

ANALYSIS OF LABORATORY, CLINICAL AND RADIOLOGICAL  
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INFECTIOUS  
SPONDYLODISCITISANALIZA LABORATORIJSKIH, KLINIČKIH I RADIOLOŠKIH  
KARAKTERISTIKA PACIJENATA SA INFEKTIVNIM  
SPONDILODISCITISOMTea Milinković<sup>1</sup>, Anđela Janković<sup>1</sup>, Aleksandra Barać<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd, Srbija

Correspondence: teamilinkovic99@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Infective spondylodiscitis (IS) is a relatively rare disease characterized by non-specific symptoms such as back pain and fever. Early diagnosis is difficult and often the disease is not immediately recognized despite the availability of radiological techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). It could have an acute, subacute or chronic course.

**Aim:** The aim of the study is to analyze the laboratory, clinical and radiological characteristics of patients with IS, and to determine the diagnostic and therapeutic challenges.

**Material and methods:** Data of patients suffering from IS and treated at the Clinic for Infectious and Tropical Diseases and Clinic for Orthopedics, University Clinical Center of Serbia were collected retrospectively. Laboratory, clinical, radiological and microbiological findings were analyzed, as well as the response to antimicrobial therapy.

**Results:** Number of 30 patients with equal representation of both sexes were included in the research. The most common microbiological isolates were *Escherichia coli* (*E. coli*) (6/19, 31.6%) and *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (5/19, 26.3%). In the group of patients whose symptoms lasted  $\geq 15$  days before hospitalization, the average values of the number of neutrophils were statistically significantly higher compared to the group of patients with an acute onset of the disease. The duration of hospitalization  $> 4$  weeks had a statistically significant effect on the onset of osteoporosis. Treatment with vancomycin and rifampicin from the beginning of hospitalization led to a statistically significantly shorter duration of hospitalization ( $\leq 4$  weeks). Hospitalization was statistically significantly more likely to end in death in patients treated with empiric antibiotic therapy, and an unfavorable treatment outcome was recorded in 6 (20%) patients, and was not a consequence of IS complications.

**Conclusion:** The length of hospital treatment depends on the clinical course of the disease, intensity of symptoms, type of microbiological isolate, antibiogram and control laboratory and radiographic findings.

## Keywords:

spondylodiscitis,  
infection,  
vertebrae,  
antibiotics,  
therapy

## Sažetak

**Uvod:** Infektivni spondilodiscitis (IS) relativno je retka bolest koju karakterišu nespecifični simptomi kao što su bol u leđima i febrilnost. Rana dijagnoza je teška i bolest često ne bude odmah prepoznata, uprkos dostupnosti radioloških tehnika. Može imati akutni, subakutni ili hronični tok.

**Cilj:** Cilj studije je analiza laboratorijskih, kliničkih i radioloških karakteristika pacijenata sa infektivnim spondilodiscitisom i utvrđivanje dijagnostičkih i terapijskih izazova.

**Materijal i metode:** Retrospektivno su prikupljeni podaci pacijenata obolelih od IS i lečenih u Klinici za infektivne i tropske bolesti i Klinici za ortopediju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. U studiju nisu uključeni pacijenti sa tuberkuloznim IS. Analizirani su laboratorijski, klinički, radiološki i mikrobiološki nalazi, kao i odgovor na antimikrobnu terapiju.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 30 pacijenata, sa jednakom zastupljenošću oba pola. Najčešći mikrobiološki izolati su bili *Escherichia coli* (6/19, 31,6%) i *Staphylococcus aureus* (5/19, 26,3%). U grupi pacijenata čiji su simptomi pre hospitalizacije trajali  $\geq 15$  dana prosečne vrednosti broja neutrofila su statistički značajno više u odnosu na grupu pacijenata sa akutnim početkom bolesti. Trajanje hospitalizacije  $> 4$  nedelje statistički je značajno uticalo na nastanak osteoporoze. Lečenje vankomicinom i rifampicinom od početka hospitalizacije dovelo je do statistički značajno kraćeg trajanja hospitalizacije ( $\leq 4$  nedelje). Hospitalizacija se statistički značajno češće završavala smrtnim ishodom kod pacijenata lečenih empirijskom antibiotskom terapijom, a nepovoljan ishod lečenja je zabeležen kod 6 (20%) pacijenata i nije bio posledica komplikacije IS.

**Zaključak:** Dužina hospitalnog lečenja zavisi od kliničkog toka bolesti, intenziteta simptoma, vrste mikrobiološkog izolata, antibiograma i kontrolnih laboratorijskih i radiografskih nalaza.

### Ključne reči:

spondilodiscitis, infekcija, pršljenovi, antibiotici, terapija

## Uvod

Infektivni spondilodiscitis (IS) relativno je retka bolest koju karakterišu podmkli nespecifični simptomi kao što su bolovi u leđima i febrilnost. Pojam IS predstavlja dva klinička oblika infekcije koštanih struktura kičmenog stuba, kao što su vertebralni osteomijelitis (zapaljenje tela pršljenova) i discitis (zapaljenje međupršljenog diska). Starenje, višestruki komorbiditeti, povrede kičme, zloupotreba psihoaktivnih supstanci i sve veći broj pacijenata sa imunodeficijencijom predstavljaju važne faktore koji doprinose porastu incidencije IS (1). Do sada je pokazano da su predisponirajući faktori za razvoj IS šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus* - DM), dugotrajna kortikosteroidna terapija, malignitet, ciroza jetre, hronična bubrežna insuficijencija (HBI), malnutricija, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, prethodne povrede ili operacije kičme, urinarne infekcije, infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) i sepsa (2).

Klinička slika IS je često nespecifična, što dovodi do odlaganja postavljanja dijagnoze (1). Shodno tome, rana dijagnoza je teška i infekcija često ne bude odmah prepoznata uprkos dostupnosti radioloških tehnika kao što su magnetna rezonanca (MR) i kompjuterizovana tomografija (engl. *computerized tomography* - CT). Infektivni spondilodiscitis može imati akutni, subakutni ili hronični tok (1). Kliničku sliku akutnog toka bolesti čine značajno povišena telesna temperatura, jaki bolovi u predelu kičmenog stuba i malaksalost; subakutni tok je najčešće praćen povišenom telesnom temperaturom, bolovima u predelu kičmenog stuba umereno jakom intenziteta i umerenom

malaksalošću, dok hronični tok karakteriše „podmukla“ klinička slika - subfebrilna temperatura i bolovi u predelu kičme koji ne remete svakodnevne aktivnosti pacijenta (3-5).

Prema vrsti uzročnika, IS može biti piogeni, granulomatozni i parazitski. Piogeni spondilodiscitis ima najveću učestalost i najčešći uzročnik je *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (1), a ređe bakterije iz rodova *Streptococcus sp.* i *Enterococcus sp.* (6,7). Od gram negativnih (G-) mikroorganizama najčešći uzročnici su *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis* (9). Glavne forme granulomatoznog IS su tuberkulozni, brucelozni i gljivični IS (9), dok je najčešći uzročnik parazitskog IS *Echinococcus sp.*

Dijagnoza je bazirana na kliničkim, radiološkim, laboratorijskim, mikrobiološkim i histopatološkim nalazima. Magnetna rezonanca je radiološka metoda izbora za postavljanje dijagnoze IS.

Lečenje IS se bazira na antibiotskoj terapiji, hirurškom lečenju i debridmanu inficiranog tkiva, fizikalnoj rehabilitaciji, kao i prevenciji nestabilnosti kičmenog stuba uz pomoć ortopedskih pomagala (1).

Cilj studije je analiza laboratorijskih, kliničkih i radioloških karakteristika pacijenata sa IS, kao i utvrđivanje dijagnostičkih i terapijskih izazova.

## Materijal i metode

### Period i mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna

kohortna studija u periodu od 1. novembra 2023. do 1. februara 2024. godine, prikupljanjem podataka o pacijentima koji su bili hospitalizovani u Klinici za infektivne i tropske bolesti i Klinici za ortopediju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS).

### Kriterijumi za uključivanje u studiju

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su bili:

- 1)  $\geq 18$  godina starosti,
- 2) dijagnoza M46 (lat. *Spondylopathiae inflammatoriae aliae*), odnosno M46.3 - M46.9 u toku studijskog perioda, a kriterijumi za isključivanje pacijenata su bili:

- 1) utvrđena druga etiologija bolesti,
- 2) tuberkulozni spondilodiscitis.

### Podaci o pacijentima

Prikupljeni su sledeći podaci o pacijentima iz istorija bolesti i medicinske baze Heliant®:

- 1) demografski podaci,
- 2) podaci o sadašnjoj bolesti i lična anamneza (početak toka bolesti, simptomi, komorbiditeti, postojanje prethodnih trauma i neurološkog deficita),
- 3) rezultati biohemijskih analiza pri prijemu na bolničko lečenje,
- 4) rezultati mikrobioloških analiza (hemokultura, urinokultura ili uzorci tkiva dobijenog tokom operacije obolelog dela kičme),
- 5) rezultati radiološke dijagnostike (MR i CT),
- 6) podaci o antibiotskoj terapiji i
- 7) dužina i ishod lečenja. Prema dužini trajanja simptoma pre hospitalizacije, tok bolesti je klasifikovan kao:
  - 1) akutni  $< 15$  dana,
  - 2) subakutni 15 - 30 dana i
  - 3) hronični  $> 30$  dana pre prijema.

### Statistička analiza

Za statističku obradu dobijenih podataka korišćen je statistički programski paket SPSS (verzija 26.0). Za statističku analizu su korišćene metode deskriptivne statistike, mere centralne tendencije, Fišerov (*Fisher*) test, Studentov T-test. Statistički značajnom je smatrana vrednost  $p < 0,05$ .

## Rezultati

### Demografski podaci

U istraživanje je uključeno 30 pacijenata. Odnos osoba muškog i ženskog pola je iznosio 1:1. Prosečna starost pacijenata je bila  $67,2 \pm 1,8$  godina. U **tabeli 1** je prikazana učestalost pacijenata po starosnim grupama.

### Komorbiditeti

Podaci o učestalosti komorbiditeta prikazani su u **tabeli 1**, a o sadašnjoj bolesti prikazani su u **tabeli 2**.

**Tabela 1.** Demografski podaci i podaci o prethodnom zdravstvenom stanju.

Varijable	N = 30, n (%)
Pol	
Muški	15 (50)
Prosečna starost (godine)	$67,2 \pm 1,8$
Starosne grupe	
$< 50$ godina	2 (6,7)
50 - 65 godina	6 (20)
$\geq 65$ godina	22 (73,3)
Komorbiditeti	
DM	11 (36,7)
KVB	23 (76,7)
Malignitet	4 (13,3)
Osteoporoza	
Da	10 (33,3)

DM - dijabetes melitus (lat. *diabetes mellitus*); KVB - kardiovaskularne bolesti.

### Vrsta izolata i uzročnici

Kod 19 (63,3%) pacijenata dobijen je pozitivan mikrobiološki nalaz (hemokultura ili urinokultura ili bioptat inficiranog tkiva). Vrsta izolata i najčešći mikrobiološki uzročnici prikazani su u **tabeli 3**.

Ispitivanje osetljivosti na antibiotike je urađeno za 11 (57,9%) mikrobioloških izolata, a profil osetljivosti bakterija na antibiotike je prikazan u **tabeli 4**.

### Poređenje vrednosti laboratorijskih parametara

U grupi pacijenata čiji su simptomi pre hospitalizacije trajali  $\geq 15$  dana prosečne vrednosti broja neutrofila (Ne) Studentovim T-testom statistički su značajno više u odnosu na grupu pacijenata sa akutnim tokom bolesti ( $t = 2,400$ ;  $p = 0,026$ ). Srednje vrednosti leukocita (Le), Ne, fibrinogena, prokalcitonina i C-reaktivnog proteina (CRP) prikazane su u **tabeli 5** i **tabeli 6**.

### Radiološka dijagnostika

Radiološka dijagnostika je urađena kod svih pacijenata, pri čemu je najveći broj pacijenata imao urađen MR (21, 70%). Podaci o vrsti sprovedene radiološke metode i lokalizacije patološkog procesa prema nivoima kičmenog stuba prikazani su u **tabeli 2**. Pored zapaljenjskog procesa u koštanim strukturama, kod 25 (83,3%) pacijenata radiološkim metodama su otkriveni i apscesi u okolnim strukturama. Epiduralni apsces je bio prisutan kod 9 (30%) pacijenata, a paravertebralni apsces kod 16 (53,3%) pacijenata.

### Vrsta i trajanje terapije

Vrsta i trajanje primenjene antimikrobne terapije prikazani su u **tabeli 2**. Hirurška terapija je sprovedena kod 6 (20%) pacijenata. U grupi pacijenata sa izolovanim G+ bakterijama iz hemokulture (HK), urinokulture (UK) ili bioptata Fišerovim testom je dokazano da je trajanje hospitalizacije statistički značajno češće bilo  $\leq 4$  nedelje kod

**Tabela 2.** Podaci o sadašnjoj bolesti.

Varijable	N = 30, n (%)
Trajanje simptoma pre prijema	
< 15 dana	6 (20)
15 - 30 dana	7 (23,3)
> 30 dana	11 (36,7)
Bez podataka o dužini prisustva simptoma	6 (20)
Prethodna trauma	
Da	5 (16,7)
Neurološki deficit	14 (46,7)
Motorni	10/14 (71,4)
Vegetativni*	1/14 (7,1)
≥ 2 sistema**	3/14 (21,4)
Bez deficita	16 (53,3)
Komplikacije	
Intrahospitalne infekcije	4 (13,4)
Urinarne infekcije	2 (6,7)
Pneumonija	1 (3,3)
<i>Clostridium difficile</i> enterokolitis	1 (3,3)
COVID-19	1 (3,3)
DVT/PTE	2 (6,7)
Druge komplikacije***	3 (10)
Radiološka dijagnostika	
MR	21 (70)
CT	9 (30)
Nivo patološke promene	
L1 - L2	7 (23,3)
L2 - L3	2 (6,7)
L3 - L4	4 (13,4)
L4 - L5	4 (13,4)
L5 - S1	2 (6,7)
Th	11 (36,7)
Vrsta antimikrobne terapije tokom hospitalnog lečenja	
Vankomicin + rifampicin + amoksisilin sa klavulanskom kiselinom	14 (46,7%)
Vankomicin + rifampicin + meropenem	6 (20)
Vankomicin + rifampicin + cefepim	4 (13,4)
Hinoloni + klindamicin + rifampicin	4 (13,4)
Hinoloni + klindamicin	2 (6,7)
Trajanje antimikrobne terapije	
≤ 6 nedelja	19 (63,3)
≥ 6 nedelja	6 (20)
Nema podataka o dužini terapije	5 (16,7)
Dužina hospitalizacije	
≤ 4 nedelja	16 (53,3)
≥ 4 nedelja	14 (46,7)
Mortalitet	6 (20)

MR - nuklearna magnetna rezonanca; CT - kompjuterizovana tomografija (engl. *computerized tomography*); L - lumbalni segment kičme; Th - torakalni segment kičme; COVID-19 - koronavirus 19 (engl. *Coronavirus disease 2019*); DVT/PTE - duboka venska tromboza/plućna tromboembolija.

\*Vegetativni deficit: nemogućnost kontrolisanja nagona za mokrenjem, \*\*2 ili više sistema: motorni, senzitivni, vegetativni, \*\*\*Druge komplikacije: pleuralni izliv, faringokutana fistula, infekcija postoperativne rane, infekcija respiratornim sincicijalnim virusom.

**Tabela 3.** Prikaz vrste izolata i izolovanih mikrobioloških uzročnika.

Varijable	N = 19, n (%)
Vrsta uzorka	
HK	7 (36,8)
UK	11 (57,9)
Biopat	1 (5,3)
Izolati	
<i>Escherichia coli</i>	6 (31,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (31,6)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (10,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (10,5)
<i>Candida spp.</i>	2 (10,5)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (5,3)

HK - hemokultura; UK - urinokultura.

pacijenata koji su od početka lečenja lečeni vankomicinom i rifampicinom, u poređenju sa pacijentima koji nisu lečeni ovim antibioticima ( $p = 0,019$ ).

### Tok bolesti tokom hospitalizacije

Tok bolesti je protekao bez komplikacija u 20 (66,7%) slučajeva. Učestalost i vrsta komplikacija prikazani su u **tabeli 1**. Fišerovim testom je dokazana statistički značajna povezanost između DVT/PTE i smrtnog ishoda ( $p = 0,034$ ). Poređenje učestalosti javljanja komplikacija u odnosu na dužinu i ishod lečenja prikazani su u **tabeli 5** i **tabeli 7**.

### Dužina i ishod lečenja

Dužina hospitalizacije pacijenata sa IS je prosečno iznosila  $3,81 \pm 1,40$  nedelja (**tabela 2**). Poređenje kliničkih, laboratorijskih i socioepidemioloških podataka pacijenata u odnosu na dužinu hospitalizacije prikazano je u **tabeli 5**. Fišerovim testom je dokazano da je osteoporoza statistički značajno bila češća kod pacijenata koji su bili hospitalizovani > 4 nedelje ( $p = 0,001$ ). Fišerovim testom je pokazano da je trajanje simptoma 15-30 dana pre hospitalizacije povezano sa bolničkim lečenjem > 4 nedelje ( $p = 0,001$ ).

**Tabela 4.** Profil osetljivosti bakterija na antibiotike.

Antibiotik	S	Gram+	Gram-
		N = broj pacijenata, n (%)	N = broj pacijenata, n (%)
Penicilini	S	5/5 (100)	3/7 (47,9)
Cefalosporini I i II generacije	S	2/4 (50)	2/5 (40)
Cefalosporini III i IV generacije	S	0	1/2 (50)
Karbapenemi	S	3/4 (75)	4/6 (66,7)
Vankomicin	S	5/5 (100)	-
Klindamicin	S	2/3 (66,7)	-
Ciprofloksacin i levofloksacin	S	5/5 (100)	1/6 (16,7)
Moksifloksacin	S	3/5 (60)	1/4 (25)
Aminoglikozidi	S	2/5 (40)	3/4 (75)

S - senzitan.

Smrtni ishod je nastupio kod 6 (20%) pacijenata (**tabela 2**), dok je kod 80% (24/30) pacijenata usledio delimičan ili potpuni oporavak. Pacijenti koji su umrli tokom lečenja IS u 80% slučajeva su lečeni empirijskom antibiotskom terapijom, što je Fišerovim testom bilo statistički značajno češće u odnosu na pacijente čiji je ishod lečenja bio povoljan (53%,  $p = 0,017$ ). Kod svih 6 pacijenata smrtni ishod je nastupio zbog komplikacija (DVT, COVID-19 ili intrahospitalne infekcije) i nije bio posledica IS. Poređenje demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata u odnosu na ishod lečenja prikazano je u **tabeli 6**.

### Diskusija

Infektivni spondilodiscitis predstavlja dijagnostički i terapijski izazov zbog nespecifične kliničke slike, hroničnog bola u predelu kičmenog stuba, mogućnosti nastanka ireverzibilnog neurološkog deficita, neophodnosti hirurške intervencije u odmaklom stadijumu, što sve vodi ka prolongiranom hospitalnom lečenju. Podaci iz literature ukazuju da su najčešći predisponirajući faktori za nastanak IS komorbiditeti poput DM, HBI i maligniteta (2). Ipak kod nas su kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći komorbiditet kod pacijenata sa IS, pri čemu su svi pacijenti kod kojih je došlo do smrtnog ishoda imali KVB. Udruženost KVB i HBI sa IS otežava i odlaže radiološku dijagnostiku (najčešće zbog potrebe za primenom i.v. kontrasta). Smrtni ishod kod ovih pacijenata je bio najčešće povezan sa komplikacijama na terenu postojećih KVB, a ne sa komplikacijom samog IS (10).

Nestabilnost kičmenog stuba je uzrokovana destrukcijom kičmenog kanala i može biti povezana i sa oštećenjem kičmene moždine. Kompresija zbog prisutne infekcije dovodi do inflamacije, edema i drugih promena na kičmenoj moždini, a posledično nastaje neurološki deficit (11). U našoj studiji je pokazano da je trajanje simptoma 15-30 dana pre hospitalizacije povezano sa dužim bolničkim lečenjem (> 4 nedelje). Neurološki deficit je bio prisutan prilikom prijema u bolnicu kod skoro polovine ispitanih pacijenata. Ovo se može objasniti težinom kliničke slike i destrukcijom struktura kičmenog stuba infekcijom i/ili prethodnim frakturama, s obzirom na to da je čak

**Tabela 5.** Poređenje demografskih i kliničkih podataka između pacijenata lečenih kraće od 4 nedelje i pacijenata koji su imali potrebu za hospitalnim lečenjem duže od 4 nedelje.

Varijable	Pacijenti lečeni ≤ 4 nedelje	Pacijenti lečeni > 4 nedelje	p
	N = 16, n (%)	N = 14, n (%)	
<b>Pol</b>			
Muški	10 (62,5)	5 (35,7)	p = 0,272
<b>Starost</b>			
< 50 godina	1 (6,3)	1 (7,1)	p = 1,000
50 - 65 godina	3 (18,8)	3 (21,4)	p = 1,000
≥ 65 godina	12 (75,5)	10 (71,4)	p = 1,000
<b>Trajanje simptoma pre prijema</b>			
< 15 dana	3 (18,8)	3 (21,4)	p = 0,656
15 - 30 dana	4 (25)	3 (21,4)	p = 0,001*
> 30 dana	5 (31,3)	6 (42,9)	p = 1,000
Bez podataka o trajanju simptoma	4 (25)	2 (14,3)	-
<b>Komorbidity</b>			
DM	7 (43,8)	4 (28,6)	p = 0,466
KVB	14 (87,5)	9 (64,3)	p = 0,204
Malignitet	2 (12,5)	2 (14,3)	p = 1,000
Osteoporoza	1 (6,3)	9 (64,3)	p = 0,001*
Prethodna trauma	2 (12,5)	3 (21,4)	p = 0,642
<b>Neurološki deficit</b>			
Motorni	7 (43,8)	3 (21,4)	p = 0,260
Vegetativni**	0	1 (7,1)	p = 0,467
2 ili više sistema***	2 (12,5)	1 (7,1)	p = 1,000
Bez deficita	7 (43,8)	9 (64,3)	-
<b>Apsces</b>			
Epiduralni	6 (37,5)	3 (21,4)	p = 0,440
Paravertebralni	8 (50)	8 (57,1)	p = 0,730
<b>Komplikacije</b>			
Prisutne komplikacije	1 (6,3)	7 (50)	p = 0,066
Intrahospitalne infekcije	0	2 (14,3)	p = 0,420
COVID-19	0	1 (7,1)	p = 0,467
DVT/PTE	1 (6,3)	1 (7,1)	p = 1,000
Druge komplikacije****	0	3 (21,4)	p = 0,157
Smrtni ishod	3 (18,8)	3 (21,4)	p = 1,000
<b>Prosečne vrednosti laboratorijskih parametara</b>			
Leukociti	12,8 ± 1,67 x 10 <sup>9</sup> /l	13,2 ± 1,60 x 10 <sup>9</sup> /l	-
Neutrofili	10,2 ± 1,53 x 10 <sup>9</sup> /l	10,5 ± 1,68 x 10 <sup>9</sup> /l	-
C-reaktivni protein	109,2 ± 30,2 mg/l	150,5 ± 21,2 mg/l	-
Fibrinogen	5,986 ± 0,433 g/l	6,258 ± 0,488 g/l	-
Prokalcitonin	0,320 (IQR = 0,31) ng/ml	0,290 (IQR = 0,24) ng/ml	-

DM - dijabetes melitus; KVB - kardiovaskularne bolesti; DVT/PTE - duboka venska tromboza/plućna tromboembolija.

\*Fišerov test, \*\*Vegetativni deficit: nemogućnost mokrenja ili nevoljno mokrenje, \*\*\*2 ili više sistema: motorni, senzitivni, vegetativni, \*\*\*\*Druge komplikacije: pleuralni izliv, faringokutana fistula, infekcija postoperativne rane, infekcija respiratornim sincicijalnim virusom.

56,7% pacijenata imalo apscesne kolekcije uz IS.

Pokazana je povezanost između povišenog broja Ne pri prijemu i dužeg trajanja simptoma pre hospitalizacije kod naših ispitanika. C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze zapaljenja koji je povišen kod većine pacijenata sa IS (12). Prosečna vrednost u našem istraživanju je

iznosila 127,56 ± 100,41mg/l. Podaci iz literature ukazuju da su vrednosti sedimentacije i CRP-a značajno više kod piogenog spondilodiscitisa u poređenju sa drugim IS (tuberkuloznim i bruceloznim) (13).

Radiološkom dijagnostikom (MR i CT) pokazano je da je infekcija najčešće bila lokalizovana u lumbalnom

**Tabela 6.** Poređenje demografskih i kliničkih podataka između pacijenata sa povoljnim (izlečenje) i nepovoljnim ishodom lečenja (smrt).

Varijable	Izlečeni pacijenti	Preminuli pacijenti	p
	N = 24, n (%)	N = 6, n (%)	
<b>Pol</b>			
Ženski	13 (54,2)	2 (33,3)	p = 0,651
<b>Starost</b>			
< 50 godina	2 (8,3)	0	p = 1,000
50 - 65 godina	5 (20,8)	1 (16,7)	p = 1,000
≥ 65 godina	17 (70,8)	5 (83,3)	p = 1,000
<b>Trajanje simptoma pre prijema</b>			
< 15 dana	4 (16,7)	2 (33,3)	p = 0,647
15 - 30 dana	4 (16,7)	3 (50)	p = 1,000
> 30 dana	10 (41,7)	1 (16,7)	p = 1,000
Nedostaju podaci	6 (25)	0	-
<b>Komorbidity</b>			
DM	9 (37,5)	2 (33,3)	p = 1,000
KVB	18 (75)	5 (83,3)	p = 1,000
Malignitet	2 (8,3)	2 (33,3)	p = 0,169
Osteoporoza	8 (33,3)	2 (33,3)	p = 1,000
Prethodna trauma	4 (16,7)	1 (16,7)	p = 1,000
<b>Neurološki deficit</b>			
Motorni	8 (33,3)	2 (33,3)	p = 1,000
Vegetativni	0	1 (16,7)	p = 0,200
≥ 2 sistema**	2 (8,3)	1 (16,7)	p = 0,515
Bez deficita	14 (58,3)	2 (33,3)	-
<b>Apsces</b>			
Epiduralni	7 (29,2)	2 (33,3)	p = 1,000
Paravertebralni	13 (54,2)	3 (50)	p = 1,000
<b>Trajanje terapije</b>			
≤ 6 nedelja	14 (58,3)	5 (83,3)	p = 0,428
> 6 nedelja	6 (25)	0	p = 0,289
Nedostaju podaci	4 (16,7)	1 (16,7)	-
<b>Dužina hospitalizacije</b>			
≤ 4 nedelje	13 (54,2)	3 (50)	p = 1,000
> 4 nedelje	11 (45,8)	3 (50)	p = 1,000
<b>Komplikacije</b>			
p = 0,300			
Intrahospitalne infekcije	2 (8,3)	1 (16,7)	p = 0,553
COVID-19	0	1 (16,7)	p = 0,200
DVT/PTE	0	2 (33,3)	p = 0,034***
Ostalo****	3 (12,5)	0	p = 1,000
<b>Prosečne vrednosti laboratorijskih parametara</b>			
Leukociti	13,1 ± 1,32 x 10 <sup>9</sup> /l	12,4 ± 2,46 x 10 <sup>9</sup> /l	-
Neutrofili	10,5 ± 1,29 x 10 <sup>9</sup> /l	9,7 ± 2,11 x 10 <sup>9</sup> /l	-
C-reaktivni protein	137,9 ± 21,9 mg/l	81,9 ± 35,9 mg/l	-
Fibrinogen	6,148 ± 0,343 g/l	5,960 ± 0,906 g/l	-
Prokalcitonin	0,315 (IQR = 0,42) ng/ml	0,262 (IQR = 0,15) ng/ml	-

DM - dijabetes melitus; KVB - kardiovaskularne bolesti; DVT/PTE - duboka venska tromboza, plućna tromboembolija; COVID-19 - koronavirus 2019.

\*Vegetativni deficit: nemogućnost mokrenja ili nevoljno mokrenje; \*\*2 ili više sistema: motorni, senzitivni, vegetativni; \*\*\*Fišerov test; \*\*\*\*Druge komplikacije: pleuralni izliv, faringokutana fistula, infekcija postoperativne rane, infekcija respiratornim sincicijalnim virusom.

**Tabela 7.** Prikaz mikrobioloških, laboratorijskih i kliničkih podataka pacijenata sa smrtnim ishodom.

Pacijent	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Le	13,7	6,8	21	11,5	10	8,8
Ne	11,5	4,87	16,78	8,7	9,2	6,4
CRP	212,3	41,9	4	99,8	11,5	51,8
Komorb.	KVB	KVB, malignitet	KVB, DM	KVB, DM, malignitet	KVB, malignitet	KVB
Neuro. deficit	V	Ne	Ne	M	M	M, V
Mikrobiološki izolat	HK <i>S. aureus</i>	HK <i>Enterococcus spp.</i>	UK <i>E. coli</i>	UK <i>Pseudomonas spp.</i>	Bioptat <i>Klebsiella spp.</i>	UK <i>Enterococcus spp.</i>
Nivo patološkog procesa	L4 - L5	Th	L2 - L3	Th	Th	L5 - S1
Apsces	Ne	Epiduralni, paravertebralni	Paravertebralni	Paravertebralni	Epiduralni	Epiduralni
Terapija	Vankomicin	Vankomicin, meropenem	Vankomicin, meropenem	Vankomicin, meropenem	Vankomicin, meropenem	Vankomicin
Dužina terapije	≤ 6 ned.	≤ 6 ned.	≤ 6 ned.	≤ 6 ned.	> 6 ned.	≤ 6 ned.
Dužina hospit.	> 4 ned.	≤ 4 ned.	≤ 4 ned.	> 4 ned.	> 4 ned.	≤ 4 ned.
Hirurgija	Ne	Ne	Ne	Ne	Da	Da
Komplik.	COVID-19	DVT/PTE	Ne	DVT/PTE	Urinarna i infekcija rane	Ne

Le - leukociti; Ne - neutrofil; CRP - C-reaktivni protein; Komorb - komorbiditet; KVB - kardiovaskularne bolesti; DM - dijabetes melitus; Neuro - neurološki; V - vegetativni; M - motorni; HK - hemokultura; *S. aureus* - lat. *Staphylococcus aureus*; UK - urinokultura; *E. coli* - lat. *Escherichia coli*; L - lumbalni segment kičme; Th - torakalni segment kičme; S - sakralni segment kičme; Ned - nedelja; Hospit - hospitalizacija; Komplik - komplikacije; COVID-19 - koronavirus 2019; DVT/PTE - duboka venska tromboza/plućna tromboembolija.

segmentu kičme (2/3 pacijenata). Prema rezultatima drugog istraživanja, najčešće zabeležena komplikacija IS je paravertebralno i epiduralno širenje infekcije (14). Magnetna rezonanca je najsenzitivnija radiološka metoda u dijagnostici IS, te je sprovođenje ove dijagnostike od posebnog značaja u početnim stadijumima, kada druge metode pokazuju uredan ili nespecifičan nalaz (15). Kod većine pacijenata je urađen MR, a CT je urađen kod onih kod kojih su postojale kontraindikacije za MR. Kompjuterizovana tomografija je korisna radiološka metoda jer ukazuje na promene u kičmenom stubu čak i u ranim fazama bolesti (15). U našem istraživanju najčešće je bio zahvaćen lumbalni, a potom torakalni segment kičmenog stuba. Prema podacima iz drugih studija, najčešća lokalizacija infekcije je bio lumbalni deo kičmenog stuba, zatim torakalni, cervikalni i sakralni segment (15).

Kod jedne trećine pacijenata u našoj studiji uzročnik infekcije nije utvrđen, a najčešće izolovane bakterije iz UK bile su *E. coli* i *S. aureus*, što je smatrano najverovatnijim uzročnikom infekcije kod pacijenata kod kojih nije učinjena biopsija promena na kičmenom stubu. S obzirom na širok spektar potencijalnih uzročnika infekcije i na invazivnost hirurških metoda uzorkovanja inficiranog tkiva i njihovo retko sprovođenje, potrebno je učiniti mikrobiološke analize svih dostupnih uzoraka, kao što su HK i UK (16). Prema rezultatima drugih istraživanja, HK su bile pozitivne kod polovine pacijenata, dok kod polovine pacijenata nije bio poznat uzročnik (8, 15), što je u skladu sa našim rezultatima imajući u vidu da je etiologija bila nepoznata u skoro polovine naših pacijenata. Ovo se može objasniti upotrebom antibiotika pre hospitalizacije, a samim tim

i pre uzorkovanja HK i UK, što može biti razlog lažno negativnog mikrobiološkog nalaza. U drugim studijama (14, 18, 19), najčešće izolovana bakterija iz HK bio je *S. aureus*. Najčešći uzročnik piogenog IS je *S. aureus* (6, 7), dok su od G- mikroorganizama najčešći uzročnici *E. coli*, *Pseudomonas spp.* i *Proteus mirabilis* (1, 8). Rezultati naše studije se mogu objasniti čestim prisustvom urinarnih katetera i urinarnih infekcija, koji mogu biti rizik i osnov za nastanak IS uzrokovanog *E. coli*.

Pacijenti su pretežno lečeni konzervativno, antibiotikom terapijom u Klinici za infektivne i tropske bolesti UKCS. Konzervativni tretman podrazumeva imobilizaciju kičmenog stuba i višenedeljnu primenu antibiotske terapije prema antibiogramu (19, 20), kada je dostupan uzročnik, ali dok se ne dokaže ili ako se ne dokaže terapija je empirijska.

Ukoliko se sprovedenom mikrobiološkom dijagnostikom ne utvrdi etiološki uzročnik IS, terapijski pristup se zasniva na empirijskoj primeni antibiotika 1. generacije cefalosporina ili aminopenicilina (22) zbog najčešćih bakterijskih uzročnika ovih infekcija. U daljem toku terapija se koriguje prema laboratorijskim parametrima i kliničkoj slici (21). U lečenju naših ispitanika najčešće korišćena kombinacija antibiotika bili su vankomicin i meropenem, a zatim kombinacija sa antibioticima iz grupe fluorohinolona. U našoj studiji je dokazana statistički značajna povezanost između kraćeg trajanja hospitalizacije (≤ 4 nedelje) i antibiotske terapije vankomicinom i rifampicinom kod pacijenata kod kojih je potvrđeno prisustvo G+ bakterija u HK, UK ili bioptatu inficiranog tkiva. Prema rezultatima antibiograma, G+ bakterije su u 100%



slučajeva bile senzitivne (S) na peniciline i vankomicin. Kod pacijenata kod kojih ne postoji anamnestički podatak o alergiji na penicilin vršena je deeskalaciona terapija, prema antibiogramu, sa vankomicina na penicilinske preparate. Nasuprot tome, antibiogrami G+ bakterija pokazali su rezistenciju (R) na cefalosporine 3. i 4. generacije. Ovakav profil R, gde je većina G+ bakterija bila S na peniciline, a R na cefalosporine 3. i 4. generacije, može se objasniti time da su u našoj kliničkoj praksi penicilini antibiotici koji se retko koriste za lečenje hospitalizovanih pacijenata poslednjih desetak godina, a da su umesto njih najčešće upotrebljavani antibiotici za parenteralnu upotrebu upravo cefalosporini 3. i 4. generacije. Prema smernicama Američkog udruženja infektivnih bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America* - IDSA) (22), za lečenje IS uzrokovanog G+ bakterijama lečenje treba da se zasniva na vankomicinu, penicilinima i cefalosporinima 1. i 2. generacije. Prema antibiogramu G- bakterija naših ispitanika, pokazana je značajna R na hinolone, dok je, s druge strane, pokazana dobra S na aminoglikozide i karbapeneme. Preporuka IDSA (22) je da se za lečenje IS uzrokovanog ovim bakterijama koriste penicilini, karbapenemi i cefalosporini 4. generacije, što je slučaj i u našem istraživanju. Kod pacijenata sa progresivnim neurološkim deficitima, apscesima velikih prečnika i progresivnim deformitetima ili zahvaćenošću  $\geq 2$  susednih pršljenova savetuje se hirurški tretman (20), što je, uz antibiotsku terapiju, bila metoda lečenja ispitanika koji su bili hospitalizovani u Klinici za ortopediju UKCS.

Kod više od polovine naših ispitanika trajanje antimikrobne terapije je bilo  $\leq 6$  nedelja, dok je dužina bolničkog lečenja prosečno iznosila oko 4 nedelje. Osteoporoza je statistički značajno češće bila dijagnostikovana kod pacijenata koji su bili hospitalizovani  $> 4$  nedelje. Gubitak koštane gustine kod piogenog spondilodiscitisa je uglavnom rapidnog i destruktivnog toka (25). Najveći gubitak koštane mase tokom duge hospitalizacije nije povezan samo sa bakterijskom infekcijom nego i sa mirovanjem u postelji i neaktivnošću pacijenata, korišćenjem ortoze i limitiranim ekspozicijom sunčevoj svetlosti, te nemogućnosti konvertovanja 7-dehidroholesterolu u previtamin D3 (26). Visoka učestalost osteoporoze se, pored prethodno navedenog, može objasniti i starijom životnom dobi pacijenata, naročito kod pacijentkinja ženskog pola zbog hormonskih promena koje se dešavaju s godinama. Optimalno trajanje lečenja IS nije precizno definisano, s obzirom na to da neki naučnici savetuju 6 do 8 nedelja intravenske antibiotske terapije, dok drugi savetuju parenteralno lečenje u trajanju od maksimalno 4 nedelje (15,23). U poslednje vreme je primećeno da ne postoji razlika u ishodu lečenja u odnosu na put administracije leka (parenteralno ili oralno). U praksi je pokazano da terapija koja traje  $< 4$  nedelje dovodi do povećanja recidiva i nepotpunog izlečenja IS (22). Praćenje pojave recidiva kod naših ispitanika je planirano u nastavku istraživanja, sa kontrolama za šest meseci i godinu dana.

U našoj studiji komplikacije su bile češće kod pacijenata čije se lečenje završilo smrtnim ishodom. U ranijoj studiji (14), učestalost smrtnog ishoda je iznosila 10%, a

u nekim drugim studijama (28) i do 65%, dok je u ovoj studiji iznosila 20%. Pacijenti koji su umrli tokom lečenja IS značajno češće su lečeni empirijskom antibiotskom terapijom u odnosu na pacijente čiji je ishod lečenja bio povoljan. Nijedan pacijent koji je lečen ciljanom antibiotskom terapijom ordiniranom prema antibiogramu izolata iz HK, UK ili bioptata inficiranog tkiva nije preminuo, što govori u prilog važnosti uzorkovanja bioloških materijala kod pacijenata sa IS, sa ciljem izolacije uzročnika i dobijanja podataka o profilu osetljivosti na antibiotike. U našem istraživanju dokazana je statistički značajna povezanost između duboke venske tromboze/plućne tromboembolije (DVT/PTE) i smrtnog ishoda.

## Zaključak

Dugotrajna hospitalizacija zbog lečenja IS povećava rizik za razvoj intrahospitalnih infekcija i DVT, što može da dovede do nepovoljnog ishoda lečenja, dok se dugoročne posledice imobilizacije odnose na pogoršanje ili nastanak osteoporoze. S druge strane, kraće trajanje terapije češće dovodi do recidiva. Dužina hospitalnog lečenja je najčešće 4 nedelje, ali zavisi od kliničkog toka bolesti, intenziteta simptoma, vrste mikrobiološkog izolata, antibiograma i kontrolnih laboratorijskih i radiografskih nalaza.

## Literatura

1. Márquez Sánchez P. Spondylodiscitis. *Radiologia*. 2016; 58 Suppl 1:50-9.
2. Tali ET. Spinal infections. *Eur J Radiol*. 2004; 50:120-33.
3. Kulowski J. Pyogenic osteomyelitis of the spine: an analysis and discussion of 102 cases. *J Bone Joint Surg*. 1936; 18:343-64.
4. Guri JP. Pyogenic osteomyelitis of the spine: differential diagnosis through clinical and roentgenographic observations. *J Bone Joint Surg Am*. 1946; 28:29-39.
5. Malawski SK, Lukawski S. Pyogenic infection of the spine. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; (272):58-66.
6. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25(13):1668-79.
7. Legrand E, Flipo RM, Guggenbuhl P, Masson C, Maillefert JF, Soubrier M, et al. Rheumatology Network Organization. Management of nontuberculous infectious discitis. treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France. *Joint Bone Spine*. 2001; 68(6):504-9.
8. Sapico FL. Microbiology and antimicrobial therapy of spinal infections. *Orthop Clin North Am*. 1996; 27(1):9-13.
9. Rammeh S, Romdhane E, Riahi H, Chebbi Y, Bouaziz MC, Achour W, et al. Granulomatous spondylodiscitis: A case series with focus on histopathological features. *J Spinal Cord Med*. 2021; 44(2):282-7.
10. Bajraktari G, Rexhaj Z, Elezi S, Zhubi-Bakija F, Bajraktari A, Bytyçi I, et al. Radial Access for Coronary Angiography Carries Fewer Complications Compared with Femoral Access: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021; 10(10):2163.
11. Khanna K, Sabharwal S. Spinal tuberculosis: a comprehensive review for the modern spine surgeon. *Spine J*. 2019;19(11):1858-70.
12. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*. 1997; 79(6):874-80.
13. Eren Gök S, Kaptanoğlu E, Celikbaş A, Ergönül O, Baykam N, Eroğlu M, et al. Vertebral osteomyelitis: clinical features and diagnosis. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(10):1055-60.
14. Milosevic B, Cevik M, Urosevic A, Nikolic N, Poluga J, Jovanovic

- M, et al. Risk factors associated with poor clinical outcome in pyogenic spinal infections: 5-years' intensive care experience. *J Infect Dev Ctries.* 2020; 14:36-41.
15. Sato K, Yamada K, Yokosuka K, Yoshida T, Goto M, Matsubara T, et al. Pyogenic Spondylitis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *The Kurume medical journal.* 2019; 65(3):83-9.
  16. Cheung WY, Luk KD. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop.* 2012; 36(2):397-404.
  17. Govender S. Spinal infection. *J Bone Joint Surg.* 2005; 87B:1454-8.
  18. Skaf GS, Domloj NT, Fehlings MG, Bouclaous CH, Sabbagh AS, Kanafani ZA, et al. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *J Infect Public Health.* 2010; 3:5-16.
  19. Shenoy K, Singla A, Krystal JD, Razi AE, Kim YH, Sharan AD. Discitis in Adults. *JBJS Rev.* 2018; 6(6):e6.
  20. Luo CA, Tsai TT, Lu ML, Hsieh MK, Lai PL, Fu TS, et al. Factors related to post surgical neurologic improvement for cervical spine infection. *Biomed J.* 2018; 41:306-13.
  21. Taylor DG, Buchholz AL, Sure DR, Buell TJ, Nguyen JH, Chen CJ, et al. Presentation and outcomes after medical and surgical treatment versus medical treatment alone of spontaneous infectious spondylodiscitis: a systematic literature review and metaanalysis. *Glob Spine J.* 2018; 8:49S-58S.
  22. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al, Infectious Diseases Society of America. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(6):e26-46.
  23. Jaramillo-de la Torre JJ, Bohinski RJ, Kuntz C 4th. Vertebral osteomyelitis. *Neurosurg Clin N Am.* 2006; 17(3):339-51.
  24. Kuklo TR, Potter BK, Bell RS, Moquin RR, Rosner MK. Single-stage treatment of pyogenic spinal infection with titanium mesh cages. *J Spinal Disord Tech.* 2006; 19(5):376-82.
  25. Shousha M, Boehm H. Surgical treatment of cervical spondylodiscitis: a review of 30 consecutive patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37(1):E30-6.
  26. Kwon JW, Hyun SJ, Han SH, Kim KJ, Jahng TA. Pyogenic Vertebral osteomyelitis: Clinical features, diagnosis, and treatment. *Korean J. Spine.* 2017; 14:27-34.
  27. Marchionni E, Marconi L, Ruinato D, Zamparini E, Gasbarrini A, Viale P. Spondylodiscitis: is really all well defined? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2 Suppl):201-9.
  28. Lang S, Walter N, Schindler M, Baertl S, Szymiski D, Loibl M, et al. The Epidemiology of Spondylodiscitis in Germany: A Descriptive Report of Incidence Rates, Pathogens, In-Hospital Mortality, and Hospital Stays between 2010 and 2020. *J Clin Med.* 2023;12(10):3373.