

# Vrijednost obojenoga doplera sakroilijakalnih zglobova u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom

---

**Bajramović, Dubravko**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:060758>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dubravko Bajramović**

**Vrijednost obojenoga doplera  
sakroilijakalnih zglobova u bolesnika  
s juvenilnim idiopatskim artritisom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Kristina Potočki

*Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svojem tati, on sigurno zna zašto...*

## *Zahvale*

*Mojoj mentorici, ali ponajviše učiteljici, prof. dr. sc. Kristini Potočki, zahvaljujem na beskrajnom strpljenju (na kojem bi joj i Job pozavidio), na podršci u izradi ove disertacije i na znanju koje mi je prenijela tijekom godina zajedničkog rada (a i kasnije).*

*Dragoj kolegici i prijateljici, Kseniji Štekić Novački, dr. med., na znanju radiologije i osobito ultrazvuka koje mi je nesebično prenijela i na svojoj pomoći u izradi ovog rada.*

*Vlatku Duspari, dr. med. i prim. mr. sc. Marijani Pervan, dr. med., kolegama uz koje sam učio ultrazvuk.*

*Svim inženjerima medicinske radiologije na pomoći u izradi rada i svim kolegama na Zavodu.*

*Posebna zahvala dr. sc. Miroslavu Zečiću, mojem anđelu čuvaru.*

*Prof. dr. sc. Miroslavu Harjačeku i prof. dr. sc. Davoru Ivankoviću, hvala na vrijednim savjetima.*

*Svojoj obitelji u Dubrovniku, tati koji je tiha (ali snažna) i mami koja je glasna podrška, Davoru koji je uvijek ponosan na mene i mojoj Ankici koja nas gleda s Neba. I Đuka bi bio ponosan i sretan.*

*Svojoj zagrebačkoj obitelji, Saši i Ivani (Maci), koji me svakodnevno podnose i nije im nimalo lako, ali trpe jer me vole, prof. dr. sc. Nini Sinčiću koji je moj consigliere i, rekao bi čovjek, rođeni brat. Ivi i Goranu koji može sve. Vani.*

*Kolegama, suradnicima i prijateljima.*

---

<b>1.</b>	<b>UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>(KOMPLEKSNA) ANATOMIJA SAKROILIJAKALNIH ZGLOBOVA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2.</b>	<b>RADIOLOŠKO OSLIKAVANJE SAKROILIJAKALNIH ZGLOBOVA .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.1.</b>	<b>Standardna radiološka obrada .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.2.</b>	<b>Tomosinteza .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.3.</b>	<b>Kompjutorizirana tomografija (CT) .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.4.</b>	<b>Ultrazvučna dijagnostika .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.5.</b>	<b>Magnetska rezonancija (MR) .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.</b>	<b>ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA U MEDICINSKOJ PRAKSI .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3.1.</b>	<b>Fizikalne osobine ultrazvučnih valova .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.2.</b>	<b>Ultrazvučni uređaji i sonde .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.3.</b>	<b>Doplerski prikaz .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.3.1.</b>	<b>Dopplerov učinak i fizikalni principi doplerskog prikaza .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.3.2.</b>	<b>Doplerski indeksi .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.3.3.</b>	<b>Kontinuirani/pulsirajući dopler .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.3.4.</b>	<b>Obojeni i osnaženi dopler .....</b>	<b>25</b>
<b>1.3.3.5.</b>	<b>Artefakti doplerskog pregleda .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3.3.6.</b>	<b>Sigurnost doplerske pretrage .....</b>	<b>27</b>
<b>1.4.</b>	<b>JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS (JIA) .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4.1.</b>	<b>Definicija, epidemiologija, etiologija i patogenezna .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4.2.</b>	<b>Klasifikacija bolesti .....</b>	<b>31</b>
<b>1.4.3.</b>	<b>Entezitisu pridruženi artritis (ERA) .....</b>	<b>33</b>
<b>1.4.4.</b>	<b>Klinička slika .....</b>	<b>34</b>

<b>1.4.5.</b>	Klinička obrada .....	35
<b>1.4.6.</b>	Laboratorijska obrada .....	37
<b>1.4.7.</b>	Radiološka obrada .....	37
<b>2.</b>	HIPOTEZA .....	41
<b>3.</b>	CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	42
<b>3.1.</b>	Opći cilj .....	42
<b>3.2.</b>	Specifični ciljevi .....	42
<b>4.</b>	MATERIJALI I METODE .....	43
<b>4.1.</b>	ISPITANICI .....	43
<b>4.2.</b>	METODE .....	44
<b>4.2.1.</b>	Radiološka dijagnostika .....	44
<b>4.2.2.</b>	Klinička procjena aktivnosti bolesti .....	48
<b>4.2.3.</b>	Laboratorijska obrada .....	49
<b>4.2.4.</b>	Statistička analiza .....	49
<b>5.</b>	REZULTATI .....	50
<b>6.</b>	RASPRAVA .....	69
<b>7.</b>	ZAKLJUČCI .....	89
<b>8.</b>	SAŽETAK .....	92
<b>9.</b>	SUMMARY .....	94
<b>10.</b>	LITERATURA .....	96
<b>11.</b>	ŽIVOTOPIS .....	107

## POPIS OZNAKA I KRATICA

---

ACR	Američko reumatološko društvo ( <i>engl. American College of Rheumatology</i> )
ANA	antinuklearna protutijela ( <i>engl. antinuclear antibodies</i> )
AS	ankilozantni spondilitis
ASAS	Međunarodno udruženje za procjenu spondiloartritisa ( <i>engl. Assessment of SpA International Society</i> )
BASDAI	Indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis Bath ( <i>engl. Bath AS disease activity index</i> )
BASFI	Funkcionalni indeks za ankilozantni spondilitis Bath ( <i>engl. Bath AS functional index</i> )
BASMI	Indeks za procjenu pokretljivosti u ankilozantnom spondilitisu Bath ( <i>engl. Bath AS metrology index</i> )
CD	obojeni dopler ( <i>engl. Color Doppler</i> )
CDUS	ultrazvuk s primjenom obojenoga doplera ( <i>engl. Color Doppler ultrasound</i> )
CRP	C-reaktivni protein
CT	kompjutorizirana tomografija
DIP	distalni interfalangealni (zglobovi)
DSP	doplerski signal protoka
ERA	entezitisu pridruženi artritis ( <i>engl. enthesitis-related arthritis</i> )
EULAR	Europska liga za borbu protiv reumatizma ( <i>engl. European League Against Rheumatism</i> )

FPD	detektor na ravnoj ploči ( <i>engl. flat panel detector</i> )
fs	supresija signala masnog tkiva ( <i>engl. fat supression</i> )
HLA	humani leukocitni antigeni ( <i>engl. human leukocyte antigens</i> )
IL	interleukin
ILAR	Međunarodna liga reumatoloških udruženja ( <i>engl. International League of Association for Rheumatology</i> )
IRF-1	interferon regulirajući čimbenik 1 ( <i>engl. interferon regulatory factor 1</i> )
JADAS	Zbroj aktivnosti bolesti u juvenilnom artritisu ( <i>engl. Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i> )
JAMAR	Izveštaj multidimenzionalnog procjenjivanja juvenilnog artritisa ( <i>engl. Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report</i> )
JIA	juvenilni idiopatski artritis
jSpA	juvenilni spondiloartritis
KKS	kompletna krvna slika
LMP	niskomolekularni polipeptid ( <i>engl. low molecular weight polypeptide</i> )
MIF	čimbenik inhibicije migracije makrofaga ( <i>engl. macrophage migration inhibitory factor</i> )
MR	magnetska rezonancija
NPV	negativna predikativna vrijednost
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi ( <i>engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> )
OMERACT	Filter za mjere ishoda u reumatologiji ( <i>engl. Outcome measures in rheumatology</i> )
PPV	pozitivna predikativna vrijednost



PRF	pulsirajuća opetovana frekvencija ( <i>engl. pulse repetition frequency</i> )
RF	reumatoidni faktor
SE <sup>1</sup>	sedimentacija eritrocita
SE <sup>2</sup>	međunarodni naziv od <i>engl. Spin-Echo</i> , pojam iz osnova fizike magnetske rezonancije
SI	sakroilijakalni (zglobovi)
SPARCC	Kanadski konzorcij za istraživanje spondiloartritisa ( <i>engl. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> )
STIR	međunarodni naziv od <i>engl. short tau inversion recovery</i> , vrsta sekvence u magnetskoj rezonanciji
T	Tesla
TE	vrijeme odjeka ( <i>engl. time echo</i> )
TNF	čimbenik tumorske nekroze ( <i>engl. tumor necrosis factor</i> )
TR	vrijeme ponavljanja ( <i>engl. time repetition</i> )
T-TCR	antigenski receptor limfocita T ( <i>engl. T-cell receptor</i> )
VAS	vizualno-analogni skala

Sve radiološke slike učinjene su u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a u disertaciji se nalaze uz dopuštenje bolesnika i/ili roditelja/staratelja.

## 1. UVOD

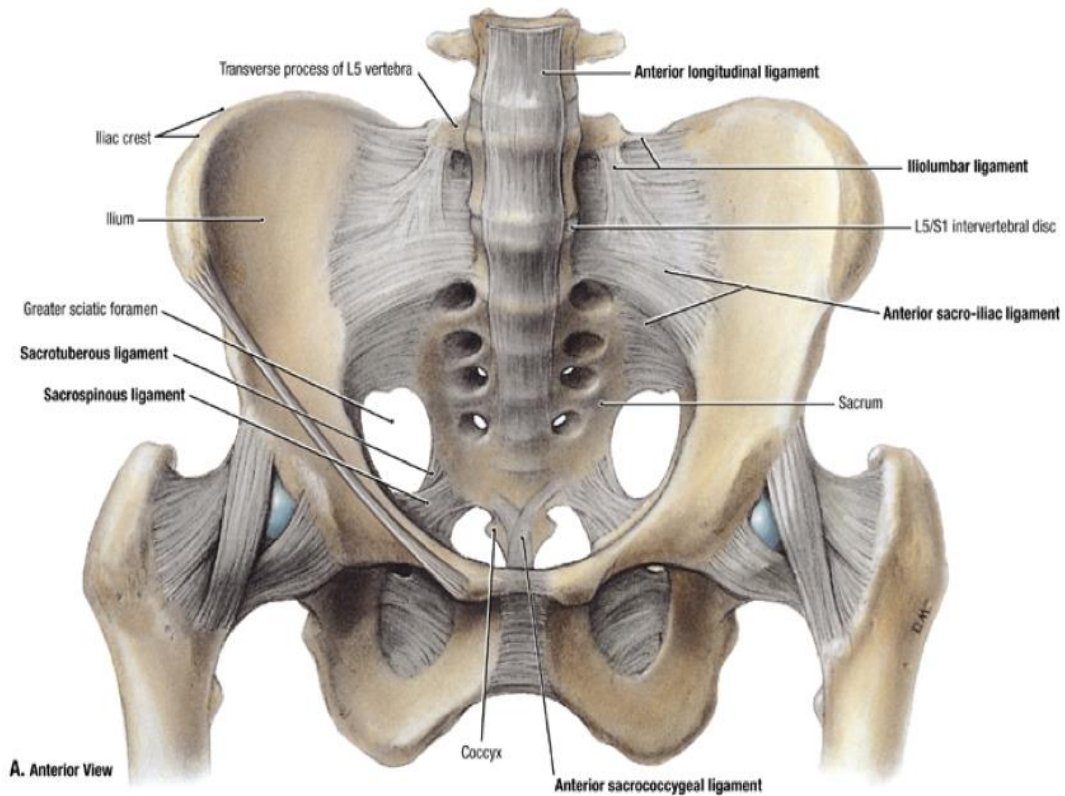
---

### 1.1. (KOMPLEKSNA) ANATOMIJA SAKROILIJAKALNIH ZGLOBOVA

Zdjelični obruč (*cingulum membri inferioris*) oblikuju dvije zdjelične kosti (*os coxae*) koje se široko i čvrsto vežu s objiju strana križne kosti (*os sacrum*). Između kostiju zdjeličnog obruča postoje tri vrste spojeva: vezivni (*syndesmoses cinguli pelvici*), hrskavični (*symphysis pubica*) i sinovijalni (*articulatio sacroiliaca*) (1). Sakroilijakalni je zglob spoj između sakruma ili križne i ilijačne ili bočne kosti (Slika 1.1.). Nepravilne zglobne plohe *facies auriculares* imaju oblik zakrivljene uške i prekrivene su debelim slojem hrskavice. Zglobna ploha sakruma većim je dijelom prekrivena hijalinom, a zglobna ploha ilijačne kosti fibrokartilaginoznom hrskavicom. Anteroinferorni je dio zgloba pravi, sinovijalni zglob, što objašnjava zašto se sakroiliitis u sklopu upalne bolesti najčešće pojavljuje u tom dijelu zgloba, dominantno na strani ilijačne kosti.

Vezivna zglobna čahura kratka je i napeta i dopušta ograničeno klizanje zglobnih ploha (2). Zglobna čahura veže se uz rub zglobnih ploha, a s unutarnje strane obložena je sinovijalnom opnom. Sakroilijakalni zglob opskrbljuju krvne žile koje se nastavljaju na gornje glutealne, iliolumbalne i lateralne sakralne arterije, parijetalne ogranke unutarnje ilijačne arterije. Zglobne sveze čvrste su i čine ih *lig. sacroiliacum anterius*, *lig. sacroiliacum interosseum* i *lig. sacroiliacum posterius*. Prednji sakroilijakalni ligament pruža se od prednje ploštine sakruma do medijalne plohe ilijačne kosti i pojačava prednju stranu zglobne čahure. Interosealni sakroilijakalni ligament debela je i snažna sveza koja dorzalno povezuje hrapavost (*tuberositas*) sakruma i ilijačne kosti, a stražnju stranu zglobne čahure površno pojačava i stražnji sakroilijakalni ligament. U starijih osoba, posebno muškaraca, dolazi do djelomičnog

okoštavanja sakroilijakalnih zglobova. Okoštavanje prednjeg sakroilijakalnog ligamenta otežava analizu sakroilijakalnih zglobova na rendgenskoj snimci (3).



**Slika 1.1.** Anatomija sakroilijakalnih zglobova. Reproducirano iz: 2009. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins

## **1.2. RADIOLOŠKO OSLIKAVANJE SAKROILIJAKALNIH ZGLOBOVA**

### **1.2.1. Standardna radiološka obrada**

Uobičajeno se sakroilijakalne zglobove prikazuje jednom ekspozicijom obaju zglobova. Današnji je standard primjena digitalne radiografije, kojom se dobiva digitalna snimka visoke rezolucije koju se naknadno može obrađivati na radnoj stanici uređaja. Mijenjanjem svjetline

snimki i kontrastnosti između anatomskih struktura moguća je bolja analiza u odnosu na snimke učinjene na klasičnom radiološkom filmu. Doza zračenja koju bolesnik primi znatno je manja, što je od velike važnosti posebice u dječjoj i mlađoj populaciji.

Uobičajeno se koriste dvije vrste snimki za koje je priprema bolesnika identična (4). Prije snimanja potrebno je skinuti odjeću i ukloniti sve predmete koji bi mogli ostaviti nepoželjnu rendgensku sjenu (superpoziciju) na snimci. Dorzalna snimka obaju sakroilijakalnih zglobova izvodi se tako da je gornji rub snimke oko 2-3 poprečna prsta iznad krista ilijačnih kostiju. Bolesnik leži na leđima ruku prekrivenih na prsima. Noge su ekstenzirane u koljenima i ispružene te u blagoj unutarnjoj rotaciji uz razmaknute pete i priljubljene palčeve. Medijalna ravnina tijela okomita je na ravninu stola, a simetrične točke zdjelice i oba ramena postavljene su u istoj transverzalnoj ravnini. Centralna je zraka okomita ili ukošena kranijalno do 15°. Centralna zraka (ciljanje) prolazi u medijalnoj liniji spojnicom pubične simfize i umbilikusa. Udaljenost fokus - digitalni detektor jest 100 cm, a ekspozicija se izvodi u ekspiriju (Slika 1.2.). Primjenjuju se standardne mjere zaštite bolesnika od ionizirajućeg zračenja.

Drugi način prikaza sakroilijakalnih zglobova jest snimka po Barschoniju, kojom se prikazuje oba sakroilijakalna zgloba jednom ekspozicijom. Priprema bolesnika jednaka je kao i kod izvođenja dorzalne snimke. Bolesnik na stolu leži na leđima ruku prekrivenih na prsima. Noge su u koljenima flektirane i to na način da su stopala međusobno priljubljena, a koljena su maksimalno razmaknuta (ginekološki položaj). Kako bi sakroilijakalni zglobovi bili prikazani na sredini snimke, centralna zraka ukošena za 25° kranijalno usmjerena je u sredinu spojnice pubične simfize i sredine linije koja spaja obje spine ilijake anterior superior. Zaštita bolesnika jednaka je kao i kod dorzalne snimke.

Zbog štetnog ionizirajućeg zračenja, u pedijatrijskoj se populaciji RTG snimke sakroilijakalnih zglobova pokušavaju zamijeniti drugom slikovnom metodom kad god je to moguće, no unatoč tomu primjenjuju se i susreću u kliničkoj praksi u sklopu inicijalne

radiološke obrade bolesnika s anamnestičkim ili heteroanamnestičkim podatkom o boli u zdjelici, kada je potrebno isključiti bol zbog povrede ili tumorskog procesa.

Analiza snimki može biti otežana superpozicijom zraka u meteorističnim crijevnim vijugama ili crijevnog sadržaja. Analiza je otežana i kompleksnom anatomijom sakroilijakalnih zglobova, čije su zglobne plohe i u kranio-kaudalnom i u antero-posteriornom smjeru „zavijene” u formi slova „S”. Posebno je važna analiza distalne polovine koja je pravi sinovijalni zglob, za razliku od fibrozne proksimalne polovine zgloba. Analizira se izgled zglobnih ploha koje su u zdravog pojedinca oštro konturirane, jednolike širine zglobnog prostora. U upalnim bolestima zglobne plohe neoštro su konturirane, eventualno s vidljivim erozivnim procesom i posljedično reduciranim zglobnim prostorom. U akutnijoj fazi bolesti vidljiva su mjesta „pseudoproširenja” zglobnog prostora i to na mjestima stvorenog upalnog panusa koji erodira hrskavicu i kao mekotkivna tvorba pravi sliku pseudoproširenja. U kroničnoj fazi bolesti vidljiva je subhondralna skleroza, često izraženija na strani ilijačne kosti. Opisuje se morfologija i distribucija promjena komparirajući oba sakroilijakalna zgloba pa govorimo o unilateralnoj ili bilateralnoj zahvaćenosti zglobnih površina.

Uz sve nedostatke ove metode uzrokovane kompleksnom anatomijom i neadekvatnim prikazom cijele površine zgloba važno je napomenuti i da promjene vidljive na RTG snimkama predstavljaju uznapredovalu fazu bolesti s već jasno razvijenim oštećenjem i strukturalnim promjenama zgloba. Ovom metodom nije moguće detektirati rane i potencijalno reverzibilne upalne promjene (akutni sakroiliitis).

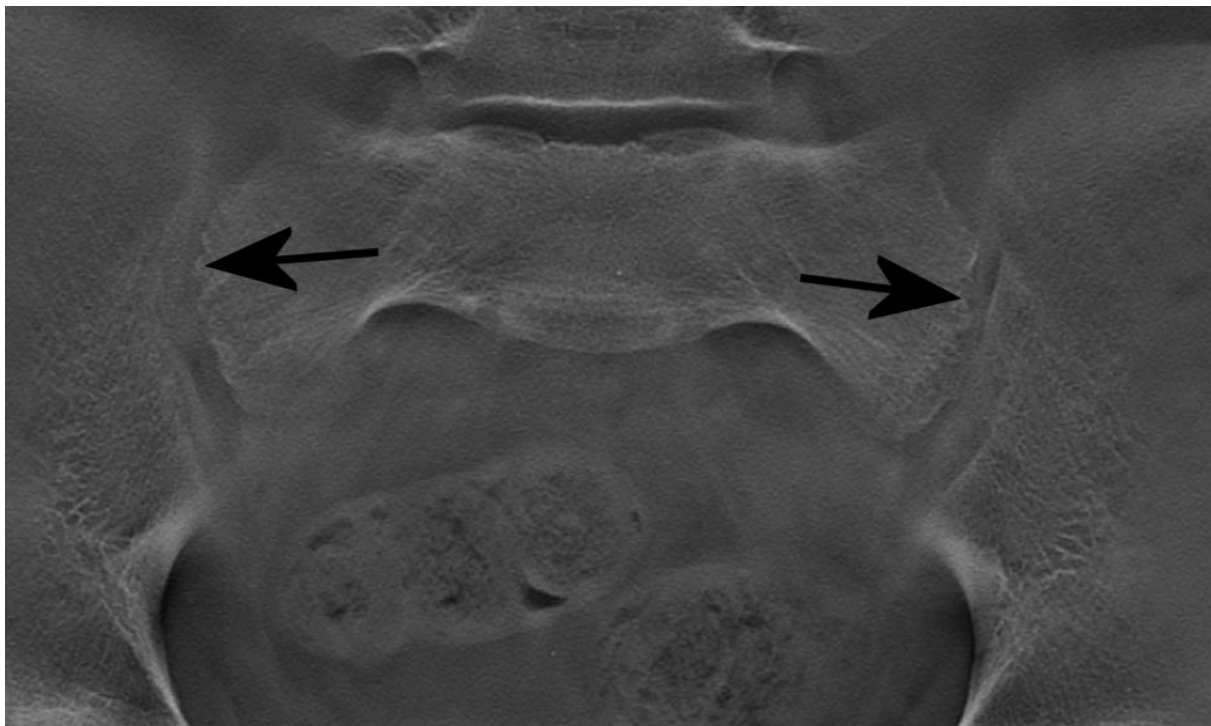


**Slika 1.2.** Dorzalna RTG snimka sakroilijakalnih zglobova (slika iz vlastite arhive). Prikazane su oštro konturirane zglobne plohe obaju SI zglobova, bez subhondralne skleroze i erozivnog procesa.

### 1.2.2. Tomosinteza

Tomosinteza (grčki tomos = dio, sloj, synthesis = proces, nastajanje) je radiološka slikovna metoda koja pruža visokokvalitetne tomografske snimke bez superpozicije priležućih struktura i uz pojačan lokalni tkivni kontrast. Ovom metodom omogućuje se „dubinski” uvid u strukturu zgloba i zglobni prostor. Tomosinteza omogućuje bolju vizualizaciju kompleksnih anatomskih struktura ako je uspoređujemo s konvencionalnom radiografijom (Slika 1.3.), što rezultira širokom kliničkom primjenom koja uključuje muskuloskeletalnu radiologiju,

radiologiju dojke, torakalnu radiologiju, radiologiju glave i vrata, radiologiju u okviru hitne službe itd. Tehnički, tomosinteza se temelji na brojnim niskodoznim rendgenskim snimkama izabrane regije tijela učinjenim iz većeg broja kutova tijekom jednog linearnog ili lučnog pomaka rendgenske cijevi (*a step-and-shoot or continuous acquisition mode*). Nakon svake ekspozicije potreban je precizan pomak cijevi i detektora da se postigne kvalitetna rekonstrukcija (5). Važna je i suradnja bolesnika jer između snimki ne smije biti pomaka tijela. Detektor (FPD, engl. *Flat Panel Detector*) je stacionaran ili se pomiče u paralelnom, ali suprotnom smjeru. Koriste se detektori visoke rezolucije s mogućnošću akvizicije velikog broja podataka u jedinici vremena. Prikupljeni podaci automatski se rekonstruiraju kako bi stvorili tomografski presjek kroz oslikani objekt.



**Slika 1.3.** Tomosinteza sakroilijakalnih zglobova, jedan od tomografskih presjeka. Vidljive su erozije zglobnih ploha obostrano (slika iz vlastite arhive).

Glavna prednost tomosinteze jest smanjena doza zračenja, fleksibilno pozicioniranje bolesnika (stojeći ili ležeći, frontalne ili kose snimke), visoka rezolucija snimki potrebna za



procjenu diskretnih koštanih promjena, manja osjetljivost na artefakte metala, mogućnost izvedbe funkcijskih snimki i snimanja pod opterećenjem, kraće vrijeme snimanja, veća dostupnost pretrage i niži troškovi.

### **1.2.3. Kompjutorizirana tomografija (CT)**

Glavni nedostatak kompjutorizirane tomografije u radiološkoj obradi sakroilijakalnih zglobova jest značajna doza ionizirajućeg zračenja pa nije metoda izbora za oslikavanje sakroilijakalnih zglobova, posebno u pedijatrijskoj populaciji.

### **1.2.4. Ultrazvučna dijagnostika**

Zbog relativne nedostupnosti magnetske rezonancije (MR) uzrokovane teško kontroliranim i velikim brojem bolesnika te posljedično dugim listama čekanja za pretragu, muskuloskeletni radiolozi često zaprimaju zahtjev specijalista pedijatrije za ultrazvučni (UZV) pregled sakroilijakalnih zglobova kako bi se dobila barem orijentacijska dijagnostička informacija važna za daljnji tijek liječenja. Tijekom pripreme i provođenja istraživanja za izradu ove doktorske disertacije, u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb učinjeno je više od 300 ultrazvučnih pregleda u bolesnika ispod 18 godina starosti zbog različitih kliničkih upita, uglavnom u bolesnika sa sumnjom na juvenilni idiopatski artritis, odnosno juvenilni spondiloartritis. Ultrazvuk je jednostavna, dostupna i relativno jeftina neinvazivna metoda, bolesnici je dobro podnose, nema ionizirajućeg zračenja, može se koristiti za procjenu više zglobova tijekom inicijalnog i kontrolnih pregleda te omogućuje brzu korelaciju s kliničkim nalazom. Uz sve navedene prednosti, činjenicu da je ultrazvuk radiološka slikovna metoda čija je vrijednost u oslikavanju

i dijagnostici upalno zahvaćenih zglobova dokazana brojnim istraživanjima i svakodnevnu uporabu u kliničkoj praksi važno je napomenuti da je klinička primjena ultrazvuka u oslikavanju sakroilijakalnih zglobova ograničena malim brojem dostupnih i relevantnih istraživanja, posebno u pedijatrijskoj populaciji.

Detaljan opis metode i načina izvođenja ultrazvučnog pregleda naveden je u zasebnoj cjelini te u prikazu materijala i metoda.

### **1.2.5. Magnetska rezonancija (MR)**

Glavna prednost magnetske rezonancije jest izvrsna kontrastnost mekih tkiva u usporedbi s drugim radiološkim metodama, mogućnost akvizicije snimki u odabranoj ravnini snimanja (koronarna, sagitalna, transverzalna, „kose snimke”) te neškodljivost, što je posebno bitno u pedijatrijskoj populaciji. Nedostaci su dugo vrijeme akvizicije snimki i time veća mogućnost artefakata pokreta ili disanja, ograničena prostorna rezolucija, dostupnost i cijena usluge. Zbog malog prostora u kojem je bolesnik smješten za vrijeme snimanja (tunel) bolesnici s klaustrofobijom često odustaju od pretrage.

U Republici Hrvatskoj pregled magnetskom rezonancijom moguće je obaviti temeljem preporuke liječnika specijalista uz odgovarajuću uputnicu. Glavna su prepreka duge liste čekanja, što je problem i u drugim državama, a liste su često neselektivne.

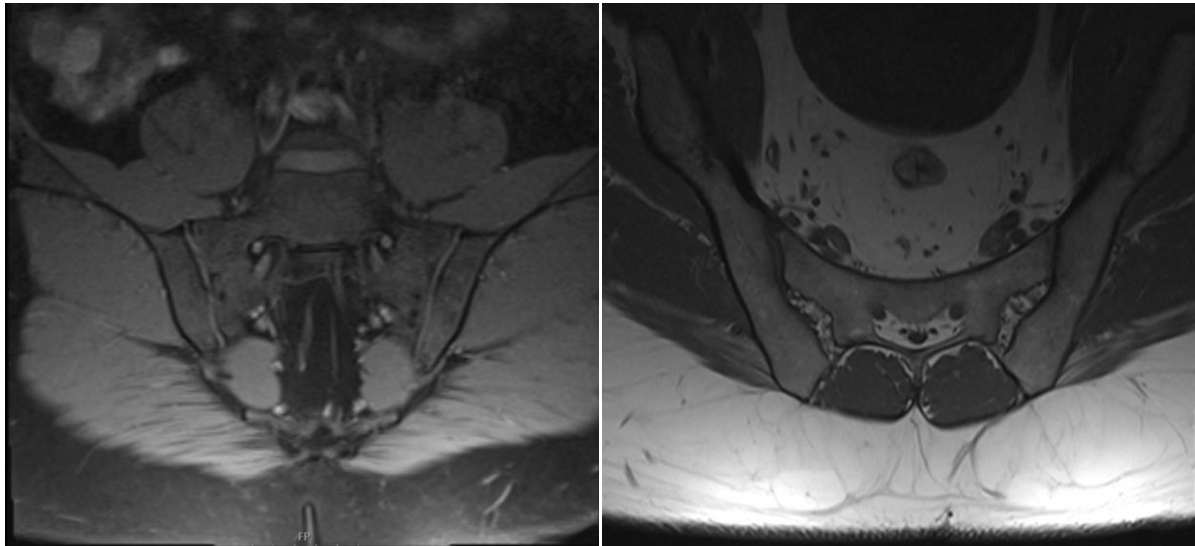
MR je radiološka metoda kojom se putem interakcije magnetskog polja i radiofrekventnih valova, a koristeći više karakteristika tkiva (uključujući gustoću protona, T1 i T2 tkivna vremena relaksacije te protok krvi u tkivima), može dobiti tomografski/slojevni prikaz različitih tkiva i organa (6). Tkiva u tijelu međusobno se razlikuju u gustoći protona koji su dostupni za sudjelovanje u stvaranju MR signala te prema značajnim razlikama u njihovim T1 i T2 vremenima relaksacije (a koja su odraz trodimenzionalnog molekularnog okruženja

svakog protona tkiva koje prikazujemo). T1 je mjera sposobnosti pojedinog protona da razmijeni energiju s okolnim kemijskim matriksom, odnosno mjera brzine magnetizacije tkiva. T2 pokazuje koliko brzo tkivo gubi svoju magnetizaciju.

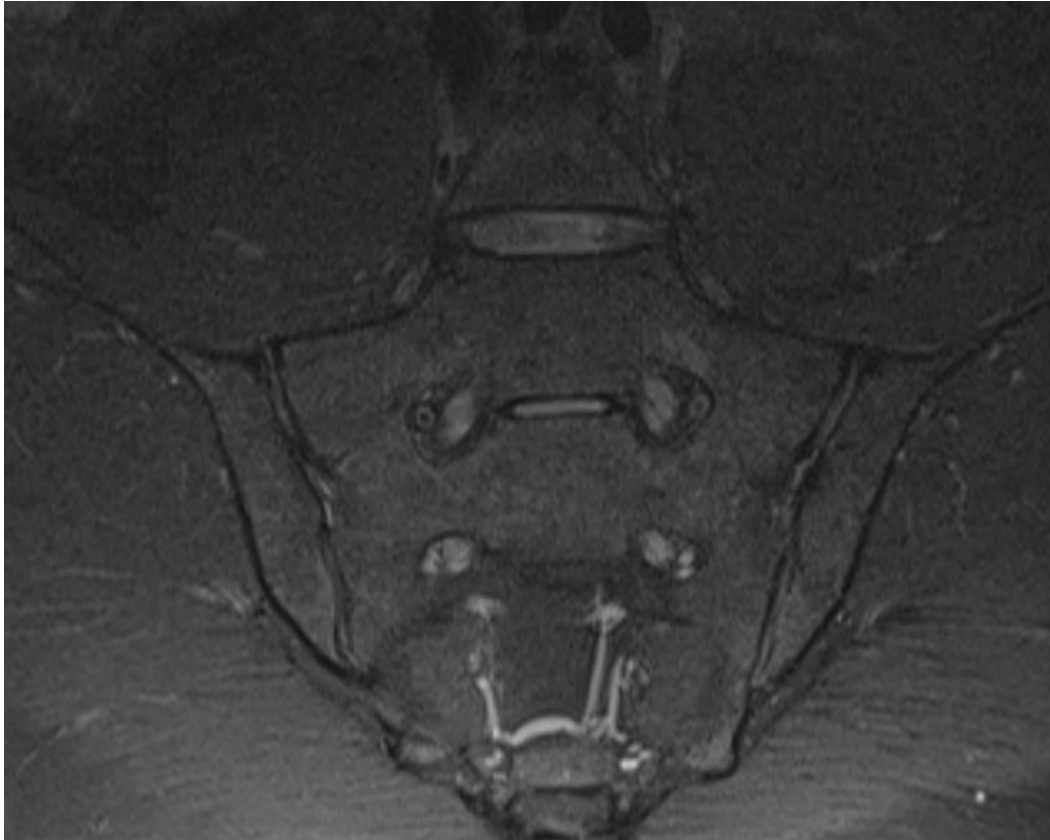
Osnovni princip MR-a temelji se na sposobnosti protona u tijelu da primaju i emitiraju energiju radio-valova kada je tijelo smješteno u jakome magnetskom polju. Različita tkiva primaju i otpuštaju tu energiju različitim, detektibilnim i mjerljivim stopama. Bolesnik se postavlja u jako magnetsko polje (u Republici Hrvatskoj postoje uređaji snage magnetskog polja od 1,5T i 3T) u kojem se tkivni protoni poravnavaju sa smjerom glavnog polja. Primjenom gradijentnih radiofrekventnih valova protoni se pomiču iz poravnanja sa smjerom glavnog magnetskog polja; prestankom pulsa protoni se ponovo poravnavaju s glavnim poljem otpuštajući malu količinu energije koja se detektira, lokalizira i obrađuje kompleksnim računalnim algoritmima kako bi se stvorila tro-dimenzionalna tomografska snimka. Lokacija pojedinog sloja u tijelu određuje se primjenom magnetskog gradijenta kojim se u smjeru glavnog magnetskog polja (os „z”) postupno povećava intenzitet polja. Detektirana količina energije iz tkiva lokalizira se u osi „x” i „y” frekvencijskim i faznim kodiranjem. Prilagodbom orijentacije gradijenta magnetskog polja u pojedinoj osi (z, x, y) moguće je dobiti snimku u svakoj anatomskoj ravnini. S obzirom na relativno slab intenzitet povratnog signala iz tkiva, za optimalnu snimku potrebno je dulje vrijeme akvizicije podataka (20-30 minuta po pregledu). Pomicanje bolesnika ili pojačano disanje za vrijeme izvođenja pregleda može značajno utjecati na kvalitetu snimki stvarajući artefakte i neoštine.

Osnovne MR sekvence koje se koriste u muskuloskeletalnoj radiologiji („radni konji”) su Spin-echo (SE) pulsne sekvence kojima dobijemo klasične T1 (Slika 1.4.) i T2-mjerene snimke te PD (*proton density*) snimke (Slika 1.5.). T1-mjerene snimke naglašavaju razliku u T1 vremenu relaksacije pojedinih tkiva i često su najkorisnije za anatomski prikaz tkiva i organa. T2-mjerene snimke pokazuju razliku u T2 relaksaciji i najkorisnije su za detekciju

edema i patoloških promjena. Kako bi se olakšala detekcija patoloških promjena, često koristimo supresiju masti (fs, *engl. fat-suppression*), tehniku kojom se suprimira signal velike količine makroskopske masti u masnim stanicama. Iako dobra metoda za pojačavanje tkivnog kontrasta, iznimno je osjetljiva na inhomogenost magnetskog polja uz posljedične artefakte.



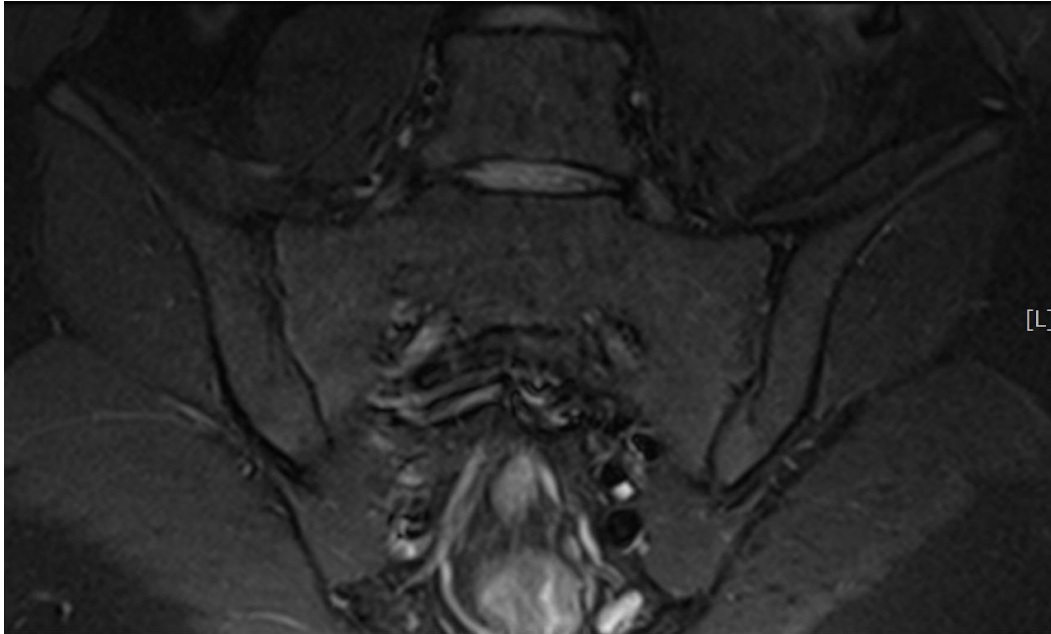
**Slika 1.4.** Magnetska rezonancija SI zglobova. LIJEVO: kosa koronarna TSE T1-mjerena snimka sa supresijom masti. TR: 707, TE: 11, slojevi 4 mm. DESNO: transverzalna TSE T1-mjerena snimka. TR: 667, TE: 12, slojevi 4 mm. Obje slike prikazuju oštro konturirane zglobne plohe obaju SI zglobova, bez erozivnog procesa i subhondralne skleroze (slike iz vlastite arhive).



**Slika 1.5.** Magnetska rezonancija SI zglobova, kosa koronarna *proton density* snimka sa supresijom masti. TR: 2800, TE: 39, slojevi 3 mm. Oštro konturirane artikulacijske plohe obostrano, nema edema subhondralne kosti (slika iz vlastite arhive).

Za adekvatnu akviziciju snimki potrebno je na uređaju definirati dva glavna kriterija: vrijeme ponavljanja (TR, *engl. Time of Repetition*) i vrijeme za povrat (TE, *engl. Time of Echo*). TR je vrijeme između odaslanih radiofrekventnih pulseva ili vrijeme potrebno da se protoni poravnaju sa smjerom glavnog magnetskog polja. TE je vrijeme potrebno da tkiva oslobode primljenu energiju i detekciju uređajem otpuštene energije. Za akviziciju Spin-echo T1-mjerenih snimki koristimo kratki TR ( $\leq 500$  ms) i kratki TE ( $\leq 20$  ms), a za akviziciju Spin-echo T2-mjerenih snimki dugi TR ( $\geq 2000$  ms) i dugi TE ( $\geq 70$  ms). *Inversion recovery* (IR) sekvence koriste se kako bi se naglasile razlike u T1 relaksaciji između različitih tkiva. Najčešće koristimo STIR (*engl. Short T1 Inversion Recovery*) sekvencu kojom postizemo bolji T1, T2 ili PD tkivni kontrast kako bi se jasnije uočile potencijalne lezije (Slika 1.6.). Kod ove sekvence

suprimirana su sva tkiva s kratkim T1 vremenom relaksacije (npr. mast), dok su tkiva s visokim sadržajem vode (često patološke lezije) naglašena visokim signalom na tamnoj površini tkiva suprimiranog signala.



**Slika 1.6.** Magnetska rezonancija SI zglobova, STIR kosa koronarna snimka. TR: 2970, TE: 31, slojevi 4 mm. Nema edema subhondralne kosti (slika iz vlastite arhive).

Intravensku primjenu paramagnetskog kontrastnog sredstva (najčešće kelati gadolinija) koristimo kako bismo naglasili tkivnu patologiju te za detekciju obrazaca tkivne imbibicije. Gadolinij je element rijetkih zemalja s paramagnetskim svojstvima koji skraćuje T1 i T2 vrijeme relaksacije protona u jezgrama koje su unutar njegova lokalnog magnetskog polja. U preporučenim dozama znatno više smanjuje T1 od T2 vremena relaksacije pa se zato uz primjenu kontrasta više koriste T1-mjerene snimke.

U standardnom protokolu Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb za oslikavanje sakroilijakalnih zglobova koristimo kombinaciju nekoliko sekvenci u kosoj koronarnoj (ravnina snimanja koja slijedi anatomsku zakošenost sakruma u koronarnoj ravnini) i transverzalnoj ravnini snimanja. Koriste

se sekvence za anatomski prikaz zglobova te sekvence za prikaz patoloških promjena. Protokol snimanja korišten u ovom istraživanju opisan je u poglavlju Materijali i metode. Na učinjenim prekontrastnim snimkama standardno se analiziraju zglobne plohe (erozije), promjene subhondralne kosti (skleroza, masna metamorfoza, edem), rubne koštane apozicije, širina zglobnog prostora te postojanje intraartikularnog izljeva, a na postkontrastnim snimkama imbibicija na mjestu upale/edema te upala sinovije - sinovitis.

### **1.3. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA U MEDICINSKOJ PRAKSI**

Ultrazvuk je metoda slikovnog prikaza, već desetljećima u širokoj primjeni u kliničkoj praksi zbog svojih komparativnih prednosti u odnosu na druge radiološke metode. Ultrazvuk koristi zvučne mehaničke valove i njihovu interakciju s tkivima u organizmu za stvaranje slikovnog prikaza anatomskih struktura i patomorfoloških promjena uzrokovanih različitim patološkim stanjima. Ultrazvuk je široko dostupan, primjenjuje se u sveučilišnim bolničkim ustanovama i u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite, a riječ je o ekonomičnoj metodi uzme li se u obzir cijena pretrage i spektar različitih dijagnostičkih mogućnosti. Jedna od najvećih prednosti ultrazvuka jest u neškodljivosti ultrazvučnih valova na tkiva, što je posebno važno u pedijatrijskoj populaciji. Time se ujedno omogućuje višekratno ponavljanje pregleda u kratkom vremenskom razmaku i trenutnu komparativnu procjenu „zdrave” strane kod parnih organa i tkiva. Pregled u pravilu nije neugodan za bolesnika pa je i suradljivost dobra, a može se obavljati u različitim položajima tijela. Kod pregleda djece prisutni su roditelji/staratelji pa su djeca zadovoljnija i mirnija, što omogućuje adekvatnu analizu. Moguće je izvođenje dinamičnog pregleda kontrakcijom i relaksacijom muskulature i izvođenjem različitih pokreta. Pod kontrolom ultrazvuka moguće je aplicirati kontrastno sredstvo u zglob (npr. za potrebe RTG, CT ili MR artrografije) ili učiniti terapijsku aplikaciju lijekova, primjerice

kortikosteroida. Glavni nedostatak ultrazvuka jest u tome što je znatno ovisan o izvođaču, njegovoj tehnici i iskustvu u interpretaciji viđenog - kvaliteta pregleda znatno se poboljšava adekvatnom edukacijom i brojem učinjenih pregleda.

### **1.3.1. Fizikalne osobine ultrazvučnih valova**

Ultrazvučni valovi koji se koriste u medicini zvučni su valovi frekvencije od 2 do 20 MHz koji se u tkivu šire u obliku longitudinalnih valova na način da čestice tkiva titraju uzduž smjera širenja valova (7). Glavni fizikalni pojmovi koji definiraju val jesu valna duljina, frekvencija, brzina širenja i intenzitet. Brzina širenja ( $v$ , u mekim tkivima oko 1540 m/s) jednaka je umnošku frekvencije (u hercima) i valne duljine (u metrima). Frekvencija i valna duljina obrnuto su proporcionalne veličine - UZV valovi viših frekvencija imaju kraću valnu duljinu i manju prodornost u tkivo. Suprotno, valovi nižih frekvencija i više valne duljine imaju veću prodornost. Za prikaz površnih struktura (često u muskuloskeletalnoj radiologiji) koriste se ultrazvučne sonde visokih frekvencija s boljom rezolucijom slike, a za prikaz dublje smještenih struktura sonde nižih frekvencija. U praksi se koristi najviša frekvencija koja je adekvatno prodorna za prikaz određene anatomske/patološke strukture. Intenzitet ultrazvuka mjera je gustoće energije koja protječe kroz jediničnu površinu u jedinici vremena i mjeri se u  $W/m^2$ .

Brzina širenja valova ovisi o gustoći tkiva; u gušćim tkivima brzina širenja je veća pa je tako u koštanom tkivu brzina širenja ultrazvučnog vala veća nego u mišićima, u mišićnom tkivu veća nego u masnom tkivu, u masti veća nego u vodi itd. Prolaskom vala kroz tkivo dio energije pretvara se u toplinu (prigušenje), dio valova se reflektira na granici tkiva različitih gustoća, a dio se rasprši i ne sudjeluje u stvaranju slike. Za stvaranje UZV slike najvažniji su valovi koji se reflektiraju, a refleksija ovisi o odnosu akustičkih impendancija sredstava na čijoj se granici



valovi reflektiraju; kut refleksije ovisi o odnosu brzina širenja vala u različitim sredstvima/tkivima. Razlike u karakteristikama tkiva (impedanciji) ponekad su male, ali su tehnički dovoljne za diferencijaciju tkiva i stvaranje slike (7). Prigušenje je najveće u kostima i organima ispunjenima zrakom (velika razlika impedancija na granici tkiva i uslijed toga gotovo potpuna refleksija vala), što onemogućuje njihovu analizu ovom metodom. Važno je napomenuti da se konture kosti (kortikalis) i pokrovna hrskavica ipak mogu prikazati, što je važno za prikaz erozija i lezija hrskavice.

### **1.3.2. Ultrazvučni uređaji i sonde**

Glavni dijelovi ultrazvučnog uređaja jesu odašiljački puls generator, sonda, kompenzacijsko pojačalo, upravljačka jedinica, digitalni procesor i sustav za prikaz. Pojednostavljeno, električni se impulsi preko upravljačke jedinice prenose na pretvarač u sondi i generiraju mehaničke valove u obliku kratkih impulsa koji se preko istog pretvarača povratno registriraju, pojačavaju (linearno, selektivno po dubini ili logaritamsko prigušenje razlika ekstremnih signala), digitalno obrađuju i prikazuju na zaslonu u obliku ultrazvučne slike. S obzirom na poznatu brzinu ultrazvuka u tkivima, mjerenjem vremena potrebnih za registriranje reflektiranih odjeka moguće je odrediti udaljenost reflektirajućih struktura u tijelu. Pretvarač u sondi služi i kao izvor i kao prijatelj ultrazvučnih valova zahvaljujući piezoelektričnim kristalima i istoimenom efektu koji su 1880. godine otkrili Jacques i Pierre Curie. Zahvaljujući svojstvima kristala, primjena električnog (izmjeničnog) napona dovodi do njegova titranja, a ako je prislonjen na tkivo, i do stvaranja mehaničkog vala koji se širi u tkivo. Ultrazvučni snop nije jednoličan u smislu intenziteta, no moguće ga je (najčešće elektronički) fokusirati pa je u području žarišta/fokusa sužen, što omogućuje bolju lateralnu rezoluciju. Kristal služi i kao prijatelj valova/odjeka koji se povratno šire iz tkiva, dovode do titranja kristala i generiranja

napona koji se pojačava kompenzacijskim pojačalom i preko digitalnog procesora prikazuje u obliku slike na zaslonu. Zmjenjuju se periodi odašiljanja valova u tkivo (nekoliko valova = valni paket, oko 1  $\mu$ s) i periodi detekcije povratnih valova iz tkiva, 20-40 puta u sekundi.

Ultrazvučni uređaji reflektirane valove iz tijela mogu pretvoriti u više oblika prikaza od kojih je u radiologiji najčešći B-mod (*engl. Brightness mode*), u kojem se na zaslonu prikazuju točke u nijansi sive skale (crno/nijanse sive/bijelo) u rasponu od dvadesetak nijansi sive koje ljudsko oko može razlikovati (Slika 1.7.). Tako se, primjerice, homogena rijetka tekućina u cisti prikazuje kao crna - anehogena tvorba, kalcifikati i kost kao bijele/hiperehogene strukture, a parenhim jetre u nijansama sivog prikaza (izoehogeno).

Položaj svake točke na zaslonu/slici odgovara položaju odgovarajućih reflektiranih točaka u tijelu (obradom zaprimljenih podataka određuje se položaj s kojeg je odaslan signal i smjer). Najbrže zaprimljeni reflektirani signali elektronički se postavljaju na vrh slike, a oni koji se najkasnije vrte postavljeni su na dnu čime se dobije tomografski prikaz reflektivnih struktura. Slabljenje snopa prolaskom kroz tkiva (atenuacija) digitalno se pojačava na način da se odjeci dubljih struktura pojačavaju jače od odjeka površnijih struktura („*time gain compensation*”). Strukture se prikazuju u realnom vremenu (*engl. Real time*) zahvaljujući iznimno brzom obnavljanju slike na monitoru uređaja, a koje je brže od brzine obnavljanja slike u ljudskom oku (8, 9).



**Slika 1.7.** Ultrazvučni prikaz krvne žile u B-modu u nijansama sive skale. Moguće je procijeniti samo morfologiju žile i dijelom strukturu (slika iz vlastite arhive).

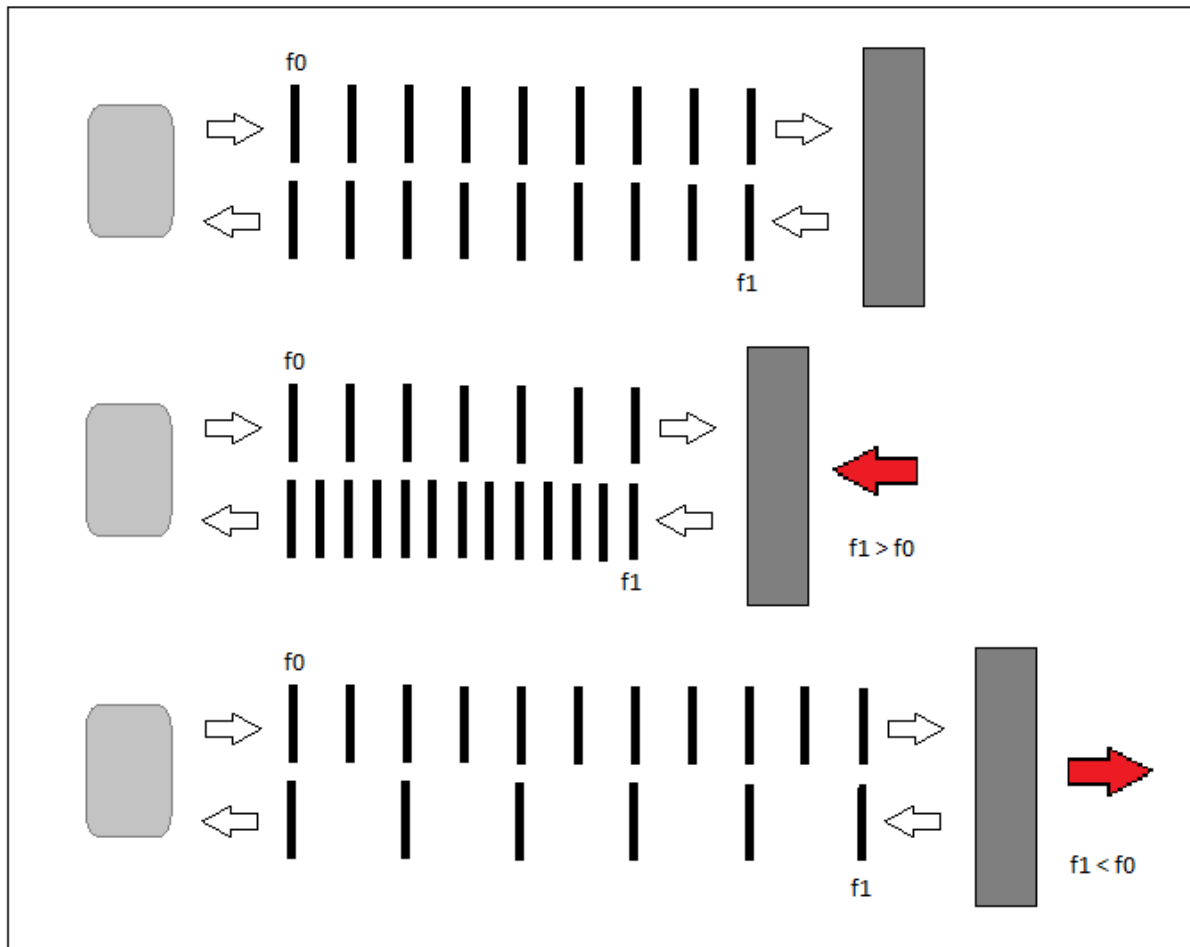
Ovisno o dijelu tijela koji se pregledava, „dubini”, obliku i veličini pojedine strukture koristimo različite tipove ultrazvučnih sondi, najčešće konveksne, kod kojih su pretvarači smješteni na zakrivljenoj plohi, te linearne sonde s nizom pretvarača smještenih jedan do drugog u obliku trake. Za ultrazvučni prikaz struktura u muskuloskeletalnom sustavu najčešće koristimo linearne sonde visokih rezolucija koje stvaraju pravokutnu sliku, a po potrebi i specijalne sonde razvijene za prikaz malih struktura visokom rezolucijom (npr. „*Hockey stick*” sonda za prikaz malih zglobova šaka i stopala). Nedostatak takvih sondi jest niža prodornost u tkiva zbog jače atenuacije visokofrekventnog snopa.

### **1.3.3. Doplerski prikaz**

#### **1.3.3.1. Dopplerov učinak i fizikalni principi doplerskog prikaza**

Godine 1842. Christian Doppler postavio je temelj istoimenoga (doplerskog) učinka koji se isprva temeljio na svjetlosnim valovima, no jednako tako vrijedi i za zvučne valove (10). Ako izvor svjetla/zvuka i promatrač miruju, primljena frekvencija jednaka je odaslanoj. Kada se promatrač kreće prema izvoru, primljena se frekvencija povisuje, a ako se udaljava od izvora, frekvencija se snižava. Jednak princip djeluje i za izvor i za promatrača. Razlika frekvencija odgovara Dopplerovu pomaku i proporcionalna je brzini kretanja reflektora (11) (Slika 1.8.).

Tijekom ultrazvučnog/doplerskog pregleda uređaj odašilje ultrazvučni snop i povratno prima signal, odnosno reflektirane valove iz tijela. Automatski se mjeri razlika u emitiranoj i reflektiranoj frekvenciji, a razlika ili doplerski pomak u hercima (Hz) proporcionalan je brzini kojom se reflektor kreće. Kod ultrazvučnog doplerskog pregleda krvnih žila glavni reflektori ultrazvučnih valova jesu eritrociti (11, 12) koji se određenim smjerom i brzinom gibaju u krvnim žilama. Protok ovisi o promjeru žile i kvaliteti žilne stijenke. Ako je žila velika a stijenke glatke, onda je protok laminaran i paraboličan s najvećom brzinom u sredini žile i sporijim protokom prema stijenkama. Kod zapreke u protoku, primjerice aterosklerotskog plaka stijenke, protok više nije paraboličan, a može biti i turbulentan; tada krv u žili teče nepredvidivim, različitim brzinama. Kada se eritrociti gibaju prema izvoru valova, odnosno sonde, zaprimljena frekvencija bit će viša od odaslane i suprotno, kada se eritrociti gibaju u smjeru suprotnom od sonde, zaprimljena će frekvencija biti niža. Ultrazvučni valovi odbijaju se od eritrocita u svim smjerovima i samo manjim dijelom vraćaju na prijammnik pa je potreban visokoosjetljivi detektor odjeka, a često se odaslana energija mora povisiti.



**Slika 1.8.** Doplerski pomak. Kada i izvor (lijevo) i reflektor (desno) miruju, frekvencija reflektiranih valova  $f_1$  jednaka je frekvenciji odaslanih valova  $f_0$  (gornji dio slike). Kada se reflektor (desno) približava izvoru (lijevo), frekvencija reflektiranih valova  $f_1$  veća je od frekvencije odaslanih valova  $f_0$  (srednji dio slike). Obrnuto, kada se reflektor odmiče od izvora, frekvencija reflektiranih valova  $f_1$  manja je od frekvencije odaslanih valova  $f_0$  (donji dio slike). Vlastita ilustracija prema ilustraciji iz: Brkljačić Boris. Fizikalni principi medicinske primjene doplera i optimizacija doplerskog prikaza. U: Brkljačić Boris, ur. Vaskularni ultrazvuk. Zagreb: Medicinska naklada, 2010. Str. 2.

Jednadžba doplerskog pomaka je:

$$\Delta f = (2f_0 v/c) \times \cos \alpha$$

a jednadžba brzine:

$$v = \Delta f c / 2f_0 \cos \alpha \text{ (m/s)}$$

U jednadžbama  $\Delta f$  označava doplerski pomak,  $f_0$  je emitirana frekvencija,  $v$  je brzina eritrocita, a  $c$  brzina ultrazvuka u mekim tkivima.  $\alpha$  je kut između UZV snopa i krvne žile i poželjno je da je što manji, idealno  $0^\circ$ . S obzirom da  $\cos 90$  iznosi nula, nije moguće mjeriti protoke kada je ultrazvučni snop okomit na os krvne žile. Korištenjem automatskog zakošenja snopa odmah po izlasku iz sonde (*engl. Beam steering*) analiza se obično provodi pod kutom od  $20$  do  $30^\circ$ . Za pregled površno smještenih, uglavnom perifernih krvnih žila koriste se linearne ultrazvučne sonde s pravokutnim prikazom i višom frekvencijom, a za prikaz dublje smještenih žila sonde nižih frekvencija. Doplerski signal automatski se analizira u uređaju metodom spektralne frekvencijske analize i prikazuje na zaslonu u obliku grafičkog prikaza (krivulje) s izračunatim brzinama protoka (u metrima u sekundi) na vertikalnoj i prikazom vremena na horizontalnoj ljestvici. Uz ostale čimbenike koji utječu na izgled krivulje (viskoznost krvi, elastičnost i popustljivost stijenke žile, udaljenost od srca itd.) najvažniji čimbenik je periferni vaskularni otpor (13). Smjer protoka moguće je odrediti po položaju spektralne krivulje u odnosu na bazalnu liniju: protok u smjeru prema sondi prikazuje se iznad, a protok od sonde ispod bazalne linije.

Na doplerskoj krivulji/spektru možemo mjeriti maksimalnu sistoličku i dijastoličku brzinu, srednju brzinu, a prema izgledu krivulje možemo zaključivati i o karakteristikama protoka (jednoličan, turbulentan itd.). Kako bi se iz spektra otklonile niske frekvencije

uzrokovane kretnjama stijenki krvne žile (šumovi, *engl. Clutter*), uređaj ih automatski ukloni korištenjem frekvencijskog filtera (*engl. Wall-filter*) (13).

### 1.3.3.2. Doplerski indeksi

Doplerski indeksi, neovisni o kutu između UZV snopa i krvne žile (osim kod ekstremnih kutova), služe za razlikovanje visokorezistentnih i niskorezistentnih protoka u krvnim žilama (9, 11-13). Kod porasta perifernog otpora distalno od mjesta mjerenja dolazi do porasta vrijednosti indeksa. Postoji više doplerskih indeksa, no u praksi se zbog najmanje varijabilnosti (14) najčešće koristi indeks otpora (RI, *engl. Resistance Index*) ili Pourcelotov indeks (15), koji se na uređaju automatski izračunava primjenom odgovarajućeg softvera formulom:

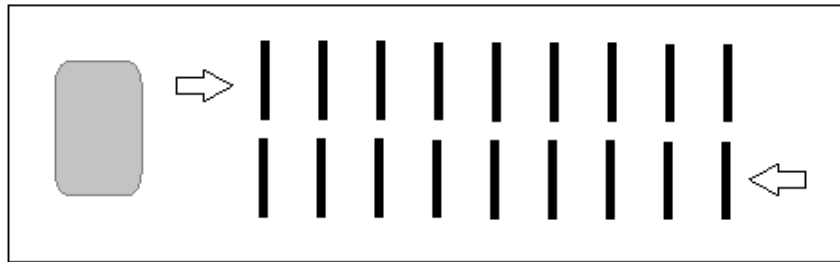
$$RI = (A - B) / A$$

u kojoj *A* označava maksimalnu sistoličku frekvenciju, a *B* minimalnu dijastoličku frekvenciju. S nekoliko uzastopnih mjerenja moguće je odrediti srednju vrijednost indeksa za pojedinu krvnu žilu. Kod velikih kutova mjerenja mjerna se pogreška značajno povećava, a mjerenje kod pravog kuta nije moguće. Optimalni su kutovi mjerenja od 30 do 60°. Kad su dijastoličke vrijednosti jako niske zbog visokog perifernog otpora, vrijednost RI približava se vrijednosti 1.0 (15).

### 1.3.3.3. Kontinuirani/pulsirajući dopler

Kao što već samo ime sugerira, kontinuirani dopler (CV, *engl. Continuous wave*) koristi metodu kontinuiranog odašiljanja i primanja ultrazvučnih valova, bez mogućnosti detekcije protoka u pojedinoj krvnoj žili - dobiveni podaci/frekvencije odnose se na protoke u više krvnih

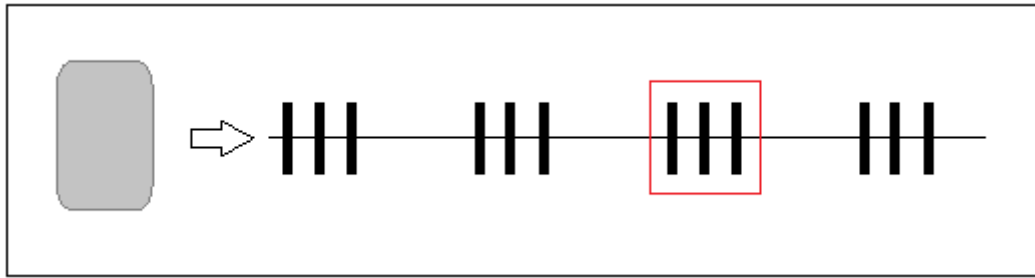
žila obuhvaćenim ultrazvučnim snopom (Slika 1.9.). Ovo je korisna metoda za mjerenje karakteristika protoka u jedinoj i/ili dominantnoj krvnoj žili jer se mogu mjeriti spori i jako veliki protoci. Međutim, nije moguće mjerenje brzine protoka u točno određenoj krvnoj žili ili na određenoj dubini.



**Slika 1.9.** Kontinuirani dopler. Sonda kontinuirano odašilje i prima ultrazvučne valove. Ultrazvučni zapis sadrži sve frekvencije iz više krvnih žila unutar ultrazvučnog snopa. Vlastita ilustracija prema ilustraciji iz: Brkljačić Boris. Fizikalni principi medicinske primjene doplera i optimizacija doplerskog prikaza. U: Brkljačić Boris, ur. Vaskularni ultrazvuk. Zagreb: Medicinska naklada, 2010. Str. 9.

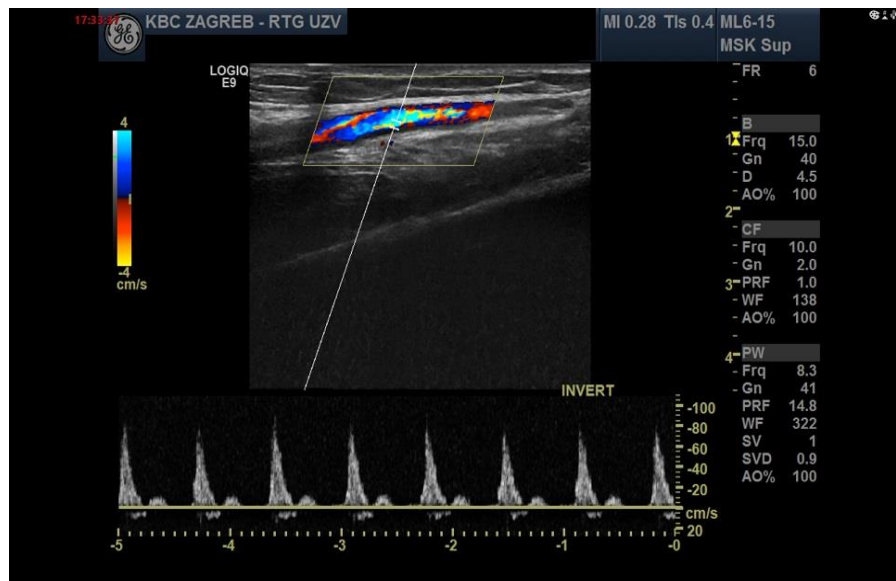
Druga metoda, korištena u ovom istraživanju, jest pulsirajući dopler (PW, *engl. Pulsed wave*), koji omogućuje mjerenje brzine protoka u krvnoj žili smještenoj na određenoj dubini u tijelu. Mjerenje brzine obavlja se nakon unaprijed određenog vremena koje je potrebno da bi upotrijebljeni impuls dosegno dubinu na kojoj se predmet analize/krvna žila nalazi. Time je omogućena dubinska rezolucija, a ostale krvne žile koje se nađu unutar ultrazvučnog snopa ne utječu na rezultate mjerenja (Slika 1.10.).





**Slika 1.10.** Pulsirajući dopler. Ultrazvučni se impulsi emitiraju i primaju naizmjenično u točno definiranim vremenskim razmacima u obliku impulsnih valova, a doplerski pomak mjeri se nakon vremena potrebnog da impuls stigne do određene strukture i natrag. Ciljana struktura, odnosno područje mjerenja, označeno je osjetljivim volumenom (crveni kvadrat na slici). Moguće je egzaktno određivanje krvne žile od koje se vraća signal. Vlastita ilustracija prema ilustraciji iz: Brkljačić Boris. Fizikalni principi medicinske primjene doplera i optimizacija doplerskog prikaza. U: Brkljačić Boris, ur. Vaskularni ultrazvuk. Zagreb: Medicinska naklada, 2010. Str. 9.

Tehnički, na upravljačkoj se konzoli nakon vizualnog prikaza određene krvne žile B-modom i obojenim doplerom na isto mjesto postavlja vizualni „okvir” koji predstavlja osjetljivi volumen (*engl. Sample volume*) unutar kojeg mjerimo doplerski pomak, a koji je definiran vremenskom duljinom impulsa i širinom ultrazvučnog snopa (Slika 1.11.).



**Slika 1.11.** Pulsirajući dopler. Podešavanjem osjetljivog volumena na ciljnu krvnu žilu moguće je mjerenje karakteristika protoka (slika iz vlastite arhive).

Osjetljivi volumen po potrebi možemo prilagoditi, proširiti ili suziti. Ograničenje ove metode jest kod mjerenja velikih brzina u krvnim žilama smještenim dublje u tijelu jer je najveća mjerljiva brzina ograničena brojem UZV impulsa, a broj impulsa ograničen je vremenom koje je UZV valovima potrebno da stignu do određene dubine i vremenom potrebnim za povratak. Dakle, za veće udaljenosti između sonde i ispitivane krvne žile potrebna je manja pulsirajuća opetovana frekvencija (PRF, *engl. Pulse repetition frequency*). Ovo je ograničenje poznato kao Nyquistova granica, koja označava da je najveći mjerljivi doplerski pomak jednak polovini pulsirajuće opetovane frekvencije.

$$\Delta f_{\max} = \text{PRF} / 2$$

Kad brzina protoka nadmaši polovinu PRF, nastaje „*aliasing*” artefakt, odnosno artefakt frekvencijskog prebacivanja. U dnevnom se radu kod spektralne analize treba koristiti najmanja pulsirajuća opetovana frekvencija koja još ne izaziva artefakt frekvencijskog

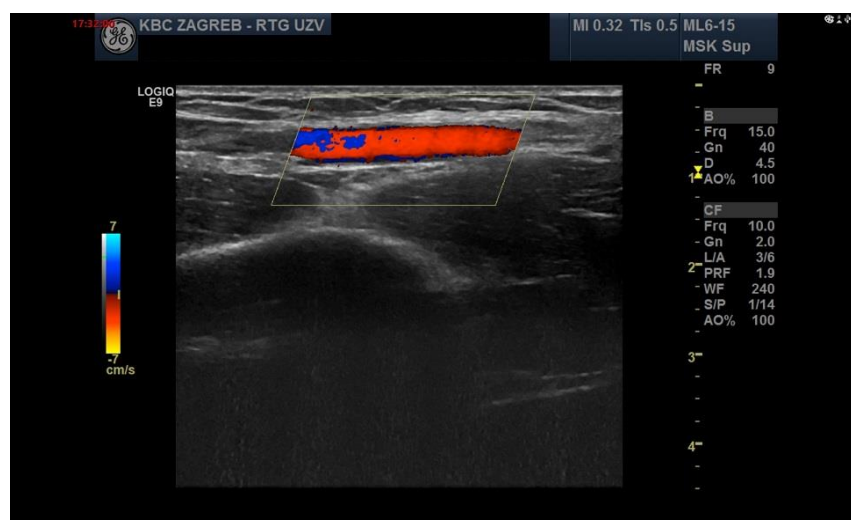
prebacivanja jer su tada mjerenja najtočnija, a raspon brzina na vertikalnoj ljestvici treba prilagoditi najvećoj sistoličkoj brzini (13).

#### **1.3.3.4. Obojeni i osnaženi dopler**

Za dvodimenzionalni prikaz krvi koja protječe krvnim žilama moguće je koristiti metodu autokorelacije, odnosno uspoređivanja sukcesivnih dvodimenzionalnih slika na način da se na zaslonu prikazuju samo oni odjeci koji su se promijenili, odnosno strukture koje su se pomaknule. Svaki se odjek usporedi s odjekom iz prethodnog pulsog vala te se određuje pomak - dobiju se podaci o smjeru protoka i srednjoj brzini koji se onda kodiraju bojom, tipično tonovima crvene i plave. Boja koja kodira protok ovisi o postavkama koje odredimo na uređaju, pa se naprimjer tonovima crvene boje prikazuju pomaci u smjeru sonde (srednja brzina), a tonovima plave pomaci usmjereni od sonde (Slika 1.12.). Nedostatak obojenoga doplera jest gubitak podataka koji se dobiju spektralnom analizom. Moguće je odrediti smjer kretanja krvi (od sonde ili prema sondi / fiziološki ili patološki) i srednju brzinu kretanja, a što je najvažnije, moguće je orijentacijski vrlo brzo odrediti mjesto fiziološke ili patološki promijenjene vaskularizacije kako bi se na istom mjestu brzo mogla obaviti i spektralna frekvencijska analiza. Ukratko: B-modom prikaza na zaslonu se u nijansama sive skale prikaže ciljani organ ili tkivo, korištenjem obojenoga doplera unutar doplerskog polja (*engl. Doppler box*) prikažu se krvne žile kodirane određenom bojom, nakon čega se primjenom pulsirajućeg doplera jednostavno može dodatno učiniti i spektralna frekvencijska analiza protoka. Metoda kojom istodobno možemo koristiti prikaz protoka u žilama obojenim doplerom i učiniti spektralnu frekvencijsku analizu naziva se obojeni dupleks dopler, no pritom je slika krvne žile „smrznuta” pa postoji mogućnost pomaka postavljenog osjetljivog volumena izvan lumena zbog promjene položaja tijela ili sonde. Zato se danas koristi tripleks prikaz koji ujedno pokazuje organ ili tkivo, bojom

kodiran protok u žilama, a postavljanje osjetljivog volumena obavlja se na „živoj” slici pa je moguća i vizualna korekcija položaja.

Svi moderni ultrazvučni uređaji opremljeni su i osnaženim (*engl. Power*) doplerom. Za razliku od obojenoga doplera, koji mjeri i kodira smjer i brzinu kretanja krvi, osnaženim doplerom prikazuje se ukupna snaga doplerskog signala na način da su boja i intenzitet signala proporcionalni ukupnom broju eritrocita unutar osjetljivog volumena koji sudjeluju u stvaranju doplerskog pomaka. Najveća prednost osnaženog nad obojenim doplerom jest veća osjetljivost za spore protoke zbog šireg dinamičkog raspona doplerskih signala koji sudjeluju u stvaranju slike protoka. Ujedno je kod mjerenja kut između krvne žile i UZV snopa znatno manje važan, a artefakta frekvencijskog prebacivanja nema.



Slika 1.12. Prikaz krvne žile obojenim doplerom (slika iz vlastite arhive).

### 1.3.3.5 Artefakti doplerskog pregleda

Artefakti koji mogu nastati za vrijeme doplerskog pregleda označavaju netočno prikazane informacije o protoku. „*Aliasing*” ili *frekvencijsko prebacivanje* najčešći je artefakt. Kao što je ranije opisano, najveći doplerski pomak koji ujedno označava i brzinu protoka iznosi

polovinu pulsirajuće opetovane frekvencije. Kada se ova (Nyquistova) granica, odnosno brzina premaši, dolazi do stvaranja artefakta na način da se na zaslonu dio prebrzog protoka u obliku vrha sistoličke krivulje prikaže u suprotnom smjeru, ispod bazalne linije. Ovaj artefakt može se eliminirati tako da se do određene granice povisi opetovana pulsirajuća frekvencija (PRF). Daljnje povišenje PRF-a dovodi do drugog, tzv. „*range ambiguity*” artefakta - novi se impuls generira i odašilje prije primanja povratnih informacija iz prethodnog impulsa pa se za vrijeme primanja ranih odjeka iz posljednjeg impulsa još uvijek primaju posljednji odjeci iz prethodnog impulsa. Još je nekoliko mogućnosti za uklanjanje artefakta frekvencijskog prebacivanja, a to su povećanje doplerskog kuta, pomicanje bazalne linije ili korištenje sonde niže frekvencije. **Artefakt zbog kuta insoniranja** nastaje kada su osi krvne žile i ultrazvučnog snopa međusobno okomite pa u formuli doplerskog pomaka kosinus kuta iznosi 0 i dobijemo lažni podatak da nema protoka. Idealno bi, stoga, bilo žili pristupati pod što manjim i relativno konstantnim kutom. **Artefakt zrcalne slike** (engl. *Mirror image*) nastaje kao podvostručena slika na suprotnoj strani jakog reflektora (kost), prikazuje se ispod bazalne linije istovjetnim spektrom i može se krivo protumačiti kao dodatna žila. Zrcalna je slika elektroničko podvostručenje spektra i često se vidi kada je kut mjerenja previsok, blizu 90°. **Poremećaji strujne opskrbe** ili bilo kakav elektronički šum mogu se prikazati kao jedna ili više linija paralelnih s bazalnom linijom, a pojava linija ili „snijega” može nastati uslijed elektromagnetske interferencije. **Pogreška zbog previsoko postavljenog „wall” filtera** eliminirat će niske frekvencije iz spektra, a one mogu pripadati sporom dijastoličkom protoku.

#### 1.3.3.6. Sigurnost doplerske pretrage

Dugogodišnja epidemiološka istraživanja i kliničke studije nisu pokazale evidentne štetne utjecaje koji bi se mogli povezati s modernim ultrazvučnim uređajima. Intenziteti koji se

koriste kod doplera značajno su veći od onih kod konvencionalnog ultrazvuka (B-mod), stoga je potrebno da za doplerski pregled postoji jasna medicinska indikacija jer tada korist od obavljenog pregleda značajno nadmašuje potencijalne rizike (16).

## **1.4. JUVENILNI IDIOPATSKI ARTRITIS (JIA)**

### **1.4.1. Definicija, epidemiologija, etiologija i patogeneza**

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je reumatska bolest u djece i jedna od najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi koja neliječena može dovesti do znatnih oštećenja koštano-zglobnog sustava, funkcionalnih ograničenja i trajne invalidnosti. Pojam JIA ne označava jedinstveni klinički entitet nego je naziv za grupu različitih kroničnih upalnih bolesti većinom nepoznate etiologije koje dijele neke zajedničke osobine. Riječ je o skupini upalnih artritisa koji počinju u dječjoj dobi, prije navršene 16. godine života i to kao upala jednog ili više zglobova u trajanju od najmanje 6 tjedana (17). Različita dob pojavljivanja i klinička prezentacija svakog od podtipova razlog je dugogodišnjih neslaganja o etiologiji i klasifikaciji bolesti. To je ujedno i razlog nepoznavanja egzaktno učestalosti bolesti; prevalencija različitih tipova ovisi o geografskoj i etničkoj pripadnosti. Načelno, učestalost varira od 16 do 150 na 100.000 djece do 16 godina (17, 18), no stvarna učestalost bolesti vjerojatno je znatno podcijenjena zbog iznimno varijabilne kliničke prezentacije. Bolest je dva do tri puta češća u djevojčica (19) i najčešća u predškolskoj dobi, osobito između prve i treće godine, iako se pojedini tipovi javljaju u kasnom djetinjstvu i adolescenciji. (Tablica 1.1.).

**Tablica 1.1.** Karakteristike podtipova bolesti u juvenilnom idiopatskom artritisu (JIA)

Tipovi bolesti	Broj zglobova	Distribucija artritisa	Dob (godine)	Spol	ANA	Ekstraartikularne manifestacije
Oligoartikularni tip	1-4 zgloba u prvih 6 mjeseci • perzistirajući (1-4 zgloba) • prošireni ( $\geq 5$ zglobova nakon 6 mjeseci)	asimetrični artritis velikih zglobova (koljeno, gležanj, lakat)	1 do 3	djevojčice	"+"	kronični uveitis
Poliartikularni tip	$\geq 5$ zglobova u prvih 6 mjeseci	simetrični erozivni poliartritis malih zglobova šaka i stopala, ev. i veliki zglobovi	kasno djetinjstvo, adolescencija	djevojčice		kronični uveitis
• RF pozitivan						
• RF negativan		simetrični artritis velikih, kasnije i malih zglobova, zglobovi vratne kralježnice, TM zglobovi	1 do 3, školska dob	djevojčice	"+"	kronični uveitis
Sistemski tip		simetričan i poliartikularan	1 do 6	bez spolne predilekcije		vrućica, osip, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, serozitis
Psorijatični artritis		mali zglobovi prstiju šaka	1 do 4, školska dob	djevojčice	"+"	osip, daktilitis, promjene nokta, uveitis
ERA		asimetrični artritis velikih zglobova donjih udova	$\geq 6$	dječaci	"-"	akutni uveitis

ANA = antinuklearna protutijela, RF = reumatoidni faktor, TM (zglobovi) = temporomandibularni, ERA (engl. enthesitis-related arthritis) = entezitisu pridruženi artritis

Tako se oligoartikularni i RF negativni poliartikularni tip bolesti u pravilu pojavljuju između prve i treće godine života, sistemski tip između prve i šeste, psorijatični artritis između prve i četvrte godine života te u školskoj dobi, a RF pozitivni poliartikularni tip u adolescenciji

(20). Od entezitisa pridruženog artritisa (ERA) obolijevaju češće dječaci stariji od 6 godina (21).

Kao i kod svih idiopatskih bolesti, tijekom vremena predloženo je više teorija o uzroku i patogenezi nastanka idiopatskog juvenilnog artritisa, a obuhvaćaju genetske, imunološke i okolišne čimbenike.

Teoriju prema kojoj više gena i genskih polimorfizama pogoduje nastanku bolesti podupiru različita klinička ekspresija bolesti te dosadašnja istraživanja genoma djece s juvenilnim idiopatskim artritismom. Geni HLA sustava smješteni na kraćem kraku 6. kromosoma znatno povećavaju predispoziciju za razvoj bolesti. Pojedini geni iz I. razreda (HLA-A, HLA-B, HLA-C) te II. razreda (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DM i HLA-DX) povezani su s različitim podtipovima bolesti, što je prikazano u tablici 1.2.

**Tablica 1.2.** Povezanost gena HLA lokusa i pojedinih podtipova bolesti u juvenilnom idiopatskom artritisu

Podtip bolesti	Genski lokusi
Oligoartikularni tip	HLA-A2, HLA-DR8, HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DPB1*0201
Poliartikularni tip	HLA-Dw4, HLA-DR1, HLA-DR4
Sistemski tip	HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-Dw7
Entezitisu pridružen artritis (ERA)	HLA-B27

Uz navedene, još veliki broj gena u i izvan HLA regije povezano je s patogeneзом juvenilnog idiopatskog artritisa, među ostalim niskomolekularni polipeptid (LMP), čimbenik tumorske nekroze (TNF i TAP), antigenski receptor limfocita T (TCR), interleukini 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), 6 (IL-6) i 10 (IL-10), čimbenik inhibicije migracije makrofaga (MIF), interferon regulirajući čimbenik-1 (IRF-1) itd. (22, 23).



Predloženi su brojni etiološki čimbenici koji bi kod genski predisponiranog pojedinca mogli dovesti do razvoja kroničnog upalnog artritisa, a uključuju stres, traumu, imunodeficientna stanja, bakterijske i virusne antigene (Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirusi), no definitivan čimbenik još nije pronađen.

#### **1.4.2. Klasifikacija bolesti**

Klasifikacija bolesti bila je problem i uzrok neslaganja stručnjaka i stručnih društava već od samih početaka i to upravo zbog toga što JIA nije jedna već skupina heterogenih upalnih bolesti. Za kronične upalne bolesti dječje dobi u sedamdesetim godinama 20. stoljeća dvije su različite klasifikacije bolesti predložili Američko reumatološko društvo (ACR, *engl. American College of Rheumatology*) (26, 27) i Europska liga za borbu protiv reumatizma (EULAR, *engl. European League Against Rheumatism*) (28). Američko reumatološko društvo bolest je nazvalo juvenilni reumatski artritis i definiralo je kao upalu jednog ili više zglobova koja počinje prije navršene 16. godine života i traje najmanje 6 tjedana. Bolest je ujedno podijeljena na tri glavna tipa: sistemski, mono/oligoartikularni i poliartikularni. EULAR je predložio drukčiji naziv bolesti: juvenilni kronični artritis i drukčiju definiciju, i to kao upalu jednog ili više zglobova koja traje najmanje 3 mjeseca, no također prije navršene 16. godine života. U svoju kategorizaciju bolesti EULAR je osim već navedenih tipova bolesti iz ACR klasifikacije uključio još nekoliko entiteta: juvenilni ankilozantni spondilitis, juvenilni psorijatični artritis i enteroartropatije, odnosno artritise vezane uz upalne bolesti crijeva. Kako bi se pokušalo ujednačiti definicije i kriterije, 1994. godine predložena je nova klasifikacija koja je bolest definirala kao juvenilni idiopatski artritis i u imenu jasno naglasila idiopatski karakter bolesti, bez još jasno utvrđene jedinstvene etiologije.

Klasifikaciju je predložila Međunarodna liga reumatoloških udruženja (ILAR, *engl. International League of Associations for Rheumatology*) i definirala sedam podtipova bolesti koja počinje prije navršene 16. godine života, a karakterizirana je upalom zglobova u trajanju od najmanje 6 tjedana (29). Podtipovi bolesti prikazani su u tablici 1.3.

**Tablica 1.3.** Podtipovi juvenilnog idiopatskog artritisa prema ILAR-ovoj klasifikaciji bolesti

ILAR-ova klasifikacija juvenilnog idiopatskog artritisa
1. Oligoartikularni tip <ul style="list-style-type: none"> <li>● perzistirajući</li> <li>● prošireni</li> </ul>
2. Poliartikularni tip, RF negativni
3. Poliartikularni tip, RF pozitivni
4. Sistemski tip
5. Psorijatični artritis
6. ERA
7. Drugi artritis

RF = reumatoidni faktor, ERA (*engl. enthesitis-related arthritis*) = entezitisu pridruženi artritis

Iako su klasifikacijom definirani podtipovi bolesti, rasprave i dalje traju, posebno o tome treba li entezitisu pridruženi artritis izdvojiti kao zasebnu bolest (juvenilni spondiloartritis), treba li sistemski artritis zadržati u zajedničkoj klasifikaciji s obzirom na to da dijeli karakteristike i autoimune i autoinflamatorne bolesti te treba li formirati novu, zasebnu skupinu bolesnika s pozitivnim antinuklearnim protutijelima (ANA) s obzirom na to da dijele važna zajednička obilježja (30, 31).

### **1.4.3. Entezitisu pridruženi artritis (ERA, engl. *Enthesitis-related arthritis*)**

Entezitisu pridruženi artritis (ERA) jedan je od 7 podtipova juvenilnog idiopatskog artritisa, a naziva se još i juvenilni spondiloartritis ili juvenilna spondiloartropatija (jSpA). ERA se javlja u 5-10% bolesnika koji boluju od JIA, prvenstveno u dječaka starijih od 6 godina (17, 21, 32, 33). U djevojčica se zbog težeg prepoznavanja blažeg oblika bolesti, koji je kod njih češće prisutan, učestalost podcjenjuje (17, 34). ERA obuhvaća dva podtipa, odnosno dvije bolesti: nediferencirane spondiloartropatije i juvenilni ankilozantni spondilitis, dok se u odraslih bolesnika u skupinu spondiloartritisa ubrajaju ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, reaktivni artritis i artritis povezan s upalnim bolestima crijeva (ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest). Prema ILAR-ovim kriterijima (29) ERA se definira kao istovremena prisutnost simptoma artritisa i entezitisa, a ako je prisutan samo artritis ili entezitis, potrebna su barem još dva kriterija: bol u sakrolumbalnoj regiji i/ili zahvaćenost sakroilijakalnih zglobova, pozitivan HLA-B27, obiteljska anamneza HLA-B27 povezane bolesti u prvom/drugom koljenu, akutni uveitis ili početak artritisa u dječaka nakon osme godine života (tablica 1.4.).

Početak bolesti karakteriziran je asimetričnim (oligo)artritisom velikih zglobova donjih ekstremiteta (kukova, koljena i gležnjeva) u kombinaciji s entezitisom na hvatištu Ahilove tetive i plantarne aponeuroze za kalkaneus te na tetivnim hvatištima kostiju tarzusa (21). Entezitis označava upalu na mjestima gdje se ligamenti, tetive i zglobna čahura spajaju („vežu”) s kosti, a u ovih bolesnika često je povezan s upalom tetivnih ovojnica i sinovijalnih vreća (tenosinovitis/burzitis). Radi se o bolnim stanjima koja stvaraju znatnu nelagodu, a s obzirom na to da često zahvaćaju gležnjeve i stopala, stvaraju i znatan funkcionalni problem. U adolescenata je entezitis simptomatski, no smanjuje se s godinama.

**Tablica 1.4.** ILAR-ovi dijagnostički kriteriji za entezitisu pridružen artritis

Entezitisu pridruženi artritis (ERA) – ILAR-ovi dijagnostički kriteriji
Artritis + entezitis
Artritis ili entezitis + 2 od kriterija
<ul style="list-style-type: none"> <li>● bol u kralježnici i/ili zahvaćenost SI zglobova</li> <li>● pozitivan nalaz HLA-B27</li> <li>● HLA-B27 povezane bolesti u prvom ili drugom koljenu obiteljske anamneze</li> <li>● akutni uveitis (bol, crvenilo, fotofobija)</li> <li>● početak artritisa u dječaka nakon 8. godine života</li> </ul>

Na početku bolesti često je zahvaćen zglob kuka, a kasnije upala zahvaća torakolumbalni prijelaz kralježnice i sakroilijakalne zglobove u smislu bolova, ukočenosti i ograničenja pokreta i to 5-10 godina od pojave inicijalnih simptoma (35-40). U dječaka koji imaju pozitivan nalaz HLA-B27 i artritis kuka postoji visoki rizik za zahvaćanje aksijalnog skeleta i razvoj ankilozantnog spondilitisa (AS). Uveitis koji se javlja kao najčešća izvanzglobna manifestacija u ovih bolesnika najčešće je simptomatski i akutan, dok su kardiovaskularne, plućne i bubrežne manifestacije bolesti rijetke. Ono što je karakteristično za ERA jest negativan nalaz reumatoidnog faktora (RF) u serumu i serologija na antinuklearna protutijela (ANA), češća obiteljska pojava bolesti te povezanost s antigenom HLA-B27.

#### 1.4.4. Klinička slika

Juvenilni idiopatski artritis nije jedinstvena bolest već skupina nekoliko kliničkih entiteta koji dijele neke zajedničke osobine pa ni klinička slika nije jedinstvena. Ovisno o

podtipu bolest se pojavljuje u različitoj dobi, upala zahvaća različit broj zglobova simetrično ili asimetrično, a zahvaćeni su veliki i/ili mali, periferni i/ili aksijalni zglobovi različitim redoslijedom. Različite su i ekstraartikularne manifestacije i prognoza. Zajednička je osobina da se artritis prezentira tipičnim znakovima upale. Zahvaćeni je zglob otečen, topao i bolan s posljedično smanjenom pokretljivošću. Duže trajanje upale zgloba dovodi do upalne proliferacije stanica sinovijalne membrane koja je zadebljana uz stvaranje papilarnih izdanaka i infiltraciju upalnim stanicama (T i B limfocitima, plazma stanicama i makrofagima) - stvara se upalni panus. Izravnim utjecajem upale te otpuštanjem proupalnih citokina dolazi do oštećenja priležeće zglobne hrskavice, a kasnije i subhondralne kosti, što će u konačnici kod neliječene ili slabo kontrolirane bolesti dovesti do oštećenja zglobnih ploha pa nastane subluksacija, luksacija ili ankiloza te deformacija s funkcionalnim deficitom. Kronični upalni proces utječe i na rast i razvoj djeteta koji je u pravilu usporen, a lokalno može biti i ubrzan s hiperemijom, ubrzanom maturacijom i ranijim zatvaranjem epifiznih ploča. Na razvoj utječe i dugotrajna terapija, često kortikosteroidima.

#### **1.4.5. Klinička obrada**

Kvalitetna i adekvatna obrada mora započeti dobrom i iscrpnom anamnezom. Kod mlađe djece heteroanamnezu daju roditelji ili staratelji, a kod nešto starije djece moguće je i izravno uzimanje (auto)anamneze. Ipak, informacije i kliničke podatke najbolje je dobiti u izravnoj zajedničkoj komunikaciji s djetetom i roditeljima. Važno je odrediti dob u kojoj je bolest započela, pojasniti početne simptome i saznati o postojanju ev. provocirajućeg faktora u smislu ozljede, infekcije ili stresa. Kod uzimanja obiteljske anamneze zbog nasljedne komponente važno je saznati je li netko u obitelji imao istu ili sličnu bolest (i u kojem koljenu srodstva). Tipične znakove upale koji stvaraju simptome, oteklinu, bol i ograničenje pokreta

treba dodatno razjasniti, utvrditi trajanje i intenzitet tegoba, jesu li svakodnevne ili povremene i u koje se doba dana javljaju (jutarnja zakočenost), pogoršavaju li se kretanjem ili su jače u mirovanju te utjecaj na svakodnevne aktivnosti. Potrebno je dobiti podatke o eventualnim sistemskim simptomima, kao što su noćno znojenje, gubitak tjelesne težine, umor, oftalmološke tegobe, promjene na koži (osip) i noktima te opadanje kose.

Dobra anamneza upotpunjuje se fizikalnim pregledom i to promatranjem, palpiranjem i ispitivanjem pokretljivosti zglobova. Samim promatranjem može se prikupiti velik broj važnih podataka: o općoj pokretljivosti, načinu hoda, deformaciji kralježnice (skolioza, patološke promjene fizioloških krivina) i ekstremiteta (valgus, varus), oteklini i deformitetu zglobova, stanju miškulature, promjenama pigmentacije kože i izgledu noktiju. Palpacijom se nadopunjuju podaci prikupljeni promatranjem, obavlja se od bezbolnog mjesta do mjesta najjače bolnosti. Utvrđuje se postojanje bolnosti i topline komparirajući bolesne i zdrave zglobove te desnu i lijevu stranu tijela. Standardiziranim pregledom zglobova određuje se broj i distribucija zahvaćenih zglobova (što je važan podatak za određivanje podtipa bolesti), procjenjuje se je li riječ o upalnom ili neupalnom artritisu.

Za procjenu tijeka i potencijalnog ishoda kronične upalne bolesti razvijen je veći broj upitnika i kriterija ocjenjivanja, u čemu se posebno ističe Američko reumatološko društvo. Neki od važnijih instrumenata razvijenih za mjerenje i praćenje aktivnosti bolesti uključuju JADAS (41) (*engl. Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), koji obuhvaća četiri komponente: 1. liječnikovu procjenu stanja bolesti, 2. roditeljsku/djetetovu procjenu, 3. broj aktivnih zglobova i 4. vrijednost reaktanata akutne faze upale. Više varijanti sustava JADAS ovisi o ukupnom broju zahvaćenih zglobova koji se uzimaju u obzir (JADAS-10, JADAS-27 itd.). Razvijen je i klinički instrument pod nazivom JAMAR (42) (*engl. Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report*) kako bi se omogućio sveobuhvatan uvid u bolesnikovo stanje na početku

bolesti i tijekom kasnijeg praćenja, uzimajući u obzir mišljenje i podatke dobivene od samih bolesnika i njihovih roditelja.

#### **1.4.6. Laboratorijska obrada**

Za laboratorijsku obradu bolesnika s JIA važno je napomenuti da nema specifičnog testa koji bi bio karakterističan za bolest pa je nužno učiniti rutinske laboratorijske i neke specifične testove te rezultate kombinirati s kliničkim i radiološkim nalazima.

Rutinski laboratorijski testovi uključuju sedimentaciju eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP) i kompletnu krvnu sliku (KKS). Pozitivni nalazi reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnih protutijela (ANA) u serumu u kombinaciji s kliničkim nalazom artritisa upućuju na ovu bolest (JIA, ali ne i ERA). Kod pozitivne serologije antinuklearnih protutijela dijete treba uputiti na oftalmološki pregled zbog velike učestalosti uveitisa. Nalaz HLA tipizacije ponekad jasno upućuje na podtip bolesti (HLA-B27 u djece s juvenilnim spondiloartritismom).

Kod sistemskog oblika potrebna je laboratorijska obrada mokraće i bakteriološke pretrage krvi da bi se isključio infektivni uzročnik (32, 37).

#### **1.4.7. Radiološka obrada**

Iako je moderna digitalna radiografija značajno poboljšala kvalitetu pretrage i smanjila količinu ionizirajućeg zračenja, načelno se trudimo izbjegavati je u pedijatrijskoj populaciji zbog potencijalnog štetnog učinka na tkiva koja se razvijaju i rastu. No iako neki trendovi u današnjoj radiologiji (ponekad neopravdano) pridaju sve veću važnost sofisticiranim metodama kao što je magnetska rezonancija, klasična rendgenska snimka može nam dati velik broj

podataka i to ne samo o stanju koštanih struktura, nego neizravno i o stanju i patološkim promjenama mekih tkiva.

Na snimkama zglobova u dvije projekcije analiziraju se dimenzije (i ev. razlika u dimenziji) prikazanog dijela ekstremiteta (mijenjajući intenzitet sjena za bolji prikaz kosti ili mekih tkiva), čime možemo dobiti podatak o hipotrofiji miškulature kao posljedici „štednje” zahvaćenog ekstremiteta zbog boli i ograničenja pokreta. Ujedno donosimo zaključke o mineralizaciji kosti i ev. razlici u mineralizaciji pojedine strane tijela/ekstremiteta. Kod upale i upalnim procesom uzrokovane hiperemije dolazi do povećane aktivnosti osteoklasta koja se očituje ostoporozom vidljivom na RTG snimkama nekoliko tjedana nakon početka bolesti. Osteoporoza može biti difuzna, no često je lokalizirana signalizirajući patološko zbivanje u određenom zglobu. Upalni proces utječe na zone rasta i može dovesti do ubrzane ili usporene maturacije koja se očituje asimetrijom veličine epifiznih jezgara i širine epifiznih ploča, što je također jasno vidljivo na klasičnom rendgenogramu. Promjene na zglobu u djece nastaju na hrskavici epifiza uz promjenu kontura epifizne jezgre i zahvaćanje epifizne ploče. Epifizne jezgre u upalnoj bolesti ponekad su volumenom veće i imponiraju „balonirane”, a ponekad su zbog mehaničkog opterećenja na promijenjeno, manje vrijedno tkivo kompresivno promijenjene i plosnate (aplanirane). U usporedbi sa zdravom stranom često su smanjene mineralizacije, inhomogeno strukturirane i prožete zonama razrjeđenja. Trnasti koštani izdanci koji predstavljaju ubrzano urastanje kosti u hrskavicu epifizne jezgre doprinose iregularnim konturama. Epifizne ploče iregularnih su kontura i nejednolike širine. Kod uznapredovalih promjena možemo analizirati destruktivne promjene zglobnih tijela u smislu erozija te proliferativne koštane promjene, kalcifikacije i osifikacije hvatišta tetiva i ligamenata. Jasno su vidljivi i poremećaji u kongruenciji zglobnih tijela, subluksacije, luksacije i deformiteti.

Meka tkiva promatraju se preko indirektnih znakova i to pomakom sjena miškulature i masnih transparentija. Na RTG snimci dobit ćemo dojam o zadebljanju paraartikularnih mekih



tkiva, vretenastom u seronegativnim upalnim bolestima ili policikličkom kakvo nalazimo u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Zamjena uobičajene tanke i pravilne transparentije masnog tkiva suprapatelarno vretenastim mekotkivnim zasjenjenjem dat će nam podatak o izljevu u suprapatelarnom recesusu, a ovalna mekotkivna sjena u poplitealnoj fosi o postojanju sinovijalne Bakerove ciste.

Konvencionalne radiološke pretrage po potrebi ćemo nadopuniti drugom slikovnom metodom, danas najčešće tomosintezom zbog znatno manje količine ionizirajućeg zračenja, a ponekad i kompjutoriziranom tomografijom (CT) za analizu anatomske kompleksnih zglobova, npr. temporomandibularnih ili sakroilijakalnih zglobova ili regija tijela koje se otežano prikazuju na standardnim RTG snimkama (kraniocervikalni i cervikotorakalni prijelaz).

Ultrazvučna je dijagnostika zbog izostanka ionizirajućeg zračenja i drugih štetnih učinaka na organizam iznimno vrijedna radiološka metoda u bolesnika s JIA. UZV je zbog dostupnosti često prva metoda izbora za pregled mekih tkiva kojom je moguće dijagnosticirati i pratiti promjene karakteristične za upalne bolesti - izljev, sinovitis, promjene pokrovne hrskavice i erozivne promjene kosti. Pregledom intraartikularnog prostora, zglobnih recesusu i paraartikularnih burzi UZV je visoko osjetljiv u otkrivanju čak i male količine izljeva. Kod svake detekcije izljeva u zglobu potrebno je pregledati i drugu, zdravu stranu, iako je ponekad upala zgloba (pa i posljedični izljev) simetrična. Ultrazvučnim pregledom temeljem ehogenosti izljeva može se ponekad neizravno zaključivati i o vrsti izljeva, no za adekvatnu analizu potrebna je aspiracija pod kontrolom ultrazvuka. Ultrazvučnim pregledom izvrsno će se prikazati proliferacija sinovije i zadebljanje sinovijalne membrane koja se prikazuje kao solidno i nekompresibilno hipoehogeno tkivo koje okružuje zglobne plohe ili tetivne strukture. Kompresijom korištenjem sonde hipertrofija sinovije razlikuje se od izljeva koji je u principu kompresibilan (osim kad je prisutna velika količina). Nakon detekcije zadebljanja i proliferacije sinovije primjenom obojenoga ili osnaženog doplera može se prikazati pojačana vaskularizacija

uslijed aktivne upale i pratiti tijekom bolesti koji se očituje smanjenjem ili potpunim izostankom vaskularizacije. Jednako tako, mogu se vidjeti i promjene na hvatištu enteza za kost u smislu zadebljanja i promjene strukture i ehogenosti tetiva, okolnog izljeva i pojačane vaskularizacije. Hijalina hrskavica kod zdravih se pojedinačno prikazuje kao anehogena struktura na površini kosti, glatkih i pravilnih kontura. Debljina hrskavice varira ovisno o dobi djeteta. U akutnoj fazi upale hrskavica je edematozna i zadebljana, a kronična upala dovodi do stanjenja i trajnog oštećenja hrskavice. Iako ultrazvuk nije metoda izbora za prikaz koštanih struktura, moguće je prikazati površinu kosti na analizi dostupnim mjestima te erozije koje se vide kao nepravilni prekid inače glatke hiperehogene konture kortikalisa.

## **2. HIPOTEZA**

---

Obojeni dopler pouzdana je dijagnostička metoda u detekciji sakroilitisa u bolesnika s entezitisu pridruženim artritisom.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

---

#### 3.1. Opći cilj

Utvrđiti valjanost obojenoga doplera u otkrivanju i praćenju sakroiliitisa u bolesnika s entezitisu pridruženim artritisom u usporedbi s magnetskom rezonancijom.

#### 3.2. Specifični ciljevi:

- utvrditi prevalenciju zahvaćenosti SI zglobova u bolesnika koji zadovoljavaju ILAR-ove kriterije za dijagnozu entezitisu pridruženog artritisa;
- analizirati povezanost radioloških s kliničkim i laboratorijskim nalazima;
- odrediti vrijednost obojenoga doplera u procjeni odgovora na primijenjenu terapiju u bolesnika s entezitisu pridruženim artritisom;
- analizirati dijagnostičke podatke dobivene primjenom STIR/T2-mjerenih snimki sa supresijom masti te T1-mjerenih snimki nakon intravenske aplikacije paramagnetskog kontrastnog sredstva s ciljem procjene potrebe primjene paramagnetskoga kontrastnog sredstva u MR protokolu za oslikavanje SI zglobova u bolesnika sa sakroiliitisom.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. ISPITANICI

U ovom istraživanju sudjelovali su bolesnici - djeca koji zadovoljavaju ILAR-ove kriterije za dijagnozu entezitisa pridruženog artritisa. Riječ je o bolesnicima s kliničkom sumnjom na upalu sakroilijakalnih zglobova koji prije uključivanja u istraživanje nisu liječeni imunomodulacijskom terapijom.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje navedeni su u tablici 4.1.

**Tablica 4.1.** Kriteriji za uključivanje i neuključivanje u istraživanje

<b>Kriteriji za uključivanje</b>
§ bolesnici kojima je prema ILAR-ovim kriterijima postavljena dijagnoza ERA
§ bolesnici koji su pristali da se njihovi podaci mogu koristiti u svrhu istraživanja
<b>Kriteriji za neuključivanje</b>
§ bolesnici koji iz bilo kojeg razloga ne žele sudjelovati u istraživanju
§ bolesnici s kontraindikacijama za pregled magnetskom rezonancijom
§ bolesnici koji su u tijeku izvođenja pretrage bili nemirni pa time uzrokovani artefakti onemogućuju kvalitetnu analizu pretrage
§ bolesnici koji zahtijevaju anesteziju za pregled magnetskom rezonancijom

Prema predviđenom planu istraživanja i za potrebe adekvatne statističke analize u prijavi teme disertacije navedeno je da u ispitivanje moraju biti uključena najmanje 62

ispitanika. Konačan broj ispitanika jest 85. U ovom istraživanju nije korištena zasebna kontrolna skupina s obzirom na to da se u okviru istraživanja primjenjuje radiološka metoda (magnetska rezonancija) koja se koristi kao „zlatni standard” za detekciju patoloških promjena koje su predmet istraživanja (sakroiliitis).

Cjelokupna radiološka obrada učinjena je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

## **4.2. METODE**

Svakom bolesniku/ispitaniku učinjeno je sljedeće:

### **4.2.1. Radiološka dijagnostika**

Svakom bolesniku/ispitaniku učinjen je ultrazvučni pregled SI zglobova primjenom odgovarajuće sonde (C1-5-D 2D konveksna sonda/9L-D 2D linearna sonda/ML6-15-D 2D matrična linearna sonda, GE Medical system, USA) na uređaju Logic 9, GE Medical system, USA, koristeći B-prikaz te metodu obojenoga i pulsirajućeg doplera za prikaz vaskularizacije i eventualne pojačane prokrvljenosti (hiperemije) zgloba. Ultrazvučni pregled učinjen je u dva navrata. Prvi ultrazvučni pregled učinjen je tijekom redovnog rada kada je bolesnika/ispitanika s kliničkom sumnjom na akutni sakroiliitis liječnik specijalist pedijatrije uputio na UZV sakroilijakalnih zglobova. Drugi ultrazvučni pregled učinjen je prema jednakom protokolu neposredno prije izvođenja MR pregleda na istom ultrazvučnom uređaju. Pregled su prema unaprijed dogovorenom i standardiziranom protokolu učinila dva liječnika specijalista radiologije s dugogodišnjim iskustvom u radiologiji muskuloskeletalnog sustava. Svakom pregledu obvezno je prisustvovao roditelj/staratelj ili medicinsko osoblje u pratnji (u slučaju

hospitaliziranih bolesnika) s obzirom na to da ispitanike u ovom istraživanju čine djeca/maloljetnici. Pregledano je 85 ispitanika, odnosno 170 sakroilijakalnih zglobova tijekom inicijalnog te jednak broj ispitanika i zglobova tijekom „kontrolnog” pregleda prije izvođenja MR pretrage.

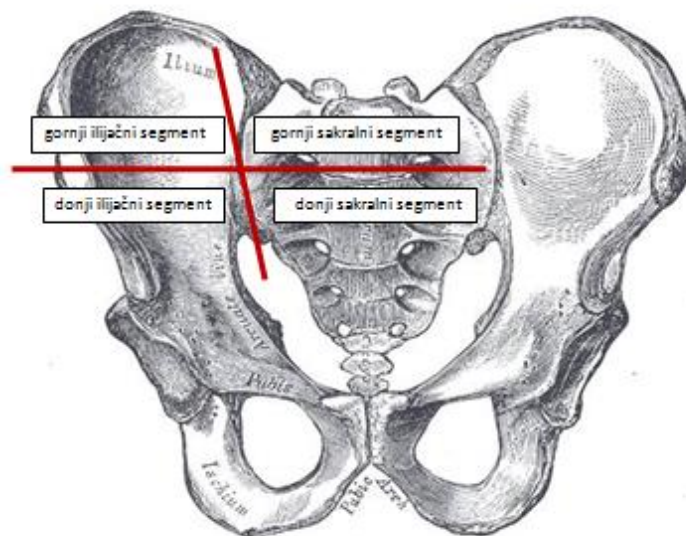
Za UZV pregled sakroilijakalnih zglobova dijete legne na trbuh u neutralni položaj spuštenih hlača, a donji dio leđa oslobodi se od odjeće kako bi se omogućilo nesmetano izvođenje pregleda. Prije početka pregleda, koji je u ovom istraživanju izveden primjenom standardne postavke uređaja za muskuloskeletalni sustav, učinjeno je podešavanje parametara slike na uređaju - podešene su postavke B-prikaza na način da je prilagođena frekvencija ultrazvučne sonde i B-gain, a fokus postavljen na odgovarajuću dubinu ovisno o količini subkutanog masnog tkiva. Pregled sakroilijakalnih zglobova tehnički započinje postavljanjem sonde u transverzalnoj ravnini na donji dio leđa (u razini krista ilijačnih kostiju) u mediosagitalnoj liniji kako bi se B-prikazom vizualizirao spinozni nastavak L5 kralješka kao anatomske orijentir. Kaudalnim pomakom sonde prikaže se spinozni nastavak S1 kralješka, a zatim se sonda pomakne lateralno u lijevo preko vrha prvog sakralnog foramena do ruba sakruma, gdje se zakosi i prikaže sakroilijakalni zglob kao hipoehogeni procjep, odnosno trokutasti hipoehogeni areal omeđen sakrumom, ilijačnom kosti i stražnjim sakroilijakalnim ligamentom. Ujedno se vizualno prati prvi sakralni foramen kako bi se izbjegle presakralne krvne žile. Nakon vizualizacije zglob se primjenom obojenoga doplera analizira u transverzalnoj i kosoj sagitalnoj ravnini. Zbog smanjenja artefakata i povećanja osjetljivosti potrebno je suziti doplersko polje (*doppler box*), ali polje mora obuhvaćati rub sakruma i ilijačne kosti pazeći na potrebu elektroničkog zakošenja ultrazvučnog snopa. Kada je primjenom obojenoga doplera utvrđena vaskularizacija u zglobu, procijenjen je stupanj vaskularizacije temeljem broja i distribucije doplerskih signala protoka (DSP) na ljestvici od 0 do 3 (0 = nema DSP, 1 = prisutnost jednog DSP, 2 = prisutnost više DSP u manje od polovine

analiziranog područja, 3 = prisutnost više DSP u više od polovine analiziranog područja) (43). Metodom pulsirajućeg doplera uz postavljanje doplerskog uzorka (*sample volume*) u krvnu žilu učinjena je spektralna frekvencijska analiza uz optimizaciju pulsirajuće opetovane frekvencije, jakosti doplera i širine doplerskog uzorka. Određena je brojučana vrijednost indeksa otpora krvnih žila (RI) kao pokazatelja vaskularne rezistencije (prosjeak dva mjerenja). Isti se postupak na jednak način ponavlja ispočetka za desni SI zglob.

Pregled sakroilijakalnih zglobova magnetskom rezonancijom (MRI Magnetom Avanto 1.5T, Siemens, Njemačka) učinjen je svakom bolesniku/ispitaniku uz primjenu zavojnice za tijelo (Spine Matrix Coil, Siemens i 4-Channel Flex Coils, Siemens) i intravensku primjenu paramagnetskog kontrastnog sredstva (Magnevist®, Bayer Schering Pharma, u preporučenoj dozi od 0,2 ml/kg tjelesne težine), korištenjem standardiziranih sekvenci sukladno preporukama RAMRIS (*engl. Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies*) preporukama (44): STIR/T2-mjerene snimke sa supresijom masti (kose snimke u koronarnoj ravnini, TR: 2970, TE: 31, slojevi debljine 4 mm) i TSE T1-mjerene snimke prije i nakon intravenske primjene paramagnetskog kontrastnog sredstva (kose snimke u koronarnoj ravnini, TR: 707, TE: 11, slojevi 4 mm). Za detaljniju analizu svakom ispitaniku dodatno su učinjene i proton density (PD) snimke sa supresijom masti (kose snimke u koronarnoj ravnini, TR: 2800, TE: 39, slojevi debljine 3 mm) te TSE T1-mjerene snimke u transverzalnoj ravnini snimanja (TR: 667, TE: 12, slojevi debljine 4 mm) kako bi se bolje razlikovala subhondralna skleroza od zone masne metamorfoze. Na učinjenim snimkama analizirano je postojanje sinovitisa, izljeva u zglobnom prostoru, edema i/ili skleroze i/ili masne metamorfoze subhondralne kosti, erozivnih promjena i rubnih koštanih apozicija. Sukladno RAMRIS definicijama patoloških promjena (44), za pozitivan nalaz akutnog sakroiliitisa bilo je potrebno detektirati povišen intenzitet signala subhondralne kosti na STIR/T2-mjerenim snimkama koji morfološki odgovara edemu i/ili akutni sinovitis u smislu zadebljane sinovije koja pokazuje znakove pojačane

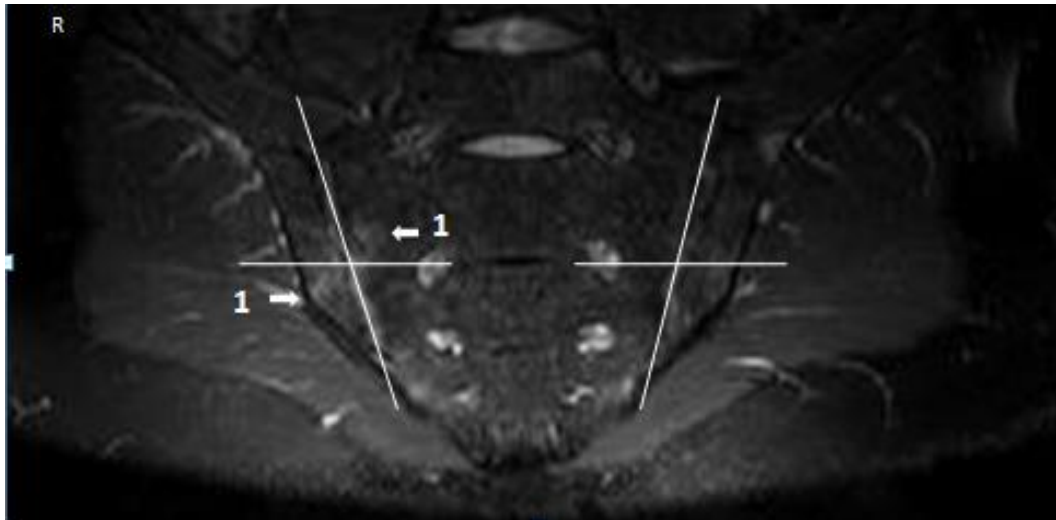


postkontrastne imbibicije. Prema dogovorenom protokolu bilo je potrebno detektirati više areala edema subhondralne kosti na samo jednom sloju ili jedan areal edema, ali na više susjednih MR slojeva. Dodatno je provedeno MR bodovanje akutnih upalnih promjena prema metodi SPARCC (*engl. SpondyloArthritis Research Consortium of Canada*) (45). Metoda koristi STIR/T2-mjerene snimke sa supresijom masti u kosim koronarnim ravninama snimanja na kojima se procjenjuju i boduju lezije ilijačne kosti i sakruma (Slika 4.1.)



**Slika 4.1.** Bodovanje akutnih upalnih promjena sakroilijakalnih zglobova metodom SPARCC. Podjela SI zgloba u kvadrante unutar kojih se provodi bodovanje. Vlastita ilustracija uz korištenje slike u podlozi reproducirane sa: [https://www.physio-pedia.com/Sacroiliac\\_Joint](https://www.physio-pedia.com/Sacroiliac_Joint)

Na 6 uzastopnih slojeva u svakom kvadrantu zgloba bodovanje se obavlja na način da se normalnom intenzitetu signala dodjeljuje ocjena 0, a pojačanom signalu ocjena 1 (maksimalno 4 boda po kvadrantu za svaki sloj). Za leziju koja pokazuje izrazito visok intenzitet signala dodaje se 1 bod, kao i ako intenzitet signala prelazi više od 1 cm (maksimalno 12 bodova za svaki sloj) (Slika 4.2.).



**Slika 4.2.** Bodovanje akutnih upalnih promjena sakroilijakalnih zglobova metodom SPARCC. Edem subhondralne kosti desnog SI zgloba u gornjem lijevom i donjem desnom kvadrantu. Zbroj bodova: 2.

Nakon provođenja istraživanja slikovni materijali dostavljeni su drugom liječniku specijalistu radiologije s dugogodišnjim iskustvom u radiologiji muskuloskeletnog sustava koji je bez kliničkih podataka i bez poznavanja nalaza prethodnog UZV i MR pregleda učinio dodatno očitavanje snimki svakog MR pregleda na jednak način kao i radiolog koji je inicijalno očitao snimke.

#### **4.2.2. Klinička procjena aktivnosti bolesti**

Klinička procjena aktivnosti bolesti učinjena je temeljem validiranog skora JADAS-10 (41), koji se dobiva zbrojem vrijednosti 4 klinička parametra, a to su vrijednosti surogatnih biljega upale (SE), broj zglobova s aktivnim artritisom, procjena aktivnosti bolesti na temelju opservacije liječnika i bolesnika/roditelja prema vizualno-analognoj skali (0-10).

### **4.2.3. Laboratorijska obrada**

Prikupljeni su i analizirani parametri iz uzoraka venske krvi: brzina sedimentacije eritrocita, kompletna krvna slika, razina C-reaktivnog proteina i nalazi serološke tipizacije HLA-B27.

Kada je to bilo moguće, u bolesnika s pozitivnim inicijalnim nalazom sakroiliitisa radiološka i laboratorijska obrada i klinička procjena aktivnosti bolesti učinjena je prije liječenja te 6 mjeseci nakon početka liječenja.

### **4.2.4. Statistička analiza**

Prikupljeni podaci pohranjeni su u tabličnom obliku. Ocjena valjanosti dijagnostičkog postupka (obojeni dopler) u odnosu na „zlatni standard” (magnetska rezonancija) provedena je određivanjem osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti. Uz 80-postotnu snagu testa i 95-postotnu razinu značajnosti te pretpostavljenu specifičnost od 80% s apsolutnom razlikom od 3% i pretpostavljenom prevalencijom nozološkog entiteta od 30%, dostatna veličina uzorka procijenjena je na  $n=62$ . Podaci su analizirani uporabom programske podrške STATISTICA, StatSoft.com, ver.13. Kako bi se analizirali nalazi UZV/CD i MR pregleda za oba SI zgloba čestice mjerenja oba ispitivača kondenzirane su na zajedničku aritmetičku sredinu u svim promatranim varijablama, a potom su za navedene varijable izračunati centralni i disperzivni parametri. Pearsonovim koeficijentom korelacije te histogramima i poligonima frekvencija utvrđene su različite relacije povezanosti između UZV/CD i MR pregleda, kao i slaganja između ispitivača u različitim varijablama. Hottelingovim t-testom za nezavisne uzorke utvrđene su statistički značajne razlike između dviju grupa definiranih putem pozitivnog i negativnog nalaza MR pregleda (sakroiliitis).

## 5. REZULTATI

U ovom istraživanju sudjelovalo je ukupno 85 ispitanika, većina su bile djevojčice prosječne starosti 14,85 godina (57), dok je dječaka bilo 28, prosječne starosti 12,91 godina. Prosječna dob svih ispitanika iznosi 14,25 godina (tablica 5.1.).

**Tablica 5.1.** Ispitanici u istraživanju, prikaz spola i dobi

Spol	N	Najmlađi bolesnik/ca (godina)	Najstariji bolesnik/ca (godina)	Prosječna dob (godina)	Prosječna dob početka bolesti (godina)
Dječaci	28	6	18	12,91	10,09
Djevojčice	57	7	18	14,85	12,38

Svakom ispitaniku učinjen je UZV pregled obaju sakroilijakalnih zglobova B-prikazom uz uporabu obojenoga doplera za prikaz vaskularizacije i pulsirajućeg doplera za izračun RI indeksa (slika 5.1.). UZV pregled napravili su u dva navrata dva specijalista radiologije (ispitivač 1 i ispitivač 2), a nalazi pregleda za oba ispitivača prikazani su u tablici 5.2. Svaki ispitivač ukupno je analizirao 170 sakroilijakalnih zglobova (85 ispitanika, lijevi i desni SI zglob), pri inicijalnom pregledu učinjeno je 68 mjerenja RI indeksa metodom spektralne frekvencijske analize, a pri ponovljenom pregledu 40 mjerenja RI indeksa. Ispitivač 1 inicijalnim je pregledom desnog sakroilijakalnog zgloba utvrdio 15 nalaza pozitivne vaskularizacije u zglobu (17,6%) uz prosječnu izmjerenu vrijednost RI indeksa (prosječno 2 mjerenja) 0,67. Pregledom lijevog zgloba nađeno je 19 nalaza pozitivne vaskularizacije (22,3%) uz prosječnu vrijednost RI indeksa od 0,65. Ispitivač 2 utvrdio je 9 nalaza pozitivne vaskularizacije (10,6%) s prosječnom vrijednosti RI od 0,68 za desni SI zglob, odnosno 11

nalaza pozitivne vaskularizacije (12,9%) s prosječnom vrijednosti RI od 0,69 za lijevi SI zglob.

**Tablica 5.2.** UZV pregled sakroilijakalnih zglobova, nalaz vaskularizacije u zglobu, prikaz za oba ispitivača

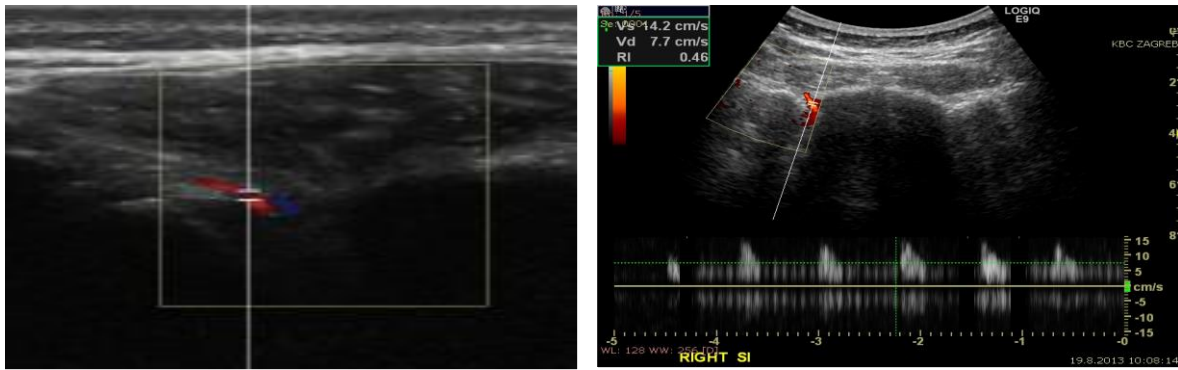
<b>Ispitivač 1</b>	Pozitivan nalaz vaskularizacije u zglobu	Nije detektirana vaskularizacija	Prosječna vrijednost RI
Desni SI zglob	15	70	0,67
Lijevo SI zglob	19	66	0,65
<b>Ispitivač 2</b>	Pozitivan nalaz vaskularizacije u zglobu	Nije detektirana vaskularizacija	Prosječna vrijednost RI
Desni SI zglob	9	76	0,68
Lijevo SI zglob	11	74	0,69

Od 15 pozitivnih nalaza vaskularizacije u desnom SI zglobu (ispitivač 1) u 7 ispitanika (46,7%) nađen je 1 doplerski signal protoka (DSP), a u također 7 ispitanika više DSP, ali u manje od pola analiziranog područja. Kod samo 1 ispitanika (6,6%) pronađeno je više doplerskih signala protoka u više od pola analiziranog područja. Povećanjem broja detektiranih signala protoka došlo je do smanjenja vrijednosti RI indeksa, od 0,72 kod samo 1 DSP do 0,58 kod više DSP u više od pola analiziranog područja. Od 19 pozitivnih nalaza vaskularizacije u lijevom SI zglobu kod 9 ispitanika (47,4%) utvrđen je 1 doplerski signal protoka (DSP), a kod 9 više DSP, ali u manje od pola analiziranog područja. Kod 1 ispitanika (5,2%) detektirano je više doplerskih signala protoka u više od pola analiziranog područja. Povećanjem broja detektiranih signala protoka također je došlo do smanjenja vrijednosti RI indeksa (od 0,70 do 0,54). Od 9 pozitivnih nalaza vaskularizacije desnog SI zgloba ispitivač 2 u 6 ispitanika detektirao je 1 DSP, a kod 3 ispitanika više DSP, ali u manje od pola analiziranog područja uz izmjerenu prosječnu vrijednost RI od 0,70, odnosno 0,65. Analizom lijevog SI zgloba utvrđeno je 11 nalaza pozitivne vaskularizacije, 7 ispitanika s 1 DSP (prosječan RI 0,70) i 4 ispitanika s

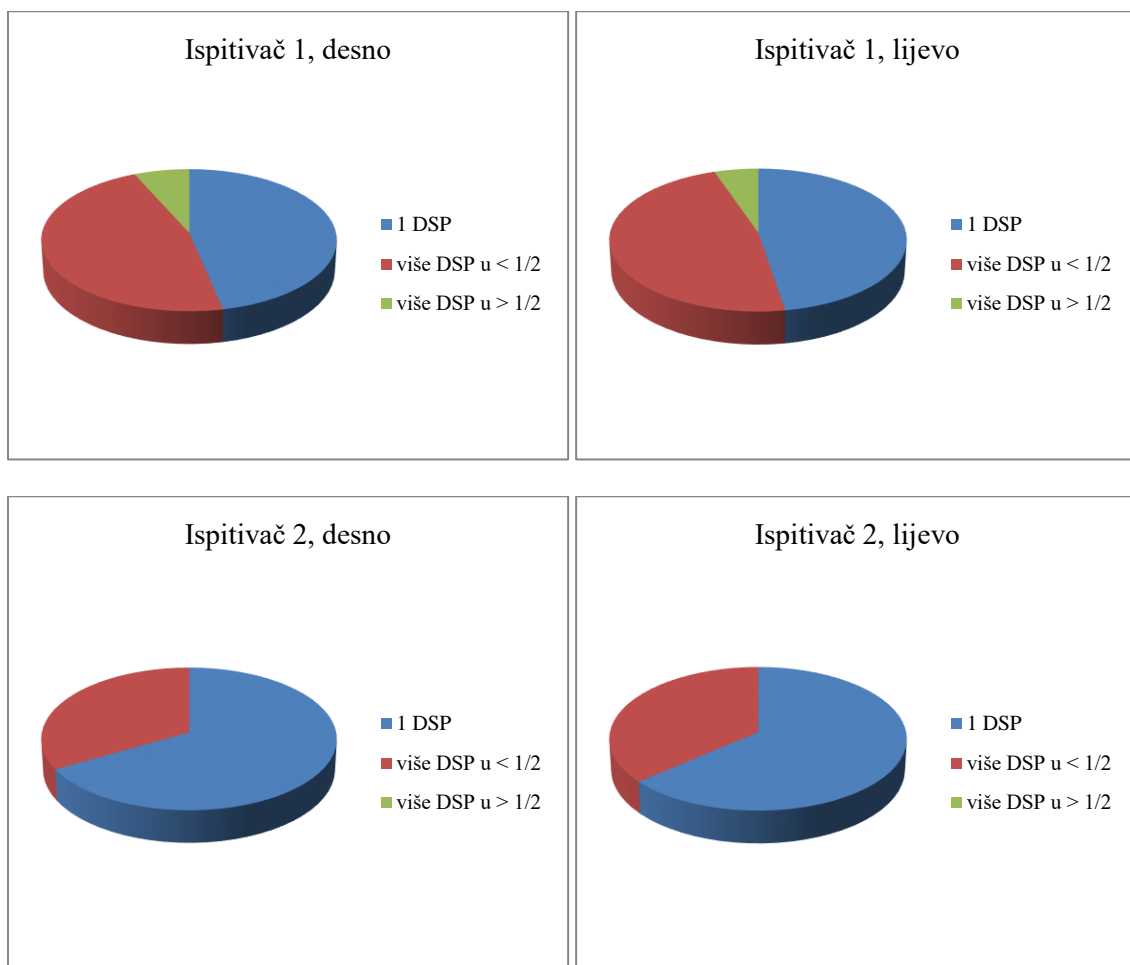
više DSP u manje od pola analiziranog područja (prosječan RI 0,67). Ni desno ni lijevo nije nađeno više od jednog DSP u više od pola analiziranog područja. Rezultati su objedinjeno tablično prikazani u tablici 5.3., a grafički u grafikonu 5.1. Ovakvi rezultati podudarni su s ranije provedenim istraživanjima na odraslim bolesnicima koja su pokazala da s detekcijom većeg broja doplerskih signala protoka dolazi do sniženja vrijednosti izmjerenog RI indeksa.

**Tablica 5.3.** UZV pregled sakroilijakalnih zglobova, nalaz vaskularizacije u zglobu prema broju detektiranih doplerskih signala protoka (DSP), prikaz za oba ispitivača

<b>Ispitivač 1</b>	N	1 doplerski signal protoka (DSP)	Prosječna vrijednost RI	Više DSP u manje od pola analiziranog područja	Prosječna vrijednost RI	Više DSP u više od pola analiziranog područja	Prosječna vrijednost RI
Desni SI zglob	15	7	0,72	7	0,63	1	0,58
Lijevi SI zglob	19	9	0,70	9	0,65	1	0,54
<b>Ispitivač 2</b>	N	1 doplerski signal protoka (DSP)	Prosječna vrijednost RI	Više DSP u manje od pola analiziranog područja	Prosječna vrijednost RI	Više DSP u više od pola analiziranog područja	Prosječna vrijednost RI
Desni SI zglob	9	6	0,70	3	0,65	0	0,00
Lijevi SI zglob	11	7	0,70	4	0,67	0	0,00



**Slika 5.1.** LIJEVO: Primjer vaskularizacije primjenom obojenog doplera u kranijalnoj trećini desnog SI zgloba. Na detektiranu krvnu žilu kodiranu crvenom bojom postavljen je osjetljivi volumen za obavljanje spektralne frekvencijske analize. DESNO: Obavljanje spektralne frekvencijske analize na krvnoj žili; u gornjem lijevom uglu slike prikazan je izračunat indeks otpora RI (slika iz vlastite arhive).



**Grafikon 5.1.** Grafički prikaz broja doplerskih signala protoka (DSP) detektiranih UZV/CD pregledom u oba sakroilijakalna zgloba, prikazano za oba ispitivača.

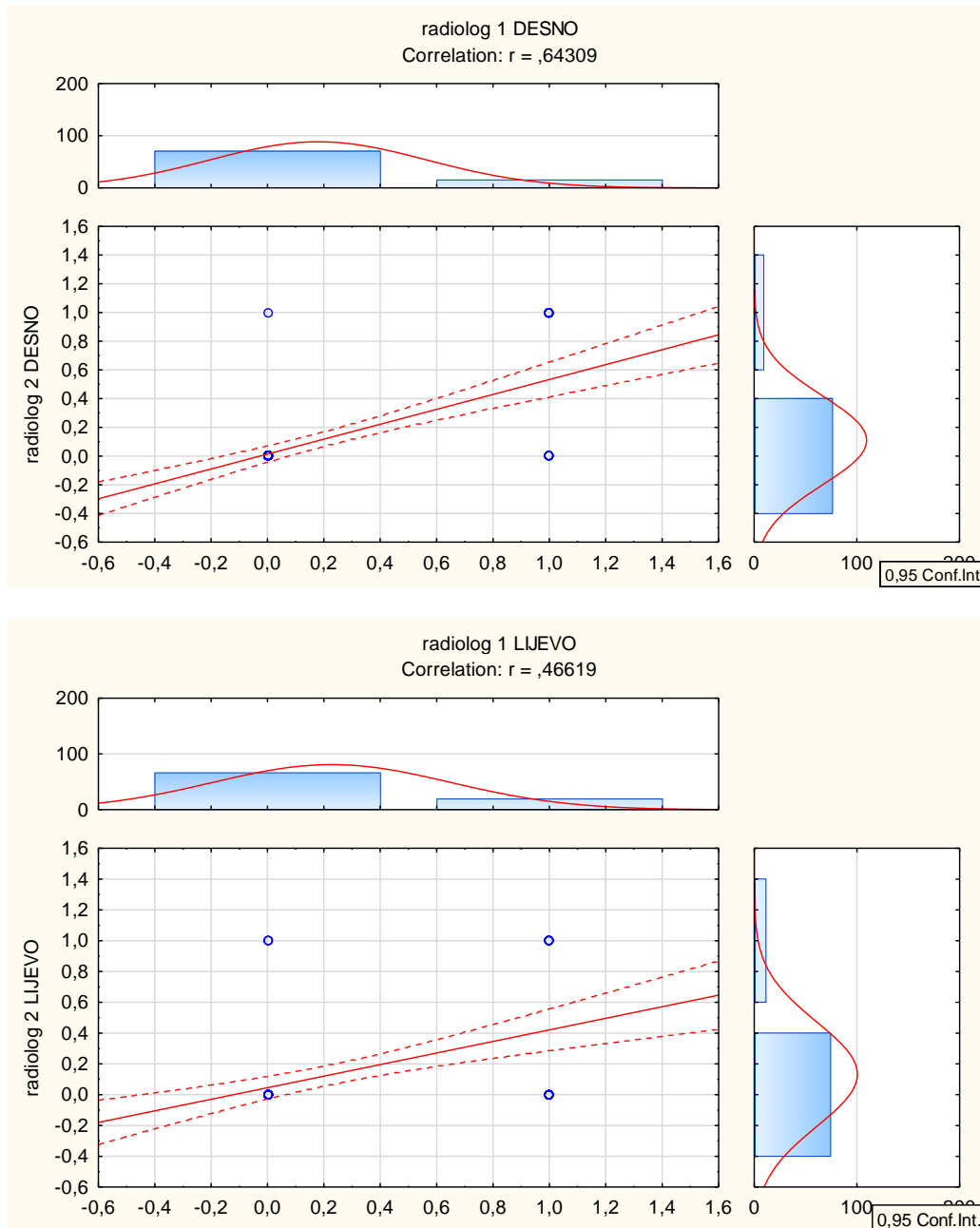
Neke od korelacija između ispitivača prikazane su u tablici 5.4. Sve dobivene korelacije statistički su značajne. U tablici su odabrane korelacije nalaza vaskularizacije u desnom SI zglobu (0,64) i lijevom SI zglobu (0,47) s pogreškom zaključivanja manjom od 5% za oba ispitivača zbog međusobne usporedbe njihova slaganja u detekciji vaskularizacije SI zglobova ultrazvučnim pregledom. Tablica prikazuje umjereno slaganje ispitivača.

**Tablica 5.4.** UZV/CD pregled sakroilijakalnih zglobova, korelacije prvog i drugog ispitivača

	Correlations Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=85 (Casewise deletion of missing data)			
	ispitivač 1 desno	ispitivač 2 desno	ispitivač 1 lijevo	ispitivač 2 lijevo
ispitivač 1 desno	1,0000	,64	,64	,37
	p= ---	p=,000	p=,000	p=,000
ispitivač 2 desno	,64	1,0000	,55	,44
	p=,000	p= ---	p=,000	p=,000
ispitivač 1 lijevo	,64	,55	1,0000	,47
	p=,000	p=,000	p= ---	p=,000
ispitivač 2 lijevo	,37	,44	,47	1,0000
	p=,000	p=,000	p=,000	p= ---



Korelacije prvog i drugog ispitivača prikazane su i grafički u grafikonu 5.2. U odnosu na crveni pravac (puna linija), koji označava potencijalno potpuno slaganje ispitivača, 2 isprekidane crvene linije pokazuju međusobno odstupanje ispitivača u detekciji opisanih patomorfoloških promjena.

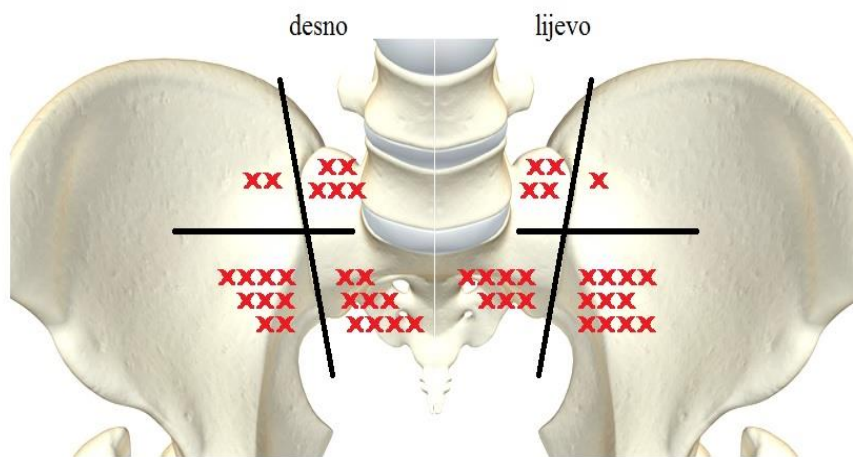


**Grafikon 5.2.** UZV pregled desnog SI zgloba (gore) i lijevog SI zgloba (dolje). Prikaz korelacije dva ispitivača (radiolog 1 i radiolog 2) u detekciji vaskularizacije sakroilijakalnog zgloba (bilo koji stupanj vaskularizacije) primjenom obojenoga doplera.

Svakom ispitaniku učinjen je i MR sakroilijakalnih zglobova, a snimke su neovisno očitavala ista dva ispitivača, specijalista radiologije, koji su obavljali i UZV pregled. Nalazi obaju ispitivača u detekciji upalnih promjena prikazani su u tablici 5.5. Naveden je broj urednih nalaza, nalaza utvrđenih akutnih upalnih promjena, nalaza kroničnih upalnih promjena i nalaza akutnih i kroničnih upalnih promjena; prikazani su nalazi za oba zgloba i za oba ispitivača u apsolutnom broju i postotku (N=85). Akutne upalne promjene definirane su arealom edema subhondralne kosti na STIR/T2-mjerenim snimkama sa supresijom masti i/ili arealom postkontrastne imbibicije (obvezno) sa i bez dodatnog nalaza upale sinovije - sinovitis. Analizom MR snimki ispitivač 1 detektirao je ukupno 25 ispitanika s akutnim upalnim procesom desnog SI zgloba i ukupno 22 ispitanika s akutnom upalom lijevog SI zgloba (zbroy ispitanika samo s akutnim i ispitanika s akutnim i kroničnim upalnim promjenama). Ispitivač 2 detektirao je ukupno 24 ispitanika s akutnim upalnim procesom desnog, odnosno 23 ispitanika s akutnim upalnim procesom lijevog SI zgloba. Distribucija detektiranih promjena prikazana je na slici 5.2. Kronične upalne promjene definirane su kao promjene u morfologiji zglobnih ploha (erozije), subhondralna skleroza i/ili masna metamorfoza i rubne koštane apozicije.

**Tablica 5.5.** MR pregled sakroilijakalnih zglobova

<b>Ispitivač 1</b>	N	Uredan nalaz	%	Samo akutne upalne promjene	%	Samo kronične upalne promjene	%	Akutne i kronične upalne promjene	%
Desni SI	85	38	44,7	14	16,5	22	25,9	11	12,9
Lijevi SI	85	44	51,8	12	14,1	19	22,3	10	11,8
<b>Ispitivač 2</b>									
Desni SI	85	37	43,5	14	16,5	24	28,2	10	11,8
Lijevi SI	85	45	52,9	11	12,9	17	20,0	12	14,2



**Slika 5.2.** Distribucija edema subhondralne kosti/areala postkontrastne imbibicije po kvadrantima svakog SI zgloba, slika u podlozi reproducirana s web stranice:

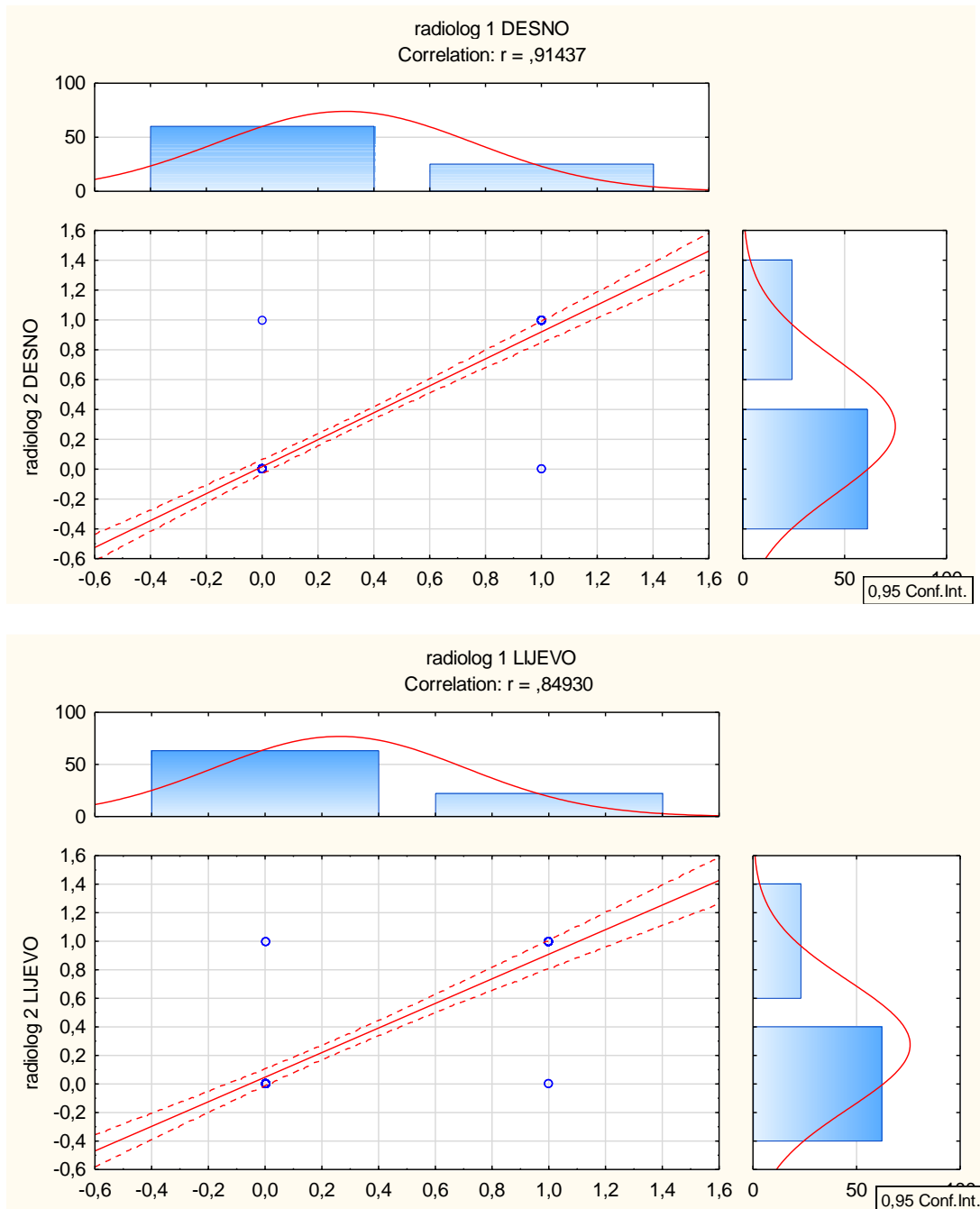
<https://www.verywellhealth.com/sacroiliac-joint-296461>

Korelacije između dvaju ispitivača u MR nalazu opisanih patomorfoloških promjena SI zglobova prikazane su u tablici 5.6. Sve dobivene korelacije statistički su značajne. U tablici su odabrane korelacije nalaza akutnih upalnih promjena desnog SI zgloba (0,91) i lijevog SI zgloba (0,85) s pogreškom zaključivanja manjom od 5% za oba ispitivača radi međusobne usporedbe njihova slaganja u detekciji upalnih promjena na snimkama MR pregleda. Riječ je o vrlo visokom poklapanju, a ovakav je rezultat i očekivan s obzirom na to da je riječ o metodi koja je „zlatni standard” u detekciji upalnih promjena SI zglobova, metodi koja se već dugo koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi i metodi u kojoj oba ispitivača imaju veliko iskustvo. Ujedno je poklapanje među ispitivačima znatno veće nego za metodu UZV pregleda koja znatno ovisi o ispitivaču (potrebna je manualna spretnost u izvođenju pregleda, iskustvo, a metoda se znatno manje primjenjuje u dijagnostici akutnog sakroiliitisa).

**Tablica 5.6.** MR pregled sakroilijakalnih zglobova. Prikazane su neke od korelacija između dvaju ispitivača

	Correlations Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=85 (Casewise deletion of missing data)			
	ispitivač 1 desno	ispitivač 2 desno	ispitivač 1 lijevo	ispitivač 2 lijevo
ispitivač 1 desno	1	0,91	0,56	0,48
	p= ---	p=0,00	p=,000	p=,000
ispitivač 2 desno	0,91	1	0,47	0,38
	p=0,00	p= ---	p=,000	p=,000
ispitivač 1 lijevo	0,56	0,47	1	0,85
	p=,000	p=,000	p= ---	p=0,00
ispitivač 2 lijevo	0,48	0,38	0,85	1
	p=,000	p=,000	p=0,00	p= ---

Korelacije MR nalaza između dvaju ispitivača prikazane su i u grafikonu 5.3. U odnosu na crveni pravac (puna linija), koji označava potencijalno potpuno slaganje ispitivača, 2 isprekidane crvene linije pokazuju međusobno odstupanje u detekciji opisanih patomorfoloških promjena. I za desni i za lijevi SI zglob odstupanje ispitivača jest malo.



**Grafikon 5.3.** MR pregled desnog (gornji grafikon) i lijevog SI zgloba (donji grafikon). Prikaz korelacije dvaju ispitivača (radiolog 1 i radiolog 2) u detekciji akutne upale (edem subhondralne kosti na STIR/T2-mjerenim snimkama uz ev. nalaz sinovitisa).

Na temelju MR pregleda, koji je najosjetljivija radiološka metoda za detekciju sakroiliitisa, ispitanici su podijeljeni u dvije grupe, grupu ispitanika s urednim nalazom sakroilijakalnih zglobova i grupu bolesnika sa znacima akutnih, kroničnih ili akutnih i kroničnih upalnih promjena. Razlike između grupa prema istraživanim varijablama prikazane su u tablici 5.7.

**Tablica 5.7.** Razlike dviju grupa definirane putem pozitivnog ili negativnog nalaza MR pregleda (sakroiliitis) na promatranim varijablama. \* prisutan 1 od 3 parametra (anamneza upalne bolesti u obitelji, anamneza boli u kuku, HLA tipizacija, HLA-B27+), \*\* prisutna 2 od 3 parametra, \*\*\* prisutna 3 od 3 parametra

Varijable	T-tests; Grouping: mr1 Group 1: 0; Group 2: 1				
	Mean 1	Mean 2	t-value	df	p
Spol (20 M, 33 Ž)	1,75	1,62	1,27	82,00	0,21
Dob (godina)	13,41	13,46	-0,10	82,00	0,92
Anamneza upalne bolesti u obitelji	0,56	0,31	2,36	82,00	0,02
Anamneza upale zgloba kuka	0,16	0,25	-1,01	82,00	0,32
HLA tipizacija, HLA B27+	0,48	0,31	1,39	62,00	0,17
1/3*	1,00	1,00		36,00	
2/3**	1,00	1,00		14,00	
3/3***	1,00			0,00	
SE	0,04	0,46	-4,28	76,00	0,00
CRP	0,21	0,12	1,10	76,00	0,27
JADAS-10	3,53	5,83	-11,19	82,00	0,00

HLA (engl. Human Leukocyte Antigen) = glavni kompleks gena tkivne podudarnosti, SE = sedimentacija eritrocita, CRP = C-reaktivni protein, JADAS (engl. Juvenile Disease Activity Score) = zbroj aktivnosti bolesti u juvenilnom artritisu

Prikazane su razlike u spolu i dobi ispitanika, anamnezi upalne bolesti u obitelji, anamnezi boli u kuku, rezultatu HLA tipizacije, kombinaciji triju prethodnih kriterija te razlike

među grupama u laboratorijskim nalazima (SE i CRP). Statistički značajna razlika utvrđena je među grupama za varijablu anamneze upalne bolesti u obitelji, nalaza brzine sedimentacije eritrocita i vrijednosti validiranog skora JADAS-10 na način da ispitanici s pozitivnim nalazom sakroiliitisa češće imaju pozitivnu anamnezu upalne bolesti u obitelji, ubranu SE i viši skor JADAS-10.

U tablici 5.8. prikazana je ukupna deskriptivna statistika s podacima za sve ispitanike. Navedeni su parametri broja entiteta (N), aritmetička sredina (Mean), središnji centralni parametar (Median), najfrekventnija vrijednost (Mode), minimalni i maksimalni rezultat (Min, Max), raspon rezultata (Range), varijanca (Variance) i standardna devijacija (SD). U gornjem dijelu tablice objašnjene su kratice varijabli. Navedeni podaci korišteni su za daljnju statističku analizu podataka. U tablici 5.9. deskriptivne statistike kondenzirane su varijable za UZV i MR preglede. Čestice mjernih instrumenata (ispitivači) kondenzirane su na zajedničku aritmetičku sredinu sa svrhom mogućnosti utvrđivanja korelativnih veza između UZV i MR pregleda sakroilijakalnih zglobova kako bi se utvrdilo postoje li statistički značajne razlike između dviju promatranih metoda. Kondenzacija čestica mjernih instrumenata na zajedničku aritmetičku sredinu služi i za utvrđivanje korelativnih veza između nalaza radiološke obrade i kliničkih/laboratorijskih parametara. U tablici 5.10. prikazane su korelacijske matrice kondenziranih varijabli, gdje postoji statistički značajna korelacija između pozitivnog UZV nalaza vaskularizacije desnog SI zgloba, stupnja vaskularizacije i vrijednosti RI indeksa i nalaza akutne upale na MR pregledu (0,26, 0,27 i 0,24, sve s pogreškom zaključivanja manjom od 5%). Jednako tako, statistički značajna korelacija istih varijabli postoji i za lijevi SI zglob (0,26, 0,24, 0,25). Koeficijent dobivene korelacije nije visok, no upućuje na statistički značajnu povezanost između nalaza UZV i MR pregleda.

**Tablica 5.8.** Deskriptivna statistika, podaci za sve ispitanike

Varijabla	Deskriptivna statistika, opis kratica varijabli
UZV 1.1	Ispitivač 1, nalaz pojačane vaskularizacije/upalnih promjena, desno i/ili lijevo
UZV 1.2.	Ispitivač 1, nalaz vaskularizacije/upalnih promjena, desno
UZV 1.3.	Ispitivač 1, stupanj vaskularizacije, desno
UZV 1.4.	Ispitivač 1, vrijednost RI indeksa, desno
UZV 1.5.	Ispitivač 1, nalaz vaskularizacije/upalnih promjena, lijevo
UZV 1.6.	Ispitivač 1, stupanj vaskularizacije, lijevo
UZV 1.7.	Ispitivač 1, vrijednost RI indeksa, lijevo
UZV 2.1.	Ispitivač 2, nalaz pojačane vaskularizacije / upalnih promjena, desno i/ili lijevo
UZV 2.2.	Ispitivač 2, nalaz vaskularizacije/upalnih promjena, desno
UZV 2.3.	Ispitivač 2, stupanj vaskularizacije, desno
UZV 2.4.	Ispitivač 2, vrijednost RI indeksa, desno
UZV 2.5.	Ispitivač 2, nalaz vaskularizacije/upalnih promjena, lijevo
UZV 2.6.	Ispitivač 2, stupanj vaskularizacije, lijevo
UZV 2.7.	Ispitivač 2, vrijednost RI indeksa, lijevo
MR 1.1.	Ispitivač 1, nalaz akutnih i/ili kroničnih upalnih promjena, desno i/ili lijevo
MR 1.2.	Ispitivač 1, nalaz akutnih, kroničnih ili akutnih i kroničnih upalnih promjena, desno
MR 1.3.	Ispitivač 1, nalaz akutnih, kroničnih ili akutnih i kroničnih upalnih promjena, lijevo
MR 2.1.	Ispitivač 2, nalaz akutnih i/ili kroničnih upalnih promjena, desno i/ili lijevo
MR 2.2.	Ispitivač 2, nalaz akutnih, kroničnih ili akutnih i kroničnih upalnih promjena, desno
MR 2.3.	Ispitivač 2, nalaz akutnih, kroničnih ili akutnih i kroničnih upalnih promjena, lijevo

	N	Mean	Median	Mode	Min	Max	Range	Variance	SD
Dob (god)	85	13,45	14,00	15	7,00	16,00	9,00	5,56	2,36
UZV 1.1.	85	0,26	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,19	0,44
UZV 1.2.	85	0,18	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,15	0,38
UZV 1.3.	85	0,28	0,00	0	0,00	3,00	3,00	0,44	0,67
UZV 1.4.	85	0,12	0,00	0	0,00	0,84	0,84	0,07	0,26
UZV 1.5.	85	0,22	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,18	0,42
UZV 1.6.	85	0,35	0,00	0	0,00	3,00	3,00	0,52	0,72
UZV 1.7.	85	0,15	0,00	0	0,00	0,91	0,91	0,08	0,28
UZV 2.1.	85	0,18	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,15	0,38
UZV 2.2.	85	0,11	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,10	0,31
UZV 2.3.	85	0,14	0,00	0	0,00	2,00	2,00	0,19	0,44
UZV 2.4.	85	0,07	0,00	0	0,00	0,78	0,78	0,04	0,21
UZV 2.5.	85	0,13	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,11	0,34
UZV 2.6.	85	0,18	0,00	0	0,00	2,00	2,00	0,24	0,49
UZV 2.7.	85	0,09	0,00	0	0,00	0,82	0,82	0,05	0,23
MR 1.1.	85	0,61	1,00	1	0,00	1,00	1,00	0,24	0,49
MR 1.2.	85	0,29	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,21	0,46
MR 1.3.	85	0,31	0,00	0	0,00	3,00	3,00	0,36	0,60
MR 2.1.	85	0,62	1,00	1	0,00	1,00	1,00	0,24	0,49
MR 2.2.	85	0,28	0,00	0	0,00	1,00	1,00	0,21	0,45
MR 2.3.	85	0,65	0,00	0	0,00	3,00	3,00	0,99	1,00



**Tablica 5.9.** Deskriptivna statistika, kondenzirane varijable za UZV i MR preglede

Varijabla	
UZV 1	pozitivan nalaz upalnih promjena (desno i lijevo)
UZV 2	desno, uredan nalaz ili prisutna vaskularizacija
UZV 3	desno, stupanj vaskularizacije (broj DSP)
UZV 4	desno, izmjerena vrijednost RI
UZV 5	lijevo, uredan nalaz ili prisutna vaskularizacija
UZV 6	lijevo, stupanj vaskularizacije (broj DSP)
UZV 7	lijevo, izmjerena vrijednost RI
MR 1	pozitivan nalaz upalnih promjena (desno i lijevo, akutne i/ili kronične)
MR 2	desno, uredan nalaz ili pozitivan nalaz upalnih promjena
MR 3	lijevo, uredan nalaz ili pozitivan nalaz upalnih promjena

Variable	Mean	Median	Mode	Min	Max	Range	Variance	SD
UZV 1	0,22	0	0	0	1	1	0,13	0,36
UZV 2	0,14	0	0	0	1	1	0,1	0,31
UZV 3	0,21	0	0	0	2,5	2,5	0,27	0,52
UZV 4	0,1	0	0	0	0,81	0,81	0,05	0,21
UZV 5	0,18	0	0	0	1	1	0,11	0,32
UZV 6	0,26	0	0	0	2,5	2,5	0,28	0,53
UZV 7	0,12	0	0	0	0,72	0,72	0,05	0,22
MR 1	0,62	1	1	0	1	1	0,24	0,49
MR 2	0,29	0	0	0	1	1	0,2	0,45
MR 3	0,48	0	0	0	3	3	0,5	0,71

**Tablica 5.10.** Korelacijska matrica kondenziranih varijabli. Kratice varijabli iz tablice 5.9.

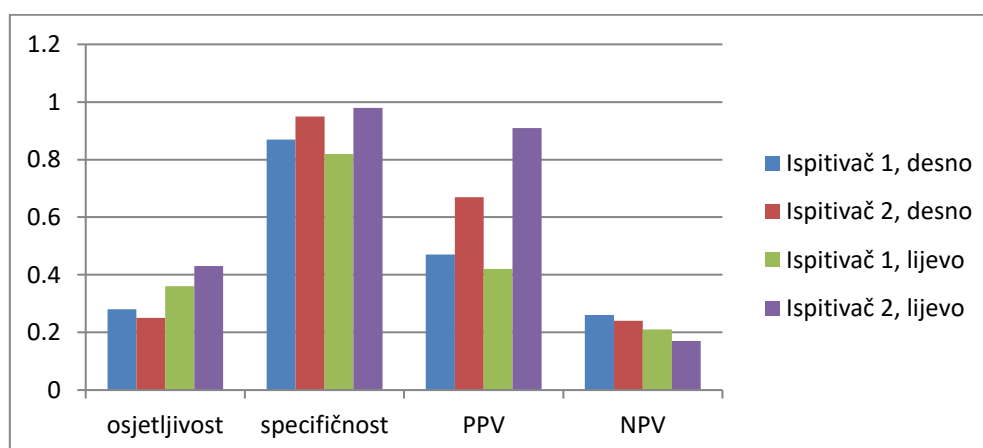
Variable	Correlations Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=85 (Casewise deletion of missing data)									
	UZV 1	UZV 2	UZV 3	UZV 4	UZV 5	UZV 6	UZV 7	MR 1	MR 2	MR 3
UZV 1	1,0000	,8093	,7586	,8068	,9222	,8765	,9242	,0222	,1433	,2091
	p= ---	p=0,00	p=,000	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=,840	p=,191	p=,055
UZV 2	,8093	1,0000	,9440	,9920	,6568	,6343	,6426	,0458	,2583	,0955
	p=0,00	p= ---	p=0,00	p=0,00	p=,000	p=,000	p=,000	p=,677	p=,017	p=,385
UZV 3	,7586	,9440	1,0000	,9134	,6755	,6953	,6489	,0888	,2730	,1191
	p=,000	p=0,00	p= ---	p=0,00	p=,000	p=,000	p=,000	p=,419	p=,011	p=,278
UZV 4	,8068	,9920	,9134	1,0000	,6323	,6054	,6271	,0320	,2371	,0864
	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p= ---	p=,000	p=,000	p=,000	p=,771	p=,029	p=,431
UZV 5	,9222	,6568	,6755	,6323	1,0000	,9421	,9935	,0744	,1585	,2518
	p=0,00	p=,000	p=,000	p=,000	p= ---	p=0,00	p=0,00	p=,499	p=,147	p=,020
UZV 6	,8765	,6343	,6953	,6054	,9421	1,0000	,9209	,0862	,1656	,2409
	p=0,00	p=,000	p=,000	p=,000	p=0,00	p= ---	p=0,00	p=,433	p=,130	p=,026
UZV 7	,9242	,6426	,6489	,6271	,9935	,9209	1,0000	,0604	,1383	,2498
	p=0,00	p=,000	p=,000	p=,000	p=0,00	p=0,00	p= ---	p=,583	p=,207	p=,021
MR 1	,0222	,0458	,0888	,0320	,0744	,0862	,0604	1,0000	,5013	,5370
	p=,840	p=,677	p=,419	p=,771	p=,499	p=,433	p=,583	p= ---	p=,000	p=,000
MR 2	,1433	,2583	,2730	,2371	,1585	,1656	,1383	,5013	1,0000	,2958
	p=,191	p=,017	p=,011	p=,029	p=,147	p=,130	p=,207	p=,000	p= ---	p=,006
MR 3	,2091	,0955	,1191	,0864	,2518	,2409	,2498	,5370	,2958	1,0000
	p=,055	p=,385	p=,278	p=,431	p=,020	p=,026	p=,021	p=,000	p=,006	p= ---

Analizom nalaza UZV i MR pregleda za svakog ispitivača i njihovom međusobnom usporedbom izračunate su vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti UZV/CD pregleda za detekciju akutnog sakroiliitisa u komparaciji s metodom koja predstavlja „zlatni standard“, magnetskom rezonancijom. U tablici 5.11. prikazani su rezultati za oba ispitivača koji su jako slični i pokazuju nisku osjetljivost (prosječno, 0,26 i 0,39), ali visoku specifičnost ultrazvuka od prosječno 0,91, odnosno 0,90. Rezultati su grafički prikazani u grafikonu 5.4.

**Tablica 5.11.** Osjetljivost i specifičnost UZV/CD pregleda za detekciju akutnog sakroiliitisa u komparaciji s magnetskom rezonancijom

Ispitivač 1			Ispitivač 2			Prosjek	
	desno	lijevo		desno	lijevo	desno	lijevo
osjetljivost	0,28	0,36	osjetljivost	0,25	0,43	0,26	0,39
specifičnost	0,87	0,82	specifičnost	0,95	0,98	0,91	0,90
PPV	0,47	0,42	PPV	0,67	0,91	0,57	0,66
NPV	0,26	0,21	NPV	0,24	0,17	0,25	0,19

PPV = pozitivna predikativna vrijednost, NPV = negativna predikativna vrijednost



**Grafikon 5.4.** Grafički prikaz osjetljivosti i specifičnosti, PPV i NPV ultrazvuka u komparaciji s magnetskom rezonancijom. Prikaz za oba SI zgloba i za oba ispitivača.

**Tablica 5.12.** Usporedba nalaza UZV pregleda u ispitanika prije i nakon provedene terapije (vremenski razmak pregleda 6 mjeseci). Prikazani su rezultati utvrđenog stupnja vaskularizacije SI zgloba i prosječna vrijednost RI

N=14	Inicijalni UZV pregled					Kontrolni UZV pregled				
	Stupanj vaskularizacije				RI (prosjeak)	Stupanj vaskularizacije				RI (prosjeak)
	0	I.	II.	III.		0	I.	II.	III.	
desno	3	5	6	0	0,65	10	4	0	0	0,83
lijevo	3	5	5	1	0,63	9	5	0	0	0,86

U tablici 5.12. prikazani su rezultati UZV pregleda obavljenog prije početka liječenja i kontrolnog UZV pregleda učinjenog nakon 6 mjeseci. S obzirom na to da su rezultati ovog istraživanja pokazali nizak koeficijent korelacije i nisku osjetljivost ultrazvuka u detekciji sakroilitisa u komparaciji s magnetskom rezonancijom, ultrazvuk se bez dodatnih istraživanja ne može smatrati odgovarajućom metodom ni za praćenje učinka primijenjene terapije. Ispitanici (22) koji su kod inicijalnog UZV pregleda imali nalaz pojačane vaskularizacije SI zglobova naručeni su za kontrolni UZV pregled za 6 mjeseci, tijekom tog vremena liječeni su imunomodulacijskom terapijom. Od 22 ispitanika na kontrolni pregled odazvalo se njih 14, od preostalih 8 bolesnika dio je nastavio liječenje u drugoj ustanovi, a dio je zbog dobi nastavio liječenje u djelatnosti interne medicine. Ovakav mali uzorak jedan je od nedostataka ovog istraživanja.

Od 14 ispitanika s pozitivnim inicijalnim UZV nalazom 5 ispitanika je analizom desnog SI zgloba imalo nalaz vaskularizacije I. stupnja (1 doplerski signal protoka), a 6 ispitanika nalaz vaskularizacije II. stupnja (više DSP u manje od polovine analiziranog područja). Analizom lijevog SI zgloba evidentirano je po 5 ispitanika s vaskularizacijom I. i II. stupnja te jedan ispitanik s vaskularizacijom III. stupnja (više DSP u manje od polovine analiziranog područja). Prosječna izmjerena vrijednost RI iznosila je 0,65 desno i 0,63 lijevo. Kontrolnim UZV

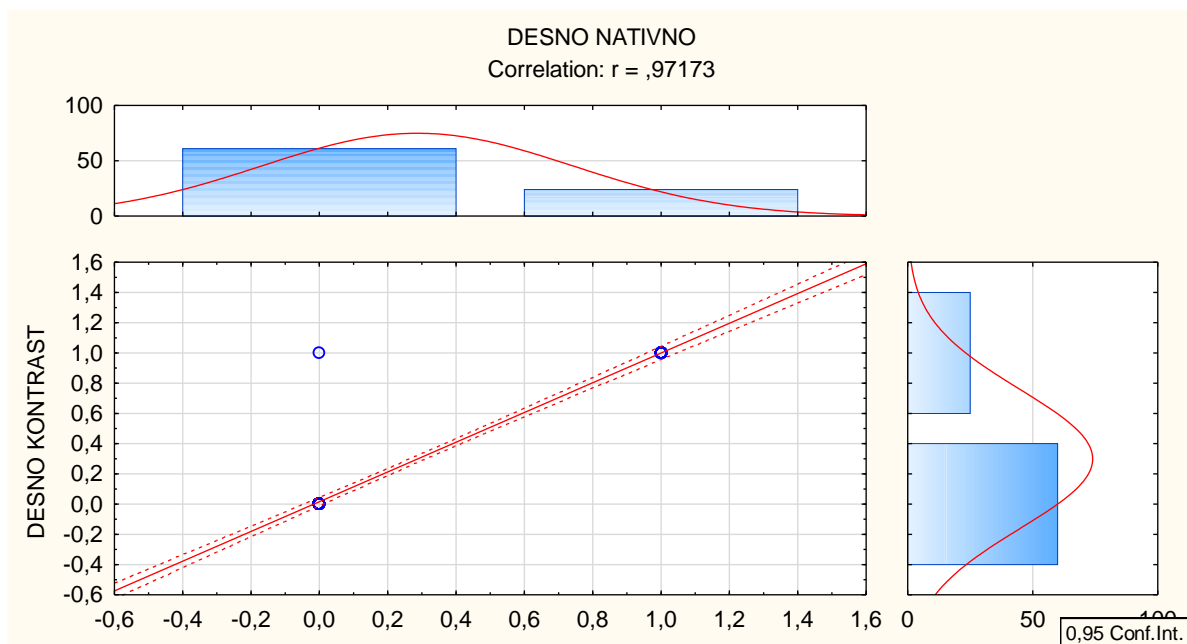
pregledom desnog SI zgloba u 10 od 14 bolesnika nije se uspjela detektirati vaskularizacija u zglobu, a kod 4 ispitanika nađena je vaskularizacija I. stupnja uz izmjerenu prosječnu vrijednost RI od 0,83. Za lijevi SI zglob 9 ispitanika imalo je uredan UZV nalaz, dok je kod 5 detektiran samo jedan DSP (I. stupanj) uz vrijednost RI od 0,86.

Može se konstatirati da je uzorak premali za statističku analizu, ali pokazuje trend smanjenja ultrazvučno detektibilne vaskularizacije u zglobu nakon primjene terapije. Kada se vaskularizacija (najnižeg stupnja) i detektira, izmjerena vrijednost RI indeksa veća je u odnosu na inicijalni pregled, što je podudarno s prethodno provedenim istraživanjima.

**Tablica 5.13.** Nalaz edema subhondralne kosti na STIR/T2-mjerenim snimkama (nativni pregled) i areala postkontrastne imbibicije na T1-mjerenim snimkama sa supresijom masti, korelacija varijabli

	Correlations Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=85 (Casewise deletion of missing data)							
	MR nativno ispitivač 1 DESNO	MR kontrast ispitivač 1 DESNO	MR nativno ispitivač 1 LIJEVO	MR kontrast ispitivač 1 LIJEVO	MR nativno ispitivač 2 DESNO	MR kontrast ispitivač 2 DESNO	MR nativno ispitivač 2 LIJEVO	MR kontrast ispitivač 2 LIJEVO
MR nativno ispitivač 1 DESNO	1,0000	,9717	,5841	,5841	,9122	,8839	,4416	,4194
	p= ---	p=0,00	p=,000	p=,000	p=0,00	p=0,00	p=,000	p=,000
MR kontrast ispitivač 1 DESNO	,9717	1,0000	,5618	,5618	,8855	,9144	,4786	,4555
	p=0,00	p= ---	p=,000	p=,000	p=0,00	p=0,00	p=,000	p=,000
MR nativno ispitivač 1 LIJEVO	,5841	,5618	1,0000	1,0000	,4865	,4647	,8493	,8228
	p=,000	p=,000	p= ---	p= ---	p=,000	p=,000	p=0,00	p=0,00
MR kontrast ispitivač 1 LIJEVO	,5841	,5618	1,0000	1,0000	,4865	,4647	,8493	,8228
	p=,000	p=,000	p= ---	p= ---	p=,000	p=,000	p=0,00	p=0,00
MR nativno ispitivač 2 DESNO	,9122	,8855	,4865	,4865	1,0000	,9710	,3443	,3239
	p=0,00	p=0,00	p=,000	p=,000	p= ---	p=0,00	p=,001	p=,002
MR kontrast ispitivač 2 DESNO	,8839	,9144	,4647	,4647	,9710	1,0000	,3827	,3613
	p=0,00	p=0,00	p=,000	p=,000	p=0,00	p= ---	p=,000	p=,001
MR nativno ispitivač 2 LIJEVO	,4416	,4786	,8493	,8493	,3443	,3827	1,0000	,9710
	p=,000	p=,000	p=0,00	p=0,00	p=,001	p=,000	p= ---	p=0,00
MR kontrast ispitivač 2 LIJEVO	,4194	,4555	,8228	,8228	,3239	,3613	,9710	1,0000
	p=,000	p=,000	p=0,00	p=0,00	p=,002	p=,001	p=0,00	p= ---

Učinjena je analiza MR sekvenci za detekciju akutnog sakroiliitisa (STIR/T2-mjerene snimke sa supresijom masti i postkontrastne T1-mjerene snimke sa supresijom masti) kako bi se usporedio nalaz edema subhondralne kosti na prekontrastnim STIR/T2-mjerenim snimkama i nalaz imbibicije istog područja zgloba na postkontrastnim T1-mjerenim snimkama. Nalazi su iskazani za svakog ispitivača i za svaku promatranu stranu zgloba. Korelacija varijabli prikazana je u tablici 5.13. i u grafikonu 5.5.



**Grafikon 5.5.** Nalaz edema subhondralne kosti na STIR/T2-mjerenim snimkama (nativni pregled) i areala postkontrastne imbibicije na T1-mjerenim snimkama sa supresijom masti, korelacija varijabli.

Na razini svih promatranih varijabli dobivene su statistički značajne korelacije uz pogrešku mjerenja manju od 5%. Sve su korelacije visoke, što je i očekivano iz rezultata dosad provedenih istraživanja i zaključaka da intravenska primjena kontrastnog sredstva nije neophodna za detekciju akutnog sakroiliitisa.

## 6. RASPRAVA

---

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) autoimuna je bolest koja se javlja u dječjoj dobi prije navršene 16. godine života i najčešća je reumatska bolest u pedijatrijskoj populaciji s procijenjenom prevalencijom od 2-20, a incidencijom 16-150 na 100.000 djece (46). Definira se kao upala jednog ili više zglobova koja traje najmanje 6 tjedana u kontinuitetu. JIA je prvenstveno klinička dijagnoza koja se nadopunjuje nalazima laboratorijske i radiološke obrade s ciljem što ranijeg postavljanja dijagnoze, procjene proširenosti bolesti, praćenja tijeka bolesti i odgovora na terapiju (47). Važeća ILAR-ova (29) klasifikacija definira sedam različitih tipova bolesti. Entezitisu pridruženi artritis (ERA), jedan od sedam definiranih tipova JIA od kojeg boluju ispitanici u ovom istraživanju, naziva se i juvenilnim spondiloartritisom te obuhvaća nediferencirane spondiloartropatije i juvenilni ankilozantni spondilitis. Pojavljuje se u 3-11% bolesnika s JIA, ponajprije dječaka starijih od 6 godina, dok se učestalost u djevojčica često podcjenjuje zbog težeg prepoznavanja blažeg oblika bolesti, koji je kod njih uglavnom prisutan (17). Istraživanje juvenilnog spondiloartritisa provedeno u Hrvatskoj upućuje na podjednaku zahvaćenost muške i ženske djece s početkom bolesti u dobi od oko 13 godina (21). ERA se definira kao istodobna prisutnost artritisa i entezitisa, a ako je pozitivan samo artritis ili entezitis, potrebna je prisutnost barem dvaju od sljedećih kriterija: bol u kralježnici i/ili zahvaćenost sakroilijakalnih (SI) zglobova; HLA-B27 pozitivan nalaz; HLA-B27 povezane bolesti u prvom ili drugom koljenu obiteljske anamneze; uveitis; početak artritisa u dječaka nakon osme godine života. Bolest počinje kao asimetrični artritis velikih zglobova donjih udova uz entezitis, najčešće na hvatištu Ahilove tetive i plantarne fascije. Česta je zahvaćenost SI zglobova i kralježnice, a upala SI zglobova u pravilu se razvija godinama prije nego što se pojave tipični i evidentni radiološki znakovi (48), ponekad i bez simptoma i uz uredan nalaz

kliničkog pregleda (49). U istraživanju koje su proveli Pagnini i sur. 30% djece s ERA razvilo je kliničke i MR znakove sakroiliitisa, a rani pokazatelj vjerojatnog razvoja sakroiliitisa bio je broj upalno zahvaćenih zglobova i enteza na početku bolesti (50). Flatø i suradnici kao rane pokazatelje navode i pozitivan nalaz HLA-B27 te zahvaćenost zgloba kuka u prvih 6 mjeseci bolesti (51), a slične podatke navode i Li i sur. (52). Upalni proces može dovesti do kroničnih promjena koje rezultiraju teškim funkcionalnim oštećenjem.

U ovom istraživanju sudjelovalo je 85 ispitanika koji su zadovoljavali kriterije za JIA-ERA i imali klinički suspekt na upalnu zahvaćenost aksijalnog skeleta. U navedenoj skupini ispitanika bilo je više djevojčica (57, 67%) nego dječaka (28, 33%) s prosječnom dobi početka bolesti od 11,23 godina (10,09 godina za dječake i 12,38 godina za djevojčice). Svakom ispitaniku učinjen je MR pregled sakroilijakalnih zglobova kao dijagnostički „zlatni standard” za detekciju upalnih promjena, a temeljem MR nalaza ispitanici su podijeljeni u dvije grupe: grupu s urednim morfološkim nalazom SI zglobova i grupu s morfološkim znacima upale (akutne, kronične ili akutne i kronične upalne promjene). Za svakog ispitanika prikupljeni su auto ili heteroanamnestički podaci o anamnezi upalne bolesti u obitelji i ev. upalnoj zahvaćenosti zgloba kuka u početku bolesti, a iz učinjenih nalaza prikupljeni su podaci o HLA tipizaciji i laboratorijskim vrijednostima reaktanata akutne faze upale (CRP i SE). Podaci o anamnezi upalne bolesti u obitelji, zahvaćenosti zgloba kuka u početku bolesti i HLA tipizaciji obrađeni su kao zasebni kriteriji i kao kombinacija kriterija (ispitanik s pozitivnim jednim, oba ili sva tri kriterija). Svi dobiveni podaci uspoređeni su između dviju grupa definiranih nalazom MR-a. Nije pronađena statistički značajna razlika između grupa na temelju kriterija dobi i spola ispitanika, anamneze upalne zahvaćenosti kuka na početku bolesti ni temeljem nalaza HLA tipizacije. Statistički značajna razlika postoji među grupama za kriterij anamneze upalne bolesti u obitelji i brzine sedimentacije eritrocita - bolesnici s pozitivnom obiteljskom anamnezom i ubrzanom SE češće imaju pozitivan nalaz sakroiliitisa. S obzirom na to da je klinička procjena



aktivnosti bolesti učinjena temeljem validiranog skora JADAS-10, koji se dobiva zbrojem vrijednosti 4 klinička parametra od kojih je jedan vrijednost surogatnih biljega upale, između dvije grupe došlo je i do statistički značajne razlike u vrijednosti skora JADAS-10.

U ovoj skupini od 85 simptomatskih ispitanika s dijagnozom JIA-ERA i kliničkom sumnjom na upalnu zahvaćenost aksijalnog skeleta njih 53 (62,3%, 33 djevojčice i 20 dječaka) imalo je nalaz na snimkama magnetske rezonancije koji se može povezati s upalnim promjenama, različite faze (akutna/kronična/akutna i kronična) i intenziteta upale (početne/umjerene/razvijene promjene).

Ranija klinička praksa uglavnom se oslanjala na radiološke nalaze konvencionalne radiografije, no takvom obradom ne mogu se prikazati znakovi ranog, akutnog upalnog oštećenja poput sinovitisa, edema koštane srži ili početnih erozivnih promjena (53, 54). Korištenje novih i učinkovitijih lijekova u sve ranijoj fazi bolesti unaprijedilo je terapijski učinak u mnogih bolesnika s JIA, ali i pokazalo važnost rane i pravilne dijagnoze, odnosno ispravne kategorizacije bolesti. Istraživanja na odraslim bolesnicima i djeci oboljeloj od upalne bolesti pokazala su da upala zgloba može proći klinički nezapaženo, što utječe na klasifikaciju i terapijski postupak (43). Time je na važnosti dobila uporaba novijih dijagnostičkih metoda, poput ultrazvučnog (UZV) pregleda ili magnetske rezonancije (MR), kako bi se omogućila detekcija upalnih promjena u akutnoj fazi.

Unatoč subjektivnosti pri izvođenju pretrage, pravilna uporaba UZV-a omogućuje dobar prikaz promjena zglobne hrskavice i sinovije, zglobnog izljeva i znakova tenosinovitisa. Pretraga je jednostavna, dostupna i relativno jeftina, neinvazivna, bolesnici je dobro podnose, nema ionizirajućeg zračenja, može se koristiti za procjenu više zglobova tijekom inicijalnog i kontrolnih pregleda te omogućuje brzu korelaciju s kliničkim nalazom. Debljina sinovije u zglobovima zdrave djece vrlo je tanka i teško se analizira UZV pregledom, dok je u bolesnika s upalnom bolešću zadebljana i pokazuje znakove pojačane vaskularizacije koja se može

prikazati uporabom osnaženog i obojenoga doplera (prisutnost doplerskog signala) (55). Dosadašnja istraživanja pokazala su da prisutnost doplerskog signala značajno korelira s kliničkim nalazom sinovitisa (56) te da postoje razlike između rezultata kliničkog i UZV pregleda u procjeni upalne zahvaćenosti zglobova bolesnika s JIA - UZV pregled pruža više podataka kod procjene aktivnosti bolesti od kliničkog pregleda (54, 57-59). Za lakšu procjenu, predložene su definicije UZV-om detektibilnih patoloških promjena u bolesnika s upalnim artritisom (60). Važno je napomenuti da su rezultati svih navedenih istraživanja korištenja UZV-a temeljeni na nalazima pregleda perifernih zglobova poput koljena, gležnjeva i malih zglobova šaka i stopala, koji su najčešće zahvaćeni u JIA. Pregledom literature prilikom prijave teme ove disertacije evidentirano je samo nekoliko znanstvenih radova u kojima se istraživala mogućnost korištenja UZV pregleda u detekciji akutnog sakroiliitisa, ali samo u odraslih bolesnika i to uporabom sive skale (61, 62), obojenoga doplera (63-66), UZV-a s primjenom intravenskog kontrastnog sredstva (67, 68), spektralne frekvencijske analize (65, 66-68) i osnaženog doplera (69). Kao i kod svakog drugog upalnog procesa akutni sakroiliitis očituje se izljevom, infiltracijom upalnim stanicama, povećanjem protoka kroz postojeće i stvaranjem novih krvnih žila - neovaskularizacijom. Sinovitis i angiogeneza dovode do stvaranja panusa i granulacijskog tkiva s velikim brojem novonastalih kapilarnih mreža oko malih arterija gdje pojačan protok i vazodilatacija uzrokuju smanjenje perifernog vaskularnog otpora. I promjene u vaskularizaciji (hipervaskularizacija) i u hemodinamici (smanjenje RI indeksa) parametri su koji se mogu detektirati, analizirati i mjeriti ultrazvučnim pregledom korištenjem obojenoga i/ili osnaženog doplera, pulsirajućeg doplera i spektralne frekvencijske analize.

Uporaba MR-a dovela je do značajnog napretka u dijagnostici upalnih promjena reumatskih bolesti odraslih i djece i to zbog visokokvalitetnog prikaza svih zglobnih struktura zahvaćenih upalnim procesom. Posebnu vrijednost ima u procjeni upalne zahvaćenosti zglobova u ranoj fazi bolesti (70, 71) te se iz istog razloga smatra „zlatnim standardom” u

dijagnostici akutnog sakroiliitisa (72, 73). Istraživanja u odraslih oboljelih od reumatskog artritisa pokazala su 7-9 puta veću osjetljivost MR-a u odnosu na klasičnu radiološku obradu za procjenu erozija u ranoj fazi bolesti zbog boljeg prikaza i mogućnosti multiplanarne rekonstrukcije te detekcije erozivnih promjena (74, 75) koje se uporabom MR-a prikazuju 6 do 12 mjeseci prije nego su detektibilne na rendgenogramima (76, 77). Uz navedeno, uporaba magnetske rezonancije omogućila je vizualizaciju edema koštane srži, koji se u odraslih bolesnika s upalnom bolesti smatra znakom preerozivne promjene sa značajnom prediktivnom vrijednošću (78-81). Uporaba MR-a s primjenom paramagnetskog kontrastnog sredstva najosjetljivija je metoda za detekciju sinovitisa (82, 83), a u odraslih bolesnika s reumatskim artritismom MR nalaz zadebljanja sinovije i postkontrastne imbibicije visoko korelira s histološkim nalazom upale sinovije u ranoj i kasnoj fazi bolesti (84-87).

Važnost UZV-a i MR-a u dijagnostici reumatskih bolesti odraslih bolesnika potvrđena je u više kliničkih studija (88-90), no istraživanja provedena na odraslim bolesnicima ne mogu se izravno prisposobiti pedijatrijskoj populaciji zbog anatomskih razlika zglobnih tijela uvjetovanih rastom i razvojem i osobitosti bolesti u djece. Podaci o komparativnim mogućnostima dijagnostičkih metoda u bolesnika s JIA rijetki su i postoji tek nekoliko studija koje su, koristeći različite metode, usporedile podatke dobivene MR-om s UZV pregledom za procjenu artritisa, prvenstveno perifernih zglobova (91).

Iz navedenoga možemo zaključiti da se MR kao slikovna metoda pokazao kao visokovrijedan dijagnostički alat za detekciju akutnih upalnih promjena i to u fazi kada takve promjene mogu biti nedetektibilne kliničkim pregledom i konvencionalnim radiološkim metodama, a ponekad i u asimptomatskoj fazi bolesti. Zbog toga je kao „zlatni standard” za ranu detekciju akutnog sakroiliitisa kao dijagnostička metoda uključen u kriterije ASAS (*Assessment of SpA International Society*) za klasifikaciju aksijalnog spondiloartritisa (92). Iako je neophodna za ranu i pravilnu dijagnozu bolesti, riječ je o metodi koja je u većini zdravstvenih

sustava na svijetu još relativno nedostupna, s dugim listama čekanja za postupak. Osim nedostupnosti, cijena pretrage je visoka, a neki od bolesnika zbog apsolutnih (prisutnost određenih vrsta metala u tijelu) i/ili relativnih (klaustrofobija, nemir i otežano podnošenje pretrage pedijatrijskih bolesnika) kontraindikacija ne mogu obaviti pregled. U nekim od najvećih zdravstvenih ustanova u Republici Hrvatskoj (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinička bolnica Dubrava) lista čekanja za MR pregled u segmentu muskuloskeletalne radiologije u prosjeku iznosi gotovo jednu godinu (93, 94). Kako je već naglašeno, pravovremeno postavljanje dijagnoze neophodno je za rani početak liječenja i izbjegavanje mogućih komplikacija bolesti pa je čekanje na dijagnostički pregled MR-om gotovo cijelu godinu ozbiljan i sustavan problem. Za detekciju akutne upale perifernih zglobova moguća je alternativa MR pregledu UZV pregled s primjenom obojenoga i/ili osnaženog doplera, no mogućnost uporabe UZV pregleda za detekciju akutnog sakroiliitisa zasad je nedovoljno istražena, posebno u pedijatrijskih bolesnika, što je i bilo glavni motiv za izradu ove disertacije.

S ciljem pružanja barem orijentacijske dijagnostičke informacije ordinarijusu u što kraćem vremenu, u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 2010. do 2013. godine obavljeno je više od 300 ultrazvučnih probirnih („screening”) pregleda SI zglobova pedijatrijskim bolesnicima s kliničkim pitanjem postojanja akutnog sakroiliitisa. Pregled se u pravilu obavljao zajedno s pregledom više skupina perifernih zglobova i to u simptomatskih bolesnika sa spektrom različitih upalnih bolesti koje kao zajedničku značajku imaju i mogućnost upalne zahvaćenosti aksijalnog skeleta. Tehnika pregleda i interpretacija nalaza bile su temeljene na oskudnim podacima iz literature o UZV pregledu SI zglobova u odraslih bolesnika.

Prvi znanstveni rad o mogućnosti korištenja ultrazvuka u dijagnostici akutnog sakroiliitisa je onaj Arslana i suradnika (63), koji su u razdoblju od 1996. do 1998. godine istraživali ultrazvučne nalaze u bolesnika s aktivnim sakroiliitisom u komparaciji s bolesnicima

s osteoartritisom i zdravim dobrovoljcima. UZV color duplex pregledom analizirali su stražnji segment sakroilijakalnog zgloba uz pokušaj prikaza vaskularizacije u zglobu i oko zgloba. U slučaju kada bi se prikazala vaskularizacija u zglobu i oko zgloba, uzimali su u obzir samo vaskularizaciju unutar zgloba. Prosječna dob 21 bolesnika s kliničkim i laboratorijskim znacima akutnog sakroiliitisa bila je 27 godina (17-39 godina), a bolovali su od različitih reumatskih upalnih bolesti u kojima je zahvaćen aksijalni skelet (ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, Reiterov sindrom itd.). Ovi bolesnici imali su povišene vrijednosti sedimentacije eritrocita i C reaktivnog proteina. U zdravih dobrovoljaca autori su UZV/CD pregledom sakroilijakalnih zglobova uspjeli prikazati samo vaskularizaciju oko SI zgloba (ogranci sakralne arterije), ali ne i unutar zgloba. Mjerenjem vrijednosti RI indeksa dobili su prosječnu vrijednost od  $0,97 \pm 0,03$ . I kod bolesnika s osteoartritisom vaskularizacija je utvrđena samo u arterijama oko ali ne i unutar zgloba uz prosječnu vrijednost RI od  $0,91 \pm 0,09$ . U bolesnika s kliničkim/laboratorijskim sakroiliitisom analiziran je 41 SI zglob, u većine bolesnika (31) detektirana je samo vaskularizacija oko zgloba, 3 bolesnika imala su vaskularizaciju u zglobu, a 7 bolesnika u i oko zgloba. Prosječna vrijednost RI indeksa iznosila je  $0,62 \pm 0,13$  uz statistički značajnu razliku u odnosu na vrijednost RI indeksa u bolesnika s osteoartritisom i zdravih dobrovoljaca. Nadalje, bolesnici s aktivnim sakroiliitisom su nakon antiinflamatorne terapije (nesteroidni antireumatici) također pokazivali statistički značajnu razliku u vrijednosti RI indeksa ( $0,91 \pm 0,07$ ). U ovom istraživanju nije učinjena komparacija ultrazvučnog s nalazom MR pregleda; u svih bolesnika učinjen je CT pregled kojim se kao pozitivan nalaz sakroiliitisa smatrala subhondralna skleroza, redukcija širine zglobnog prostora, erozije i/ili ankiloza zgloba (što su sve kasni znaci kroničnih upalnih promjena). Zaključak ovog istraživanja bio je da se ultrazvučnim pregledom u zdravih dobrovoljaca u tek malom broju uspijevaju vizualizirati sakroilijakalne krvne žile, a kada se vizualiziraju, izmjerena vrijednost RI indeksa je visoka. Bolesnici s osteoartritisom pokazivali su slične rezultate, no statistički

značajna razlika postojala je u bolesnika s kliničkim (i CT pozitivnim) sakroiliitisom u smislu znatno učestalije vizualizacije krvnih žila i razlike u vrijednosti RI indeksa. Nedostatak istraživanja bila je mala skupina ispitanika, a liječnik koji je provodio UZV pregled znao je rezultate kliničkog i CT nalaza. Ultrazvučnim pregledom većinom su prikazane krvne žile oko zgloba, što autori objašnjavaju specifičnim anatomskim oblikom SI zglobova i koso usmjerenim artikulacijskim plohama uz otežan prikaz krvnih žila smještenih dublje u zglobu. Nije rađen MR pregled koji bi nedvojbeno dokazao postojanje akutnog sakroiliitisa.

Obojeni duplex dopler koristili su i Unlu i sur. (64) u istraživanju na 39 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom prosječne dobi od 37,3 godine i 14 kontrolnih ispitanika kako bi detektirali vaskularizaciju i mjerili RI indeks sakroilijakalnih zglobova, ali i torakalnih i lumbalnih paraspinalnih regija. Jedanaest od 39 bolesnika tijekom provođenja istraživanja primilo je anti-TNF terapiju (Infliximab) u trajanju od 12 tjedana. Nalazi vaskularizacije i RI indeksa uspoređeni su s nalazom kliničkog pregleda i više kliničkih skorova (BASDAI, BASFI, BASMI), ali nije učinjen MR pregled koji bi radiološki potvrdio akutnu upalu. Rezultati istraživanja SI zglobova pokazali su prosječnu vrijednost RI indeksa u bolesnika s AS od 0,82 +/-0,06, statistički značajno nižu u odnosu na kontrolnu skupinu, ali kada su se rezultati mjerenja RI indeksa uspoređivali između bolesnika s klinički aktivnim i neaktivnim AS, nije pronađena statistički značajna razlika (iako su vrijednosti RI indeksa u bolesnika s aktivnim AS bile niže). Nakon provedene anti-TNF terapije utvrđen je statistički značajan porast u izmjerenoj vrijednosti RI, što je u dobroj korelaciji sa studijom Arslana i sur., koji su slične rezultate dobili nakon provođenja terapije nesteroidnim antireumaticima. Kao i u prethodnoj studiji, UZV pregledom analizirane su krvne žile unutar ali i izvan SI zgloba.

Slične rezultate nakon 3 mjeseca primjene terapije (Infliximab) pokazali su i Jiang i sur. (69), koji su u 55 odraslih bolesnika s AS primjenom osnaženog doplera (PD) analizirali 110 SI zglobova na prisutnost vaskularizacije uz mjerenje vrijednosti RI indeksa. Prije početka

primjene terapije izmjerena vrijednost RI na 103 SI zgloba iznosila je  $0,56 \pm 0,06$ , a nakon 3 mjeseca  $0,87 \pm 0,011$  (na 50 SI zglobova). Dakle, nakon 3 mjeseca od početka primjene terapije došlo je do statistički značajnog pada u broju detektiranih signala protoka (smanjenje vaskularizacije) uz također statistički značajan porast RI indeksa (smanjenje indikatora upale). Time su autori potvrdili i rezultate vlastite prethodne studije (66), kada su uspoređivali UZV detekciju protoka u SI zglobovima u bolesnika s AS (protok utvrđen u 96% ispitanika) i kontrolne skupine (protok u 70% ispitanika) te uvdili da se ultrazvučnim pregledom može detektirati poremećaj protoka krvi uzrokovan upalnim procesom SI zglobova.

Iako su prethodno navedena istraživanja dobro i podudarno prikazala razliku u ultrazvučnoj detekciji vaskularizacije SI zglobova i izmjerenoj vrijednosti RI indeksa u bolesnika s aksijalnim SpA u komparaciji sa zdravim kontrolnim skupinama te smanjenje vaskularizacije SI zglobova i povećanje RI indeksa nakon provedene terapije, rezultati ultrazvučnog pregleda uspoređeni su samo s kontrolnom skupinom ili kliničkim nalazima – ni u jednom od ovih istraživanja nije učinjen MR pregled kako bi se potvrdila akutna upala. Bez obzira na navedeno, opisane promjene u stupnju vaskularizacije i hemodinamici zgloba slažu se s rezultatima ovog istraživanja, u kojem je podudarnost UZV nalaza s upalom zgloba utvrđenom MR pregledom veća u slučaju kada je detektirano više doplerskih signala protoka i izmjerena niža vrijednost RI indeksa.

Magnetsku rezonanciju kao zlatni standard za detekciju akutnog sakroiliitisa koristili su Mohammadi i sur. (88) uspoređujući ultrazvučne (obojeni duplex dopler) nalaze protoka u i oko SI zglobova s nalazima MR pregleda u 51 bolesnika s dijagnozom AS i 30 kontrolnih zdravih ispitanika. Za razliku od ostalih sličnih studija, nije korištena bodovna skala koja bi opisivala broj doplerskih signala protoka već samo opis vrste protoka (odsutnost protoka, pulsatilni monofazični ili trifazični spektralni protok). U bolesnika s AS detektirali su 44 SI zgloba s nalazom pulsatilnog monofazičnog protoka, 44 zgloba bez detektibilnog protoka i 14

zglobova s trifazičnim protokom. Uspoređujući nalaze s nalazom MR pregleda pronašli su statistički značajnu povezanost pulsatilnog monofazičnog protoka i MR pozitivnog nalaza sakroiliitisa uz osjetljivost UZV pregleda od 82%, specifičnost od 92%, PPV od 91% i NPV od 84%. Dobra osjetljivost metode te razlika u osjetljivosti u odnosu na druge studije (Klauser i sur., osjetljivost 17%, specifičnost 96%, PPV 65%, NPV 72%) objašnjena je vrstom i frekvencijom linearne sonde koja je korištena u ovom istraživanju (7,5-11 MHz, u komparaciji sa 2,5-5 MHz). Spomenuti Klauser i sur. (67, 68) dobivene vrijednosti osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti temeljili su na UZV color dopler pregledu analizirajući 206 SI zglobova u 103 bolesnika s kliničkim znacima za IBP (*engl. Inflammatory low Back Pain*) uz korištenje MR pregleda kao standarda za prikaz akutne upale. Od 103 ispitanika uključenih u istraživanje MR pregledom utvrđeno je njih 43 s akutnim sakroiliitisom (70/206 SI zglobova), a od 43 MR pozitivna bolesnika UZV CD pregledom detektirano je samo njih 8 (19%), odnosno 11 od 70 SI zglobova (16%). Objašnjavajući razliku u osjetljivosti prema prethodnom istraživanju, bitno je spomenuti da su Klauser i sur. evidentirali samo krvne žile smještene u zglobu, ali ne i oko zgloba. No nakon intravenske primjene ultrazvučnog kontrastnog sredstva (microbubbles) uspješno je prepoznato 95% MR pozitivnih ispitanika i 94% MR pozitivnih SI zglobova uz osjetljivost od 94%, specifičnost od 86%, PPV od 78% i NPV od 97%.

U istraživanju na 29 odraslih ispitanika prosječne dobi od 29,8 godina Ghosh i sur. (95) pokušali su utvrditi je li ultrazvuk pouzdana alternativa magnetskoj rezonanciji za detekciju akutnog sakroiliitisa u bolesnika s neradiološkim aksijalnim spondiloartritisom (bolesnici s ASAS kriterijima za aksijalni SpA koji korištenjem konvencionalne radiografije ne pokazuju strukturalne znakove upalnog oštećenja SI zglobova). U istom navratu svim bolesnicima učinjen je UZV pregled korištenjem obojenoga doplera (broj doplerskih signala) i pulsirajućeg doplera (mjerenje RI) te MR pregled na uređaju snage magnetskog polja 3T. Uspoređujući



dobivene rezultate s rezultatima zdravih pojedinaca, ROC analizom utvrđeno je da je u bolesnika s MR pozitivnim nalazom potrebno detektirati 3 doplerska signala protoka u analiziranom području za optimalnu osjetljivost (90%) i specifičnost (92,7%) ultrazvučne dijagnostike akutnog sakroiliitisa. Ujedno je utvrđena i granična vrijednost RI jednaka i manja od 0,605 pri kojoj je ultrazvučna detekcija akutnog sakroiliitisa moguća s osjetljivošću od 94,7% i specifičnošću od 86,4% u komparaciji s MR pregledom. Autori su zaključno predložili UZV kriterije za sakroiliitis: detekcija minimalno 3 signala protoka uz izmjerenu vrijednost RI  $\leq 0,605$ , uz napomenu da samo ova kombinacija većeg broja detektiranih krvnih žila i niske vrijednosti RI dovodi do visoke osjetljivosti i specifičnosti metode. Važno je napomenuti da su autori pri provođenju ultrazvučnog pregleda analizirali i krvne žile unutar zgloba i žile oko zgloba uz objašnjenje i pretpostavku da sve krvne žile koje penetriraju subhondralnu kost na zglobnoj plohi sakruma i ilijačne kosti i dolaze u bliski kontakt s pokrovnom hrskavicom vjerojatno pridonose upalnom procesu u zglobu. Analiza intra i ekstraartikularnih krvnih žila time je vjerojatno dovela do većeg broja ispitanika s više detektiranih krvnih žila (time i do veće osjetljivosti UZV-a) iako Arslan i sur. navode da je pojačana vaskularizacija izvan zgloba prisutna i u bolesnika s osteoartritisom.

Ultrazvučne kriterije Ghosha i suradnika za akutni sakroiliitis u svojem su istraživanju koristili Rosa i sur. (96): 3 ili više doplerskih signala protoka u analiziranom području i izmjerena RI vrijednost  $\leq 0,605$ . U istraživanju je sudjelovalo 99 odraslih ispitanika i to 36 s prethodnom dijagnozom aksijalnog SpA (prema ASAS-ovim kriterijima) i 63 s kliničkom sumnjom na SpA. Svim ispitanicima učinjen je UZV CD pregled sakroilijakalnih zglobova (198 pregledanih zglobova) i MR pregled na uređaju snage magnetskog polja 1,5T. Sakroiliitis je na MR pregledu definiran prema ASAS-ovim kriterijima. Na razini svih ispitanika MR pregledom evidentirana su 54 ispitanika s akutnim sakroiliitisom i 45 ispitanika bez znakova sakroiliitisa. Od 54 MR pozitivna bolesnika UZV CD pregledom evidentirano je njih 34 (63%), a od 45 MR

negativnih njih 5 (11%). Time je izračunata osjetljivost metode od 63%, specifičnost od 89%, PPV od 87,2% i NPV od 66,7%. Na razini analiziranih SI zglobova od ukupnog broja MR pregledom utvrđena je akutna upala na 87 od 198 zglobova. Od 87 MR pozitivnih UZV CD pregledom akutni sakroiliitis utvrđen je u 52 SI zgloba (29,8%) i u 8 od 111 MR negativnih (7,2%) - osjetljivost 60%, specifičnost 93%, PPV 83%, NPV 43%. Autori su u zaključku utvrdili moguću primjenu UZV CD kao probirne metode ponajprije za isključivanje akutnog sakroilitisa (specifičnost 93%), ali i predložili daljnja istraživanja.

U najnovijem istraživanju talijanskih autora (97) korišten je osnaženi (power) dopler (PD) u komparaciji s magnetskom rezonancijom za detekciju akutnog sakroilitisa u 42 odrasla (prosječna dob 46,8 godina) ispitanika sa „snažnom” kliničkom sumnjom, ali bez definitivno postavljene dijagnoze aksijalnog spondiloartritisa. Falsetti i sur. naglašavaju da je riječ o prvoj studiji izvedenoj u okvirima stvarne kliničke prakse u kojoj su osnaženi dopler i magnetska rezonancija korišteni u dijagnostičke svrhe s obzirom na to da su ove metode već prethodno korištene, ali u svrhu praćenja odgovora na primijenjenu terapiju i bez komparacije s nalazom MR-a (69). Kada su autori uspoređivali samo pozitivan nalaz PD (jedna izolirana krvna žila u analiziranom području) s nalazom edema subhondralne kosti na MR-u, izračunata je osjetljivost od 94%, specifičnost od 67%, PPV od 85% i NPV od 86% s točnošću od 0,85 ( $p < 0,0001$ ). No kada su nalaz hipervaskularizacije na PD (više od 1 krvne žile) uspoređivali s nalazom MR-a, dobili su osjetljivost od 36%, specifičnost od 100%, PPV od 100% i NPV od 42% s točnošću od 0,57 ( $p < 0,0001$ ). Srednja izmjerena vrijednost RI u ispitanika kojima je na kraju istraživanja postavljena dijagnoza akutnog sakroilitisa iznosila je 0,60, a u ispitanika bez dijagnoze 0,73. Autori su zaključili da je za najtočniju dijagnozu akutnog sakroilitisa potrebna detekcija više od jednog monofaznog intraartikularnog protoka s najnižom vrijednosti RI te predložili sljedeće preporuke: 1.) U bolesnika koji UZV PD pregledom nemaju detektibilnu vaskularizaciju u SI zglobu ili se detektira samo jedna krvna žila, a izmjeren je  $RI > 0,80$ , može se isključiti akutni

sakroiliitis. 2.) U bolesnika koji imaju kontraindikacije za MR pregled, a UZV PD pregledom detektirano je više od jedne krvne žile u analiziranom području s  $RI < 0,60$ , postoji najveća mogućnost akutnog sakroiliitisa i opravdan je početak uvođenja terapije. 3.) U realnim kliničkim okolnostima kada nema kontraindikacije, ali MRI je nedostupna metoda, UZV PD je moguće koristiti kao probirnu metodu u smislu da je u bolesnika s pozitivnim nalazom vaskularizacije i  $RI < 0,7$  svakako potrebno pokušati odmah učiniti i MR pregled, a u onih bolesnika bez vaskularizacije i  $RI > 0,8$  MR se može učiniti i naknadno. Tijekom provođenja istraživanja autori nisu pronašli značajnu razliku u korištenju obojenoga ili osnaženog doplera: koristeći obje ultrazvučne metode uspjeli su prikazati iste krvne žile. Korištenje linearne sonde dalo im je bolje rezultate, osim u adipoznih bolesnika. U više navrata autori su naglasili korištenje tehnički naprednije ultrazvučne opreme u komparaciji s ostalim citiranim radovima, što dijelom može objasniti i rezultate.

U istraživanju provedenom u sklopu izrade ove disertacije sudjelovalo je 85 ispitanika pa je ukupno ultrazvučnim pregledom korištenjem obojenoga doplera u dva navrata analizirano po 170 SI zglobova. Pregledom literature nismo našli objavljeno istraživanje koje uspoređuje nalaze sakroiliitisa dobivene korištenjem ultrazvučnog pregleda s obojenim doplerom s nalazima magnetske rezonancije u pedijatrijskih bolesnika, a osobito u bolesnika s JIA-ERA.

Pri inicijalnom UZV pregledu utvrđena su 22 pozitivna nalaza detektibilne vaskularizacije unutar SI zgloba (25,9%), a u 63 ispitanika nije nađena vaskularizacija. Od 22 pozitivna nalaza u 15 ispitanika vaskularizacija je detektirana u desnom, a u 19 ispitanika u lijevom SI zglobu, 12 ispitanika imalo je bilateralni nalaz vaskularizacije.

Analizirajući desni SI zglob u 7 ispitanika (46,7%) detektiran je samo jedan doplerski signal protoka (1. stupanj vaskularizacije) uz izmjerenu prosječnu vrijednost  $RI$  od 0,72. U 7 ispitanika (46,7%) detektirano je više doplerskih signala protoka u manje od polovine analiziranog područja (2. stupanj) s prosječnom vrijednosti  $RI$  od 0,63. Samo 1 ispitanik (6,6%)

imao je više doplerskih signala protoka u više od polovine ispitivanog područja (3. stupanj) uz RI vrijednost od 0,58. Povećanjem broja doplerskih signala protoka u analiziranom području došlo je do smanjenja vrijednosti RI (0,72-0,63-0,58, stupanj 1-3).

Uspoređujući ultrazvučni nalaz s nalazom MR pregleda, od 7 ispitanika s ultrazvučno detektiranom vaskularizacijom u zglobu 1. stupnja samo su 2 (28,6%) imala pozitivan nalaz akutnog sakroiliitisa na MR-u. U ispitanika s 2., odnosno 3. stupnjem vaskularizacije postotak MR pozitivnih nalaza iznosio je 57,1%, odnosno 100% (samo 1 ispitanik). Povećanjem broja doplerskih signala protoka u analiziranom području došlo je i do povećanja broja pozitivnih nalaza akutnog sakroiliitisa na MR pregledu.

Slični rezultati dobiveni su i analizom lijevog SI zgloba gdje je UZV pregledom ukupno utvrđeno 19 nalaza vaskularizacije. Devet ispitanika (47,4%) imalo je nalaz vaskularizacije 1. stupnja, a 9 ispitanika 2. stupnja uz izmjerenu prosječnu vrijednost RI od 0,70 kod vaskularizacije 1. stupnja i 0,65 kod vaskularizacije 2. stupnja. Samo jedan ispitanik (5,2%) s 3. stupnjem vaskularizacije imao je vrijednost RI od 0,54. Od 9 ispitanika s 1. stupnjem vaskularizacije pozitivan nalaz akutnog sakroiliitisa na MR pregledu imalo je njih 3 (33,3%), a u ispitanika s 2. (9) i 3. (1) stupnjem vaskularizacije broj pozitivnih MR nalaza iznosio je 44,4%, odnosno 100%. Kao i kod analize desnog SI zgloba, povećanjem broja detektibilnih signala protoka u analiziranom području došlo je do pada izmjerene prosječne RI vrijednosti te povećanja broja pozitivnih MR nalaza. Ovakav je nalaz očekivan - upala zgloba dovodi do pojačane prokrvljenosti postojećih i stvaranja novih krvnih žila, a zbog vazodilatacije dolazi do smanjenja perifernog vaskularnog otpora i posljedičnih promjena u vrijednosti RI indeksa. Što je upala zgloba intenzivnija (više krvnih žila), bolje se detektira ultrazvučnim pregledom, a bolja je i korelacija s nalazom upale na MR-u.

Uspoređujući UZV nalaze s nalazom MR pregleda utvrđena je statistički značajna korelacija pozitivnog nalaza vaskularizacije (bilo kojeg stupnja) i nalaza akutnog sakroiliitisa

na MR pregledu za oba SI zgloba koja desno iznosi 0,26, a lijevo 0,25 uz pogrešku zaključivanja manju od 5% ( $p < 0,05$ ). Ultrazvučni pregled obavila su dva ispitivača, specijalista radiologije, koji su također zasebno i naknadno (bez znanja o nalazu UZV pregleda u pojedinog ispitanika) obavili i analizu MR snimki. Iako je korelacija u nalazu UZV pregleda bila tek umjerena, kod izračuna osjetljivosti i specifičnosti metode, pozitivne i negativne predikativne vrijednosti za oba ispitivača došlo se do sličnih vrijednosti. Za ispitivača 1 temeljem rezultata UZV i MR pregleda izračunata je ukupna osjetljivost metode od 25,8%, specifičnost od 74,1%, pozitivna predikativna vrijednost (PPV) od 36,4% i negativna predikativna vrijednost (NPV) od 36,5%. S obzirom na to da se točni podaci dobiju tek zasebnom usporedbom dobivenih rezultata za desni i lijevi SI zglob, nakon tako provedene analize za ispitivača 1 dobivena je osjetljivost od 0,28/0,36 (desno/lijevo), specifičnost od 0,87/0,82 (D/L), PPV od 0,47/0,42 (D/L) i NPV od 0,26/0,21 (D/L). Za ispitivača 2 dobivena je osjetljivost od 0,25 desno i 0,43 lijevo, specifičnost od 0,95/0,98 (D/L), PPV od 0,67/0,91 (D/L) i NPV od 0,24/0,17 (D/L). Ukratko, temeljem dobivenih rezultata u ovom istraživanju osjetljivost ultrazvučnog pregleda u detekciji akutnog sakroiliitisa niska je u komparaciji s MR pregledom kao „zlatnim standardom” i pregled će u manje od trećine stvarno pozitivnih bolesnika pravilno detektirati aktivnu upalu. U istraživanjima provedenim u odraslih bolesnika (67, 68, 88, 95, 97) dobiven je spektar rezultata o osjetljivosti ultrazvuka koji su varirali od 17% (67, 68) do 94% (97). Ovako širok spektar može se pokušati objasniti razlikom u metodologiji istraživanja, prvenstveno kriterijima za analizu krvnih žila ultrazvučnim pregledom, UZV kriterijima za akutni sakroiliitis te vrstom korištene ultrazvučne sonde, odnosno stupnjem tehnološke razvijenosti uređaja. U pojedinim istraživanjima (uključujući i ovu studiju) analizirane su isključivo krvne žile smještene intraartikularno, u hipoehogenom prostoru SI zgloba, dok su u drugim istraživanjima uz intraartikularne analizirane i periartikularne krvne žile smještene uz i površnije od stražnjeg sakroilijakalnog ligamenta. Autori koji su koristili „strože” kriterije SI vaskularizacije nisu

uzimali u obzir ogranke presakralnih arterija smještene izvan samog zgloba, gdje je pojačana vaskularizacija dokazana i u zdravih ispitanika te u bolesnika s osteoartritisom (63), a dobili su u pravilu lošije rezultate osjetljivosti UZV pregleda. Autori koji su u istraživanju analizirali i vaskulaturu izvan zgloba to su objasnili teorijom o doprinosu ekstraartikularnih krvnih žila vaskularizaciji, a time i upali SI zgloba. Logično, širi kriteriji o vrsti istraživanjem obuhvaćenih krvnih žila doveli su do većeg broja detektiranih krvnih žila i time boljoj korelaciji s MR pregledom te povećanoj osjetljivosti UZV pregleda. To se dodatno i neizravno potvrdilo i ovim istraživanjem, gdje je vidljiva razlika između stupnja vaskularizacije SI zgloba utvrđenog UZV pregledom te MR nalaza akutnog sakroiliitisa (0,27 desno i 0,24 lijevo,  $p < 0,05$ ) na način da povećanjem stupnja vaskularizacije (broj krvnih žila) dolazi do porasta broja pozitivnih MR nalaza na objema analiziranim stranama. UZV kriteriji za akutni sakroiliitis također značajno variraju među istraživanjima, od samo jednog detektiranog signala protoka u analiziranom području do minimalno 3 signala protoka uz dodatni kriterij vrijednosti RI indeksa. Najbolji rezultati u smislu najveće osjetljivosti ultrazvuka postignuti su kada su za UZV kriterij sakroiliitisa potrebna barem 3 doplerska signala protoka, no tada je riječ o specifičnom uzorku ispitanika koji nije korišten u ovom istraživanju. Autori koji su postigli najbolju osjetljivost UZV pregleda u komparaciji s MR-om veliku su važnost dali korištenoj naprednijoj ultrazvučnoj tehnologiji te naglasili prednost u odnosu na istraživanja nešto starijeg datuma.

Za razliku od osjetljivosti, specifičnost metode u ovom je istraživanju visoka i varira od 82,5 do čak 98,4%, što znači da će barem 8 od 10 stvarno negativnih bolesnika tako biti i dijagnosticirano korištenjem UZV pregleda. Visoka specifičnost metode podudarna je s gotovo svim već navedenim istraživanjima. Time se otvara mogućnost njezina korištenja kao preliminarnog probira bolesnika na način da se bolesnici s pozitivnim UZV nalazom odmah upućuju na daljnju obradu (MR) kako bi se potvrdila akutna upala, a bolesnici s negativnim UZV nalazom u redovni postupak i MR obradu prema lokalnoj listi čekanja za pregled.

Statistički značajna korelacija dobivena je između vrijednosti RI indeksa i nalaza MR pregleda (0,24 desno i 0,25 lijevo,  $p < 0,05$ ), pri čemu je vrijednost RI indeksa obrnuto skalirana varijabla (sniženje vrijednosti RI indeksa dovodi do povećanog broja pozitivnih MR nalaza). Najbolji rezultati postignuti su kod RI vrijednosti  $< 0,6$ , što je u potpunoj suglasnosti s istraživanjima u odraslih bolesnika (64, 69, 95-97).

Bez obzira na detaljno usuglašene i uvježbane kriterije o načinu izvođenja pregleda, ultrazvuk je dijagnostička metoda koja znatno ovisi o iskustvu i tehnici ispitivača, među ostalim i zato što zahtijeva fizičku manipulaciju sondom u stvarnom vremenu, a što je osobito značajno u analizi anatomske kompleksnih zglobova. U ovom istraživanju nije provedena analiza podudarnosti pregleda kod istog ispitivača (*engl. intraobserver reliability*), što je i jedan od nedostataka koji se planira ispraviti provođenjem dodatnog istraživanja. Glavni je razlog što je ova studija, kao i studija talijanskih autora na odraslim ispitanicima (97), prva koja se provodila u okvirima stvarne kliničke prakse pa zbog dinamike hospitalizacije i ambulatnih pregleda bolesnika nije bilo moguće provesti višekratne „slijepe“ ultrazvučne preglede kod istih ispitanika. Slaganje i korelacija u nalazima ultrazvučnog pregleda između dvaju ispitivača (*engl. interobserver reliability*) iznosila je ukupno 82,3%, odnosno 90,6% za desni i 83,5% za lijevi SI zglob.

Za razliku od ultrazvuka, magnetska rezonancija omogućuje analizu dobivenih snimki koja ne ovisi o stvarnom vremenu, snimke je moguće naknadno višekratno detaljno analizirati, a riječ je o dijagnostičkoj metodi koja je već dugo dostupna i općenito prihvaćena pa su oba ispitivača stekla višegodišnje iskustvo na velikom broju bolesnika. Iz navedenih razloga dobivena je korelacija MR nalaza desno-desno od 0,91 i lijevo-lijevo od 0,85, a navedene korelacije statistički su značajne uz pogrešku manju od 5%.

Podudarnost dvaju ispitivača na ovom uzorku ( $N=85$ ) iznosi 98,8% ukupno, 97,6% za desni i 94,1% za lijevi SI zglob. Kod analize desnog SI zgloba, u 83 od 85 ispitanika nalaz MR

pregleda prema unaprijed postavljenim kriterijima bio je identičan za oba ispitivača (akutne, kronične ili akutne i kronične upalne promjene). Gdje nije postignuto slaganje dvaju ispitivača, u jednom slučaju riječ je bila o nalazu koji je jedan ispitivač proglasio urednim, a drugi akutnim upalnim promjenama, a u drugom o nalazu koji je jedan ispitivač protumačio kao kronične upalne promjene, a drugi kao kronične promjene s elementom aktivne upale. Kod analize lijevog zgloba potpuna suglasnost postignuta je u 80 od 85 ispitanika, u jednom slučaju došlo je do razlike u interpretaciji nalaza akutne upale, a u 4 slučaja do razlike između kroničnih promjena i kroničnih promjena s akutnom upalom. Naknadnom zajedničkom analizom svih 7 MR nalaza za koje nije postignuto slaganje zaključeno je da je u 2 slučaja riječ bila o upali (edemu) u jako mladih ispitanika, gdje je zbog morfologije i specifičnih intenziteta signala zglobnih ploha analiza i uobičajeno otežana (jedan ispitivač proglasio upalom, drugi urednim nalazom). U preostalih 5 slučajeva bila je riječ o kroničnim promjenama koje su evidentirala oba ispitivača, dok je samo jedan evidentirao akutnu upalu iz razloga što je upala bila najnižeg definiranog stupnja (nizak „skor”, bodovanje prema SPARCC metodi).

Nakon bodovanja akutnih upalnih promjena na snimkama MR pregleda metodom SPARCC utvrđena je distribucija promjena u odnosu na 4 kvadranta svakog SI zgloba: upalne promjene većinom su zahvaćale „pravi”, sinovijalni dio zgloba (2 donja kvadranta).

Pregled magnetskom rezonancijom učinjen je nativno primjenom standardnih sekvenci protokola za upalne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb (opisano u poglavlju Materijali i metode) te nakon intravenske primjene paramagnetskog kontrastnog sredstva. Analizom svih snimki, od zglobova koje je analizirao ispitivač 1 u 46 je na prekontrastnim snimkama bio vidljiv edem subhondralne kosti od ukupno 47 zglobova gdje je na istom mjestu evidentirana imbibicija na postkontrastnim T1-mjerenim snimkama sa supresijom masti (podudarnost od 97,9%). Ispitivač 2 je u 46 zglobova zabilježio edem subhondralne kosti na prekontrastnim snimkama, a na istom mjestu u 48 slučajeva došlo je do postkontrastne imbibicije (podudarnost



od 95,8%). Ovi rezultati podupiru dosad poznate podatke da intravenska primjena kontrastnog sredstva nije neophodna za detekciju akutnog sakroiliitisa, što ubrzava vrijeme izvođenja pregleda, smanjuje trošak pretrage i neugodu za bolesnika. U istraživanju na kohorti odraslih ispitanika sa suspektnim ili već dijagnosticiranim spondiloartritisom, Maksymowicz i sur. (98) uspoređivali su nalaz edema subhondralne kosti na STIR i FSE T2-mjerenim snimkama sa supresijom masti s arealom imbibicije na postkontrastnim T1-mjerenim snimkama sa supresijom masti i zaključili da primjena kontrasta nije imala statistički značajnog utjecaja na detekciju akutnog sakroiliitisa ni u bolesnika sa suspektnim ni u bolesnika s već dijagnosticiranim spondiloartritisom. Ujedno su došli do zaključka da je akutna upala bila lakše detektibilna na FSE T2-mjerenim snimkama sa supresijom masti nego na postkontrastnoj sekvenci, a jednako iskustvo dobre detekcije edema na FSE T2-mjerenim snimkama sa supresijom masti imamo i u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, gdje je navedena sekvenca uključena u standardni protokol. Jedinu prednost primjene kontrasta autori su pronašli u detekciji sinovitisa, koji se na nativnim snimkama otežano razlikuje od uobičajene količine zglobne tekućine, a na postkontrastnim snimkama jasno izdvaja kao linearna linija intraartikularne postkontrastne imbibicije. Treba napomenuti da izolirani nalaz sinovitisa ne zadovoljava ASAS-ove kriterije za akutni sakroiliitis, a u istraživanju nije pronađen kao izoliran nalaz, nego samo u kombinaciji s edemom subhondralne kosti.

Do jednakog zaključka o potrebi primjene kontrasta dovelo je istraživanje Althoffa i sur. (99) pod naslovom: Oslikavanje aktivnog sakroiliitisa magnetskom rezonancijom: trebamo li stvarno gadolinij? Autori su na uzorku od 105 bolesnika sa suspektnim sakroiliitisom (od kojih je u 68% naknadno postavljena dijagnoza spondiloartritisa) uspoređivali edem subhondralne kosti detektiran i bodovan na STIR (*short tau inversion recovery*) sekvenci u komparaciji s bodovanjem areala i intenziteta postkontrastne imbibicije na T1-mjerenim snimkama sa supresijom masti. Rezultati istraživanja pokazali su da su obje sekvence

usporedive u kvantifikaciji upalnih promjena sakroilijakalnih zglobova i nisu pronađene statistički značajne razlike. Primjenu kontrasta autori su predložili samo u slučaju neiskustva ispitivača u procjeni sakroilitisa kada mu je postkontrastna T1-mjerena snimka sa supresijom masti korisna za „dodatni pogled” na leziju primjenom drugačije sekvence temeljene na drukčijim fizikalnim principima.

## 7. ZAKLJUČCI

---

1. Ispitanici u istraživanju bili su bolesnici/djeca koji su zadovoljavali kriterije za JIA-ERA i imali klinički suspektnu upalnu zahvaćenost aksijalnog skeleta temeljem koje su upućeni na dijagnostičku obradu (UZV/MR pregled). U ovoj skupini od 85 ispitanika većina su bile djevojčice (67%) prosječne dobi od 14,85 godina, dok su manji dio (33%) činili dječaci prosječne dobi od 12,91 godina. Iz prikupljenih anamnestičkih podataka, prosječna dob početka bolesti bila je 10,09 godina u dječaka i 12,38 godina u djevojčica.
2. Ispitanici su prema nalazu MR pregleda kao „zlatnog standarda” za detekciju sakroilitisa podijeljeni u 2 grupe: ispitanici s urednim MR nalazom i ispitanici s nalazom sakroilitisa (akutne, kronične ili akutne i kronične upalne promjene). Razlike između grupa analizirane su prema varijablama spola, dobi, anamneze upalne bolesti u obitelji, anamneze upalne zahvaćenosti zgloba kuka u početku bolesti, rezultata HLA tipizacije, kombinacije triju prethodno navedenih varijabli, laboratorijskih nalaza brzine sedimentacije eritrocita i razine C-reaktivnog proteina te vrijednosti validiranog kliničkog skora JADAS-10. Statistički značajna razlika nađena je za varijable anamneze upalne bolesti u obitelji, nalaza sedimentacije eritrocita i vrijednosti skora JADAS-10 na način da bolesnici s pozitivnim nalazom sakroilitisa češće imaju pozitivnu anamnezu upalne bolesti u obitelji, ubrzanu sedimentaciju eritrocita i viši skor JADAS-10. Za ostale varijable nije utvrđena statistički značajna razlika između dvije grupe.
3. MR pregled ove skupine ispitanika s dijagnozom JIA-ERA i kliničkom sumnjom na upalnu zahvaćenost aksijalnog skeleta pokazao je velik broj bolesnika (53/85, odnosno 62,3%, 33 djevojčice i 20 dječaka) s nalazom koji se može povezati s upalnim

promjenama sakroilijakalnih zglobova, različite faze (akutna/kronična/akutna i kronična) i intenziteta upale (početne/umjerene/razvijene promjene).

4. Analizom rezultata učinjenih UZV pregleda sakroilijakalnih zglobova primjenom obojenoga i pulsirajućeg doplera može se zaključiti da upala zgloba dovodi do pojačane vaskularizacije koja se može detektirati obojenim doplerom. Povećanjem broja detektiranih doplerskih signala protoka u zglobu došlo je do smanjenja vrijednosti izmjenjenog RI indeksa, koji je pokazatelj perifernog vaskularnog otpora. Ujedno je došlo do povećanja broja pozitivnih MR nalaza akutnog sakroiliitisa, što je podudarno s rezultatima dosadašnjih istraživanja na odraslim bolesnicima.
5. Međusobna korelacija ispitivača u rezultatu UZV pregleda umjerena je (0,64 desno i 0,47 lijevo) i znatno manja od visoke korelacije ispitivača za rezultate MR pregleda iz razloga što je UZV metoda koja je znatno ovisna o ispitivaču, a analizira se anatomske kompleksan zglob koji se u odnosu na periferne zglobove rijetko analizira ovom metodom.
6. Uspoređujući UZV nalaze s nalazima MR pregleda utvrđena je statistički značajna korelacija pozitivnog UZV nalaza vaskularizacije u zglobu, stupnja vaskularizacije (broj doplerskih signala protoka) te vrijednosti RI indeksa (koji je obrnuto skalirana varijabla - sniženje vrijednosti RI indeksa dovodi do povećanog broja pozitivnih MR nalaza) i nalaza akutnog sakroiliitisa na MR pregledu za oba SI zgloba (0,26, 0,27 i 0,24 desno i 0,26, 0,24 i 0,25 lijevo, sve s pogreškom zaključivanja <5%). Koeficijent dobivene korelacije nije visok, ali upućuje na statističku povezanost između nalaza UZV i MR pregleda.
7. Prema dobivenim podacima osjetljivost ultrazvučnog pregleda za detekciju akutnog sakroiliitisa niska je u komparaciji s MR pregledom kao „zlatnim standardom” i prosječno, ovisno o ispitivaču, varira između 0,26 i 0,39 (26% odnosno 39%). Dakle,

UZV pregled tek će u oko trećine stvarno pozitivnih bolesnika pravilno detektirati aktivnu upalu. Kao i kod prethodnih istraživanja, najbolja podudarnost nalaza UZV i MR pregleda jest u slučaju kada se ultrazvučno detektiraju minimalno 3 doplerska signala protoka uz izmjerenu vrijednost RI manju od 0,60, ali za potvrdu je potrebno provesti istraživanje s ciljanom skupinom takvih ispitanika.

8. Za razliku od osjetljivosti, specifičnost metode u ovom je istraživanju visoka, za oba ispitivača veća od 0,80 (80%), što znači da je 8 od 10 stvarno negativnih bolesnika tako i dijagnosticirano UZV pregledom. Visoka specifičnost metode također je podudarna s dosad provedenim istraživanjima. Time se otvara mogućnost orijentacijskog korištenja ultrazvuka za probir simptomatskih bolesnika u slučaju kada magnetska rezonanca nije dostupna ili se na pretragu dugo čeka. Bolesnici s pozitivnim UZV nalazom trebali bi se odmah uputiti na daljnju obradu (MR) kako bi se potvrdio nalaz akutne upale i započela terapija, a bolesnici s negativnim UZV nalazom mogu se uputiti u redovni postupak i MR obradu prema lokalnoj listi čekanja za pregled.
9. Za detekciju morfoloških promjena na MR-u postignuta je značajna i visoka korelacija među ispitivačima (desno-desno 0,91 i lijevo-lijevo 0,85). Ovakva je visoka korelacija i očekivana s obzirom na to da je riječ o metodi koja se smatra „zlatnim standardom“, koja se već dugo koristi i s kojom oba ispitivača imaju veliko iskustvo.
10. Usporedbom nativnih i postkontrastnih sekvenci MR pregleda može se zaključiti da zbog visoke korelacije za detekciju akutnog sakroilitisa intravenska primjena kontrastnog sredstva nije potrebna, što podupire rezultate ranije provedenih istraživanja, ubrzava vrijeme izvođenja pregleda, smanjuje trošak pretrage i nelagodu za bolesnika.

Vrijednost obojenoga doplera sakroilijakalnih zglobova u bolesnika  
s juvenilnim idiopatskim artritisom

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) jedna je od najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi. U bolesnika koji boluju od entezitisa pridruženoga artritisa (ERA), jednog od sedam podtipova JIA, česta je upalna zahvaćenost aksijalnog skeleta pa je za rano postavljanje dijagnoze i primjenu terapije te izbjegavanje teških komplikacija bolesti potrebna rana i adekvatna radiološka obrada.

**Ciljevi istraživanja:** Utvrditi valjanost obojenoga doplera u otkrivanju i praćenju sakroilitisa u bolesnika s JIA-ERA u usporedbi s magnetskom rezonancijom. Ustanoviti prevalenciju zahvaćenosti SI zglobova u ovih bolesnika te analizirati povezanost radioloških s kliničkim i laboratorijskim nalazima. Utvrditi potrebu intravenske primjene paramagnetskog kontrastnog sredstva za MR detekciju akutnog sakroilitisa.

**Materijali i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 85 ispitanika, 57 djevojčica i 28 dječaka prosječne starosti 14,25 godina. Svim ispitanicima dva neovisna ispitivača učinila su UZV pregled SI zglobova primjenom obojenoga i pulsirajućeg doplera uz izračun vrijednosti RI indeksa te MR pregled prema standardiziranom protokolu. Prikupljeni su anamnestički i klinički podaci te rezultati laboratorijske obrade.

**Rezultati:** Od 85 bolesnika UZV pregledom utvrđena je pozitivna vaskularizacija u 15 (ispitivač 1), odnosno 9 (ispitivač 2) analiziranih SI zglobova desno te u 19, odnosno 11 SI zglobova lijevo. Povećanjem broja detektiranih doplerskih signala protoka (1 DSP/više DSP u manje od polovine analiziranog područja/više DSP u više od polovine analiziranog područja)

došlo je do pada vrijednosti RI indeksa (0,72-0,63-0,58 desno i 0,70-0,65-0,54 lijevo za ispitivača 1 i 0,70-0,65 desno i 0,70-0,67 lijevo za ispitivača 2). Nakon kondenzacije čestica mjernih instrumenata (ispitivač 1/ispitivač 2) na zajedničku aritmetičku sredinu statistički značajna korelacija utvrđena je između pozitivnog UZV nalaza vaskularizacije, stupnja vaskularizacije i vrijednosti RI indeksa i nalaza akutne upale na MR pregledu (0,26, 0,27 i 0,24 desno te 0,26, 0,24, 0,25 lijevo, sve s pogreškom zaključivanja manjom od 5%). Koeficijent dobivene korelacije nije visok, no upućuje na statistički značajnu povezanost između nalaza UZV i MR pregleda. Izračunata osjetljivost ultrazvuka ovisno o ispitivaču varira između 0,26 i 0,39, a specifičnost je za oba ispitivača veća od 0,80. Korelacija ispitivača za UZV pregled umjerena je (0,64 desno i 0,47 lijevo), a za MR pregled visoka (0,91 desno i 0,85 lijevo). Statistički značajna razlika između ispitanika s urednim MR nalazom i nalazom sakroiliitisa utvrđena je za varijable anamneze upalne bolesti u obitelji, sedimentacije eritrocita i vrijednosti skora JADAS-10. Vrlo visoka korelacija utvrđena je za detekciju upalnih promjena između nativnog MR pregleda i pregleda s intravenskom primjenom kontrastnog sredstva.

**Zaključak:** Obojeni dopler može detektirati akutne upalne promjene SI zgloba, korelacija s MR pregledom statistički je značajna, ali niskog koeficijenta uz osjetljivost metode do 39%. Najbolja korelacija postiže se kada je ultrazvučno detektirano 3 ili više DSP uz RI vrijednost <0,60. Zbog visoke specifičnosti (80-95%) moguća je upotreba ultrazvuka kao probirne metode. Nije potrebna intravenska primjena kontrastnog sredstva za MR detekciju akutnog sakroiliitisa.

Color Doppler of sacroiliac joints in patients with juvenile idiopathic arthritis

Dubravko Bajramović

PhD Thesis 2021

**Introduction:** Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common chronic diseases in pediatric population. In the course of their disease, patients with enthesitis-related arthritis (ERA), one of seven subtypes of JIA, often develop inflammatory involvement of axial skeleton. Therefore, performing an adequate diagnostic procedure in time is essential for early diagnosis, introduction of therapy and avoiding joint damage and functional disability.

**Aims of the study:** To determine the value of Color Doppler in detection and monitoring of sacroiliitis in patients with jSpA/ERA in comparison with MRI. To investigate the prevalence of acute and/or chronic sacroiliitis in these patients and analyse the correlation between radiological and clinical and laboratory findings. Moreover, to further explore the necessity of intravenous contrast application for detection of SI joints acute inflammatory changes on MRI.

**Materials and methods:** 85 consecutive patients were included in this study, 57 girls and 28 boys with mean age of 14.25 years. Color Doppler ultrasound (CDUS) of sacroiliac joints was performed for each patient by two investigators and RI index was calculated. SI joints were also evaluated with an MRI exam by the same two investigators using standardized protocol. Medical history for each patient, relevant clinical data, and laboratory findings were collected.

**Results:** Out of 85 patients, SI joint vascularization was determined with CDUS in 15 right and 19 left SI joints respectively by investigator 1 and in 9 (right) and 11 (left) SI joints by investigator 2. An increased number of doppler flow signals (1 DFS, >1 DFS in <50% of



analyzed area, >1 DFS in >50% of analyzed area) resulted in a decrease of RI index for both investigators (right: 0.72-0.63-0.58, left: 0.70-0.65-0.54 - investigator 1; right: 0.70-0.65, left 0.70-0.67 - investigator 2). After data condensation for both investigators on arithmetic mean, a statistically significant correlation was determined for CDUS findings of joint vascularization, grade of vascularization and RI index, and MRI findings of acute sacroiliitis as a gold standard (right: 0.26, 0.27, 0.24, left: 0.26, 0.24, 0.25,  $p < 0.05$ ). Correlation coefficient is not high but suggests a statistically significant link between CDUS and MRI findings. CDUS sensitivity in detection of acute sacroiliitis varies between 0.26 and 0.39 depending on investigator, specificity is higher than 0.80 for both investigators. CDUS interobserver agreement is modest (0.64 right and 0.47 left) but very high for MRI (0.91 right, 0.85 left). Between patients with normal MRI findings and those with acute and/or chronic sacroiliitis, statistically significant differences were present for these variables: positive family history for inflammatory disease, erythrocyte sedimentation rate, and JADAS-10 score (both higher in patients with sacroiliitis). An extremely high correlation was established for detection of acute sacroiliitis on MRI when using both unenhanced and contrast enhanced MRI sequences.

**Conclusion:** CDUS can detect acute sacroiliitis, correlation with MRI findings is statistically significant, but has a low coefficient giving it a sensitivity of 39%. The best correlation is achieved when 3 or more doppler flow signals are detected with CDUS and RI index is  $< 0.60$ . A high specificity of 80-95% makes it possible to use CDUS as a screening method. Administration of contrast agent is not necessary for detection of acute sacroiliitis on MRI.

## 10. LITERATURA

---

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, ur. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada, 2001. Str. 102.
2. Putz R, Pabst R, Marušić A, ur. Sobotta. Atlas anatomije čovjeka. Zagreb: Naklada Slap, 2000. Str. 263-275.
3. Schinz HR, Baensch WE, Frommhold W, Glauner R, Uehlinger E, Wellauer J, ur. Roentgen diagnosis. 2nd American edition. New York: Grune & Stratton, 1969. Str. 91-93.
4. Bešenski N, Škegro N, ur. Radiografska tehnika skeleta. II. izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1990. Str. 127-129.
5. Machida H. Whole-Body Clinical Applications of Digital Tomosynthesis. RadioGraphics. Vol. 63, No. 3. Published Online: May 10 2016. (pristupljeno 24.09.2019.); <https://doi.org/10.1148/rg.2016150184>
6. Brant WE, Helms CA, ur. Fundamentals of Diagnostic Radiology. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Str. 11-18.
7. Breyer B. Medicinski ultrazvuk - uvod u fiziku i tehniku. Zagreb: Školska knjiga, 1989. Str. 26-38.
8. Kremkau FW. Diagnostic ultrasound - principles and instruments. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993. Str. 122-123.
9. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US: B mode US: basic concepts and new technology. Radiographics 2003 Jul-Aug; 23(4):1019-33.

10. Doppler HC. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandlungen der Königlichen Bohemischen Gesellschaft der Wissenschaften*. 1842;11:465-482.
11. Brkljačić B. Fizikalni principi medicinske primjene doplera. U: Brkljačić B, ur. *Dopler krvnih žila*. Zagreb: Medicinska naklada, 2000. Str. 1-20.
12. Satomura S. A study on examining the heart with ultrasonics. I Principles; II Instrument. *Jpn Circ J*. 1956;20:227-241.
13. Brkljačić B. Fizikalni principi medicinske primjene doplera i optimizacija doplerskog prikaza. U: Brkljačić Boris, ur. *Vaskularni ultrazvuk*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010. Str. 1-35
14. Zagzebski JA. Physics and instrumentation in Doppler and B-mode ultrasonography. U: Zwiebel WJ, Pellerito JS, ur. *Introduction to Vascular Ultrasonography*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005. Str. 19-60.
15. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. U: Peronneau P, ur. *Velocimetrie ultrasonare Doppler Seminaire INSERM, Paris*, 1974;34:213-230.
16. Exposure Criteria for Medical Diagnostic Ultrasound: II. Criteria Based on All Known Mechanisms. NRC Report 140. National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, MD; 2002.
17. Jelušić M. Juvenilni idiopatski artritis. U: Jelušić M, Malčić I, ur. *Pedijatrijska reumatologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014. Str. 160-181.
18. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767-78.
19. Hochberg MC. The epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis: Review of current status and approaches for future research. U: Lawrence RC, ur. *Current Topics in Rheumatology: Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. New York: Gower Medical Publishing Ltd; 1984. Str. 220-230.

20. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:410-414.
21. Prutki M, Tambić Bukovac L, Jelušić M, i sur. Retrospective study of juvenile spondyloarthropathies in Croatia over the last 10 years. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:693-9.
22. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:558-594.
23. Griffin TA, Barnes MG, Ilowite NT, i sur. Gene expression signatures in polyarticular juvenile idiopathic arthritis demonstrate disease heterogeneity and offer a molecular classification of disease subsets. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2113-2123.
24. de Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, i sur. CD4+CD25 bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol.* 2004;172:6435-6443.
25. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, i sur. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum.* 58;3:875-87.
26. Brewer EJ Jr, Bass JC, Baum J, i sur. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum.* 1977;20(Suppl):195-9.
27. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, i sur. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986;29:274-81.
28. European League Against Rheumatism. EULAR Bulletin No. 4: nomenclature and classification of arthritis in children. Basel: National Zeitung AG; 1977.
29. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, i sur.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second

- revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
30. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, i sur. Patients with anti-nuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:826-32.
31. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, i sur. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:267-75.
32. Harjaček M, Ostojić J, Djaković Rode O. Juvenile spondyloarthropathies associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Rheumatol.* 2006;25:470-5.
33. Harjaček M, Margetić T, Kerhin-Brkljačić V, Martinez N, Grubić Z. HLA-B\*27/HLA-B\*07 in combination with D6S273-134 allele is associated with increased susceptibility to juvenile spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:498-504.
34. Petty RE, Cassidy JT. *Chronic Arthritis in Childhood.* U: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsey CB, ur. *Textbook of pediatric rheumatology*, 6. izdanje. Philadelphia, WB Saunders; 2011, 211-35.
35. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol.* 1996;23:1968-74.
36. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol.* 1996;23:1981-7.
37. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:531-60.
38. Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and

- arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1989;16:192-7.
39. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1041-7.
40. Hafner R. Juvenile spondyloarthritis. Retrospective study of 71 patients. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1987;135:41-6.
41. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, i sur.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):658-66.
42. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Dalprà S, Lattanzi B, Magni-Manzoni S, i sur. A new approach to clinical care of juvenile idiopathic arthritis: the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol.* 2011;38(5):938-53.
43. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, Klersy C, Veisconti C, Lanni S, Muratore V, i sur. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1497-1504.
44. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, i sur. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core Set of MRI Acquisitions, Joint Pathology Definitions, and the OMERACT RA-MRI Scoring System. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1385-6.
45. Landewe RB, Herman KG, van der Heide DM, Baraliakos X, Jurik AG, Lambert RG, i sur. Scoring sacroiliac joints by magnetic resonance imaging. A multiple-reader reliability experiment. *J Rheumatol.* 2005;32(10):2020-5.
46. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377:2138-2149.

47. Jelušić M, Malčić I. Nove smjernice za ocjenu aktivnosti, dijagnozu i liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa. *Paediatr Croat.* 2013;57:15-20.
48. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52:1000-8.
49. Stoll ML, Bhore R, Dempsey-Robertson M, Punaro M. Spondyloarthritis in a pediatric population: risk factors for sacroiliitis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2402
50. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2395-401.
51. Flatø B, Smerdel A, Johnston V, Lien G, Dale K, Vinje O, i sur. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):986-94.
52. Li CW, Hu J, Pi SH. Clinical characteristics of children with enthesitis related arthritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2003;41(11):835-8.
53. Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzis JL. Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *Radiographics.* 2013;33(5):1253-73.
54. Potočki K, Dürriegl T. Juvenilni idiopatski artritis. U: Potočki K, Dürriegl T, ur. *Klinička reumatološka radiologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2011. Str. 33-50.
55. Johnson K. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol.* 2006;36(8):743-58.
56. Breton S, Jousse-Joulin S, Cangemi C, de Parscau L, Colin D, Bressolette L, i sur. Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations for peripheral synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):272-8.
57. Laurell L, Court-Payen M, Boesen M, Fasth A. Imaging in juvenile idiopathic arthritis with a focus on ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):135-48.

58. Ramos PC, Ceccarelli F, Jousse-Joulin S. Role of ultrasound in the assessment of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 7:vii):10-2.
59. Fillipou G, Cantarini L, Bertoldi I, Picerno V, Frediani B, Galeazzi M. Ultrasonography vs. clinical examination in children with suspected arthritis. Does it make sense to use poliarticular ultrasonographic screening? *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2):345-50.
60. Wakerfield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, i sur.; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485-7.
61. Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, i sur. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination of sacroiliac joints in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1559-63.
62. Bandinelli F, Melchiorre D, Scazzariello F, i sur. Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joint compared with ultrasound examination in early spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2013;52:1293-7.
63. Arslan H, Sakarya ME, Adak B, i sur. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:677-80.
64. Unlu E, Pamuk ON, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol*. 2007;34:110-6.
65. Hu Y, Zhu J, Xue Q, i sur. Scanning of the sacroiliac joint and entheses by color Doppler ultrasonography in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38:1651-5.
66. Zhu J, Xing C, Jiang Y, i sur. Evaluation of complex appearance in vascularity of sacroiliac joint in ankylosing spondylitis by color Doppler ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2012;32:69-72.
67. Klauser A, Halpern EJ, Frauscher F, i sur. Inflammatory low back pain: high negative



- predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. *Arthritis Rheum.* 2005;53:440-4.
68. Klauser AS, De Zordo T, Bellmann-Weiler R, i sur. Feasibility of second-generation ultrasound contrast media in the detection of active sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:909-16.
69. Jiang Y, Chen L, Zhu J, i sur. Power Doppler ultrasonography in the evaluation of infliximab treatment for sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013;33:2025-9.
70. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2000;19:51-7.
71. Bollow M, Braun J, Hamm B, i sur. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology.* 1995;194:529-36.
72. Mandi P, Navarro-Compan V, Terslev L, i sur. EULAR recommendation for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1327-39.
73. Marchesoni A, D'Angelo S, Anzidei M, i sur. Radiologist-rheumatologist multidisciplinary approach in the management of axial spondyloarthritis: a Delphi consensus statement. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:575-84.
74. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Lysgard JM, Skjodt H, Lorenzen I, TIRA group. Magnetic resonance imaging, radiography and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:521-8.
75. Lindegaard H, Vallo J, Horslov Petersen K, Junker P, Ostergaard M. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:770-6.

76. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, i sur. A Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:350-6.
77. McQueen FM, Benton N, Crabbe J, i sur. What is the fate of erosions in early RA? Tracking individual lesions using MR and XR over the first 2 years of disease. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:859-68.
78. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, i sur. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14.
79. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:794-800.
80. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, Jartti A, Niemela RK, Karjalainen A, i sur. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA - a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1542-1548.
81. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, i sur. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1814-1827.
82. Damasio MB, Malattia C, Martini A, Tomà P. Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol.* 2010;40(6):985-98.
83. Mallatia C, Damasio MB, Pistorio A, i sur. Development and preliminary validation of a paediatric-targeted MRI scoring system for the assessment of disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:440-446.

84. Konig H, Sieper J, Wolf KJ. Rheumatoid arthritis: evaluation of hypervascular and fibrous pannus with dynamic magnetic resonance imaging enhanced with Gd DTPA. *Radiology*. 1990;176:473-7.
85. Gaffney K, Cookson J, Blade D, Coumbe A, Blades S. Quantification of rheumatoid synovitis by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1610-7.
86. Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen Nielsen P, Volck B, Jensen C, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1856-67.
87. Ostendorf B, Peters R, Dann P, i sur. Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2492-502.
88. Mohammadi A, Ghasemirad M, Aghdashi M, Mladkova N, Baradaransafa P. Evaluation of disease activity in ankylosing spondylitis; diagnostic value of color Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol*. 2013;42(2):219-24.
89. Ostergaard M. Can imaging be used for inflammatory arthritis screening? *Semin Musculoskelet Radiol*. 2012;16(5):401-9.
90. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2009;28(9):1007-19.
91. Laurell L, Court-Payen M, Nielsen S, Zak M, Boesen M, Fasth A. Comparison of ultrasonography with Doppler and MRI for assessment of disease activity in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:23.
92. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83.
93. <https://www.kbc-zagreb.hr/lista-cekanja/>, pristupljeno 5. 11. 2019.

94. <http://www.kbd.hr/ostalo/uploads/wlist.html#10474>, pristupljeno 5. 11. 2019.
95. Ghosh A, Mondal S, Sinha D, Nag A, Chakraborty S. Ultrasonography as a useful modality for documenting sacroiliitis in radiographically negative inflammatory back pain: a comparative evaluation with MRI. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2030-4.
96. Rosa JE, Ruta S, Bravo M, Pompermayer L, Marin J, Ferreyra-Garrot, i sur. Value of color Doppler ultrasound assessment of sacroiliac joints in patients with inflammatory low back pain. *J Rheumatol*. 2019;46(7):694-700.
97. Falsetti P, Conticini E, Mazzei MA, Baldi C, Sota J, Bardelli M, i sur. Power and spectral Doppler ultrasound in suspected active sacroiliitis: a comparison with magnetic resonance imaging as gold standard. *Rheumatology*. 2020;00:1-8.
98. Maksymowicz H, Kowalewski K, Lubkowska K, Zolud W, Sasiadek M. Diagnostic value of gadolinium-enhanced MR imaging of active sacroiliitis in seronegative spondyloarthritis. *Pol J Radiol*. 2010;75(2):58-65.
99. Althoff CE, Feist E, Burovaa E, Eshedc I, Bollowd M, Hamma B, i sur. Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: Do we really need gadolinium? *Eur J Radiology*. 2009;71(2):232-6.

## 11. ŽIVOTOPIS

---

### **Datum i mjesto rođenja:**

7. lipnja 1981. godine, Dubrovnik, Republika Hrvatska

### **Adresa zaposlenja:**

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

### **Akademski stupanj:**

2006. godine                      doktor medicine

### **Obrazovanje:**

2012.-2019.                      Doktorski poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2013.-2014.                      Poslijediplomski specijalistički studij Klinička radiologija Medicinskog  
fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

1999.-2006.                      Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### **Zaposlenja:**

2015.-                                Klinički bolnički centar Zagreb, specijalist radiologije

2011.-2015.                        Klinički bolnički centar Zagreb, specijalizant radiologije

2008.-2011.                        Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, načelnik Odjela za  
nacionalne liste čekanja

2006.-2007.                      Klinički bolnički centar Zagreb, stažist

**Usavršavanja:**

ESOR Visiting Scholarship Programme (Europe)

Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

Leiden/NL, 2014

Basic Gaucher Training

Amsterdam/NL, 2016

ESMRMB School of MRI

Advanced MR Imaging of the Musculoskeletal System

Menton/FR, 2016

MSK Ultrasound Course

Sisters of Charity University Hospital

Zagreb/HR, 2017

ESSR Musculoskeletal US Outreach Course

Dubrovnik/HR, 2018

MSK Imaging Winter School

Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata

Rionero in Vulture/IT, 2019

### **Članstva:**

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo radiologa

- član Upravnog odbora (2013-2017)
- Sekcija mladih radiologa, predsjednik (2013-2017)
- Sekcija mladih radiologa, član Upravnog odbora (2017-)

Europsko društvo radiologa

- RTF nacionalni predstavnik za Republiku Hrvatsku (2013-2017)

Europsko društvo muskuloskeletalne radiologije

### **Popis publikacija:**

1. Radiological imaging of crystalline arthritides. Potocki K, Babic-Nagic D, Prutki M, Bajramovic D. Reumatizam. 2012;59(2):97-104.
2. Cardiovascular drugs consumption - comparison between two Croatian regions, City of Zagreb and Lika-Senj County. Jurkovic D, Stimac D, Bajramovic D, Tiljak H, Stevanovic R. Coll Antropol. 2014;38(2):645-52.
3. Application of radiological imaging in rheumatoid arthritis. Potocki K, Bajramovic D. Reumatizam. 2014;61(2):37-42.
4. Breast carcinoma metastasis in retrosternal fat tissue. Bajramovic D, Stern-Padovan R, Lambasa S, Potocki K, Cvjeticanin B, Prutki M. Breast J. 2014;20(2):202-3.
5. Early vs. advanced osteoarthritis from a radiological aspect. Potocki K, Bajramovic D, Novosel L. Reumatizam. 2015;62(1):30-35.
6. Radiological features in pediatric imaging. Potocki K, Bajramovic D. Reumatizam.

2016;63(suppl 1):73-79.

7. Localized pigmented villonodular synovitis of the hip causing avascular necrosis.

Bajramovic D, Smoljanovic T, Seiwerth S, Alduk AM, Pervan M, Prutki M. *Ann Clin Radiol.* 2017;1(1):1001.

8. Discontinuation of biologics in patients with juvenile idiopathic arthritis after achieving clinical remission: experience of the Republic of Croatia referral center for pediatric and adolescent rheumatology. Jelusic M, Juric K, Frkovic M, Potocki K, Vukojevic N, Peric S, Bajramovic D, Duspara V. *Reumatizam.* 2017;64(2):97.

9. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) and Synovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Osteitis (SAPHO) Syndrome - two presentations of the same disease?

Jelusic M, Cekada N, Frkovic M, Potocki K, Skerlev M, Murat Susic S, Husar K, Dapic T, Smigovec I, Bajramovic D. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26(3):212-219.