Vremenom, ovi sićušni otvori počinju da se zatvaraju, što zauzvrat čini okruženje diska još gore nego što jeste. Kako vreme prolazi ćelije diska počinju da umiru, a kako umiru disk postaje dehidriran i krhak. Ukoliko su higijensko-dijetetske navike pojedinca nezdravije i ukoliko imamo opšte stanje manjeg dotoka kiseonika (na primer pušenje), degeneracija diska je opsežnija i brža. Stoga, svaki pokušaj ubrizgavanja novog materijala diska u degenerisani disk (kao što su npr žive ćelije diska) – u nadi da će se oštećeni disk izlečiti – samo će dovesti do neuspeha, jer će novi materijal diska uskoro dočekati istu sudbinu originalnog tkiva diska: umreće "od gladi". Nema sumnje da ako se normalan proces degeneracije diska ubrza bilo kojim stanjem, to može dovesti do onesposobljavajućeg LBP koji su posledica anularnog cepanja, hernija diska, pa čak i stenoze kičme.

Dijagnoza DBD se najbolje postavlja na T2-weighted MRI snimku (slika 7), iako se neke od kasnih pojava DBD (kolaps diska, osteofitoza i skleroza) takođe mogu videti na CT snimku i rendgenskom snimku.

Protokol u našem istraživanju je uključivao MR pregled lumbosakralne regije pre razmatranja odluke o minimalno invazivnoj perkutanoj primeni određenje terapije. Svi pacijenti su imali različite degenerativne promene.

Takve MRI promene je lako uočiti i karakteriše ih smanjenje intenziteta signala (hipointenzivnost) tkiva diska, zbog čega disk izgleda "crn" umesto svetlo belog. Ovo smanjenje intenziteta signala nastaje zato što je disk dehidrirao. Pošto je intenzitet MRI signala (belina) direktno povezan sa sadržajem vode na disku, svaki gubitak vode u disku proporcionalno će smanjiti 'belinu' tog diska na T2w MRI snimku. Klasične prezentacije DBD-a se vidi na T2-w sagitalnoj slici, slika 7. Vidimo hiperintenzne zdrave L1-L3 diskove u poređenju sa hipointenznim L4- L5 i L5-S1 diskovima. Takođe su prisutne i hernije L4-L5 i L5-S1 diska. Postoji i gubitak visine diska na L4- L5 i L5-S1, u poređenju sa debljim ostalim diskovima.



Slika 7. Sagitalni presek LS segmenta kičmenog stuba T2w MRI (preuseto ResearchGate)

Zašto neki diskovi prerano degenerišu (DBD) i uzrokuju hronični LBP, a drugi ne još uvek je donekle kontroverzno, međutim, postaje jasnije da loša genetika, prethodna istorija umerene do teške traume kičme, teška zanimanja i intenzivni rad (faktor "habanja") su glavni faktori rizika.

Modic promene su određene promene koje se javljaju u kičmenom pršljenu i okolnim strukturama, a često su povezane sa degenerativnim promenama u kičmi. Ovaj termin potiče od danskog radiologa dr. Michael Modica, koji je prvi put opisao ove promene. Modic

promene obično se vide na MR kičme i uočavaju se u određenim delovima pršljenova. Postoje tri tipa Modic promena, obično označene kao Tip I, Tip II i Tip III:

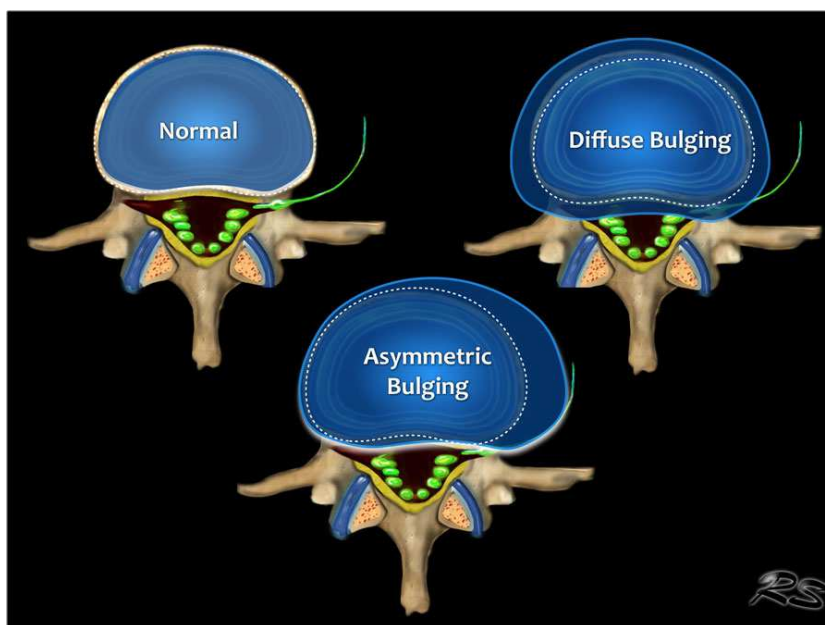
1. Modic Tip I: Ovaj tip karakteriše prisustvo edema ili upale u pršljenovima. To može biti odgovor na stres na kičmi, povrede ili druge faktore koji izazivaju zapaljenje u kičmi.

2. Modic Tip II: Postoje promene u strukturi hrskavice na zglobnim površinama kičmenih pršljenova. Tip II promene obično ukazuju na degeneraciju diskova između pršljenova.

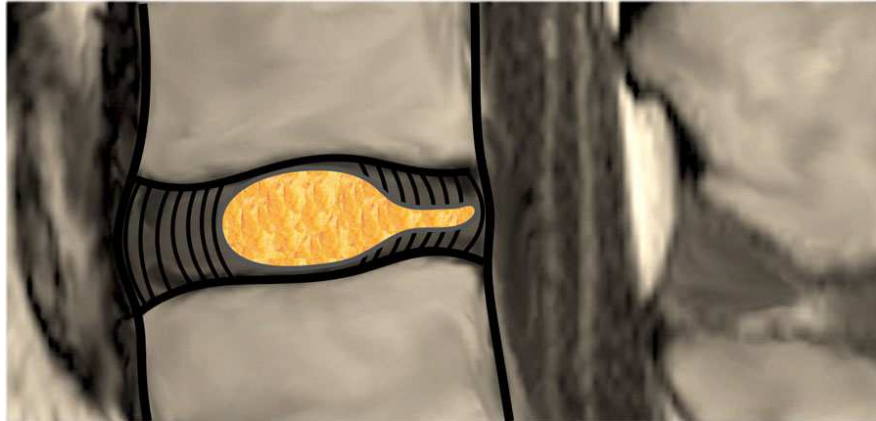
3. Modic Tip III: Prisutna je subhondralna skleroza ili koštane izgradnje u pršljenovima. Ove promene ukazuju na proces ozdravljenja ili remodelacije nakon povrede ili degeneracije.

Modic promene često prate LBP, iako veza između vrste Modic promena i simptoma nije uvek jednoznačna. Osobe s Modic promenama mogu doživeti bolove u donjem delu leđa ili vratu, ovisno o lokalizaciji promena i drugim faktorima..

Bulging diska se ne smatra formom diskus hernije i predstavlja termin koji se odnosi na prisustvo tkiva diska van okvira koštanih apofiza a u bilo kom delu cirkumferencije diska. Rezultat je kidanja vlakana anulus fibrosus-a. Asimetrično ispupčenje tkiva diska veće od 25% obima diska često se posmatra kao adaptacija na susedni deformitet (slika 8). Anularna fisura predstavlja separaciju između anularnih vlakana, a na MRI T2W sekvenci se vidi kao zona visokog intenziteta signala, što predstavlja tečnost ili granulaciono tkivo i pokazuje pojačanje intenziteta signala nakon primene gadolinijuma (slika 9)

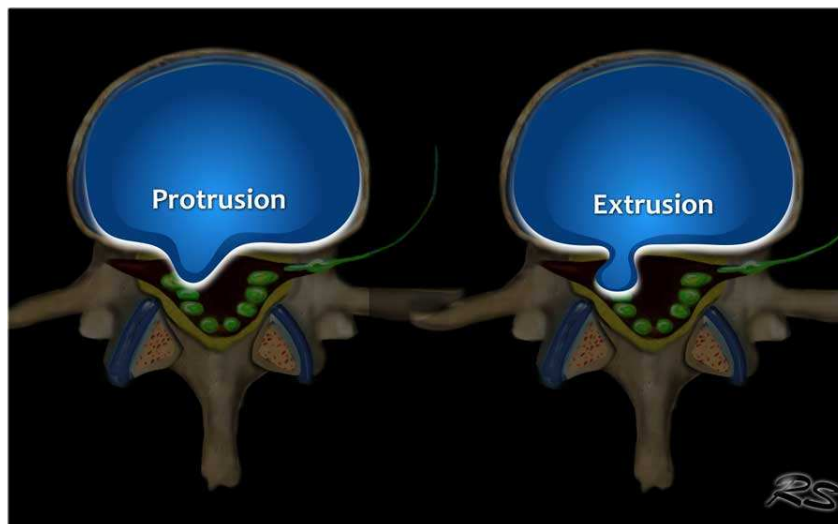


Slika 8. Bulging diska
Izvor:Radiology Assistant



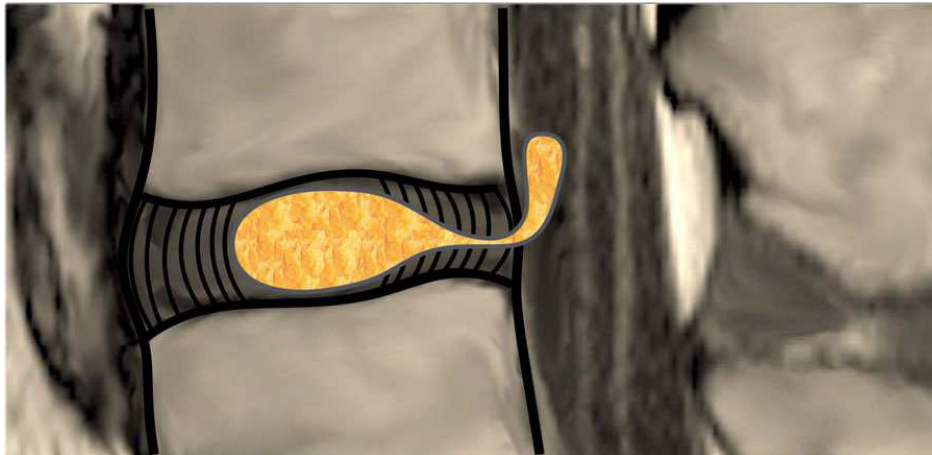
Slika 9 Anularna fisura
(izvor Radiology Assistant)

Svi pacijenti koji su uključeni u ovo istraživanje, imali su diskus herniju. Diskus hernija predstavlja lokalno pomeranje materijala diska (< 25% cirkumferencije diska) izvan granica intervertebralnog prostora. Hernija može da sadrži jezgro diska, hrskavicu pokrovne ploče, apofiznu kost/osteofit i fibrozni prsten. Ovaj entitet može se klinički i radiološki podeliti na više načina. Diskus hernija može biti "contained"- sadrži inaktan annulus fibrosus i/ili intaktni longitudinalni ligament, glatkih je ivica, a može biti i "uncontained" kada diskus herniju ne pokrivaju ove strukture. Obično se dele na protruzije i ekstruzije (slika 10). Protruzije se odlikuju širom bazom od same hernije, ograničena je na nivou diska a spoljna kružna vlakna su nedirnuta. Ekstruzije se karakterišu vratom tj bazom užom od samog vrha hernije, mogu se širiti iznad ili ispod pokrovnih ploča susednih pršljenskih tela, prisutno je potpuno kidanje fibroznog prstena sa prolapsom jezgra izvan prstena, a delovi diska mogu migrirati dalje od prstena ili čak postati i sekvestrirani

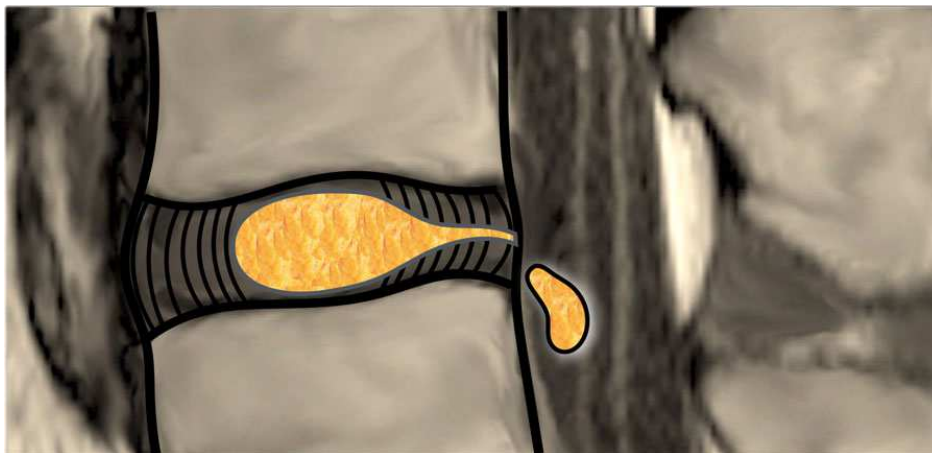


Slika 10. Protruzija i ekstruzija
(izvor Radiology Assistant)

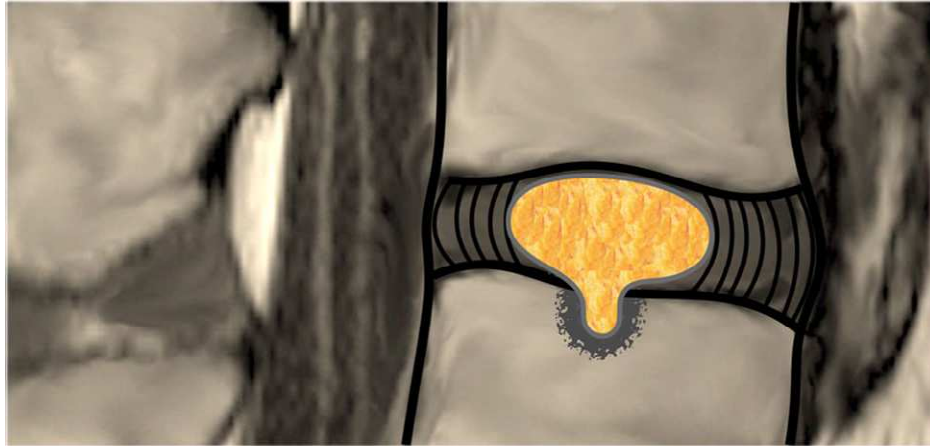
Migracija diska se može dogoditi u okviru ekstruzije diska i to je termin koji označava pomeranje nekog dela ekstrudiranog diska dalje od samog mesta ekstruzije, bez obzira da li ima sekvestracije ili ne (slika 11). Sekvestracija diska je stanje koje označava da se deo materijala diska odvojio i izgubio kontinuitet sa ostalim tkivom diska, a budući da ovakva stanja nose veliki rizik i od invaliditeta i od povreda sadržaja spinalnog kanala najčešće zahtevaju hitnu hiruršku intervenciju (slika 12). Intravertebralna hernijacija (Schmorlova hernija) je hernijacija dela diska na vertikalnom nivou kroz rascepe pokrovnih ploča pršljenskih tela (slika 13).



Slika 11. Migracija diska
(izvor Radiology Assistant)



Slika 12. Sekvestracija diska
(izvor Radiology Assistant)



Slika 13. Intravertebralna hernijacija (Schmorlova hernija)
(izvor Radiology Assistant)

Degenerativna spondilolisteza predstavlja pojavu kada jedno pršljensko telo “klizi” anteriorno ili posteriorno u odnosu na susedno pršljenstko telo. Osim traumatski usled jake sile (najčešće saobraćajni traumatizam), ovo stanje je posledica procesa starenja u kome kosti, zglobovi i ligamenti u kičmi postaju slabi i manje sposobni da drže kičmeni stub u odgovarajućoj fiziološkoj liniji. Obično se javlja na jednom od dva nivoa lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba i to nivo L4-L5 (najčešća lokacija) i nivo L3-L4. Degenerativna spondilolisteza je relativno retka na drugim nivoima kičme, ali se može pojaviti na dva ili čak tri nivoa istovremeno. Iako nije tako česta kao lumbalna spondilolisteza, može doći i do cervikalne spondilolisteze.

U ovo istraživanje nisu bili uključeni pacijenti sa spondilolistezom..

Osteoarthritis kičmenog stuba je najčešći uzrok LBP, posebno kod ljudi starijih od 50 godina. U okviru ovog entiteta opisuju se “trijas promena” koje su degenerativne prirode i obuhvataju vertebralne osteofite, artritis fasetnih zglobova i sužen intervertebralni prostor u okviru diskalne degeneracije. Degeneracija fasetnih zglobova, poznata i kao spondiloartroza, predstavlja degenerativni proces koji zahvata fasetne zglobove kičme. Kroz vreme, degeneracija ovih zglobova može dovesti do bola i ograničene pokretljivosti. Ovaj degenerativni proces može uticati na hrskavicu i druge strukture u i oko facetnih zglobova. Tipične karakteristike degeneracije facetnih zglobova:

1. Trošenje hrskavice: Kao deo prirodnog starenja ili usled drugih faktora, hrskavica koja prekriva površinu zglobova može da se istanji, ošteti, ili potpuno da nestane. Gubitak hrskavice dovodi do trenja između pršljenova tokom pokreta, što može uzrokovati bol i ograničenu pokretljivost.

2. Stvaranje osteofita: Kako hrskavica propada, organizam može da reaguje stvaranjem osteofiti koje mogu da izazovu dodatno trenje i iritaciju, doprinoseći bolu i smanjenju funkcije zglobova.

3. Upala: Degeneracija facetnih zglobova može izazvati upalu u okolnim tkivima, uključujući ligamente i meka tkiva. Upala može pridoneti bolu i nelagodnosti.

4. Gubitak prostora zglobova: Kako degeneracija napreduje, može doći do gubitka prostora između facetnih zglobova. To može dovesti do promena u obliku kičme, a takođe i pritisak na nervne korene koji izlaze iz kičmenog stuba.

Simptomi degeneracije facetnih zglobova uključuju LBP, obično u jutarnjim satima, ograničenu pokretljivost kičme i osteljivost na pritisak na zahvaćenom području.

Ova interventna prospektivna studija nastojala je da istraži efekte minimalno invazivnog perkutanog tretmana mešavine gasa O2-O3 na kliničke ishode kod pacijenata sa LBP u poređenju sa kortikosteroidima kroz vreme. Pošto je Verga (42) prvi put opisao kao paravertebralnu injekciju 1989. godine, a kasnije kao intradiskalnu injekciju 1998. Muto i saradnici (23), upotreba O2-O3 za lečenje subakutnog, akutnog i hroničnog LBP-a je analizirana u nekoliko prospektivnih i retrospektivnih studija (42,43). Međutim, postoji mali broj dostupnih podataka o dugoročnim efektima terapije perkutanim injekcijama kiseonika i ozona, posebno u kombinaciji sa drugim strategijama lečenja kao što su kortikosteroidi u randomizovanom dizajnu opservacione kliničke studije sa jednim tretmanom ili sa dvostrukim tretmanom sa praćenjem od dve godine (26,45,46).

Rezultati ove studije potvrđuju konsenzus uspostavljen ranijim istraživanjima da perkutana primena mešavine O2-O3 može dovesti do kliničkog poboljšanja, posebno u smanjenju LBP i poboljšanju funkcionalnosti. U našoj studiji, grupa A i grupa C, koje su bile tretirane mešavinom gasa O2-O3, pokazale su statistički značajno smanjenje NRS-a i GPS-a u poređenju sa grupom B, koja je lečena samo kortikosteroidima. Naročito nije primećena značajna promena u grupi B tokom dvogodišnjeg perioda praćenja u poređenju sa osnovnim rezultatima, sa srednjom vrednošću od 6,9 na početku i 6,3 nakon dvogodišnjeg perioda praćenja.

Zanimljiva zapažanja su u vezi sa početkom i dinamikom agenasa za lečenje ispitivanih u ovoj studiji: Statistički značajne razlike između grupe A (samo mešavina gasa O2-O3) i grupe C (O2-O3 + kortikosteroidi) u srednjem NRS skor u prvoj kontrolnoj poseti 30 dana nakon tretmana. Ovo ukazuje da kortikosteroidna komponenta u grupi C ima dodatni efekat ranog početka, čime se smanjuje LBP ranije nego u grupi A, koja je lečena samo mešom O2-O3. Međutim, bitno je razumeti da statistička značajnost uočena na 30-dnevnom nivou ne znači nužno klinički značaj. Lečenje LBP-a zahteva prilagođen i individualan pristup, uzimajući u obzir želje i nivoe udobnosti svakog pacijenta. Na primer, dok neki pacijenti daju prioritet minimalnim injekcijama, odlučujući da odustanu od dodatne injekcije kortikosteroida, drugi se mogu odlučiti za najbolje moguće ublažavanje bola, čak i ako je kratkotrajno. Rani početak i kratkotrajni terapijski efekat zbog antiinflamatornog dejstva kortikosteroida ogleda se u činjenici da su najniži prosečni rezultati NRS i GPS u grupi B zabeleženi 30 dana nakon tretmana. Ovi rezultati pokazuju da su efekti kortikosteroida rani i kratkotrajni, dok efekti oksigen-ozona imaju tendenciju da budu kasni, ali dugotrajni. Prema tome, i meša O2-O3 i kortikosteroidi imaju

sinergistički efekat za lečenje LBP. Ovo je u skladu sa prethodnom literaturom koja sugeriše ovu kombinaciju za efikasan tretman LBP (47, 24). Gallucci i saradnici istraživali su ovu zamršenu vezu u studiji koja je uključivala 159 pacijenata. U svom istraživanju, pacijenti su podeljeni u dve grupe i podvrgnuti različitim tretmanima: jedna grupa je primala samo kortikosteroide, dok je druga grupa primala kombinaciju kortikosteroida i O2-O3 terapije. Neposredni kratkoročni rezultati između obe grupe tretmana bili su slični. Posle tri meseca, klinički efekat je počeo da se razlikuje, ali nije bio statistički značajan, dok je posle šest meseci 74% u grupi lečenoj kortikosteroidima + O2-O3 imalo Osvestrijev indeks invaliditeta manji od 20%, dok je samo 47% pacijenata ove grupe sa kortikosteroidima dostigla ovaj nivo oporavka (47).

Dugoročne prednosti terapije O2-O3, zajedno sa širokim spektrom terapijskih primena, mogu se shvatiti prepoznavanjem njenih raznovrsnih svojstava. Ova svojstva obuhvataju lokalne i sistemske antimikrobne efekte, antioksidativne sposobnosti, antiinflamatorna svojstva, poboljšanje mikrocirkulacije i lokalizovanog snabdevanja kiseonikom, smanjenje ishemijske i nervnog edema, ublažavanje i relaksaciju bolova u mišićima i smanjenje glikozaminoglikana (GAG), što dovodi do smanjenja zadržavanja vode i zamena fibroznog tkiva (34, 48). Ove efekte treba smatrati prednošću u poređenju sa pristupom tretmanu sa pulsnom radiofrekventnom terapijom ili neuromodulacijom, jer nije pokazano da poslednja dva imaju takve biostimulativne efekte. Glavni terapijski mehanizam tokom intradiskalne injekcije u okviru diskus hernije je smanjenje GAG-a sa naknadnim gubitkom vode, smanjenjem zapremine diska i, na kraju, fibroznom zamenom. Prema tome, efekat intradiskalnog injektiranja O2-O3 je i mehanički (smanjenje zapremine diska) i antiinflamatorni. Kao rezultat, smanjuje se kompresija na susednim nervima i povezani procesi demijelinizacije (49, 50). Predloženo je da se većina radnih efekata O2-O3 može iskoristiti u intradiskalnim injekcijama, što dovodi do najvećeg smanjenja bola kod pacijenata sa diskopatijom (33). Predstavljene rezultati su u skladu sa prethodno objavljenim sistematskim pregledom koji je uporedio efekte terapije oksigen-ozona iz randomizovanih kontrolisanih studija na ukupno 2597 pacijenata. Autori su istakli bezbednost tretmana i njegovu neinferiornost u kontroli bola i funkcionalnom oporavku u kratkom do srednjeročnom praćenju, ali su takođe naveli loš metodološki kvalitet prethodnih studija (41).

Pored LBP, O2-O3 terapija ima široki spektar aplikacija zbog višestrukih dejstava: i to lokalno ima antibakterijski, fungicidni i virostatični efekat, dok na sistemskom nivou aktivira imuni sistem. Primena O2-O3 oslobađa i aktivira Nrf2 proteine. Time se produkuju endogeni antioksidanti čime se poboljšavaju odbrambeni mehanizmi organizma. Primene ove terapije povećava produkciju 2,3 difosfoglicerata sa povećanim transferom kiseonika u tkivima. O2-O3 izaziva produkciju citokina i supresiju drugih imunih mehanizama, što ovu terapiju čini jednom od mogućnosti u lečenju bolesti autoimunog porekla i imunodeficijencije. Kombinacija kiseonika i ozona izaziva inhibiciju oksidacije, poboljšava lokalnu mikrocirkulaciju time što menja nivo azot oksida. Smeša O2-O3 se može primenjivati injekciono (intramuskularno, subkutano, peritendinozno, intraartikularno,

periartikularno), preko kože (mešavina kiseonika i ozona se u određenoj koncentraciji stavlja u plastičnu kesu ili koristeći zvonu), insuflacijom (intratubularno, tonzilarno, vaginalno, rektalno). Sistemska terapija se sastoji u tome da se uzme krv u sterilni kontejner i potom obogati mešavinom kiseonika i ozona u odnosu 1:1. Ovako dobijena mešavina se pomeša a zatim odmah ubrizga u organizam. Kliničke indikacije O2-O3 terapije su raznim oblastima medicine:

- Angiologija: venska insuficijencija, dijabetični ulkus, ulkus zbog proširenih vena, ishemija, gangrene, periferna vaskularna bolest arterija.
- Bolesti zglobova: hernijacija diskusa cervikalno i lumbalno, osteoarthritis, ishijadični bol, bol kod iritacije plexus brachialis-a, osteonekroza, tendinitis, tendinopatije, bursitis.
- Hirurgija: pre i posle intervencije.
- Dermatologija: akne, ekcem, lipodistrofija (celulitis), infekcije zbog raznih etioloških agenasa.
- Ginekologija: adneksitis, bartolinitis, vaginitis izazvan bakterijama i protozoama, mikoze, vaginitis, dizmenoreja.
- Crevne bolesti: Crohn-ova bolest, ulcerativni rectokolitis, kolitis, metabilički sindrom, infekcije izazvane Helicobacter-om, gastritis, ulkus kod gastritisa, konstipacija.
- Virusne bolesti: herpes zoster infekcije, hepatitis.
- Neurologija: migrena, glavobolje, depresija, neurovaskularne bolesti, demencija različitog porekla, neuromotorna reaktivacija, fibromialgija, periferna neuropatija, neuralgia.
- Stomatologija: lečenje oštećenih zuba, lečenje infekcije posle hirurške intervencije, osteonekroza.
- Onkologija: dodatna terapija radio/hemoterapiji.
- Imuni sistem: autoimune bolesti, oslabljeni imuni sistem.
- Urologija: prostatitis, hipertrofija prostate.
- Medicina u kozmetici: celulitis, teleangiektazije, proširene vene, limfedema, poboljšava elastičnost tkiva, smanjuje bore.

Indikacije u kojem se koristi plazma bogata trombocitima i obogaćena ozonom koji povećava efekat (platelet-rich plasma PRPO3). PRPO3 sadrži i oslobađa različite faktore rasta kao i citokine koji mogu da stimulišu stvaranje kosti i vezivnog tkiva. PRPO3 je inovativna tehnologija koja podstiče reparaciju kosti, zglobova i tkiva epiderma zahvaljujući stimulativnom dejstvu na oslobađanje faktora rasta. Terapija ozonom je indikovana i kod bolesti arterija i bolesti vena. Ozonska terapija je posebno efikasna u lečenju ulceracija zbog svog dezinfektivnog dejstva i reepitalizacije tkiva. Takođe, značajna prednost može da bude u lečenju bolesti mikrocirkulacije kao što su vazomotorne glavobolje ili kod suve degenerativne makulopatije. O2-O3 terapija se pokazala efikasnom kod okluzivne bolesti perifernih krvnih sudova koje se karakterišu intermitentnom klaudikacijom, cijanozom i trofičnim ulceracijama a koje nastaju zbog nedovoljnog

snabdevanja tkiva kiseonikom. Upotreba O₂-O₃ terapije ima pozitivni i funkcionalni i kozmetički efekat. Posle primene ove terapije kod pacijenata se registruje veće poboljšanje nego kod standardne terapije tokom istog perioda. Sistemska terapija ozonom ima veliku efikasnost sa dobrom tolerancijom kod bolesnika sa hroničnom venskom insuficijencijom. Takođe, lečenje ozonom se pokazalo efikasno u lečenju rana i ulceracija zahvaljujući svom dezinfekcionom dejstvu. Ozon podstiče proces zarastanja time što poboljšava snabdevanje kiseonikom oštećene regije i ubrzavanjem metaboličkog procesa. U mnogim bolestima muskuloskeletnog sistema koje se karakterišu prisusvom bola, terapija ozonom je dala dobre rezultate. Njegova primena je pružila dobre rezultate u akutnim stanjima sa simptomima inflamatorne bolesti, kao i u hroničnim degenerativnim bolestima. Rezultati pokazuju dobru efikasnost u bolestima koje zahvataju i velike i male zglobove. Mešavina kiseonika i ozona je takođe indikovana u velikom broju akutnih i hroničnih tendinopatija, bursitisu i u velikom broju degenerativnih bolesti. Lokalizovane lipodistrofije i lipodermatoze (panikulopatije) se razlikuje od celulitisa i predstavlja pre svega zdravstveni, a potom i estetski problem koji treba da se leči na adekvatan način. Jedna od naučno dokazanih metoda koja pruža dobre rezultate u njihovom lečenju je i oksigen/ozon terapija. Antiinflamatorno svojstvo terapije ozonom daje dobre rezultate u lečenju ostohondritisa, degenativnih hroničnih bolesti zglobova, osteoartritisa kolena i kukova, ili kod sportskih povreda koje izazivaju inflamaciju i bol. Prisustvo ozona smanjuje napetost u povređenim regijama. Ozon reguliše aktivnost citokina koji predstavljaju osnovu aktivnosti imunog sistema. Ozon ima stimulatívno dejstvo na produkciju citokina, kao što su interferon, tumor nekrotizirajući faktor i interleukin. Povoljni uticaj na imuni sistem je od značaja u lečenju virusnih i bakterijskih infekcija. Primene oksigen-ozon terapije u pravilnoj koncentraciji povećava dejstvo lekova bez povećanja toksičnosti.

Imajući u vidu napred navedene karakteristike ozona, kao i mehanizam dejstva, pored lokalnog dejstva, ozon ima i sistemsko dejstvo i pozitivan efekat na čitav organizam. Tokom perioda praćenja studije nisu prijavljene nikakve komplikacije ili neželjeni događaji, što je u skladu sa prethodnim studijama koje naglašavaju bezbednost ovog tretmana (51, 52). Iako se generalno smatra bezbednim sa niskim stopama komplikacija i neželjenih događaja, lekar koji leči ipak treba da ima na umu da se teške komplikacije nakon perkutane primene O₂-O₃ mogu javiti u retkim slučajevima. Između ostalog, takve komplikacije mogu uključivati alergijske reakcije, povredu kičmene moždine ili nerva, formiranje prevertebralnih apscesa, koji nastaje najčešće zbog nesterilnih uslova rada (53-56).

Teške komplikacije koje su posledica terapije kiseonikom i ozonom za LBP sporadično su dokumentovane i opisane u nekoliko izveštaja/serija slučajeva. Teške komplikacije su vazdušna embolija, kardiopulmonalni zastoj sa pneumoencefalijom, krvarenja u vitreo-retini, pneumocefalus, povreda kičmene moždine ili nerva; opisana su samo dva slučaja fatalnih komplikacija, prvi zbog fulminirajuće septikemije sekundarne infekcije na mestu injekcije i drugi zbog vertebro-bazilarnog moždanog udara. Ove teške komplikacije se javljaju kod pacijenata sa postojećim komorbiditetom (npr. dijabetes,

imunodeficijencija, itd.), ili ređe sa proceduralnim greškama (tj. nenamerna intra-duralna punkcija, paradoksalna embolija, itd.). Manje komplikacije su verovatno mnogo češće, ali se nedovoljno prijavljuju; među ovim prolaznim i trivijalnim neželjenim dejstvima, najčešće su tahikardija, vrtoglavica, svrab, kožne reakcije i hematoma na mestu infiltracije.

Pacijenti koji su bili selektovani za našu studiju nisu imali ozbiljne komplikacije nakon procedura. Opisuju bol tokom procedure, prvenstveno bol tokom intradiskalnog ubrizgavanja mešavine gasa O2-O3. Par pacijenata u našoj studiji je takođe prijavilo i modrice na mestu insertovanja chiba igle. Međutim, tokom poslednjih 5 godina, koliko se ova procedura sprovodi na Odeljenju Urgentne radiologije, Cantra za radiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, imalo smo dodatnih više od sto pacijenata koji nisu ušli u studiju iz mnogih razloga, prvenstveno zbog kriterijuma isključivanja iz studije. Među ovim pacijentima koji nisu bili deo studije, zapazili smo nekoliko neželjenih efekata kao i ozbiljnijih komplikacija, koje su bile direktno posledica ili same intervencije ili neposrednih događaja. Tri pacijenta su prijavila posturalne glavobolje u frontalnom delu (nakon uspravljanja) i svaki pacijent je na kontrolnom pregledu MDCT endokranijuma imalo dijagnozu pneumocefalusa, tj subarahnoidalnog prisustva gasa. Ovaj gas se resorbovao u narednih 7 dana kod sva tri pacijenata. Dva pacijenta su zadobila postproceduralni spondilodiscitis, odnosno reaktivaciju ranijeg procesa, budući da su oba pacijenta imali raniju hiruršku intervenciju na kičmenom stubu. Jedan pacijent, profesionalni sportista je nakon tretmana, suprotno savetu i postproceduralnom protokolu, osećajući se dobro i obezboljeno, započeo sa jakim treninzima nakon čega je usledio jak bol na drugom mestu od ranijeg, a na MR nalazu se vizuelizovala akutna diskus hernija na drugom nivou. Jedna pacijentkinja je nakon procedure razvila simptome velike depresije postproceduralno.

Jedna od prednosti ove studije je dug period praćenja od dve godine, što je omogućilo razumevanje dugoročnih efekata mešavine gasa O2-O3 u poređenju sa kortikosteroidima u lečenju LBP. Uprkos tome što je manje precizan u poređenju sa CT imidžingom, upotreba imidžinga sa manjom radijacijom (npr. fluoroskopija, ultrazvuk) treba da se analizira u budućim randomizovanim kontrolisanim ispitivanjima. Pored toga, potrebno je više studija da bi se identifikovala optimalnija doza lekova, vremenski okvir i izbor pacijenata kako bi se dalje optimizovala opisana kombinovana terapija i dizajnirali standardizovani protokoli lečenja.

Nema dovoljno podataka u literaturi o terapiji fasetnog sindroma primenom O2-O3 terapije. Terapijski metod izbora za ovaj sindrom uključuje kombinaciju konzervativnih mera usmerenih na kontrolu simptoma i poboljšanje funkcionalnosti kičmenog stuba (57). Nekoliko uobičajenih pristupa lečenju fasetnog sindroma su: analgetici i antiinflamatorni lekovi (u početnim fazama lečenja, lekar može preporučiti lekove poput nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAID) ili analgetika kako bi se smanjila bol i upala); fizikalna

terapija (fizijatar može preporučiti vežbe jačanja i istezanja koje ciljaju stabilizaciju kičmenog stuba, poboljšavaju fleksibilnost i smanjuju pritisak na fasetne zglobove); toplorladna terapija (primena toplote ili hladnoće može pružiti olakšanje od boli i smanjiti upalu. Topla terapija može opustiti mišiće, dok hladna terapija može smanjiti oticanje); ergonomska prilagođavanja (promene u položaju tela, radnom okruženju ili spavanju mogu pomoći u smanjenju pritiska na fasetne zglobove); ortopedski uređaji (korišćenje ortopedskih uređaja, poput pojaseva za potporu leđa, može pomoći u stabilizaciji kičmenog stuba i smanjenju pritiska na fasetne zglobove). Na kraju, terapijske injekcije, poput injekcija kortikosteroida ili blokada fasetnih zglobova, mogu se primijeniti kako bi se smanjila upala i bol. U retkim slučajevima, kada konzervativne metode nisu delotvorne, lekar može razmotriti hirurške opcije, kao što su fasetektomija (uklanjanje dela fasetnog zgloba) ili spinalna fuzija (spajanje dva pršljenka tela).

Poznato je da mešavina O2-O3 inhibira put NF- κ B, poznat kao jedan od glavnih signalnih puteva koji su međusobno povezani sa osteoartritisom. Ovaj NF- κ B signalni put vrši ekspresiju NO sintetaze i dodatnih molekula koji pozitivnom spregom utiču na oslobađanje proinflatornih citokina kao što su IL-1 β , IL-6, TNF- α (58). Nadalje ovi citokini inhibišu sintezu ekstracelularnih komponentni i inhibišu aktivaciju matriksnih metaloproteinaza, što za posledicu uzrokuje oštećenje hrskavice, poremećaje metaboličkog balansa matriksa hrskavice (59). Budući da NF- κ B putevi mogu biti direktno aktivirani sa ROS, O2-O3 terapija može inhibisati direktno NF- κ B smanjenjem produkcije ROS ili indirektno inhibicijom TNF- α . Stoga, O2-O3 terapija može prekinuti NF- κ B puteve uzrokujući smanjenje inflamacije i inhibiciju programirane ćelijske smrti.

Terapijska efikasnost O2-O3 injekcije je posledica ponovljenog i kontrolisanog oksidativnog stresa koji nastaje reakcijom ozona sa nekoliko bioloških komponenti. Prolazna i umerena primena smeše O2-O3 generiše sekundarne glasnike u različitim intracelularnim signalnim putevima uz aktivaciju jedarnih transkripcionih faktora i indukciju antioksidativnih enzima (superoksid dismutaze, katalaze i glutation peroksidaze). Oni pojačavaju antioksidativnu odbranu i promovišu adaptaciju na hronični oksidativni stres kroz normalizaciju ćelijske redoks ravnoteže (60). U ovom kontekstu, O2-O3 terapija može sprečiti progresivno oštećenje hrskavice posredovano prekomernom proizvodnjom superoksida, uključenih u degenerativnu osteoartrozu. O2-O3 injekcije takođe štite od oštećenja hrskavice usled prekomerne proizvodnje NO, smanjujući ekspresiju enzim inducibilne sintaze NO na nivou transkripcije usled inhibicije NF- κ B. Uz to, O2-O3 terapija promoviše efikasno korišćenje kiseonika u mitohondrijalnom respiratornom lancu, stimuliše proizvodnju adenozin trifosfata kroz enzimski put glikolize u oštećenim ćelijama hrskavice i sprečava smrt ćelije.

U našem istraživanju koje je obuhvatilo 26 pacijenata sa dijagnozom fasetnog sindroma, svi pacijenti su pokazali statistički značajnu razliku u vrednostima subjektivnih skala bola u korist nižih vrednosti ovih skorova nakon oksigen-ozonske terapije tokom dvogodišnjeg praćenja.

Identifikovali smo nekoliko ograničenja ovog istraživanja.

- Prvo, primena funkcionalnih rezultata kao što je Oswestri Disability Indeks bi pružila mogućnost da se bolje razume efekat mešavine O2-O3 na funkcionalnost pacijenta povezanu sa LBP.
- Drugo, temeljna morfološka analiza MRI i CT slika, kao što je opisano u prethodnoj studiji, omogućila bi nam da objektivizujemo rezultate lečenja (62). Stratifikacija zasnovana na morfološkoj proceni bi omogućila identifikaciju podgrupa sa boljim ili lošijim ishodima kako bi se na kraju prilagodio tretman na osnovu prikazane morfologije.
- Treće, primena grupe lokalnih anestetika bi bila korisna za poređenje rezultata studije sa drugom terapijom koja se obično koristi za lečenje LBP.
- Četvrto, uprkos tome što je predviđeno mesto ubrizgavanja bio intervertebralni prostor za intradiskalnu primenu proizvoda, ovaj cilj nije dosledno ispunjen. Iako su takvi slučajevi bili retki, nedostajala je precizna dokumentacija o tačnom procentu slučajeva u kojima je proizvod odstupio od predviđenog mesta primene. Može se spekulirati da ne-intradiskalna primena proizvoda (paravertebralna, intradiskalna, intraforaminalna ili periradikularna) može dovesti do različitih ishoda lečenja i da bi mogla biti prikladnija za drugu populaciju pacijenata. Međutim, buduća randomizovana kontrolisana ispitivanja će morati da prošire rezultate koji su ovde predstavljeni kako bi se pružili pouzdani rezultati na alternativnim mestima ubrizgavanja.
- Na kraju, neravnomerna distribucija učesnika studije između tri grupe može se smatrati ograničenjem ove studije. Na ovo odstupanje su uticale određene karakteristike pacijenata relevantnih za izbor tretmana, i, kao rezultat, potreban je oprez kada se generalizuju naši nalazi na populacije sa uravnoteženijom veličinom grupa. Buduća studije će morati da potkrepe nalaze naše studije u većim uzorcima studija sa ravnomernom distribucijom učesnika među grupama za lečenje.

Što se tiče heterogenosti u analiziranim literaturnim rezultatima, naši podaci takođe govore u prilog potrebi veće metodološke rigoroznosti u odabiru i stratifikaciji pacijenata kada je predviđena terapija O2-O3 za lečenje LBP. Potrebne su dalje studije da bi se procenila superiornost ove metode u poređenju sa konvencionalnom hirurgijom i različitim mini-invazivnim tehnikama, kako u pogledu efikasnosti, tako i stabilnosti rezultata tokom vremena.

6. ZAKLJUČCI

Minimalno invazivna perkutana oksigeno-ozonska injekcija je pristupačna i dostupna terapijska procedura za lečenje bola u donjem delu leđa povezanog sa hernijom lumbalnog diska koji nema dobar odgovor na konzervativne tretmane. Na osnovu dobijenih rezultata u ovom istraživanju, zaključci su sledeći:

- Srednji NRS skor je bio značajno bolji kod pacijenata koji su primili kombinaciju oksigen ozon terapije i kortikosteroida posle 1, 3 i posle 6 meseci;
- Srednji NRS skor je bio značajno bolji kod pacijenata koji su dobili kombinaciju oksigen ozon terapije i kortikosteroida posle 12, 18 i 24 meseca;
- Globalna vrednost GPS se značajno razlikovala između tri grupe, posle 1, 3, 6, 12, 18 i 24 meseca, vrednosti su bile bolje u grupi pacijenata koji su primili kombinaciju oksigen ozon terapije, i oksigen ozon terapije i kortikosteroida;
- Pojedinačni parametri u okviru GPS (your pain, your feelings, clinical outcome, your activity) takođe se pojedinačno razlikuju između ispitivanih grupa, imaju bolje vrednosti u grupi pacijenata koji su primili oksigen-ozonsku terapiju i kombinaciju oksigen-ozonske terapije i kortikosteroida;
- Primene kortikosteroida kod sindroma fasetnih zglobova je uticala na poboljšanje skora NRS i GPS koji je bio najizraženiji na ispitivanju posle 30 dana.

Na osnovu iskustva sa velikim brojem pacijenata, kao i podataka iz publikovanih studija, proistekle su sledeće preporuke:

- Prilikom tegoba u vidu LBP, pacijent najpre pristupa kliničkom pregledu, primeni se dijagnostička procedura, optimalno MR pregled (ili CT ukoliko postoji kontraindikacija za MR) i primenjuje se konzervativna terapija. Ukoliko nakon 5-6 nedelja tegobe perzistiraju, uz saglasnost neurohirurga vrši se minimalno invazivna oksigen-ozon procedura. Ukoliko i nakon ponavljane procedure tegobe perzistiraju, savetuje se ili druga minimalno invazivna procedura ili hirurško lečenje.
- Kod nekih pacijenata ne postoji korelacija između kliničkog nalaza i vizualizacionih tehnika, tako da je prilikom procene efikasnosti oksigen-ozonske terapije, važan klinički aspekt i procena primenom odgovarajućih mernih skala.

7. LITERATURA

1. Chen S, Chen M, Wu X, Lin S, Tao C, Cao H, Shao Z, Xiao G. Global, regional and national burden of low back pain 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat.* 2021;32:49-58.
2. Dutmer AL, Schiphorst Preuper HR, Soer R, Brouwer S, Bültmann U, Dijkstra PU, Coppes MH, Stegeman P, Buskens E, van Asselt ADI, Wolff AP, Reneman MF. Personal and Societal Impact of Low Back Pain: The Groningen Spine Cohort. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(24):E1443-E1451.
3. Carregaro RL, Tottoli CR, Rodrigues DDS, Bosmans JE, da Silva EN, van Tulder M. Low back pain should be considered a health and research priority in Brazil: Lost productivity and healthcare costs between 2012 to 2016. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230902.
4. Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 2:21-4.
5. Serranheira F, Sousa-Uva M, Heranz F, Kovacs F, Sousa-Uva A. Low Back Pain (LBP), work and absenteeism. *Work.* 2020;65(2):463-469.
6. Mathew J, Singh SB, Garis S, Diwan AD. Backing up the stories: The psychological and social costs of chronic low-back pain. *Int J Spine Surg.* 2013;7:e29-38.
7. Petrosky E, Harpaz R, Fowler KA, Bohm MK, Helmick CG, Yuan K, Betz CJ. Chronic Pain Among Suicide Decedents, 2003 to 2014: Findings From the National Violent Death Reporting System. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):448-455.
8. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(6):e316-e329.
9. Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, Blyth FM, Smith E, Buchbinder R, Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med.* 2020;8(6):299.
10. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica.* 2015;49:1.
11. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):78-92.
12. Balagué F, Pellisé F. Adolescent idiopathic scoliosis and back pain. *Scoliosis spinal Disord.* 2016;11(1):27.

13. Amin RM, Andrade NS, Neuman BJ. Lumbar Disc Herniation. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017;10(4):507–16.
14. Lee SW, Nguyen D, Mack D, Aguila E, Thomas M, Doddy K. Clinical Review Conservative Management of Low Back Pain Initial Evaluation : History , Physical Examination , Assessment , Classification and. 2021;319–28.
15. Zhong D, Ke ZY, Chen Q, Liu Y, Lin L, Wang Y. A clinical nomogram for predicting the residual low back pain after percutaneous endoscopic surgery for lumbar disc herniation. *Int Orthop*. 2023;47(3):819-830.
16. Chan C, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med*. 201;12(4):577–606
17. Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699-718.
18. Pan M, Li Q, Li S, Mao H, Meng B, Zhou F, Yang H. Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy: Indications and Complications. *Pain Physician*. 2020;23(1):49-56.
19. Estefan M, Estefan V. Intradiscal Electrothermal Therapy. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
20. Hashemi M, Dadkhah P, Taheri M, Katibeh P, Asadi S. Effectiveness of intradiscal injection of radiopaque gelified ethanol (DiscoGel®) *versus* percutaneous laser disc decompression in patients with chronic radicular low back pain. *Korean J Pain*. 2020;33(1):66-72.
21. Paulsen RT, Carreon L, Busch F, Isenberg-Jørgensen A. A pilot cohort study of lumbar facet joint denervation in patients with chronic low-back pain. *Dan Med J*. 2019;66(3):A5533.
22. Muto M, Avella F. Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal oxygen-ozone injection. *Interv Neuroradiol*. 1998;4(4):279-86.
23. Muto M, Andreula C, Leopardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforminal oxygen-ozone injection. *J Neuroradiol* 2004;31:183–9.
24. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, et al. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiol* 2003;24:996–1000.
25. Ozcan S, Muz A, Yildiz Altun A, Onal SA. Intradiscal ozone therapy for lumbar disc herniation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2018;30;64(5):52-5.
26. Biazzo A, Corriero AS, Confalonieri N. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain. *Acta Biomed* 2018;27;89(1):41-46.

27. Giurazza F, Guarnieri G, Murphy KJ, Muto M. Intradiscal O2O3: rationale, injection technique, short- and long-term outcomes for the treatment of low back pain due to disc herniation. *Can Assoc Radiol J* 2017;68(2):171-7.
28. Hegmann KT, Travis R, Andersson GBJ, Belcourt RM, Carragee EJ, Donelson R, et al. Non-Invasive and Minimally Invasive Management of Low Back Disorders. *J Occup Environ Med.* 2020;62(3):e111-38.
29. Burić J, Rigobello L, Hooper D. Five and ten year follow-up on intradiscal ozone injection for disc herniation. *Int J Spine Surg* 2011; 8:17.
30. Simonetti L, Raffi L et al. Pharmacological mechanisms underlying oxygen-ozone therapy for herniated disc. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia* 2003;2:7-11.
31. Borrelli E, Bocci V. Basic V. Biological and therapeutic effects of ozonotherapy in human medicine. *UNESCO Encyclopedia for advance life supports (EOLSS)*, 2009; 218-22.
32. Filippiadis DK, Kelekis A. A review of percutaneous techniques for low back pain and neuralgia: current trends in epidural infiltrations, intervertebral disk and facet joint therapies. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):20150357.
33. Rahimi-Movaghar V, Eslami V. The major efficient mechanisms of ozone therapy are obtained in intradiscal procedures. *Pain Physician* 2012; 15(6): E1007-8
34. Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and low back pain. *Acta Neurochir Suppl* 2011;108: 123-5.
35. Latini E, Curci ER, Nusca SM, Lacopo A, Musa F, Santoboni F, Trischitta D, Vetrano M, Vulpiani MC. Medical ozone therapy in facet joint syndrome: an overview of sonoanatomy, ultrasound-guided injection techniques and potential mechanism of action. *Med Gas Res.* 2021;11(4):145-151.
36. Magalhaes FN1, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician.* 2012;15(2):E115-29.
37. Steppan JI, Meaders T, Muto M, Murphy KI. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vase Interv Radiol* 2010;21(4):534-48.
38. Baliga S, Treon K, Craig NJA. Low Back Pain: Current Surgical Approaches. *Asian Spine J.* 2015;9(4):645-57.

39. Hersey AE, Durand WM, Eltorai AEM, DePasse JM, Daniels AH. Longer Operative Time in Elderly Patients Undergoing Posterior Lumbar Fusion Is Independently Associated With Increased Complication Rate. *Glob spine J.* 2019;9(2):179–84.
40. Lu W, Li YH, He X. Treatment of large lumbar disc herniation with percutaneous ozone injection via the posterior-lateral route and inner margin of the facet joint. *World J Radiol* 2010;2:109–112
41. Sconza C, Leonardi G, Kon E, Respizzi S, Massazza G, Marcacci M, Di Matteo B. Oxygen-ozone therapy for the treatment of low back pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(19):6034-6046
42. Verga, C. Nuovo approccio terapeutico alle ernie e protrusioni discali lombari. *Riv. Neuroradiol.* **1989**, 2 (Suppl. S1), 148
43. Alexandre A, Burić J, Paradiso R. et al. Intradiscal injection of O₂-O₃ to treat lumbar disc herniations. Results at five years. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia* 2002;1:165.
44. Beyaz SG, Sayhan H. Six-month results of cervical intradiscal oxygen-ozone mixture therapy on patients with neck pain: preliminary findings. *Pain Physician* 2018;21(4):E449-E456.
45. Paradiso R, Alexandre A. The different outcomes of patients with disk herniation treated either by microdiscectomy or by intradiscal oxygen ozone injection. *Acta Neurochir Suppl* 2005;92:139–42.
46. Masini M, Calaça A. Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O₂/O₃ and steroid therapy. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:33–7.
47. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, Galzio R, Masciocchi C. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology.* 2007;242(3):907-13.
48. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res.* 2006;37(4):425-35.
49. Giurazza F, Guarnieri G, Murphy KJ, Muto M. Intradiscal O₂O₃: Rationale, Injection Technique, Short- and Long-term Outcomes for the Treatment of Low Back Pain Due to Disc Herniation. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(2):171-177.

50. Hashemi M, Poorfarokh M, Mohajerani SA, Jalili P, Akhyani V, Barikani A, Farivar F. Injection of intradiscal o₂-o₃ to reduce pain and disability of patients with low back pain due to prolapsed lumbar disk. *Anesth Pain Med*. 2014;4(5):e19206.
51. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2012;15(2):E115-29.
52. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(4):534-48.
53. Yang CS, Zhang LJ, Sun ZH, Yang L, Shi FD. Acute prevertebral abscess secondary to intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis for treatment of a cervical disc herniation. *J Int Med Res* 2018;46(6):2461-5.
54. Beyaz SG, Altaş C, Sayhan H. Cardiopulmonary arrest and pneumoencephaly developing after epidural oxygen-ozone mixture therapy. *Anesth Essays Res* 2018;12(1):285-7.
55. Ovidiu, B.; Dumitru, M.; Vrinceanu, D.; Cergan, R.; Jeican, I.I.; Giurcaneanu, C.; Miron, A. Current Approach to Medico-Legal Aspects of Allergic Reactions. *Rom. J. Leg. Med*. 2021;29:328–331.
56. Rimeika G, Saba L, Arthimulam G, Della Gatta L, Davidovic K, Bonetti M, Franco D, Russo C, Muto M. Metanalysis on the effectiveness of low back pain treatment with oxygen-ozone mixture: Comparison between image-guided and non-image-guided injection techniques. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100389.
57. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci* 2018;25(4):672-9.
58. Choi MC, Jo J, Park J, Kang HK, Park Y. NF-κB Signaling Pathways in Osteoarthritic Cartilage Destruction. *Cells*. 2019;8(7):734.
59. Vaillant JD, Fraga A, Díaz MT, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;714:318–324
60. Valdenassi L, Franzini M, Simonetti V, Ricevuti G. Oxygen-ozone therapy: paradoxical stimulation of ozone. *Ozone Ther*. 2016;1:2–4.

61. Simon C, Le Corroller T, Pauly V, Creze M, Champsaur P, Guenoun D. Intradiscal oxygen-ozone therapy for the treatment of symptomatic lumbar disc herniation: A preliminary study. *J Neuroradiol.* 2022 Mar;49(2):180-186.

PRILOG 1

Global Pain Scale

Instructions: For each question, please indicate your level of pain by circling a number from 0 to 10.

YOUR PAIN:

My **current** pain isNo pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain

During the *past week*,
the **best** my pain has been is.....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain

During the *past week*,
the **worst** my pain has been isNo pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain

During the *past week*,
my **average** pain has been.....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain

During the *past 3 months*,
my **average** pain has been.....No pain: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Extreme pain

YOUR FEELINGS: During the past week I have felt:

Afraid.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

DepressedStrongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

TiredStrongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

AnxiousStrongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

Stressed.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

YOUR CLINICAL OUTCOMES: During the past week:

I had trouble sleepingStrongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

I had trouble feeling comfortableStrongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

I was less independent.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

I was unable to work
(or perform normal tasks)Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

I needed to take more medication..... Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

YOUR ACTIVITIES: During the past week I was **NOT** able to:

Go to the storeStrongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

Do chores in my home.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

Enjoy my friends and familyStrongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

Exercise (including walking).....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

Participate in my favorite hobbies.....Strongly Disagree: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 :Strongly Agree

Scoring: Add up the total score and divide by 2. Each subset is worth 25 points. The maximum total score is 100.

Lynch PJ, Woodhouse J, Gentile DA (2005),
dostupno na www.paindoctor.com/global-pain-scale



KLINIČKI CENTAR SRBIJE

Publikovani radovi iz teze

1. Davidovic K, Cotofana S, Heisinger S, Savic S, Alfertshofer M, Antonić T, Jovanović S, Ercegovac M, Muto M, Jeremić D, Janićijević A, Rasulić L, Janošević V, Šarić L, Chua D, Masulovic D, Maksimović R. Percutaneous Computed Tomography-Guided Oxygen-Ozone (O₂O₃) Injection Therapy in Patients with Lower Back Pain-An Interventional Two-Year Follow-Up Study of 321 Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(21):3370. M22 IF 3.6

2. Davidovic K, Ercegovac M, Maksimovic R. CT vođena minimalno invazivna oksigen-ozonska terapija kod pacijenata sa degenerativnim promenama lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba. *MedPodml* 2022,73(4):28-33.

BIOGRAFIJA

Kristina Davidović rođena je 23.12.1982. u Kraljevu. Zaposlena je u Centru za radiologiju UKCS, u okviru Odeljenja urgentne radiologije i kao klinički asistent na katedri radiologije, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Osnovnu i srednju školu završila je u Vrnjačkoj Banji. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 2001/2002 godine, a diplomirala 2007. godine sa srednjom ocenom 9,97 i poveljom Đaka Generacije.

Odbranila je akademsku specijalizaciju iz Radiologije 2009. sa temom "Volumetrijska analiza hipokampalne formacije i amigdaloidnog kompleksa desnorukih i levorukih ispitanika različite starosti". Specijalistički ispit iz radiologije položila je aprila 2014, sa odličnom ocenom. Užu specijalizaciju iz Neuroradiologije, upisala je 2017/2018.

Za kliničkog asistenta na predmetu Radiologija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu izabrana je 2015.godine, reizabrana 2018. i 2021. Asist. dr Kristina Davidović, od izbora u zvanje kliničkog asistenta na predmetu radiologija učestvuje u dodiplomskoj nastavi – svakodnevnom vođenju studentskih vežbi, a pored nastave na srpskom jeziku, bila je angažovana i u izvođenju praktične nastave radiologije studentima medicine, koji pohađaju studije u okviru programa na engleskom jeziku. Dobitnik je ESOR Visiting Scholarship i Exchange Fellowship programa u okviru kojih se usavršavala u vodećim Evropskim centrima iz oblasti radiologije. Pored učešća u KME, održala je brojna predavanja po pozivu, kako u zemlji, tako i u inostranstvu, na eminentnim stručnim i naučnim skupovima. Mentor je u više studentskih radova, a autor je brojnih naučnih radova i drugih publikacija.

Paralelno sa razvojem karijere kao radiologa, aktivno je angažovana u Fondaciji Rea Medika u okviru koje mladim kolegama i studentima medicine pomaže u ostvarivanju svojih ciljeva.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Кристина Давидовић

Број индекса 2014/5116

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Процена успешности минимално инвазивне кисисген-озонске терапије код пацијената са дегенеративним променама лумбосакралног дела кичменог стуба

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 19.01.2024.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Кристина Давидовић

Број индекса 2014/5116

Студијски програм Медицинске науке, модул Радиологија и нуклеарна медицина

Наслов рада Процена успешности минимално инвазивне кисисген-озонске терапије код пацијената са дегенеративним променама лумбосакралног дела кичменог стуба

Ментор проф.др Ружица Максимовић

Коментор доц.др Марко Ерцеговац

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 19.01.2024.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: **Процена успешности минимално инвазивне кисисген-озонске терапије код пацијената са дегенеративним променама лумбосакралног дела кичменог стуба**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 19.01.2024.
