Prediktivna vrijednost inicijalnoga pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom za klinički ishod liječenja vertebralnoga osteomijelitisa

Mustapić, Matej

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:448011

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI



Središnja medicinska knjižnica

Mustapić, Matej (2014) ***Prediktivna vrijednost inicijalnoga pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom za klinički ishod liječenja vertebralnoga osteomijelitisa [The predictive value of initial spinal MRI findings for post-therapeutic clinical outcome of vertebral osteomyelitis].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/2168

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matej Mustapić

Prediktivna vrijednost inicijalnoga pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom za klinički ishod liječenja vertebralnoga osteomijelitisa

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matej Mustapić

Prediktivna vrijednost inicijalnoga pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom za klinički ishod liječenja vertebralnoga osteomijelitisa

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Voditelj rada: Prim. dr. sc. Klaudija Višković

Zahvaljujem se prim. dr.sc. Klaudiji Višković na sveukupnoj pomoći i savjetima u svakom trenutku tijekom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima, kolegama i suradnicima koji me podržavaju u mom radu.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj supruzi i djeci koji su mi bezuvjetna podrška u svakodnevnom radu i životu.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

1. UVOD 1
   1.1. Vertebralni osteomijelitis 2
      1.1.1. Definicija 2
      1.1.2. Epidemiologija 2
      1.1.3. Etiopatogeneza 2
      1.1.4. Klinička slika 6
      1.1.5. Diferencijalna dijagnoza 6
      1.1.6. Dijagnostika 6
         1.1.6.1. Fizikalni pregled 7
         1.1.6.2. Laboratorijske pretrage 7
         1.1.6.3. Radiografija (RTG) 8
         1.1.6.4. Kompjuterizirana tomografija (CT) 8
         1.1.6.5. Magnentska rezonancija (MR) 9
         1.1.6.6. Scintigrafija 9
         1.1.6.7. Biopsija 9
      1.1.7. Liječenje 10
         1.1.7.1. Antimikrobno liječenje 10
         1.1.7.2. Kirurško liječenje 13
      1.1.8. Praćenje bolesnika 13
      1.1.9. Prognoza 14
   1.2. Magnetska rezonancija 15
      1.2.1. Definicija 15
      1.2.2. Povijest 15
      1.2.3. Fizika magnetske rezonancije 15
      1.2.4. Uređaji za magnetsku rezonanciju 18
      1.2.5. Kontrastna sredstva 21
      1.2.6. Tehnike kompenzacije artefakata 21
      1.2.7. Tehnike prostorne i kemijske presaturacije 22

1.2.8. Mjere opreza i kontraindikacije 23
1.2.9. Magnetska rezonancija vertebralnog osteomijelitisa 25
2. HIPOTEZA 28
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 30
4. ISPITANICI I METODE 32
4.1. Ispitanici 33
4.2. Metode 33
4.2.1. Ustroj istraživanja 33
4.2.2. Mjesto i vrijeme istraživanja 34
4.2.3. Čimbenici istraživanja 34
4.2.4. Statistička analiza podataka 38
5. REZULTATI 40
5.1. Osnovna obilježja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom 41
5.2. Kliničke osobitosti bolesnika 42
5.3. Komorbiditeti 43
5.4. Ishodište bolesti 46
5.5. Zahvaćeni segment kralježnice 46
5.6. Laboratorijske i mikrobiološke pretrage 48
5.7. Radiografija, kompjuterizirana tomografija i scintigrafija kralježnice 53
5.8. Magnetska rezonancija kralježnice 55
5.9. Liječenje 60
5.10. Ishod liječenja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom 61
6. RASPRAVA 65
7. ZAKLJUČAK 75
8. SAŽETAK 77
9. SUMMARY 79
10. LITERATURA 81
11. ŽIVOTOPIS 93

POPIS OZNAKA I KRATICA

MRSA	- engl. methicillin-resistant Staphylococcus aureus
BHS	- beta hemolitički streptokok
MR	- magnetska rezonancija
CT	- kompjuterizirana tomografija
SE	- sedimentacija eritrocita
CRP	- C-reaktivni protein
RTG	- radiografija
DNK	- deoksiribonukleinska kiselina
MSSA	- engl. methicillin-sensitive Staphylococcus aureus
IV	- intravenski
RF	- radiofrekventni
NMR	- nuklearna magnetska rezonancija
F	- rezonantna frekvencija
B_0	- jakost vanjskog magnetskog polja
T1	- T1 relaksacijsko vrijeme
T2	- T2 relaksacijsko vrijeme
TR	- engl. repetition time
TE	- engl. echo time
SE	- engl. spin-echo
GRE	- engl. gradient-echo
T1WI	- engl. T1-weighted image
T2WI	- engl. T2-weighted image
PDWI	- engl. proton density-weighted image
FSE	- engl. fast spin-echo
TSE	- engl. turbo spin-echo
STIR	- engl. short time inversion recovery
FLAIR	- engl. fluid attenuated inversion recovery
TI	- engl. time of inversion
FAT SAT	- engl. fat saturation

CHEM SAT	- engl. chemical saturation
NSF	- nefrogena sistemska fibroza
CCI	- engl. Charlson comorbidity index
FoV	- engl. field of view
IQR	- engl. interquartile range

1. UVOD

1.1. VERTEBRALNI OSTEOMIJELITIS

1.1.1. Definicija

Vertebralni osteomijelitis (spondilodiscitis) je infektivna bolest kralježnice koja najčešće zahvaća dva susjedna kralješka i pripadajući intervertebralni disk te čini oko 2-4% svih koštanih infekcija [1]. Kao klinički entitet prepoznat je još u vrijeme Hipokrata i Galena. Prije otkrića antibiotika četvrtina oboljelih je umirala [2], dok je danas smrtnost izrazito rijetka, ali su česti zaostali neurološki ispadi i kronična bol te zakašnjela dijagnoza može voditi teškim komplikacijama.

1.1.2. Epidemiologija

Vertebralni osteomijelitis je prvenstveno bolest odraslih osoba, najčešće iznad 50. godine života i dvostruko je učestaliji u muškaraca nego u žena [3]. Incidencija varira između 1:250000 [4] i 1:450000 [5]. Vjeruje se da je u stalnom porastu zbog veće učestalosti nozokomijalnih infekcija uslijed intravaskularnih dijagnostičkih i intervencijskih zahvata, zbog starenja populacije i porasta broja intravenskih korisnika droga [5].

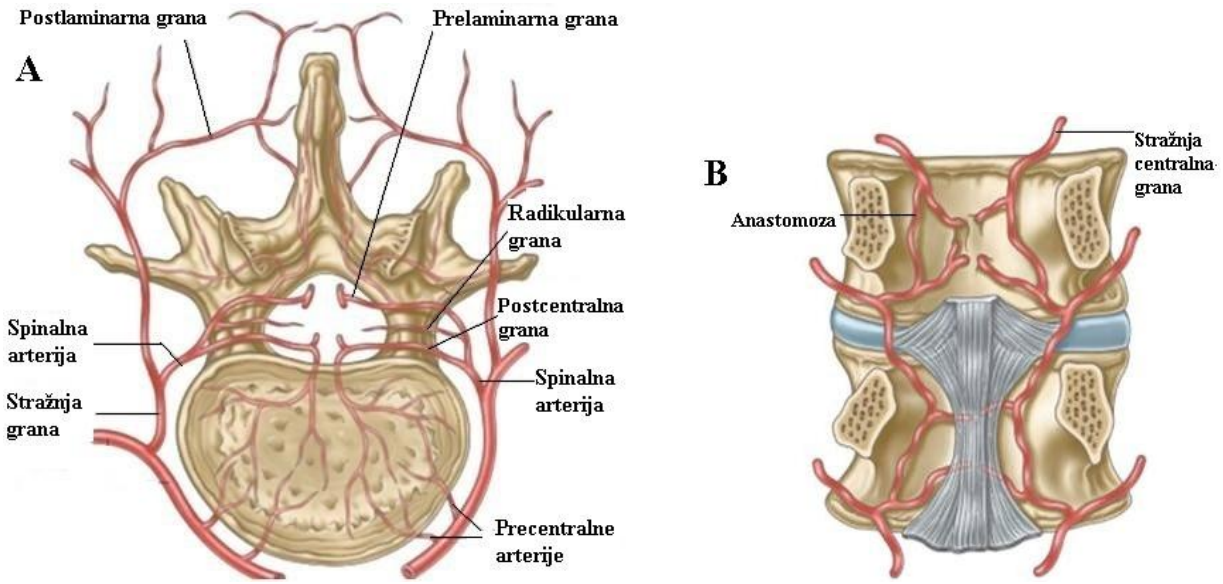
1.1.3. Etiopatogeneza

Mogući uzročnici vertebralne infekcije su bakterije, gljive ili, rjeđe, paraziti [6]. Najčešći i najznačajniji uzročnik je bakterija *Staphyloccocus aureus*, s učestalošću i do 80% [7], sa sve većim udjelom meticilin-rezistentnog soja (MRSA od engl. methicilin resistant *Staphyloccocus aureus*). Ostali značajni uzročnici piogenog vertebralnog osteomijelitisa su *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* te beta hemolitički streptokok skupine B i G (BHS-beta hemolitički streptokok) [8,9]. *Mycobacterium tuberculosis* i nadalje zauzima značajno mjesto kao uzročnik vertebralnog osteomijelitisa koji čini i do 50% svih slučajeva osteoartikularne tuberkuloze [10]. Najčešći gljivični uzročnik je *Candida albicans* [11], dok vrlo rijetke parazitarne infekcije može uzrokovati *Echinococcus granulosus* [12]. Enterobakterije su najčešće povezane s infekcijama

čiji je izvor u genitourinarnom traktu, *Pseudomonas aeruginosa* i *Candida spp.* s intravaskularnim procedurama, intravenskim korištenjem droga i imunokompromitiranošću [11, 13], a BHSB i BHSG sa šećernom bolesti kao komorbiditetom [14]. Neki uzročnici se povezuju s određenim podnebljima, pa se tako *Brucella spp*. kao uzročnik granulomatoznog vertebralnog osteomijelitisa češće javlja u zemljama Mediterana [15], a *Entamoeba histolytica,* iako rijetko, kao uzročnik parazitarnog vertebralnog osteomijelitisa u Africi [16].

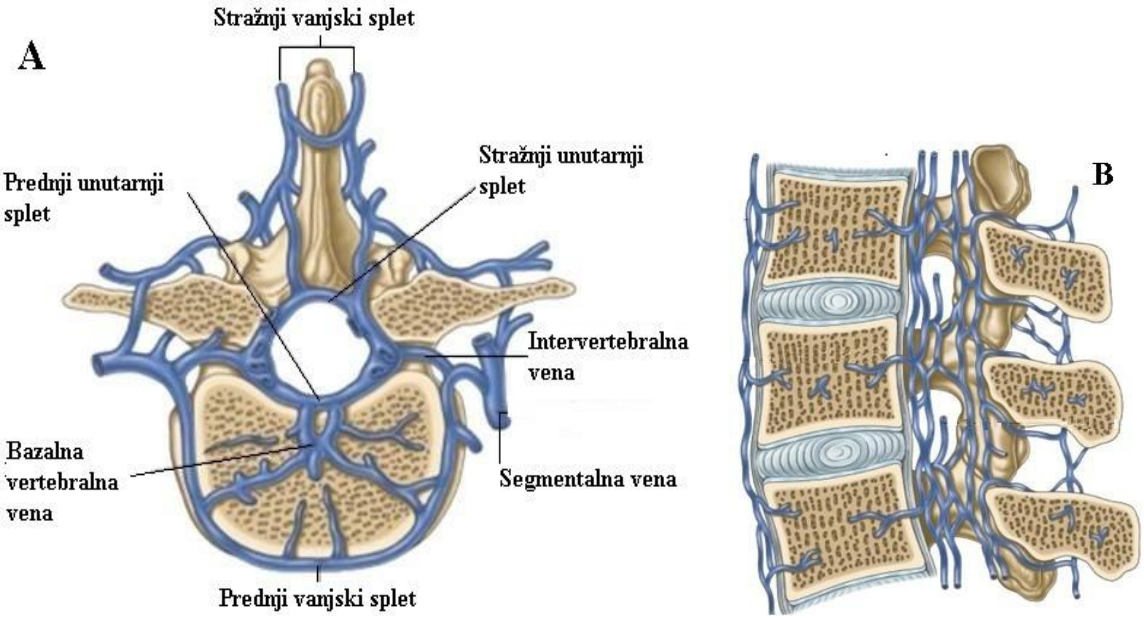
Infekcija se može širiti na nekoliko načina: 1. hematogeno arterijskim ili venskim sustavom iz udaljenih žarišta; 2. izravnom inokulacijom kao posljedica traume, dijagnostičkih ili terapijskih procedura i kirurških zahvata; 3. kontinuirano iz okolnog žarišta [17].

Najčešći je hematogeni put širenja infekcije iz udaljenih žarišta u kralježnicu. Arterijska opskrba krvlju kralježnice odvija se putem ogranaka vertebralnih, interkostalnih i lumbalnih arterija koji se nalaze uz prednju i postraničnu stranu trupova kralježaka. Arterije se dijele u uzlazne i silazne ogranke koji anastomoziraju s odgovarajućim ograncima susjednih kralježaka. Mali arterijski ogranci penetriraju kortikalis i dalje se dijele unutar trupa kralješka (Slika 1a, 1b). Na razini intervertebralnih foramena dorzalni ogranci interkostalnih arterija ulaze u spinalni kanal i uz stražnju stranu trupova kralježaka se isto tako dijele u uzlazne i silazne ogranke koji anastomoziraju s odgovarajućim susjednim arterijama čineći arterijski splet. Tri do četiri arterije iz tog spleta ulaze u trup kralješka kroz centralni hranidbeni otvor.



Slika 1a, 1b: Arterijska opskrba krvlju kralježnice
(prilagođeno prema http://www.cixip.com/index.php/page/content/id/1322)

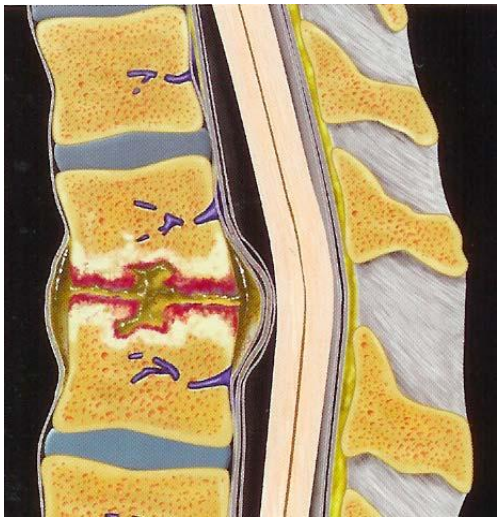
Vene su unutar trupa kralješka organizirane u obliku slova Y. Venska krv napušta trup kralješka venskim kanalom kroz dorzalni hranidbeni otvor te se odvodi u ekstraduralni venski splet koji okružuje spinalni kanal. Taj splet je povezan s venskim spletom s prednje i postranične strane trupova kralježaka što predstavlja paraspinalni i spinalni Batsonov splet (Slika 2a, 2b).



Slika 2a, 2b: Batsonov venski splet
(prilagođeno prema http://www.cixip.com/index.php/page/content/id/1322)

Hematogeno arterijsko širenje infekcije je češće nego širenje Batsonovim venskim spletom [18]. Distribucija vertebralnih krvnih žila se razlikuje ovisno o dobi pa tako i sijelo infekcije može biti drukčije u različitim dobnim skupinama [17]. Do četvrte godine života terminalne arterije perforiraju pokrovne plohe trupova kralježaka i vaskulariziraju intervertebralne diskove te u toj dobnoj skupini prvenstveno dominira discitis, kao i u starijoj dobnoj skupini usljed degenerativnih promjena diska i urastanja fibrovaskularnog tkiva. U odraslih osoba najbogatiji splet arteriola se nalazi u subhondralnoj regiji trupa kralješka što predstavlja takozvanu metafizu kralješka te je ujedno najčešće sijelo inicijalne infekcije, odnosno spondilitisa s mogućim sekundarnim širenjem u prostor intervertebralnog diska u smislu spondilodiscitisa (Slika 3). Infekcija širenjem kroz intervertebralni disk destruira pokrovnu plohu i zahvaća trup susjednog kralješka. Kasnije se širi kroz anulus fibrozus i kortikalis trupa kralješka u spinalni kanal uzrokujući epiduralnu flegmonu i apsces, paraverterbralno u meka

tkiva, medijastinum i pleuralni prostor [19] te retroperitonealno. Potencijalna žarišta hematogenog širenja infekcije su najčešće genitourinarni trakt [20], koža i meka tkiva, respiratorni trakt, inficirani intravenski kateteri, endokarditis i inficirane umjetne valvule te dentalne infekcije.



Slika 3: Grafički prikaz spondilodiscitisa (preuzeto s http://media.lanecc.edu/users/howardc/PTA104/104SpinalDisorders/104SpinalDisorders/104SpinalDisorders_print.html)

Postoperativne i postproceduralne infekcije su sve češće zbog porasta broja kirurških i drugih intervencijskih zahvata na kralježnici. Ovisno o vrsti operacije primarno mogu biti zahvaćene različite anatomske strukture kralježnice. Uzročnici mogu biti inokulirani i kao komplikacija lumbalne punkcije, mijelografije, diskografije, aplikacije kortikosteroida u fasetne zglobove, postavljanja epiduralnih katetera [21], epiduralnih injekcija kortikosteroida [22] ili kao posljedica penetrantnih ozljeda.

Kontinuirano širenje infekcije iz okolnih žarišta nije često. Viđa se kod rupture jednjaka, divertikuloznih i bubrežnih apscesa, ili inficiranih aortalnih lezija [23].

U velikog broja bolesnika primarno žarište se ne može identificirati [24]. Infekciji može pogodovati prethodna koštana destrukcija, degenerativna, upalna ili traumatska te se katkada može početno razviti u stražnjim elementima kralježaka, fasetnim zglobovima ili odontoidnom nastavku [8]. Najčešće je zahvaćena lumbalna, potom torakalna i rijetko vratna kralježnica [17].

1.1.4. Klinička slika

Bolnost zahvaćenog dijela kralježnice (vratnog, torakalnog ili lumbalnog) je glavni i najčešći rani simptom vertebralnog osteomijelitisa [25]. Obično započinje podmuklo te se progresivno pogoršava kroz nekoliko tjedana, katkada i više mjeseci [26]. Nespecifičnog je karaktera te iako, barem u početku bolesti, može popuštati u mirovanju, često se pojačava tijekom odmora i noću. Kod bolesnika kojima se infekcija širi u spinalni kanal, u epiduralni prostor, javlja se i radikularna bol zbog kompresije korijena živca, mišićna slabost i ispadi osjeta, katkada i potpuna paraliza [27]. Vrućica ne mora biti prisutna (učestalost varira od 35-60%) [25, 28].

1.1.5. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza kod bolesnika s bolnom kralježnicom uključuje osim osteomijelitisa niz neinfektvnih oboljenja kralježnice kao što su: degenerativne promjene, hernije diskova, osteoporotski prijelomi ili metastatske promjene. Kod bolesnika s bolnom kralježnicom, vrućicom te eventualnom bakterijemijom diferencijalna dijagnoza uključuje infekciju sa sijelom izvan kralježnice uz slučajan nalaz neinfektivnog oboljenja kralježnice prikazanog slikovnim dijagnostičkim metodama. Bol u leđima zbog vertebralnog osteomijelitisa u početku se može smanjivati mirovanjem i konzervativnim mjerama, što može dovesti do pogrešne pretpostavke da se radi o nekom drugom, neinfektivnom uzroku boli u leđima. Isto tako degenerativne bolesti kralježnice ili nedavne traume mogu sakriti ili odgoditi pravu dijagnozu. Slikovne dijagnostičke pretrage mogu biti lažno negativne, osobito ako su učinjene rano u tijeku bolesti [29]. Isto tako slikovne dijagnostičke pretrage mogu pokazivati pogoršanje radiomorfološkog nalaza u trajanju od nekoliko tjedana od početka liječenja [29]. U vertebralnom osteomijelitisu rijetko je pošteđen intervertebralni disk. U slučajevima gdje je disk pošteđen, može biti postavljena pogrešna dijagnoza zloćudnog tumora ili kompresivnog prijeloma [30].

1.1.6. Dijagnostika

Dijagnoza vertebralnog osteomijelitisa je katkad izrazito teška kod pojedinih bolesnika. Nije neuobičajeno da se bol pogrešno pripiše prethodnim ozljedama kralježnice ili

degenerativnim, mehaničkim promjenama, posebno kod bolesnika koji nemaju rizične faktore za osteomijelitis, kao što su intravensko korištenje droga, endokarditis, prethodni kirurški zahvati na kralježnici, šećerna bolest, liječenje kortikosteroidima ili imunodeficijencija [24, 26].

Dijagnostička obrada bolesnika sa sumnjom na vertebralni osteomijelitis započinje fizikalnim pregledom, laboratorijskim pretragama krvi na upalne parametre i mikroorganizme te radiogramima bolnog dijela kralježnice. U slučaju pozitivnih kliničkih znakova i povišenih upalnih parametara u krvi, a negativnih radiograma, obrada se proširuje magnetskom rezonancijom (MR) kralježnice. Scintigrafija se obično provodi kod bolesnika kojima se ne može učiniti MR pregled. U slučaju pozitivnog MR nalaza i nalaza scintigrafije, a negativnih hemokultura, preporuča se učiniti biopsiju iglom zahvaćene kosti, koja se može napraviti pod kontrolom kompjuterizirane tomografije (CT) [9]. Uzorak je potrebno analizirati histološki i mikrobiološki na aerobne i anaerobne bakterije, gljive i mikobakterije. Biopsija ne mora biti nužna u bolesnika kojima je klinički nalaz i nalaz slikovne dijagnostike tipičan za vertebralni osteomijelitis uz hemokulture pozitivne na uobičajene uzročnike. Katkada se događa da uzročnik izoliran iz krvi nije identičan uzročniku dobivenom biopsijom kosti [32]. U slučajevima negativnih hemokultura i bioptata, koji ostaju negativni i nakon ponovljenih uzimanja uzoraka, uvodi se empirijska terapija. Ako se terapija uvedena empirijski kroz tri do četiri tjedna ne pokaže učinkovitom preporuča se otvorena kirurška biopsija [9].

1.1.6.1. Fizikalni pregled

Lokalna osjetljivost i bolnost na nježnu perkusiju kralježnice jedan je od najpouzdanijih kliničkih znakova koji se dobiju fizikalnim pregledom bolesnika, često uz vidljiv mišićni spazam i smanjenu pokretljivost zahvaćene kralježnice [26]. Rjeđe se uočava zadebljanje mekih česti ili deformitet kralježnice. Fizikalnim pregledom bi trebalo obratiti pažnju na eventualne znakove apscesa psoasa (slabinska bol, ograničene i bolne kretnje u kuku), neurološki status ekstremiteta ili eventualno distendirani mokraćni mjehur.

1.1.6.2. Laboratorijske pretrage

Broj leukocita može biti normalan ili povišen, ovisno o uzročniku, ali više od 80% bolesnika ima povišenu sedimentaciju eritrocita (SE), koja može prelaziti i 100 mm/h, kao i povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) [5, 32, 33]. Sedimentacija eritrocita, ako je

povišena, može poslužiti kao čimbenik u praćenju učinka medikamentozne terapije [33]. Brzi pad SE nije uobičajen, dapače, unutar prva dva tjedna od započetog liječenja SE obično raste ili stagnira [34]. Budući da se vrijednost CRP brže normalizira u odnosu na SE nakon započete ispravne medikamentozne terapije ili uspješno provedenog kirurškog zahvata, smatra se da je CRP bolji pokazatelj u praćenju učinka terapijskih postupaka [35].

Hemokulture su pozitivne u 50-70% bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom [26, 31]. Trebale bi biti učinjene kod svih bolesnika sa sumnjom na vertebralni osteomijelitis, kako bi se izbjegla potreba za invazivnim dijagnostičkim procedurama, odnosno biopsijom.

1.1.6.3. Radiografija (RTG)

Radiografija je zbog dostupnosti i brzine najčešće prva radiološka metoda u dijagnostičkoj obradi bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom. Radiogrami imaju osjetljivost od 82% i specifičnost od 57% u dijagnostici vertebralnog osteomijelitisa [36, 37]. Prve promjene su uočavaju tek u rasponu od 2-8 tjedana od pojave prvih simptoma bolesti [36]. Tipične promjene su znaci destrukcije dva susjedna kralješka s erozivnim promjenama pokrovnih ploha uz suženje pripadajućeg intervertebralnog prostora. Rjeđe destrukcija zahvaća samo jedan kralježak, sa slikom kompresivnog prijeloma [38, 39].

1.1.6.4. Kompjuterizirana tomografija (CT)

Kompjuterizirana tomografija ima višu specifičnost od radiografije u dijagnostici vertebralnog osteomijelitisa te pokazuje koštane promjene prije radiograma. Omogućuje bolju vizualizaciju koštanih struktura u različitim ravninama i uz izbjegavanje efekta superpozicije. Moguće je prikazati koštane ulomke i njihov položaj u odnosu na spinalni kanal, kolekcije u mekim tkivima, ali i odrediti optimalni pristup za biopsiju iglom [35]. Diskretne promjene i nepravilnosti pokrovnih ploha ne moraju biti specifične za vertebralni osteomijelitis. Rane promjene, kao što je edem koštane srži, ne mogu se prikazati ovom metodom. Također, CT ima ograničenu mogućnost prikaza sadržaja spinalnog kanala, pa se tako mogu previdjeti epiduralni apscesi [35].

1.1.6.5. Magnentska rezonancija (MR)

Magnentska rezonancija je najosjetljivija radiološka metoda za otkrivanje i oslikavanje promjena kod vertebralnog osteomijelitisa [35]. Superiornija je od CT-a za otkrivanje epiduralnih i paravertebralnih apscesa i ne koristi ionizirajuće zračenje. Ograničena je uporaba ove metode kod bolesnika s određenim metalnim implantatima, implantiranim elektroničkim pomagalima ili kod bolesnika s klaustrofobijom.

1.1.6.6. Scintigrafija

Scintigrafija kosti može biti izrazito korisna dijagnostička metoda u postavljanju dijagnoze vertebralnog osteomijelitisa, kada su nalazi RTG i CT pregleda kralježnice negativni ili nejasni, a klinički postoji visoka sumnja na infekciju. Scintigrafija galijem je od svih metoda nuklearne medicine najosjetljivija i najspecifičnija te u tipičnim slučajevima pokazuje pojačano nakupljanje radiofarmaka u dva susjedna kralješka s gubitkom intervertebralnog prostora [40]. Scintigrafija tehnecijem može dati lažno negativne rezultate u ranoj fazi infekcije ili u slučajevima kad prijelom komplicira infekciju [41].

1.1.6.7. Biopsija

Biopsija kosti je često potrebna za potvrdu kliničke i/ili radiografske sumnje na vertebralni osteomijelitis. Bioptički materijal se može dobiti kirurškim zahvatom ili CT vođenom iglenom biopsijom. Studija (Marschall J. i suradnici) koja je obuhvatila 92 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom pokazala je veću vrijednost otvorene, kirurške biopsije u odnosu na iglenu biopsiju (91% nasuprot 53% mikrobiološki pozitivnih nalaza) [40]. Dobiveni uzorci bi se trebali analizirati na aerobne i anaerobne bakterije, mikobakterije i gljive [9]. Rezultati niza studija su pokazali da osjetljivost mikrobioloških kultura znatno varira, od niske (50%) [42] do visoke (73-100%) [43, 44]. Analiza deoksiribonukleinske kiseline (DNK) iz aspirata intervertebralnog diska je skuplja i sofisticiranija tehnika koja dobro korelira s mikrobiološkim kulturama [45] ali je takva dijagnostička obrada ipak rezervirana za manji broj bolesnika u kojih su ponavljane biopsije i mikrobiološke kulture ostale negativne.

1.1.7. Liječenje

Antimikrobna terapija, i u rjeđim slučajevima kirurško liječenje, u većine bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom dovode do potpunog izlječenja. Rana dijagnoza, na vrijeme započeto liječenje i pažljivo praćenje bolesnika s obzirom na učinak terapije ili eventualnu progresiju bolesti, od izrazite su važnosti. Procjena tijeka bolesti i terapijskog učinka najbolje se vidi praćenjem simptoma bolesti i mjerenjem vrijednosti CRP i/ili SE te slikovnim dijagnostičkim pretragama.

1.1.7.1. Antimikrobno liječenje

U većini slučajeva vertebralnog osteomijelitisa oboljeli povoljno reagiraju na liječenje antibioticima. Međutim, kirurško liječenje je nužno u nekih bolesnika. Liječenje antibioticima se temelji na nalazima hemokultura i/ili mikrobiološki analiziranih uzoraka tkiva dobivenih biopsijom. Odluka o započinjanju empirijskog antimikrobnog liječenja prije negoli se dobiju rezultati navedenih pretraga temelji se na individualnom pristupu bolesniku. U ranije spomenutoj retrospektivnoj studiji (Marschall J. i suradnici) u kojoj su obuhvaćena 92 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom koji su bili podvrgnuti biopsiji, empirijski započeto antibiotsko liječenje nije utjecalo na rezultate mikrobioloških pretraga [40]. U slučajevima negativnih hemokultura i bioptata, a izrazite sumnje na vertebralni osteomijelitis na osnovu kliničkih i radioloških nalaza, može se započeti liječenje antibioticima empirijski, protiv najvjerojatnijih uzročnika bolesti u određenom okruženju.

U slučajevima dokazanog uzročnika bolesti preporuča se parenteralna primjena antibiotika usmjerena protiv izoliranog uzročnika, vođena rezultatima antibiograma.

Ako se radi o bakterijama *Staphylococcus spp.*, meticilin-osjetljivim (*MSSA od engl. methicilin sensitive Staphylococcus aureus*), onda se preporuča liječenje nafcilinom ili oksacilinom (1,5-2 g IV svaka četiri sata), odnosno kloksacilinom (2 g IV svaka četiri sata) [8,46]. U slučajevima MRSA preporuča se liječenje vankomicinom (30 mg/kg u 24 sata podijeljeno u dvije jednake doze, ne više od ukupno 2 grama u 24 sata, osim ako nije došlo do širenja infekcije u spinalni kanal) [47, 48].

U slučajevima dokazanih infekcija bakterijama *Streptococcus spp.* koje su u potpunosti osjetljive na penicilin preporuča se liječenje ceftriaksonom (1 do 2 g IV svakih 24 sata) ili

penicilinom G (12-18 milijuna IU/24 sata kontinuiranom infuzijom, odnosno u šest podijeljenih dnevnih doza [8, 49]. Ako streptokoki imaju srednju (intermedijarnu) osjetljivost na penicilin obično se primjenjuje ceftriakson ili veće doze penicilina (24 milijuna IU/24 sata kontinuiranom infuzijom ili u šest podijeljenih dnevnih doza). Bolesnici kod kojih je infekcija uzrokovana streptokokima intermedijarno ili potpuno otpornima na penicilin liječenje se provodi isključivo prema nalazu antibiograma.

Infekcije uzrokovane Gram-negativnim bacilima liječe se cefalosporinima treće ili četvrte generacije, odnosno fluorokinolonima. Preporuča se započeti liječenje jednim od cefalosporinskih antibiotika treće generacije kao što su ceftriakson (1 do 2 g IV dnevno), ceftazidim (2 g IV svakih 8 sati dnevno) ili cefotaksim (2 g IV svakih šest sati). Od cefalosporina četvrte generacije koristi se cefepim (2 g IV svakih 12 sati), a od fluorokinolona ciprofloksacin (400 mg IV svakih 12 sati ili 500-750 mg oralno svakih 12 sati) [50, 51, 52].

Anaerobne bakterije su rijetki uzročnici vertebralnog osteomijelitisa i rutinski se antibiotici za liječenje anaeroba ne dodaju u početnoj empirijskoj terapiji. Ako klinička obilježja ukazuju da infekcija može biti zbog anaerobnih mikroorganizama (npr. u bolesnika s intraabdominalnim apscesom) ili ako aerobne kulture ostanu negativne uz pozitivno bojenje po Gramu, u pravilu se liječe dodavanjem metronidazola (500 mg IV svakih šest sati) u kombiniranu terapiju, a u liječenju anaerobnih infekcija učinkovitim se pokazao i klindamicin (600-900 mg IV svakih 8 sati) [8, 53].

Liječenje tuberkuloznog vertebralnog osteomijelitisa je slično onom za plućni oblik bolesti i uključuje antituberkulotike prve linije: izonijazid, rifampin, etambutol i pirazinamid koji se daju prva dva mjeseca. Liječenje se potom nastavlja s dva antituberkulotika (izonijazid i rifampin) narednih 4 do 7 mjeseci [54]. Najčešće atipične mikobakterije koje uzrokuju osteomijelitis su *Mycobacterium marinum, Mycobacterium kansasii i Mycobacterium avium* kompleks. Način liječenja ovisit će o identificiranom uzročniku i imunološkom stanju bolesnika [55]. Bruceloza, kao druga najčešća kronična granulomatozna bolest kralježnice liječi se doksiciklinom, aminoglikozidima, fluorokinolonima, rifampinom i trimetoprim-sulfametoksazolom te se navedeni lijekovi primjenjuju najčešće u kombinacijama od dva ili tri lijeka u trajanju od 6 tjedana. Neki autori preporučuju liječenje u trajanju od 3 mjeseca [56].

Gljivične infekcije se liječe primjenom flukonazola (400 mg IV dnevno) ili amfotericina B (3–5 mg/kg IV dnevno) [57]. Rijetki oblici koštane aktinomikoze se liječe penicilinom,

klindamicinom, tetraciklinom i eritromicinom. Liječenje je dugotrajno, obično 6-12 mjeseci [58]. Najčešće se intravenski primjenjuje penicilin prvih nekoliko tjedana, nakon čega slijedi dugotrajna peroralna primjena amoksicilina, tetraciklina ili klindamicina.

U slučajevima sterilnih hemokultura i mikrobiološki analiziranih bioptata i aspirata kosti, odnosno nedokazanog uzročnika bolesti preporuča se empirijsko liječenje prema očekivanom uzročniku u određenom zdravstvenom okruženju. Prikladno empirijsko antibiotsko liječenje se sastoji od vankomicina (30 mg/kg u 24 sata u dvije jednake doze, a da ne prelazi 2 grama u 24 sata, osim u slučajevima kada je došlo do širenja infekcije prema spinalnom kanalu) u kombinaciji s jednim od sljedećih antibiotika: cefotaksim (2 g IV svakih šest sati), ceftazidim (1 do 2 g IV svakih 8 do 12 sati), ceftriakson (1 do 2 g IV dnevno), cefepim (2 g IV svakih 12 sati) ili ciprofloksacin (400 mg IV svakih 12 sati ili 500-750 mg oralno dva puta dnevno) [53].

Ako empirijsko liječenje ne dovodi do objektivnog kliničkog poboljšanja u tri do četiri tjedna, trebalo bi ponoviti perkutanu iglenu biopsiju ili otvorenu kiruršku biopsiju.

Peroralno liječenje se može razmatrati kad postoji dobar klinički odgovor na parenteralno liječenje nakon nekoliko tjedana intravenske terapije [59]. Prebacivanje na peroralno liječenje se može napraviti samo onda kada je dostupan jednako učinkovit peroralni antibiotik i ako provođenje takvog liječenja može biti osigurano i pažljivo praćeno [60, 61]. Većina bolesnika zahtijeva kombinaciju parenteralne i peroralne terapije.

Do sada nema randomizirane kontrolirane studije koja bi procijenila trajanje liječenja antibioticima vertebralnog osteomijelitisa. Rutinski se liječenje provodi najmanje 6-12 tjedana [62]. Dulje liječenje može biti potrebno u bolesnika s uznapredovalom bolesti koja se manifestira teškim koštanim destrukcijama i/ili paravertebralnim i epiduralnim apscesima.

Mirovanje i analgetici su općenito korisni u liječenju boli nakon što je postavljena dijagnoza bolesti. Rano mirovanje u ležećem položaju može biti posebno važno, osobito u lumbalnom osteomijelitisu. Kada je bolesnik u uspravnom položaju, cijela težina gornjeg dijela tijela se prenosi do mjesta aktivne infekcije. U bolesnika s jakom boli preporuča se intenzivno liječenje najmanje 10 dana, mirovanje u ležećem položaju, fizikalna terapija bez opterećenja i dugo-djelujući peroralni analgetici.

1.1.7.2. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje je potrebno u manjeg broja bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom. Postoje tri glavne indikacije [9]:

- progresija bolesti unatoč odgovarajućoj prema antibiogramu primijenjenoj ili empirijskoj antimikrobnoj terapiji,
- koštana destrukcija i vertebralni prijelom s kompresijom kralježnične moždine,
- drenaža epiduralnih ili paravertebralnih apscesa.

U istraživanju (Dimar JR i suradnici) koje je obuhvatilo 42 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom kod kojih je bilo potrebno dvostupanjsko kirurško liječenje, 40 bolesnika se potpunu oporavilo bez rezidua bolesti [59]. Bolesnici su prosječno 14,4 dana primali intravenozno antibiotik nakon prvog kirurškog zahvata i šest tjedana nakon drugog kirurškog zahvata.

Minimalno invazivne kirurške tehnike, uključujući torakoskopiju, laparoskopiju, perkutani transpedikularni debridman i discektomiju uz video-potpomognute postupke s poštednim rezovima koriste se u manjem broju slučajeva [63-65].

Ako su prisutni paravertebralni ili epiduralni apscesi, CT-vođena drenaža može biti dovoljna. Međutim, otvorena kirurška drenaža, kirurški debridman i spondilodeza (sa ili bez presađivanja kosti i stražnje instrumentacije) su povremeno potrebni. Osim toga, u nekim je slučajevima potreban jednostupanjski kirurški debridman s rekonstrukcijom pomoću titanskih implantata [65].

1.1.8. Praćenje bolesnika

Uloga slikovnih dijagnostičkih pretraga u praćenju bolesnika 4-8 tjedana po završetku liječenja vertebralnog osteomijelitisa između ostalih bila je ispitivana i u retrospektivnoj studiji sa 79 bolesnika liječenih u Klinici Mayo [66]. Niti jedan od 27 bolesnika koji su pokazivali poboljšanje na kontrolnim MR pregledima nije imao znakove rezidue ili recidiva bolesti nakon jedne godine praćenja. Nasuprot tome, 5 od 38 bolesnika (13%) i 4 od 14 bolesnika (29%) čiji je kontrolni MR pregled pokazao stacionaran nalaz odnosno pogoršanje, pokazivali su znakove

rezidue bolesti u vidu neurološkog deficita ili boli, ili recidiva bolesti tijekom dugotrajnog praćenja. Samo 3 od 52 bolesnika (6%) koji su imali kliničko poboljšanje na kraju provedenog liječenja je tijekom praćenja pokazivalo znakove rezidue ili recidiva bolesti u usporedbi s 21% odnosno 25% bolesnika koji su na kraju liječenja imali stacionaran klinički nalaz odnosno pogoršanje u kliničkom nalazu na kraju provedenog liječenja. Autori ove studije zaključili su da su kontrolne slikovne pretrage najkorisnije u bolesnika koji su imali stacionaran klinički nalaz ili pogoršanje na kraju provedenog liječenja.

1.1.9. Prognoza

Najozbiljnija komplikacija vertebralnog osteomijelitisa je neurološko oštećenje kao posljedica formiranja apscesa ili koštane destrukcije. Većina, ali ne i svi bolesnici, ima postupno smanjenje boli u leđima nakon započetog antimikrobnog liječenja, a bol obično nestaje nakon koštane fuzije. Međutim, bol u leđima može trajati i unatoč liječenju. Najbolji način smanjenja morbiditeta i mortaliteta povezanog s vertebralnim osteomijelitisom je maksimalno skraćenje vremena između pojave simptoma bolesti i početka odgovarajućeg liječenja. Dugoročni ishod vertebralnog osteomijelitisa je analiziran u retrospektivnoj studiji (McHenry MC i suradnici) na 253 bolesnika u kojih je medijan trajanja praćenja bolesnika bio 6,5 godina (raspon 2 dana do 38 godina) [67]. Većina bolesnika imala je bakterijemiju i pretpostavljalo se da imaju hematogeni ostemijelitis. Recidiv bolesti se dogodio u 14% bolesnika, a rezidue bolesti u obliku neurološkog ispada ili boli u leđima bile su prisutne u 31% bolesnika. Osim toga, 11% bolesnika je umrlo. Kirurški je liječeno 109 od 253 bolesnika (43%) a zahvat je doveo do izlječenja u 79% slučajeva. Faktori rizika za nepotpuno izlječenje, u obliku ranije navedenih rezidua bolesti, ili smrti uključuju: neurološki ispad u vrijeme postavljanja dijagnoze (ispad osjeta, parezu ili paralizu); nozokomijalne infekcije; kasno postavljenu dijagnozu bolesti. Smrtnost od vertebralnog osteomijelitisa u doba antibiotika je manja od 5%, a stopa zaostalih neuroloških deficita među preživjelima bi trebala biti manja od 7%. U ranije spomenutoj studiji (Dimar JR i suradnici) koja je obuhvatila 42 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom koji je zahtijevao kirurško liječenje, 2 bolesnika su umrla a svih 40 preživjelih imalo je potpun oporavak bez neuroloških ispada i recidiva bolesti [59].

1.2. MAGNETSKA REZONANCIJA

1.2.1. Definicija

Magnetska rezonancija (MR) je slikovna dijagnostička metoda koja koristi neionizirajuće radiofrekventno (RF) zračenje u jakom magnetskom polju s ciljem određivanja položaja i lokalnog kemijskog okoliša protona u molekulama vode kako bi se dobila slika određenih anatomskih struktura [68].

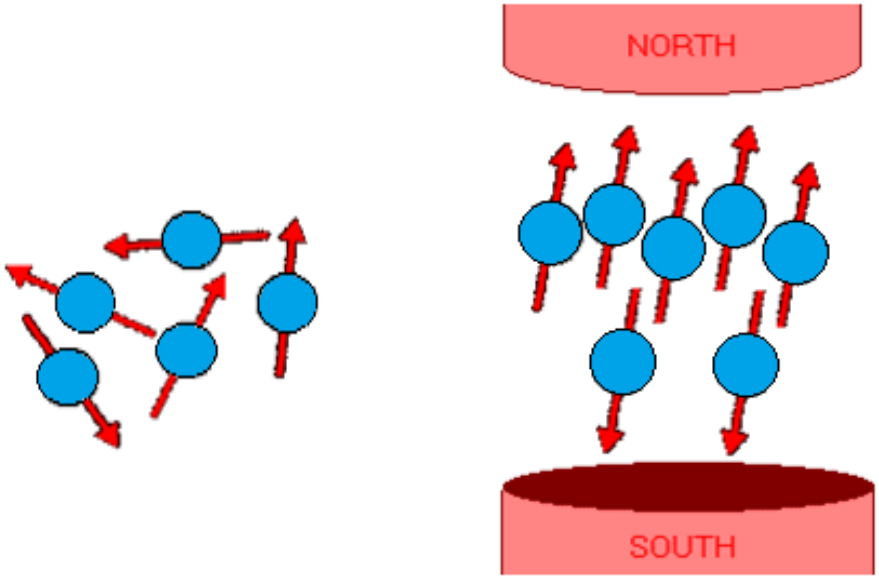
1.2.2. Povijest

Magnetska rezonancija se temelji na magnetskim svojstvima atomskih jezgri. Mogućnost da se potakne, detektira i kvantificira nuklearna magnetska rezonancija (NMR) otkrivena je 1946. godine zaslugama Blocha i Purcella [69]. Neovisno jedan o drugome opisali su fizikalno-kemijsku pojavu zasnovanu na magnetizaciji pojedinih jezgara u periodnom sustavu elemenata. Otkrili su da te jezgre, kad se nađu u magnetskom polju, mogu primiti energiju iz vanjskog RF izvora pri čemu mijenjanju svoj položaj u magnetskom polju, odnosno tu energiju mogu predati pri čemu se vraćaju u prvobitni položaj. Da bi došlo do prijenosa energije magnetsko polje i RF izvor moraju imati istu frekvenciju, odnosno moraju rezonirati. Zbog takvih osobitosti opisana pojava je nazvana nuklearnom magnetskom rezonancijom. U ranim 1970-im, Lauterbur i Damadian primijenili su NMR tehnologiju za snimanje živih organizama [70-73]. Mansfield je naknadnim promjenama u nastajanju i obradi dobivene slike omogućio bolji i detaljniji prikaz anatomskih struktura i proširio kliničku primjenu magnetske rezonancije [68, 69, 74]. Za svoje otkriće Bloch i Purcell su dobili Nobelovu nagradu za fiziku 1952. godine, a Lauterbur i Mansfield su nagrađeni 2003. godine Nobelovom nagradom za medicinu i fiziologiju zbog doprinosa u slikovnoj dijagnostici.

1.2.3. Fizika magnetske rezonancije

Atomske jezgre koje sadrže neparan broj protona ili neutrona posjeduju magnetski moment, koji opisuje jačinu i smjer mikroskopskog magnetskog polja koje okružuje jezgru [75].

U prisustvu jakog, stalnog vanjskog magnetskog polja, kakvo se nalazi u MR uređajima, magnetski moment jezgara se usklađuje i poravnava s vanjskim magnetskim poljem, što rezultira nastankom makroskopskog, mjerljivog magnetskog momenta. U prirodi su magnetski momenti jezgara kaotično poredani, dok se u stalnom jakom vanjskom magnetskom polju veći broj jezgara odnosno magnetskih momenata postavlja u smjeru vanjskog magnetskog polja (paralelno), a manji broj suprotno od smjera vanjskog magnetskog polja (antiparalelno) (Slika 4). Koji će smjer zauzeti jezgre ovisi o njihovoj energetskoj razini, tako da je za paralelno postavljenje jezgara potrebno manje energije, zbog čega se više jezgara u vanjskom magnetskom polju postavlja na takav način.



Slika 4: Prikaz magnetskih momenata jezgara u prirodi i u magnetskom polju (prilagođeno prema http://www.qdi.com.au/webpages.cfm?pagenumber=16&ExamID=2)

Osim toga, interakcija između magnetskog momenta jezgre i vanjskog polja uzrokuje da svaka jezgra precesira, odnosno vrti se oko svoje osovine, karakterističnom (rezonantnom) frekvencijom koja je razmjerna jačini vanjskog magnetskog polja [75]. Rezonantna frekvencija se može izračunati Larmorovom jednadžbom:

Rezonantna frekvencija $F = B_0$ *x Larmorova konstanta*

gdje je B_0 jakost vanjskog magnetskog polja, a Larmorova konstanta je specifična frekvencija precesije jezgre vodika u magnetskom polju određene jakosti. Na primjer, vodikova jezgra

(proton) precesira frekvencijom od 42,57 MHz/T (1 T = 10000 x jakost zemljinog magnetskog polja), a jezgra ugljika 13 precesira frekvencijom od 10,71 MHz/T. Zbog velikog obilja vodikovih jezgara u živim tkivima u usporedbi s drugim atomskim jezgrama, signal dobiven iz jezgara vodika se koristi za dobivanje slike u uređajima za magnetsku rezonanciju.

Udio protona usklađenih s vanjskim magnetskim poljem može se pobuditi, odnosno može im se prenijeti energija primjenom RF valova (20-100 MHz) na frekvenciji precesije jezgara vodika, odnosno rezonantnoj frekvenciji. Posljedično dolazi do pomaka ukupnog magnetskog momenta, odnosno magnetizacijskog vektora izvan smjera paralelnog s magnetskim poljem i dovođenja svih vektora magnetizacije jezgara u istu fazu precesije. Gustoća protona, kao i vrijeme kad se magnetizacija vraća u ravnotežu, može se mjeriti RF signalom kojeg odašilju pobuđeni protoni kada oslobađaju energiju [76]. Dodavanjem RF vala magnetizacijski vektor iz longitudinalne ravnine prelazi u transverzalnu ravninu uz precesiranje jezgara u fazi. Nakon prestanka djelovanja RF vala nakon određenog vremena se magnetski vektor vraća iz transverzalne u longitudinalnu ravninu pri čemu protoni oslobađaju energiju, što se naziva oporavak longitudinalne magnetizacije odnosno T1 relaksacijsko vrijeme. Paralelno s oporavkom longitudinalne magnetizacije dolazi u određenom vremenu i do gubitka fazne koherencije protona, odnosno protoni prestaju precesirati u fazi, što odgovara T2 relaksacijskom vremenu. T1 i T2 vremena ovise o kemijskom mikrookolišu i razlikuju se ovisno o vrsti tkiva [68]. Vrijednost magnetske rezonancije je da male razlike u kemijskom mikrookolišu različitih tkiva mogu biti otkrivene različitim sekvencama (tehnikama oslikavanja) dizajniranim da bi se istaknula razlika u T1, T2 vremenu ili protonskoj gustoći pojedinih tkiva. Navedena svojstva tkiva i sposobnosti magnetske razonacije omogućavaju prikaz pojedinih struktura s različitim intenzitetom kontrasta ovisno o primijenjenim tehnikama oslikavanja [68]. To je u suprotnosti s CT-om, u kojem je oslikavanje struktura direktno i jedino ovisno o gustoći tkiva.

Tijekom snimanja RF valovi se ponavljaju u određenim vremenskim intervalima što se naziva "vrijeme ponavljanja" (TR od engl. repetition time), a vrijeme nakon prestanka djelovanja RF vala do nastanka MR signala naziva se "vrijeme odjeka" (TE od engl. echo time). Različitim vrijednostima parametara RF vala, TR i TE dobivaju se i različite sekvence.

Pulsne sekvence su engl. "spin-echo" (SE) i engl. "gradient-echo" (GRE) sekvence [75, 76]. SE sekvenca se sastoji od 90° RF vala koji pobuđuje tkivo odnosno dovodi do transverzalne magnetizacije i precesije protona u fazi. U vrijeme longitudinalne relaksacije i gubitka fazne

koherencije slijedi 180° RF puls kojim se kompenzira gubitak fazne koherencije odnosno pojačava signal. SE sekvenca s kratkim TR (npr. 300 do 1000 ms) i kratkim TE (manje od 20 ms) naglašava T1 razlike između tkiva odnosno odgovara T1 mjerenom vremenu (T1WI od engl. T1-weighted image). SE sekvenca s dugim TR (3000 - 6000 ms) i dugim TE (veći od 80 ms) naglašava T2 razlike među tkivima i odgovara T2 mjerenom vremenu (T2WI od engl. T2-weighted image). Sekvenca s dugim TR i kratkim TE smanjuje učinke T1 i T2 vremena relaksacije zbog čega dolazi do izražaja samo gustoća protona, što pak primarno odražava sadržaj vode i odgovara engl. "proton density" mjerenoj slici (PDWI od engl. proton density-weighted image). U nastojanju da se postigne najbrže moguće snimanje razvijene su brze SE sekvence (engl. "fast spin-echo" - FSE i engl. "turbo spin-echo" - TSE) koje koriste nakon jednog 90° RF vala niz refazirajućih 180° RF (engl. echo train) valova uz mjerenje signala nakon svakog od njih, što omogućuje prikupljanje velike količine podataka unutar vremena jednog TR, što u konačnici skraćuje trajanje sekvence. U najekstremnijem obliku brzog snimanja, koji se zove engl. "echo-planar imaging", svi podaci potrebni za dobivanje dvodimenzionalne slike skupljeni su nakon jednog 90° RF vala, odnosno unutar jednog TR koje obično iznosi oko 30-40 ms [77]. GRE sekvenca se sastoji od malog kuta (obično 20° do 60°) RF valova koji se primjenjuju u brzom slijedu (TR manje od 100 ms). Takvi RF valovi zakreću magnetski vektor pod manjim kutem (eng. flip angle) u odnosu na SE sekvencu, čime se skraćuje vrijeme longitudinalne relaksacije odnosno trajanje sekvence. Umjesto 180° RF vala za refaziranje protona kao u SE sekvencama koriste se gradijentne zavojnice u MR uređaju. Dobivene slike su drugačije kvalitete u odnosu na SE sekvence.

Engl. "inversion recovery" sekvence (engl. "short time inversion recovery" - STIR i engl. "fluid attenuated inversion recovery" - FLAIR) koriste nakon 180° RF vala ekscitacijski 90° RF val koji se ovisno o vrsti sekvence primjenjuje u različito vrijeme odnosno u određenom trenutku što dovodi ili do gašenja signala masnog tkiva ili gašenja signala vode [75, 76]. To se vrijeme naziva "vrijeme inverzije" (TI od engl. time of inversion).

1.2.4. Uređaji za magnetsku rezonanciju

Oslikavanje magnetskom rezonancijom zahtijeva veliko, konstantno i homogeno magnetsko polje. Većina kliničkih MR uređaja koristi supravodljivi magnet za generiranje

potrebnog magnetskog polja. Supravodljivi magnet sastoji od zavojnica posebnih metalnih legura (vlakana niobij-titana u aluminijskom ili bakrenom mediju) hlađene tekućim helijem, u kojima električna struja teče bez gubitka energije. Kružni tijek struje u navojima inducira konstantno magnetsko polje orijentirano duž tunela MR uređaja. Dodatne složene zavojnice su ugrađene u uređaj i uključuju se kako bi se poboljšala homogenost magnetskog polja. Alternativne magnetske tehnologije u kliničkoj uporabi su permanentni i rezisitivni magneti, koji su općenito manje snage polja od supravodljivih magneta [75, 76].

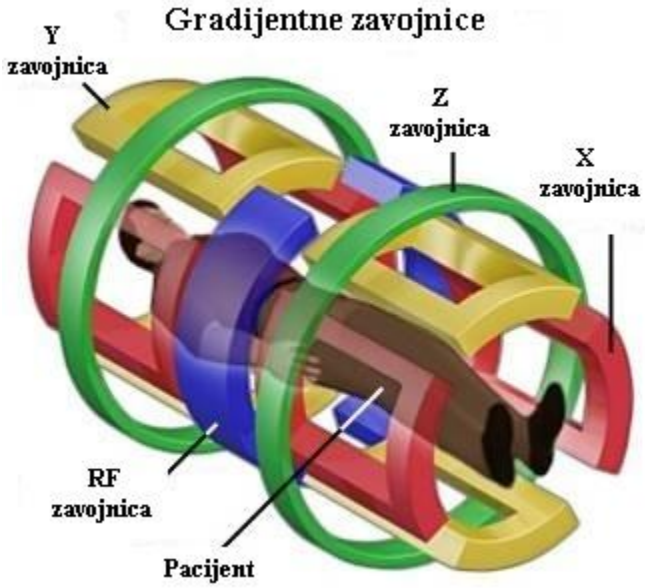
Većina kliničkih MR sustava temelji se na cilindričnim MR uređajima, u kojima je glavno magnetsko polje orijentirano paralelno s tunelom uređaja (Slika 5). Međutim, takozvani otvoreni MR sustavi imaju značajnu ulogu kod klaustrofobičnih bolesnika, bolesnika s velikom tjelesnom masom ili kod funkcijskog snimanja. Većina otvorenih MR uređaja temelji se na dva magnetska diska odvojena razmakom za smještaj pacijenta (Slika 6). Takvi uređaji su tehnički ograničeni snagom magnetskog polja te su dostupni do 1,5 T, za razliku od klasičnih MR uređaja koji su većinom snage magnetskog polja 1,5 - 3 T.



Slika 5, 6: Cilindrični i otvoreni MR uređaj
(preuzeto s http://www.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging/0-35-to-1-5t-mri-scanner/magnetom-avanto)

Četiri ili više dodatnih zavojnica je ugrađeno u kućište uređaja. Tri gradijentne zavojnice se koriste za stvaranje malih linearnih promjena u snazi magnetskog polja u ortogonalnim smjerovima (Slika 7). Frekvencija protonske precesije je linearno povezana sa snagom magnetskog polja, a navedeni magnetski gradijenti mogu odrediti smještaj protona unutar tijela

mjenjajući frekvenciju precesije. Radiofrekventna zavojnica se koristi za emisiju RF energije potrebne za pobuđivanje protona. Ista RF zavojnica ili dodatne zavojnice se koriste za primanje signala iz tijela. Dizajnirane su specijalizirane RF zavojnice za pojedine dijelove tijela kako bi se postigao što optimalniji prijam signala [75, 76].



Slika 7: Grafički prikaz gradijentnih zavojnica MR uređaja (prilagođeno prema http://www.ovaltech.ca/philyexp.html)

Ostatak MR sustava sastoji se od pokretnog stola na koji se smješta pacijent, RF i magnetske zaštite (Faradayev kavez), MR-kompatibilnog sustava za elektrokardiografsko praćenje i praćenje disanja te računala za programiranje sekvenci, obradu i pohranjivanje slika [75, 76].

Tijekom MR pregleda, ovisno o vrsti pregleda, pacijent je smješten na leđima ili na trbuhu na pokretnom stolu koji je uvučen u otvor kućišta uređaja, magnetski tunel. Budući da razina buke može biti visoka tijekom snimanja zbog vibracija gradijentnih zavojnica, obično se koriste čepići za uši ili posebno dizajnirani audio sustavi za uši. Pojedinačne sekvence mogu trajati od 1 sekunde do 10 minuta, a cijeli pregled obično traje 20 do 45 minuta, jer se primjenjuje više različitih sekvenci u više ravnina.

1.2.5. Kontrastna sredstva

Paramagnetska kontrastna sredstva, obično primijenjena intravenski, u MR dijagnostici imaju sličnu ulogu kao i jodna kontrastna sredstva u CT dijagnostici, a to je da se poveća kontrasnost tkiva. Većina paramagnetskih kontrastnih sredstava u kliničkoj uporabi su kelati gadolinija. Nakon intravenske primjene, kontrastno sredstvo se u početku nalazi u vaskularnom prostoru, a zatim se širi u ekstravaskularne prostore. Gadolinij i ostale paramagnetske tvari skraćuju i T1 i T2 vrijeme relaksacije, ali je utjecaj na T1 vrijeme relaksacije onaj koji je klinički relevantan u tkivima pri uobičajenim koncentracijama kontrastnog sredstva. Na T1 mjerenim slikama učinak kontrastnog sredstva se manifestira kao porast intenziteta signala ovisno o vaskularizaciji tkiva i koncentraciji paramagnetskog kontrastnog sredstva u njima [78].

1.2.6. Tehnike kompenzacije artefakata

Relativno dugo vrijeme potrebno je za prikupljanje svih podataka potrebnih za rekonstrukciju slike što čini MR osjetljivim na artefakte gibanja. Vrste gibanja koje mogu uzrokovati artefakte su rad srca, respiratorni pokreti, protok krvi, gutanje, peristaltika crijeva, kao i pokreti tijela pacijenta tijekom snimanja. Artefakti gibanja se većinom manifestiraju na slikama duž osi duž koje se kodira primljeni signal, te se os kodiranja može proizvoljno okrenuti kako bi artefakti gibanja bili izvan dijela slike koji je od kliničkog interesa.

Većina kliničkih MR sustava sada imaju brze tehnike oslikavanja koje skraćuju vrijeme snimanja i većina podataka se može prikupiti tijekom jednog udaha pacijenta (engl. breathhold tehnike), iako su dobivene slike nešto lošije kvalitete, manje prostorne rezolucije i/ili odnosa signal-šum [77]. Takvim tehnikama snimanja se može izbjeći uporaba kompenzacijskih mehanizama i uobičajeno se koriste u oslikavanju prsišta, trbuha i zdjelice.

Artefakti gibanja nastali radom srca mogu se umanjiti prikupljanjem signala sinkroznizirano sa srčanim ritmom. To zahtijeva elektrokardiografski ili pulsni nadzorni sustav. Za T1 mjerene slike (kratki TR), TR se najčešće postavlja na jedan RR elektokardiografski interval. Za T2 mjerene slike (dugi TR), TR se odabire u trajanju koje odgovara višekratniku RR intervala. Zbog izrazitog utjecaja gibanja srčanog mišića na dobivene slike, većina MR pregleda prsišta izvodi se uz nadzor srčanog ritma [79].

Respiratorni kompenzacijski mehanizmi sastoje se od praćenja respiratornog ciklusa s fleksibilnim remenom smještenim oko pacijenta te se prikupljanje signala ponavlja u sličnim fazama repiracije. Kasnijim rekonstrukcijima dobivaju se slike kao da je sniman jedan dugi respiratorni ciklus. To uveliko smanjuje artefakte respiratornih pokreta na dobivenim slikama bez većeg produženja vremena snimanja.

Mehanizmi kompenzacije protoka zahtjevaju da se umanji učinak pomaka stupca krvi u žili u vremenu između RF vala i prikupljanja signala iz tkiva jer bi u protivnom dovelo do pogrešne interpretacije položaja struktura, tkiva, odnosno tekućina koje se gibaju. Ovaj artefakt se može umanjiti posebnom prilagodbom gradijentnih zavojnica za određivanje snimanog sloja. Na isti način se može povećati signal unutar krvnih žila što se koristi u angiografskim tehnikama [80].

1.2.7. Tehnike prostorne i kemijske presaturacije

Prostorna presaturacija odnosi se na primjenu prostorno-selektivnih pulseva, RF valova, neposredno prije snimanja pulsne sekvence kako bi se smanjio signal iz tkiva u području koje nije od kliničkog interesa. Glavna uloga prostorne presaturacije je u smanjenju artefakata protoka krvi na SE sekvencama, ali se također koristi i za smanjenje artefakata disanja. U konvencionalnim SE sekvencama, područje izvan snimanog volumena tkiva ne apsorbira RF energiju i protoni u tom području nisu pobuđeni. Ako ti protoni tijekom prikupljanja signala uđu (arterijski ili venski priljev) u snimano područje generirat će relativno visoki intenzitet. Ovaj neželjeni artefakt se potiskuje primjenom presaturirajućeg 90° RF vala na volumen okolnog tkiva koje se ne snima i nije od kliničkog interesa [78]. Suzbijanje artefakta disanja može se postići na sličan način, presaturacijom signala prsnog koša.

Kemijska presaturacija (engl. "chemical saturation" - CHEM SAT i engl. "fat saturation" - FAT SAT) koristi spektralno selektivne pulseve kojima se smanjuje ili eliminira signal iz masti, na osnovu činjenice da protoni u molekulama masti rezoniraju na malo drukčijoj frekvenciji od protona u vodi - fenomen poznat kao kemijski pomak. Kemijski pomak je izrazito ovisan o homogenosti magnetskog polja unutar snimanog volumena tkiva jer je razlika u rezonantnoj frekvenciji protona vode i masti samo 3,5 ppm, tako da bilo kakve inhomogenosti u magnetskom polju uzrokuju nejednako potiskivanje signala masnog tkiva. Isto tako je ovisan o snazi

magnetskog polja budući da prema Larmorovoj jednadžbi rezonantna frekvencija direktno ovisi o snazi magnetskog polja. To znači da će veća razlika u rezonantnoj frekvenciji protona u vodi u odnosu na mast biti u magnetskom polju veće snage s kvalitetnijim potiskivanjem signala masti i obrnuto. Česta alternativna tehnika potiskivanja signala masti je ranije opisana STIR sekvenca, koja se zasniva na činjenici da je relaksacijsko vrijeme protona masti puno kraće od relaksacijskog vremena protona vode te se signal prikuplja onda kad protoni masti nemaju neto magnetski moment [75, 76]. Na takav način se postiže gašenje signala masnog tkiva bez potrebe za visokom homogenosti magnetskog polja. Glavni nedostatak ove tehnike nad kemijskim pomakom je duže trajanje snimanja. Glavna uloga tehnika s potiskivanjem signala masti je u otkrivanju lezija koje sadrže masno tkivo, boljem prikazu tkiva u kojima dolazi do promjene intenziteta signala postkontrastno te za naglašavanje signala tekućine.

1.2.8. Mjere opreza i kontraindikacije

Relativno je malo kontraindikacija za MR pregled, a štetni biološki učinci povezani s MR uređajima u kliničkoj uporabi nisu dokazani. Većina kontraindikacija su relativne mjere opreza, koje se mogu podijeliti u četiri skupine - implantirani materijali i strana tijela, hemodinamski nestabilni pacijenti, trudnoća, ostale [79, 81]. Prije svakog pregleda, temeljit pregled svakog pacijenta zbog eventualno pričvršćenih uređaja ili stranih tijela je obvezan. Priprema pacijenta za pregled treba uključivati uzimanje povijesti bolesti zbog eventualnih implantiranih uređaja ili protetskog materijala, intraorbitalnih ili intrabulbarnih metala kao i metala bilo gdje drugo u tijelu, jer snažno magnetsko polje može izazvati zagrijavanje i pomicanje feromagnetskih materijala. Pacijenti moraju skinuti nakit i odjeću koja sadrži metalne dijelove. Feromagnetski materijali i elektronski uređaji predstavljaju potencijalnu opasnost za pacijenta. S druge strane mogu izazvati artefakte koji utječu na dijagnostičku kvalitetu slike.

The American Society for Testing and Material International je razvilo sljedeću terminologiju za označavanje implantiranih materijala [82]:

- MR sigurno - materijal koji nije opasan za pacijenta u bilo kojem MR uređaju,
- MR uvjetno sigurno - materijal koji nije opasan za pacijenta u određenom MR uređaju i u određenim uvjetima korištenja,
- MR nesigurno - materijal koji je opasan za pacijenta u svakom MR uređaju.

Budući da nema smjernica koje mogu pokriti sve materijale i uređaje te kada je upitna sigurnost pojedinih preporuča se provjeriti njihovu sigurnost odnosno voditi se preporukama proizvođača. Tako postoje smjernice za kardiovaskularne uređaje [83-85], aneurizmatske klipse [86], stentove i graftove [87], embolizacijske zavojnice, katetere, stimulatore živaca i kohlearne implantate [88] te dentalne implantate [89].

Dok je u današnje vrijeme ipak većina metalnih biomaterijala bez feromagnetskih svojstava, odnosno sigurna za pacijenta u MR uređaju, bilo koje drugo strano metalno tijelo u ili na pacijentu može predstavljati opasnost u MR uređaju i obavezno treba provjeriti njegovu sigurnost [90, 91].

Zbog otežanog pristupa pacijentu unutar MR uređaja i zato što se većina opreme za reanimaciju ne može dovesti u magnetsko polje, hemodinamski nestabilan pacijent ne bi trebao biti podvrgnut MR pregledu osim ako se ne radi o hitnoj kliničkoj indikaciji, a alternativni dijagnostički postupak ne postoji ili nije dostupan.

Štetni učinci magnetske rezonancije na razvoj fetusa nisu poznati. Ako ih ima, vjerojatno su blagi, a MR pregledom se može izbjeći izlaganje fetusa ionizirajućem zračenju drugih radioloških metoda. Gadolinijeva kontrastna sredstva prelaze posteljicu i ne preporučuju se u trudnica, osim ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus. Tako je MR indiciran u trudnica ako potencijalna korist nadmašuje mogući rizik. U svakom slučaju, obaveza je obavijestiti trudnicu da, iako nema poznatih štetnih učinaka magnetske rezonancije na fetus, potpuna sigurnost nije dokazana [92].

Glavni put izlučivanja MR kontrastnog sredstva su bubrezi. Za razliku od jodnih kontrastnih sredstava MR kontrastna sredstva imaju malo nuspojava, a rijetko izazivaju anafilaktoidne reakcije. Smatraju se sigurnijim od jodnih kontrastnih sredstava u pacijenata koji su hemodinamski nestabilni, imaju oštećenu bubrežnu funkciju ili prethodne anafilaktoidne reakcije na jodna kontrastna sredstva. Postoje, međutim, dva potencijalna problema s gadolinijevim kontrastnim sredstvima:

- među pacijentima s umjerenim i teškim kroničnim bolestima bubrega, može se razviti kontrastna nefropatija, iako je rizik manji nego kod jodnih kontrastnih sredstava [93, 94]

- među pacijentima s umjerenim i teškim bubrežnim bolestima, posebno kod pacijenata na dijalizi, kao i s hepatorenalnim sindromom i u perioperativnom razdoblju transplantacije jetre, gadolinij je povezan s potencijalno teškim, a ponekad i smrtonosnim sindromom nefrogene

sistemske fibroze (NSF) [95]. Stoga, gadolinijeva kontrastna sredstva treba izbjegavati u tih pacijenata, kad god je to moguće.

Mali broj pacijenata pati od klaustrofobije, što može otežati ili u potpunosti onemogućiti izvođenje MR pregleda. Kod nekih pacijenata simptomi mogu biti toliko jaki da je potrebna sedacija. Puštanjem glazbe tijekom pregleda, uz pomoć MR kompatibilnih audio i video sustava te korištenjem otvorenih MR uređaja može se ublažiti klaustrofobija. Pretjerano uzbuđeni ili nemirni pacijenti tijekom pregleda bez adekvatne sedacije nisu dobri kandidati za MR pregled. Pretile i izrazito velike osobe ne mogu stati u tunel MR uređaja te je alternativa za takve pacijente otvoreni MR uređaj.

1.2.9. Magnetska rezonancija vertebralnog osteomijelitisa

Magnetska rezonancija je najosjetljivija radiološka metoda oslikavanja u otkrivanju vertebralnog osteomijelitisa [96]. Uz primjenu paramagnetskog kontrastnog sredstva i tehnike potiskivanja signala masti pokazuje visoku osjetljivost (96%), sličnu scintigrafiji, a specifičnost sličnu CT-u (93%) [36]. MR je superiorniji u odnosu na CT za otkrivanje epiduralnih apscesa i drugih promjena unutar spinalnog kanala. MR pregledom kralježnice kod bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom mogu se prikazati upalne promjene i do nekoliko tjedana ranije u odnosu na RTG [36]. U studiji (Carragee EJ) koja je uključila 103 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom, MR je pokazao tipične ili suspektne promjene u vidu osteomijelitisa u 91% bolesnika koji su imali simptome bolesti kraće od dva tjedna i u 96% bolesnika koji su imali simptome bolesti dulje od dva tjedna [39].

Mogu se koristiti različiti protokoli oslikavanja, a T1WI prije i nakon primjene intravenskog paramagnetskog kontrastnog sredstva, uz mogućnost potiskivanja signala masnog tkiva, jasno mogu pokazati anatomske detalje i razliku između vaskulariziranih i nevaskulariziranih te nekrotičnih upalnih dijelova (apscesi, sekvestri) [97, 98]. U akutnoj fazi prikazuju se edem i hiperemija uz neoštre konture pokrovnih ploha trupova kralježaka [29, 99]. Zahvaćeni intervertebralni disk i trupovi susjednih kralježaka su niskog intenziteta signala na T1WI, a visokog intenziteta signala na T2WI i u sekvencama osjetljivim na tekućinu [29, 37, 99]. Važno je naglasiti da, u ranoj fazi vertebralne infekcije, edem i hiperemija često zahvaćaju trup kralješka difuzno, šireći se do nasuprotnih pokrovnih ploha [37]. Rano širenje upalnog

edema u paravertebralno masno tkivo i mišiće prikazuje se kao područje niskog intenziteta signala na T1WI i visokog intenziteta signala na T2WI i u sekvencama osjetljivim na tekućinu. Progresija bolesti je obilježena smanjenjem edema i pojavom fibrovaskularnog tkiva uz erozije pokrovnih ploha trupova kralježaka i smanjenje visine intervertebralnog diska. MR izravno prikazuje širenje infekcije u okolne anatomske strukture, osobito epiduralnu flegmonu i apsces [37]. Postupalna faza je obilježena pojavom fibroznog tkiva, masnim promjenama koštane srži, subhondralnom fibrozom i sklerozacijom [100]. Masne promjene koštane srži prikazuju se kao područja visokog intenziteta signala na T1WI i T2WI, bez postkontrastne promjene intenziteta signala [100]. Niski intenzitet signala u svim MR sekvencama bez postkontrastne promjene govori u prilog koštanog cijeljenja sa stvaranjem fibroze i sklerozacije [100].

Postoje brojni radovi o sličnosti slikovnih osobina etiološki različitih bolesti kralježnice koje mogu biti pogrešno dijagnosticirane [27, 37, 101-104]. Kod degenerativnih promjena intervertebralnog diska pokrovne plohe trupova kralježaka su oštro konturirane s reaktivnom sklerozacijom i sniženim intenzitetom signala diska na T2WI i u sekvencama osjetljivim na tekućinu, što u pravilu isključuje infekciju diska. Poteškoće može uzokovati Modic tip 1 lezija karakteristična za rane degenerativne promjene intervertebralnog diska pri čemu su subhondralne promjene intenziteta signala slične promjenama kod spondilitisa [37]. Za razliku od infektivnog spondilitisa, edem i hiperemija koštane srži u Modic tip 1 leziji ograničeni su na subhondralnu kost, a degenerativno izmijenjen disk je niskog intenziteta signala na T2WI i u sekvencama osjetljivim na tekućinu. Diferencijalna dijagnoza spondilodiscitisa i erozivne intervertebralne osteohondroze može biti vrlo teška. MR promjene koje govore protiv infekcije su: niski intenzitet signala intervertebralnog diska na T2WI i u sekvencama osjetljivim na tekućinu, ograničeni edem i hiperemija subhondralne kosti bez obzira na opsežnije erozije, i nedostatak paravertebralnih upalnih promjena [37]. MR je osobito koristan u razlikovanju promjena kod ankilozantnog spondilitisa jer se može uočiti upalno promijenjeno hvatište ligamenata i anulusa fibrozusa (entezitis), odnosno tipičan spondilitis anterior s promijenjenim intenzitetom signala na rubu trupa kralješka [105]. Upalne promjene kod ankilozantnog spondilitisa mogu biti toliko opsežne da se manifestiraju erozijama pokrovnih ploha što je izrazito teško razlikovati od infekcije, ali za razliku od osteomijelitisa upalne promjene koje zahvaćaju kostotransverzalne i kostovertebralne zglobove su specifične za ankilozantni spondilitis [104, 105]. Primarne i

sekundarne neoplazme u pravilu pošteđuju intevertebralne prostore i primarno zahvaćaju stražnje dijelove trupova kralježaka i pedikle izuzevši plazmocitom i hordom [106].

2. HIPOTEZA

HIPOTEZA

Nalaz inicijalnog pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom utječe na izbor terapijskog postupka (konzervativni, kirurški ili kombinirani) te može ukazati na klinički ishod vertebralnog osteomijelitisa nakon provedenog liječenja.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Opći cilj:

Odrediti povezanost nalaza inicijalnog pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom i kliničkog ishoda vertebralnog osteomijelitisa nakon provedenog liječenja.

Specifični ciljevi:

1. Opisati slikovne osobine inicijalnog pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom, kliničke i laboratorijske nalaze bolesnika oboljelih od vertebralnog osteomijelitisa.
2. Analizirati povezanost kliničkih i laboratorijskih nalaza i kliničkog ishoda bolesti.
3. Analizirati povezanost inicijalnog pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom i kliničkih i laboratorijskih nalaza.
4. Analizirati povezanost inicijalnog pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom i konzervativnog ili kirurškog terapijskog postupka.

4. ISPITANICI I METODE

ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI

U istraživanje je uključeno 110 bolesnika oba spola, dobi ≥18 godina, kojima je postavljena dijagnoza piogenog vertebralnog osteomijelitisa laboratorijskom i slikovnom dijagnostičkom obradom, uključujući MR pregled kralježnice. Svi bolesnici su konzervativno liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, a bolesnici kojima je bio potreban kirurški zahvat liječeni su u Klinici za traumatologiju KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. MR pregledi kralježnice učinjeni su u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Kriteriji isključenja: dob mlađa od 18 godina; bolesnici kojima nije učinjen MR pregled kralježnice; bolesnici s dokazanim granulomatoznim (tuberkuloza, bruceloza), gljivičnim i parazitarnim vertebralnim osteomijelitisom.

4.2. METODE

4.2.1. Ustroj istraživanja

Radi se o retrospektivnoj analizi podataka pohranjenih u jedinstvenu elektroničku bazu. Budući da se radi o retrospektivnoj studiji, a ne primjenjuju se nikakve eksperimentalne dijagnostičke niti terapijske metode nije tražen informirani pristanak od strane ispitanika. Istraživanje su odobrila Etička povjerenstava Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.2.2. Mjesto i vrijeme istraživanja

Analizirana baza podataka napravljena je u suradnji Odjela za radiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu. Izvor podataka je medicinska dokumentacija bolesnika liječenih zbog piogenog vertebralnog osteomijelitisa u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ te digitalni zapisi i digitalna arhiva Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC „Sestre milosrdnice“. Podaci su upisivani u elektroničku bazu podataka pridržavajući se standardnih mjera za zaštitu osobnih podataka ispitanika. Ovim istraživanjem obrađeni su podaci dobiveni od bolesnika liječenih u razdoblju od 1. siječnja 2006. godine do 31. prosinca 2010. godine.

4.2.3. Čimbenici istraživanja

a) Osnovna obilježja bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

- dob (u godinama)
- spol
- vrijeme od pojave simptoma do prijama u bolnicu (u danima)
- vrijeme od pojave simptoma do inicijalno učinjenog MR pregleda kralježnice (u danima)
- trajanje hospitalizacije (u danima)

b) Kliničke osobitosti bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

- prisutnost boli u kralježnici
- tjelesna temperatura
- prisutnost i oblik neurološkog ispada

c) Komorbiditeti

- degenerativne promjene kralježnice (spondilodeformirajuće promjene i intervertebralna osteohondroza [107])

- reumatska upalna bolest (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis [108])
- šećerna bolest (koncentracija glukoze u krvi ≥7.0 mmol/l natašte [109])
- kardiovaskularna bolest (angina pektoris, infarkt miokarda, koronarna bolest, atrijska fibrilacija, kongestivno zatajenje srca ili bolesti zalistaka srca [110])
- maligna bolest (karcinomi, sarkomi, mijeloproliferativne i limfoproliferativne bolesti [111])
- ciroza jetre (kronično zatajenje jetre nastalo postupnim propadanjem i obnavljanjem stanica u jetri [112])
- kronično bubrežno zatajenje (smanjenje glomerularne filtracije ispod 60 ml/min/1.73 m^2 površine tijela duže od 3 mjeseca [113])
- alkoholizam (unos više od 80 g alkohola na dan tijekom više godina [114])

U procjeni niskog ili visokog stupnja komorbiditeta, korišten je modificirani Charlsonov indeks komorbiditeta [115]. Charlson i suradnici proučavali su brojne kliničke entitete analizirajući bolničke kartone i procjenjivali njihovu relevantnost u predviđanju mortaliteta. Određeni broj bodova dodijeljen je svakom od 17 komorbiditeta i formiran je Charlson comorbidity index (CCI) score kao pokazatelj težine bolesti [116]. Stupnjevi komorbiditeta podjeljeni su prema modificiranom CCI na niski stupanj (0-1) i visoki stupanj (≥ 2) komorbiditeta [115], pri čemu prvi predstavlja nizak rizik, a posljednji visok rizik od smrtnog ishoda unutar jedne godine.

d) Ishodište infekcije

Kao moguće ishodište infekcije uzeti su u obzir:

- mišićnokoštani sustav
- živčani sustav
- koža
- mokraćni sustav
- srce

e) Zahvaćeni segment kralježnice i broj kralježaka u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

Analizirani su sljedeći segmenti kralježnice zahvaćeni osteomijelitisom:

- vratni
- torakalni
- lumbosakralni
- više segmenata

f) Laboratorijske i mikrobiološke pretrage u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

Prikupljeni su i analizirani podaci o rezultatima sljedećih laboratorijskih i mikrobioloških pretaga bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom:

- vrijednost SE kod postavljanja dijagnoze (mm/h); referentna vrijednost: 2-13 mm/h za muškarce i 4-24 mm/h za žene [117]
- vrijednost CRP kod postavljanja dijagnoze (mg/l); referentna vrijednost: <5 mg/l [117]
- nalaz hemokulture
- mikrobiološki nalaz biopsije kosti

g) RTG kralježnice, CT kralježnice i scintigrafija kosti u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

Obzirom na rezultate navedenih pretraga nalazi su podijeljeni na:

- pozitivan nalaz - radiološki ili scintigrafski nalaz sukladan promjenama kod vertebralnog osteomijelitisa
- negativan nalaz - radiološki ili scintigrafski nalaz nije sukladan promjenama kod vertebralnog osteomijelitisa

h) MR kralježnice u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

Učinjena je kategorizacija nalaza inicijalnog MR pregleda kralježnice koji je učinjen na uređaju Magnetom Symphony tvrtke Siemens (Njemačka) jakosti magnetskog polja 1,5 T, a uključuje TSE T1WI (FoV 280-480 mm, matrix 512, TR 525 ms, TE 11 ms, SL 4 mm), TSE T2WI (FoV 280-480 mm, matrix 512, TR 1470 ms, TE 94 ms, SL 3 mm) i TSE T1WI nakon

primjene intravenskog paramagnetskog kontrastnog sredstva (Magnevist, Schering, Njemačka, 0,2 ml/kg) u 3 ravnine snimanja.

U nalazima svakog MR pregleda analizirani su sljedeći parametri:

- edem trupova kralježaka definiran kao niski intenzitet signala na T1WI i visoki intenzitet signala na T2WI
- upalne promjene diska što odgovara intradiskalnom području visokog intenziteta signala na T2WI, a postkontrastno opacifikaciji dijela ili cijelog diska
- smanjenje visine intervertebralnog diska u odnosu na susjedne
- koštana destrukcija (erozije pokrovnih ploha, osteoliza ili kompresivni prijelom)
- intraosalni, paravertebralni ili epiduralni apscesi definirani kao područja niskog intenziteta signala na T1WI, odnosno visokog intenziteta signala na T2WI, koja postkontrastno pokazuju rubnu opacifikaciju

MR nalazi su podijeljeni u dvije skupine:

- rane promjene (edem trupova kralježaka, upalne promjene intervertebralnog diska)
- uznapredovale promjene (smanjenje visine intervertebralnog diska, koštana destrukcija, apscesi)

i) Liječenje bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

Prikupljeni su i analizirani sljedeći podaci u svezi liječenja bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom:

- trajanje intravenske antibiotske terapije (u danima i tjednima)
- trajanje peroralne antibiotske terapije (u tjednima)
- ukupno trajanje antibiotske terapije (zbroj tjedana parenteralne i peroralne antibiotske terapije)
- kirurško liječenje

j) Ishod liječenja bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

Analizirani su sljedeći mogući ishodi bolesti nakon provedenog liječenja:

- potpuni oporavak - preživljenje i nestanak svih znakova i simptoma infekcije unutar tri mjeseca od početka antimikrobnog liječenja, koliki je preporučeni vremenski interval antibiotske terapije [25, 118-120]
- odgođeni oporavak - preživljenje i nestanak svih znakova i simptoma infekcije nakon tri mjeseca od početka antimikrobnog liječenja
- nepotpuni oporavak - preživljenje i nestanak znakova i simptoma infekcije nakon tri mjeseca od početka antimikrobnog liječenja, ali uz zaostalu motoričku slabost ili paralizu, ili bol koja limitira aktivnost
- prekid liječenja prije isteka tri mjeseca na zahtjev bolesnika uz zaostalu motoričku slabost ili paralizu, ili bol koja limitira aktivnost
- smrt

Konačni ishodi bolesti podijeljeni su u tri skupine:

- potpuni oporavak - obuhvaća potpuno oporavljene bolesnike unutar tri mjeseca od započetog liječenja i bolesnike s odgođenim oporavkom
- nepotpuni oporavak - obuhvaća bolesnike koji se nisu u cijelosti oporavili i bolesnike koji su prekinuli liječenje prije isteka tri mjeseca na vlastiti zahtjev uz zaostalu motoričku slabost ili paralizu, ili bol koja limitira aktivnost
- smrt

4.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Rezultati u univarijatnoj analizi za kontinuirane varijable su izraženi kao srednje vrijednosti, medijan i interkvartilni rasponi (IQR, 25.-75. percentil), a za kategoričke varijable kao frekvencije i postoci. Kategorijske varijable su uspoređene hi-kvadrat ili Fisherovim egzaktnim testom. Prosjeci kontinuiranih varijabli su uspoređeni t-testom ili analizom varijance s odgovarajućim *post hoc* testovima ukoliko je zadovoljen uvjet normalne distribucije. U slučaju nezadovoljenja uvjeta korišteni su neparametrijski testovi (Kruskal Wallisov i Mann Whitneyev

test). Nakon identificiranja kategorije povezane s nepovoljnim ishodom liječenja, utjecaj spola, dobi i komoriditeta na ishod liječenja ispitao se metodama multivarijatne analize. Ovisno o tome da li je varijabla kategorijska ili kontinuirana korišten je test logističke regresije za dihotomne varijable ili multivarijatna regresijska analizu za kontinuiranu ishodnu varijablu uz prethodnu dijagnostiku modela kako bi se ispitalo zadovoljenje preduvjeta za izvođenje testa. Statistička analiza je učinjena u statističkom programu SPSS 13.0 for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA) i StatSoft, Inc. (2011) STATISTICA (data analysis software system), version 10 www.statsoft.com.

5. REZULTATI

REZULTATI

5.1. OSNOVNA OBILJEŽJA BOLESNIKA S PIOGENIM VERTEBRALNIM OSTEOMIJELITISOM

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 110 bolesnika i to 50 žena (45,5%) i 60 muškaraca (54,5%), kojima je postavljena dijagnoza piogenog vertebralnog osteomijelitisa laboratorijskom obradom i magnetskom rezonancijom kralježnice. Osnovna obilježja bolesnika prikazana su u Tablici 1.

Tablica 1: Osnovna obilježja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom

Obilježje	**Rezultat**
Broj bolesnika	N=110
Muški spol*	60 (54,5)
Dob u godinama**	59,5 (50-69)
Broj dana od pojave simptoma do: prijama u Kliniku za infektivne bolesti** postavljanja dijagnoze magnetskom rezonancijom**	 11 (4-30) 15 (10-30)
Trajanje hospitalizacije u danima**	40 (28-55)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %; **Rezultati prikazuju medijan i IQR

Iako žene i muškarci pokazuju gotovo isti raspon između najmlađih i najstarijih bolesnika (57 godina za žene, 59 godina za muškarce), žene su u prosjeku bile statistički značajno starije (61,2 godina) od muškaraca (55,7 godina; p=0,043, Studentov t-test).

Vrijeme (u danima) od pojave prvih simptoma vertebralnog osteomijelitisa do hospitalizacije nije bilo u značajnoj korelaciji s kasnijim trajanjem hospitalizacije (p=0,477, Pearsonova korelacija).

Također, niti trajanje hospitalizacije, niti vrijeme do hospitalizacije nije bilo u statistički značajnoj korelaciji s dobi (p=0,990 za trajanje hospitalizacije i p=0,848 za vrijeme do hospitalizacije; Studentov t-test) i spolom bolesnika (p=0,504 za trajanje hospitalizacije i p=0,279 za vrijeme do hospitalizacije; Studentov t-test). Srednje trajanje hospitalizacije je iznosilo 47,4 dana s vrlo širokim rasponom od 13 pa do 178 dana (medijan 40, IQR 28-55). Srednje vrijeme do hospitalizacije iznosilo je 20,5 dana, s rasponom od samo 1 dan pa do 90 dana (medijan 11, IQR 4-30).

Spol i dob bolesnika nisu bili statistički značajno povezani s boli, vrućicom, neurološkim ispadima, brojem komorbiditeta, ishodištem bolesti, zahvaćenim segmentom kralježnice kao niti brojem zahvaćenih kralježaka.

5.2. KLINIČKE OSOBITOSTI BOLESNIKA

U Tablici 2 su prikazane kliničke osobitosti bolesnika s obzirom na prisutnost boli, vrućice i neurološkog ispada u početku bolesti.

Tablica 2: Kliničke osobitosti bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom

Klinička osobitost*	**Rezultat**
Prisutnost boli	101 (91,8)
Tjelesna temperatura ≥38,1°C	65 (59,1)
Prisutnost neurološkog ispada	40 (36,4)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Velika većina bolesnika (91,8%) je osjećala bol u samom početku bolesti, više od polovice bolesnika (59,1%) imalo je tjelesnu temperaturu ≥38,1°C, dok je 17,3% bolesnika imalo normalnu tjelesnu temperaturu.

Dvije trećine bolesnika (63,6%) nije pokazivalo znakove neurološkog ispada. Među ostalih 36,4% bolesnika koji su pokazivali znakove neurološkog ispada, prevladavala je parapareza donjih udova (26 bolesnika) te izolirana pareza desne ili lijeve noge (ukupno 6 bolesnika), dok su ostali neurološki ispadi poput retencije ili inkontinencije urina, parestezije ruke ili noge bile prisutne u po jednog bolesnika.

Bolesnici s tjelesnom temperaturom ≥38,1°C su imali statistički značajno kraće vrijeme od pojave simptoma bolesti do hospitalizacije od prosječno 15,5 dana (p=0,007, ANOVA), u usporedbi s bolesnicima s tjelesnom temperaturom ≤38,0°C kod kojih je vrijeme do hospitalizacije bilo znatno duže i iznosilo prosječno 30 dana.

Bolesnici s neurološkim ispadima su češće imali povišenu tjelesnu temperaturu (91,4%) u usporedbi s bolesnicima bez neurološkog ispada (p=0,002, hi-kvadrat test).

Prisutnost neurološkog ispada nije bila statistički značajno povezana s brojem komorbiditeta, ishodištem bolesti, zahvaćenim segmentom kralježnice te brojem zahvaćenih kralježaka.

5.3. KOMORBIDITETI

Pored simptoma sadašnje bolesti, u bolesnika uključenih u istraživanje zabilježeno je prethodno prisustvo određenih bolesti (komorbiditet). Zabilježeno je prisustvo sljedećih bolesti: reumatska upalna bolest, degenerativne promjene kralježnice, alkoholizam, šećerna bolest, ciroza jetre, maligna bolest, kardiovaskularna bolest i bubrežno zatajenje.

Tablica 3 prikazuje broj navedenih bolesti prisutnih u ispitanika. Gotovo polovica ispitanika (47 osoba ili 42,7%) nije imala komorbiditete, dok su 43 ispitanika (39,1%) imala od ranije jednu od navedenih bolesti, dok ih je po 10 imalo dvije ili tri bolesti.

Tablica 3: Broj komorbiditeta u pojedinog bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

Broj komorbiditeta*	**Rezultat**
0	47 (42,7)
1	43 (39,1)
2	10 (9,1)
3	10 (9,1)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Ukupno je u 110 bolesnika identificirano 93 bolesti ili stanja poznatih od ranije, značajnih u ovom istraživanju. Najviše je bilo degenerativnih promjena kralježnice (29 ili 31,2%), potom su slijedile šećerna bolest u petine bolesnika, reumatske upalne bolesti (u 12 bolesnika ili 12,9%), kardiovaskularne bolesti (u 10 bolesnika ili 10,8%), dok je udio drugih bolesti bio ispod 10% (Tablica 4).

Tablica 4: Broj i udio pojedinog komorbiditeta u ukupnom broju od 93 identificirana komorbiditeta u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom

Komorbiditet*	**Rezultat**
Degenerativne promjene kralježnice	29 (31,2)
Šećerna bolest	19 (20,4)
Reumatska upalna bolest	12 (12,9)
Kardiovaskularna bolest	10 (10,8)
Ciroza jetre	8 (8,6)
Kronično bubrežno zatajenje	6 (6,5)
Maligna bolest	6 (6,5)
Alkoholizam	3 (3,2)

*Rezultati prikazuju broj komorbiditeta i %

Učinjena je kategorizacija komorbiditeta po Charlsonu koja je pokazala nizak stupanj komorbiditeta (0-1) kod 73 (66,4%) i visok stupanj (≥2) kod 37 (33,6%) bolesnika te je detaljno prikazana u Tablici 5.

Tablica 5: Usporedba bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom prema stupnju komorbiditeta po Charlsonu

	Niski stupanj komorbiditeta	Visoki stupanj komorbiditeta	p
Muški spol*	38 (52,1%)	22 (59,5%)	0,461
Dob u godinama	57,5	59,6	0,460
Duljina trajanja hospitalizacije u danima	46,4	49,2	0,649
Vrijeme od početka simptoma do hospitalizacije u danima	22,4	16,7	0,224
Ishod bolesti*			0,093
Potpuni oporavak	56 (76,7%)	21 (56,8%)	
Nepotpuni oporavak	12 (16,4%)	12 (32,4%)	
Smrt	5 (6,9%)	4 (10,8%)	
Promjene u MR nalazu*			0,019
Rane	17 (23,3%)	2 (5,4%)	
Uznapredovale	56 (76,71%)	35 (94,6%)	

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Utvrđena je statistički značajna razlika između bolesnika s niskim i visokim stupnjem komorbiditeta s obzirom na promjene u MR nalazu. Bolesnici s višim stupnjem komorbiditeta su imali statistički značajno veću učestalost uznapredovalih promjena u nalazu MR pregleda kralježnice (p=0,019, hi-kvadrat test).

5.4. ISHODIŠTE BOLESTI

Tablica 6 pokazuje ishodište osteomijelitisa. Za veliku većinu bolesnika (83 osobe ili 75,5%), ishodište bolesti bilo je nepoznato, tj. nije ga bilo moguće dokazati, dok su dva vodeća dokazana ishodišta bolesti bile infekcije mišićnokoštanog sustava te živčanog sustava.

Tablica 6: Ishodište bolesti u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

Ishodište*	**Rezultat**
Nepoznato	83 (75,5)
Mišićnokoštani sustav	11 (10,0)
Živčani sustav	8 (7,3)
Koža	4 (3,6)
Mokraćni sustav	3 (2,7)
Srce	1 (0,9)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Devetoro od 11 bolesnika koji su imali ishodište bolesti u mišićnokoštanom sustavu imalo je prethodni kirurški zahvat na kralježnici unutar 6 tjedana prije pojave simptoma spondilodiscitisa, u većem broju slučajeva zbog hernije diska te manjem zbog traume kralježnice.

5.5. ZAHVAĆENI SEGMENT KRALJEŽNICE

Najčešće je bio zahvaćen lumbosakralni segment kralježnice, u gotovo dvije trećine bolesnika (70 bolesnika ili 63,6%), potom torakalni (30 bolesnika ili 27,3%) i vratni segment (9 bolesnika ili 8,2%), dok je više segmenata bilo zahvaćeno samo u jednog bolesnika (Tablica 7).

Tablica 7: Zahvaćeni segment kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

Segment*	**Rezultat**
Lumbosakralni	70 (63,6)
Torakalni	30 (27,3)
Vratni	9 (8,2)
Više segmenata	1 (0,9)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Većina bolesnika (90 bolesnika ili 81,8%) imala je infekciju u području dva susjedna kralješka, 12 bolesnika (10,9%) bilo je s 3 zahvaćena kralješka, dok je broj onih s jednim te 4 ili više zahvaćenih kralježaka bio manji (Tablica 8).

Tablica 8: Broj zahvaćenih kralježaka u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

Broj kralježaka*	**Rezultat**
1	3 (2,7)
2	90 (81,8)
3	12 (10,9)
4	4 (3,6)
6	1 (0,9)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Prisutnost neurološkog ispada nije bila statistički značajno povezana sa zahvaćenim segmentom kralježnice niti brojem zahvaćenih kralježaka.

Statistički značajni rezultati nađeni su kod bolesnika sa zahvaćenim torakalnim segmentom kralježnice od kojih je 93,3% imalo povišenu tjelesnu temperaturu u usporedbi s 78,6% bolesnika sa zahvaćenim lumbosakralnim segmentom (p=0,011, hi-kvadrat test).

5.6. LABORATORIJSKE I MIKROBIOLOŠKE PRETRAGE

U Tablici 9 prikazani su rezultati SE, CRP, hemokulture i mikrobiološke analize bioptata kosti.

Tablica 9: Nalaz SE, CRP, hemokulture i biopsije kosti u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

Nalaz	**Rezultat**
SE (mm/h)*	70,00 (50-92)
CRP (mg/l)*	89,50 (52-188)
Hemokultura**: pozitivna negativna nije učinjena	 43 (39,1) 54 (49,1) 13 (11,8)
Biopsija**: pozitivna negativna nije učinjena	 24 (21,8) 9 (8,2) 77 (70,0)

*Rezultati prikazuju medijan i IQR; ** Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Vrijednost SE utvrđena je u svih 110 bolesnika, dok je vrijednost CRP utvrđena u 102 (92,7%) bolesnika. Oba pokazatelja su imala vrijednosti znatno iznad normale.

Hemokultura je učinjena u većine bolesnika (97 osoba ili 88,2%), te je nalaz u 43 bolesnika (44,3%) bio pozitivan. Među 43 bolesnika koji su imali pozitivan nalaz hemokulture,

najčešći izolirani mikroorganizam bio je *Staphylococcus aureus* u 31 (72,1%) bolesnika, dok su ostali mikroorganizmi nađeni u znatno manjeg broja bolesnika (Tablica 10).

Bolesnici s pozitivnim nalazom hemokulture imali su statistički značajno više srednje vrijednosti SE (78,1 u odnosu na 63,2 mm/h; p=0,013, Studentov t-test), kao i CRP (178,8 u odnosu na 90,9 mg/l; p<0,001, Mann Whitneyev U-test), češće su osjećali bol u kralježnici, imali tjelesnu temperaturu ≥38,1°C i viši stupanj komorbiditeta po Charlsonu te značajno kraće vrijeme od početka simptoma bolesti do hospitalizacije.

Tablica 10: Mikroorganizmi izolirani u hemokulturi bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=43)

Mikroorganizam*	**Rezultat**
Staphylococcus aureus	31 (72,1)
Escherichia coli	4 (9,3)
Salmonella enteritidis	2 (4,7)
Enterococcus faecalis	1 (2,3)
Klebsiella pneumoniae	1 (2,3)
Enterobacter cloacae	1 (2,3)
Staphylococcus coagulasa neg.	1 (2,3)
BHSB	1 (2,3)
BHSG i *Proteus mirabilis*	1 (2,3)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika s pozitivnim nalazom hemokulture i %

U manjeg broja bolesnika (33 ili 30,0%) učinjena je biopsija kosti i mikrobiološka analiza bioptata. Udio pozitivnih nalaza bio je veći nego u slučaju hemokulture (24 od 33 ili 72,7%). U 24 bolesnika s mikrobiološki pozitivnim nalazom biopsije, najčešće izolirani mikroorganizam bio je *Staphylococcus aureus,* u polovice pozitivnih nalaza (12 bolesnika) kao što je prikazano u Tablici 11.

Za razliku od hemokulture, bolesnici s pozitivnim nalazom biopsije nisu imali statistički značajno više vrijednosti SE i CRP od bolesnika s negativnim nalazom biopsije niti je bilo statistički značajne povezanosti s bilo kojom drugom varijablom razmatranom u ovom poglavlju.

Tablica 11: Mikroorganizmi izolirani iz bioptata kosti bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=24)

Mikroorganizam*	**Rezultat**
Staphylococcus aureus	12 (50,0)
Staphylococcus coagulasa neg.	3 (12,5)
Escherichia coli	3 (12,5)
Pseudomonas aeruginosa	2 (8,3)
Staphylococcus coag. neg. i Propionibacterium acnes	2 (8,3)
Enterococcus faecalis	1 (4,2)
Staphylococcus coag. neg. i Streptococcus oralis	1 (4,2)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika s mikrobiološki pozitivnim nalazom bioptata i %

U većine bolesnika učinjena je samo hemokultura (77 bolesnika ili 70,0%), u manjeg broja hemokultura i biopsija (20 bolesnika ili 18,2%) a u 13 bolesnika (11,8%) samo biopsija. U bolesnika kod kojih je hemokultura bila pozitivna (43 bolesnika), nije rađena biopsija, dok je od ukupno 54 bolesnika koja su imala negativan nalaz hemokulture, u njih 20 napravljena i biopsija, koja je bila mikrobiološki pozitivna u 11 bolesnika.

U sljedeće dvije tablice prikazan je odnos nalaza hemokulture i biopsije te niza promatranih varijabli s posebnim osvrtom na najčešćeg uzročnika bolesti (Tablica 12 i 13).

Tablica 12: Odnos demografskih osobitosti, MR nalaza kralježnice, laboratorijskih i kliničkih nalaza, stupnja komorbiditeta po Charlsonu i ishoda bolesti u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom uzrokovanim mikroorganizmom *Staphylococcus aureus*, drugim mikroorganizmima i nedokazanim uzročnikom u hemokulturi (N=97)

	Staphylococcus aureus **(N=31)**	**Drugi uzročnici (N=12)**	**Nedokazan uzročnik (N=54)**	**p**
Muški spol*	16 (51,6)	6 (50,0)	32 (59,3)	0,724
Dob u godinama**	58 (50-70)	60 (49-67)	60,5 (50-70)	0,849
Duljina trajanja hospitalizacije u danima**	41 (30-60)	33,5 (26,5-94)	43,5 (27-53)	0,819
Vrijeme od početka simptoma do hospitalizacije u danima**	7 (4-11)	5,5 (2-7)	16,5 (10-30)	<0,001
Promjene na MR-u*				
Rane	6 (19,4)	1 (8,3)	11 (20,4)	0,618
Uznapredovale	25 (80,6)	11 (91,7)	43 (79,6)	
SE (mm/h)**	88 (60-98)	75 (40-99)	60 (42-80)	0,024
CRP (mg/l)**	183,2 (80,9-244,5)	182,6 (122,9-218,7)	80 (39,1-123,5)	<0,001
Bol u kralježnici*	28 (90,3)	8 (66,7)	52 (96,3)	0,006
Vrućica (≥38,1°C)*	28 (90,3)	6 (50,0)	27 (50,0)	<0,001
Prisutan neurološki ispad*	8 (25,8)	3 (25,0)	21 (38,9)	0,382
Komorbiditet po Charlsonu*				
Niski stupanj	19 (61,3)	5 (41,7)	43 (79,6)	0,019
Visoki stupanj	12 (38,7)	7 (58,3)	11 (20,4)	
Ishod*				
Potpuni oporavak	25 (80,6)	8 (66,7)	37 (68,5)	0,563
Nepotpuni oporavak	4 (12,9)	2 (16,7)	13 (24,1)	
Smrt	2 (6,5)	2 (16,7)	4 (7,4)	

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %; **Rezultati prikazuju medijan i IQR

Tablica 13: Odnos demografskih osobitosti, MR nalaza kralježnice, laboratorijskih i kliničkih nalaza, stupnja komorbiditeta po Charlsonu i ishoda bolesti u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom uzrokovanim mikroorganizmom *Staphylococcus aureus*, drugim mikroorganizmima i nedokazanim uzročnikom u mikrobiološki analiziranom bioptatu kosti (N=33)

	Staphylococcus aureus **(N=12)**	**Drugi uzročnici (N=12)**	**Nedokazan uzročnik (N=9)**	**p**
Muški spol*	5 (41,7)	9 (75,0)	6 (66,7)	0,225
Dob u godinama**	53,5 (48,5-67)	61 (54-69,5)	60 (49-66)	0,645
Duljina trajanja hospitalizacije u danima**	36 (28,5-41,5)	45 (29,5-64,5)	49 (30-56)	0,569
Vrijeme od početka simptoma do hospitalizacije u danima**	37,5 (4-60)	30 (12-57,5)	15 (11-30)	0,442
Promjene na MR-u*				
Rane	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	0,155
Uznapredovale	12 (100,0)	10 (83,3)	9 (100,0)	
SE (mm/h)**	90,5 (59-105)	67 (42-80)	70 (60-80)	0,228
CRP (mg/l)**	74,2 (22-142)	69,2 (41,8-109,95)	80,25 (42-108,05)	0,925
Bol u kralježnici*	12 (100,0)	12 (100,0)	9 (100,0)	-
Vrućica (≥38,1°C)*	3 (25,0)	7 (58,3)	5 (55,6)	0,202
Prisutan neurološki ispad*	7 (58,3)	6 (50,0)	4 (44,4)	0,812
Komorbiditet po Charlsonu*				
Niski stupanj	8 (66,7)	6 (50,0)	6 (66,7)	0,641
Visoki stupanj	4 (33,3)	6 (50,0)	3 (33,3)	
Ishod*				
Potpuni oporavak	8 (66,7)	7 (58,3)	5 (55,6)	0,511
Nepotpuni oporavak	2 (16,7)	5 (41,7)	3 (33,3)	
Smrt	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (11,1)	

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %; **Rezultati prikazuju medijan i IQR

5.7. RADIOGRAFIJA, KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFIJA I SCINTIGRAFIJA KRALJEŽNICE

Tablica 14 prikazuje radiološke preglede kralježnice učinjene prije MR pregleda. Vidljivo je da je RTG učinjen u 50 bolesnika (45,5%), dok je CT učinjen u 41 bolesnika (37,3%). Pritom su 22 bolesnika imala učinjen RTG i CT, 28 bolesnika je imalo samo RTG, 19 bolesnika je imalo samo CT, a 41 bolesnik nije imao niti RTG, niti CT pregled kralježnice.

Tablica 14: Odnos broja RTG i CT pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

		CT kralježnice	
		nije učinjen	učinjen
RTG kralježnice	nije učinjen	41 (37,2)	19 (17,3)
	učinjen	28 (25,5)	22 (20,0)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Od ukupno 50 bolesnika kojima je učinjen RTG, njih 23 (46,0%) imalo je nalaz koji je upućivao na vertebralni osteomijelitis, dok je u preostalih 27 (54,0%) nalaz bio negativan. Udio negativnih nalaza kod CT-a bio je znatno manji i iznosio je 34,1% (14 bolesnika), dok je pozitivan nalaz nađen u 27 (65,9%) bolesnika.

U 22 bolesnika kojima su učinjene obje pretrage, rezultati su bili kako je prikazano u Tablici 15. Podudarnost između pretraga nađena je u 18 bolesnika (81,8%), dok se u 4 bolesnika CT pokazao kao osjetljivija metoda jer je dao pozitivan nalaz nakon negativnog RTG nalaza. Obrnut slučaj s pozitivnim RTG nalazom a negativnim CT nalazom nije zabilježen.

Tablica 15: Odnos nalaza RTG i CT kralježnice kod bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom kod kojih su učinjene obje pretrage (N=22)

		CT kralježnice	
		negativan	pozitivan
RTG kralježnice	negativan	10 (45,5)	4 (18,2)
	pozitivan	0 (0,0)	8 (36,3)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

U ukupno 18 (16,3 %) bolesnika učinjena je scintigrafija kosti galijem koja je u 16 (88,8%) bolesnika pokazala patološku metaboličku aktivnost u kralježnici. U Tablici 16 prikazan je odnos scintigrafije i MR pregleda kod navedenih bolesnika s obzirom na rane i uznapredovale promjene u MR nalazu. Nije bilo statistički značajne razlike u nalazima scintigrafije kralježnice između bolesnika s ranim i uznapredovalim promjenama u MR nalazu (p=0,868).

Tablica 16: Odnos nalaza scintigrafije i MR kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom kod kojih su učinjene obje pretrage (N=18)

		Scintigrafija kralježnice	
		pozitivna (n=16)	negativna (n=2)
MR kralježnice	rane promjene	7 (38,8)	1 (5,6)
	uznapredovale promjene	9 (50,0)	1 (5,6)

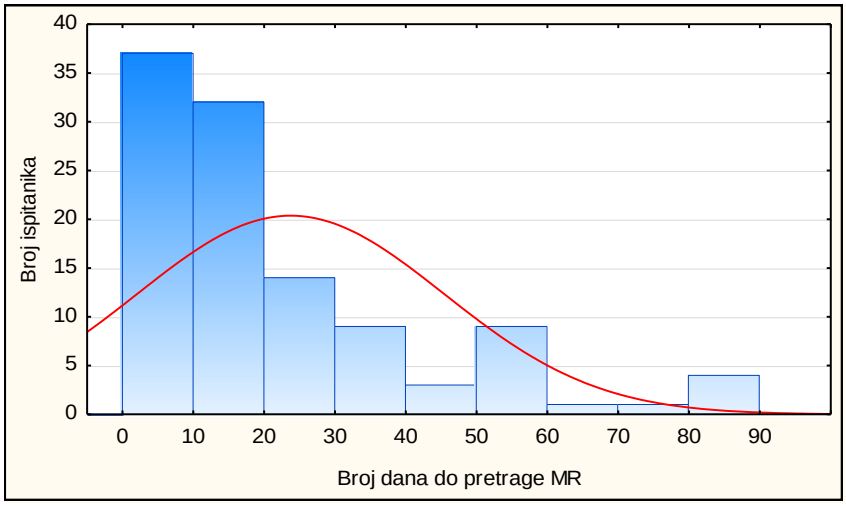
*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

5.8. MAGNETSKA REZONANCIJA KRALJEŽNICE

Srednje vrijeme od pojave prvih simptoma bolesti do učinjenog inicijalnog MR pregleda kralježnice je iznosilo nešto više od 3 tjedna (23,6 dana), sa širokim rasponom od 2 dana pa sve do gotovo 3 mjeseca (90 dana).

Grafikon 1 prikazuje distribuciju vremena (u danima) od pojave prvih simptoma bolesti do učinjenog inicijalnog MR pregleda kralježnice. Vidljivo je da je, unatoč relativno visokoj srednjoj vrijednosti, velikoj većini bolesnika MR pregled učinjen u roku kraćem od 3 tjedna od pojave simptoma bolesti (medijan 15 dana, IQR 10-30 dana).

Grafikon 1: Distribucija vremenskih intervala u danima od pojave simptoma do učinjenog MR pregleda kralježnice (N=110)



Tablica 17 prikazuje udio pozitivnih i negativnih nalaza za svaku od radiomorfoloških promjena detektiranih MR pregledom kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom. Najčešće je nađen edem trupova kralježaka (108 bolesnika ili 98,2%), potom upalne promjene diska u 92 bolesnika (83,6%), paravertebralni i epiduralni apscesi u 67 bolesnika (60,9%), koštana destrukcija u 53 bolesnika (48,2%) te smanjenje visine intervertebralnog diska u 29 bolesnika (26,4%).

Tablica 17: Udio pojedinih radiomorfoloških promjena detektiranih MR pregledom kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom

Radiomorfološke promjene u MR nalazu*	**Rezultat**
Edem trupa kralješka	108 (98,2)
Upalne promjene diska	92 (83,6)
Apscesi	67 (60,9)
Koštana destrukcija	53 (48,2)
Smanjenje visine diska	29 (26,4)

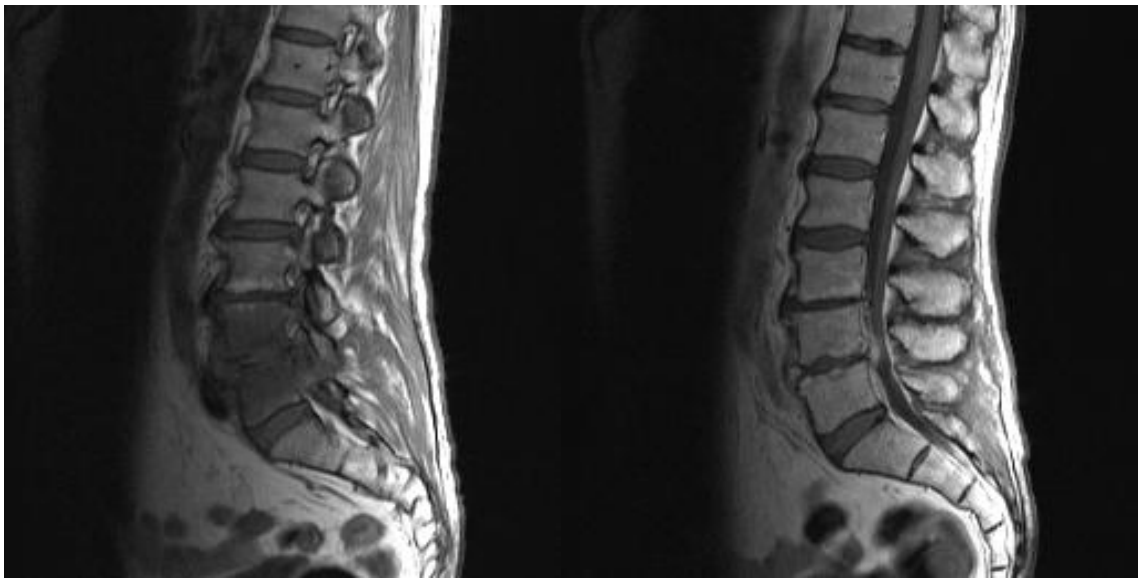
*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Kao što je opisano u poglavlju Ispitanici i metode, nalazi MR pregleda kralježnice su podijeljeni u dvije skupine.

Sukladno navedenoj podjeli, 19 bolesnika (17,3%) imalo je rane promjene (Slika 8a, 8b), dok je preostali 91 bolesnik (82,7%) imao uznapredovale promjene (Slika 9a, 9b).



Slika 8a i slika 8b: Osteomijelitis L5 kralješka u 45-ogodišnjeg bolesnika s pozitivnim nalazom hemokulture. Sagitalna T1 mjerena slika i sagitalna postkontrastna T1 mjerena slika sa supresijom signala masnog tkiva pokazuju difuzni edem i hiperemiju trupa L5 kralješka uslijed upalnih promjena. Uredan je izgled intervertebralnih diskova. Schmorlove hernije pokrovnih ploha.



Slika 9a i slika 9b: Spondilodiscitis L4-L5 segmenta u 62-ogodišnjeg bolesnika s pozitivnim nalazom hemokulture. Sagitalna T1 mjerena slika i sagitalna postkontrastna T1 mjerena slika pokazuju difuzni edem trupa L4 i L5 kralješka uslijed upalnih promjena. Pripadajući intervertebralni disk je snižen i rubno se opacificira posljedično apscediranju uz erozije pokrovnih ploha. Upalne promjene prevertebralnog i epiduralnog masnog tkiva u vidu flegmone.

Bolesnici koji su imali samo rane promjene u MR nalazu imali su kraće prosječno vrijeme od pojave simptoma do hospitalizacije prosječno 16,8 dana (medijan 9, IQR 2-18), u usporedbi s 21,3 dana (medijan 18, IQR 5-30) u onih koji su imali uznapredovale promjene. Nije bilo statistički značajne razlike (p=0,443).

Vrijeme od pojave simptoma do učinjenog inicijalnog MR pregleda kralježnice je u skupini bolesnika s ranim promjena u MR nalazu iznosilo prosječno 20,4 dana (medijan 14, IQR 10-25), u usporedbi s 24,3 dana (medijan 15, IQR 9-33) u skupini ispitanika s uznapredovalim promjenama. Nije bilo statistički značajne razlike (p=0,475).

Bolesnici s uznapredovalim promjenama u MR nalazu češće su imali viši stupanj komorbiditeta po Charlsonu u odnosu na bolesnike s ranim promjenama (p=0,019).

Tablica 18 prikazuje odnos vrućice, prisutnosti neurološkog ispada, zahvaćenog segmenta kralježnice i broja zahvaćenih kralježaka s promjenama u nalazu inicijalnog MR pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom.

Tablica 18: Odnos vrućice, neurološkog ispada, zahvaćenog segmenta kralježnice i broja zahvaćenih kralježaka s promjenama u nalazu inicijalnog MR pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom

	Rane promjene (N=19)	**Uznapredovale promjene (N=91)**
Tjelesna temp. ≥ 38,1°C*	11 (57,9)	54 (59,3)
Prisutan neurološki ispad*	6 (31,6)	34 (37,4)
Zahvaćeni segment kralježnice*		
Vratni	2 (10,5)	7 (7,7)
Torakalni	6 (31,6)	24 (26,4)
Lumbosakralni	11 (57,9)	59 (64,8)
Više segmenata	0 (0,0)	1 (1,1)
Broj zahvaćenih kralježaka*		
1-2	17 (89,5)	76 (83,5)
3 i više	2 (10,5)	15 (16,5)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Razlike među bolesnicima s ranim i onima s uznapredovalim promjenama u MR nalazu s obzirom na tjelesnu temperaturu ≥38,1°C nisu bile statistički značajne (p=0,907, hi-kvadrat test).

Prema kriteriju prisutnosti neurološkog ispada, razlike među skupinama nisu bile statistički značajne (p=0,633, hi-kvadrat test).

Prema kriteriju zahvaćenosti segmenta kralježnice i broja zahvaćenih kralježaka, razlike među skupinama nisu bile statistički značajne (p=0,808, odnosno p=0,513, hi-kvadrat test).

Nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika s ranim i uznapredovalim promjenama u MR nalazu kralježnice s obzirom na vrijednosti SE i CRP (p=0,181 odnosno p=0,313, hi-kvadrat test).

U Tablici 19 i 20 prikazan je odnos nalaza hemokulture i mikrobiološke analize bioptata kosti s promjenama u nalazu inicijalnog MR pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom te se vidi da razlike među bolesnicima s ranim i onima s

uznapredovalim promjenama u MR nalazu s obzirom na pozitivan odnosno negativan nalaz hemokulture i biopsije nisu bile statistički značajne (p=0,606, odnosno p=0,371, hi-kvadrat test).

Tablica 19: Odnos nalaza hemokulture s promjenama u nalazu inicijalnog MR pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=97)

	Rane promjene (N=18)	**Uznapredovale promjene (N=79)**
Hemokultura*		
Pozitivna	7 (38,9)	36 (45,6)
Negativna	11 (61,1)	43 (54,4)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Tablica 20: Odnos nalaza mikrobiologše analize bioptata kosti s promjenama u nalazu inicijalnog MR pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=33)

	Rane promjene (N=2)	**Uznapredovale promjene (N=31)**
Biopsija*		
Pozitivna	2 (100,0)	22 (71,0)
Negativna	0 (0,0)	9 (29,0)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Troje od 19 bolesnika s ranim promjenama u MR nalazu te 45 od 91 bolesnika s uznapredovalim promjenama u MR nalazu je bilo kirurški liječeno. Razlike među skupinama bile su statistički značajne (p=0,007, hi-kvadrat test) odnosno bolesnici koji su imali uznapredovale promjene u MR nalazu, statistički su značajno češće morali biti dodatno kirurški liječeni.

Razlike između bolesnika s ranim i uznapredovalim promjenama u MR nalazu kralježnice bile su također statistički značajne u slučaju trajanja antibiotskog liječenja. Bolesnici s uznapredovalim promjenama u MR nalazu imali su statistički značajno dulje ukupno trajanje antibiotske terapije (srednje vrijeme 9,48 tjedana; medijan 9, IQR 6-12) u usporedbi s

bolesnicima kod kojih su pronađene rane promjene (srednje vrijeme 6,75 tjedana, medijan 6,28, IQR 5-8; p=0,004, hi-kvadrat test).

5.9. LIJEČENJE

U svrhu eradikacije uzročnika bolesti, svi bolesnici primali su antibiotik intravenski. Ukupno 74 bolesnika (67,3%) dobivalo je po završenom intravenskom liječenju dodatno i peroralni antibiotik. Srednje ukupno trajanje antibiotskog liječenja (intravenski + peroralno) iznosilo je 9 tjedana. U Tablici 21 prikazan je medijan i interkvartilni raspon trajanja antibiotskog liječenja.

Pored antibiotskog liječenja, u 48 bolesnika (43,6%) proveden je i kirurški terapijski postupak kako bi se postiglo izlječenje.

Tablica 21: Antibiotsko liječenje bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom

Trajanje antibiotskog liječenja u tjednima*	**Rezultat**
Intravensko liječenje	5,0 (3,9-7,0)
Perorano liječenje	3,0 (0,0-5,0)
Ukupno	8,6 (6,0-11,6)

*Rezultati prikazuju medijan i IQR

5.10. ISHOD LIJEČENJA BOLESNIKA S PIOGENIM VERTEBRALNIM OSTEOMIJELITISOM

Većina bolesnika (70 ili 63,6%) doživjela je potpuni oporavak. Sedam bolesnika (6,4%) imalo je odgođeni oporavak, 14 bolesnika (12,7%) nepotpuni oporavak, 10 bolesnika (9,1%) prekinulo je liječenje uz zaostale simptome bolesti, dok je ishod u manjeg broja bolesnika bila smrt (9 bolesnika ili 8,2%).

Tablica 22 prikazuje ishode liječenja bolesti.

Tablica 22: Ishod liječenja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

Ishod bolesti*	**Rezultat**
Potpuni oporavak	70 (63,6)
Odgođeni oporavak	7 (6,4)
Nepotpuni oporavak	14 (12,7)
Prekid terapije	10 (9,1)
Smrt	9 (8,2)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Ishodi liječenja su kako je opisano u poglavlju Ispitanici i metode, podijeljeni u 3 skupine. Sukladno navedenoj podjeli, 77 bolesnika (70%) je doživjelo potpuni oporavak, 24 bolesnika (21,8%) nepotpuni oporavak, a 9 bolesnika (8,2%) je bilo sa smrtnim ishodom.

Nije bilo statistički značajne povezanosti između vremena od pojave simptoma bolesti do prijama u bolnicu i duljine trajanja hospitalizacije s ishodom liječenja bolesti.

Nije bilo statistički značajne povezanosti između stupnja komorbiditeta po Charlsonu i ishoda liječenja bolesti.

U Tablici 23 prikazan je odnos vrućice, prisutnosti neurološkog ispada, zahvaćenog segmenta kralježnice i broja zahvaćenih kralježaka s ishodom liječenja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom.

Tablica 23: Odnos vrućice, neurološkog ispada, zahvaćenog segmenta kralježnice i broja zahvaćenih kralježaka s ishodom liječenja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=110)

	Potpuni oporavak (N=77)	Nepotpuni oporavak (N=24)	Smrt (N=9)
Tjelesna temp. ≥ 38,1°C*	66 (85,7)	19 (79,2)	6 (66,7)
Prisutan neurološki ispad*	23 (29,9)	12 (50,0)	5 (55,6)
Zahvaćeni segment kralježnice*			
Vratni	6 (7,8)	1 (4,1)	2 (22,2)
Torakalni	25 (32,5)	4 (16,7)	1 (11,1)
Lumbosakralni	45 (58,4)	19 (79,2)	6 (66,7)
Više segmenata	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Broj zahvaćenih kralježaka*			
1-2	63 (81,8)	22 (91,7)	8 (88,9)
3 i više	14 (18,2)	2 (8,3)	1 (11,1)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Vrućica, prisutnost neurološkog ispada, zahvaćeni segment kralježnice i broj zahvaćenih kralježaka nisu bili statistički značajno povezani s ishodom bolesti.

Nije bilo statistički značajne povezanosti ishoda bolesti s vrijednostima SE i CRP (p=0,162, odnosno p=0,658, hi-kvadrat test).

U Tablici 24 i 25 prikazan je odnos nalaza hemokulture i mikrobiološke analize bioptata kosti s ishodom liječenja bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom koji pokazuje da razlike između bolesnika s potpunim oporavkom, nepotpunim oporavkom i bolesnika koji su umrli s obzirom na pozitivan odnosno negativan nalaz hemokulture i biopsije nisu bile statistički značajne (p=0,453, odnosno 0,930, hi-kvadrat test).

Tablica 24: Odnos nalaza hemokulture s ishodom liječenja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=97)

	Potpuni oporavak (N=70)	Nepotpuni oporavak (N=19)	Smrt (N=8)
Hemokultura*			
Pozitivna	33 (47,1)	6 (31,6)	4 (50,0)
Negativna	37 (52,9)	13 (68,4)	4 (50,0)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Tablica 25: Odnos nalaza mikrobiološke analize bioptata kosti s ishodom liječenja bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom (N=33)

	Potpuni oporavak (N=20)	Nepotpuni oporavak (N=10)	Smrt (N=3)
Biopsija*			
Pozitivna	15 (75,0)	7 (70,0)	2 (66,7)
Negativna	5 (25,0)	3 (30,0)	1 (33,3)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

Odnos ishoda bolesti s trajanjem antibiotskog liječenja jedini se pokazao statistički značajnim jer su bolesnici kod kojih je ishod bila smrt u prosjeku značajno kraće primali antibiotsku terapiju (srednje vrijeme 7,7 tjedana, medijan 6, IQR 5,0-7,9), u usporedbi s bolesnicima s potpunim oporavkom (srednje vrijeme 8,6 tjedana, medijan 8,6, IQR 6,0-10,1) ili nepotpunim oporavkom (srednje vrijeme 10,9 tjedana, medijan 12,8, IQR 7,9-13,4) (p=0,012, hi-kvadrat test).

Kirurško liječenje nije bilo u statistički značajnoj korelaciji s ishodom bolesti (p=0,063, hi-kvadrat test).

U Tablici 26 prikazan je odnos ishoda piogenog vertebralnog osteomijelitisa nakon provedenog liječenja i nalaza inicijalnog MR pregleda kralježnice. Razlike između bolesnika s ranim i uznapredovalim promjenama u MR nalazu s obzirom na ishod liječenja nisu bile statistički značajne (p=0,865, hi-kvadrat test).

Tablica 26: Odnos ishoda piogenog vertebralnog osteomijelitisa nakon provedenog liječenja i radiomorfoloških promjena u nalazu MR pregleda kralježnice (N=110)

	Rane promjene (N=19)	**Uznapredovale promjene (N=91)**
Potpuni oporavak*	14 (73,7)	63 (69,2)
Nepotpuni oporavak*	4 (21,1)	20 (22,0)
Smrt*	1 (5,2)	8 (8,8)

*Rezultati prikazuju broj bolesnika i %

6. RASPRAVA

RASPRAVA

Vertebralni osteomijelitis (spondilodiscitis) je infektivna bolest kralježnice koja najčešće zahvaća dva susjedna kralješka i pripadajući intervertebralni disk te čini oko 2-4% svih koštanih infekcija [1]. Mogući uzročnici vertebralne infekcije su bakterije, gljive ili, rjeđe, paraziti [6]. Najčešći i najznačajniji uzročnik je bakterija *Staphyloccocus aureus*, s učestalošću i do 80 % [7]. Vertebralni osteomijelitis je prvenstveno bolest odraslih osoba, najčešće iznad 50. godine života i s većom učestalošću u muškaraca nego u žena [3].

U ovo istraživanje uključeno je 110 bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom koliko ih je liječeno u petogodišnjem razdoblju između 2006. i 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Većina bolesnika bili su muškarci, njih 60 odnosno 64% ispitivane populacije. Ovi se podaci slažu s ranije provedenim istraživanjima u kojima je također većina bolesnika bila muškog spola, iako se u svim dosadašnjim istraživanjima nije pronašlo objašnjenje koji je tome razlog [121, 122]. Medijan životne dobi bolesnika iznosio je 59,5 godina što se također ne razlikuje od do sada provednih istraživanja [121, 122]. Povećanje središnje dobi bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom uočeno je u posljednjih desetak godine, a to se može objasniti produljenjem životnog vijeka i povećanjem proporcije starijih ljudi u općoj populaciji [123]. U ovom istraživanju žene su bile statistički značajno starije od muškaraca (61,2 u odnosu na 55,7 godina). Analizom dostupnih baza podataka, u dosadašnjim istraživanjima nije analizirana starosna dob bolesnika ovisno o spolu. Moguće je da je starosna dob muškaraca bila manja, odnosno, da su muškarci ranije oboljevali zbog učestalijih komorbiditeta i veće zastupljenosti komorbiditeta višeg stupnja u odnosu na žene. Trajanje hospitalizacije i vrijeme od pojave simptoma bolesti do prijama u bolnicu nije ovisilo o dobi i spolu bolesnika. Isto tako vrijeme do prijama u bolnicu nije se moglo povezati s kasnijim trajanjem hospitalizacije.

Kliničke osobitosti bolesnika s obzirom na bol, vrućicu i prisutnost neurološkog ispada podudarale su se zastupljenošću s ostalim studijama [43, 124, 125, 126]. Velika većina bolesnika je osjećala bol u početku bolesti, više od polovice bolesnika imalo je tjelesnu temperaturu ≥38,1°C, a trećina bolesnika pokazivala je znakove neurološkog ispada, najčešće u vidu parapareze donjih udova te izolirane pareze desne ili lijeve noge, dok su ostali neurološki ispadi poput retencije ili inkontinencije urina, parestezije ruke ili noge bile rjeđe zastupljene. Bolesnici

s tjelesnom temperaturom ≥38,1°C su imali upola kraće vrijeme od pojave simptoma bolesti do hospitalizacije u usporedbi s bolesnicima s nižom tjelesnom temperaturom, što je vjerojatno uvjetovano burnijom kliničkom slikom odnosno težim općim stanjem bolesnika, zbog čega se liječnici primarne zdravstvene zaštite ranije odlučuju za upućivanje bolesnika u specijaliziranu ustanovu. Bolesnici s neurološkim ispadima su češće imali vrućicu, što je prvenstveno uvjetovano progresijom bolesti u spinalni kanal i neuralne foramene, formiranjem epiduralnih apsecesa i flegmona [127].

Osim simptoma sadašnje bolesti, kod više od polovice bolesnika uključenih u ovo istraživanje zabilježeno je prethodno prisustvo određenih bolesti odnosno komorbiditeta. Najčešće su zabilježene degenerativne promjene kralježnice (u trećine bolesnika), nakon čega po učestalosti slijede šećerna bolest (u petine bolesnika), reumatska upalna bolest (u desetine bolesnika), kardiovaskularna bolest (u desetine bolesnika) te u značajno manjim postocima ciroza jetre, kronično bubrežno zatajenje te maligna bolest. Navedeni se rezultati razlikuju od istraživanja Carrageea i sur. [20] te Bhavana i sur. [121] gdje su vodeći komorbiditeti kod bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom bili šećerna bolest i kronično bubrežno zatajenje što se barem kod prve studije može objasniti napretkom medicine u smislu nadomještanja bubrežne funkcije i ranije dijagnoze i bolje kontrole šećerne bolesti s podizanjem svjesnosti o ovoj bolesti. U trećine bolesnika zabilježen je visoki stupanj komorbiditeta prema Charlsonu [115]. Prema vlastitim saznanjima nema istraživanja u kojem je procjenjivan odnos nalaza MR pregleda kralježnice i Charlsonov score-ing komorbiditeta u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom. Utvrđena je statistički značajna razlika između bolesnika s niskim i visokim stupnjem komorbiditeta s obzirom na promjene u MR nalazu. Bolesnici s višim stupnjem komorbiditeta su imali statistički značajno veću učestalost uznapredovalih promjena u nalazu MR pregleda kralježnice što je i očekivano obzirom da ovi bolesnici imaju oslabljen imunološki odgovor bilo zbog na primjer šećerne bolesti ili kroničnog bubrežnog zatajenja ili zbog djelomične promjene imunološkog odgovora lijekovima kod bolesnika s upalnim reumatskim bolestima što također umanjuje i osjet boli. No u ovom istraživanju nije ispitivana kronična medikamentozna terapija ovih bolesnika prije prijama u bolnicu koja je mogla imati učinak i na težinu kliničke slike. Ovime bi se mogao objasniti rezultat u kojemu nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika različitog stupnja komorbiditeta s obzirom na spol, dob, vrijeme od početka simptoma bolesti do prijama u bolnicu, trajanje hospitalizacije i ishod bolesti.

Vertebralni osteomijelitis najčešće nastaje hematogenim širenjem uzročnika iz udaljenih žarišta, rjeđe izravnom inokulacijom kao posljedica traume, dijagnostičkih ili terapijskih procedura i kirurških zahvata, ili kontinuirano iz okolnog žarišta [17]. McHenry i suradnici u svom istraživanju navode infekcije mokraćnog sustava, kože i mekotkivne infekcije kao najčešća žarišta bolesti [67]. Rezultati ovog istraživanja se bitnije ne razlikuju od ranije navedenih. Za tri četvrtine bolesnika, ishodište bolesti bilo je nepoznato, tj. nije ga bilo moguće dokazati, dok su najčešća dokazana ishodišta bolesti bile infekcije živčanog sustava (meningitis), mokraćnog sustava i kože. U gotovo desetine bolesnika infekcija je nastala izravnom inokulacijom kao posljedica prethodnog kirurškog zahvata na kralježnici u većem broju slučajeva zbog hernije diska te manjem zbog traume kralježnice. Svi navedeni bolesnici imali su kirurški zahvat na kralježnici u razdoblju kraćem od 6 tjedana prije pojave prvih simptoma spondilodiscitisa. U istraživanjima Aagaarda i sur. te Pigraua i sur. u oko 10 % ispitanika ishodište je bio endokarditis, dok je u ovom istraživanju endokarditis utvrđen u samo jednog bolesnika [45, 123]. U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, u kojoj je proveden dio ovog istraživanja, primjenjuje se pravilo da se svakom bolesniku, bez obzira na vodeći simptom učini ehokardiografija u slučaju pozitivne hemokulture, osobito ako se potvrdi stafilokokna ili streptokokna infekcija.

Najčešće je infekcijom bio zahvaćen lumbosakralni segment kralježnice, u gotovo dvije trećine bolesnika, u četvrtine bolesnika torakalni, a najrjeđe vratni segment u manje od desetine bolesnika, dok je više segmenata bilo zahvaćeno samo u jednog bolesnika. Najčešće je bio zahvaćen jedan segment kralježnice, odnosno dva susjedna trupa kralješka i pripadajući intervertebralni disk, u preko 80% bolesnika. U desetine bolesnika bila su zahvaćena tri susjedna kralješka, a u nešto manje bolesnika bio je zahvaćen samo jedan kralježak ili pak četiri i više kralježaka. Ovi rezultati su sukladni rezultatima ranijih istraživanja [122, 126, 128] od kojih treba izdvojiti istraživanje koje su proveli Mylona i suradnici [126]. Oni su napravili meta-analizu 14 studija sa sveukupno 1008 bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom te su zaključili da je infekcijom najčešće bila zahvaćena lumbalna kralježnica, u 58% slučajeva, da su vodeći simptomi bili bol i vrućica, a trećina bolesnika je imala neurološki ispad. Karadimas i suradnici su u retrospektivnoj studiji sa 163 bolesnika prikazali da su neurološki ispadi najčešće bili povezani s infekcijom u torakalnom i vratnom segementu kralježnice, vjerojatno uvjetovano užim spinalnim kanalom za razliku od lumbalne kralježnice [129]. Rezultati ovog istraživanja za

razliku od ranije navedenih nisu pokazali statistički značajnu povezanost neurološkog ispada sa zahvaćenim segmentom kralježnice niti brojem zahvaćenih kralježaka. Statistički značajni rezultati nađeni su kod bolesnika sa zahvaćenim torakalnim segmentom kralježnice koji su češće imali vrućicu, u usporedbi s bolesnicima sa zahvaćenim lumbosakralnim segmentom. Između te dvije skupine bolesnika nije bilo razlike u uznapredovalosti bolesti prema nalazima MR pregleda kralježnice. To se može objasniti činjenicom da su bolesnici s višom vrućicom bili ranije hospitalizirani, kako je ranije opisano, odnosno kod njih je i ranije postavljena dijagnoza i započeto liječenje, što se odnosi prvenstveno na bolesnike sa zahvaćenim torakalnim segmentom kralježnice, što je utjecalo na kontrolu progresije bolesti pa tako i na razvoj, odnosno izostanak neurološkog ispada.

Vrijednost SE utvrđena je u svih bolesnika, dok je vrijednost CRP utvrđena u gotovo svih bolesnika. Oba upalna parametra su imala vrijednosti očekivano znatno iznad normale kao što je dokazano i u ranijim studijama [127, 130, 131].

U polovice bolesnika kojima je učinjena hemokultura nalaz hemokulture je bio pozitivan. Najčešće izolirani mikroorganizam bio je očekivano *Staphylococcus aureus*, u gotovo tri četvrtine pozitivnih hemokultura. U jedne desetine pozitivnih hemokultura izolirana je *Escherichia coli,* a sljedeća po učestalosti je bila *Salmonella enteritidis*. U manjem broju pozitivnih hemokultura izolirani su *Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloaca, Staphylococcus coagulasa neg., BHSB, BHSG* i *Proteus mirabilis.* Legrand i sur., Beronius i sur. te Patzakis i sur. su u svojim istraživanjima sa 110, 58 odnosno 61 bolesnikom s piogenim vertebralnim osteomijelitisom prikazali da raspon pozitivnih hemokultura varira između 40% i 60% s najvećom učestalošću *Staphylococcus aureus*-a kao uzročnika bolesti što je slično rezultatima ovog istraživanja [5, 26, 132]. Bolesnici s pozitivnim nalazom hemokulture imali su statistički značajno više vrijednosti SE i CRP, višu vrućicu i viši stupanj komorbiditeta prema Charlsonu te statistički značajno kraće vrijeme od početka simptoma bolesti do hospitalizacije. Više vrijednosti SE, CRP i vrućice se daju objasniti bakterijemijom, odnosno dokazanim prisustvom bakterija u krvi, što je utjecalo na izraženiju upalnu reakciju organizma. Teže opće stanje takvih bolesnika je imalo za posljedicu i kraće vrijeme do prijama u bolnicu. Viši stupanj komorbiditeta je utjecao na bakterijemiju narušavajući integritet organizma i slabeći tjelesni imunitet [133, 134].

U trećine bolesnika učinjena je biopsija kosti i mikrobiološka analiza bioptata. Tim bolesnicima nije učinjena hemokultura ili je nalaz hemokulture bio negativan. U gotovo dvije trećine navedenih bolesnika nalaz bopsije je bio mikrobiološki pozitivan. Mylona i suradnici u svom istraživanju navode pozitivan nalaz biopsije u 77% slučajeva što je slično rezultatima ovog istraživanja [126]. Najčešće izolirani mikroorganizam bio je *Staphylococcus aureus* u polovice pozitivnih nalaza što je također u skladu s drugim istraživanjima [126, 135]. U sveukupno četvrtine slučajeva izolirana je *Escherichia coli* i *Staphylococcus coagulasa neg.*. U preostale četvrtine bolesnika izolirani su gotovo podjednako učestalo *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus coag. neg.* i *Propionibacterium acnes* te *Staphylococcus coag. neg.* i *Streptococcus oralis.* Za razliku od hemokulture, bolesnici s mikrobiološki pozitivnim nalazom biopsije nisu imali statistički značajno više vrijednosti SE i CRP od bolesnika s negativnim nalazom biopsije vjerojatno zbog izostanka bakterijemije.

Radiogrami kralježnice su upućivali na vertebralni osteomijelitis u gotovo polovice bolesnika kojima su i učinjeni. U dvije trećine bolesnika kojima je učinjen CT kralježnice nalaz je bio pozitivan. Podudarnost između RTG i CT nalaza nađena je u 82% slučajeva, dok se u 18% bolesnika CT pokazao kao osjetljivija metoda jer je dao pozitivan nalaz nakon negativnog RTG nalaza. Obrnut slučaj s pozitivnim RTG nalazom a negativnim CT nalazom nije zabilježen. To samo potvrđuje veću osjetljivost i specifičnost CT-a u odnosu na RTG u dijagnostici vertebralnog osteomijelitisa. CT s većom prostornom i kontrastnom rezolucijom te izbjegavanjem efekta superpozicije tomografskim pristupom je superiorniji u odnosu na RTG u otkrivanju ranih promjena na razini intervertebralnog diska, paravertebralne i epiduralne masti, kao i uznapredovalih promjena u vidu erozija pokrovnih ploha trupova kralježaka, opsežnije koštane destrukcije i sekvestracije [34].

Scintigrafija kosti galijem je u velikog broja bolesnika kojima je učinjena pokazala patološku metaboličku aktivnost u kralježnici. Nisu pronađene značajne razlike u nalazima scintigrafije kosti između bolesnika s ranim i uznapredovalim promjenama u MR nalazu. U ovom istraživanju scintigrafija se pokazala manje osjetljivom u odnosu na MR s obzirom da je nalaz scintigrafije u 11% bolesnika kojima je ista učinjena bio negativan. An i sur. te Jevtic navode u svojim radovima visoku osjetljivost scintigrafije u dijagnostici vertebralnog osteomijelitisa ali nisku specifičnost te ističu visoku specifičnost MR-a u odnosu na scintigrafiju pri čemu ne uspoređuju osjetljivost ove dvije metode [34, 37]. Viša osjetljivost scintigrafije u

odnosu na MR opisuje se u drugim patološkim promjenama kosti kao što su stres frakture, pa tako Dobrindt i suradnici u svom istraživanju na 28 sportaša navode osjetljivost scintigrafije u 93% slučajeva naspram MR-a u 71% slučajeva, dok je specifičnost bila ipak viša za MR (86%) u odnosu na scintigrafiju (74%) [136].

Magnetska rezonancija kralježnice je metoda izbora u dijagnostici vertebralnog osteomijelitisa s najboljim odnosom osjetljivosti i specifičnosti, posebno uz intravensku primjenu paramagnetskog kontrastnog sredstva i tehnike supresije masnog tkiva [36,126]. Svim bolesnicima je učinjen inicijalni MR pregled kralježnice prije ili neposredno nakon prijama u bolnicu. Medijan vremena od pojave simptoma bolesti do učinjenog prvog MR pregleda kralježnice iznosio je 15 dana što je slično dosadašnjim istraživanjima. Carragee u svom istraživanju sa 111 bolesnika navodi da je medijan vremena od pojave simptoma bolesti do MR pregleda bio kraći od 3 tjedna odnosno da je potpuna dijagnoza bolesti za 69% bolesnika postavljena unutar mjesec dana [20, 39]. Najčešće je nađen edem trupova kralježaka, potom upalne promjene diska, paravertebralni i epiduralni apscesi, koštana destrukcija te smanjenje visine intervertebralnog diska. Zarrouk i suradnici su u svom istraživanju s 29 bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom analizirali opisane morfološke promjene te je zastupljenost većine njih bila slična ovom istraživanju izuzev smanjenja visine intervertebralnog diska kojeg navode u preko 90% slučajeva [118]. Moguće da je ta razlika u odnosu na ovo istraživanje nastala zbog relativno malog broja ispitanika u njihovom istraživanju. Isti autori svrstavaju smanjenje visine intervertebralnog diska u rane upalne promjene [118], za razliku od Jevtica koji to smatra umjerenim do uznapredovalim upalnim promjenama [17]. U ovom istraživanju smanjenje visine intervertebralnog diska je smatrano uznapredovalom upalnom promjenom, što može biti razlog statistički većeg broja bolesnika s uznapredovalim promjenama u nalazu MR pregleda. Isto tako uzrokom potonjeg može biti i vremenski raspon u kojem su učinjeni MR pregledi, koji se kretao od 2 do 90 dana, tako da iako je medijan iznosio 15 dana, duže vrijeme od pojave simptoma do učinjenog inicijalnog pregleda kralježnice u nekih bolesnika sigurno je utjecalo na uznapredovalost upalnih promjena detektiranih MR pregledom kralježnice. Prisutnost komorbiditeta također je utjecala na promjene u MR nalazu. Bolesnici s višim stupnjem komorbiditeta su imali značajno veću učestalost uznapredovalih promjena u nalazu MR pregleda kralježnice. Oslabljen imunološki odgovor bilo zbog šećerne bolesti ili kroničnog bubrežnog zatajenja ili zbog djelomične promjene imunološkog odgovora lijekovima

kod bolesnika s upalnim reumatskim bolestima vjerojatno su utjecali na uznapredovalost upalnih promjena na kralježnici detektiranih MR pregledom. Nisu pronađene statistički značajne razlike između bolesnika s ranim i bolesnika s uznapredovalim promjenama u nalazu MR pregleda kralježnice s obzirom na vrijeme od pojave simptoma do hospitalizacije i vrijeme od pojave simptoma do učinjenog inicijalnog MR pregleda. Isto tako razlike među bolesnicima s ranim i onima s uznapredovalim promjenama u MR nalazu s obzirom na tjelesnu temperaturu, prisutnost neurološkog ispada, zahvaćeni segment kralježnice i broj kralježaka te nalaze laboratorijskih pretraga nisu bile statistički značajne.

Bolesnici s uznapredovalim promjenama u MR nalazu imali su statistički značajno dulje ukupno trajanje antibiotske terapije u usporedbi s bolesnicima kod kojih su pronađene rane promjene. Bolesnici s uznapredovalim promjenama u MR nalazu, češće su morali biti i dodatno kirurški liječeni što je očekivano s obzirom na formiranje apscesnih kolekcija, koštanu destrukciju i nestabilnost kralježnice s posljedičnom kompromitacijom neuralnih struktura. Chen SH i suradnici su u istraživanju koje je uključilo 45 bolesnika s piogenim spondilodiscitisom i epiduralnim apscesom proučavali vrstu i učinak terapije kod takvih bolesnika te su zaključili da je optimalan način liječenja takvih bolesnika kombinacija konzervativne antibiotske terapije i kirurškog liječenja [137]. Chen WC i suradnici su u svom istraživanju s 31 bolesnikom s uznapredovalim promjenama i epiduralnim apscesom pokazali da je trajanje antibiotskog liječenja bilo uvijek duže kod bolesnika koji su dodatno i kirurški liječeni [138].

Može se zaključiti da se ukupno 70% bolesnika u potpunosti oporavilo nakon provedenog liječenja, 21,8% bolesnika je imalo nepotpuni oporavak sa zaostalom boli ili neurološkim ispadom dok je 8,2% bolesnika bilo sa smrtnim ishodom. Nije pronađena povezanost između vremena od pojave simptoma bolesti do prijama u bolnicu i duljine trajanja hospitalizacije s ishodom liječenja bolesti, kao niti povezanost između stupnja komorbiditeta prema Charlsonu i ishoda liječenja bolesti. Chen WC i suradnici su u ranije spomenutom istraživanju pokazali da su kronično zatajenje bubrega, zloćudna bolest ili viši stupanj komorbiditeta prema Charlsonu povezani s lošom prognozom, odnosno lošijim ishodom liječenja bolesti ili smrti [138]. U ovom istraživanju bolesnici s višim stupnjem komorbiditeta su, kako je ranije opisano, imali statistički značajno veću učestalost uznapredovalih promjena u nalazu MR pregleda kralježnice, ali u ovom istraživanju kako je ranije spomenuto nije ispitivana kronična medikamentozna terapija ovih bolesnika prije prijama u bolnicu što je moglo imati učinak na težinu kliničke slike, vrijeme do

prijama u bolnicu, početak liječenja, pa posljedično tome i ishod bolesti. Vrućica, prisutnost neurološkog ispada, zahvaćeni segment kralježnice i broj zahvaćenih kralježaka te nalazi laboratorijskih pretraga nisu bili statistički značajno povezani s ishodom liječenja bolesti. Ovi se rezultati donekle razlikuju od rezultata istraživanja koje su proveli McHenry i suradnici koji su pokazali povezanost prisutnosti neurološkog ispada te vremena od pojave simptoma do prijama u bolnicu s ishodom bolesti [67]. U njihovom istraživanju je više od polovice bolesnika neposredno prije bilo hospitalizirano u drugim ustanovama, bez postavljene dijagnoze, tako da je medijan vremena od pojave simptoma bolesti do prijama u bolnicu u kojoj je provedeno istraživanje gotovo dvostruko veći u odnosu na ovo istraživanje. Isto tako medijan vremena od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze i učinjenog inicijalnog MR pregleda je bio trostruko veći za razliku od ovog istraživanja. Navedene razlike su vjerojatno utjecale na različite rezultate. Razlike između bolesnika s ranim i uznapredovalim promjenama u MR nalazu s obzirom na ishod liječenja nisu bile statistički značajne, odnosno nije pronađena povezanost nalaza inicijalnog MR pregleda s ishodom bolesti. Modic i suradnici su još 1985. godine analizirali nalaze inicijalnih i kontrolnih MR pregleda u 37 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom i zaključili da je nalaz inicijalnog te kontrolnog MR pregleda nakon 15 mjeseci u šest slučajeva bio istovjetan unatoč povoljnom kliničkom ishodu bolesti [36]. Flipo i suradnici su 1991. godine također uspoređivali nalaze inicijalnih i kontrolnih MR pregleda u 10 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom te zaključili da je 9 bolesnika imalo povoljan klinički ishod, ali radiološko pogoršanje u nalazima kontrolnih MR pregleda nakon 12 mjeseci dok je jedan bolesnik, s nepovoljnim kliničkim ishodom, imao istovjetan nalaz inicijalnog i kontrolnog MR pregleda [139, 118]. McHenry i suradnici su 2001. godine objavili istraživanje s 253 bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom od kojih je u manjem broju njih učinjen inicijalni MR pregled, ali za razliku od ovog istraživanja tek u kasnijem tijeku bolesti (medijan vremena od pojave simptoma do MR pregleda je bio trostruko veći), koji nije pokazao korelaciju s kliničkim nalazima bolesnika niti prognostičku važnost s obzirom na ishod bolesti [67]. Novije istraživanje Zarrouka i suradnika iz 2006. godine o prediktivnoj vrijednosti slikovnih tehnika na klinički ishod liječenja vertebralnog osteomijelitisa na relativno malom broju bolesnika (29 bolesnika), nije pokazalo povezanost nalaza slikovnih tehnika s ishodom bolesti [118]. Kowalski i suradnici su publicirali dva istraživanja (2006. godine sa 79 bolesnika i 2007. godine s 33 bolesnika) u kojima nisu dokazali povezanost nalaza kontrolnih MR pregleda i kliničkih nalaza bolesnika [66,

140]. Odnos ishoda bolesti s trajanjem antibiotskog liječenja jedini se pokazao statistički značajnim jer su bolesnici kod kojih je ishod bila smrt u prosjeku značajno kraće primali antibiotsku terapiju u usporedbi s bolesnicima s potpunim ili nepotpunim oporavkom. Ti se rezultati mogu objasniti činjenicom da je smrtni ishod bolesnika nastao u tijeku hospitalizacije, u ranoj fazi liječenja bolesti te je antibiotsko liječenje samim tim prekinuto, odnosno vremenski kraće trajalo. S obzirom na ishod, nije pronađena statistički značajna razlika između bolesnika koji su liječeni konzervativno i bolesnika koji su dodatno kirurški liječeni, odnosno nije bilo utjecaja vrste terapijskog postupka na ishod bolesti.

7. ZAKLJUČAK

ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata opisanog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

- Bolesnici s piogenim vertebralnim osteomijelitisom koji imaju uznapredovale promjene u nalazu inicijalnog MR pregleda kralježnice češće trebaju produženu antibiotsku terapiju i kirurško liječenje.

- Uznapredovale promjene u nalazu inicijalnog MR pregleda kralježnice se češće vide u bolesnika s višim stupnjem komorbiditeta, vjerojatno uslijed oslabljenog imunološkog odgovora bilo zbog npr. šećerne bolesti ili kroničnog bubrežnog zatajenja ili zbog djelomične promjene imunološkog odgovora lijekovima kod bolesnika s upalnim reumatskim bolestima.

- Nalaz inicijalnog MR pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom nema prognostičku vrijednost za ishod bolesti.

8. SAŽETAK

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Analizirati početne kliničke, laboratorijske i nalaze inicijalnog pregleda kralježnice magnetskom rezonancijom (MR) u bolesnika s vertebralnim osteomijelitisom, te odrediti njihovu povezanost s konačnim ishodom bolesti.

Ispitanici i metode: Retrospektivno istraživanje 110 bolesnika s potvrđenim piogenim vertebralnim osteomijelitisom koji su bili hospitalizirani u razdoblju od 5 godina i to od 2006. do 2010. godine. Svim ispitanicima su učinjene kliničke i laboratorijske pretrage te inicijalno i MR pregled kralježnice prema istom protokolu. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o nalazima MR pregleda i to: ispitanici s ranim i ispitanici s uznapredovalim promjenama. Kao ishodi bolesti razmatrani su: potpuni klinički oporavak, rezidualni neurološki deficit ili bol i smrt, te je analiziran njihov odnos s kliničkim i slikovnim nalazima.

Rezultati: Nije bilo statistički značajne razlike u početnim kliničkim osobitostima ispitanika, broju zahvaćenih kralježaka i anatomskom položaju, između dvije skupine ispitanika. Viši stupanj komorbiditeta i produženo liječenje antibioticima bili su povezani s uznapredovalim promjenama na MR pregledu kralježnice ($p=0.006$, odnosno $p=0.004$). Ispitanici koji su pokazivali uznapredovale promjene na MR pregledu kralježnice češće su bili kirurški liječeni ($p=0.007$). Nije pronađena statistički značajna razlika u ishodu bolesti između ispitanika s ranim i ispitanika s uznapredovalim MR promjenama kralježnice ($p=0.563$).

Zaključak: Premda su ispitanici s uznapredovalim promjenama na MR pregledu kralježnice češće trebali produženu antibiotsku terapiju i kirurško liječenje, nalaz inicijalnog MR pregleda kralježnice u bolesnika s piogenim vertebralnim osteomijelitisom nije pokazao prognostičku vrijednost za ishod bolesti. Uznapredovale promjene na MR pregledu kralježnice češće se vide u ispitanika s višim stupnjem komorbiditeta, što je vjerojatno uvjetovano oslabljenim imunološkim odgovorom bilo zbog primjerice šećerne bolesti ili kroničnog bubrežnog zatajenja, ili zbog djelomične promjene imunološkog odgovora lijekovima u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima, što također umanjuje i osjet boli.

Ključne riječi: magnetska rezonancija, vertebralni osteomijelitis, ishod bolesti

9. SUMMARY

SUMMARY

The Predictive Value of Initial Spinal MRI Findings for Post-Therapeutic Clinical Outcome of Vertebral Osteomyelitis

Aim: To analyze the initial clinical, laboratory and magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with vertebral osteomyelitis and to determine their correlation with the disease outcome.

Patients and methods: A retrospective study of 110 patients with confirmed pygenic vertebral osteomyelitis treated in a 5-year period, between 2006 and 2010. Patients included in the study initially had clinical and biological examinations and MRI of spine according to the same protocol. MRI findings were divided in moderate and advanced changes. Complete clinical recovery, residual neurological deficits or pain and death were observed as the disease outcome and put in correlation with clinical and imaging findings.

Results: There was no significant difference in clinical presentation at admission, number of affected vertebral bodies nor anatomic location between a group of patients with moderate and patients with advanced MRI changes. High Charlson comorbity index (CCI) score and longer treatment with antibiotics were associated with advanced MRI changes ($p=0.006$ and $p=0.004$, respectively). Patients with advanced MRI changes more frequently underwent surgical intervention than patients with moderate MRI changes of vertebral osteomyelitis ($p=0.007$). There was no difference between patients with moderate and patients with advanced MRI changes regarding the disease outcome ($p=0.563$).

Conclusion: Although the patients with advanced MRI changes are more likely to need prolonged antibiotic therapy and surgical intervention, the findings of initially performed MRI in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis have no prognostic value regarding the disease outcome. The advanced MRI changes in patients with vertebral osteomyelitis are more often observed in patients with high CCI score, probably due to impaired immune response caused by diabetes or chronic renal failure or because of partial modulation of the immune response with medications in patients with inflammatory rheumatic diseases.

Keywords: MRI, vertebral osteomyelitis, disease outcome

Matej Mustapić, 2014.

10. LITERATURA

LITERATURA

1. Grammatico L, Baron S, Rusch E et al. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002-2003. Epidemiol Infect 2008;136(5):653-60
2. Kulowski J. The Orr treatment of pyogenic osteomyelitis. Ann Surg 1936;103(4):613-24
3. Smith AS, Blaser SI. Infectious and inflammatory processes of the spine. Radiol Clin North Am 1991;29:809–27
4. Digby JM, Kersley JB. Pyogenic non-tuberculous spinal infection: an analysis of thirty cases. J Bone Joint Surg Br 1979;61(1):47-55
5. Beronius M, Bergman B, Andersson R. Vertebral osteomyelitis in Göteborg, Sweden: a retrospective study of patients during 1990-95. Scand J Infect Dis 2001;33(7):527-32
6. Sobottke R, Seifert H, Fatkenheuer G, Schmidt M, Gossmann A, Eysel P. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. Dtsch Arztebl Int 2008;105(10):181-7
7. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O'Byrne JM. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral center. Spine 2006;31(23):2695-700
8. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369–79
9. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. Semin Arthritis Rheum 2002;31(4):271-8
10. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2004;120(4):316-53
11. Garbino J, Schnyder I, Lew D, et al. An unusual cause of vertebral osteomyelitis: Candida species. Scand J Infect Dis 2003;35(4):288-91
12. Hong SH, Choi JY, Lee JW, Kim NR, Choi JA, Kang HS. MR imaging assessment of the spine: infection or an imitation? Radiographics 2009;29(2):599-612
13. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to Candida species: case report and literature review. Clin Infect Dis 2001;33(4):523-30
14. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 1995;123(6):415-20

15. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. Clin Infect Dis 2008;46(3):426-33
16. Stauffer W, Abd-Alla M, Ravdin JI. Prevalence and incidence of Entamoeba histolytica infection in South Africa and Egypt. Arch Med Res 2006;37(2):266-9
17. Jevtic V. Vertebral infection. Eur Radiol 2004;14;S3:43-52
18. Henriques CQ. Osteomyelitis as a complication in urology; with special reference to the paravertebral venous plexus. Br J Surg 1958;46(195):19-28
19. Bass SN, Ailani RK, Shekar R, Gerblich AA. Pyogenic vertebral osteomyelitis presenting as exudative pleural effusion: a series of five cases. Chest 1998;114(2):642-7
20. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. J Bone Joint Surg Am 1997;79(4):874–80
21. Falagas ME, Bliziotis IA, Mavrogenis AF, Papagelopoulos PJ. Spondylodiscitis after facet joint steroid injection: a case report and review of the literature. Scand J Infect Dis 2006;38(4):295-9
22. Hooten WM, Mizerak A, Carns PE, Huntoon MA. Discitis after lumbar epidural corticosteroid injection: a case report and analysis of the case report literature. Pain Med 2006;7(1):46-51
23. McHenry MC, Rehm SJ, Krajewski LP et al. Vertebral osteomyelitis and aortic lesions: case report and review. Rev Infect Dis 1991;13(6):1184-94
24. Cahill DW, Love LC, Rechtine GR. Pyogenic osteomyelitis of the spine in the elderly. J Neurosurg 1991;74(6):878-86
25. Kulowski J. Pyogenic vertebral osteomyelitis of the spine: An analysis and discussion of 102 cases. J Bone Joint Surg 1936;1:343
26. Patzakis MJ, Rao S, Wilkins J, Harvey PJ. Analysis of 61 cases of vertebral osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 1991; 264:178-83
27. Capelo J, Carragoso A, Albuquerque C, Mocho ML, Canto-Moreira N: Infectious spondylodiscitis: a study of forty-one cases. Acta Reumatol Port 2007; 32(3):255-62
28. Priest DH., Peacock JE. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. South Med J 2005;98 (9):854-62
29. Dagirmanjian A, Schils J, McHenry M, Modic MT. MR imaging of vertebral osteomyelitis revisited. AJR Am J Roentgenol 1996;167(6):1539-43

30. Gentry LO. Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis. Ann Intern Med 1991;114(6):986-7
31. Carragee EJ, Kim D, van der Vlugt T, Vittum D. The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine 1997;22(18):2089-93
32. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H. Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. Pediatrics 1994;93(1):59-62
33. Khan MH, Smith PN, Rao N, Donaldson WF. Serum C-reactive protein levels correlate with clinical response in patients treated with antibiotics for wound infections after spinal surgery. Spine J 2006;6(3):311-5
34. An HS, Seldomridge JA. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. Clin Orthop Relat Res 2006;444:27-33
35. Višković K, Miklić D, Lisić M, Đaković Rode O, Mustapić M, Perović M, Begovac J. Imaging Techniques and Multidiciplinary Approach to the Vertebral Osteomyelitis. Croat J Infect 2011;31(2):101-8
36. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW et al. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. Radiology 1985;157(1):157-66
37. Jevtic V. Magnetic resonance imaging appearances of different discovertebral lesions. Eur Radiol 2001;11(7):1123-35
38. Markus HS. Haematogenous osteomyelitis in the adult: a clinical and epidemiological study. Q J Med 1989;71(266):521-7
39. Carragee EJ. The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine 1997;22(7):780-5
40. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA et al. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. Clin Infect Dis 2011;52(5):867-72
41. Hadjipavlou AG, Cesani-Vazquez F, Villaneuva-Meyer J et al. The effectiveness of gallium citrate Ga 67 radionuclide imaging in vertebral osteomyelitis revisited. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 1998;27(3):179-83
42. McGahan JP, Dublin AB. Evaluation of spinal infections by plain radiographs, computed tomography, intrathecal metrizamide, and CT-guided biopsy. Diagn Imaging Clin Med 1985;54(1):11-20

43. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. Clin Infect Dis 1995;20(2):320-8
44. Lecouvet F, Irenge L, Vandercam B, Nzeusseu A, Hamels S, Gala JL. The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. Arthritis Rheum 2004;50(9):2985-94
45. Pigrau C, Almirante B, Flores X et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. Am J Med 2005;118(11):1287
46. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. J Antimicrob Chemother 2003;51:1261–8
47. Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. Clin Infect Dis 2007;45:S191–5
48. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *S. aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006;166:2138–44
49. Mader J, Norden C, Nelson JD, Calandra GB. Evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of osteomyelitis in adults. Clin Infect Dis 1992;15:S155–61
50. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trails? Int J Infect Dis 2005;9:127–38
51. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzoit F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 2001;1:175–88
52. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. Clin Infect Dis 1997;25:1327–33
53. Concia E, Prandini N, Massari L, et al. Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines. Nucl Med Commun 2006;27(8):645-60
54. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603–62
55. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America ATS/IDSA statement: diagnosis, prevention and treatment of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367–416
56. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005;352:2325–36

57. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. J Antimicrob Chemother 2010;65:S3:11–24
58. Robinson JL, Vaudry WL, Dobrovolsky W. Actinomycosis presenting as osteomyelitis in the pediatric population. Pediatr Infect Dis J 2005;24:365–9
59. Dimar JR, Carreon LY, Glassman SD et al. Treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with anterior debridement and fusion followed by delayed posterior spinal fusion. Spine (Phila Pa 1976) 2004;29(3):326-32
60. Mader JT, Cantrell JS, Calhoun J. Oral ciprofloxacin therapy compared with standard parenteral therapy for chronic osteomyelitis in adults. J Bone Joint Surg Am 1990;72:104–10
61. Kaplan SL, Mason EO, Feigen RD. Clindamycin versus nafcillin or methicillin in the treatment of *S. aureus* osteomyelitis in children. South Med J 1982;75:138–42
62. Fraimow HS. Systemic Antimicrobial Therapy in Osteomyelitis. Semin Plast Surg 2009; 23(2): 90–9
63. Mückley T, Schütz T, Schmidt MH**,** Potulski M, Bühren V, Beisse R. The role of thoracoscopic spinal surgery in the management of pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine (Phila Pa 1976) 2004;29(11):E227-33
64. Hadjipavlou AG, Crow WN, Borowski A, et al. Percutaneous transpedicular discectomy and drainage in pyogenic spondylodiscitis. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 1998;27:188
65. Kuklo TR, Potter BK, Bell RS, Moquin RR, Rosner MK. Single-stage treatment of pyogenic spinal infection with titanium mesh cages. J Spinal Disord Tech 2006;19(5):376-82
66. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, Steckelberg JM, Osmon DR. Do follow-up imaging examinations provide useful prognostic information in patients with spine infection? Clin Infect Dis 2006;43(2):172-9
67. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. Clin Infect Dis 2002;34(10):1342-50
68. Andrew ER. The Wellcome Foundation lecture, 1981. Nuclear magnetic resonance imaging in medicine: physical principles. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1985;225:399-410
69. Andrew ER. Nuclear magnetic resonance and the brain. Brain Topogr 1992;5(2):129-33

70. Lauterbur PC. Progress in n.m.r. zeugmatography imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289(1037):483-7
71. Damadian R. Field focusing n.m.r. (FONAR) and the formation of chemical images in man. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1980;289(1037):489-500
72. Lai CM, Lauterbur PC. True three-dimensional image reconstruction by nuclear magnetic resonance zeugmatography. Phys Med Biol 1981;26(5):851-6
73. Seynaeve PC, Broos JI. [The history of tomography]. J Belge Radiol 1995; 78(5):284-8
74. Mustarelli P, Rudnicki M, Savini A, et al. Synthesis of magnetic gradients for NMR tomography. Magn Reson Imaging 1990;8(2):101-5
75. Rinck AP. The Magnetic Resonance Phenomenon. Magnetic Resonance in Medicine. London, Blackwell Science, 1993
76. Westbrook C, Kraut C. MRI in Practice. London, Blackwell Science, 1997
77. Cohen MS, Weisskoff RM. Ultra-fast imaging. Magn Reson Imaging 1991;9:(1)1-37
78. Vogt FM, Goyen M, Debatin JF. MR angiography of the chest. Radiol Clin North Am 2003;41(1):29-41
79. Marcu CB, Beek AM, van Rossum AC. Clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. CMAJ 2006;175(8):911-7
80. Finn JP, Baskaran V, Carr JC, et al. Thorax: low-dose contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with subsecond temporal resolution - initial results. Radiology 2002;224(3):896-904
81. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, et al. American College of Radiology White Paper on MR Safety: 2004 update and revisions. AJR Am J Roentgenol 2004;182(4):1111-5
82. American Society for Testing and Materials (ASTM) International. ASTM F2503-05: Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment. ASTM International ,West Conshohocken, PA. 2005.
83. Zikria JF, Machnicki S, Rhim E, Bhatti T, Graham RE. MRI of patients with cardiac pacemakers: a review of the medical literature. AJR Am J Roentgenol 2011;196(2):390-401
84. Roguin A, Schwitter J, Vahlhaus C, et al. Magnetic resonance imaging in individuals with cardiovascular implantable electronic devices. Europace 2008;10(3):336-46.

85. Levine GN, Gomes AS, Arai AE, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Circulation 2007;116(24):2878-91
86. Coskun O. Magnetic resonance imaging and safety aspects. Toxicol Ind Health 2011; 27(4):307-13
87. Sharan A, Rezai AR, Nyenhuis JA, et al. MR safety in patients with implanted deep brain stimulation systems (DBS). Acta Neurochir Suppl 2003;87:141-5
88. Hubálková H, Hora K, Seidl Z, Krásenský J. Dental materials and magnetic resonance imaging. Eur J Prosthodont Restor Dent 2002;10(3):125-30
89. Romner B, Olsson M, Ljunggren B, et al. Magnetic resonance imaging and aneurysm clips. Magnetic properties and image artifacts. J Neurosurg 1989;70(3):426-31
90. Shellock FG. MR imaging of metallic implants and materials: a compilation of the literature. AJR Am J Roentgenol 1988;151(4):811-4
91. Shellock FG, Kanal E. Policies, guidelines, and recommendations for MR imaging safety and patient management. SMRI Safety Committee. J Magn Reson Imaging 1991;1:97-101
92. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(1):263-72
93. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Am J Kidney Dis 2004;44(1):12-24
94. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). Curr Opin Rheumatol 2006;18(6):614-7
95. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. Radiology 2007;242(3):647-9
96. An HS, Seldomridge JA. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. Clin Orthop Relat Res 2006;444:27-33
97. Gero B, Sze G, Sharif H. MR imaging of intradural inflammatory diseases of the spine. AJNR Am J Neuroradiol 1991;12.(5):1009-19

98. Post MJ, Sze G, Quencer RM, Eismont FJ, Green BA, Gahbauer H. Gadolinium-enhanced MR in spinal infection. J Comput Assist Tomogr 1990;14(5):721-9
99. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB, Carrino JA. MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? Radiology 2003;228(2):506-14
100. Gillams AR, Chaddha B, Carter AP. MR appearances of the temporal evolution and resolution of infectious spondylitis. AJR Am J Roentgenol 1996;166.(4):903-7
101. Cormican L, Hammal R, Messenger J, Milburn HJ. Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. Postgrad Med J 2006;82.(963):46-51
102. Jain AK. Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease. J Bone Joint Surg Br 2010;92 (7):905-13
103. Bettini N, Girardo M, Dema E, Cervellati S. Evaluation of conservative treatment of non specific spondylodiscitis. Eur Spine J 2009;18:S1:143-50
104. Bron JL, de Vries MK, Snieders MN, van der Horst-Bruinsma IE, van Royen BJ. Discovertebral (Andersson) lesions of the spine in ankylosing spondylitis revisited. Clin Rheumatol 2009; 28:(8):883-92
105. Potočki K, Dürrigl T. Klinička reumatološka radiologija. Zagreb: Medicinska knjiga; 2011, str. 63
106. Van Lom KJ., Kellerhouse LE., Pathria MN. et al. Infection versus tumor in the spine: criteria for distinction with CT. Radiology 1988;166 :(3):851-5
107. Vo N, Niedernhofer LJ, Nasto LA et al. An overview of underlying causes and animal models for the study of age-related degenerative disorders of the spine and synovial joints. J Orthop Res 2013;31(6):831-7
108. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2006;32(1):9-44
109. Hutchinson MS, Joakimsen RM, Njolstad I, et al. Effects of Age and Sex on Estimated Diabetes Prevalence Using Different Diagnostic Criteria: The Tromso OGTT Study. Int J Endocrinol 2013;2013:6134-75
110. Montgomery JE, Brown JR. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag 2013;9:37-45
111. Boyle, P, Levin, B. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2008

112. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. J Hepatol 2012;57(6):1336-48
113. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005;67:2089-100
114. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. Ann Int Med 2001;134(2):120-4
115. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol 2011;173(6):676-82
116. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373-83
117. Stavljenić Rukavina A, Čvorišćec D, ur. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih biokemičara: Medicinska naklada, 2007
118. Zarrouk V, Feydy A, Sallès F, et al. Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial vertebral osteomyelitis. Rheumatology (Oxford) 2007;46(2):292-5
119. Flury BB, Elzi L, Kolbe M, et al. Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? BMC Infect Dis 2014;14(1):226-32
120. Park KH, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect 2013;67(6):556-64
121. Bhavan KP, Marschall J, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. BMC Infect Dis 2010;10:158-66
122. Yoon SH, Chung SK, Kim KJ, Kim HJ, Jin YJ, Kim HB. Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. Eur Spine J 2010;19(4):575-82

123. Aagaard T, Roed C, Dragsted C, Skinhøj P. Microbiological and therapeutic challenges in infectious spondylodiscitis: a cohort study of 100 cases, 2006-2011. Scand J Infect Dis 2013;45(6):417-24
124. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 1990;4(3):539-50
125. Sakkas LI, Davas EM, Kapsalaki E, et al. Hematogenous spinal infection in central Greece. Spine 2009;34(15):E513-8
126. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. Semin Arthritis Rheum 2009;39(1):10-7
127. Euba G, Narváez JA, Nolla JM, et al. Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. Semin Arthritis Rheum 2008;38(1):28-40
128. Korovessis P, Repantis T, Hadjipavlou AG. Hematogenous pyogenic spinal infection: current perceptions. Orthopedics 2012;35(10):885-92
129. Karadimas EJ, Bunger C, Lindblad BE, et al. Spondylodiscitis. A retrospective study of 163 patients. Acta Orthop 2008;79(5):650-9
130. Dufour V, Feydy A, Rillardon L, et al. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. Semin Arthritis Rheum 2005;34(5):766-71
131. Chelsom J, Solberg CO. Vertebral osteomyelitis at a Norwegian university hospital 1987-97: clinical features, laboratory findings and outcome. Scand J Infect Dis 1998;30(2):147-51
132. Legrand E, Flipo RM, Guggenbuhl P, et al. Management of nontuberculous infectious discitis. treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France. Joint Bone Spine 2001;68(6):504-9
133. Laudański K, Nowak Z. Aberrant function and differentiation of monocytes in end stage renal disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2012;60(6):453-9
134. Liu L, Goh ZW, Rhodes B. Empyema and psoas abscess in a previously undiagnosed diabetic patient. N Z Med J 2013;126(1369):79-82
135. Corrah TW, Enoch DA, Aliyu SH, Lever AM. Bacteraemia and subsequent vertebral osteomyelitis: a retrospective review of 125 patients. QJM 2011;104(3):201-7

136. Dobrindt O, Hoffmeyer B, Ruf J, et al. MRI versus bone scintigraphy. Evaluation for diagnosis and grading of stress injuries. Nuklearmedizin 2012;51(3):88-94
137. Chen SH, Chang WN, Lu CH, et al. The clinical characteristics, therapeutic outcome, and prognostic factors of non-tuberculous bacterial spinal epidural abscess in adults: a hospital-based study. Acta Neurol Taiwan 2011;20(2):107-13
138. Chen WC, Wang JL, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Spinal epidural abscess due to Staphylococcus aureus: clinical manifestations and outcomes.J Microbiol Immunol Infect 2008;41(3):215-21
139. Flipo RM, Deprez X, Chastanet P, et al. Apport de l'IRM au diagnostic et a la surveillance de spondyilodiscites infecteuses. In: Gauscher A., Netter P., Paurel J., Regent D.: Actualites en physiologie et pharmacologic articulaire, Masson, Paris, 1991;254-8
140. Kowalski TJ, Layton KF, Berbari EF, et al. Follow-up MR imaging in patients with pyogenic spine infections: lack of correlation with clinical features. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28(4):693-9

11. ŽIVOTOPIS

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 28. lipnja 1977. godine u Sarajevu, živim i radim u Zagrebu, oženjen sam i otac troje djece.

U Sarajevu sam završio osnovnu školu, a maturirao sam u Jezičnoj gimnaziji u Metkoviću 1996. godine. Nakon gimnazije upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam diplomirao 2002. godine s prosjekom ocjena 4,5. Tijekom cijelog studija bio sam stipendist Hrvatskog kulturnog društva „Napredak“, a dobitnik sam i stipendije Sveučilišta u Zagrebu za akademsku godinu 2001./02. Na Medicinskom fakultetu istog Sveučilišta upisao sam i apsolvirao poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“, na kojem sam 2012. godine obranio temu doktorske disertacije.

Specijalist sam radiologije, a specijalizaciju sam započeo 2005. godine u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“, gdje sam položio specijalistički ispit 2009. godine. U sklopu specijalizacije završio sam poslijediplomski specijalistički studij „Radiologija“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Pripravnički staž obavio sam u Kliničkoj bolnici „Sveti duh“ u Zagrebu 2002./03. godine. Od siječnja 2004. godine do travnja 2005. godine radio sam kao liječnik na darivanju krvi u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu. Od travnja 2005. godine zaposlen sam u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“, gdje sam trenutno voditelj Odjela za muskuloskeletnu radiologiju.

Uže područje mog rada je muskuloskeletna radiologija. Kao pozvani predavač sudjelovao sam na više kongresa i tečajeva. Objavio sam 9 znanstvenih radova u indeksiranim časopisima, a autor sam 25 sažetaka na međunarodnim i domaćim kongresima. Stručno sam se usavršavao na različitim međunarodnim seminarima i tečajevima.

Aktivan sam član Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva radiologa, European Society of Radiology i European Society of Musculoskeletal Radiology.