

# Meningitisi dječje dobi

---

**Antolović, Karmela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:827636>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Karmela Antolović  
MENINGITISI DJEČJE DOBI  
Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Karmela Antolović  
MENINGITISI DJEČJE DOBI  
Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
2. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.
3. doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr.med.

Rad sadrži 50 stranica, 0 slika, 3 tablice, 35 literaturnih  
navoda.

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	3
3.1. Akutni bakterijski meningitis.....	3
3.1.1. Etiologija i epidemiologija .....	3
3.1.2. Patogeneza.....	5
3.1.3. Klinička slika bakterijskog meningitisa.....	8
3.1.4. Meningitis uzrokovan <i>N.meningitidis</i> (Meningokokni meningitis) .....	12
3.1.5. Meningitis uzrokovan <i>S.pneumoniae</i> (Pneumokokni meningitis) .....	13
3.1.6. Komplikacije bakterijskog meningitisa.....	14
3.2. Akutni aseptički meningitis .....	19
3.2.1. Virusni meningitis.....	21
3.2.1.1. Epidemiologija.....	21
3.2.1.2. Etiologija.....	22
3.2.1.3. Klinička slika virusnog meningitisa .....	26
3.2.2. Drugi uzročnici aseptičkog meningitisa.....	27
3.2.2.1. Meningitis uzrokovan B. Burgdorferi .....	27
3.2.2.2. Tuberkulozni meningitis.....	29
3.2.2.3. Gljivični meningitis .....	30
3.3. Dijagnostički postupak .....	32
3.3.1. Pretrage cerebrospinalnog likvora.....	34
3.3.2. Slikovne pretrage .....	36
3.4. Terapija .....	37
4. RASPRAVA .....	41
5. ZAKLJUČCI .....	43
6. SAŽETAK .....	44
7. SUMMARY.....	45
8. LITERATURA .....	46
9. ŽIVOTOPIS .....	50

## 1. UVOD

Meningitis je upalna bolest središnjeg živčanog sustava koja nastaje kao posljedica invazije različitih patogenih mikroorganizama u prostor moždanih ovojnica. Različiti patogeni mikroorganizmi posjeduju sposobnost prodiranja kroz zaštitne barijere središnjeg živčanog sustava te izazivanja snažne upalne reakcije i nadražaja moždanih ovojnica od kojih naposljetku i potječu simptomi i klinički znakovi meningitisa. Ovisno o uzročniku, dijelimo ga na akutni bakterijski meningitis i akutni aseptički meningitis. Navedena dva entiteta se razlikuju ne samo etiološki, već i u kliničkoj prezentaciji i težini kliničke slike. Ponekad je vrlo zahtjevno razlučiti o kojoj se vrsti meningitisa radi promatrajući isključivo kliničku prezentaciju ove bolesti. Iz tog razloga nužno je ordinirati uzorkovanje likvora pomoću lumbalne punkcije te dobiveni uzorak poslati na citološku, mikrobiološku i biokemijsku analizu. To je u prvom redu važno zbog izbora terapije koja se već pri postavljanju sumnje na bakterijski meningitis ordinira bez odgađanja jer kasni početak terapije u djece može imati razorne posljedice u vidu umanjenih šansi za preživljenje, ali i kasnijih neuroloških deficita. U sklopu kliničkog tijeka bakterijskog meningitisa često nastaju sustavne ili neurološke komplikacije koje mogu perzistirati i nakon završetka terapije, a predstavljaju dodatan izazov u terapiji i zbrinjavanju djeteta oboljelog od meningitisa. Akutni aseptički meningitis se u odnosu na bakterijski prezentira blažom kliničkom slikom te bolest većinom prolazi u periodu od sedam dana uz davanje primjerene simptomatske terapije. Iako se termin aseptičkog meningitisa često koristi kao sinonim za virusni meningitis, ne treba zaboraviti da su virusi samo dio široke palete potencijalnih uzročnika ove bolesti od kojih pojedini mogu biti i neinfektivne etiologije.

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je prikazati meningitis dječje dobi kao kompleksni klinički entitet koji i dalje predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u djece svih dobnih skupina i u svim dijelovima svijeta. U radu su obrađeni aspekti akutnog bakterijskog i aseptičkog meningitisa koji su bitni za razumijevanje same bolesti i njezinog utjecaja na oboljelog. Navedeni aspekti obuhvaćaju etiologiju i patogenezu, specifičnost kliničke slike i mogućih komplikacija bolesti te protokole vezane uz dijagnosticiranje i liječenje ove bolesti.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Akutni bakterijski meningitis

Akutni bakterijski meningitis je upalna bolest moždanih ovojnica koja je često u djece praćena teškom kliničkom slikom uz brojne sustavne i neurološke komplikacije. Osim zahvaćanja središnjeg živčanog sustava, karakterizira ju i prisutnost sustavnog inflamatornog odgovora na infekciju (1).

##### 3.1.1. Etiologija i epidemiologija

U prošlosti je uzročnik najvećeg broja slučajeva bakterijskog meningitisa dječje dobi u Hrvatskoj i u svijetu bio *H.influenzae tipa B*, što se u razvijenijim zemljama uveliko promijenilo uvođenjem cjepiva protiv ovog uzročnika u obavezni kalendar cijepljenja (2). Najčešći uzročnici bakterijskog meningitisa u ukupnoj populaciji djece starije od mjesec dana u današnje vrijeme su *S. pneumoniae* i *N. meningitidis*. U djece ispod tri mjeseca starosti meningitis češće uzrokuju beta-hemolitički streptokok grupe B, odnosno *S. Agalactiae* i *E.coli*. Jedan od rjeđih uzročnika meningitisa dječje dobi je i *L.monocytogenes* koja uzrokuje bakterijski meningitis u oko 5 % djece dojenačke i dječje dobi (1,2). Osim ovih najčešćih uzročnika, brojne druge bakterije mogu prouzročiti bakterijski meningitis u djece, a infekcija se događa u prisutnosti određenih predisponirajućih čimbenika koji povećavaju rizik od oboljenja.

Predisponirajući čimbenici za razvoj akutnog bakterijskog meningitisa su brojni, a uključuju nedavni kontakt s oboljelima od meningitisa, osobito ako je uzročnik bolesti *H.influenzae tipa B* ili *N. meningitidis* (3). Nedavna infekcija respiratornog sustava ili



upala srednjeg uha također povećavaju rizik od oboljenja, kao i fraktura baze lubanje, a u navedenim slučajevima uzročnik meningitisa najčešće je pneumokok. Penetrantna trauma neurokranija, neurokirurški zahvati te ugradnja sustava za trajnu odvodnju cerebrospinalnog likvora osobito pogoduju invaziji stafilokoka u moždani parenhim, uključujući *S.aureus* i *S.epidermidis* (2). Anamnestički podatak o nedavnom putovanju u područja endemična za meningokoknu bolest također može uputiti liječnika na potencijalnu dijagnozu meningitisa. Ne smiju se zanemariti niti kohlearni implantanti ili različiti operativni zahvati koji mogu otvoriti put za širenje infekcije sve do moždanih ovojnica. U djece s poremećajima razvoja neuralne cijevi, kao što su meningomijelokela i lumbosakralni dermalni sinus, povećan je rizik od meningitisa uzrokovanog stafilokokima, anaerobnim bakterijama i gram-negativnim bakterijama poput *E.coli* i *Klebsiella spp* (1,3). Ostali čimbenici koji pogoduju razvoju akutnog bakterijskog meningitisa vezani su uz imunodeficijenciju samog domaćina, a radi se o rijetkim stanjima poput deficita opsonizirajućih antitijela, poremećaja u sustavu komplementa, asplenije ili djelomično smanjenje funkcije slezene. U navedenim stanjima uzročnici meningitisa su većinom *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ili *H.influenzae*. U slučaju meningitisa u djeteta s potvrđenom HIV-infekcijom, uz *S.pneumoniae* u obzir treba uzeti i ostale uzročnike specifične za imunokompromitirajuća stanja poput *C.neoformans* i *L.monocytogenes* (1).

Tablica 1. Uzročnici i predisponirajući čimbenici bakterijskog meningitisa dječje dobi

<i>UZROČNICI BAKTERIJSKOG MENINGITISA</i>	<i>DOB BOLESNIKA</i>	<i>PREDISPONIRAJUĆI ČIMBENICI</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	sve dobne skupine	poremećaji u sustavu komplementa (vrlo rijetko)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	sve dobne skupine	upala srednjeg uha, kohlearni implantat, fraktura baze lubanje, deficit opsonizirajućih protutijela, poremećaj funkcije slezene, HIV infekcija
<i>Haemophilus influenzae tip B</i>	sve dobne skupine	neprovedena ili nepotpuno provedena imunizacija, deficit humoralne imunosti
<i>Listeria monocytogenes</i>	novorođenčad, dojenčad ispod tri mjeseca starosti	deficit stanične imunosti, HIV infekcija
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	sve dobne skupine	penetrantna trauma neurokranija, neurokirurški zahvati, sustav za trajnu odvodnju cerebrospinalnog likvora, poremećaji razvoja neuralne cijevi
<i>Escherichia coli</i>	sve dobne skupine	poremećaji razvoja neuralne cijevi

### 3.1.2. Patogeneza

Bakterijski meningitis nastaje invazijom patogena u subarahnoidalni prostor ili moždani parenhim. Preduvjet za spomenutu bakterijsku invaziju najčešće je

bakterijemija visokog titra, ali važno je naglasiti kako hematogena diseminacija nije jedini način ulaska bakterija u prostor moždanih ovojnica. U rjeđim slučajevima, uzročnici bakterijskog meningitisa mogu se proširiti iz manjih lokaliziranih žarišta infekcija smještenih parameningealno, kao što su upala srednjeg uha, mastoida i sinusa, te kranijalni ili vertebralni osteomijelitis. Ulazak patogena u središnji živčani sustav može se dogoditi i tijekom penetrirajućih trauma neurokranija, frakture baze lubanje ili prirođenih defekata neuralne cijevi, kao što je ranije već navedeno (1). Najčešći put diseminacije uzročnika jest hematogeni, a postoje četiri glavna koraka koja prethode nastanku bakterijskog meningitisa. Prvi korak uključuje kolonizaciju sluznice respiratornog trakta, najčešće nazofarinksa, ali i sluznice gastrointestinalnog ili urogenitalnog trakta (4). Kolonizacija sluznica može biti dugotrajna bez da dođe do invazije patogena u krvne žile i kasnije infekcije moždanih ovojnica. Tako je *N.meningitidis* čest nalaz na sluznici gornjeg respiratornog trakta, bez izazivanja bolesti u asimptomatskih kliconoša (5). Međutim, kolonizacija sluznice nazofarinska je u većem broju slučajeva kratkotrajna s brzim procesom prodiranja patogena u središnji živčani sustav i posljedičnim bakterijskim meningitisom. Nedavna ili trenutna virusna infekcija gornjeg respiratornog trakta može povećati patogenost bakterija te na taj način pogodovati bržem nastanku bakterijskog meningitisa (1). Glavni bakterijski uzročnici meningitisa kolonizaciju ostvaruju pomoću specifičnih izdanaka ili receptora, kao što su fimbrije ili pili, koji se nalaze na površini bakterijske stanice te omogućuju prijanjanje bakterija uz sluznicu domaćina. Tako *N.meningitidis* adherira na sluznicu nazofarinksa pomoću filamentoznih pila te proteina vanjske membrane od kojih su najvažniji OpA i OpC proteini (4). Osim u procesu kolonizacije sluznica, navedeni meningokokni čimbenici virulencije bitnu ulogu imaju i u izbjegavanju imunskog odgovora domaćina, a polisaharidna kapsula meningokoku omogućava i inhibiciju

fagocitoze (5). Čimbenik virulencije koji je od najvećeg značaja kod *H. Influenzae* tipa b je polisahardna kapsula koja sadrži poliribitol-fosfat (PRP), a koja također djeluje inhibitorno na proces fagocitoze u odsutnosti protutijela nastalih nakon cijepljenja (5). Kapsula građena od polisaharida s antifagocitnim učinkom ima bitnu ulogu i u virulenciji *S.pneumoniae*, a posjedovanje enzima IgA-proteaze zajednička je karakteristika pneumokoka i *H.influenzae* (4,5). Ovaj enzim dodatno olakšava adherenciju na epitel respiratornog trakta domaćina cijepajući IgA protutijela sluznice i na taj način blokirajući imunosni odgovor domaćina u samom početku infekcije (5). Kolonizaciju sluznice patogenima slijedi proces invazije epitela koji se odvija intracelularno ili intercelularno. Ovaj korak posredovan je također specifičnim komponentama bakterijske stanice – adhezinima. Na primjeru *N.meningitidis* možemo uočiti kako pomoću porina PorA i PorB, specifičnih proteina vanjske membrane, ulazi u stanice epitela nazofarinksa (4,5). Idući korak u patogenezi bakterijskog meningitisa je prodiranje patogena u krvne žile domaćina što omogućuje sustavno širenje infekcije i zahvaćanje udaljenih organskih sustava. Bakterijemija tj. Prisutnost bakterija u krvi, preduvjet je za invaziju središnjeg živčanog sustava i nastanak bakterijskog meningitisa. Različiti okolišni faktori, kao što su udisanje cigaretnog dima, nedavno preboljela ili aktivna virusna respiratorna infekcija ili faktori vezani uz samog domaćina mogu potencirati invaziju intravaskularnog prostora. Od potonjih bitno je navesti različita imunokompromitirajuća stanja, poput asplenije, poremećaja u sustavu komplementa, deficit specifičnih protutijela i imunosupresivnu terapiju (5). Intravaskularno preživljavanje čini treći korak u patogenezi meningitisa uzrokovanog bakterijskim agensima. Glavni bakterijski uzročnici meningitisa poput pneumokoka, meningokoka ili *H.influenzae* tipa b sadrže specifične komponente kojima uspješno izbjegavaju imunosni odgovor domaćina i posljedično ostaju unutar krvnih žila. Jedan

od tih mehanizama je inhibicija fagocitoze koju provode zahvaljujući svojoj polisahardnoj kapsuli, koja zaustavlja depoziciju C-4 komponente komplementa te na taj način blokira sustav komplementa (5). Brojni površinski dijelovi bakterijske stanice, poput već spomenutih porina kod *N.meningitidis*, također inhibiraju sustav komplementa. Sve navedeno zaslužno je za preživljavanje bakterija intravaskularno, njihovu replikaciju, izbjegavanje baktericidne aktivnosti imunološkog sustava domaćina i posljedičan uspješan prelazak krvno-moždane barijere te ulazak patogena u središnji živčani sustav (4,5). Posljednji proces u patogenezi bakterijskog meningitisa je invazija moždanih ovojnica, odnosno prodiranje uzročnika u subarahnoidalni prostor. Ovaj korak ovisan je o prethodnom stupnju bakterijemije i njezinom trajanju, što znači da svaka dulja bakterijemija kao i ona visokog titra višestruko potencira mogućnost prodora patogena u središnji živčani sustav. Međusobnu interakciju bakterija i endotelnih stanica krvno-moždane barijere posreduju različiti adhezini na površini bakterijskih stanica. Nakon prodora patogena u cerebrospinalnu tekućinu, dolazi do njihovog brzog razmnožavanja i razvoja upale, ponajprije zbog nedostatka komponenti imunskog sustava unutar likvora što znatno smanjuje mogućnost obrane domaćina od infekcije. U sastavu likvora fiziološki je prisutan smanjen broj imunoglobulina i komplementa što posljedično dovodi do smanjene opsonizirajuće i fagocitne aktivnosti, unatoč ranoj kemotaksiji i migraciji leukocita u prostor likvora (4,6).

### 3.1.3. Klinička slika bakterijskog meningitisa

Klinička prezentacija akutnog bakterijskog meningitisa nastaje kombinacijom kliničkih znakova i simptoma sustavne infekcije te meningealnih znakova koji ukazuju na iritaciju moždanih ovojnica. Simptomi i znakovi bakterijskog meningitisa dječje dobi prezentiraju se varijabilno te ovise o dobi djeteta, tijeku bolesti te odgovoru organizma

na infekciju. U većem broju slučajeva klinička slika meningitisa razvija se postupno u razdoblju od nekoliko dana uz prisutnost povišene tjelesne temperature te simptoma vezanih uz respiratorni ili gastrointestinalni sustav (1). Takav tijek bolesti s relativno nespecifičnim simptomima i znakovima bolesti naziva se subakutnim i često mu prethodi nedavna upala srednjeg uha ili respiratorna infekcija (7). Ukoliko se klinička slika bakterijskog meningitisa u potpunosti razvije unutar 24 do 72 h te su već u početnim fazama bolesti prisutni znakovi nadražaja meningi i povišenog intrakranijalnog tlaka, radi se o akutnom tijeku bolesti (7). Nagli početak simptoma uz brzu progresiju bolesti unutar nekoliko sati rjeđi je i znatno dramatičniji oblik manifestacije akutnog bakterijskog meningitisa pri čemu bolest poprima fulminantan tijek i zahtjeva neodgodiv početak liječenja kako bi se prevenirao letalan ishod (3). Znakovi sustavne infekcije uključuju vrućicu, glavobolju, opću slabost, mijalgiju i artralgiiju, tahikardiju te hipotenziju. Vrućica je jedan od najčešćih simptoma akutnog bakterijskog meningitisa koji se zamjećuje podjednako kod svih skupina djece (7). Čest nalaz kod meningitisa su prisutnost fotofobije, mučnina i povraćanje te različiti oblici promjene stanja svijesti. Na koži je moguće opisati varijabilne promjene poput eritematoznog makularnog osipa, petehija i purpura, koje se najčešće pojavljuju u sklopu meningokokne bolesti. Na postojanje nadražaja moždanih ovojnica ukazuju meningealni znakovi koji uključuju zakočenost šije, pozitivan Kernigov znak te znak Brudžinskog (1,7). Prisutnost zakočenosti šije ispituje se pokušajem pasivne fleksije vrata bolesnika koja je znatno ograničena ili onemogućena u slučaju meningitisa zbog pojave izrazite boli (8). Znak Brudžinskog pozitivan je kada tijekom pasivne fleksije vrata bolesnika dolazi do fleksije u zglobu kuka ili koljena zbog zahvaćenosti moždanih ovojnica upalnim procesom (7). Ispitivanje Kernigovog znaka odvija se pokušajem pasivne ekstenzije koljena dok je istodobno noga flektirana u zglobu kuka. Ako

prilikom navedene radnje postoji otpor, Kernigov znak je pozitivan i upućuje ispitivača na prisutnost meningealne infekcije (7). Uz navedena tri znaka, u meningealne znakove se ubrajaju i znak tronošca te tzv. „knee-kiss“ znak. Ovaj potonji je pozitivan ukoliko bolesnik u sjedećem položaju nije u mogućnosti poljubiti svoje koljeno, dok znak tronošca označava položaj bolesnika pri kojemu se on sjedeći u krevetu oslanja na vlastite ruke koje su ekstenzirane iza leđa, također zbog jake boli prouzrokovane nadražajem moždanih ovojnica (8).

Važno je naglasiti kako postoje i određene razlike u kliničkoj prezentaciji bakterijskog meningitisa ovisno o dobi djeteta, u prvom redu između dojenačke dobi i starije djece. Sumnju na meningitis kod vrlo male dojenčadi mogu pobuditi iznenadna pospanost, tahipneja, letargija, iritabilnost, povraćanje te odbijanje hranjenja. Kod neke dojenčadi prisutni su žutica, proljev i hipotermija (3,9). Meningealni znakovi nemaju klinički značaj u tako male djece jer u najvećem broju slučajeva nisu detektibilni, što uz nespecifičnost kliničke slike meningitisa dodatno otežava pravovremeno postavljanje dijagnoze. Izbočenost velike fontanele koja ukazuje na povišen intrakranijalni tlak javlja se u tek kasnijoj fazi već uznapredovale bolesti (2). Postoje određeni parametri koji mogu biti korisni u postavljanju sumnje na meningitis u febrilnog djeteta starosti ispod 24 mjeseca, a uključuju procjenu djetetovog plača, reakciju djeteta na stimulaciju od strane roditelja, stanje svijesti, promjenu boje kože, stupanj hidracije te odgovor na socijalnu stimulaciju (7). Ovi podaci dobiveni od strane pedijataru za više od 300 febrilne djece pokazali su visok stupanj osjetljivosti (77%) i specifičnosti (88%) u procjeni prisutnosti ozbiljne bolesti kod djeteta, uključujući i meningitis. Plač u ozbiljno bolesnog djeteta najčešće je slabiji, visokih tonova te može zvučati poput stenjanja. Odgovor na stimulaciju od strane roditelja koji dijete drži ili mu priča odsutan je, kao i odgovor na socijalnu stimulaciju koja se ispituje tako da se djetetu obrati ili nasmije

druga osoba (7). U oba slučaja dijete ne prestaje plakati ili uopće ne reagira ni na koji način na roditelja i ostale osobe. Uz prisutne poremećaje stanja svijesti u vidu stupora, letargije i izražene pospanosti, koža djeteta često postaje blijeda, sivkasta ili cijanotična, a mogu se uočiti i znakovi dehidracije. Sve ove parametre potrebno je promatrati u sklopu šire kliničke slike te obratiti pozornost na ostale simptome i znakove meningitisa u djece te prisutnost predisponirajućih faktora (7). U starije dojenčadi i djece klinički simptomi uključuju jaku glavobolju uz fotofobiju, pospanost, mučninu i povraćanje te pozitivne meningealne znakove (1). Svi navedeni simptomi su nespecifični te se mogu, ali i ne moraju pojaviti u sklopu meningitisa dječje dobi. Zakočenost šije, vrućica i poremećaj stanja svijesti čine trijas simptoma koji je karakterističan za meningitis odraslih, ali se rjeđe prezentira u djece (3). Važno je napomenuti da se zakočenost šije ponekad ne mora prezentirati u ranim fazama bolesti te i u odsutnosti tog znaka treba misliti na mogući bakterijski meningitis (7). Neurološki simptomi i znakovi često se javljaju u sklopu kliničke prezentacije bakterijskog meningitisa dječje dobi. U otprilike 30 % slučajeva prisutne su konvulzije koje nastaju zbog iritacije kortikalnih regija mozga uzrokovanih difuznim upalnim procesom (2). Konvulzije su najčešće generalizirane, a u kasnijem tijeku bolesti mogu se javiti i žarišne konvulzije (3). Žarišni neurološki simptomi javljaju se kao posljedica povišenog intrakranijalnog tlaka zbog kojeg dolazi do pritiska na moždane strukture te istežanja moždanih živaca u 10-20 % slučajeva bakterijskog meningitisa (2). Najčešće se radi o parezi III., IV. i VI. moždanog živca te o različitim defektima vidnog polja (3,9). Kod velikog broja djece tijekom progresije bakterijskog meningitisa dolazi do promjena stanja svijesti od blage letargije i iritabilnosti preko somnolencije do komatoznog stanja (3). Kliničko poboljšanje vidljivo je već nakon 48 do 72 sata adekvatne terapije antibioticima te provođenjem mjera suportivne terapije. U većini nekomplikiranih



slučajeva trajanje febriliteta limitirano je na prvih pet dana, izuzev meningitisa uzrokovanog s *H.influenzae B* tijekom kojeg se vrućica može zadržati i do 10 dana. Sumnju na pojavu komplikacija poput subduralnog izljeva, artritisa i infekcijskog perikarditisa treba pobuditi svaki perzistirajući febrilitet u trajanju duljem od 10 dana (8).

#### 3.1.4. Meningitis uzrokovan *N.meningitidis* (Meningokokni meningitis)

U općoj populaciji djece je *N.meningitidis* jedan od glavnih uzročnika akutnog bakterijskog meningitisa s visokom stopom mortaliteta i morbiditeta (1). Utjecaj na pojavnost meningokoknih infekcija imaju brojni čimbenici uključujući geografski položaj, klimu, sezonalnu pojavnost te sastav populacije i njihove sociodemografske karakteristike (1,7). Poznato je da je teritorij Subsaharske Afrike endemično područje za pojavu meningokoknog meningitisa te se zbog visokih stopa incidencije i prevalencije meningokoka to područje naziva i meningitičnim pojasom (7).

Meningitis uzrokovan *N.meningitidis* pojavljuje se sporadično ili u obliku epidemija. Većina slučajeva invazivne meningokokne bolesti uzrokovana je s jednom od pet različitih seroloških grupa meningokoka – A, B, C, Y i W-135. Raspodjela seroloških skupina različita je u pojedinim područjima svijeta te u Hrvatskoj dominira meningokokna bolest uzrokovana meningokokom serološke grupe B, dok se rjeđe izolira grupa C, a iznimno rijetko grupa Y i W-135 (1,2). U zemljama u razvoju najčešće se izolira meningokok serološke skupine A koji u tim zemljama često uzrokuje i epidemije meningitisa (1). Bolest se može pojaviti tijekom cijele godine, međutim, veća učestalost sporadičnih slučajeva meningokoknog meningitisa bilježi se u kasnu zimu i rano proljeće, odnosno tijekom veljače i ožujka. Upravo preklapanje u vremenu pojave meningitisa i sezonske gripe ponekad može stvoriti poteškoće u

postavljanju sumnje na meningokokni meningitis, ponajprije zbog općih infektivnih simptoma poput febriliteta, opće slabosti, mijalgije i glavobolje koji su sličnog karaktera i intenziteta u obje spomenute infekcije (10). Najveći broj slučajeva meningokoknog meningitisa zabilježen je u djece mlađe od pet godina, te mladih u dobi od 15 do 24 godine (1). Zahvaljujući kapljičnom putu prijenosa infekcija se lako širi među djecom, poglavito u zatvorenim kolektivima kao što su dječji vrtići i igraonice te učenički domovi kod starije djece (2,7). Osim kod osoba oboljelih od meningokokne bolesti, *N.meningitidis* može se izolirati i kod otprilike 10 % populacije kao stanovnik sluznice gornjeg respiratornog trakta. Kod tih osoba infekcija najčešće prolazi bez simptoma, ali postoji mogućnost inficiranja drugih osoba meningokokom što se naziva asimptomatskim kliconoštvom (2). U takvim slučajevima su u najvećem riziku od infekcije njihovi bliski kontakti i članovi u zajedničkom kućanstvu (11). U slučaju dokazivanja kliconoštva potrebno je provesti antimikrobnu profilaksu u svrhu eliminacije meningokoka i prevencije mogućeg širenja infekcije (5).

### 3.1.5. Meningitis uzrokovan *S.pneumoniae* (Pneumokokni meningitis)

*S. pneumoniae* u djece je često uzročnik pneumonije, otitisa, sinusitisa i mastoiditisa, ali i invazivnih bolesti poput meningitisa (2). Jedan je od čestih kolonizatora nazofaringealne sluznice s koje, u slučaju invazivne bolesti, može prodrijeti u krvni optok te se proširiti na udaljena mjesta u organizmu (1). U zemljama u kojima je uvedeno obvezno cijepljenje protiv *H.influenzae* tipa B, pneumokok je najzastupljeniji uzročnik bakterijskog meningitisa u djece mlađe od dvije godine (8).

Kapljični put prijenosa razlog je brzom širenju bolesti u populaciji male djece, osobito u jaslicama (1). Glavni faktor virulencije u pneumokoka je kapsula građena od

polisaharida koja ga brani od fagocitoze i drugih obrambenih mehanizama domaćina te mu omogućuje preživljavanje i diseminaciju unutar organizma (2). Bolesti uzrokovane pneumokokom najčešće su u male djece, posebno u one ispod dvije godine starosti. Smatra se da je uzrok tome nedovoljna razvijenost imunskog sustava koji nije u mogućnosti proizvesti specifična protutijela protiv pneumokoknih antigena i na taj način prevenirati infekciju (1,6). Određene bolesti i stanja u djece mogu povećati mogućnost obolijevanja od invazivnih oblika pneumokokne bolesti, uključujući i pneumokokni meningitis. To su ponajprije imunokompromitirajuća stanja poput HIV infekcije, kongenitalne imunodeficijencije, asplenije, bubrežnog zatajenja te malignih bolesti (1). Ranije spomenuti kohlearni implantati također mogu biti predisponirajući čimbenik za nastanak pneumokoknog meningitisa zbog kolonizacije patogena u prostoru implantata, njihovog razmnožavanja i širenja infekcije intrakranijalno. Invazija pneumokoka može nastupiti kao rana ili kasna komplikacija ugradnje umjetne pužnice, a najčešća je u prva dva mjeseca od operativnog zahvata (12).

### 3.1.6. Komplikacije bakterijskog meningitisa

Komplikacije bakterijskog meningitisa dječje dobi mogu se podijeliti u sustavne i neurološke komplikacije, a vrijeme njihove pojave u tijeku meningitisa od velikog je prognostičkog značaja. Tako se smatra da su rano nastale komplikacije pretežno reverzibilne, a one koje se jave u kasnijem tijeku bolesti mogu ostaviti trajne posljedice, osobito neurološke (3,8). U rane komplikacije ubrajaju se edem mozga i posljedični povišeni intrakranijalni tlak, konvulzije i epileptički status te subduralni izljev koji se najčešće spontano resorbira (8). Diseminirana intravaskularna koagulacija kao jedna od najozbiljnijih komplikacija također se javlja u ranoj fazi razvoja meningitisa.

Neke od kasnih komplikacija mogu i trajno zaostati kao sekvele, a tu se prvenstveno ubrajaju oštećenje sluha, motorički deficiti, hidrocefalus te ispadi funkcije kranijalnih živaca (8).

Sustavne komplikacije najčešće nastaju kao posljedica bakterijemije koja se često javlja u sklopu bakterijskog meningitisa. Tako se u akutnoj fazi bakterijskog meningitisa mogu javiti pneumonija, plućni apsces, peritonitis, endokarditis, miokarditis te bubrežna insuficijencija (3). Meningokokna infekcija često provocira reaktivaciju latentne infekcije uzrokovane *herpes simplex virusima*. Tijekom akutnog bakterijskog meningitisa uzrokovanog meningokokom često se javlja artritis koji u pravilu zahvaća velike zglobove, a može se prezentirati kao monoartikularni ili oligoartikularni artritis (1). Meningokokni meningitis se isto tako može komplicirati pojavom perikarditisa koji može biti uzrok perzistentne vrućice i zahtijevati terapijsku perikardiocentezu (3). Osim kao posljedice bakterijemije, artritis i perikarditis mogu nastati i zbog taloženja imunokompleksa i tada se radi o imunološki posredovanom mehanizmu nastanka upale koji je potaknut meningokoknim antigenima. Sumnju na artritis ili perikarditis nastao taloženjem imunokompleksa treba pobuditi perzistentan febrilitet ili ponovni povratak febriliteta nakon pet ili više dana uzimanja antibiotske terapije. Nasuprot tome, perikarditis i artritis nastali kao posljedica hematogene diseminacije uzročnika obično se javljaju u ranim fazama bolesti (1,7). Nalaz anemije nastale zbog hemolize ili supresije koštane srži čest je tijekom terapije akutnog bakterijskog meningitisa (7).

Kod djece oboljele od bakterijskog meningitisa postoji mogućnost razvoja hiponatrijemije i sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH). Klinička manifestacija uključuje stupor, letargiju i konvulzije. Razine serumskog natrija zbog toga treba redovito kontrolirati u djece s dijagnozom bakterijskog meningitisa (7).

Neurološke komplikacije mogu se pojaviti iznenadno ili postupno u svim fazama bakterijskog meningitisa, a njihova prezentacija može biti izrazito varijabilna. Neurološke posljedice akutnog bakterijskog meningitisa koje se najčešće prezentiraju su konvulzije, gluhoća ili naglušost, intelektualne teškoće i deficit motorike (13).

Edem mozga jedna je od ozbiljnijih neuroloških komplikacija bakterijskog meningitisa koja nastaje kao posljedica vazogenih, intersticijskih i citotoksičnih mehanizama i njihovog utjecaja na intrakranijalni volumen (13). Oštećenje krvno moždane barijere koje dovodi do povećane propusnosti za serumske proteine i vodu mehanizam je nastanka vazogenog edema mozga. Citotoksični edem mozga rezultat je oštećenja neurona i njihove stanične membrane koje dovodi do povećanog ulaska kalcijevih i kalijevih iona i povećanja volumena stanica mozga (2). Proces koji kompromitiraju tok cerebrospinalnog likvora ili njegovu apsorpciju dovode do povećanog volumena likvora i uzrokuju intersticijski edem mozga. Navedeni mehanizmi rezultiraju povećanjem volumena mozga što uzrokuje i porast intrakranijalnog tlaka i posljedično dovode do smanjenja cerebralnog perfuzijskog tlaka, odnosno moždane perfuzije. Kompenzacijski mehanizmi koji sudjeluju u održavanju konstantnog intracerebralnog volumena te time blokiraju nagli porast vrijednosti intrakranijalnog tlaka uključuju redukciju volumena krvi unutar intrakranijalnih vena i uklanjanje viška cerebrospinalnog likvora koje se odvija kroz foramen magnum. U akutnom bakterijskom meningitisu i drugim infekcijama središnjeg živčanog sustava može se razviti edem mozga i povišeni intrakranijalni volumena, a time i visok intrakranijalni tlak koji nadilazi kontrolu kompenzacijskih mehanizama (13). U ranijim fazama bolesti porast intrakranijalnog tlaka nastaje zbog vazogenog i citotoksičnog edema, dok se u kasnijem tijeku bolesti porast tlaka može pojaviti kao rezultat obstruktivnog ili komunicirajućeg hidrocefalusa (2,8). Klinička prezentacija povišenog intrakranijalnog

tlaka i edema mozga uključuje glavobolju, mučninu, povraćanje i iritabilnost. Cushingov trijas koji se definira prisutnošću bradikardije, hipertenzije i nepravilnog disanja također je jedan od pokazatelja povišenog intrakranijalnog tlaka. Pregledom fundusa oka može se uočiti edem papile vidnog živca, a često se pri pregledu uoče i poremećaji stanja svijesti, epileptički napadaji, funkcionalna oštećenja moždanih živaca i dvoslike (2). Značajno povišenje intrakranijalnog tlaka može dovesti do postupnog pomaka određenih dijelova mozga rostrokaudalno ili prema lateralno, što dovodi do hernijacije struktura mozga ispod falksa cerebri te naposljetku i do hernijacije moždanog debla i tonzila malog mozga kroz foramen magnum što je terminalno zbivanje u slučaju daljnjeg porasta intrakranijalnog tlaka (14). Zaključno valja napomenuti kako je kod djece s kliničkom slikom akutnog bakterijskog meningitisa važno pažljivo vršiti nadoknadu volumena upravo kako bismo smanjili rizik od nastanka edema mozga (13).

Jedna od ranih komplikacija akutnog bakterijskog meningitisa je i subduralna efuzija, odnosno, subduralni izljev koja se javlja u otprilike 50% bolesnika (2). Klinička prezentacija subduralne efuzije često je nespecifična, a u nekim slučajevima izostaje. Kod dojenčadi često se manifestira izbočenjem velike fontanele, a u starije djece može biti uzrok dugotrajnog febriliteta i povraćanja (2). U malom broju slučajeva povećanjem količine izljeva dolazi do pojave žarišnih neuroloških ispada i znakova povišenja intrakranijalnog tlaka (7). Ipak, u većine djece najčešće subduralna efuzija prolazi spontano i bez terapije, osim u slučaju razvoja subduralnog empijema kada je potrebno provesti kiruršku drenažu uz antibiotsku terapiju (13).

Konvulzije se javljaju u tijeku akutnog bakterijskog meningitisa u 20 do 30 % djece. Upalni proces koji zahvaća središnji živčani sustav u sklopu meningitisa dovodi do brojnih neurokemijskih promjena te u kombinaciji s febrilitetom može dovesti do

iritacije kortikalnih regija mozga i posljedičnih konvulzija (13). U ranim fazama bakterijskog meningitisa konvulzije su najčešće generalizirane, dok se u daljnjem tijeku bolesti češće javljaju fokalne konvulzije. Vrijeme pojave konvulzija u tijeku akutnog bakterijskog meningitisa povezano je s učestalosti trajnih neuroloških posljedica meningitisa. Naime, konvulzije koje se javljaju u ranim fazama meningitisa te pokazuju zadovoljavajući odgovor na terapiju, znatno rjeđe se povezuju s trajnim neurološkim komplikacijama. Nasuprot tome, u djece kod kojih se konvulzije javljaju kasnije tijekom bolesti, odnosno nakon više od 72 sata od hospitalizacije, postoji veća vjerojatnost za trajne neurološke sekvele. Isto vrijedi i za konvulzije rezistentne na uobičajenu antikonvulzivnu terapiju i prolongirane konvulzije jer takvi napadaji mogu ukazivati na već prisutno cerebrovaskularno oštećenje mozgovnih struktura (2,13).

U nekim slučajevima se kao posljedica akutnog bakterijskog meningitisa javlja gubitak sluha koji može biti trajni ili prolazni. Sensorineuralni gubitak sluha javlja se zbog oštećenja vestibulokohlearnog živca, pužnice ili struktura labirinta koje se odvija posljedično upali koja nastaje zbog invazije bakterija u prostor unutarnjeg uha. U manjeg broja djece (5-10%) dolazi do trajnog gubitka sluha. Zanimljivo je napomenuti da je znatno veća učestalost oštećenja sluha zabilježena kod meningitisa uzrokovanog pneumokokom u usporedbi s ostalim bakterijskim uzročnicima meningitisa (13).

Česta komplikacija akutnog bakterijskog meningitisa su ispadi funkcije moždanih živaca koji su većinom prolaznog karaktera, ali u nekim slučajevima mogu perzistirati i nakon izliječenja kao trajne sekvele (8). Upala moždanih ovojnica zajedno s povišenjem intrakranijalnog tlaka dovodi do kompresije moždanih živaca i prolaznog gubitka njihove funkcije (8,13). Ispad funkcije najčešće se primjećuje u području inervacije VI. moždanog živca, a često su zahvaćeni i ostali kranijalni živci poput III.,

IV. I VII. (7,13). Na leziju n. Abducensa treba posumnjati u slučaju novonastale onemogućene abdukcije oka i pojave paralitičkog strabizma (2). Deficiti motorike poput hemipareze i kvadripareze predstavljaju dodatnu neurološku komplikaciju bakterijskog meningitisa dječje dobi. Većinom se radi o reverzibilnim stanjima koja se javljaju u tijeku same bolesti, a u vrlo malom postotku slučajeva motorički deficit ostaje perzistentan i nakon uspješno provedene terapije (13). Iako vrlo rijetko, cerebrovaskularne komplikacije poput tromboze, vaskulitisa ili cerebralnog krvarenja također se mogu javiti posljedično bakterijskom meningitisu te se u tom slučaju prezentiraju kao žarišne konvulzije ili ispadi funkcije različitih područja korteksa (13). Postoji povećan rizik za kasnije intelektualne teškoće i zaostajanje u razvoju u djece koja su preboljela akutni bakterijski meningitis. Smanjenje intelektualnih sposobnosti varira od blagih do ozbiljnih oblika i javlja se naknadno neovisno o postojanju akutnih neuroloških komplikacija u tijeku samog meningitisa (1,13).

### 3.2. Akutni aseptički meningitis

Akutni aseptički meningitis pojam je koji se i danas koristi u medicinskoj terminologiji, a prvi put ga je opisao Wallgreen 1925. godine (15). Njime se objašnjava pojava benignog, kratkotrajnog i samoograničavajućeg sindroma koji zahvaća središnji živčani sustav u vidu nadražaja moždanih ovojnica i obično ima povoljan klinički ishod (7,15). U sklopu sindroma nema nastajanja drugih parameningealnih žarišta niti znakova sustavnog širenja infekcije (15). Sindrom je karakteriziran nalazom mononuklearne pleocitoze unutar cerebrospinalnog likvora te negativnom kulturom likvora (7). Napredak dijagnostičkih metoda donio je nova saznanja o etiologiji akutnog aseptičkog meningitisa (15). Tako se u etiologiji ove vrste meningitisa često spominju



neinfektivni uzroci poput Kawasakijske bolesti, raznih skupina lijekova te malignih bolesti (2). Među uzroke akutnog aseptičkog meningitisa ubrajaju se i pojedina cjepiva. Tako se smatra da cjepiva protiv rubeole, žute groznice, B.pertussis i gripe mogu potencirati nastanak aseptičkog meningitisa (15). Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), izoniazid, azatioprin, sulfasalazin te čak i pojedini antibiotici poput amoksicilina ili kombinacije trimetoprim-sulfometaksazola dovode se u vezu s pojavom ove varijante meningitisa, kao i različite medicinske procedure poput spinalne anestezije, intratekalnih injekcija ili neurokirurških operacija (15). Ipak, budući da su glavni uzročnici aseptičkog meningitisa upravo virusi, pojam aseptičkog meningitisa najčešće se koristi kao sinonim za virusni meningitis (16).

Tablica 2. Etiologija akutnog aseptičkog meningitisa

<i>Etiologija akutnog aseptičkog meningitisa</i>	
<i>Infektivni uzroci</i>	<i>Neinfektivni uzroci</i>
<b>virusi</b> <i>enterovirusi</i> <i>humani parechovirusi</i> <i>arbovirusi</i> <i>virus krpeljnog meningoencefalitisa</i> <i>influenca A i B</i> <i>HIV</i> <i>herpes simplex virusi 1 i 2</i>	<i>Kawasakijska bolest</i> <i>Sistemska eritematozna bolest</i> <i>Behçetova bolest</i> <i>Sarkoidoza</i>
<b>spirohete</b> <i>B.burgdorferi, Leptospira spp.</i>	<b>maligne bolesti</b> <i>kraniofaringeom, teratom, leukemija</i>
<b>mikobakterije</b> <i>M.tuberculosis</i>	<b>lijekovi</b> <i>NSAID, izoniazid, azatioprin, sulfasalazin, antibiotici</i>
<b>gljive</b> <i>C.neoformans, Candida spp., Histoplasma spp., Blastomyces spp., C.immitis</i>	<b>medicinske procedure</b> <i>spinalna anestezija, neurokirurški zahvati, intratekalne injekcije</i>

### 3.2.1. Virusni meningitis

Virusni meningitis definira se postojanjem febrilne bolesti s kliničkom slikom iritacije moždanih ovojnica, ali bez znakova neurološkog oštećenja te u odsutnosti bakterija unutar cerebrospinalnog likvora (17). U većini slučajeva radi se o samolimitirajućim infekcijama čiji je klinički tijek kratkotrajan i benignan po karakteru, ali u pojedinim slučajevima mogu biti uzrok znatnijeg morbiditeta i mortaliteta (1).

Upala moždanih ovojnica može se odvijati istodobno s upalom moždanog parenhima, uz postojanje zajedničkog virusnog uzročnika. Za preklapanje navedenih entiteta koje se nerijetko događa, koristi se pojam virusnog meningoencefalitisa (8). U tijeku meningoencefalitisa dolazi do zahvaćanja mozgovine upalnim procesom što se očituje neurološkim simptomima koji upućuju na oštećenje moždane funkcije. Klinička slika tada uključuje i poremećaje stanja svijesti, ispade funkcije moždanih živaca te abnormalnosti refleksa kojih nema u slučaju upalnog procesa koji je ograničen na područje moždanih ovojnica (7).

#### 3.2.1.1. Epidemiologija

Incidencija meningitisa uzrokovanih virusnim uzročnicima pod utjecajem je brojnih faktora kao što su procijepljenost populacije, razvijenost i provođenje sanitetskih mjera, broj i vrsta virusa koji su endemični za određeno područje (7). Virusi često uzrokuju meningitise kod male djece, osobito u zemljama u kojima se rutinski provodi imunizacija protiv bakterijskih uzročnika meningitisa kao što su *H.influenzae*, *S.pneumoniae* i *N.meningitidis*. S većim stupnjem procijepljenosti protiv bakterijskih agensa, incidencija bakterijskog meningitisa značajno se smanjila, ali je broj oboljelih od virusnog meningitisa porastao. Incidencija virusnih meningitisa dječje dobi smanjuje se s porastom dobi djeteta (18). U najvećem riziku od virusnog meningitisa

su djeca ispod 12 mjeseci života. Nakon toga se incidencija smanjuje, a drugi porast slučajeva virusnog meningitisa u djece pojavljuje se nakon navršenih pet godina života (17). Kombinirano cjepivo protiv morbila, rubeole i parotitisa također je uvelike utjecalo na današnju etiologiju virusnog meningitisa. Naime, prije rutinske imunizacije djece, virus mumpsa bio je jedan od glavnih uzročnika aseptičkog meningitisa, a danas su to virusi iz skupine enterovirusa (19). Diljem umjerenog pojasa, meningitis uzrokovan virusima pojavljuje se u toplijem dijelu godine, odnosno u ljetnim i jesenskim mjesecima što se poklapa i sa sezonskom pojavnošću enterovirusa i drugih potencijalno uzročnih virusa (18).

#### 3.2.1.2. Etiologija

Od virusnih uzročnika akutnog aseptičkog meningitisa najčešći su *enterovirusi* (17). Slijede ih *humani parehovirusi* te *arbovirusi*, a često se pojava bolesti povezuje i s *virusom krpeljnog meningoencefalitisa* (7). Smatra se da je čak 95% svih slučajeva dječjeg virusnog meningitisa rezultat infekcije enterovirusima i parehovirusima (20). *Enterovirusi* su skupina malih RNA virusa koji pripadaju u porodicu *Picornaviridae* (5). Zahvaljujući njihovim različitim biološkim karakteristikama mogu se grupirati u nekoliko podskupina (8). U čovjeka bolest najčešće uzrokuju *Poliovirusi* tipa 1,2 i 3, zatim *Coxsackie* virusi iz skupine A i B, *Echovirusi* i *Enterovirusi* koji se označavaju brojevima (21). Glavni način transmisije enterovirusa je feko-oralni put, a prijenos je uz to moguć i direktnim kontaktom te putem kontaminirane hrane i vode (7). Drugi vjerojatni putevi prijenosa uključuju i kapljice respiratornog sekreta te transplacentalni prijenos koji dovodi do potencijalne kongenitalne infekcije (22). Ipak, sluznica probavnog trakta ostaje glavnim mjestom ulaska enterovirusa u organizam u koju dospijevaju ingestijom od strane domaćina. Unutar gastrointestinalnog trakta

enterovirusi preživljavaju zahvaljujući otpornosti na kiseline koje se tamo izlučuju (7). Ingestiju virusa od strane domaćina prati ulazak virusa u stanice intestinalne sluznice ili sluznice orofarinska što omogućavaju specifični receptori na površini enterocita i epitela ždrijela te usne šupljine (22). Idući korak u patogenezi je prodor enterovirusa kroz sluznicu tankog crijeva i umnažanje unutar intestinalnog limfnoga tkiva (5). Agregati limfnog tkiva u sastavu tankog crijeva nazivaju se *Peyerove ploče*, a njihovu funkciju u području usne šupljine i ždrijela preuzimaju tonzile (7). Ova primarno nastala sijela virusa, osim njegovom replikacijom, također rezultiraju njegovim izlučivanjem fecesom koje može potrajati i mjesecima nakon što virus dospije u organizam (7). Iz tonzila i Peyerovih ploča virus prodire u dublje smještene cervikalne limfne čvorove, kao i one unutar mezenterija tankog crijeva (7,17). Nakon replikacije slijedi ulazak virusa u krv i nastanak primarne viremije koja prethodi širenju virusa do njegovih ciljnih organa (5). Budući da enterovirusi pokazuju određeni tropizam prema tkivu središnjeg živčanog sustava, zahvaćanje moždanih ovojnica u vidu meningitisa nakon viremije nije rijetkost (22). Daljnja replikacija unutar sekundarnih virusnih žarišta kao što su jetra, pluća, miokard i koža može rezultirati sekundarnom viremijom tijekom koje također može doći do zahvaćanja dijelova CNS-a (7). Većina virusa dopijeva u središnji živčani sustav upravo tijekom sekundarne viremije (17). Enterovirusi perzistiraju unutar središnjeg živčanog sustava idućih sedam do deset dana od trenutka infekcije, odnosno, toliko je vremena potrebno za stvaranje specifičnih protutijela protiv proteina virusne kapside. Specifična *IgA protutijela* usmjerena protiv virusnih čestica zahtjevaju više vremena za sintezu, ali i ona su prisutna unutar probavnog i respiratornog trakta dva do četiri tjedna nakon infekcije. Još jedna specifičnost enterovirusa je način njihove eliminacije iz tijela domaćina u čemu su glavni posrednici komponente humoralne imunosti, odnosno, protutijela. Druge

skupine virusa eliminiraju se uglavnom posredstvom mehanizama stanične imunosti (7).

*Humani parehovirusi* su skupina RNA virusa koji se poput enterovirusa ubrajaju u porodicu *Picornaviridae* (5). Pokazuju brojne sličnosti s ranije spomenutim enterovirusima te također uglavnom uzrokuju većinom blaže infekcije gastrointestinalnog i respiratornog sustava, a znatno rjeđe dovode do pojave meningitisa dječje dobi (8). Isprva se smatralo da humani parehovirusi (*HpeV*) pripadaju ehovirusima te su današnji *HpeV1* i *HpeV2* nosili naziv *ehovirus 22 i 23*, a kasniji razvoj virologije donio je do novih spoznaja te su parehovirusi svrstani u novi zaseban rod (23). Put prijenosa najčešće je feko-oralni, a pokazuju i izraženu sezonalnu pojavnost, osobito u toplijim mjesecima ljeta i rane jeseni (7). Rastrostranjenost parehovirusa u svijetu je značajna te se smatra da u vrlo ranoj dobi velik broj djece preboli infekciju humanim parehovirusima, osobito zbog subkliničkog tijeka koji je razlog da većina infekcija prolazi neopaženo (5,7). Virusne čestice mogu se tjednima i mjesecima nakon infekcije izlučivati iz organizma stolicom i kapljicama respiratornog sekreta te na taj način prenositi unutar populacije (7). Klinička slika ne razlikuje se u većoj mjeri od ostalih virusnih meningitisa te se uz glavobolju, mučninu i opće loše stanje organizma često javlja nespecifični egzantem (19).

*Virus krpeljnog meningoencefalitisa (KME)* također može uzrokovati akutni aseptički meningitis u djece (2). Ovaj virus pripada porodici *Flaviviridae*, a razlikuju se nekoliko podtipova ovisno o geografskoj rastrostranjenosti. U Hrvatskoj prevladava europski podtip, a infekcija, osim ubodom zaraženog krpelja, može nastati i konzumacijom mlijeka zaražene životinje (24). U Hrvatskoj je virus najkoncentriraniji u nekoliko prirodnih rezervoara kao što su okolica Križevaca, Bjelovara, Koprivnice i Našica te žarišta u okolici Zagreba i Varaždina (24). Jedno od obilježja europskog podtipa virusa

krpeljnog meningoencefalitisa je slaba virulentnost pa je posljedica infekcije blaži oblik meningitisa ili encefalitisa (5). Ako se pojavi u djece, infekcija je također blažeg tijeka, osobito u odnosu na odrasle, a najčešće se javlja u ljetnim mjesecima zbog češćeg boravka na otvorenom (2). Nakon inkubacije koja može varirati u trajanju od četiri pa sve do 28 dana najčešće dolazi do pojave nespecifičnih simptoma poput febriliteta, opće slabosti i mijalgije (2). Navedena faza traje oko sedam dana, a slijedi ju pojava simptoma koji navode na upalu središnjeg živčanog sustava, u vidu meningitisa ili encefalitisa. Ovakav obrazac pojave simptoma vidljiv je u otprilike 50 % svih slučajeva te se naziva bifazičnim tijekom bolesti. U drugoj fazi dolazi do simptoma u vidu glavobolje, mučnine i vrtoglavice te febriliteta koji se povlače u razdoblju do dva tjedna (24). Težina kliničke slike i mogućnost zaostajanja trajnih neuroloških posljedica povećava se proporcionalno s dobi djeteta (5).

Od ostalih virusnih uzročnika meningitisa spominju se *herpes simplex virusi (HSV)* tipa 1 i 2, *arbovirusi*, *varicella-zoster virus*, *citomegalovirus*, *HIV* te *influenca A i B* (2). Aseptički meningitis uzrokovan HSV tipa 2 pojavljuje se najčešće u novorođenčadi koja se inficiraju od strane majke za vrijeme vaginalnog poroda. *Herpes simplex virus* tipa 1 također pokazuje određeni tropizam prema živčanom tkivu, ali češće od meningitisa uzrokuje virusni encefalitis dječje dobi (2).

*Arbovirusi* su velika skupina virusa koja obuhvaća više od 500 različitih virusa koji za svoje širenje upotrebljavaju člankonošce kao vektore po čemu su i dobili ime (engl. Arthropod borne) (5). Vektori su uglavnom različite vrste komaraca i krpelja unutar kojih se virus replicira. U ovu skupinu pripada, osim već spomenutog virusa krpeljnog meningoencefalitisa i *Virus Zapadnog Nila* koji se može manifestirati u obliku meningitisa u djece (7). To je moguće zahvaljujući neuroinvazivnoj sposobnosti samog virusa koji uz meningitis može uzrokovati i encefalitis. Bolest nastaje iznenadno, a

klinička slika pokazuje simptome poput glavobolje, mučnine i febriliteta te znakove meningealnog nadražja kao i meningitisi druge etiologije (25). Ponekad su prisutni i difuzni bolovi u mišićima i leđima te anoreksija. Specifičniji nalaz je makulopapulozni osip koji se može naći u polovice oboljelih. Kod djece, za razliku od odraslih, u tijeku arbovirusnog meningitisa ne nalazimo perifernu neuropatiju (19).

Iako iznimno, virusni meningitis može se javiti kao posljedica infekcije *varicella zoster virusom* nakon pojave vodenih kozica (17). Veća učestalost pojave meningitisa zamijećena je nakon reaktivacije tog virusa u obliku *herpesa zostera*, a u nekim slučajevima virusni meningitis pojavio se i bez prethodno prisutnih kožnih lezija (19).

*Virus influenza tipa A i B* može se u djece u različitom stupnju komplicirati zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava uključujući i pojavu meningitisa (17). Za djecu ispod pet godina starosti potencijalno opasnijim za nastanak neuroloških komplikacija se smatra virus influenza tipa A u odnosu na tip B. Zahvaćanje središnjeg živčanog sustava češće se odvija u obliku encefalitisa nego meningitisa, a patogenetski mehanizmi za to još nisu dovoljno istraženi (7).

### 3.2.1.3. *Klinička slika virusnog meningitisa*

Virusni i bakterijski meningitis preklapaju se u kliničkoj prezentaciji, ali je bitno naglasiti da je kod virusnog meningitisa bolest blažeg tijeka uz slabije izražene simptome i znakove u odnosu na bakterijski meningitis. Virusni meningitis također se može prezentirati varijabilno u ovisnosti o dobi djeteta i stanju njegovog imunskog sustava te uzročniku meningitisa (16). Period inkubacije obično traje između pet i deset dana nakon čega se javlja febrilitet koji je jedan od prvih znakova bolesti i prisutan je u čak 75% bolesnika (2,7). U dojenčadi i male djece često se može uočiti bifazičan tijek bolesti s izraženim febrilitetom (18). U prvoj fazi simptomi i znakovi bolesti ograničeni

su na febrilitet, opću slabost, mijalgiju te nespecifične respiratorne tegobe. Zatim slijedi period prividnog ozdravljenja u kojemu je dijete afebrilno i boljeg općeg stanja, a nakon toga ponovno dolazi do povišenja tjelesne temperature i pojave neuroloških znakova bolesti (7). U dojenčadi se katkad može primijetiti izbočenje velike fontanele, a specifični znakovi moždanih iritacija većinom izostaju u tako male djece. Kod dojenčadi majke često mogu zamijetiti povećanu pospanost, letargiju ili neutješan plač te smanjen apetit i iritabilnost (7). Nadražaj moždanih ovojnica u djece iznad dojenačke dobi prezentira se jakim glavoboljom i fotofobijom, a meningealni znakovi poput zakočenosti šije, znaka Kerniga ili Brudžinskog mogu, ali ne moraju biti pozitivni (7,16). Uz to, često su unutar kliničke slike prisutni jaka mučnina i povraćanje, dijareja, bol u mišićima i trbuhu te izražen gubitak apetita (7). Osip se javlja u otprilike jedne četvrtine oboljelih, a nespecifični nalazi poput faringitisa i konjunktivitisa također mogu biti prisutni (2,16). Za razliku od akutnog bakterijskog meningitisa, konvulzije su vrlo rijetke i javljaju se u manje od 5% djece (2,7). Trajanje bolesti je otprilike tjedan dana, a nakon nje najčešće nema trajnih posljedica (2).

### 3.2.2. Drugi uzročnici aseptičkog meningitisa

#### 3.2.2.1. Meningitis uzrokovan *B. Burgdorferi*

Ranije je spomenuto kako meningitis može biti uzrokovan i drugim infektivnim uzročnicima uz već spomenute viruse i bakterije. Jedan od tih infektivnih agensa je i *B.burgdorferi* koja pripada u skupinu spiroheta te u čovjeka uzrokuje *lajmsku boreliozu* (5). Uz zahvaćanje miokarda, zglobova i drugih organa, jedna od posljedica lajmske borelioze je zahvaćanje središnjeg živčanog sustava, a takav oblik bolesti naziva se *neuroboreliozu* (26). Neuroboreliozu se može manifestirati na različite načine, a u



pedijatrijskoj populaciji najčešće uzrokuje varijantu meningitisa poznatu kao *lajmski meningitis* te različite ispade kranijalnih živaca. Nisu rijetkost ni ataksije, različiti oblici vrtoglavice te mioklonus koji se također manifestiraju u sklopu neuroborelioze (26).

Čovjek slučajno postaje dio infektivnog lanca *B. burgdorferi* nakon uboda krpelja roda *Ixodes* koji služi kao vektor. Krpelji se hrane na malim šumskim životinjama i glodavcima koji čine prirodni rezervoar ove bakterije te kasnijim prelaskom na čovjeka i ispuštanjem svoje slin prenesu i bakteriju u krvotok domaćina. Drugi, znatno rjeđi način inficiranja je konzumacija zaraženog i nedovoljno termički obrađenog mlijeka i mliječnih proizvoda (5). Bolest se najčešće pojavljuje u toplijem dijelu godine, odnosno tijekom proljeća i ljeta što znači da se i meningitis uzrokovan *B.burgdorferi* većinom javlja u istom periodu kad i enterovirusni i arbovirusni meningitis. Lajmski meningitis pojavljuje se već u ranijim fazama lajmske bolesti i znak je njene diseminacije unutar organizma. Klinička slika lajmskog meningitisa u većoj je mjeri nalik na kliničku sliku virusnog meningitisa. U gotovo 50% oboljelih dva do deset tjedana prije zahvaćanja moždanih ovojnica javlja se migrirajući eritem. Glavni simptom meningitisa je jaka glavobolja sa znatno rjeđe prisutnom osjetljivošću na svjetlost i rigidnošću vrata. Febrilitet i mijalgija prezentiraju se u jedne trećine bolesnika. Ipak, glavno obilježje koje odvaja lajmski od virusnog meningitisa je trajanje bolesti, naime lajmski meningitis može imati perzistirajuće simptome i znakove u trajanju do dva mjeseca, a tijek bolesti može biti i rekurirajući (8). Kod velikog broja djece pojavljuju se i fokalni neurološki ispadi poput pareze moždanih živaca, osobito n.abducensa. Često nalaz uključuje i edem papile vidnog živca te druge znakove povišenog intrakranijalnog tlaka. Od velike je važnosti što ranije postaviti dijagnozu lajmskog meningitisa, u svrhu ranijeg početka antibiotske terapije i prevencije eventualnih neuroloških posljedica.

Stoga su osmišljeni kriteriji za procjenu vjerojatnosti lajmskog meningitisa u djece s već izraženom kliničkom slikom (15). Varijable na koje se stavlja naglasak pri procjeni su trajanje simptoma, poglavito glavobolje, udio mononuklearnih leukocita u cerebrospinalnom likvoru te postojanje pareze kranijalnih živaca. Od dodatnih kriterija može se odrediti koncentracija proteina unutar likvora koja je povišena u slučaju lajmskog meningitisa (26). „Pravilo sedmice“ korisno je u memoriranju navedenih kriterija, a obuhvaća glavobolju koja traje kraće od sedam dana, nalaz manje od 70% mononukleara u cerebrospinalnom likvoru te odsutnost pareze VII. moždanog živca, kao i ostalih moždanih živaca. U djece koja zadovoljavaju ove kriterije smatramo da je rizik od nastajanja meningitisa u sklopu lajmske bolesti nizak (15). Liječi se primjenom ceftriaksona intravenski u dozama koje iznose 50 do 75 mg/kg tjelesne težine, a alternativno se koriste i cefotaksim ili penicilin G (26).

#### 3.2.2.2. Tuberkulozni meningitis

Najopasnija manifestacija izvanplućne tuberkuloze je tuberkulozni meningitis koji nastaje diseminacijom uzročnika tuberkuloze iz primarnih plućnih žarišta. Brojni čimbenici virulencije *M.tuberculosis* omogućavaju njezinim bacilima invaziju u prostor središnjeg živčanog sustava te zahvaćanje moždanih struktura među kojima se nalaze i moždane ovojnice. Prodor mikobakterija u središnji živčani sustav može se odviti i mehanizmom „trojanskog konja“ što označava unos uzročnika preko krvno-moždane barijere pomoću prethodno inficiranih makrofaga (27). Snažna upalna reakcija koja se pritom javlja uzrokuje nakupljanje upalnog eksudata sastavljenog od bacila, makrofaga i neutrofila te eritrocita u bazalnim dijelovima mozga (28). Upalni eksudat kompromitira cirkulaciju likvora i dovodi do pojave hidrocefalusa (2). Još jedna karakteristika tuberkuloznog meningitisa su popratni infarkti mozga zbog zahvaćanja

moždanih krvnih žila upalnim procesom (2). Navedeni infarkti najčešće zahvaćaju područje irigacije srednje cerebralne arterije što posljedično dovodi do trajnih oštećenja određenih neuroloških funkcija (28).

Rizik razvoja tuberkuloze nakon inficiranja najveći je u djece mlađe od dvije godine i tada iznosi čak 30-40%, nakon čega se smanjuje i ostaje vrlo nizak sve do pubertetskog razdoblja kada iznosi 10-20%. Jedna od specifičnosti tuberkuloze dječje dobi je i kratak vremenski period od trenutka inficiranja do pojave bolesti, a dob djeteta ne igra važnu ulogu samo procjeni mogućeg razvoja bolesti već i u potencijalnoj težini kliničke slike (29). Kod male djece diseminacija bolesti te zahvaćanje udaljenih organskih sustava nije rijetkost. Samim time nastaje teža i ozbiljnija klinička slika, a tuberkulozni meningitis najčešći je upravo kod najmlađih (29). Diseminacija *M.tuberculosis* u središnji živčani sustav najčešće se manifestira kliničkom slikom akutnog, subakutnog ili kroničnog meningitisa koji može biti izolirana manifestacija tuberkuloze ili se prezentirati istovremeno s plućnom ili milijarnom tuberkulozom (28). Simptomi i znakovi uključuju opću slabost i jako izražen umor, glavobolju, vrućicu, mučninu i povraćanje te akutna prezentacija tuberkuloznog meningitisa uvelike podsjeća na akutni bakterijski meningitis (28). Moguća je i pojava bolova u abdomenu, opstipacije te gubitka apetita (2). Ispadi kranijalnih živaca u obliku pareze III., VI. i VII. živca mogu biti prisutni kao i konvulzije koje se javljaju u oko 50% slučajeva (2). Tuberkulozni meningitis u djece se često komplicira pojavom hidrocefalusa koji je izraženiji nego u sklopu akutnog bakterijskog meningitisa (28).

#### 3.2.2.3. Gljivični meningitis

U najvećem broju slučajeva gljivični meningitis u dječjoj dobi veže se uz prisutnost drugih bolesti ili imunokompromitirajućih stanja (7). Tako se od postojećih bolesti u djece s kliničkom slikom gljivičnog meningitisa najčešće spominju prirođeni defekti

imunosti, HIV infekcija, maligne bolesti dječje dobi i dijabetes. Rijetko se susreće direktna inokulacija fungalnih uzročnika prilikom traumatske ozljede glave (7). Najčešći uzročnici gljivičnog meningitisa su *C.neoformans* te *Candida spp.*, a slijede ih *Histoplasma spp.*, *Blastomyces spp.* i *Coccidioides spp.* (8). Klinička slika gljivičnog meningitisa većinom je blaža od akutnog bakterijskog meningitisa, a tijek bolesti većinom je subakutni ili kronični, odnosno, odsutni su znakovi poboljšanja i do četiri tjedna nakon početka terapije (7,8). Kliničke manifestacije u djece uključuju prisutnost glavobolje, blago povišene temperature, mučnine i pospanosti, a može doći i do zakočenosti šije i promjene stanja svijesti. Progresijom bolesti dolazi do pojave neuroloških ispada, konvulzija te znakova povišenja intrakranijalnog tlaka (7,8). Klinička slika ovisi i o već prisutnim bolestima i stanjima te je u djece s podliježećom HIV infekcijom, malignom bolešću ili one koja su na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima u pravilu teža (8). Pretrage cerebrospinalnog likvora u slučaju gljivičnog meningitisa pokazuju povišene razine proteina, snižene razine glukoze te pleocitozu koja pokazuje 20 do 500 stanica u kubičnom milimetru likvora uz predominaciju mononuklearnih leukocita (8). Pozitivna kultura likvora predstavlja zlatni standard u dijagnostici gljivičnog meningitisa u djece, a u slučaju težeg dokazivanja uzročnika, na raspolaganju su i brojni serološki testovi (7). Nalaz eozinofila unutar likvora upućuje na meningitis uzrokovan s *Coccidioides immitis* (7). Prvi izbor u terapiji gljivičnog meningitisa je amfotericin B koji pokriva širok spektar različitih uzročnika, a ostale terapijske opcije uključuju flukonazol, flucitozin, itrakonazol te vorikonazol, a odabiru se ovisno o nalazima kulture likvora (7).

### 3.3. Dijagnostički postupak

Uzimanje detaljne anamneze početni je korak u postavljanju dijagnoze meningitisa u djece. Važno je ispitati kada se pojavila bolest, je li tijekom dosadašnje bolesti bio postepen ili rapidno progredirajući, koji su se simptomi javljali i kojim redoslijedom, je li dijete bilo febrilno i koja je najviša izmjerena tjelesna temperatura (3). Uz to je važno dobiti podatak o eventualnoj pojavi konvulzija. Starija djeca često će se žaliti na jaku glavobolju i fotofobiju, dok će majke kod svoje dojenčadi i male djece primjetiti odbijanje hrane, izraženu pospanost i letargiju te povećanu razdražljivost uz plač. Od velike je važnosti dobiti uvid u eventualne predisponirajuće faktore za razvoj meningitisa poput kontakta s oboljelim od meningitisa ili pojave meningitisa u vrtiću kojeg dijete pohađa, nedavne respiratorne infekcije ili upale srednjeg uha te ostalih bolesti koje je dijete u zadnje vrijeme preboljelo (2). Uvijek je važno i provjeriti dosadašnju medicinsku dokumentaciju te utvrditi boluje li dijete od nekih kroničnih bolesti ili imunokompromitirajućih stanja. Podatak o nedavnom putovanju u područja koja su endemska za određene uzročnike meningitisa ili informacija o nedavnom ubodu krpelja također može usmjeriti anamnezu u smjeru točne dijagnoze (7,2). Informacija o dotad primljenim cjepivima osobito je važna u slučaju sumnje na meningitis uzrokovan s *H.influenzae* ili *S.pneumoniae* (3). Roditelje svakako treba pitati i o eventualnim alergijama djeteta, osobito onima na lijekove. Podatak o nedavnom uzimanju antibiotika od velike je važnosti zbog promjena koje time nastaju u krvi i likvoru, osobito u mikrobiološkim pretragama u kojima kultura likvora može biti negativna (2,3). Za vrijeme fizikalnog pregleda naglasak je na traženju simptoma i znakova karakterističnih za meningitis. Ponekad dijete već na prvi pogled izgleda ozbiljno bolesno, iako u ranim fazama meningitisa ni to ne mora biti slučaj. Ispitivanjem vitalnih funkcija kao što su stanje svijesti, disanje i cirkulacija nastoji se što ranije

procijeniti potencijalna ugroženost djeteta. Svakako treba pristupiti ispitivanju meningealnih znakova kojima dobivamo informaciju o postojanju iritacije moždanih ovojnica. Budući da su meningealni znakovi najčešće negativni u dojenčadi i vrlo male djece, ne treba isključiti meningitis isključivo temeljem ovog ispitivanja (16). Također, tijekom pregleda potrebno je ispitati postoji li povišenje intrakranijalnog tlaka koje se očituje jakom glavoboljom i povraćanjem uz hipertenziju, poremećaj stanja svijesti i edem papile vidnog živca (30). Cushingov trijas kojeg čine bradikardija, hipertenzija i respiratorna depresija jedan je od kasnijih znakova koji upućuju na povišeni intrakranijalni tlak te stoga nije dovoljno specifičan u ranoj evaluaciji bolesti (16). Uvijek treba obratiti pažnju na pojavu fokalnih neuroloških ispada i konvulzija koje također mogu uputiti na postojanje patologije unutar središnjeg živčanog sustava (16). Znakovi sustavne infekcije poput prateće pneumonije, upale srednjeg uha, sinusitisa, artritisa ili perikarditisa često mogu uputiti na bakterijsku etiologiju meningitisa (3). U slučaju sumnje na aseptički meningitis potrebno je evaluirati simptome i znakove specifične za određeni tip virusa. Tako se primjerice postojanje faringitisa, konjunktivitisa, osipa ili herpangine istodobno uz kliničku sliku meningealnog nadražaja povezuje s enterovirusnim meningitisom, a prateći palmarno-plantarni eritem može uputiti na bolest uzrokovanu humanim parehovirusima (16). Laboratorijska obrada uz analizu periferne krvi svakako treba biti ordinirana pri sumnji na meningitis, a naglasak se stavlja na upalne parametre poput C-reaktivnog proteina, sedimentacije te kompletne i diferencijalne krvne slike u kojima se s osobitom pažnjom promatra broj i zastupljenost pojedinih vrsta leukocita. Povišeni C-reaktivni protein, sedimentacija i razina prokalcitonina upućuju na bakterijsku etiologiju meningitisa. Za potvrdu je u svakog bolesnika sa sumnjom na bakterijski meningitis prije početka antibiotske terapije svakako potrebno uzeti i hemokulturu koja je u 50% slučajeva

pozitivna i otkriva uzročnika meningitisa (3). Sve navedene pretrage trebaju biti ordinirane i prilikom sumnje na meningitis druge etiologije. Ostali potrebni nalazi uključuju određivanje koncentracije glukoze u krvi, elektrolita u serumu i parametara funkcije bubrega kao što su kreatinin i ureja (31). Kod prisutnosti petehija ili purpura indicirani su testovi koagulacije. Razvoj sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) kao komplikacije bakterijskog meningitisa razlog je zbog kojega treba tijekom obrade i kasnijeg liječenja kontrolirati razine natrija unutar seruma (2,7).

### 3.3.1. Pretrage cerebrospinalnog likvora

Za postavljanje konačne dijagnoze meningitisa dječje dobi, kao i za otkrivanje njegova uzročnika potrebno je izvršiti analizu cerebrospinalnog likvora i u pojedinim slučajevima prethodno ordinirati slikovne pretrage (2). Uzorak likvora dobiva se lumbalnom punkcijom koja je indicirana u slučaju sumnje na infekciju središnjeg živčanog sustava (32). U slučaju da različite malformacije onemogućavaju izvođenje lumbalne punkcije, alternativan način uzorkovanja likvora je cisternalna, odnosno subokcipitalna punkcija (2). Lumbalna punkcija ne smije se izvoditi u slučaju suspektog ili dokazanog povišenog intrakranijalnog tlaka zbog opasnosti od cerebralne hernijacije (32). Stoga posebnu pažnju treba obratiti na već navedene znakove povišenja intrakranijalnog tlaka kao što su ispadi funkcije moždanih živaca, edem papile vidnog živca te Cushingov trijas (1). Kod djece kod koje postoji sumnja na povišen intrakranijalni tlak potrebno je prije izvođenja lumbalne punkcije ordinirati CT mozga i pregled fundusa oka (32). Druge kontraindikacije za izvođenje lumbalne punkcije uključuju infekciju kože na mjestu predviđenom za ubod igle te postojanje

hemoragijske dijateze (2,32). Lumbalna punkcija također se ne izvodi u slučaju sumnje na postojanje apscesa mozga ili subduralnog empijema (2). U slučaju nužne odgode lumbalne punkcije ordinira se empirijska antibiotska terapija budući da svaka odgoda početka terapije rezultira s većim rizikom morbiditeta i mortaliteta (8).

Uzorak likvora šalje se na citološku, biokemijsku i mikrobiološku obradu. Nalaz citološke pretrage otkriva broj leukocita unutar necentrifugiranog likvora, dok se vrste leukocita mogu razlikovati nakon postupka centrifugiranja (2). Broj bijelih krvnih stanica tipično je povišen u sklopu akutnog bakterijskog meningitisa i iznosi više od 1000 stanica po kubičnom milimetru likvora, a nakon diferencijacije je vidljivo da se pretežno radi o neutrofilima koji su zastupljeni u udjelu od 75-95 % (1). Suprotno tome, u sklopu meningitisa virusne etiologije citološka pretraga pokazuje mononuklearnu pleocitozu s prosječno 10 do 500 leukocita po milimetru kubičnom likvora (16,18). U početnim fazama akutnog bakterijskog meningitisa moguća je prolazna predominacija limfocita, a isto tako kod meningitisa virusne etiologije u početku je moguća veća zastupljenost polimorfnukleara (1). Biokemijskom pretragom cerebrospinalne tekućine obuhvaća se mjerenje koncentracija proteina i glukoze u likvoru. Normalne koncentracije proteina unutar likvora kod djeteta iznose 0,2 do 0,4 g/L, dok u tijeku virusnog meningitisa iznose otprilike 0,4 do 0,8 g/L (19). Nasuprot tome, akutni bakterijski meningitis karakteriziran je značajno povišenom koncentracijom proteina unutar likvora koja najčešće iznosi 1-5 g/L (3). Idući bitan parametar biokemijske obrade likvora je glukoza koja se normalno kreće u rasponu od 0,5-1,0 g/L. U sklopu akutnog bakterijskog meningitisa njezine vrijednosti padaju i ispod 0,4 g/L u više od polovice slučajeva (1). Omjer koncentracija glukoze unutar likvora i unutar krvi također je smanjen u sklopu akutnog bakterijskog meningitisa i iznosi manje od 0,6 što nazivamo hipoglikorahijom (3). Ova pojava znatno je češća u sklopu akutnog



bakterijskog meningitisa u odnosu na meningitise virusne etiologije (2). Konačno, za otkrivanje uzročnika meningitisa važno je izvršiti mikrobiološku obradu likvora koja obuhvaća bakteriološku kulturu i bakterioskopski pregled likvora uz bojanje po Grammu kako bismo identificirali bakterijske uzročnike (2,3). Mogućnost vizualiziranja bakterija uvelike ovisi o broju uzročnika unutar likvora te negativan nalaz ne isključuje dijagnozu bakterijskog meningitisa. Ukoliko je uzročnik meningitisa pneumokok, u gotovo 90% slučajeva možemo ga vizualizirati bakterioskopskim pregledom likvora. *N.meningitidis* nalazi se na bakterioskopskom pregledu u 80% slučajeva (2,3). Navedeni postotci značajno su niži nakon uzimanja antimikrobnih lijekova, stoga je važno provesti lumbalnu punkciju prije početka terapije (2). Kultivacija bakterija iz uzorka likvora definitivna je potvrda dijagnoze bakterijskog meningitisa te je osim u slučaju uzimanja antibiotske terapije prije lumbalne punkcije pozitivna u 90% slučajeva (2,3). Napredak u dijagnostici infekcija središnjeg živčanog sustava omogućio je kultivaciju virusa iz cerebrospinalnog likvora. Analiza cerebrospinalnog likvora provodi se pomoću PCR metode te najčešću primjenu ima u dijagnostici enterovirusnih infekcija. Prednosti ove metode su brzina i visoka osjetljivost i specifičnost. Sve su dostupniji i PCR testovi koji istovremeno testiraju jedan uzorak cerebrospinalne tekućine na veliki broj različitih uzročnika (16).

### 3.3.2. Slikovne pretrage

Od slikovnih pretraga većinom se koriste kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonanca u svrhu isključivanja postojanja intrakranijalnog procesa koji bi mogao predstavljati kontraindikaciju za izvođenje lumbalne punkcije (2,3). U djece kod koje postoji sumnja na bakterijski meningitis, potrebno je ordinirati CT ili MR u slučaju

promjene stanja svijesti u obliku kome i prisutnih žarišnih neuroloških ispada. Iznimno, ispadi u području inervacije VI. ili VII. moždanog živca ne zahtjevaju primjenu metoda slikovne dijagnostike prije lumbalne punkcije. Nedavna trauma ili neurokirurški zahvat kao i hidrocefalus u anamnezi predstavljaju indikaciju za CT (3). Isto tako, ukoliko se prilikom fizikalnog pregleda uoče znakovi povišenja intrakranijalnog tlaka, obavezno treba ordinirati CT prije lumbalne punkcije. Potrebno je naglasiti da se u slučaju primjene slikovnih metoda antibiotska terapija ne smije odgađati jer svaka odgoda značajno povećava rizik od kasnijih komplikacija bolesti (3).

### 3.4. Terapija

Bakterijski meningitis u djece predstavlja hitno stanje koje bez odgovarajuće terapije ima izrazito nepovoljan ishod, a ponekad se dogodi da trajne posljedice perzistiraju i unatoč ispravno provedenom i na vrijeme započetom liječenju (1,7). Za postizanje terapijskog uspjeha, od izrazite je važnosti što ranije započeti s terapijom te uz provođenje simptomatskog liječenja odabrati i prikladan antibiotik.

Simptomatska terapija meningitisa obuhvaća mirovanje u zamračenoj prostoriji, nadoknadu tekućine, osobito u slučaju povraćanja te uporabu analgetika (33). Blaži tijek bolesti razlog je zbog kojeg u gotovo svim slučajevima virusnog meningitisa dolazi do poboljšanja nakon nekoliko dana suportivne terapije (2,33). U pojedinim slučajevima meningitisa, primjerice kod lajmskog meningitisa, uz suportivnu terapiju ponekad je potrebno primjeniti i specifičnu terapiju ovisno o uzročniku.

Akutni bakterijski meningitis u pravilu je bolest sa znatno ozbiljnijom i dramatičnijom kliničkom slikom koja uz sve navedeno zahtjeva i dodatne suportivne mjere te

primjenu antibiotske terapije. Djeca koja se prezentiraju teškom kliničkom slikom s prisutnim poremećajem stanja svijesti, konvulzijama i teškoćama disanja u pravilu zahtijevaju boravak u jedinicama intenzivnog liječenja (2). Kod takvih bolesnika nužno je bez odgode osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju te započeti monitoriranje vitalnih funkcija uz osiguranje sigurnog venskog puta. Nadoknada tekućine provodi se kontinuirano, ali prema trenutnoj procjeni stanja bolesnika opseg nadoknade može se povećati ili smanjiti. Po potrebi se korigira eventualna hipoglikemija i promjene acidobaznog statusa (34). U slučaju pojave konvulzija potrebno je primijeniti diazepam u dozi 0,2 mg/kg tjelesne težine intravenski, dok se valproat ili barbiturati mogu primjenjivati profilaktički. Intrakranijalni tlak potrebno je snižavati ukoliko njegove vrijednosti iznose više od 20 mmHg kako bi se prevenirala pojava hernijacije mozga (1,2). To se provodi intravenskom primjenom 20% manitola u dozi 0,25-1,0 g/kg tjelesne mase. Dodatno se može primijeniti kratkotrajna mehanička hiperventilacija, a postoje i dokazi da kortikosteroidi poput deksametazona imaju povoljan učinak na sniženje intrakranijalnog tlaka (2,34). Svaki porast tjelesne temperature dovodi do povišenja intrakranijalnog tlaka te se preventivno mogu dati antipiretici kako bi se to povišenje suzbilo. Neki autori spominju i uporabu furosemda u svrhu suzbijanja prijetećeg moždanog edema mehanizmima venodilatacije i povećanja diureze (1).

S antibiotskom terapijom počinje se u pravilu odmah nakon lumbalne punkcije kako antibiotici ne bi utjecali na nalaz analize likvora. Ukoliko je prije lumbalne punkcije potrebno učiniti CT, terapija se primjenjuje odmah nakon uzorkovanja krvi potrebne za hemokultivaciju, a prije CT-a. Uz izuzetak meningokoka, većina bakterijskih uzročnika meningitisa može se dokazati unutar likvora i nekoliko sati od započinjanja antibiotske terapije. Pri odabiru adekvatnog antibiotika, bitno je obratiti pozornost na njegovu baktericidnu aktivnost protiv određenog patogena, ali podjednako važno je da

odabrani lijek ima sposobnost prelaska krvno-moždane barijere i postizanja terapijskih koncentracija unutar samog likvora (1,2). Antimikrobna terapija bakterijskog meningitisa ima zadatak prevenirati nastanak neuroloških sekvela što se postiže sterilizacijom likvora u prvih 36 do 48 sati od prve doze terapije (2). Empirijska terapija započinje se bez odgode pri postavljanju sumnje na akutni bakterijski meningitis. Odabrani antibiotik svojom baktericidnom aktivnošću mora djelovati protiv dva glavna uzročnika bakterijskog meningitisa u djece, a to su *S.pneumoniae* i *N.meningitidis* (34). Kod mlađe dojenčadi starosti od jednog do tri mjeseca empirijsku terapiju čini kombinacija ampicilina, cefalosporina treće generacije i aminoglikozida, a flukloksacilin se može pridodati navedenim antibioticima (2). U djece iznad tri mjeseca starosti terapija se obično počinje ceftriaksonom u dozi od 100 mg/kg tjelesne težine intravenski u jednoj ili dvije doze na dan (2,34). U djece s nedavnim neurokirurškim zahvatom ili nedavnom penetrantnom traumom neurokranija inicijalni terapijski izbor čini kombinacija vankomicina i meropenema koji se također primjenjuju parenteralno (1,2,34). U slučaju frakture baze lubanje djetetu se daje kombinacija ceftriaksona i vankomicina, a ista terapija koristi se i u slučaju meningitisa u djeteta s dokazanim deficitima imunološkog sustava (34). Nakon mikrobiološke obrade likvora i utvrđivanja uzročnika bakterijskog meningitisa, empirijsku terapiju zamjenjuje etiološka terapija prema dobivenom nalazu kulture likvora (34). Ceftriakson je lijek prvog izbora za liječenje akutnog bakterijskog meningitisa u sve dojenčadi i djece iznad tri mjeseca starosti (2). Pojedini autori predlažu i uporabu penicilina G u terapiji dokazanog meningokoknog i pneumokoknog meningitisa (1,34). U dojenčadi ispod tri mjeseca starosti zbog različitog spektra uzročnika koriste se i različiti lijekovi. Tako se u slučaju dokazane infekcije moždanih ovojnica s *E.coli* primjenjuje ceftriakson, a u slučaju infekcije uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe B prvi izbor čini ampicilin

koji se može kombinirati s aminoglikozidima (2). Terapijski izbor za meningitis u djece s različitim predisponirajućim faktorima poput već spomenutih neurokirurških zahvata ili trauma neurokranija uvelike ovisi o uzročniku (2). Vankomicin sa ili bez rifampicina daje se u slučaju nalaza *S.epidermidisa*, a nalaz *S.aureusa* zahtjeva primjenu flukloksacilina uz alternativni vankomicin. Iako rijetko, ponekad se kao uzročnika bakterijskog meningitisa izolira *P.aeruginosa* te se tada u terapiji primjenjuju cefalosporini treće ili četvrte generacije, odnosno, ceftazidim ili cefepim (2). Trajanje terapije određuje se ovisno o uzročniku. Meningokokni meningitis liječi se od sedam do 10 dana, a meningitis uzrokovan pneumokokom od 10 do 14 dana. U sklopu meningitisa uzrokovanog s gram-negativnim uzročnicima trajanje terapije je nešto dulje. Tako meningitis uzrokovan *E.coli* zahtijeva terapiju u trajanju tri tjedna (34).

Tablica 3. Antibiotička terapija bakterijskog meningitisa (2)

<i>Klinički sindrom</i>	<i>Empirijska terapija</i>	<i>Etiološka terapija</i>
<i>Akutni bakterijski meningitis u djece iznad 3 mjeseca starosti</i>	ceftriakson	N.meningitidis, S.pneumoniae: ceftriakson, penicilin G H.influenzae: ceftriakson
<i>Akutni bakterijski meningitis u djece s frakturom baze lubanje</i>	ceftriakson + vankomicin	S.pneumoniae,H.influenzae,N.meningitidis: ceftriakson S.aureus: flukloksacilin, vankomicin S.epidermidis: vankomicin, rifampicin
<i>Akutni bakterijski meningitis u djece s penetrantnom traumom neurokranija ili neurokirurškim zahvatom</i>	vankomicin + meropenem	S.epidermidis: vankomicin, rifampicin S.aureus: flukloksacilin, vankomicin P.aeruginosa: ceftazidim ili cefepim + meropenem

#### 4. RASPRAVA

Unatoč značajnom napretku koji je u zadnjih nekoliko desetljeća postignut u područjima dijagnostike i terapije meningitisa u djece, još uvijek je ova bolest značajan izvor morbiditeta i mortaliteta u pedijatrijskoj populaciji. Navedeno se uglavnom odnosi na akutni bakterijski meningitis jer su virusni te akutni aseptički meningitis najčešće blaži oblici bolesti koji uz primjenu simptomatske terapije prolaze u periodu od nekoliko dana i ne ostavljaju trajne neurološke ili druge posljedice. Uspješno provedena terapija bakterijskog meningitisa započeta u ranim fazama bolesti nije uvijek garancija za povoljan klinički ishod jer unatoč tome kasnije mogu zaostati trajne neurološke posljedice. *Haemophilus influenzae tipa B* koji je nekada bio glavni uzročnik bakterijskog meningitisa u djece u današnje vrijeme javlja se većinom u sporadičnim slučajevima, uglavnom u djece s određenim rizičnim čimbenicima poput imunodeficientnih stanja ili inkompletno provedene imunizacije (35). Upravo je otkriće cjepiva i njegova široka primjena u većini razvijenijih zemalja značajno smanjila broj djece oboljele od meningitisa i ostalih invazivnih formi bolesti uzrokovane s *H. influenzae tipa B*, a time su se smanjile i stope mortaliteta i morbiditeta u djece. Shodno tome, može se zaključiti da je upravo provođenje redovite imunizacije protiv najčešćih i najopasnijih uzročnika meningitisa u djece jedini način kojim se mogu spriječiti trajne posljedice i smanjiti smrtnost djece od ove bolesti. U Republici Hrvatskoj se prema programu obaveznog cijepljenja već niz godina provodi imunizacija protiv *H.influenzae tipa B* i tuberkuloze, odnosno bolesti koje u svim dobnim skupinama mogu uzrokovati tešku kliničku sliku meningitisa. Od 2019. se djeca u Hrvatskoj cijepuju i protiv pneumokoka koji je do sada bio najčešći uzročnik meningitisa u djece i koji uzrokuje velik broj ozbiljnih komplikacija poput oštećenja sluha ili intelektualnih teškoća (9). Iako postoji i rutinski se koristi u nekim državama

poput SAD-a, cjepivo protiv *N.meningitidis* trenutno još nije dio kalendara cijepljenja u RH. Invazivni oblici meningokokne bolesti među kojima se nalazi meningitis, ali i meningokokna sepsa mogu u periodu od nekoliko sati progredirati do stanja opasnog po život u kojemu samo hitna antibiotska terapija može prevenirati letalan ishod. Najugroženija su skupina mala djeca, a početak bolesti često je podmukao i nespecifičan što predstavlja dodatnu otežavajuću okolnost u postavljanju kliničke sumnje i pravovremenom dijagnosticiranju meningokokne bolesti. Stoga bi uvođenje cjepiva protiv serološke grupe B, ali i polivalentnih cjepiva protiv ostalih seroloških grupa meningokoka zasigurno dovelo do smanjenja broja oboljelih od meningokokne bolesti i do manje prevalencije trajnih sekvela, ali i do znatno manje smrtnosti od meningitisa i meningokokne sepse. Osim cijepljenja, potrebno je identificirati asimptomatske kliconoše *N.meningitidis* koji mogu predstavljati žarišta novih slučajeva meningokoknog meningitisa u općoj populaciji i kod njih provesti antimikrobnu profilaksu kako bi se preveniralo daljnje širenje bolesti. Osim protiv bakterijskih uzročnika meningitisa, cijepljenje također može pružiti zaštitu i protiv virusa krpeljnog meningoencefalitisa, osobito u djece koja vrlo lako mogu doći u kontakt s krpeljima boravkom u prirodi. Druga varijanta aseptičkog meningitisa koja se također prenosi krpeljima je lajmski meningitis za čiju prevenciju trenutno ne postoji cjepivo (26), ali je potrebno educirati zdravstveno osoblje o načinima ranog prepoznavanja kožnih lezija koje prethode neuroboreliozu, a time i lajmskom meningitisu kako bi se spriječio njegov nastanak.

## 5. ZAKLJUČCI

Ključ uspjeha u borbi protiv posljedica meningitisa dječje dobi je rano postavljanje dijagnoze i hitno ordiniranje adekvatne terapije. Već prilikom prvog pregleda djeteta potrebno je obratiti pozornost na sve kliničke znakove i simptome meningitisa, čak i one na prvi pogled nespecifične i teže uočljive. Detaljna anamneza i fizikalni pregled prvi su koraci u otkrivanju meningitisa u djece. Sumnju na ozbiljnu bolest poput meningitisa treba postaviti kod svakog djeteta čije se opće stanje rapidno pogoršalo unutar nekoliko sati. Pri tome treba voditi računa o dobi djeteta jer se pojedini znakovi i simptomi meningitisa mogu različito manifestirati kod dojenčeta u odnosu na dijete vrtičke ili školske dobi. Neutješan plač, odbijanje hranjenja, iznenadna pospanost i letargija kod dojenčeta, odnosno jaka glavobolja, povraćanje i febrilitet u starijem djeteta trebaju kod svakog liječnika pobuditi sumnju da se možda radi o meningitisu iako nijedan od navedenih znakova nije patognomoničan za meningitis. Sljedeći korak je lumbalna punkcija i citološka, mikrobiološka i biokemijska analiza likvora kojom možemo napraviti distinkciju između akutnog bakterijskog i aseptičkog meningitisa. Pri tome treba voditi računa o mogućim kontraindikacijama za izvođenje lumbalne punkcije. Zbog opasnosti od odgađanja antibiotske terapije u slučaju akutnog bakterijskog meningitisa, po protokolu se započinje s empirijskom terapijom. Ceftriakson je empirijski antibiotik izbora za glavne bakterijske uzročnike meningitisa, a nakon otkrivanja uzročnika počinje se etiološka terapija. Akutni aseptički meningitis liječi se suportivnom terapijom koja uključuje adekvatnu hidraciju, mirovanje te davanje analgetika i antipiretika. Uz sve navedeno, jedan od najvažnijih načina borbe protiv destruktivnih posljedica meningitisa u djece je svakako i prevencija koja se u našoj zemlji trenutno obavezno provodi protiv pneumokoka i *H.influenzae tipa B*, a



svakako bi bilo dobro da se navedenim uzročnicima u grupi obaveznih cjepiva uskoro pridruži i cjepivo protiv *N.meningitidis*.

## 6. SAŽETAK

Naziv meningitis označava upalu moždanih ovojnica koja nastaje kao rezultat invazije patogena u prostor središnjeg živčanog sustava. Meningitis dječje dobi se prema etiologiji dijeli na akutni bakterijski meningitis i akutni aseptički meningitis. Danas su najčešći uzročnici bakterijskog meningitisa u djece *S.pneumoniae* i *N.meningitidis*, dok se kod dojenčadi ispod tri mjeseca starosti najčešće izoliraju *S.agalactiae* i *E.coli*. Klinička prezentacija akutnog bakterijskog meningitisa obuhvaća sustavne znakove i infekcije zajedno sa znakovima iritacije moždanih ovojnica. Komplikacije bakterijskog meningitisa dječje dobi mogu se podijeliti u sustavne i neurološke komplikacije, a vrijeme njihove pojave u tijeku meningitisa od velikog je prognostičkog značaja. Akutni aseptički meningitis pojam je kojim se objašnjava pojava benignog, kratkotrajnog i samoograničavajućeg sindroma koji zahvaća središnji živčani sustav u vidu nadražaja moždanih ovojnica i uobičajno ima povoljan klinički ishod. U sklopu sindroma nema znakova sustavnog širenja infekcije, a karakteriziran je nalazom mononuklearne pleocitoze te negativnim nalazom bakterija unutar cerebrospinalnog likvora. Najčešći uzročnici virusnog meningitisa su enterovirusi, a ponekad i arbovirusi i humani parehovirusi. Akutni aseptički meningitis u djece mogu uzrokovati i ostale skupine infektivnih uzročnika poput *B.burgdorferi* i *M.tuberculosis*, ali i neinfektivni uzroci poput Kawasakijske bolesti, raznih skupina lijekova te malignih bolesti. Za postavljanje konačne dijagnoze i razlikovanje bakterijskog od aseptičkog meningitisa potrebno je izvršiti lumbalnu punkciju te analizu cerebrospinalnog likvora. Uz antimikrobno liječenje, koje je u početku empirijsko, a kasnije etiološko, provodi se i simptomatska terapija.

## 7. SUMMARY

The term meningitis refers to the inflammation of the meninges which results from the invasion of the central nervous system by pathogens. Meningitis in children is divided into acute bacterial meningitis and acute aseptic meningitis. The most common causes of bacterial meningitis in children are *S. pneumoniae* and *N. Meningitidis*, while the most frequent causes of bacterial meningitis in infants under three months of age are *S. agalactiae* and *E. coli*. Clinical presentation of acute bacterial meningitis consists of signs of meningeal irritation with signs of systemic infection. Systemic and neurologic complications can develop as a consequence of acute bacterial meningitis and can be predictive for definitive outcome. Acute aseptic meningitis is defined as benign, self-limited syndrome which affects central nervous system and usually has a good outcome. It is characterized by irritation of meninges without signs of systemic infection. Analysis of cerebrospinal fluid reveals mononuclear pleocytosis and absence of bacteria. The most common causes of aseptic meningitis are enteroviruses, arboviruses and human parechoviruses. Acute aseptic meningitis can also be caused by *B. burgdorferi*, *M. tuberculosis* and different noninfectious causes such as Kawasaki disease, drugs or malignant diseases. It is necessary to perform lumbar puncture and the analysis of cerebrospinal fluid in order to establish the diagnosis and to differentiate between bacterial meningitis and aseptic meningitis syndrome. Treatment of meningitis consists of supportive therapy which is used together with empiric or specific antimicrobial therapy.

## 8. LITERATURA

1. Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition. Elsevier; 2016.
2. Mardešić D. Pedijatrija. 8.prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
3. Kaplan SL, Edwards MS, Nordli DR. Bacterial meningitis in children older than one month: Clinical features and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2020 [citirano 10.04.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
4. Hasbun R, Hornstein MD. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. UpToDate [Internet]. 2020 [citirano 1.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
5. Kalenić S. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
6. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. [Internet]. Lancet Infect Dis. 2002;2(12):721-736.
7. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the Central Nervous System. [Internet] 3rd edition. Wolters-Kluwer Health. 2014- [ažurirano 21.12.2019.; citirano 18.05.2020..] Dostupno na: <http://libgen.is>
8. Singhi P, Griffin DE, Newton CR. Central Nervous System Infections in Childhood. [Internet]. International Child Neurology Association. 2014- [ažurirano 21.12.2019.; citirano 20.05.2020..] Dostupno na: <http://libgen.is>
9. Tuomanen EI. Pneumococcal meningitis in children. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 1.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
10. Apicella M. Clinical manifestations of meningococcal infection. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 1.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
11. Apicella M. Epidemiology of Neisseria meningitidis infection. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 1.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

12. Lalani T, Sexton D. Cochlear implant infections. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 1.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
13. Kaplan SL. Bacterial meningitis in children: Neurologic complications. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 1.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
14. Paladino J. Kompendij neurokirurgije. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
15. Hasbun R. Meningitis and Encephalitis. [Internet]. Springer International Publishing. 2018- - [ažurirano 21.12.2019.; citirano 13.05.2020.] Dostupno na: <http://libgen.is>
16. Di Pentima C, Kaplan SL. Viral meningitis: Clinical features and diagnosis in children. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 20.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
17. Di Pentima C, Kaplan SL. Viral meningitis: Epidemiology, pathogenesis, and etiology in children. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 31.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
18. Cantu RM, M Das J. Viral Meningitis. [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
19. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ*. 2008;336(7634):36-40.
20. Mijovic H, Sadarangani M. To LP or not to LP? Identifying the Etiology of Pediatric Meningitis. [Internet]. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6S Suppl 1):S39-S42.
21. MSD-Priručnici.hr. Enterovirusi. [Internet]. Split: Placebo. 2014. [citirano 01.06.2020.]. Dostupno na: <http://msd-prirucnici.placebo.hr>

22. De Crom SC, Rossen JW, van Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. [Internet]. *Eur J Pediatr*. 2016;175(8):1023-1029.
23. Gutiérrez V, Martínez-Valdebenito C, Montecinos L, Alarcón R, Gárate C, Ferrés M. Parechovirus como agente etiológico de meningitis y/o sepsis viral en lactantes [Parechovirus as etiologic agent of meningitis and/or sepsis like illness in infants] [published correction appears in *Rev Chilena Infectol*. [Internet]. 2016 Oct;33(5):595]. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(4):380-388.
24. Vilibić-Čavlek T, Barbić Lj, Pandak N, Pem-Novosel I, Stevanović V, Kaić B, Mlinarić-Galinović G. Virus krpeljnog encefalitisa: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika i prevencija. [Internet]. *Acta Med Croatica*, 68 (2014) 393-404 [citirano 4.6.2020.] . Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/142202>
25. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. [Internet]. *JAMA*. 2013;310(3):308-315.
26. Esposito S, Bosis S, Sabatini C, Tagliaferri L, Principi N. *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. [Internet]. *Int J Infect Dis*. 2013;17(3):e153-e158.
27. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. [Internet]. *J Leukoc Biol*. 2019;105(2):267-280.
28. Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. [Internet]. *Indian J Med Res*. 2019;150(2):117-130.
29. Juričev-Savičević A. Epidemiološke osobitosti tuberkuloze u dječjoj dobi. *Paediatr Croat.*; 58 (Supl 1): 40-46 [Internet]. 2014 [pristupljeno 04.06.2020.]; dostupno na:  
<http://www.hpps.com.hr/sites/default/files/Dokumenti/2014/PDF/Dok10.pdf>

30. Tasker RC. Elevated intracranial pressure (ICP) in children: Management. UpToDate [Internet]. 2020 [citirano 12.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
31. MSD-Priručnici.hr. Laboratorijska dijagnostika zaraznih bolesti. [Internet]. Split: Placebo. 2014. [citirano 12.06.2020.]. Dostupno na: <http://msd-prirucnici.placebo.hr>
32. Fastle RK, Bothner J. Lumbar puncture: Indications, contraindications, technique, and complications in children. UpToDate [Internet]. 2020 [citirano 12.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
33. Di Pentima C, Kaplan SL. Viral meningitis: Management, prognosis, and prevention in children. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 13.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
34. Kaplan SL. Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 13.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
35. Yeh S. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Haemophilus influenzae. UpToDate [Internet]. 2019 [citirano 14.06.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

## 9. ŽIVOTOPIS

Karmela Antolović rođena je 14. kolovoza 1995. godine u Zagrebu. Nakon završetka srednjoškolskog obrazovanja upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci 2014. godine. Uz nastavne obaveze obnašala je dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju od 2015. do 2020. godine. Aktivno se služi njemačkim i engleskim jezikom u govoru i pismu.