Koštano-zglobna tuberkuloza

Đurđenić, Sven

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:105:778032

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sven Đurđenić

Koštano-zglobna tuberkuloza

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Tomislava Đapića, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. EPIDEMIOLOGIJA 3

3. PATOGENEZA TUBERKULOZE 4

3.1 Patogeneza koštano-zglobne tuberkuloze 5

4. KLINIČKA SLIKA I OBLICI 7

4.1 Pottova bolest 7

4.2 Ekstraspinalni tuberkulozni artritis 11

4.2.1 Tuberkuloza ramenog zgloba 11

4.2.2 Tuberkuloza lakatnog zgloba 12

4.2.3 Tuberkuloza sakroilijačnog zgloba 13

4.2.4 Tuberkuloza kuka 13

4.2.5 Tuberkuloza koljena 14

4.2.6 Tuberkuloza stopala 16

5. DIJAGNOZA 19

6. LIJEČENJE 24

6.1 Farmakološka terapija 24

6.2 Ortopedsko liječenje 27

7. ZAKLJUČAK 33

8. ZAHVALA 34

9. POPIS LITERATURE 35

10. ŽIVOTOPIS 40

POPIS KRATICA

AIDS - eng. acquired immune deficiency syndrome - *sindrom stečene imunodeficijencije*

ALP- eng. alkaline phosphatase - *alkalna fosfataza*

ALT- eng. alanine aminotransferase - *alanin aminotransferaza*

AST- eng. aspartate aminotransferase - *aspartat aminotransferaza*

BCG - eng. bacillus Calmette-Guerin - *bacil Calmette-Guerin*

CD4+ - eng. cluster of differentiation 4 - *stanični diferencijacijski antigeni 4*

CD8+ - eng. cluster of differentiation 8 - *stanični diferencijacijski antigeni 8*

CFP-10 - eng. culture filtrate protein 10 - *protein filtrata kulture 10*

CT - eng. computed tomography - *kompjutorizirana tomografija*

ELISA - eng. enzyme-linked immunosorbent assay - *imunosorbentni esej vezan uz enzim*

ESAT-6 - eng. early secretory antigenic target 6 - *rani sekretorni antigen 6*

FABER - eng. Flexion, ABduction and External Rotation - *test fleksije, abdukcije i vanjske rotacije*

GGT- eng. gamma-glutamyltransferase - *gama-glutamiltransferaza*

HIV - eng. human immunodeficiency virus - *virus humane imunodeficijencije*

IFNγ - eng. interferon gamma - *interferon gama*

IGRA - eng. interferon gamma release assay - *interferon gama otpuštajući esej*

IL-12 - eng. interleukin 12 - *interleukin 12*

KZT - koštano-zglobna tuberkuloza

MR - eng. magnetic resonance - *magnetska rezonancija*

MDR - eng. multidrug resistant - *višestruko otporan na lijekove*

PPD - eng. purified protein derivative - *pročišćeni proteinski derivat*

PCR - eng. polymerase chain reaction - *lančana reakcija polimeraze*

RTG - rendgen

SŽS - središnji živčani sustav

T_H1 - eng. T helper (lymphocytes) - *pomoćnički T limfociti*

SAŽETAK

Koštano-zglobna tuberkuloza

Sven Đurđenić

Koštano-zglobna tuberkuloza je granulomatozna upala dijelova sustava za kretanje izazvana acidorezistentnim bacilom Mycobacterium tuberculosis. Čini između 10-35% svih slučajeva izvanplućne tuberkuloze pri čemu tuberkuloza kralješnice odnosno Pottova bolest čini 50-60% svih koštano-zglobnih oblika tuberkuloze. Predilekcijska mjesta gdje nastaje infekcija su kosti i zglobovi koji nose težinu tijela kao što su kosti i zglobovi kralješnice, kuka, koljena i stopala. Prodor infekcije olakšavaju stanja kao što su: slabljenje imunosnog sustava uslijed malnutricije, infekcija humanim virusom imunodeficijencije, starija životna dob, kronične bubrežne bolesti i ostala pridružena stanja. Lokalizacija bolesti Pottove bolesti jest najčešće u području torakalne kralješnice (65%), zatim lumbalne kralješnice (20%), cervikalne (10%) te torakolumbalne kralješnice (5%). Kod ekstraspinalnog tuberkuloznog artritisa najčešće zahvaćeni zglobovi su zglobovi kuka, sakroilijačni zglob, zglobovi koljena te zglobovi stopala. Dijagnostika se postavlja anamnezom, kliničkim pregledom, mikroskopskim, citološkim i molekularnim metodama. Radiološke metode uključuju rendgen, magnetsku rezonanciju i kompjutoriziranu tomografiju. Konzervativna terapija sastoji se od propisivanja antituberkulotika, simptomatske terapije i mjera jačanja imuniteta. Ortopedsko liječenje uključuje imobilizacijske tehnike te operativne postupke. U osnovne operativne postupke ubrajamo punkciju i ekskohleaciju tuberkuloznog žarišta, debridement i artrolizu zahvaćenog zgloba te sinovektomiju. U slučaju uznapredovale destrukcije kostiju i zgloba pristupa se artroplastici ili artrodezi.

KLJUČNE RIJEČI: koštano-zglobna tuberkuloza, Pottova bolest, ekstraspinalni tuberkulozni artritis, antituberkulotska terapija, ortopedsko liječenje

SUMMARY

Bone and joint tuberculosis

Sven Đurđenić

Bone and joint tuberculosis is a granulomatous inflammatory disease, caused by acid-fast bacillus *Mycobacterium tuberculosis,* which affects the locomotor system. It accounts for 10-35% of all cases of extrapulmonary tuberculosis while spinal tuberculosis, i.e. Pott´s disease, accounts for 50-60% of all cases of bone and joint tuberculosis. Predilection sites where infection occurs are the bones and joints which carry weight such as bones and joints of the spine, hip, knee and foot. Conditions which facilitate breach of the infection are: weakening of the immune system due to malnutrition, human immunodeficiency virus infection, old age, chronic kidney diseases and other associated conditions. The most common sites of Pott´s disease are thoracic spine (65%), lumbar (20%), cervical (10%) and thoracolumbar spine (5%). The most affected joints in the cases of extraspinal tuberculous arthritis are hip joint, sacroiliac joint, knee joints and foot joints. Investigations include patient´s medical history, physical examination, microscopy, cytology and molecular analysis. Radiology procedures include X-ray, MRI and CT. Conservative therapy consists of administration of antituberculotics, symptomatic treatment and boosting of the immune system. Orthopedic treatment includes immobilization techniques and surgical procedures. Basic surgical procedures include puncture and excochleation of the tuberculous focus, debridement and arthrolysis of affected joint and synovectomy. In case of advanced destruction of bones and joints, arthroplasty or arthrodesis are performed.

KEY WORDS: bone and joint tuberculosis, Pott´s disease, extraspinal tuberculous arthritis, antituberculous therapy, orthopedic treatment

1. UVOD

Tuberkuloza (hrv. *sušica*) je multisistemska, kronična, granulomatozna, zarazna bolest najčešće uzrokovana bacilom tuberkuloze, *Mycobacterium tuberculosis,* koja ponajprije zahvaća pluća, ali može zahvatiti i mnoge druge organe kao što su koža, središnji živčani sustav (SŽS), zglobovi, kosti, probavni sustav, limfni čvorovi i dr. Manje česti uzročnici uključuju *Mycobacterium africanum* koja uzrokuje tuberkulozu u zemljama Zapadne Afrike, zatim *Mycobacterium bovis* koja se prenosi putem mlijeka zaraženog goveda te *Mycobacterium microti* koji prvenstveno uzrokuje tuberkulozu u glodavaca i mačaka (1). *Mycobacterium tuberculosis* obligatni je uzročnik bolesti u ljudi i čovjek je jedini prirodni domaćin. Bolest se prenosi udisanjem inficiranog aerosola koji nastaje pri govoru, kihanju i kašljanju. Bacili zatim dospijevaju u pluća gdje se razmnožavaju, odakle krvlju mogu dospjeti u bilo koji organ u tijelu (2).

Tuberkuloza je oduvijek bila izazov čovječanstva kroz povijest. Istraživanja su pokazala da je bacil tuberkuloze preživio između 40 000 i 70 000 godina, a postoji hipoteza da je rod *Mycobacterium* star više od 150 milijuna godina (3). Na egipatskim mumijama starim oko 2400 godina pr.Kr. uočeni su deformiteti kralješnice tipični za Pottovu bolest. Predantički opisi tuberkuloze, nađeni na području Indije i Kine, potječu iz vremena 3300-2300 godina pr.Kr. (4).

Bolest je u antičkoj Grčkoj bila dobro poznata po imenom *ftiza*. Hipokrat je ftizu opisao kao bolest koja je osobito smrtonosna za mlade osobe, pritom vrlo precizno opisujući simptome i karakteristične plućne lezije. *Skrofuloza*, bolest koja zahvaća cervikalne limfne čvorove, opisana je u srednjem vijeku kao novi klinički oblik tuberkuloze (4).

U nekim europskim zemljama kao što su Francuska i Engleska postojalo je vjerovanje da samo dodir člana kraljevske obitelji može izliječiti bolest. Engleski liječnik Benjamin Marten 1720. godine prvi put postavlja tezu o infektivnom podrijetlu bolesti te se počinju osnivati sanatoriji za oboljele (4).

Godine 1882. poznati znanstvenik Robert Koch uspijeva identificirati, izolirati i kultivirati bacil tuberkuloze u životinjskom serumu te reproducirati bolest u laboratorijskih životinja (4). Ovo otkriće je bilo temelj kasnijem razvoju *bacil Calmette-*

Guerin (BCG) cjepiva, Selman Waksman streptomicina te svih kasnijih antituberkulotika (4).

U današnje vrijeme tuberkuloza i dalje predstavlja veliki javnozdravstveni problem, ponajprije u nerazvijenim zemljama te zemljama jugoistočne Azije gdje zahvaća pretežito mlađe stanovništvo. Svjetska zdravstvena organizacija razvila strategiju eradikacije bolesti do 2050. godine koja uključuje daljnje usavršavanje terapije, dijagnostičkih postupaka te prevencije (5).

2. EPIDEMIOLOGIJA

Tuberkuloza spada u deset najučestalijih uzroka smrti u svijetu te druga po učestalosti smrti od infektivnih bolesti. Prema podacima *Svjetske zdravstvene organizacije*, približno jedna četvrtina svjetske populacije zaražena mikobakterijom tuberkuloze, ali nije oboljela, odnosno, četvrtina populacije ima latentni oblik te nisu prenosioci zaraze. Od aktivnog oblika tuberkuloze 2016. godine oboljelo je 10,4 milijuna ljudi, a 1,7 milijuna je umrlo (6).

U Hrvatskoj je tijekom 2016. godine bilo 486 slučajeva oboljenja od tuberkuloze, od čega je od plućne tuberkuloze oboljelo 437 osoba (89,9%), a 49 slučajeva oboljenja od izvanplućne tuberkuloze (7).

Koštano-zglobna tuberkuloza (KZT) čini između 10% do 35% svih izvanplućnih oblika tuberkuloze (8) pri čemu tuberkuloza kralješnice, odnosno Pottova bolest, čini 50-60% svih oblika KZT (9) dok ostatak čini ekstraspinalni tuberkulozni artritis (monoartikularan, najčešće zahvaćeni zglobovi kuka, koljena i sakroilijačni zglob, rjeđe zglobovi ramenog obruča, lakta te zglobovi stopala) (8).

3. PATOGENEZA TUBERKULOZE

Tuberkuloza jest bolest koja se prenosi kapljicama aerosola u više od 95% slučajeva. Inhalacija infektivnog aerosola vodi do četiri moguća ishoda: trenutnog uklanjanja uzročnika iz organizma, primarne tuberkuloze, latentne infekcije te sekundarne tuberkuloze više godina ili desetljeća nakon primarne infekcije (10).

Infekciju u nesenzibilizirane osobe nazivamo *primarna tuberkuloza.* Ulaskom u plućne alveole mikobakterije se počinju umnažati. Na mjesto infekcije ubrzo dolaze makrofagi i neutrofili s ciljem fagocitoze mikobakterija. Antigene fagocitiranih bacila makrofagi prezentiraju CD4+ limfocitima nakon čega, pod utjecajem interleukina 12 (IL)-12, slijedi pretvorba u pomoćničke T1 (T_H1) limfocite koji mogu ostati godinama u krvotoku. Takvu reakciju nazivamo *četvrtim oblikom reakcije preosjetljivosti* ili *preosjetljivost posredovana stanicama*. Nakupljanjem limfocita T, modificiranih makrofaga (epiteloidnih stanica) i orijaških Langerhansovih stanica nastaju tvorbe koje nazivamo *granulomima*. Odumiranjem epiteloidnih stanica nastaje *kazeozna nekroza*. Takva lezija naziva se *Ghonovim žarištem* ili *tuberkulom*. Najčešće je lokalizirana u gornjim režnjevima pluća. Primarna tuberkuloza jest asimptomatska i bez progresije u više od 90% slučajeva. *Sekundarna tuberkuloza* razvija se u bolesnika koji u svojoj povijesti bolesti imaju preboljenu primarnu tuberkulozu kao posljedica reaktivacije ili reinfekcije (11). Reaktivacija je posljedica slabljenja imunološkog sustava u sklopu nekih bolesti i stanja kao što su infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) odnosno sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), zatim kronična bolest bubrega, šećerna bolest, maligni limfom, kortikosteroidna terapija, pušenje (10).

Izvanplućna tuberkuloza je naziv za oblik sekundarne tuberkuloze koja može zahvatiti bilo koji organ izvan pluća. U kostima i zglobovima dolazi do kroničnog osteomijelitisa i artritisa koji mogu biti uzrok deformacijama i patološkim frakturama (11).

3.1 Patogeneza koštano-zglobne tuberkuloze

Tijekom primarne infekcije mikobakterijom tuberkuloze, bacilemija može dovesti do infiltracije dijafize, metafize i epifize kosti i/ili sinovijalne ovojnice. Limfogeni put infiltracije je mnogo rjeđi (12). U većini slučajeva, mala žarišta infekcije su ograničena lokalnim procesima stečene imunosti te infekcija prolazi subklinički. Limfociti CD4+ i CD8+ imaju značajnu ulogu u staničnoj imunosti te interferon gama (IFNγ). Prilikom slabljenja imunosnog sustava uslijed malnutricije, HIV infekcije, starije životne dobi, kronične bubrežne bolesti i drugih stanja, dolazi do reaktivacije infekcije te progresije do klinički manifestne bolesti (8). Predilekcijska mjesta su kosti koje nose težinu kao što su kosti stopala, kralješnica, koljeno i kuk (9). Kralješnica je osobito podložna infekciji zbog bogate vaskularne opskrbe kralješaka (13). Venski sustav kralješnice povezan je preko retroperitonealnih Batsonovih vena s venskim sustavom bubrega koji može biti ishodište diseminacije (9).

Opisana su dva tipa zahvaćenosti kostiju i zglobova kod tuberkulozne infekcije: *kazeozni eksudativni tip* i *granularni tip*. Karakteristike kazeoznog eksudativnog tipa su: lokalna oteklina, formiranje apscesa i sinusa, destrukcija kosti te konstitucionalni simptomi kao što su umor, slabost i malaksalost. Češći je u djece. Granularni tip je podmuklijeg tijeka, s manje izraženim simptomima. Formiranje apscesa je rjeđe nego u kazeoznog eksudativnog tipa te je češći u odraslih osoba (8).

Na mjestima zahvaćenosti stvaraju se tuberkulozni čvorići koji su građeni od limfocita, orijaških stanica i epiteloidnih histiocita. U tom području dolazi do kazeozne nekroze i kolikvacije. Zbog oštećenja cirkulacije odumiru ostaci koštanih gredica i lamela te prelaze kao sekvestri u kazeozne mase. Gnoj iz kazeoznih masa prodire u okolno tkivo stvarajući pritom hladni apsces. Širenjem apscesa kroz rahlo vezivno tkivo probijaju na površinu, pritom stvarajući kožne fistule koje su podložne sekundarnim infekcijama (14). S obzirom na brzinu širenja procesa, postoje dva oblika tuberkuloze: brzi, infiltrirajući oblik i sporiji, neeksudativni oblik, *caries sicca* (14). U području falanga patološki proces lokaliziran je u dijafizama. Vretenasta zadebljanja prstiju, *spina ventosa*, nastaju reakcijom periosta u vidu stvaranja koštanih naslaga u obliku luka. Ukoliko je mjesto žarišta u epifizi ili metafizi, proces infiltrira zglob pri čemu nastaje *tuberkulozni panus* odnosno *fungus* (14).

Tuberkulozni sinovitis nastaje kada se upala primarno razvije u sinovijalnoj ovojnici. U zglobu nastaje serofibrinozni izljev koji sadrži leukocite i limfocite. U naborima sinovijalne ovojnice nastaju tuberkulozni čvorići. Sama ovojnica je otečena i hiperemična. *Fungus tuberculosus articularis* nazivamo stvaranje granulacijskog tkiva u zglobu (14). Na mjestima gdje je hrskavica prekrivena granulacijskim tkivom dolazi do njenog razaranja te proliferacije fibroblasta. Napretkom procesa dolazi do kazeozne nekroze, kolikvacije i odizanja hrskavice zbog uslijed aktivnosti osteoklasta u subhondralnom području. Granulacije razaraju i zglobnu čahuru te probijaju meko tkivo prema van pritom stvarajući fistule. *Gnojni artritis* može nastati iz fungusa ako proces ima ekstraartikularno polazište. U tom slučaju, sinovijalna ovojnica je prekrivena gnojem i sirastim masama te dolazi do otapanja hrskavice (14).

4. KLINIČKA SLIKA I OBLICI

4.1 Pottova bolest

Tuberkulozni spondilitis ili Pottova bolest jest najčešći oblik KZT. Ime je dobila po kirurgu Percivallu Pottu koji je prvi opisao slučaj bolesti 1779. godine (15). Lokalizacija bolesti jest najčešće u području torakalne kralješnice (65%), zatim lumbalne kralješnice (20%), cervikalne (10%) te torakolumbalne kralješnice (5%) (45). Infekcija uglavnom počinje u trupu kralješka uz pokrovnu ploču gdje je prokrvljenost kralješka najveća. Kada su dva susjedna kralješka zahvaćena infekcija se širi na prostor intervertebralnog diska te dovodi do njegove destrukcije. Posljedica kolapsa destruiranih dijelova trupa kralješaka jest grba odnosno *gibus*. Izraženost gibusa najjače je prisutna u prednjim dijelovima korpusa torakalnih kralješaka zbog najvećeg opterećenja (14).

U kasnijoj fazi bolesti dolazi do resorpcije tuberkuloznog tkiva, organizacije vezivnog tkiva te formiranje koštanog tkiva koštanog tkiva s ankilozom i stvaranjem blokova kralješaka. Uslijed patološkog procesa nerijetko dolazi do stvaranja *hladnih apscesa*. Apscesi nisu ništa drugo nego nakupina tuberkuloznog detritusa, kazeozno-tuberkuloznih komadića nekrotičnog tkiva, koštane srži i sekvestra. Najčešće su lokalizirani ispod prednjeg longitudinalnog ligamenta. Kod patološkog procesa u području cervikalne kralješnice apsces se može pojaviti retrofarinegalno ili se može širiti prema sternokleidomastoidnom mišiću. Apscesi torakalnog i torakolumbalnog područja imaju tendenciju širenja prema stražnjem medijastinumu, plućima, trbušnoj stijenci, ingvinalnom području pa čak i do koljena. Vrlo rijetko dolazi do perforacije trbušnih organa kod lumbalnih apscesa (14).

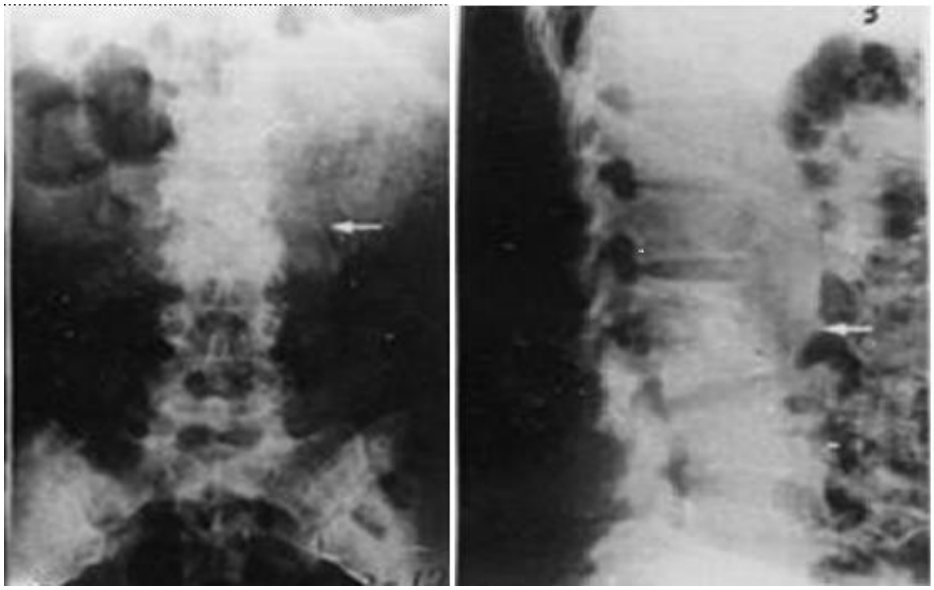
Klinička slika Pottove bolesti u početku može biti nejasna te ovisi o nekoliko čimbenika: lokalizaciji bolesti, stadiju bolesti te prisutnosti komplikacija kao što su neurološki deficit ili prisutnost apscesa (15).

Bolest ima postupan tijek te započinje konstitucionalnim simptomima kao što su bezvoljnost za fizičku aktivnost, umor, neraspoloženje. Bolesnici često gube na težini uslijed gubitka apetita, često se žale na noćno znojenje te prisutnost subfebrilne temperature. Ubrzo dolazi do pojave lokalizirane boli, najprije pri aktivnostima,

kihanju i kašljanju, a zatim bol postaje trajna. Bol je uzrok pritiska na leđnu moždinu i spinalne živce. Kad je proces lokaliziran u cervikalnom dijelu, javlja se bol u okcipitalnoj regiji i rukama, kod torakalne lokalizacije bol se javlja u području prsnog koša a kod lumbalne lokalizacije bol se širi u prepone, kukove i noge (16). Kod djece se javlja *noćni krik* uslijed opuštanja mišića i pokretanja kralješnice tijekom spavanja (16). Pokretljivost kralješnice postaje vrlo ograničena zbog spazma paravertebralnih mišića čime se ograničava bolnost izazvana kretanjem.

Pottov simptomatski trijas uključuje gibus (kifoza uslijed kolapsa kralješaka), apsces i paraplegiju te se javlja u kasnije stadiju bolesti. Grba, odnosno gibus, može bit angularna i arkuarna ovisno o broju promijenjenih kralješaka (14).

Paraplegija nastaje zbog pritiska hladnim apscesom (najčešće), angularnom grbom, luksacijom kralješaka, granulacijskog tkiva i kalusa. Tok joj je nagao. Paraplegije dijelimo u rane i kasne te su spastičnog tipa u položaju ekstenzije koji postupno prelazi u položaj fleksije. Rane nastaju u prve dvije godine bolesti. Kasne paraplegije imaju znatno lošiji ishod i obično su rezultat reaktivacije bolesti ili pritiska koštanih dijelova na leđnu moždinu (14).



Slika 1. Rendgenske (RTG) snimke torakolumbalne kralješnice u bolesnika s Pottovom bolesti. Lijeva slika je anteriorno-posteriorna RTG snimka, desna je latero-lateralna RTG snimka. Strelicama je označen patološki proces u razini između 1. i 2. lumbalnog kralješka.
Iz arhive Klinike za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.



Slika 2. Angularni gibus u razini torakalne kralješnice kod 6-godišnjeg bolesnika s Pottovom bolesti. Lijeva slika je postranična snimka na kojoj se vidi gibus oštrog kuta. Desna slika je posteriorna snimka na kojoj se vidi desnostrani gibus.
Iz arhive Klinike za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.



Slika 3. Latero-lateralna rendgenska snimka kralješnice bolesnika sa slike 2. Vidljiva je kifoza u području 10-12. torakalnog kralješka kao posljedica destruktivnog procesa.
Iz arhive Klinike za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.



Slika 4. Kralješnica bolesnika sa slike 2 prikazana kompjutoriziranom tomografijom. Vidljiva je destrukcija tijela 10-12. torakalnih kralješaka
Iz arhive Klinike za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.2 Ekstraspinalni tuberkulozni artritis

Ekstraspinalni tuberkulozni artritis može se pojaviti praktički u bilo kojem zglobu u tijelu. Najčešće zahvaćeni zglobovi su kuk, sakroilijačni zglob, koljeno i zglobovi stopala. Zahvaćenost ostalih dijelova sustava za kretanje tuberkulozom je znatno manja. Najčešće su od ostalih dijelova zahvaćeni lakat i rame.(14). Tuberkuloza šaka i prstiju je vrlo rijetka (14).

4.2.1 Tuberkuloza ramenog zgloba

Tuberkuloza lokomotornog sustava gornjih ekstremiteta je rijetka pojava (2-5% svih oblika KZT) (26). Tuberkuloza ramenog zgloba je rijetki oblik KZT sa svega 1-2% učestalosti (27). Češća je u odraslih nego u djece. U djece postoji sklonost spontanom izlječenju dok kod odraslih često dolazi do reaktivacije procesa (14). Konkomitantna tuberkuloza pluća češće se nalazi u ovom obliku bolesti nego u drugim. Žarište infekcije je najčešće u glavi humerusa, zglobnoj čašici skapule i rijetko primarno iz sinovije (27). Tuberkulozni proces samo iznimo ostaje lokaliziran u kosti.

Javlja se u dva oblika, kao suha, neeksudativna forma, caries sicca, i kao eksudativna forma s nastankom hladnih apscesa (27). Hladni apscesi, zbog svoje težine, spuštaju se uzduž tetive musculusa bicepsa brachii ili se nakupljaju u pazušnoj jami (14).

Tok bolesti je polagan i podmukao. Kretnje u ramenu, abdukcija te elevacija nadlaktice, ograničene su jer bolesnici štede ruku uslijed jake boli. Nerijetko je prvi znak bolesti atrofija musculusa deltoideusa uslijed neaktivnosti uzrokovane boli. Ostali mišići ramenog obruča također mogu biti atrofični. Moguće je napipati glavu humerusa pod kožom koja je iznimno bolna na pritisak i pri pokušaju kretnji. Položaj ruke kod bolesnika jest adukcija uz tijelo. Primjećuje se oteklina ramena uslijed izljeva u zglob. Često je stvaranje kožnih fistula (14).



Slika 5. Anteriorno-posteriorna rendgenska snimka akutne tuberkuloze desnog ramenog zgloba s znakovima osteoporoze kostiju ramena. Vidljiva je kranijalna migracija glave humerusa uzrokovana oštećenjem tetiva rotatorne manšete. Preuzeto s: http://www.isradiology.org/tropical_deseases/tmcr/chapter5/lymphadenopathy3.htm

4.2.2 Tuberkuloza lakatnog zgloba

Tuberkuloza lakatnog zgloba je najčešća lokalizacija KZT u slučajevima kada su zahvaćeni gornji ekstremiteti te se javlja u 2-5% svi oblika KZT (17). Javlja se pretežno u odraslih osoba, uglavnom u koštanom, rjeđe u sinovijalnom obliku. Koštana žarišta najčešće se nalaze u olekranonu i humerusu (14).

Prvi znakovi bolesti su bolnost, oteklina i ograničenost pokreta u lakatnom zglobu. Zglob može poprimiti vretenasti oblik kao rezultat otekline u području zgloba te atrofije okolne muskulature. Česte komplikacije bolesti uključuju stvaranje koštanih apscesa te kožnih fistula u neposrednoj blizini lakta, koje su sklone sekundarnim infekcijama (14).

4.2.3 Tuberkuloza sakroilijačnog zgloba

Tuberkuloza sakroilijačnog zgloba javlja se u do 10% slučajeva KZT (20). Nastaje sekundarno per continuitatem iz ilijačne kosti, sakruma i lumbalnog dijela kralješnice.

Patološki se može raditi o dva obilka, neeksudativni s blažim kliničkim tijekom i eksudativni oblik bolesti. Kod eksudativnog oblika bolesti ranije se očituju simptomi zahvaćenosti zgloba uslijed napetosti zglobne čahure. Apsces se može širiti naprijed u zdjelicu do ingvinalnog ligamenta ili u fossu ischiorectalis. Straga je lokaliziran u slabinskoj regiji ili predjelu zgloba. Rijetko se nalazi u glutealnom području (21).

Klinička slika ovisi o mjestu zahvaćenosti. Simptomi uključuju umor, slabost, malaksalost, artralgiju te ponekad povišenu tjelesnu temperaturu. Bol može biti lokalizirana u ileosakralnoj regiji, a ponekad se može širiti u zglob kuka te područje stražnje strane natkoljenice. Pojačana bolnost javlja se prilikom napora i kretanja. Osobito je provocirana hiperekstenzijom lumbosakralne kralješnice te rotacijom i fleksijom natkoljenice s ispruženim koljenima. Zglob je osjetljiv na pritisak. Vidljiva je promjena statike i šepanja. Za otkrivanje nadražaja korijena moždinskih živaca L5-S1 koristi se Lasegueov znak (14). Stres testovi sakroilijačnog zlogba, test fleksije, abdukcije i vanjske rotacije (eng. Flexion, ABduction and External Rotation (FABER)) te Gaenslen test (fleksija u zglobu kuka jedne noge i ekstenzija u zglobu kuka druge noge) su u pravilu pozitivni (21).

4.2.4 Tuberkuloza kuka

Na tuberkulozu zgloba kuka otpada 15-20 % svih slučajeva KZT (18). Češća je nakon 5. godine života (19). Nastaje metastatskim širenjem infekcije iz već postojećeg žarišta u tijelu. Proces može započeti kao ekstraartikularna ili jukstaartikularna lezija (18). Veliki trohanter, spongiozni dijelovi glave i vrata femura te područje krova acetabuluma su predilekcijska mjesta tuberkuloze. Javlja se u primarnom sinovijalnom ili koštanom obliku.

Klinička slika uključuje bol različitog intenziteta s projekcijom na unutarnji dio natkoljenice te ograničene kretnje (14). Bol u zglobu kuka najprije se javlja nakon fizičkog napora, a kasnije i u mirovanju. Prisutan je bolni spazam mišića. Bolesnik šepa i ne može napraviti potpunu ekstenziju u kuku. U fazi sinovitisa prisutna je

fleksijska i abdukcijska kontraktura s vanjskom rotacijom bedra. U fazi artritisa prisutna je fleksijska i adukcijska kontraktura te unutrarnja rotacija bedra (14). Kontraktura je uzrokovana upalnim eksudatom. Razaranjem koštanog i zglobnog tkiva nastaje gnoj, stvaraju se sekvestri i hladni apscesi (14). Rizik za nastankom mješovitih infekcija javlja se u slučajevima kada dođe do stvaranja fistula na koži u području zgloba (14).



Slika 6. Anteriorno-posteriorna rendgenska snimka zdjelice i kukova prikazuje tuberkulozu desnog kuka u 75-godišnjeg bolesnika. Strelica prikazuje periartikularnu osteoporozu te koštanu eroziju smještenu u ilijačnoj kosti uz acetabulum.
Iz arhive Klinike za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

4.2.5 Tuberkuloza koljena

Nastaje sekundarno, hematogeno uslijed opće tuberkulozne infekcije. Učestalost tuberkuloze je oko 8% svih oblika KZT (22). Pretežno se javlja u dječjoj dobi (14). Inicijalno žarište može biti u sinoviji ili u subhondralnoj kosti. Zahvaćena koštana struktura može biti tibija, femur ili patela. Tuberkulozni apsces kosti može nastati ako se lezija incijalno nalazi u epifizi ili metafizi kosti. Lezija ponekad može biti u juksaartikularnom području. Invazijom sinovijalne membrane ona postaje otečena i ispunjena sitnim tuberkulima (23). Hipertrofija i zadebljanje sinovije nastaje uslijed bujanja granulacijskog tkiva. Povećana je sekrecija tekućine u zglob koja može sadržavati fibrinske tračke. Napretkom bolesti granulacijsko tkivo erodira zglobnu hrskavicu i subhondralnu kost. Bolest zahvaća i ligamente i okolno tkivo (23).

Fizikalnim pregledom nalazi se oteklina topla na dodir i osjetljiva na palpaciju. Koža djeluje naborano i edematozno. Atrofija mišića (najčešće atrofija medijalnog dijela kvadricepsa) javlja se jer bolesnik izbjegava kretnje zbog boli u koljenu. Zbog smanjene ekstenzije u koljenu, hod je otežan (14). U stadiju sinovitisa postoji ograničenost pokreta dok u stadiju artritisa postoji izrazita ograničenost pokreta i bolnost (24).

Destrukcijom kosti, ligamenata i zglobne čahure koljenski zglob deformira se u položaj koji se sastoji od fleksije, posteriorne i lateralne subluksacije te vanjske rotacije koljenskog zgloba te abdukcije tibije (23).



Slika 7. Anteriorno-posteriorna rendgenska snimka koljenskog zgloba u 29-godišnje bolesnice s tuberkulozom zgloba koljena. Strelicom je označeno osteolitičko žarište smješteno u području lateralnog femoralnog kondila.
Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5738490/



Slika 8. Anteriorno-posteriorna rendgenska snimka koljenskog zgloba kod bolesnika s tuberkulozom zgloba koljena. Vidljivi su jukstaartikularna osteoporoza, periferne koštane erozije te sužavanje zglobnih prostora. Vidljive su otvorene epifizne ploče.
Iz arhive Klinike za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

4.2.6 Tuberkuloza stopala

Predstavlja 10-20% svih slučajeva KZT. Nastaje hematogeno, metastatskim putem, najčešće u dječjoj dobi. Primarno koštana lokalizacija nalazi se u dvije trećine slučajeva dok se primarno zglobna lokalizacija nalazi u jednoj trećini slučajeva. Zglobna lokalizacija sklonija je širenju u okolinu. Najčešće koštane lokalizacije su talus i kalkaneus, a talokruralni zglob je najčešće zahvaćen od zglobova (16).

Postoje pet tipova lezija prema rendgenskim (RTG) snimkama karakteristični za KZT stopala: cistična, reumatoidna, subperiostalna, *kissing* lezije ili „lezije poljupca“ i vretenasta zadebljanja prstiju (spina ventosa) (25). Cistični tip lezije se prezentira kao radiolucentno područje s gubitkom trabekula u središtu kosti bez formiranja sekvestra. Takve promjene obično su smještene u kalkaneusu. Reumatoidna lezija je karakteristična za tarzalne kosti, gdje se vidi gubitak zglobne hrskavice i znakovi osteoporoze (25). Tip subperiostalnih lezija odnosi se na žarišne promjene smještene ispod periosta koje uzrokuju destrukciju kosti, pri čemu na RTG snimkama kost djeluje „nagriženo“ (nazubljenih dijelova, lat. *usura*). Takav tip promjena najčešće se

nalazi na kuboidnoj kosti, glavi talusa i bazi pete metatarzalne kosti. Tip „lezije poljupca“ naziva se tako zbog specifičnog RTG nalaza u kojem se nalaze dva tuberkulozna žarišta na nasuprotnim zglobnim površinama pri čemu se dodiruju („poljubac“). U tipu vretenastih zadebljanja prstiju, koje se obično nalazi kod djece, uočavaju se periostalna zadebljanja, obično metatarzalnih kosti i falanga (25).

Simptomi KZT stopala su u početku nespecifični, osobito ako su lokalizirani u kosti. Dugo vremena jedini znak može biti nejasna, tupa bol izražena prilikom napora. Tuberkuloza stopala nerijetko je praćena bolnom oteklinom osjetljivom na dodir (16).



Slika 9. Kosa rendgenska snimka desnog stopala kod bolesnika s tuberkulozom stopala. Strelice prikazuju dobro ograničeno osteolitičko žarište kuboidne kosti s perifernom sklerozom.
Preuzeto s: http://www.ijoonline.com/image.asp?img=IndianJOrthop_2012_46_2_206_93683_u6



Slika 10. Anteriorno-posteriorna rendgenska snimka desnog stopala kod bolesnika s tuberkulozom stopala. Zvjezdicama su označene umjerene artritične promjene kostiju srednjeg dijela stopala s periartikularnom koštanom demineralizacijom. Strelicom označena mineralizacija mekog tkiva oko prvog metatarzofalangealnog zgloba.
Preuzeto s: www. http://austinpublishinggroup.com/musculoskeletal-disorders/fulltext/ajmd-v2-id1024.php

5. DIJAGNOZA

Postavljanje ispravne dijagnoze može biti vrlo težak zadatak za liječnika što potvrđuje nemali broj slučajeva KZT koji dugo vremena ostaju neprepoznati. S obzirom na nisku incidenciju te kako KZT imitira druga patološka stanja, često se zaboravlja postaviti sumnja na KZT u diferencijalnoj dijagnozi.

Prvi i najvažniji korak prema konačnoj dijagnozi jest uzimanje detaljne anamneze i kvalitetno napravljen fizikalni pregled. Dugotrajni bolovi i ograničena pokretljivost u kralješnici ili ekstraspinalnim zglobovima popraćeni simptomima kao što su povišena tjelesna temperatura, gubitak tjelesne težine, slabost ogranizma te podatak u anamnezi o tuberkuloznom plućnom oboljenju, moraju pobuditi sumnju na mogućnost prisutnosti tuberkuloze. Naravno, svi ovi simptomi ne moraju uvijek biti izraženi, pogotovo ne u ranim stadijima bolesti što dodatno otežava dijagnozu. Laboratorijski nalazi su nespecifični te uključuju povišenu sedimentaciju eritrocita (veću od 40 mm/sat), normocitnu anemiju, limfopeniju te vrlo rijetko neutrofiliju (28). Nalaz C-reaktivnog proteina također je vrlo nespecifičan te samo vrlo niske (<1.5 mg/l) ili vrlo visoke vrijednosti (>400 mg/l) imaju prediktivnu vrijednost u isključivanju ili postavljanju sumnje na KZT (29). Mnoge druge bolesti koje zahvaćaju kosti i zglobove mogu oponašati sliku tuberkuloze, primjerice akutne i kronične bolesti bakterijskog porijekla kao što su bruceloza, tifus, gonoreja, sifilis, stafilokokne infekcije (16). Tumorske tvorbe u kralješnici prezentiraju se vrlo sličnim simptomima kao i Pottova bolest. Tuberkuloza može simptomima oponašati artrozu, reumatoidni artritis, septički artritis, bursitis, sinovitis, gnojni osteomijelitis, vilonodularni sinovitis te osteochondritis dissecans.

Daljnja dijagnostika uključuje izolaciju Mycobacterium tuberculosis iz iskašljaja, aspirata bronha (ako je primarna tuberkuloza u plućima), urina, krvi, punktata, zatim biopsiju koštanih i zglobnih struktura (30), mikroskopiju, uzgoj kulture i lančanu reakciju polimeraze (eng. polymerase chain reaction (PCR)) (31).

Biopsijom (često pod kontrolom kompjutorizirane tomografije (CT)) uzeti uzorak patohistološki se analizira. Tipičan nalaz čine granulomi različitih veličina građeni od epiteloidnih stanica s prisutnom centralnom nekrozom, orijaške stanice tipa Langhans te mikobakterije štapićastog oblika uz prisutnost brojnih makrofaga (31).

Tuberkulinski kožni test, Mantoux test ili test pročišćenim proteinskim derivatom (PPD) je test kojim se koristimo kako bi razlučili da li je osoba bila u kontaktu sa uzročnikom tuberkuloze. Test se sastoji u davanju 5 standardnih tuberkulinskih jedinica intradermalno te mjerenju nastale induracije nakon 48-72 sata. Negativna reakcija ne isključuje postojanje bolesti (32).

Tablica 1. Nalaz i interpretacija tuberkulinskog kožnog testa

VELIČINA KOŽNE INDURACIJE	INTERPRETACIJA NALAZA
5 ili više milimetara	pozitivan kod bolesnika s infekcijom humanim virusom imunodeficijencije, kod imunokompromitiranih, kod osoba u kontaku s oboljelima od tuberkuloze
10 ili više milimetara	pozitivan kod intravenskih ovisnika, djece mlađe od 4 godine, dijabetičara, oboljelih od malignih bolesti
15 ili više milimetara	pozitivan za osobe bez rizičnih faktora

(32)

Pozitivna reakcija nije specifična za kontakt sa Mycobacterium tuberculosis jer se reakcija javlja i nakon *bacil Calmette-Guerin* (BCG) cijepljenja (2) te se tada rezultat interpretira kao latentna infekcija, ako nema prisutnih rizičnih faktora (32).

Pomoć u dijagnozi pružaju in vitro Quantiferon (interferon gama otpuštajući esej (IGRA)) testovi: test imunosorbentnim esejom vezanim uz enzim (ELISA) koji se temelji na detekciji otpuštanja gama interferona (IFN_{γ}) iz T-limfocita u krvi senzibiliziranih osoba nakon inkubacije sa dva sintetička peptida: rani sekretorni antigen 6 (ESAT-6) i protein filtrata kulture 10 (CFP-10) koji imitiraju mikobakterijske proteine. U BCG cjepivu nema tih proteina stoga je lako pretpostaviti da će IGRA test biti specifičniji od PPD testa (2).

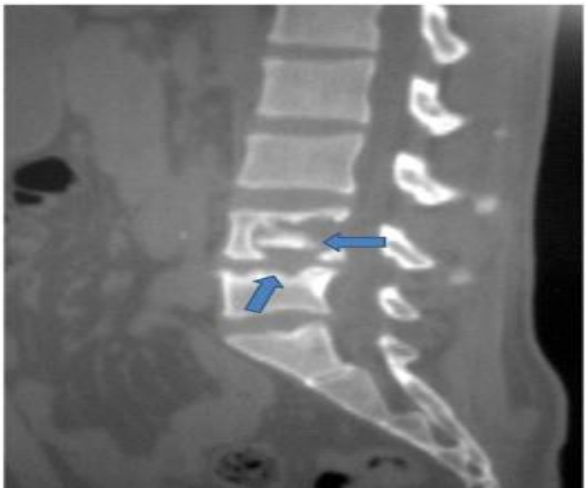
PCR metoda koristi se za za genotipizaciju, identifikaciju i diferencijaciju mikobakterija (28).

Radiološke metode od velike su pomoći. RTG snimkama možemo vidjeti rarefikaciju rubnih ploča kralješaka, anteriorno klinasto promijenjenu kost i destrukciju, suženi intervertebralni prostor ako se radi o Pottovoj bolesti (9). Drugi oblici KZT prezentiraju se na RTG snimkama rarefikacijom zahvaćene kosti, difuznom koštanom atrofijom, destrukcijom hrskavice, a u kasnijim stadijima i uzurama kosti i zglobova. U kasnim, neliječenim oblicima vidljiva je ankiloza (14). U zglobovima ramena i kuka nerijetko se vide subluksacije glave humerusa odnosno femura. Eksudativni oblici bolesti često uzrokuju osteoporozu, erozije artikularne površine, litičke lezije dijelova kosti i kavitacije (23).



Slika 11. Anteriorno-posteriorna rendgenska snimka destrukcije 12. torakalnog i 1. lumbalnog kralješka s rezultantnim gibusom u desnom smjeru u sklopu Pottove bolesti. Preuzeto s: https://www.wikidoc.org/index.php/Pott%27s_disease_x_ray

CT nam omogućuje bolju vizualizaciju koštanih lezija kao što su litičke lezije, skleroza, kolaps diskova u kralješnici i narušen kontinuitet koštane cirkumferencije (15). Koristan je i za evaluaciju koštane destrukcije, detekciju sekvestra te invazije procesa u okolno meko tkivo (33). Možemo vidjeti hipodenzna područja s hiperdenznim središtem, destrukciju korteksa, edem i kalcifikaciju mekih tkiva i apscesa mekih tkiva te sinovijalnu hipertrofiju (34).

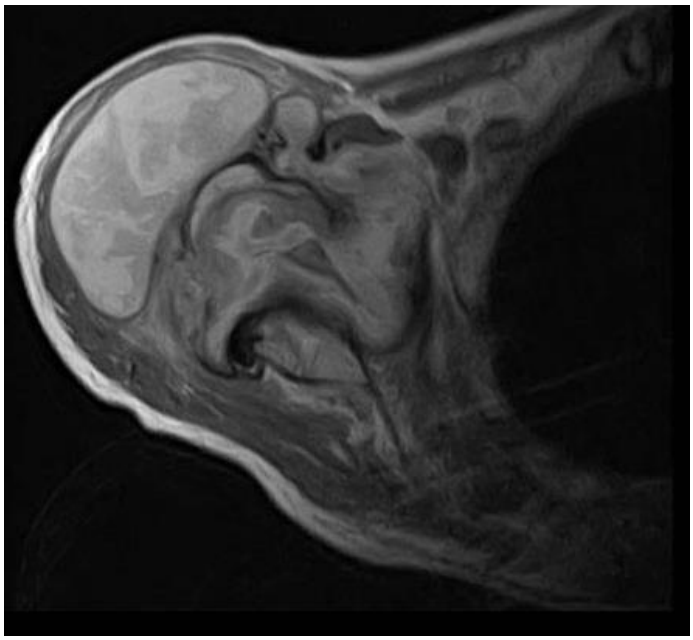


Slika 12. Sagitalna snimka lumbalnog dijela kralješnice učinjena kompjuteriziranom tomografijom kod bolesnika s koštanom tuberkulozom. Strelice pokazuju destrukciju tijela lumbalnih kralješaka. Preuzeto s : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899707115002132

Magnetska rezonancija (MR) u mogućnosti je prikazati predestruktivne lezije npr. edem i upalu te bolje prikazuje patologiju mekog tkiva. MR je pogotovo koristan u ranijim fazama bolesti kada su RTG nalazi još negativni pa se tako može detektirati sinovitis, erozija i destrukcija hrskavice te prisutnost tekućine u zglobu (27). MR-om je moguće 4-6 mjeseci ranije detektirati promjene u odnosu na CT (33) te predstavlja efikasnu metodu detekcije neuralnih struktura (15). Zahvaćene regije vide se kao područja slabog intenziteta na T1 prikazima i kao područja jakog intenziteta na T2 prikazima (35).



Slika 13. Sagitalna snimka magnetske rezonancije kralješnice bolesnika s Pottovom bolesti u T1 prikazu. Vidljiva je destrukcija prednjeg dijela tijela kralješka s relativno nezahvaćenim susjednim diskovima i širenje hladnog apscesa ispod prednjeg longitudinalnog ligamenta. Preuzeto s: https://www.uptodate.com/contents/skeletal-tuberculosis



Slika 14. Aksijalna snimka učinjena magnetskom rezonancijom desnog ramenog zgloba bolesnika s tuberkulozom ramenog zgloba u T1 prikazu. Prisutna je sinovijalna hipertrofija, nakupine tekućine, opsežna destrukcija mišića te infiltracija koštane srži humerusa. Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529713/

6. LIJEČENJE

6.1 Farmakološka terapija

Pristup liječenja KZT farmakoterapijom slijedi manje-više iste principe kao i kod liječenja plućne tuberkuloze. Kao što je prije napomenuto, rana dijagnoza je od iznimne važnosti jer adekvatna i brza primjena valjane farmakološke terapije smanjuje mogućnost pojave komplikacija te potrebe za kirurškom intervencijom. Važan korak je identifikacija uzročnika te ispitivanje njegove osjetljivosti na antibiotike ukoliko je moguće. Utjecaj farmakoterapije u liječenju KZT vidljiv je u priloženoj tablici.

Tablica 2. Utjecaj farmakoterapije u liječenju koštano-zglobne tuberkuloze (KZT)

	PRIJE DOSTUPNOSTI FARMAKOTERAPIJE	**POSLIJE DOSTUPNOSTI FARMAKOTERAPIJE**
MORTALITET	30-50%	<1% (izuzevši tuberkulozu višestruko otpornu na lijekove (eng. multidrug resistant (MDR))
POTUPUNI OPORAVAK	30-44%	83-96,8%
TRAJANJE LIJEČENJA	2-5 godina	9-18 mjeseci
IZLJEČENJE NAKON KIRURŠKOG POSTUPKA	30%	80-96%

(36)

Lijekovi koji se koriste u terapiji tuberkuloze imaju različitu farmakokinetiku te mogu biti potencijalno toksični s obzirom na činjenicu da se moraju uzimati dulje vrijeme. Važno je da postoji dobro razumijevanje farmakokinetike i farmakodinamike svakog lijeka jer time se izbjegavaju moguće ijatrogene komplikacije koje mogu završiti fatalno.

Antituberkulotici se dijele na antituberkulotike prve linije i antituberkulotike druge linije prema jačini antibiotskog učinka. Prvu liniju čine izonijazid (300 mg/dan), rifampicin (600mg/dan), pirazinamid (25 mg/kg/dan), etambutol (15-25 mg/kg/dan) i streptomicin (15 mg/kg/dan). Drugu liniju čine p-aminosalicilna kiselina (8-12 g/dan), etionamid (500-700mg/dan), cikloserin (500-1000mg/dan, podijeljeno), amikacin (15

mg/kg/dan), kapreomicin (15/mg/kg/dan), ciprofloksacin (1500 mg/dan, podijeljeno), rifabutin (300 mg/dan) i levofloksacin (500 mg/dan) (37).

Terapijski protokoli ovise o kategoriji u koju svrstavamo tuberkulozu. Svjetska zdravstvena organizacija dijeli tuberkulozu u četiri kategorije (36).

Prva kategorija uključuje novootkrivenu plućnu tuberkulozu s pozitivnim ili negativnim mikroskopskim nalazom, plućnu tuberkulozu s teškom kliničkom slikom, ekstrapulmonalnu tuberkulozu (uključujući KZT) i tuberkulozu u sklopu AIDS-a. Terapijski protokol uključuje uzimanje izonijazida, rifampicina, pirazinamida i etambutola kroz dva mjeseca za vrijeme intenzivne terapije te još 4 mjeseca uzimanja izonijazida i rifampicina (36).

U drugu kategoriju pripadaju relapsi plućne tuberkuloze. Relapsi plućne tuberkuloze liječe se po protokolu: izonijazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol i streptomicin kroz dva mjeseca, a zatim izonijazid, rifampicin i etambutol kroz još 5 mjeseci (36).

Treća kategorija obuhvaća manje ozbiljne oblike ekstrapulmonalne tuberkuloze te KZT. Terapijski protokol uključuje uzimanje izonijazida, rifampicina, pirazinamida i etambutola kroz dva mjeseca za vrijeme intenzivne terapije te još 4 mjeseca uzimanja izonijazida i rifampicina (36).

Četvrta kategorija je drugačija od ostalih jer uključuje multirezistentnu tuberkulozu (MDR). MDR tuberkuloza je oblik tuberkuloze u kojoj postoji rezistencija bacila na izonijazid i rifampicin, dok proširena rezistencija dodatno uključuje i fluorokinolone i najmanje jedan intravenski antituberkulotik druge linije (36). Na MDR tuberkulozu treba posumnjati ako nema kliničkog poboljšanja tri mjeseca nakon terapije prema standardnim protokolima (38). Ovaj oblik je pogotovo teško dokazati u koštanoj tuberkulozi jer je dostupnost bacila za izolaciju, kako bi se ispitala osjetljivost na pojedine antituberkulotike, vrlo mala (36).

Ukoliko postoji rezistencija na izonijazid i rifampicin, protokol je uzimanje streptomicina, etionamida, flurokinolona i pirazinamida kroz najmanje šest mjeseci u prvoj fazi. Po potrebi se dodaje i etambutol. Druga faza uključuje etionamid, fluorokinolon i pirazinamid te po potrebi etambutol kroz sljedećih 12-18 mjeseci (36). Teži oblik predstavlja stanje u kojem je prisutna rezistencija na sve lijekove prve linije (36). Tada se u prvoj fazi ordinira jedan intravenski antituberkulotik druge linije,

fluorokinolon i dva oralna antituberkulotika druge linije po izboru iz grupe koja uključuje p-aminosalicilnu kiselinu, etionamid i cikloserin u trajanju od najmanje šest mjeseci. Druga faza slijedi identičan protokol, jedino se intravenski antituberkulotik izbacuje iz terapije i traje 18 mjeseci (36).

Navedenu antimikrobnu terapiju prati simptomatska terapija, prije svega usmjerena na smanjivanje i uklanjanje boli koja je pogotovo prisutna u slučajevima kada tuberkuloza zahvaća kralješnicu i kuk. Vrućica je uobičajena u ranoj fazi bolesti, prije početka terapije, no djelovanjem antituberkulotika trebala bi nestati. Cilj konzervativnog liječenja jest i jačanje snage imuniteta organizma. To se postiže odmorom i mirovanjem, pravilnom prehranom, vitaminskim suplementima, talasoterapijom, klimatoterapijom i helioterapijom (16).

Obzirom da se većina antituberkulotika metabolizira putem jetre, potrebno je redovito kontrolirati jetrene enizme. Određivanje koncentracije aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), alkalne fosfataze (ALP) i gama-glutamiltransferaze (GGT) nužno je prije početka primjene terapije. Porast jetrenih enzima na vrijednosti 3-4 puta većim od normalnih jest očekivan i ne predstavlja kontraindikaciju za prekid terapije. U osoba kod kojih postoji neki prileţeći rizik za razvoj hepatitisa kontrolu jetrenih enzima nužno je učiniti svakih dva tjedna ili češće ako postoji potreba, dok kod osoba bez rizika svakih 3-4 tjedna (39). Kontrola bubrežne funkcije, praćenjem vrijednosti koncentracije kreatinina i ureje, nužna je s obzirom da se neki antituberkulotici osim jetrom eliminiraju i bubrežnim putem (40).

Ozbiljne nuspojave antituberkulotika nisu uobičajene, no mogu biti opasne.

Nuspojave izonijazida uključuju hepatitis kao najčešću komplikaciju te ujedno predstavlja kontraindikaciju za daljnje korištenje lijeka. Ostale nuspojave uključuju perifernu neuropatiju, epileptične napadaje, psihozu, hematološke poremećaje kao anemiju te gastrointestinalne poremećaje (37).

Rifampicin često uzrokuje bezopasno bojenje mokraće, suza i znoja u narančasto. Rijetke štetne nuspojave uključuju nefritis, trombocitopeniju i osip. Vrlo rijetko može uzrokovati sindrom nalik gripi (37).

Najčešći štetni učinak etambutola jest retrobulbarni neuritis koji dovodi do gubitka oštrine vida te sljepoće za crvenu i zelenu boju. Ova nuspojava je vrlo rijetka pri

dozama manjim od 15 mg/kg/dan te se uglavnom javlja pri dozama većim od 25 mg/kg/dan kada je potrebno raditi kontrole oštrine vida. Kontraindiciran je u male djece jer je teško provesti pouzdanu procjenu oštrine vida te test razlikovanja crvene i zelene boje (37).

Štetni učinci pirazinamida uključuju hepatotoksičnost, povraćanje, mučninu, hiperuricemiju i vrućicu. Hiperuricemija se pojavljuje kod velikog broja bolesnika, no nije razlog za prekidom terapije.

Nuspojave streptomicina zahvaćaju različite sustave kao što su živčani sustav (parestezije lica, vrtoglavica, vestibularna ototoksičnost), vidni sustav (slabovidnost) koža (angioedem, osip, svrbež, urtikarija), gastrointestinalni sustav (mučnina, povraćanje), hematološki sustav (eozinofilija, hemolitička anemija, leukopenija, pancitopenija) te mokraćni sustav (azotemija, nefrotoksičnost) (41).

6.2 Ortopedsko liječenje

Ortopedski pristup liječenju KZT zasniva se na konzervativnom i kirurškom liječenju. Konzervativno liječenje uključuje prije svega imobilizaciju zahvaćenog dijela lokomotornog sustava sadrenim povojima i ortozama kako bi se smanjila bol uzrokovana kretnjama.

Tijekom imobilizacije mišići su skloni atrofiji, a zglobovi stvaranju kontraktura. Bolesnici trebaju svakodnevnim statičkim vježbama sprječavati nastanak mišićne atrofije. Time ujedno poboljšavaju cirkulaciju što poboljšava proces cijeljenja (16).

Ortoze su ortopedska pomagala koja se upotrebljavaju za imobilizaciju, kontrolu i poboljšanje funkcije lokomotornog sustava. Privremeno se upotrebljavaju u sklopu liječenja i rehabilitacije, a trajno kod osoba s većim stupnjem onesposobljenosti.

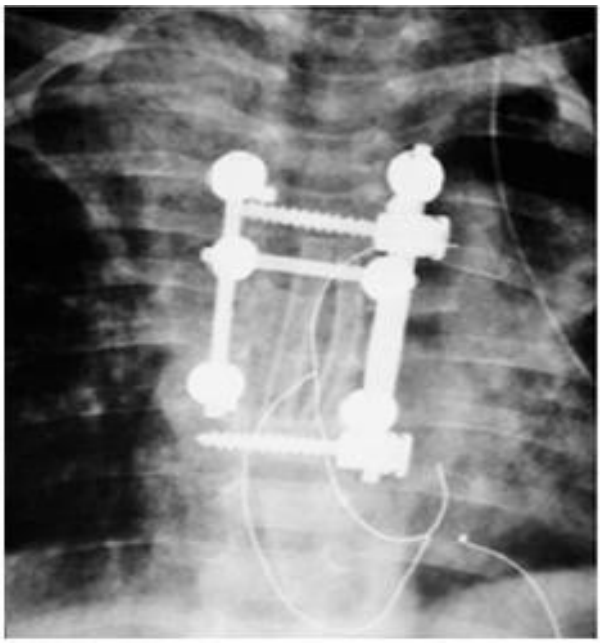


Slika 15. Torakolumbalna ortoza za korekciju skolioze (posljedica tuberkuloznog procesa). Preuzeto s: http://www.cascadeorthotics.com/thoracolumbosacral-orthosis-tlso-cascade-orthotics/

Kirurško liječenje provodi se u ranom stadiju bolesti, odnosno u stadiju destrukcije te kasnije u stadiju reparacije. Rane intervencije uključuje evakuaciju apscesa, ekskohleaciju koštanog žarišta te uklanjanje fistula. U doba prije uvođenja antituberkulotika ovi zahvati su predstavljali veliki rizik diseminacije i sekundarne infekcije, no uvođenjem antituberkulotika omogućila se ranija kirurška intervencija (16). Odstranjivanjem nekrotičnog tkiva, nekrotičnih sekvestara kosti i gnoja eliminira se djelovanje toksina i štetnih produkata apscesa i koštanog žarišta. U stadiju reparacije vrši se osteosinteza jer je tada žarište infekcije dobro ograničeno, a destrukcija je zaustavljena (16). Cilj je da se oboljeli dio kosti imobilizira i podupre kako bi nastupila što brža sanacija procesa te kako bi se skratilo trajanje bolesti. Ukoliko postoji fibrozna ankiloza s destrukcijom zgloba pri kojem ne postoji mogućnost korekcije položaja zglobnih tijela i ako odstranjenje žarišta ostavlja veće koštane defekte izvodi se ekstraartikularna artrodeza (16). Princip ekstraartikularne artrodeze jest fiksacija zgloba pomoću metalnih ili koštanih presadaka koji leže izvan zglobne čahure. Time se stvaraju koštani mostovi koji služe kao fiksatori zgloba (16).

Kirurško liječenje Pottove bolesti sastoji se u odstranjenju kazeoznog i granulacijskog tkiva, gnoja, nekrotičnih sekvestara kosti te evakuacije apscesa, odnosno debridement (42). Kod oštro ograničenog i pristupačnog žarišta koje ne progredira

prema sanaciji, a uzrokom je stvaranja apscesa i neuroloških ispada pristupa se vertebrotomiji. Pristup ovisi o lokalizaciji. U slučaju superiorne cervikalne lokalizacije pristupa se posteromedijalno, a kod srednje cervikalne lokalizacije pristupa se kroz supraklavikularnu regiju. Kostotransverzektomija izvodi se kod torakalne lokalizacije s ciljem pristupa apscesu ili koštanom žarištu. Lateralni i ekstraperitonealni pristupi koriste se kod lumbalne lokalizacije gdje se učini resekcija transverzalnog nastavka (42). Kod radikalne evakuacije nastala koštana šupljina ispuni se komadićima spongioze i streptomicinom. U stadiju reparacije pristupa se osteosintetskom zahvatu uz upotrebu koštanog transplantata ili češće, metalnih (čelik, titan) žica, čavla i ploča (42). U slučaju paraplegija, kirurškom rješenju se pristupa kada konzervativno liječenje ne poluči adekvatan rezultat. Kod ranih paraplegija preporuka je učiniti dekompresiju kostotransverzektomijom, laminektomijom i lateralnom dekompresijom. Kasne paraplegije ne pokazuju znatno poboljšanje nakon kirurške intervencije. Kod kasnih paraplegija može se pokušati anterolateralna dekompresija uz djelomičnu resekciju trupa kralješka, rebra i transverzalnog nastavka (14). Uklone se apscesi, sekvestri i degenerirarni intervertebralni disk te se kasnije napravi osteosinteza (14).



Slika 16. Poslijeoperacijska anteriorno-posteriorna rendgenska snimka torakalnog dijela kralješnice sa postavljenom osteosintezom u dvogodišnjeg djeteta s Pottovom bolesti. U razini 4. i 8. torakalnog kralješka umetnuta su tri vijka kako bi se osigurala stabilnost.
Preuzeto s: https://www.researchgate.net/figure/Preoperative-and-postoperative-plain-roentgenograms_fig3_261762789

Kod tuberkuloze sakroilijačnog zgloba apscesi s fistulama i sekvestrima kirurški se liječe ekskohleacijom žarišta s odstranjenjem apscesa i fistula. U bolesnika s ankilozom i većim koštanim defektima pristupa se artrodezi sakroilijačnih zglobova (16).

Osnovne kirurške metode liječenja tuberkuloze zgloba kuka uključuju sinovektomiju, debridement zgloba i artrolizu zgloba. Cilj ovih postupaka jest smanjenje pritiska na tkivo i zglob, drenaža apscesa, uklanjanje adhezija i avaskularnog tkiva (43). Ekscizijska artroplastika se izvodi kod bolesnika koji imaju veći stupanj koštane destrukcije i gubitak zglobne hrskavice (43), dok se totalna artroplastika nikada ne izvodi ako postoji aktivno žarište, nego isključivo nakon izlječenja bolesti (odsutnost općih simptoma, radiološki nalazi, nalazi biopsije i kulture negativni, pad sedimentacije eritrocita ispod 40 mm po satu) (18). Preporuke su da se totalna artroplastika učini nakon 10 i više godina od aktivne bolesti (18). Druga metoda liječenja kod bolesnika s većim stupnjem destrukcije kosti i zgloba (43) jest artrodeza zgloba kuka u položaju fleksije (20-35°), adukcije (0-5°) te vanjske rotacije (5-10°) (44).

Prilikom liječenja tuberkuloze koljena odabir tehnike ovisi o stupnju zahvaćenosti koljena. U sinovijalnoj fazi i fazi ranog artritisa metode izbora su sinovektomija, artrotomija, artroliza i debridement zgloba. Skeletalna trakcija, u trajanju do 3 mjeseca, koristi se kako bi se spriječila fleksija i subluksacijski deformitet te spriječio dodir zglobnih površina za vrijeme cijeljenja zglobnih tijela (23). U odraslih osoba s uznapredovalim artritisom i u slučajevima gdje je nastupila bolna fibrozna ankiloza za vrijeme cijeljenja, pristupa se artrodezi (23). Artrodeza omogućuje bolesnicima korekciju deformiteta (koljeno se postavlja u funkcionalni položaj fleksije od 5-10°), koljeno je stabilno i bezbolno, spriječava relaps bolesti i omogućuje stajanje i hodanje više sati. U djece artrodeza treba biti odgođena dok se ne završi rast distalnog femura i proksimalne tibije (24). U teškim slučajevima perzistentnih fistulacija i infekcija koje ne reagiraju na liječenje vitalno je indicirana amputacija (14). Totalna artroplastika može se izvesti samo u slučaju ako je bolest izlječena (isti uvjeti kao i kod tuberkuloze kuka) ili ako je bolest isključivo ograničena u području koljena (24). Zglobna čahura mora biti dobro očišćena, a nekrotično sinovijalno tkivo odstranjeno.

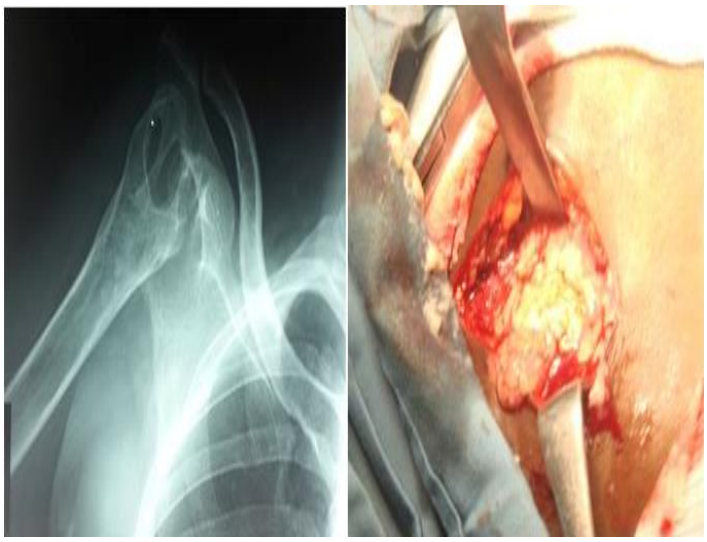
Neki autori smatraju da bi totalna cementna artroplastika trebala biti metoda izbora u odnosu na bescementnu totalnu artroplastiku iz dva razloga: omogućeno je ispunjavanje koštanih defekata te toplina koja nastaje prilikom cementne polimerizacije kosti ubija mikobakterije te smanjuje mogućnost relapsa bolesti (24).

Kao i kod drugih slučajeva tuberkuloze, operativnom liječenju tuberkuloze stopala pristupa se kada konzervativne metode ne ostvare adekvatan napredak u liječenju. Kirurška intervencija indicirana je u slučajevima kada postoje ograničena žarišta sa sekvestrima, kada postoji realna opasnost progresije infekcije u zglob te kod fistula. Spina ventoza treba se pravovremeno ekskohleirati. U slučaju destrukcije zglobova često je potrebno učiniti artrodezu zglobova u stadiju reparacije (14). Trostruka artrodeza uključuje ukočenje talokalkanealnog, kalkaneokuboidnog i talonavikularnog zgloba (24).

S obzirom da je jedan od prvih znakova tuberkuloze ramenog zgloba adukcijska kontraktura u ramenom zglobu, u početnom stadiju bolesti primjenjuje se imobilizacija torakobrahijalnim sadrenim povojem. Nadlaktica se postavlja u abdukciju i antefleksiju uz fleksiju lakta pod kutem od 90° (16). Ovakav oblik konzervativnog liječenja koristi se u slučaju da nema lokalizirano žarište. Ukoliko postoji dobro ograničeno tuberkulozno žarište koje je pristupačno, pristupa se operativnom zahvatu njegovog uklanjanja kako bi se spriječila progresija u zglob (16). Ukoliko je došlo do progresije u zglob, liječenje je isprva konzervativno do smirenja procesa. Tada se pristupa korektivnoj ekstraartikularnoj osteotomiji humerusa u cilju smanjivanja postojeće adukcije nadlaktice (16). Totalna artroplastika vrlo rijetko se izvodi zbog činjenice da je najčešća lokalizacija tuberkuloze ramenog zgloba u glavi humerusa ili u zglobnoj čašici skapule, a iznimno rijetko su istovremeno obje strukture zahvaćene. Iz tog razloga najčešće se radi hemiartroplastika glave humerusa. Za artrodezu se odlučujemo kada funkcionalne kretnje u zglobu nije moguće ostvariti drugim zahvatima (27).

U početnom stadiju tuberkuloze lakatnog zgloba primjenjuje se imobilizacija. Kirurški zahvati uključuju sinovektomiju, intraartikularni debridement i kiretažu u svrhu uklanjanja kazeoznog i nekrotičnog materijala (17). Resekcijska artroplastika je indicirana kad se želi postići povećanje opsega pokreta u zglobu. Totalna artroplastika izvodi se iznimno rijetko, i to u slučaju zahvaćenosti više zglobnih tijela (17). U slučaju minimalne i bolne pokretljivosti zgloba, ukoliko artroplastika nije

postigla željeni rezultat, indicirana je artrodeza zgloba kojom se rješava bol te korigira deformacija (14).



Slika 17. Slika lijevo prikazuje rendgensku snimku tuberkuloznog artritisa desnog ramena. Desna slika jest intraoperacijska fotografija kazeozne mase unutar ramenog zgloba. Preuzeto s: https://www.elynsgroup.com/journal/article/extra-spinal-tuberculosis-arthritis-diagnosis-and-treatment-patterns

7. ZAKLJUČAK

KZT jest prije svega prevalentna bolest zemalja u razvoju koja češće pogađa mlađu populaciju. Sumnju na KZT treba postaviti u slučajevima kada postoji nejasni uzrok dugotrajnih simptoma bolesti lokomotornog sustava, koji su izraženi u kombinaciji s konstitucionalnim simptomima bolesnika uz pozitivnu osobnu i/ili obiteljsku anamnezu plućne tuberkuloze. Ranu dijagnozu nije jednostavno postaviti s obzirom da simptomi lokomotornog sustava obuhvaćaju veliki spektar bolesti. S obzirom na relativno mali broj bacila dostupnih za izolaciju, citološka i mikroskopska analiza jest otežana.

Terapiju antituberkuloticima treba započeti čim prije kako bi se smanjila potreba za kirurškim zahvatima koji često ne mogu povratiti funkciju lokomotornog sustava u onom opsegu kakva je bila prije oboljenja.

8. ZAHVALA

Zahvalio bi se svom mentoru izv. prof. dr. sc. Tomislavu Đapiću prim. dr. med. na ukazanoj pomoći, materijalima, stručnom vodstvu i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i djevojci Maji Vinković na ukazanoj i bezuvjetnoj podršci i strpljenju tijekom studija.

9. POPIS LITERATURE

1. Kumar P, Clark M i sur. Kumar P, Clark M, ur. Kumar & Clark´s Clinical Medicine. Osmo izd. Edinburgh etc.: Saunders Elsevier; 2012.
2. Kalenić S i sur. Kalenić S, ur. Medicinska mikrobiologija. Prvo izd. Zagreb:Medicinska naklada; 2013.
3. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med [Internet]. 2006 Nov 1 [pristupljeno 12.5.2018.];100(11):1862–70. Dostupno na: https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00401-X/fulltext doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.006
4. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. J Prev Med Hyg [Internet]. 2017 Mar [pristupljeno 11.5.2018.];58(1):E9–12.
5. Dye C, Williams BG. Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. J R Soc Interface [Internet]. 2008 Jun 6 [pristupljeno 11.5.2018.];5(23):653–62. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226985/ doi: 10.1098/rsif.2007.1138
6. Tuberculosis [Internet]. 2018 [pristupljeno 15.5.2018.]. Dostupno na: http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis
7. Podaci o tuberkulozi u Europi i Hrvatskoj | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. 2017 [pristupljeno 15.5.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/podaci-o-tuberkulozi-u-europi-i-hrvatskoj/
8. Mcdonald M, Sexton DJ. Skeletal tuberculosis. U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet].Waltham, MA:UpToDate; 2018 [pristupljeno 15.5.2018.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com
9. Raos M, Đapić T, Peruško Matasić N, Dodig S, Hegeduš Jungvirth M. Tuberkuloza kralješnice u djece. Paediatr Croat. 2003;47(1):31–6.
10. Riley LW. Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis. U:UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet].Waltham, MA: UpToDate; 2018 [pristupljeno 15.5.2018.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com
11. Damjanov I.Seiwerth S, Jukić S, Nola M i sur.Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. Četvrto izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

12. N A, Ahmad F, Huda N. Osteoarticular tuberculosis-a three years' retrospective study. J Clin Diagn Res [Internet]. 2013 Oct [pristupljeno 16.5.2018.];7(10):2189–92. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24298472 doi:10.7860/JCDR/2013/6859.3467
13. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. Eur Spine J [Internet]. 2013 Jun [pristupljeno 16.5.2018.];22 Suppl 4(Suppl 4):556–66. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711012 doi:10.1007/s00586-012-2331-y
14. Ivo Ruszkowski i suri. Ortopedija. Drugo izd. Pećina M, ur. JUMENA; 1979.
15. Jose A Hidalgo. Pott Disease (Tuberculous [TB] Spondylitis) Clinical Presentation: History, Physical Examination [Internet]. 2017 [pristupljeno 17.5.2018.]. Dostupno na: https://emedicine.medscape.com/article/226141-clinical
16. Marko Pećina i sur. Ortopedija. Treće izd Zagreb: Ljevak; 2004.
17. Dhillon MS, Goel A, Prabhakar S, Aggarwal S, Bachhal V. Tuberculosis of the elbow: A clinicoradiological analysis. Indian J Orthop [Internet]. 2012 Mar [Pristupljeno 24.5.2018.];46(2):200–5. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448059 doi:10.4103/0019-5413.93684
18. Saraf SK, Tuli SM. Tuberculosis of hip: A current concept review. Indian J Orthop [Internet]. 2015 [pristupljeno 20.5.2018.];49(1):1–9.Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25593352 doi:10.4103/0019-5413.143903
19. Rieder HL, Chen-Yuan C, P.Gie R, A.Enarson D. Rieder HL, Chen-Yuan C, P.Gie R, A.Enarson D, ur. Crofton´s Clinical Tuberculosis. Treće izd. Malaysia: Macmillan; 2009.
20. Pouchot J, Vinceneux P, Barge J, Boussougant Y, Grossin M, Pierre J, et al. Tuberculosis, of the sacroiliac joint: clinical features, outcome, and evaluation of closed needle biopsy in 11 consecutive cases. Am J Med [Internet]. 1988 Mar[Pristupljeno 22.5.2018.];84(3):622–8.Dostupno na: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934388901465 doi: https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90146-5
21. Ramlakan RJS, Govender S. Sacroiliac joint tuberculosis. Int Orthop [Internet].

2007 Feb [Pristupljeno 20.5.2018.];31(1):121–4. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16673102 doi:10.1007/s00264-006-0132-9

22. Lidder S, Lang K, Haroon M, Shahidi M, El-Guindi M. Tuberculosis of the knee. Orthop Rev (Pavia) [Internet]. 2009 Oct 10 [Pristupljeno 20.5.2018.];1(2):e24. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21808686 doi:10.4081/or.2009.e24
23. Arun Pal Singh. Tuberculosis of Knee Joint - Diagnosis and Treatment | Bone and Spine [Internet]. [Pristupljeno 20.5.2018.]. Dostupno na: http://boneandspine.com/tuberculosis-of-knee-joint-diagnosis-and-treatment/
24. Uboldi FM, Limonta S, Ferrua P, Manunta A, Pellegrini A. Tuberculosis of the Knee: A Case Report and Literature Review. Joints [Internet]. 2017 Sep [Pristupljeno 20.5.2018.];5(3):180–3.Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29270550 doi:10.1055/s-0037-1605591
25. Arun Pal Singh. Tuberculosis of Foot | Bone and Spine [Internet]. [Pristupljeno 20.5.2018]. Dostupno na: http://boneandspine.com/tuberculosis-of-foot/
26. Jung SS, Lee MK, Lim SH, Kwon Y-M, Choi S-S. Elbow pain proven to be tuberculous arthritis -A case report-. Korean J Anesthesiol [Internet]. 2010 Feb [Pristupljeno 20.5.2018.];58(2):211–4. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498803 doi:10.4097/kjae.2010.58.2.211
27. Arun Pal Singh. Tuberculosis of Shoulder Joint | Bone and Spine [Internet]. [Pristupljeno 20.5.2018.]. Dostupno na: http://boneandspine.com/tuberculosis-of-shoulder-joint/
28. Oliva VM, Cezário GAG, Cocato RA, Marcondes-Machado J. Pulmonary tuberculosis: hematology, serum biochemistry and the relation with the disease duration. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis [Internet]. 2008 [Pristupljeno 17.6.2018.];14(1):71–81. Dostupno na: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-91992008000100006&lng=en&nrm=iso&tlng=en doi: 10.1590/S1678-91992008000100006
29. Yoon C, Davis JL, Cattamanchi A. C-reactive protein and tuberculosis screening: a new trick for an old dog? Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2013

Dec [Pristupljeno 16.6.2018.];17(12):1656. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24200285 doi:10.5588/ijtld.13.0579

30. Tuberkuloza (TBC) | Prevencija zaraznih bolesti | ZZJZDNZ.HR [Internet]. [Pristupljeno 21.5.2018.]. Dostupno na: http://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevencija-zaraznih-bolesti/912
31. Raos M, Đapić T, Tješić-Drinković D, Marković J. Kožno-koštana tuberkuloza: prikaz slučaja. Paediatr Croat. 2008;52:21–4.
32. The Mantoux test: Administration, reading and interpretation. NHS.uk [Internet]. [Pristupljeno 21.5.2018.]; Dostupno na: http://www.immunisation.nhs.uk/files/mantouxtest
33. Teo HEL, Peh WCG. Skeletal tuberculosis in children. Pediatr Radiol [Internet]. 2004 Nov 24 [Pristupljeno 22.5.2018.];34(11):853–60. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278319 doi:10.1007/s00247-004-1223-7
34. Ostrowska M, Gietka J, Nesteruk T, Piliszek A, Walecki J. Shoulder joint tuberculosis. Polish J Radiol [Internet]. 2012 Oct [Pristupljeno 20.5.2018.];77(4):55–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269938
35. Kapukaya A, Subasi M, Bukte Y, Gur A, Tuzuner T, Kilnc N. Tuberculosis of the shoulder joint. Jt Bone Spine [Internet]. 2006 Mar 1 [Pristupljeno 22.5.2018.];73(2):177–81. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X05001235 doi:10.1016/j.jbspin.2005.03.015
36. Rajasekaran S, Khandelwal G. Drug therapy in spinal tuberculosis. Eur Spine J [Internet]. 2013 Jun [Pristupljeno 22.5.2018.];22 Suppl 4(Suppl 4):587–93. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581190 doi:10.1007/s00586-012-2337-5
37. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ i sur. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. Basic & Clinical Pharmacology. Dvanaesto izd. New York: McGraw-Hill Lange; 2012.
38. Jain AK. Tuberculosis of the spine. J Bone Joint Surg Br [Internet]. 2010 Jul 1 [Pristupljeno 23.5.2018.];92–B(7):905–13. Dostupno na: http://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.92B7.24668

doi: 10.1302/0301-620X.92B7.24668

39. Tam WW, Leung C CY. Monitoring for hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment: General recommendations. A consensus statement of the Tuberculosis Control Coordinating Committee of the Hong Kong Department of Health and the Tuberculosis Subcommittee of the Coordinating Committee in Internal Medicine of the Hospital Authority, Hong Kong. 2002;[Pristupljeno 24.5.2018.] Dostupno na: http://www.info.gov.hk/tb_chest/doc/hepatotoxicity.pdf
40. Tuberculosis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [Internet]. [Pristupljeno 23.5.2018.]. Dostupno na: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/tuberculosis/diagnosis-treatment/drc-20351256
41. Streptomycin Side Effects in Detail - Drugs.com [Internet]. [Pristupljeno 16.6.2018]. Dostupno na: https://www.drugs.com/sfx/streptomycin-side-effects.html
42. Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: a review. J Spinal Cord Med [Internet]. 2011 [Pristupljeno 17.5.2018.];34(5):440–54. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118251 doi:10.1179/2045772311Y.0000000023
43. Watts HG, Lifeso RM. Current Concepts Review - Tuberculosis of Bones and Joints. J Bone Jt Surgery. 1996;78–A(2):288–98.
44. Hip Arthrodesis - Recon - Orthobullets [Internet]. [Pristupljeno 17.6.2018.]. Dostupno na: https://www.orthobullets.com/recon/5034/hip-arthrodesis
45. Pott's Disease - Physiopedia [Internet]. [Pristupljeno 20.6.2018.]. Dostupno na: www.physio-pedia.com/Pott%27s_Disease
46. Luenam S, Kosiyatrakul A. Immediate cementless hemiarthroplasty for severe destructive glenohumeral tuberculous arthritis. Case Rep Orthop [Internet]. 2013. [Pristupljeno 23.6.2018.]; 2013: 426102. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3792536/ doi:10.1155/2013/426102

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu, 06.01.1991. godine. Osnovnu školu “Eugen Kumičić“ završio sam u Velikoj Gorici gdje i danas živim. Srednješkolsko obrazovanje stekao sam u Prvoj gimnaziji u Zagrebu. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2009. godine, ali se kasnije odlučujem za poziv doktora medicine te 2011. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Služim se engleskim i njemačkim jezikom.