

# Kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika liječenih od akutnog bakterijskog meningitisa u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju 2009.-2018.

---

Rubinić, Igor

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:681111>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-02-05**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Igor Rubinić

KLINIČKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA LIJEČENIH OD  
AKUTNOG BAKTERIJSKOG MENINGITISA U KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI

KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA U RAZDOBLJU 2009. – 2018.

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Igor Rubinić

KLINIČKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA LIJEČENIH OD  
AKUTNOG BAKTERIJSKOG MENINGITISA U KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA U RAZDOBLJU 2009. – 2018.

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: dr. sc. Ivica Pavić, dr. med. redoviti profesor u trajnom zvanju

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr. med (predsjednica Povjerenstva)
2. Prof. dr. sc. Biserka Trošelj Vukić, dr. med (članica Povjerenstva)
3. Izv. prof. dr. sc. Marina Bubonja Šonje, dr. med. (članica Povjerenstva)

Rad sadrži 48 stranica, 17 slika, 3 tablice i 37 literaturnih navoda.

## ***Zahvala***

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr. sc. Ivici Paviću, dr. med., na savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno sam zahvalan svojim roditeljima i bratu na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i ljubavi.

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
1.1 Krvno-moždana barijera i cerebrospinalni likvor.....	1
1.2 Etiologija i epidemiologija bakterijskih meningitisa .....	3
1.3 Patogeneza i patofiziologija.....	6
1.4 Klinička slika.....	7
1.5 Dijagnoza.....	8
1.5.1 Citološka i biokemijska analiza likvora .....	8
1.5.2 Mikrobiološka analiza likvora .....	10
1.5.3 Laboratorijski nalazi krvi .....	11
1.5.4 Slikovne tehnike.....	12
1.6 Terapija.....	13
1.7 Prognoza .....	15
1.8 Prevencija .....	16
2. Svrha rada.....	18
3. Ispitanici i postupci .....	19
4. Rezultati .....	20
4.1 Etiologija .....	20
4.2 Klinička slika.....	22
4.3 Laboratorijski nalazi krvi.....	24
4.4 Citološka i biokemijska analiza likvora.....	24
4.5 Mikrobiološka analiza likvora .....	28

4.6 Komorbiditeti i rizični čimbenici.....	30
4.7 Ishod .....	31
5. Rasprava .....	32
6. Zaključak.....	40
7. Sažetak .....	41
8. Summary .....	42
9. Literatura .....	43
10. Životopis.....	48

## Popis skraćenica i akronima

- AIDS: sindrom stečene imunodeficijencije (*acquired immunodeficiency syndrome*)
- BCSFB: *blood-cerebrospinal fluid barrier*
- BHS-A: beta hemolitički streptokok skupine A (*S. pyogenes*)
- BHS-B: beta hemolitički streptokok skupine B (*S. agalactiae*)
- CoNS: koagulaza-negativni stafilokok
- CRP: C-reaktivni protein
- CSL: cerebrospinalni likvor
- CT: kompjuterizirana tomografija
- CVI: cerebrovaskularni inzult
- DTaP: difterija – tetanus – acelularna pertusis vakcina
- ESBL: *extended-spectrum beta-lactamases*
- GCS: *Glasgow coma scale*
- GUK: glukoza u krvi  
GUL: glukoza u likvoru
- hepB: hepatitis B
- Hib: *H. influenzae* tip B
- HIV: virus humane imunodeficijencije (*human immunodeficiency virus*)
- HK: hemokultura
- HSV: herpes simplex virus
- IBB: invazivna bakterijska bolest
- IPV: inaktivirana polio vakcina
- KMB: krvno-moždana barijera
- KOPB: kronična opstruktivna plućna bolest
- LP: lumbalna punkcija
- MR: magnetna rezonanca
- PC: *plexus chorioideus*
- PCR: *polymerase chain reaction*
- SZO: Svjetska zdravstvena organizacija
- SŽS: središnji živčani sustav



## ***1. Uvod***

Akutni bakterijski meningitis je hitno, potencijalno smrtonosno stanje uzrokovano bakterijskom upalom ovojnice mozga i leđne moždine. Unatoč napretku u dijagnostičkim i terapijskim protokolima, sve boljem i promptnijem liječenju, smrtnost ostaje visoka, čak i do 30 % u razvijenim zemljama (1, 2). Ipak, ishod je često zadovoljavajući kod pravovremenog početka liječenja, ali brzo dijagnosticiranje bolesti komplicira ograničena senzitivnost i specifičnost fizikalnog pregleda (2, 3). Danas je, zahvaljujući vakcinaciji protiv nekih od najčešćih uzročnika bakterijskih meningitisa, njihova učestalost uvelike smanjena, a vrh incidencije je pomaknut u odraslu dob (1, 4, 5).

### 1.1 Krvno-moždana barijera i cerebrospinalni likvor

Poznavanje funkcije krvno-moždane barijere (KMB) i karakteristika cerebrospinalnog likvora (CSL) je nužno za dijagnostiku meningitisa, odnosno razlikovanje aseptičnih od bakterijskih meningitisa. Ukoliko osoba boluje od meningitisa, funkcija KMB-a je narušena, povećava se njena propusnost, a stoga se mijenjaju izgled, biokemijske i citološke karakteristike CSL-a (1).

CSL je, u fiziološkim uvjetima, bistra, rijetka tekućina koja okružuje mozak i leđnu moždinu. Nalazimo oko 150 ml likvora u međusobno povezanim strukturama moždanih komora, cisterna i subarahnoidalnog prostora. Tijekom dana se stvori, ali i resorbira oko 400 do 500 ml likvora, što znači da se u 24 sata tri do četiri puta izmijeni čitav volumen likvora. Upravo zbog ravnoteže između stvaranja i resorpcije, tlak likvora je u normalnim uvjetima konstantan. Moždano tkivo i CSL imaju vrlo slične specifične gustoće zbog čega mozak „pluta“ u likvoru i ima zaštitni, amortizirajući učinak (6, 7).

Većina likvora se stvara u ventrikulima, secernira ga *plexus chorioideus* (PC), nakupina izdanaka pije mater koja strši u unutrašnjost treće, četvrte i lateralnih komora. Sastoji se od

veziva koje je prekriveno jednoslojnim kubičnim epitelom. Epitelne stanice su međusobno vrlo povezane apikalnim čvrstim spojevima i na taj način formiraju barijeru krv-cerebrospinalni likvor (BCSFB, *blood-cerebrospinal fluid barrier*). BCSFB ima funkciju sličnu KMB-u, odnosno sprječava prodor različitih molekula prema CSL-u. PC je jako dobro irigiran od ogranaka unutarnje karotidne arterije i arterije vertebralis. Manji dio CSL-a se izlučuje s površine ependimskih stanica koje prekrivaju ventrikule i iz perivaskularnih prostora koji okružuju krvne žile mozga. Likvor nakon stvaranja cirkulira i vrši svoju funkciju, da bi se naposljetku apsorbirao natrag u krv preko arahnoidnih granulacija, nakupina arahnoidnih resica, koje se izbočuju u venske sinuse (7, 8).

KMB je funkcionalna brana koja sprječava prelazak brojnih čestica iz krvi u živčano tkivo. Važna je za normalno odvijanje procesa u SŽS-u jer sprječava ulazak različitih kemijskih i toksičnih tvari. Funkcija KMB-a temelji se na smanjenoj propusnosti krvnih kapilara mozga. Zbog toga su prisutni čvrsti spojevi (engl. *tight junctions*) među endotelnim stanicama, nema fenestracija i ima vrlo malo pinocitotskih mjehurića. Osim toga, kapilare su okružene i nožicama astrocita, pa i neuroglia sudjeluje u stvaranju KMB-a (9, 10).

Osim što sprječava ulazak toksina, KMB u fiziološkim uvjetima blokira i prelazak krvnih stanica, ali i patogena u moždano tkivo. Istovremeno se kontrolirano prenose nutrijenti, metaboliti i druge molekule važne za aktivnost mozga prema moždanom tkivu, ali i različiti otpadni metaboliti iz moždane intersticijske tekućine. Kisik i ugljični dioksid lako prelaze KMB, kao i lipofilne molekule  $< 400$  Da (10).

Iz svega navedenog proizlazi da bakterije mogu prodrijeti u SŽS na tri mjesta: područje PC-a, kapilara u moždanim ovojnicama i moždanom parenhimu ili arahnoidnih granulacija u venskim sinusima. Ispitivanjima na pokusnim životinjama dokazao se prijelaz putem PC-a i u području KMB-a i BCSFB-a. Zasad nema dokaza koji ukazuju na prelazak patogena preko arahnoidnih granulacija (11).

## 1.2 Etiologija i epidemiologija bakterijskih meningitisa

Najčešći uzročnici bakterijskog meningitisa su *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*, odgovorni za više od 80 % slučajeva (1). Važno je istaknuti da uzročnik uvelike ovisi o geografskom području u kojem je pacijent zaražen i dobnoj skupini kojoj pripada. U novorođenačkoj dobi najčešći uzročnici su *Streptococcus agalactiae* (BHS – B), *Escherichia coli* i *Listeria monocytogenes* (1, 12). U dobi od 2 do 50 godina života, najčešći su uzročnici *S. pneumoniae* i *N. meningitidis*, a iza 50. godine se uz *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* ponovo javlja *L. monocytogenes*, ali i aerobni, gram-negativni bacili (1).

Isto je tako važno obratiti pozornost na komorbiditete jer se kod nekih skupina pacijenata mogu javiti uzročnici koji su puno manje učestalosti u ostatku populacije. Kod pacijenata s frakturom baze lubanje učestale su infekcije bakterijama *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *Streptococcus pyogenes* (BHS-A), dok su u pacijenata s traumom glave i/ili neurokirurškim zahvatom učestali uzročnici meningitisa *Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativni stafilokoki (CoNS) i aerobni gram-negativni bacili. Posebno kompliciranu grupu pacijenata čine imunokompromitirane osobe jer brojni, katkad neuobičajeni uzročnici mogu biti odgovorni za pojavu meningitisa unutar te populacije (1).

Meningitis povezan sa zdravstvenom skrbi (*healthcare-associated*) ovisi prvenstveno o mikrobiološkim prilikama bolničke okoline. Međutim, u pravilu se kod hospitaliziranih bolesnika kao uzročnici javljaju *S. aureus* i gram-negativni bacili kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (moguće i ESBL sojevi), *Acinetobacter baumannii* (13). Meningitis povezan sa zdravstvenom skrbi danas čini i do 40 % bakterijskih meningitisa (4).

Važno je uzeti u obzir sve navedene čimbenike kako bi se moglo što prije započeti adekvatnom primjenom empirijske antimikrobne terapije i osigurati povoljan ishod za pacijenta (1).

*H. influenzae* tip B invazivna je bakterija koja može uzrokovati teške bolesti poput epiglottitisa, pneumonije, sepse i meningitisa. Stopa mortaliteta od meningitisa uzrokovanog bakterijom *H. influenzae* je 5 – 10 %, a 30 % izliječenih razvija deficit središnjeg živčanog sustava (SŽS) poput gluhoće, mentalne retardacije ili epilepsije (14). Zahvaljujući primjeni cjepiva, učestalost se znatno smanjila pa je bakterijski meningitis uzrokovan ovom bakterijom u svega 7 % slučajeva, za razliku od stanja prije uvođenja cjepiva od 45 – 48 % u SAD-u. Kod odraslih se češće izolira ukoliko su prisutni rizični čimbenici poput sinusitisa, otitis medije, pneumonije, šećerne bolesti, splenektomije, frakture baze lubanje i imunodeficijencije (1).

*S. pneumoniae* uzrokuje meningitis u svim dobnim skupinama, ali najteže kliničke slike se javljaju u najmlađih i najstarijih bolesnika. Pneumokok uzrokuje oko 60 % bakterijskih meningitisa u SAD-u. Poznato je preko 90 serotipova pneumokoka, ali samo nekoliko ih je povezano s meningitisom. Nakon uvođenja cjepiva protiv bakterije *H. influenzae*, pneumokok postaje vodeći uzročnik meningitisa, ali je potom uvedeno i cjepivo protiv 7, a zatim i 13 najčešćih serotipova pneumokoka zbog čega je incidencija u znatnom opadanju. Zbog pada incidencije bakterijskih meningitisa u djece do 5 godina starosti, uočava se pomak incidencije prema odrasloj dobi. Posljednjih godina se javlja problem rezistencije pneumokoka na antibiotike (1, 4, 5, 6).

*N. meningitidis* najčešće se javlja u djece, osobito zimi i u rano proljeće, epidemijski u području subsaharske Afrike (4). Uz meningitis i sepsu kao najčešće manifestacije, može uzrokovati i pneumoniju, septički artritis i perikarditis. Prenosi se kapljičnim putem. Do danas je otkriveno 12 serogrupa, a grupe A, B, C, W, i Y su odgovorne za većinu infekcija. U Europi je incidencija 0,3 : 100 000, a najčešće se radi o serogrupi B. Većinom je osjetljiva na antibiotike, ali se bilježi porast rezistencije na beta laktame. U prevenciji se koristi vakcinacija i kemoprofilaksa, što dovodi do smanjenja globalne incidencije (15, 16).

*L. monocytogens* je bakterija otporna na različite čimbenike (pH, niska temperatura, visoka koncentracija soli) pa se infekcije povezuju s konzumiranjem kontaminirane hrane. Incidencija listerioze je 3 – 6 : 1 000 000, a najčešće se javlja u ekstremnim dobnim skupinama ili uz specifične rizične čimbenike kao što su maligniteti i deficiti celularne imunosti (17).

*S. agalactiae* (BHS-B) je karakterističan za meningitise novorođenačke dobi, s udjelom od čak 52 % u SAD-u. Izliječena novorođenčad može imati različite dugotrajne deficite. Rijetko se javlja u starijoj dobi (1).

Aerobni gram-negativni bacili (*Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, ...) postaju sve učestaliji uzročnici meningitisa. Češće se izoliraju kod pacijenata s neurokirurškim zahvatom ili traumom glave u anamnezi odnosno osoba s učestalim hospitalizacijama, zahvatima i kroničnim bolestima (1).

Stafilokoki su uzročnici meningitisa u ranom postoperativnom razdoblju ili se javljaju neposredno nakon traume glave te u pacijenata s *CSF-shuntom*. Uz to, među rizične čimbenike ubrajamo i malignitet, šećernu bolest, korištenje imunosupresiva i stariju dob. Stafilocoki koji nisu povezani s operacijama dovode do meningitisa zahvaljujući hematogenom širenju. U slučaju stafilokoknog meningitisa nakon neurokirurškog zahvata, uzročnici su uneseni direktno. *S. aureus* se javlja u 1 – 9 % bakterijskih meningitisa u odraslih (1, 18, 19).

Glavne razlike u kliničkoj prezentaciji, etiologiji, laboratorijskim nalazima krvi i CSL-a, rizičnim čimbenicima i potrebnoj empirijskoj terapiji dovela je do podjele meningitisa u dvije velike skupine: meningitise iz opće populacije (*community-acquired*) i meningitis povezan sa zdravstvenom skrbi (*healthcare-associated*). Meningitis povezan sa zdravstvenom skrbi primarno se javlja uz neurokirurške zahvate (75 %), a ostatak kod kondicioniranih bolesnika s učestalim hospitalizacijama, medicinskim tretmanima i osobe koje borave u domovima za starije i nemoćne (1, 2, 19).

### 1.3 Patogeneza i patofiziologija

Nekoliko je koraka u patofiziološkim mehanizmima koji vode k razvoju akutnog bakterijskog meningitisa. Prvi korak predstavlja kolonizacija. Većina uzročnika kolonizira epitel respiratornog sustava (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) ili gastrointestinalnog sustava (*S. agalactiae*, *E. coli*) (18). Navedeni patogeni prijanjaju za sluznicu zahvaljujući površinskim karakteristikama kao što su fimbrije (*N. meningitidis*, *H. influenzae*), polisaharidna kapsula (*S. pneumoniae*) i lučenje IgA proteaza (*N. meningitidis*, *H. influenzae* i *S. pneumoniae*) (1). Sljedeći korak u patofiziološkom slijedu infekcije jest invazija krvotoka i preživljavanje uzročnika u krvi. Krv ima brojne baktericidne faktore, no uzročnici meningitisa su vrlo dobro zaštićeni i adaptirani na takve faktore, prvenstveno zahvaljujući posjedovanju polisaharidne kapsule (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. agalactiae*, *E. coli*). Kapsula djeluje antifagocitno, poglavito sprječavajući opsonizaciju. Uzrokovanjem bakterijemije, patogeni uspijevaju doći i do SŽS-a gdje invadiraju subarahnoidni prostor. Smatra se da su primarna mjesta ulaska postkapilarne venule i vene, a brojni su bakterijski faktori koji olakšavaju taj ulazak (fimbrije, lipoteikoična kiselina, listeriolizin O, OmpA) (18).

Nakon što bakterije uspiju doći do CSL-a, aktiviraju se čimbenici upale od strane domaćina čime se oštećuje KMB. Zbog povećane propusnosti KMB-a, dolazi do vazogenog moždanog edema, zbog opstrukcije likvorske drenaže nastaje i intersticijski edem, a uz to bakterijski toksini i medijatori upale, dovode do citotoksičnog moždanog edema. Edem mozga rezultira povišenjem intrakranijskog tlaka, što može dovesti do hernijacije mozgovine u fulminantnim oblicima bolesti, odnosno do smanjene perfuzije mozga s oštećenjem neurona (13). Oštećenje neurona uzrokovano je slobodnim kisikovim radikalima koji dovode do promjena u protoku krvi. Zbog vazospazma dolazi do hipoperfuzije i ishemije moždanog tkiva, a posljedično i do cerebralnog infarkta. Osim toga, zbog promjene u protoku krvi može se formirati i tromb, odnosno javiti embolizacija, što također dovodi do cerebralnog infarkta. Histopatološki, u

akutnom bakterijskom meningitisu mogu se vidjeti različiti stupnjevi ozljede moždanog tkiva: edem, hidrocefalus, petehijalne hemoragije, nekrotične lezije, demijelinizacija, apoptoza (18).

#### 1.4 Klinička slika

Akutni bakterijski meningitis ponekad je teško prepoznati zbog varijabilnosti simptomatologije. Najčešći simptomi i znakovi su glavobolja, vrućica, meningizam, fotofobija, poremećaj svijesti i povraćanje. Meningizam nastaje zbog nadraženosti moždanih ovojnica, a potvrđujemo ga fizikalnim nalazom kočenja šije, pozitivnim Brudžinskijevim znakom (fleksijom vrata refleksno se flektiraju noge u koljenima i kuku) i Kernigovim znakom (bolna ekstenzija koljena nakon flektiranja noge u zglobu kuka i koljena od 90 stupnjeva) (1).

Navedeni simptomi zasebno nisu dovoljno specifični za dijagnozu meningitisa, ali uočavanjem više istodobno prisutnih simptoma, povećava se vjerojatnost dijagnoze i potreba za daljnjom dijagnostičkom obradom. U preko 95 % pacijenata nalazimo barem dva znaka meningitisa prilikom javljanja liječniku (19). Glavobolja se javlja u 83 % pacijenata, meningealni sindrom u 74 %, vrućica  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  u 74 %, a poremećaj svijesti u 71 % ispitanika prema istraživanju provedenom na 1268 pacijenata u Nizozemskoj (18). Važno je za istaknuti da kod različitih pacijenata možemo uočiti različite simptome, što prvenstveno ovisi o dobi, razvijenosti kliničke slike i karakteristikama patogena (1).

U dječjoj dobi su simptomi meningitisa nešto drugačiji od simptoma u odrasloj dobi. U novorođenčadi u pravilu izostaje meningizam. Izbočenost fontanele, petehije, toksičan izgled i meningizam u djece su veoma specifični znakovi meningitisa, ali je njihova senzitivnost vrlo niska. Uz to se javlja visoka temperatura, odbijanje hrane, abnormalan plač, konvulzije i poremećaj svijesti (20).

U odrasloj populaciji se u manje od 50 % javlja trijas kočenja šije, vrućice i promjene stanja svijesti. Meningizam je visoko specifičan znak, ali je senzitivnost niska, pa je stoga uloga meningizma u dijagnostici meningitisa dvojbena (18, 19). Pacijenti s brojnim komorbiditetima mogu se prezentirati drugačijom kliničkom slikom, osobito ukoliko su starije dobi. Najčešće nemaju vrućicu ni izražen meningizam, a prisutna je letargija (1).

Zbog svega navedenog, jasno je da se dijagnoza akutnog bakterijskog meningitisa ne može postaviti samo na temelju kliničke slike. Unatoč tome, istodobna odsutnost vrućice, kočenja šije i normalno stanje svijesti isključuju dijagnozu sa senzitivnošću 99 – 100 % (1).

## 1.5 Dijagnoza

Zlatni standard u dijagnostici akutnih bakterijskih meningitisa je lumbalna punkcija uz biokemijsku, citološku i mikrobiološku analiza CSL-a.

### **1.5.1 Citološka i biokemijska analiza likvora**

Prva karakteristika CSL-a koja se može zamijetiti već prilikom uzorkovanja je boja. Fiziološki je CSL bistra, bezbojna tekućina. U slučaju bakterijske infekcije, CSL je uobičajeno gust, gnojan, bijele boje. U virusnim meningitisima je najčešće žućkast, tj. ksantokroman ili ostaje bezbojan. CSL može biti i crven, eritrokroman, što je posljedica prisutnosti eritrocita u uzorku (1).

Normalan CSL sadrži 0 – 5 leukocita po  $\text{mm}^3$  ( $0 - 5 \times 10^6/l$ ). Tijekom meningitisa, zbog slabljenja funkcije KMB-a, dolazi do pleocitoze, povećanja broja leukocita u CSL-u. U bakterijskom meningitisu u pravilu nalazimo  $> 1000$  leukocita po  $\text{mm}^3$ , dok je u virusnim meningitisima prisutan niži broj leukocita, najčešće  $< 300 / \text{mm}^3$ , iako ponekad dolazi do odstupanja od navedenih vrijednosti. Metodom po Sayku se u sedimentu CSL-a može odrediti udio pojedinih leukocita i na taj način možemo bolje razlučiti radi li se o virusnom ili



bakterijskom meningitisu. U bakterijskim meningitisima prevladavaju neutrofil koji najčešće čine > 80 % leukocita u CSL-u. Međutim, postoje i izuzeci kada u bakterijskom meningitisu prevladavaju limfociti, inače karakteristični za virusne meningitise. Takva se limfocitna predominacija može naći u meningitisima uzrokovanim *L. monocytogenes* (1, 4).

Biokemijska analiza CSL-a uključuje mjerenje koncentracija glukoze, proteina, laktata i klorida. Normalna je koncentracija glukoze u CSL-u oko 60 – 65 % glukoze u serumu (2,5 - 4,4 mmol/l). U bakterijskim meningitisima je koncentracija glukoze snižena na < 40 % od koncentracije glukoze u serumu (< 2,5 mmol/l), odnosno prisutna je hipoglikorahija. Pritom je bolje usporediti vrijednosti glukoze u serumu i glukoze u CSL-u nego oslanjati se na apsolutne vrijednosti. Hiperproteinorahija, povišena koncentracija proteina u CSL-u, je prisutna u više od 90 % oboljelih od bakterijskog meningitisa (1,4). Normalne koncentracije proteina u CSL-u su 0,15 – 0,5 g/l (21). Koncentracije proteina u CSL-u su u pravilu više u bakterijskim nego virusnim meningitisima. Koncentracija laktata u CSL-u bolji je indikator bakterijskog meningitisa od koncentracije proteina, omjera glukoze u CSL-u i serumu i broja leukocita. Koncentracije laktata u CSL-u najčešće su < 2 mmol/l kod virusnih meningitisa, za razliku od > 6 mmol/l u slučaju bakterijskog meningitisa (22). Kao *cut-off* vrijednost za razlikovanje bakterijskog od virusnog meningitisa preporuča se koncentracija laktata od 3,9 mmol/l, što je potkrijepljeno visokom specifičnošću od 99 % i senzitivnošću od 93 % (23, 2). Koncentracija klorida u CSL-u fiziološki je viša (111 – 129 mmol/l) u odnosu na koncentraciju klorida u serumu (97 – 108 mmol/l) zbog aktivnosti kloridnih crpki. *M. tuberculosis* narušava aktivnost navedenih crpki pa se promjene u koncentraciji klorida u CSL-u prvenstveno koriste u dijagnostici tuberkuloznih meningitisa.

**Tablica 1:** Usporedba karakterističnih nalaza zdravih ljudi i pacijenata s meningitisom (2, 11)

Karakteristika	Normalan CSL	Bakterijski meningitis	Virusni meningitis
Leukociti u krvi	4 – 10 x 10 <sup>9</sup> /l	10 – 30 x 10 <sup>9</sup> /l	4 – 10 x 10 <sup>9</sup> /l
CRP	< 5 mg/l	40 – 400 mg/l	< 10 mg/l
Leukociti u CSL-u	0 – 5 x 10 <sup>6</sup> /l	> 1000 x 10 <sup>6</sup> /l	10 – 1000 x 10 <sup>6</sup> /l
Predominantni tip leukocita u CSL-u	Limfociti	Neutrofili	Limfociti (prvih 48 h moguće neutrofili)
Proteini u CSL-u	0,15 – 0,5 g/l	> 1-2 g/l	< 1 g/l
GUL/GUK	0,60	< 0,40	> 0,60

### 1.5.2 Mikrobiološka analiza likvora

Bakterioskopski pregled s bojenjem po Gramu vrlo je brza i jeftina pretraga. Specifičnost je vrlo visoka, gotovo 100 %, dok senzitivnost varira ovisno o uzročniku i njihovoj koncentraciji u uzorku: od 24 % (*L. monocytogenes*) do 90 % (*S. pneumoniae*), pa negativan nalaz ne isključuje dijagnozu. S obzirom na mogućnost postavljanja brze dijagnoze, ova se pretraga uvijek preporuča. Po primitku uzorka CSL-a, mikrobiolog pregledava uzorak gdje nam je indikativna prisutnost gram-pozitivnih koka (*S. pneumoniae*), gram-negativnih diplokoka (*N. meningitidis*), gram-negativnih kokobacila (*H. influenzae*) i gram-pozitivnih bacila (*L. monocytogenes*). Manja je vjerojatnost pozitivnog nalaza ukoliko je prije učinjene lumbalne punkcije (LP) pacijent dobio antibiotik i ako se uzorak odmah po dobivanju ne šalje na obradu (1, 2, 24).

Lateks aglutinacija je također brza i jednostavna pretraga kojom otkrivamo prisutnost antigena pojedinih uzročnika u CSL-u unutar 15 minuta. Može se koristiti za otkrivanje antigena *H. influenzae* tip B, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli* i *S. agalactiae*. Ipak, ova se metoda ne

preporuča kod svih pacijenata, odnosno smatra se da nije korisno njeno uvođenje u standardne protokole za dijagnosticiranje bakterijskog meningitisa zbog učestalosti lažno pozitivnih nalaza i niske senzitivnosti. Unatoč tome, lateks aglutinacija može biti korisna kod osoba koje su prije uzimanja uzorka CSL-a dobile antibiotik te kod pacijenata kojima su bakterioskopski nalaz i kultura CSL-a negativni (1, 11, 24, 25, 26).

Zlatni standard u dijagnosticiranju akutnog bakterijskog meningitisa i dalje je kultura CSL-a. Za meningitise iz opće populacije potrebne su prvenstveno aerobne kulture, dok su u slučaju meningitisa nakon neurokirurškog zahvata i *shunt*-meningitisa često važne anaerobne metode kultivacije. Negativne strane ove metode su dugotrajnost (potrebno je barem 24 – 48 sati za dobivanje nalaza) i relativno niska senzitivnost (60 – 90 %). Kao i kod ostalih metoda, prethodna antibiotska terapija i niža koncentracija uzročnika u CSL-u smanjuju mogućnost identifikacije uzročnika (2, 24, 25, 26).

PCR (*polymerase chain reaction*) je izuzetno specifična i senzitivna pretraga. U uzorku se može otkriti genetički materijal različitih virusa i bakterija i to unutar nekoliko sati. Vrlo je koristan ukoliko je osoba prije LP-a bila tretirana antibiotikom jer je PCR u tom slučaju puno senzitivniji od kulture CSL-a. Jedan dan nakon uvođenja antibiotika i dalje je pozitivno oko 90 % uzoraka CSL-a analiziranih PCR-om, za razliku od kulture CSL-a gdje su svi uzorci negativni. Neophodan je za isključivanje virusnih uzročnika upala SŽS-a (1, 2).

### **1.5.3 Laboratorijski nalazi krvi**

Uz analizu CSL-a, za dijagnosticiranje akutnih bakterijskih meningitisa od pomoći nam mogu biti i laboratorijski nalazi krvi. Uz leukocitozu i neutrofiliju, kao nespecifične znakove upale, važne su vrijednosti C-reaktivnog proteina i, u novije vrijeme, prokalcitonina. Preporuča se učiniti i hemokulture koje mogu biti od presudne važnosti u slučaju negativne kulture CSL-a.

Vrijednosti CRP-a počinju rasti šest sati od pojave simptoma, a maksimalne vrijednosti dostiže nakon 48 sati. Ima vrlo visoku negativnu prediktivnu vrijednost od 99 %, ali je pozitivna prediktivna vrijednost niža nego kod prokalcitonina. CRP s koncentracijom u serumu višom od 50 mg/l ukazuje na bakterijsku etiologiju meningitisa sa specifičnošću 90 – 94 % i senzitivnošću 70 – 88 % (2, 3, 27).

Prokalcitonin je visoke senzitivnosti (95 %) i specifičnosti (97 %) u slučaju bakterijskog meningitisa. Njegov porast se očekuje unutar 3 – 4 sata od nastupa bolesti pa je izvrstan za dijagnosticiranje ranog meningitisa. Normalna vrijednost u serumu je < 0,1 ng/ml, a u bakterijskim infekcijama je > 0,5 ng/ml. Koncentracija prokalcitonina se može određivati i u CSL-u, ali je koncentracija u serumu senzitivnija i specifičnija. Glavni nedostatak ove pretrage je visoka cijena (oko sedam puta viša od određivanja koncentracije CRP-a) (27, 28).

Hemokultura (HK) se, poput kulture CSL-a, može koristiti za određivanje etiologije akutnog bakterijskog meningitisa. Preporuča se izrada HK kod svih bolesnika sa sumnjom na meningitis. Od iznimne je važnosti kod bolesnika kod kojih se ne može izvesti LP. HK su pozitivne u 50 – 90 %, ovisno o uzročniku i prethodnoj primjeni antimikrobne terapije koja smanjuje vjerojatnost pozitivnog nalaza za 20 %. Glavni nedostatak je vrijeme potrebno za dobivanje nalaza (24 – 48 sati) (4, 24, 25, 26).

#### **1.5.4 Slikovne tehnike**

Slikovne tehnike poput kompjuterizirane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MR) ne pomažu u dijagnostici akutnog bakterijskog meningitisa jer su u početku bolesti nalazi uredni. CT se može koristiti prije LP za isključivanje mogućnosti hernijacije. Zbog toga se slikovne tehnike preporučaju kod pacijenata koji imaju znakove povišenog intrakranijalnog tlaka, fokalne neurološke deficite ili napadaje, perzistentnu vrućicu, neurološku disfunkciju i stalne abnormalne parametre CSL-a i pozitivne kulture CSL-a. Isto tako mogu biti korisni kod

otkrivanja frakture baze lubanje i sinusitisa kao faktora rizika za razvitak ponavljajućih meningitisa, ali se koriste i u praćenju bolesnika te za otkrivanje komplikacija (cerebritis, apsces, sufuzija) (1).

## 1.6 Terapija

Antimikrobnu terapiju je potrebno primijeniti što prije, već u slučaju sumnje na akutni bakterijski meningitis, po mogućnosti nakon uzimanja uzorka CSL-a i HK. Zbog toga je inicijalna terapija empirijska, ali se vodi računa o mogućem patogenu i lokalnoj rezistenciji na antibiotike. Naravno, nužno je da antibiotik djeluje na glavne uzročnike bolesti, ali i da može prijeći KMB, što ovisi o lipofilnosti, molekularnoj težini i strukturi antibiotika te udjelu antibiotika koji se veže na proteine plazme. Zbog navedenog, na odabir empirijske terapije utjecat će dob i rizični faktori (imunokompromitiranost, fraktura baze lubanje, odnosno trauma glave i neurokirurški zahvat) prema kojima se može pretpostaviti uzročnik bolesti (1, 19).

Prema većini smjernica, empirijski se kao antibiotik prvog izbora u većine bolesnike koristi ceftriakson jer pokazuje dobro djelovanje protiv *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* i *H. influenzae*, glavnih uzročnika meningitisa iz opće populacije. Osim toga, beta laktami dobro prelaze KMB i postižu zadovoljavajuće koncentracije u CSL-u. Međutim, bilježi se porast rezistencije uzročnika meningitisa na beta laktame, osobito u slučaju *S. pneumoniae*. U slučaju sumnje na infekciju rezistentnim pneumokokom, ceftriaksonu se dodaje vankomicin. Uvođenje vankomicina preporuča se kod bolesnika koji ima meningitis uz upalu srednjeg uha ili paranazalnih sinusa (potvrđenu ili suspektnu), koji navodi nedavno korištenje beta laktama ili bakterioskopija i lateks aglutinacija ukazuju na pneumokokni meningitis (2, 4, 18, 19).

Ukoliko postoji sumnja na infekciju bakterijom *L. monocytogenes* (novorođenče, dob > 50, imunokompromitiranost), ceftriaksonu se dodaje ampicilin ili benzilpenicilin. Ampicilin ili

benzilpenicilin su djelotvorni i protiv *S. agalactiae* koji je uzročnik meningitisa u dobi do dvije godine (2, 3, 4).

Na temelju navedenog, dolazi se do zaključka da je kod većine bolesnika u empirijskom liječenju pogodan ceftriakson samostalno ili u kombinaciji s vankomicinom i/ili ampicilinom.

Kako novorođenčad ugrožavaju prvenstveno *S. agalactiae*, *L. monocytogenes* i enterobakterije, empirijski koristimo kombinaciju ampicilina i cefotaksima (2, 19).

Nešto je drugačija empirijska terapija kod imunokompromitiranih osoba. U skupinu imunokompromitiranih osoba ubrajamo osobe s malignim bolestima, cirozom, krajnjim stadijem zatajivanja bubrega, dugotrajnom terapijom glukokortikoidima ili drugim imunosupresivnim lijekovima, transplantirane, alkoholičare i HIV-pozitivne. Tada kao empirijsku terapiju koristimo vankomicin, ampicilin i cefepim ili meropenem (2, 3, 19).

U slučaju osoba s frakturom baze lubanje obavezno se koristi i vankomicin uz ceftriakson, a kod osoba s traumom glave, neurokirurškim zahvatom ili *shunt*-meningitisom vankomicin s cefepimom ili meropenemom (2, 3, 19).

Smjernice za liječenje bolničkih infekcija Kliničkog bolničkog centra Rijeka, izrađene prema podacima iz literature, ali prilagođene lokalnoj mikrobiološkoj rezistenciji, za empirijsko liječenje predlažu istovjetnu terapiju kao što je već navedena po skupinama bolesnika (29).

Naravno, kada se nekom od mikrobioloških metoda izolira uzročnik i izradi antibiogram, antibiotska terapija se prilagođava prema potrebi, ponovno vodeći računa o prolasku antibiotika preko KMB-a (1). Duljina terapije ovisi o uzročniku, a primjena je intravenska (3).

Čak i u slučaju brze primjene adekvatnog antibiotika, mortalitet u akutnom bakterijskom meningitisu ostaje 10 – 30 % u razvijenim zemljama. Smatra se da je tako visoka stopa smrtnosti, posljedica lize mikroorganizama koja uzrokuje značajnu upalu subarahnoidalnog

prostora. Kortikosteroidi smanjuju upalu, edem i intrakranijalni tlak pa se već dugo istražuje njihov učinak u smanjivanju simptoma, ali i posljedica akutnog bakterijskog meningitisa (1, 2, 4, 19).

Korištenje deksametazona u slučaju bakterijskih meningitisa kod djece ima povoljan učinak jer smanjuje incidenciju neuroloških sekvela i gubitka sluha (30). Ipak, rezultati istraživanja nisu jednoznačni. Prema nekim istraživanjima smanjuju mortalitet, osobito pneumokoknog meningitisa, ali prema drugim istraživanjima, korištenje deksametazona ne utječe značajno na mortalitet (12, 30). Kao moguća rijetka nuspojava, navodi se cerebralna tromboza, no povezanost se još ispituje (31). Zaključno, preporuča se uvođenje kortikosteroidne terapije u trajanju od četiri dana kod svih pacijenata starijih od šest tjedana sa sumnjom na akutni bakterijski meningitis. Ukoliko se dokaže da uzročnici nisu *H. influenzae* ili *S. pneumoniae*, terapija se može ukinuti (3).

### 1.7 Prognoza

Prognoza ovisi o dobi i etiologiji meningitisa. Mortalitet varira ovisno o istraživanju, ali je u razvijenim zemljama oko 10 – 30 %. Lošiji ishod je vezan uz pacijente s niskim GCS-om, sustavnom bolešću (niski leukociti, tahikardija, pozitivne hemokulture) i neurološkim ispadima. Među uzročnicima, najveći mortalitet je vezan uz akutni bakterijski meningitis izazvan pneumokokom (19 – 37 %) (3, 4).

Neurološke sekvele koje se najčešće se prijavljuju su fokalni neurološki deficiti, gubitak sluha, epilepsija i kognitivni deficiti. Neurološke sekvele, kao i mortalitet, vezane su u najvećem postotku uz meningitise uzrokovane pneumokokom. Gubitak sluha je najčešća sekvela u čak 22 – 69 % odraslih oboljelih od pneumokoknog meningitisa. Kod djece je gubitak sluha u pravilu reverzibilan. Najčešća neurološka sekvela u dječjoj dobi su kognitivni deficiti (45 %) (3, 19, 32).

## 1.8 Prevenција

Prevenција akutnih bakterijskih meningitisa uključuje cijepljenje i kemoprofilaksu. Cijepljenje je smanjilo incidenciju meningitisa prouzročenih trima najčešćim uzročnicima: *H. influenzae* tip B, *S. pneumoniae* i *N. meningitidis* (3).

Cjepivo protiv bolesti uzrokovanih bakterijom *H. influenzae* tip B počelo se koristiti 1987. u SAD-u, a u Hrvatsku se u kalendar obaveznog cijepljenja uvelo 2002. Danas se koristi polivalento cjepivo (DTaP-IPV-Hib-hepB) kojim se, prema obaveznom kalendaru cijepljenja cijepuju djeca s dva, četiri, šest i dvanaest mjeseci. Cijepljenje je uspješno smanjilo incidenciju bolesti uzrokovanih bakterijom *H. influenzae* tip B, među ostalim i meningitisa (18, 33). U Hrvatskoj je cijepljenje promijenilo epidemiološku sliku uzročnika invazivnih bakterijskih bolesti (IBB), sepse i meningitisa. Ako se uspoređuje broj oboljelih od invazivnih bolesti uzrokovanih trima uzročnicima, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* i *N. meningitidis*, nakon uvođenja cijepljenja vide se značajni pad incidencije bolesti uzrokovanih bakterijom *H. influenzae*, uz porast oboljelih od ostala dva uzročnika. Iz toga razloga se kod djece mlađe od 15 godina nakon uvođenja cjepiva kao najčešći uzročnici IBB javljaju meningokok i pneumokok (34, 35).

Od 2019. godine uvelo se i cijepljenje protiv pneumokokne bolesti. Cijepi se dojenčad u dobi od dva, četiri i dvanaest mjeseci konjugiranim pneumokoknim cjepivom (33). Osim toga, preporuča se i cijepljenje odraslih osoba s visokim rizikom pneumokokne infekcije, (imunokomprimirane i asplenične osobe, osobe s kroničnim bolestima srca ili pluća i dijabetesom). Kao i u slučaju cjepiva protiv bolesti uzrokovanih bakterijom *H. influenzae* tip B, u zemljama koje su uvele cijepljenje protiv pneumokoknih bolesti smanjila se incidencija u cijepjenih, ali i necijepjenih osoba zbog fenomena kolektivnog imuniteta (13, 18).



Cijepljenje protiv meningokoka u Hrvatskoj nije uvedeno u obavezni kalendar cijepljenja, a ni SZO ne preporučuje uvođenje obveze cijepljenja u zemlje s niskom incidencijom infekcije uzrokovanom ovom bakterijom. Preporuča se cijepljenje imunokompromitirane djece i adolescenata (deficijencije komplementa, asplenija) i osoba koje putuju u krajeve s visokom incidencijom meningokoknih bolesti (13, 18). Cjepivo protiv *S. agalactiae* je u razvoju, a ciljana skupina su trudnice koje bi zaštitile novorođenčad putem protutijela prenesenih transplacentarno (18). Cjepivo protiv infekcija uzrokovanih *L. monocytogenes* još nije razvijeno (2).

Kemoprofilaksa se daje bliskim kontaktima oboljele osobe unutar 24 sata od dijagnoze s ciljem sprječavanja razvoja bolesti. Prvenstveno je potrebno zaštititi osobe koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelim od meningokokne invazivne bolesti. Najčešće se u svrhu kemoprofilakse meningokokne bolesti upotrebljavu rifampicin, ceftriakson i ciprofloksacin (36). Kemoprofilaksa se može koristiti i u slučaju infekcije bakterijom *H. influenzae*, kada se koristi rifampicin kod necijepljene djece do dvije godine. Kod trudnica kod kojih se utvrdila kolonizacija *S. agalactiae* u 35. – 37. tjednu potrebno je eradicirati bakteriju koristeći penicilin G, cefazolin, klindamicin ili vankomicin (3).

## **2. Svrha rada**

Svrha ovog retrospektivnog rada je istražiti kliničke i laboratorijske karakteristike pacijenata s akutnim bakterijskim meningitisom liječenih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 2009. do 2018. godine.

Osim demografskih podataka (dob, spol), analiza obuhvaća i kliničku prezentaciju po primitku (meningealni znakovi, glavobolja, vrućica, fotofobija, kvantitativno i kvalitativno stanje svijesti), učestalost komorbiditeta, inicijalne laboratorijske nalaze koji ukazuju na infekciju (KKS, CRP), nalaze CSL-a (biokemijski i citološki pokazatelji bakterijskih meningitisa), nalaze mikrobioloških analiza CSL-a i krvi, te podatke o ishodu bolesti.

Dobiveni rezultati uspoređuju se s literaturnim podacima o učestalosti akutnog bakterijskog meningitisa, etiologiji i karakterističnom zahvaćanju pojedinih dobnih skupina, prisutnosti određenih komorbiditeta, odnosno rizičnih čimbenika za razvitak bolesti, uspješnosti mikrobiološke identifikacije uzročnika i ishodu bolesti (oporavak, invaliditet, smrt).

Naposljetku, zaključuje se o važnosti i opravdanosti uvođenja cjepiva protiv uzročnika akutnih bakterijskih meningitisa.

### 3. Ispitanici i postupci

U ispitivanje je uključeno 83 ispitanika liječenih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju 2009. – 2018. Ispitanici su odabrani na temelju otpusnih dijagnoza u navedenom razdoblju. Medicinski podaci o ispitanicima su dobiveni uvidom u arhivu povijesti bolesti pacijenata sukladno odobrenju Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

U promatranom 10-godišnjem razdoblju od akutnih bakterijskih meningitisa u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka liječena su 83 pacijenta. Podaci o spolu vidljivi su u tablici 2. Prosječna dob pacijenata prilikom hospitalizacije bila je  $59,82 \pm 19,00$  godina. Najmlađa liječena osoba imala je 15 godina, a najstarija 97. Prosječno razdoblje hospitalizacije iznosilo je  $22,77 \pm 15,61$  dana. Najdulja hospitalizacija bila je tijekom 85 dana.

*Tablica 2: Spolna raspodjela ispitanika*

<b>Spol</b>	<b>Broj</b>	<b>Postotak (%)</b>
<b>Muški</b>	51	61,45
<b>Ženski</b>	32	38,55
<b>Ukupno</b>	83	100

Statistička obrada podataka napravljena je deskriptivnom analizom u programima *Microsoft Excel* i *StatSoft Statistica 12*.

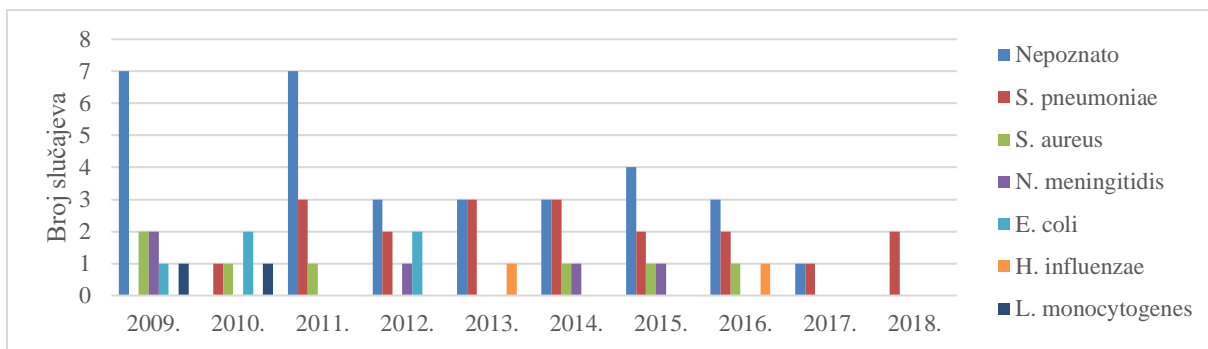
## 4. Rezultati

### 4.1 Etiologija

Kod 52 pacijenta (62,65 %) se uspio dokazati uzročnik, dok kod preostalih pacijenata (31 pacijent, 37,35 %) nije definitivno dokazan uzročnik.

**Tablica 3: Raspodjela uzročnika akutnih bakterijskih meningitisa po godinama**

	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	Ukupno	Postotak (%)
<i>Nepoznato</i>	7	0	7	3	3	3	4	3	1	0	<b>31</b>	37,35
<i>S. pneumoniae</i>	0	1	3	2	3	3	2	2	1	2	<b>19</b>	22,89
<i>S. aureus</i>	2	1	1	0	0	1	1	1	0	0	<b>7</b>	8,43
<i>N. meningitidis</i>	2	0	0	1	0	1	1	0	0	0	<b>5</b>	6,02
<i>E. coli</i>	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	<b>5</b>	6,02
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	<b>2</b>	2,41
<i>L. monocytogenes</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>2</b>	2,41
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>	1,20
<i>S. viridans</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>	1,20
<i>S. epidermidis</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>	1,20
<i>A. baumannii</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	<b>1</b>	1,20
<i>S. agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>1</b>	1,20
<i>S. lugdunensis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>1</b>	1,20
<i>S. warneri</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>1</b>	1,20
<i>S. salivarius</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	<b>1</b>	1,20
<i>Multipli uzročnici</i>	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	<b>4</b>	4,82
<b>Ukupan broj slučajeva</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>83</b>	100,00
Postotak (%)	18,07	6,02	13,25	10,84	8,43	12,05	10,84	10,84	4,82	4,82	100,00	

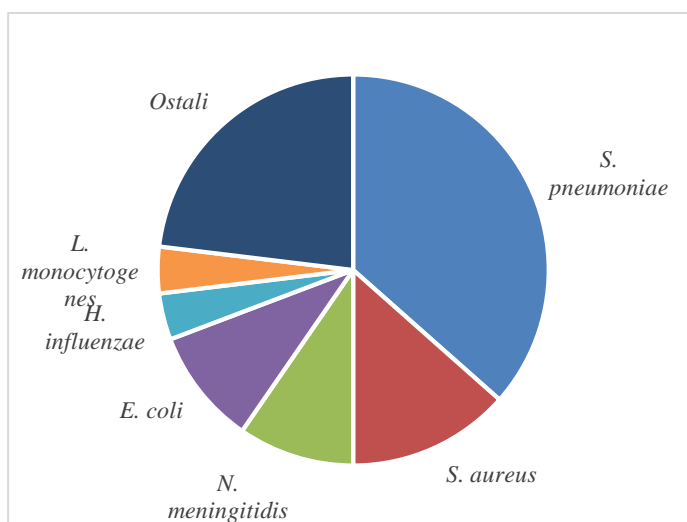


**Slika 1:** Raspodjela najčešćih uzročnika akutnih bakterijskih meningitisa po godinama

Ukoliko izuzmemo ispitanike čiji uzročnici nisu dokazani, učestalost najčešćih uzročnika prikazana je na slici 2.

Odnos među bakterija koje tipično uzrokuju meningitise iz opće populacije (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *S. agalactiae*) i bakterija koje su tipične za meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi (*S. aureus*, CoNS, *E. coli* i ostali aerobni gram-negativni bacili) vidljiv je na slici 3.

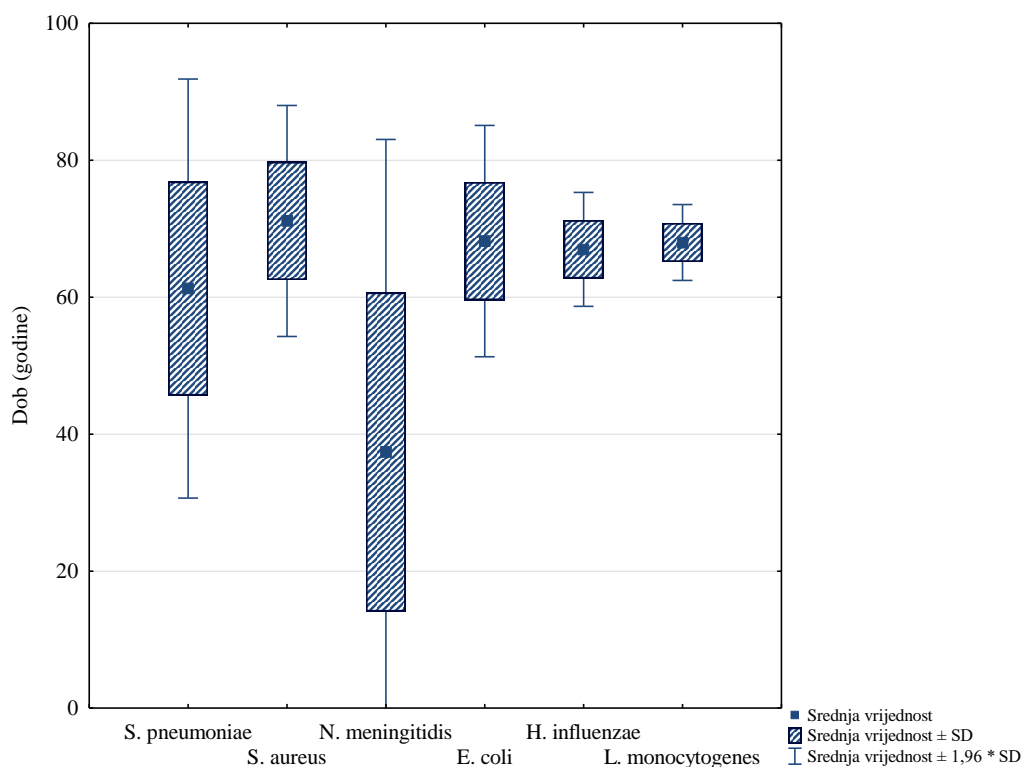
Srednja dob ispitanika prilikom hospitalizacije, kako je već navedeno, bila je  $59,82 \pm 19,00$  godina. Međutim, uočavaju se razlike ovisne o uzročniku. *N. meningitidis* se javlja u mlađih osoba ( $37,40 \pm 23,29$  godina), a *S. aureus* kod starijih ( $71,14 \pm 8,61$  godina). Detaljniji podaci vidljivi su na slici 4.



**Slika 2:** Raspodjela identificiranih uzročnika akutnih bakterijskih meningitisa



**Slika 3:** Odnos između bakterija tipičnih za meningitise iz opće populacije i meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi



**Slika 4:** Dobna raspodjela među najučestalijim uzročnicima akutnih bakterijskih meningitisa

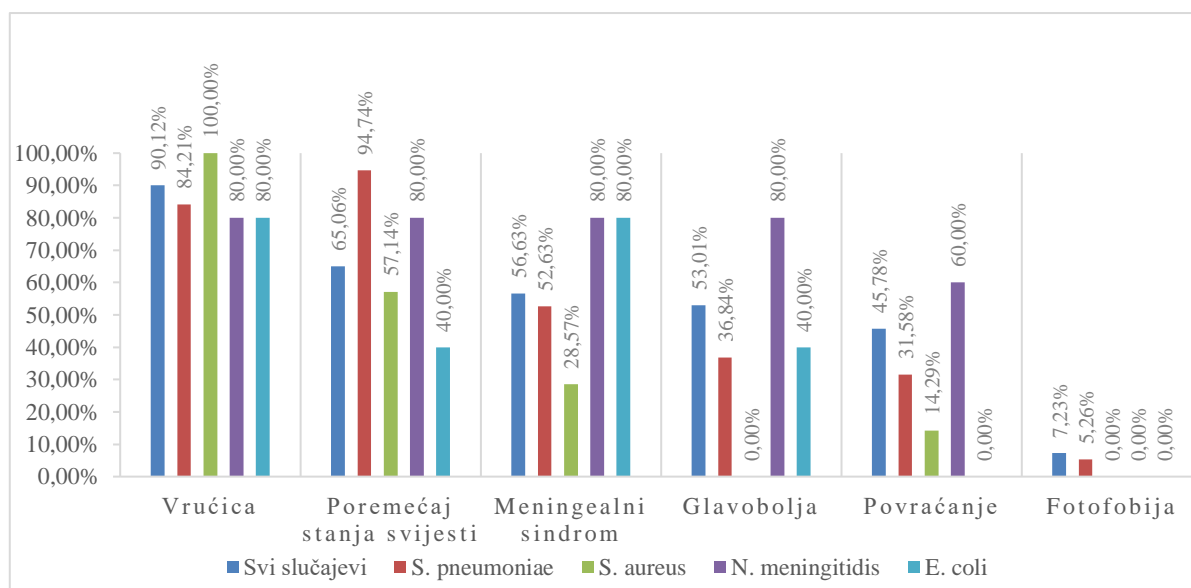
#### 4.2 Klinička slika

Pacijenti su se prezentirali različitim simptomima i znakovima po primitku u bolnicu. Prvenstveno su se u obzir uzimali najčešći simptomi i znakovi meningitisa: vrućica, poremećaj stanja svijesti, meningealni sindrom, glavobolja, povraćanje i fotofobija. Vrućica je bila prisutna u 73 pacijenta (90,12 %), kvalitativni ili kvantitativni poremećaj svijesti u 54 pacijenta (65,06 %), pozitivni meningealni sindrom u 47 pacijenata (56,63 %), glavobolja u 44 pacijenta (53,01 %) i povraćanje u 38 slučajeva (45,78 %). Fotofobija se javila u 6 slučajeva (7,23 %).

Prosječan broj simptoma i znakova po primitku je bio  $3,1 \pm 1,26$ . Klasični trijas meningealnog sindroma, vrućice i promjene stanja svijesti bio je prisutan kod 31 pacijenta (37,35 %). Barem dva znaka tipična za meningitis ima 90,36 % ispitanika.

Među ostalim simptomima javljaju se bolovi u lumbosakralnoj kralješnici u devet ispitanika (10,84 %), uhobolja u sedam slučajeva (8,43 %), epileptički napadaji u četiri slučaja (4,82 %), petehije u četiri slučaja (4,82 %), vrtoglavica u tri slučaja (3,61 %), proljev u tri slučaja (3,61 %) i bolovi u vratu u tri slučaja (3,61 %). Pojedinačno se javljaju inkontinencija, dislalija i kašalj.

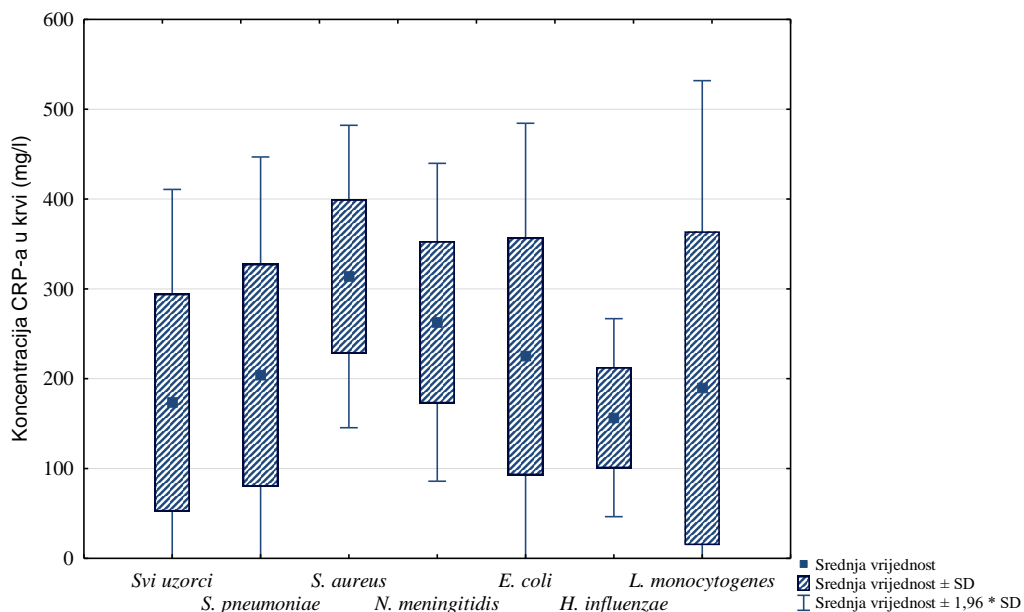
Ukoliko promatramo pojedine uzročnike, simptomi i znakovi se javljaju različitom učestalošću. Pneumokokni meningitis karakteriziran je poremećajem svijesti u čak 94,74 % ispitanika. *S. aureus* meningitis je specifičan jer ima prosječno dva izražena simptoma, u 100 % slučajeva je bila prisutna vrućica, dok prisutnost glavobolje nije zabilježena ni u jednom slučaju. Meningokokni meningitis ima prosječno izražena četiri simptoma, a u 60 % ispitanika se javio i petehijalni osip. *E. coli* meningitis rjeđe je karakteriziran poremećajem svijesti, u 40 % slučajeva, ali je meningealni sindrom izražen češće, u 80 % ispitanika. Ostali simptomi i znakovi najučestalijih uzročnika meningitisa u usporedbi sa svim ispitanicima prikazani su na slici 5.



**Slika 5:** Učestalost simptoma i znakova među najčešćim uzročnicima bakterijskih meningitisa

### 4.3 Laboratorijski nalazi krvi

Broj leukocita u krvi prosječno je iznosio  $14,91 \pm 7,5 \times 10^9/l$ . CRP je određen u 63 ispitanika. Srednja vrijednost CRP-a je  $173,4 \pm 120,15 \text{ mg/l}$ . Koncentraciju CRP-a  $> 50 \text{ mg/l}$  ima 51 uzorak (80,95 %). Vrijednosti CRP-a su različite ovisno o uzorku, najviše su u slučaju meningitisa uzrokovanog bakterijom *S. aureus* ( $313,84 \pm 85,87 \text{ mg/l}$ ). Detaljniji podaci prikazani su na slici 6. Uredne vrijednosti CRP-a ( $< 5 \text{ mg/l}$ ) zabilježene su u 3 slučaja (4,76 %).



**Slika 6:** Usporedba koncentracija CRP-a u krvi među najučestalijim uzročnicima

### 4.4 Citološka i biokemijska analiza likvora

Izgled CSL-a opisivan je različitim terminima. Izrazima „mutan“, „zamućen“, „bijel“, „žut“, „mliječno mutan“, „kašast“, „gnojan“ opisano je 56 uzoraka CSL-a (67,47 %). Izrazima „ksantokroman“, „bistar“, „bezbojan“ opisano je 17 uzoraka (20,45 %). Preostalih 10 uzoraka nije opisano ili je opisano kao „eritrokroman“ ili „krvav“.

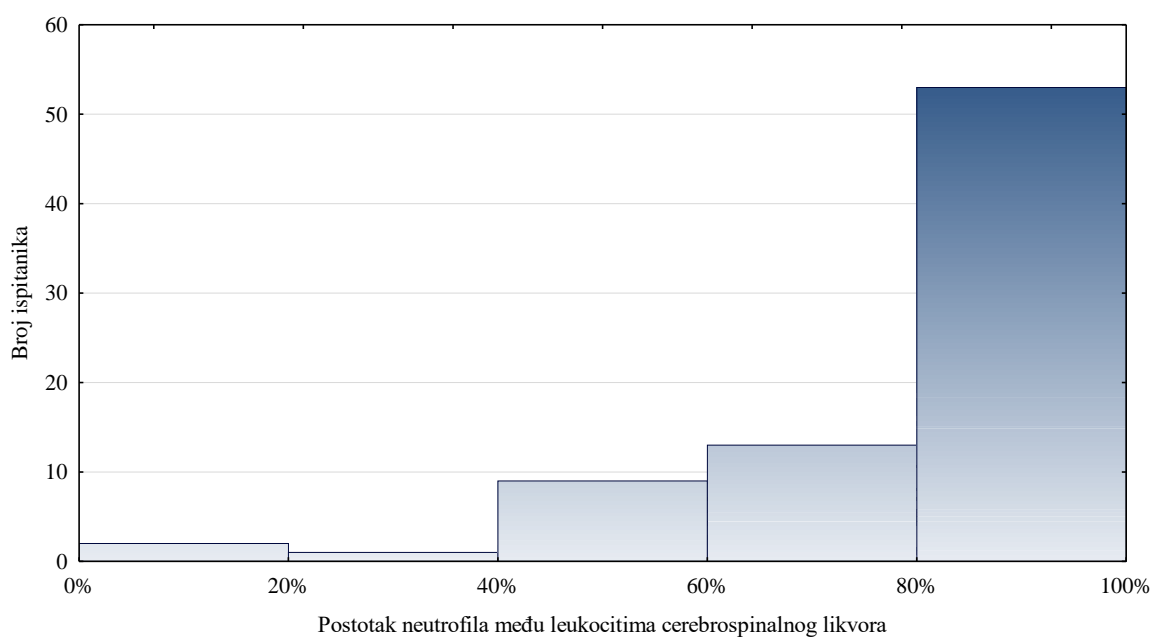
Prosječan broj leukocita u uzorcima CSL-a je  $4195,34 \pm 5898,37 \times 10^6/l$ . Tri uzorka nisu mogla biti citološki analizirana zbog prisutnog koaguluma, dok jedan uzorak nema analizu leukocita



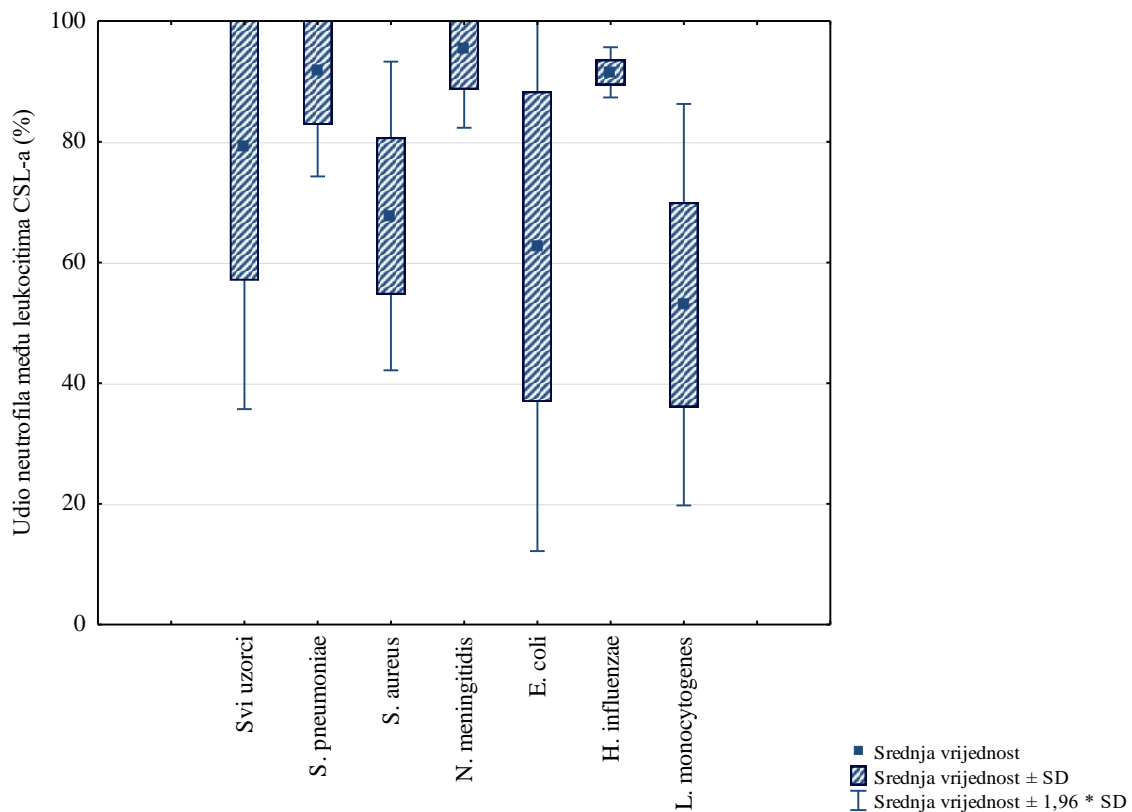
po Sayku. 17 uzoraka CSL-a (20,48 %) ima koncentraciju leukocita u CSL-u  $< 300 \times 10^6/l$ , a 50 uzoraka (60,24 %)  $> 1000 \times 10^6/l$ .

Prosječan udio neutrofila među leukocitima u CSL-u je  $79,17 \pm 22,18$  %. Od 79 uzoraka koji su citološki analizirani, 54 uzorka (68,35 %) ima  $> 80$  % neutrofila među leukocitima CSL-a. Udio neutrofila varira ovisno o uzročniku meningitisa. Najviši je u pneumokoknom meningitisu ( $91,66 \pm 8,88$  %), a najniži u meningitisu uzrokovanom *L. monocytogenes* ( $53,00 \pm 16,97$  %).

Detaljniji podaci prikazani su na slikama 7 i 8.



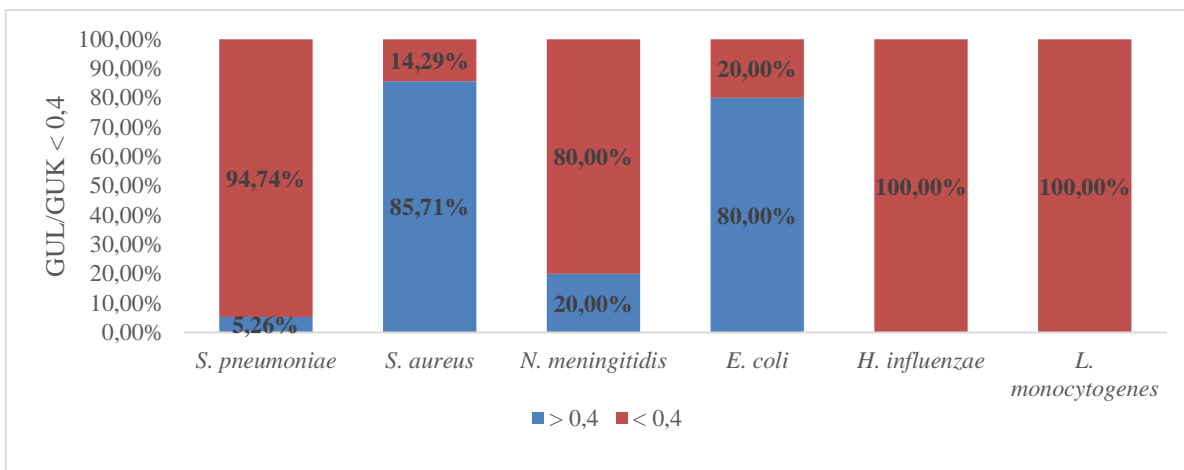
**Slika 7:** Udio neutrofila među leukocitima u cerebrospinalnom likvoru



**Slika 8:** Prosječni udio neutrofila među leukocitima u likvoru prema uzročnicima

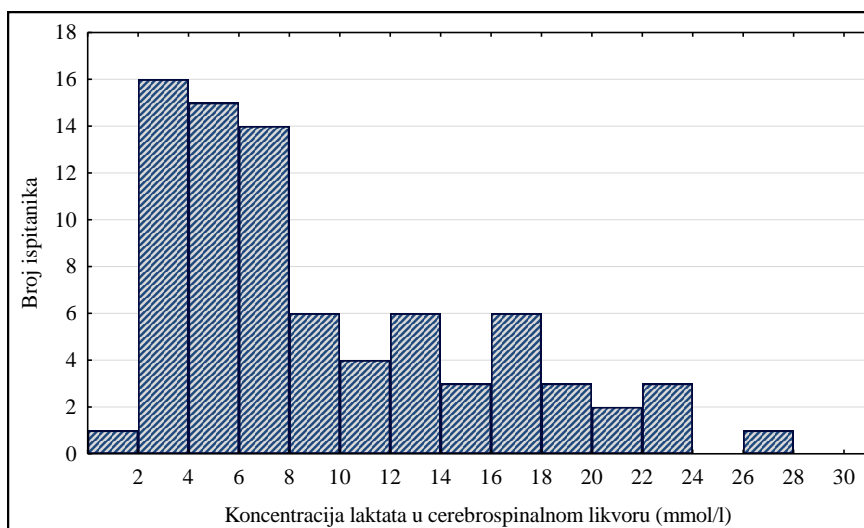
Koncentracije proteina u CSL-u su  $4,62 \pm 5,77$  g/l. U samo jednom uzorku (1,2 %) nije prisutna hiperproteinorahija. Koncentracija  $> 1$  g/l prisutna je u 61 uzorku (73,49 %).

Srednja vrijednost omjera glukoze u CSL-u i krvi (GUL/GUK) među analiziranim uzorcima iznosi  $0,3 \pm 0,23$ . U 49 uzoraka CSL-a (59,03 %) je omjer  $< 0,4$ . Detaljniji prikaz najčešćih uzročnika vidljiv je na slici 9.

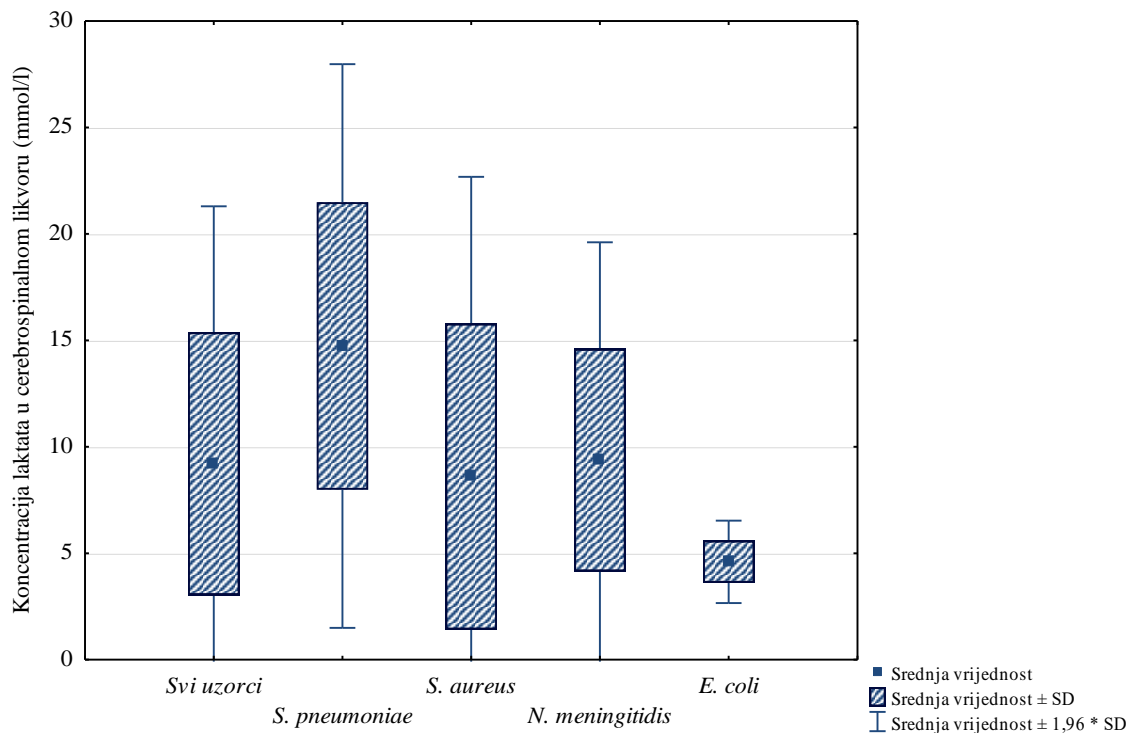


**Slika 9:** Omjer glukoza u likvoru / glukoza u krvi među najučestalijim uzročnicima

Prosječna koncentracija laktata u CSL-u iznosi  $9,2 \pm 6,17$  mmol/l. Koncentracija laktata  $< 3,9$  mmol/l prisutna je u 17 uzoraka (21,25 %). Vrijednosti laktata u CSL-u najviše su u slučaju ispitanika s pneumokoknim meningitisom ( $14,73 \pm 6,76$  mmol/l). Detaljniji podaci o koncentracijama laktata u CSL-u vidljivi su na slikama 10 i 11.



**Slika 10:** Koncentracija laktata u cerebrospinalnom likvoru



**Slika 11:** Usporedba koncentracija laktata u likvoru među najučestalijim uzročnicima

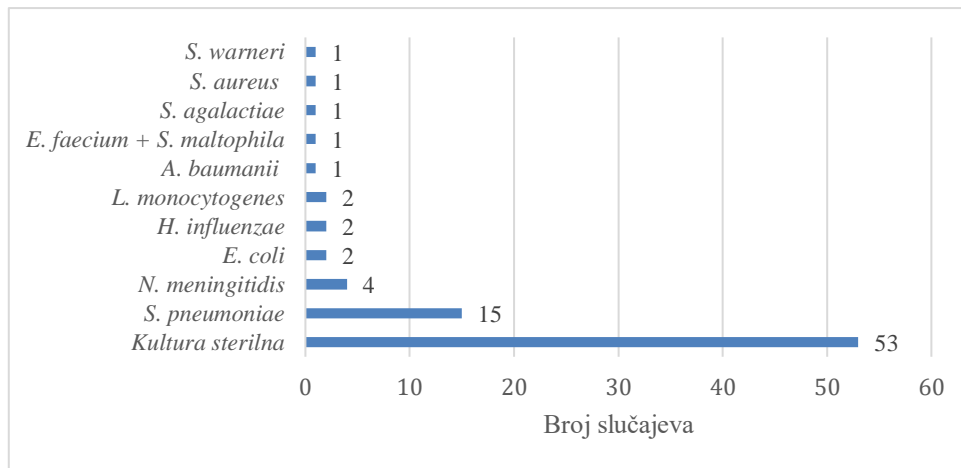
#### 4.5 Mikrobiološka analiza likvora

Bakterioskopski nalaz je bio pozitivan u pet slučajeva (6,17 %).

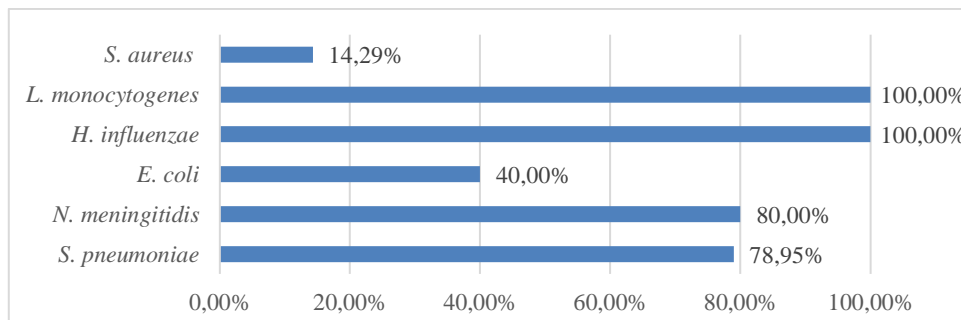
Lateks aglutinacija rađena je u 53 ispitanika. Antigeni su dokazani u 17 slučajeva, što čini 32,08 %, odnosno 20,48 % dokazanih uzročnika ukoliko u obzir uzmemo i ispitanike kojima ova pretraga nije izvršena. Među njima je antigen pneumokoka dokazan u 13 slučajeva, dok su u preostala četiri slučaja dokazani antigeni meningokoka. U 16 od navedenih 17 slučajeva, kulturom CSL-a i/ili HK potvrđen je uzročnik otkriven lateks aglutinacijom. Jedan uzorak koji nije potvrđen ostalim metodama pokazao je prisutnost antigena meningokoka, ali je u napomeni nalaza stajalo da je nalaz nepouzdan zbog krvavog uzorka CSL-a. Senzitivnost testa za pneumokokne antigene iznosi 76,47 %, a za antigene meningokoka 75 %.

Ukupno su mikrobiološkim metodama kultivacije otkrivena 52 uzročnika. Kultura CSL-a pozitivna je u 30 slučajeva (36,14 %). HK je pozitivna u 27 slučajeva (32,93 %). Istovremeno pozitivna kultura CSL-a i HK javila se u devet slučajeva (10,98 %). U četiri slučaja uzročnik

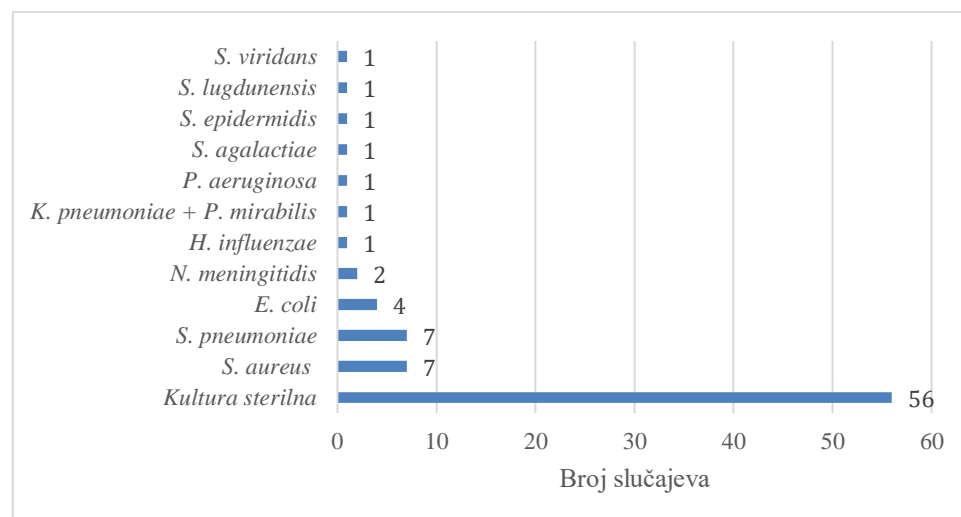
se dokazao iz ostalih uzoraka (pleuralni izljev, intraoperativni uzorak, biopat sfenoidnog sinusa, PCR CSL-a). U preostalim slučajevima (31 slučaj, 37,35 %), uzročnik nije dokazan definitivno dokazan. Na slikama 12 - 15 su prikazani detaljniji podaci.



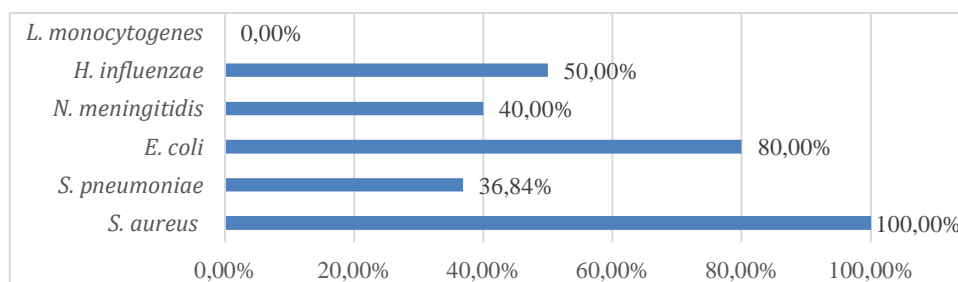
**Slika 12:** Bakterije izolirane iz kulture cerebrospinalnog likvora



**Slika 13:** Senzitivnost kulture cerebrospinalnog likvora za otkrivanje najčešćih uzročnika



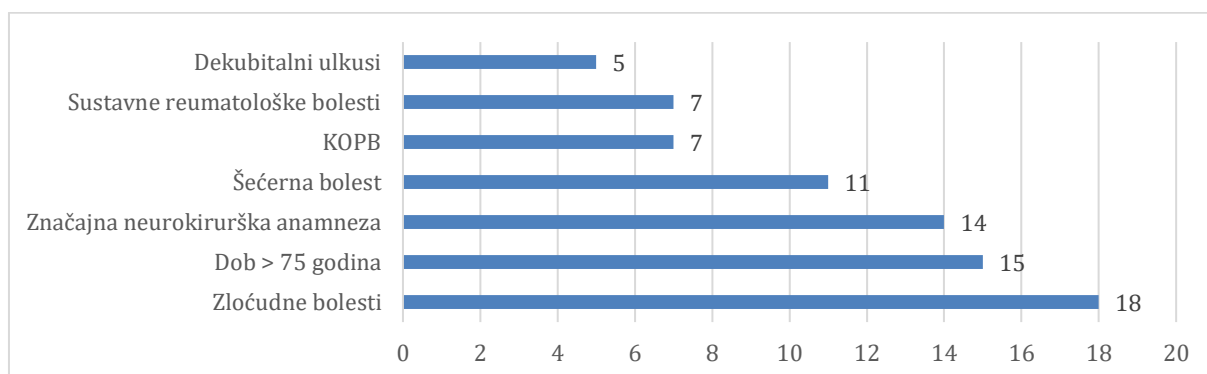
**Slika 14:** Bakterije izolirane iz hemokulture



**Slika 15:** Senzitivnost hemokulture za otkrivanje najčešćih uzročnika

#### 4.6 Komorbiditeti i rizični čimbenici

Kod 66 pacijenata (79,51 %) iz anamnestičkih podataka iščitavaju se podaci o različitim komorbiditetima i čimbenicima rizika, dok kod 17 ispitanika nisu zabilježeni podaci o značajnim rizičnim čimbenicima. Među rizičnim čimbenicima povezanim s većom učestalošću bakterijskih meningitisa, najčešće su prisutne zloćudne bolesti s 18 slučajeva (24,69 %). Uz zloćudne bolesti, važan čimbenik rizika je i starija dob. Među ispitanicima 15 je osoba (18,07 %) starijih od 75 godina. Značajne neurokirurške anamnestičke podatke (neurokirurški zahvat, prijelom lubanje ili kralješka, rinolikvoreja) navodi 14 pacijenata (16,87 %). Slijede šećerna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), sustavne reumatološke bolesti i dekubitalni ulkusi. Broj ispitanika s najčešćim čimbenicima rizika prikazan je na slici 16. Dio bolesnika istovremeno ima više rizičnih čimbenika (npr. starija dob i zloćudna bolest). Među ispitanicima su prisutni i drugi komorbiditeti koji prema literaturnim podacima nisu značajni za razvitak akutnih bakterijskih meningitisa.



**Slika 16:** Najučestaliji komorbiditeti i čimbenici rizika

#### 4.7 Ishod

Ishod je za većinu ispitanika (64 ispitanika, 77 %) bio povoljan - izlječenje bez posljedica.

Umrlo je osam ispitanika (9,64 %).

Pet pacijenata (6 %) je liječenje nastavilo u drugim

ustanovama. U šest ispitanika (7,22 %) javile su

se trajne posljedice. Od toga su u dva ispitanika

zabilježene ishemične lezije mozga, jedna osoba

je nakon liječenja ostala obostrano slijepa i

nagluha, jedna osoba nagluha, jedna osoba kao

posljedicu ima inkontinenciju urina, jedna osoba

je imala paraparezu koja je nestala nakon 8 mjeseci od otpusta.

Umrli ispitanici su osobe starije životne dobi:  $77,63 \pm 10,54$  godina. Najmlađa umrla osoba

imala je 62 godine, a najstarija 97. Uzročnici meningitisa kod umrlih osoba u četiri slučaja ostali

su nepoznati, u dva slučaja se radi o pneumokoku, jednom *E. coli* i jednom se nalaze dva

uzročnika u CSL-u, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis*. Svi umrli imaju zabilježene značajne

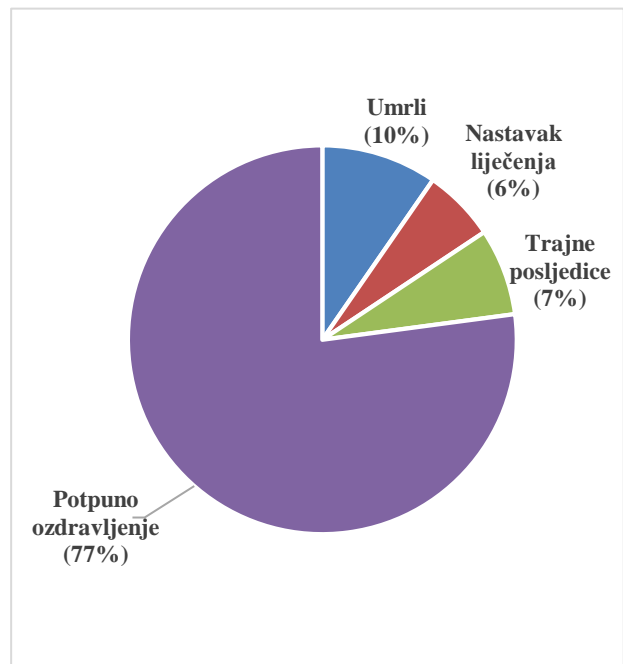
komorbiditete (zloćudne bolesti, KOPB, kronično bubrežno zatajenje, šećernu bolest).

Trajne posljedice akutnog bakterijskog meningitisa zabilježene su u pet muškaraca i jedne žene

prosječne dobi  $62,33 \pm 15,64$ . Hospitalizirani su više od prosjeka,  $38,00 \pm 14,30$  dana. Svim

navedenim pacijentima identificirani su uzročnici: *S. pneumoniae* (tri slučaja, 50 %), *S. aureus*

(dva slučaja, 33,33 %) i *S. warneri* (jedan slučaj, 16,66 %).



**Slika 17:** Ishod bolesti

## 5. Rasprava

Akutni bakterijski meningitis očekivano se javljao podjednako u oba spola i u svim dobnim skupinama. Uzročnik je dokazan u većini slučajeva (62,65 %), što je i očekivano s obzirom na osjetljivost dijagnostičkih metoda (kultura CSL-a i HK) (24, 25, 26). U ostalih ispitanika (37,35 %) nije definitivno dokazan uzročnik, ali se prema karakterističnim citološkim i biokemijskim osobinama CSL-a te laboratorijskim nalazima krvi predmnijeva bakterijski uzročnik.

*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* i *H. influenzae*, prema literaturnim podacima odgovorni za 80 % slučajeva akutnih bakterijskih meningitisa iz opće populacije, činili su 50 % identificiranih uzročnika među ispitanicima. Niža učestalost navedenih uzročnika može se objasniti obaveznim cijepljenjem protiv *H. influenzae* tip B. Njegova pojavnost među ispitanicima (dva slučaja u 10 godina, 4 % među identificiranim uzročnicima) niža je od literaturnih podataka (1, 33, 34, 35). Meningokokna bolest je najčešća u dječjoj i adolescentnoj fazi pa je moguće objašnjenje niske incidencije liječenje pacijenata u Klinici za pedijatriju, čiji se podaci nisu analizirali. Pneumokok je, očekivano, najčešći uzročnik meningitisa među ispitanicima s 19 slučajeva (36,54 % među identificiranim uzročnicima), što je ipak niže u odnosu na podatke iz literature (1, 4, 18, 19).

*S. aureus* prema literaturnim podacima uzrokuje 1 - 9 % bakterijskih meningitisa (1), ali se među promatranim ispitanicima javio 7 puta, što čini 13,46 % identificiranih uzročnika, odnosno 8,43 % među svim ispitanicima. Kao što je navedeno u prethodnim poglavljima, rizični čimbenici za stafilokokni meningitis su neurokirurški zahvat, malignitet, šećerna bolest, korištenje imunosupresivne terapije i starija životna dob, (19) koji su se velikom učestalošću javljali i među analiziranim ispitanicima. Upravo se *S. aureus* javio kao uzročnik u najstarijih ispitanika, a uz to su se kao komorbiditeti među ispitanicima sa stafilokoknim meningitsom javljale maligne bolesti, šećerna bolest i imunosupresivna terapija. Suprotno očekivanome, ni jedan ispitanik nije imao anamnestički podatak o neurokirurškom zahvatu ili bolesti. *S. aureus*



stoga među našim ispitanicima nije uzrokovao meningitis zahvaljujući direktnom unosu koji se može dogoditi tijekom neurokirurškog zahvata ili trauma glave, već se meningitis javljao kao posljedica hematogenog širenja zlatnog stafilokoka kod podložnih bolesnika. *E. coli*, bakterija koja pripada skupini gram-negativnih bacila, također je važan uzročnik meningitisa povezanog sa zdravstvenom skrbi. S udjelom od 9,62 % među identificiranim uzročnicima, ukazuje na sve veću učestalost uzročnika povezanih sa zdravstvenom skrbi koja se opisuje i u literaturi (1, 2, 3). Među našim ispitanicima, *E. coli* je u četiri od pet slučajeva izolirana kod pacijenata sa značajnim rizičnim čimbenicima (neurokirurški zahvat, prethodne hospitalizacije i zahvati).

Odnos među bakterijama tipičnim za meningitise iz opće populacije (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *S. agalactiae*) i meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, CoNS, *A. baumannii* i ostali) pokazuje nešto veću učestalost meningitisa iz opće populacije (slika 3). Učestalost meningitisa povezanih sa zdravstvenom skrbi ipak je značajna, što objašnjava veliki broj starijih osoba, brojni komorbiditeti i česte hospitalizacije, boravak u domovima za starije i nemoćne te neurokirurški tretman u 14 bolesnika (slika 16).

Klinička slika varira među ispitanicima. Prosječno su među ispitanicima zabilježena  $3,1 \pm 1,26$  tipična simptoma i/ili znaka meningitisa (vrućica, poremećaj svijesti, meningealni sindrom, glavobolja, povraćanje i fotofobija). Barem dva od navedenih imalo je 90,36 % ispitanika, što je nešto manje od literaturnih podataka od 95 %. (19) Klasični trijas meningealnog sindroma, vrućice i promjene stanja svijesti bio je prisutan kod 31 pacijenta (37,35 %), također nešto manje nego u literaturnim podacima (50 %) (18, 19). U odnosu na literaturne podatke, glavobolja, poremećaj stanja svijesti i meningealni sindrom bili su prisutni u manjem broja ispitanika, dok je vrućica bila prisutna u većem postotku. Za veći postotak prisutnosti vrućice odgovorna je činjenica da se bilježila prisutnost temperature  $> 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dok se u literaturi kao kriterij navodi temperatura  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Temperatura niža od  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  može biti značajna kod starijih

bolesnika koji zbog anergije imunološkog sustava, brojnih komorbiditeta i terapije koja može djelovati antipiretski ne mogu razviti vrućicu. Zbog toga se kod starijih osoba ne smije isključiti mogućnost teških infekcija, među koje spadaju i akutni bakterijski meningitisi, samo zbog odsutnosti vrućice. Moguće objašnjenje za manju učestalost meningealnog sindroma jest da se u anamnestičkim podacima osoba koje su prvotno primljene u JIL ne navode podaci o istom. Osim toga, visoka je učestalost meningitisa koje je uzrokovao *S. aureus* koji tipično ima manje izražene simptome, pa su i podaci o prosječnoj izraženosti simptoma i znakova meningitisa sukladni (37). Među ispitanicima je vrlo rijetko zabilježena prisutnost fotofobije, u svega 6 slučajeva, što može biti vezano uz nemogućnost dobivanja kompletnih anamnestičkih podataka kod pacijenata s poremećajem svijesti.

Odstupanje od prosječnog broja izraženih simptoma i znakova bilježe se kod zlatnog stafilokoka (prosječno 2 simptoma) i meningokoka (prosječno 4 simptoma). Razlike među uzročnicima detaljnije su prikazane na slici 5. Značajnije odstupanje od prosjeka pokazuje meningitis koji uzrokuje *S. aureus* jer u 100 % slučajeva ima izraženu vrućicu, u svega 28,57 % ima izražen meningealni sindrom, niti jedan ispitanik nije izrazio prisutnost glavobolje, dok je povraćanje bilo izraženo u značajno nižeg broja ispitanika. Pneumokokni meningitis je u značajno većem broju ispitanika uzrokovao poremećaj stanja svijesti, a u manjeg broja od prosjeka je izražena glavobolja i povraćanje. Meningokokni meningitis u najvećem je postotku među uzročnicima bio praćen glavoboljom, povraćanjem i izraženim meningealnim sindromom, a viša je bila i učestalost poremećaja svijesti. Meningitis koji uzrokuje *E. coli* najrjeđe je imao zabilježen poremećaj svijesti, rjeđe je bila prisutna glavobolja, ali je češće bio prisutan meningealni sindrom.

Petehije su značajne jer se smatraju patogen-specifičnim znakom, odnosno upućuju na meningokoka kao uzročnika bolesti (1). U našem istraživanju petehije su se javile u četiri ispitanika, od kojih je u tri ispitanika bio dokazan meningokok kao uzročnik bolesti, dok kod

jedne osobe uzročnik nije bio identificiran. Kako je i navedeno u poglavlju 6.2, petehije su se javile među 60 % naših ispitanika s meningokoknim meningitisom (tri od pet ispitanika, od toga dva mlađa od 30 godina i jedan stariji od 30 godina). Takvi su podaci u skladu s literaturom gdje se navodi učestalost petehija u slučaju meningokoknog meningitisa od 62 % u osoba starijih od 30 godina, odnosno 81 % u bolesnika mlađih od 30 godina (1).

Sve od navedenog govori u prilog nepouzdanosti kliničke slike u dijagnostičkom algoritmu, važnosti postavljanja sumnje na mogućnost meningitisa i nužnim daljnjim koracima s ciljem dokazivanja radne dijagnoze. (1, 3, 18, 19).

Laboratorijska analiza krvi pokazala je da većina pacijenata imala izraženu leukocitozu i povišen CRP, što se i očekuje u sklopu bakterijske infekcije.

Koncentracija CRP-a  $> 50$  mg/l, koja s visokom specifičnošću ukazuje na bakterijski meningitis (2, 3, 27), bila je prisutna u 80,95 % analiziranih uzoraka. Ponovo su postojala odstupanja koja su ovisila o uzročnicima, što je prikazano na slici 6 u prethodnom poglavlju. Najviše prosječne vrijednosti zabilježile su se kod meningitisa koje uzrokuje *S. aureus*. Uredne vrijednosti CRP-a ( $< 5$  mg/l) zabilježene su u samo 3 slučaja (4,76 %) i to kod dvije imunokompromitirane osobe (kronični alkoholizam) i jedne osobe koja je prethodno dobila antibiotik od strane liječnika obiteljske medicine. Koncentracija CRP-a se odredila u 63 ispitanika. Zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti i niskih troškova bilo bi uputno određivati koncentraciju CRP-a kod osoba sa sumnjom na bakterijski meningitis kod kojih je bakterioskopija negativna (25).

Očekivano, većina uzoraka CSL-a je opisana izrazima „mutan“, „zamućen“, „bijel“, „žut“, „mliječno mutan“, „kašast“ i „gnojan“, što govori u prilog bakterijskoj etiologiji meningitisa (1, 2, 18). Vrijednosti leukocita u CSL-u u većine su uzoraka (60,24 %) bile  $> 1000 \times 10^6/l$ , što visoko vjerojatno ukazuje na bakterijskog uzročnika (2, 18). Broj leukocita  $< 300 \times 10^6/l$ , koji govori u prilog virusnoj etiologiji meningitisa (2, 18), bio je prisutan u 20,48 % uzoraka. Među

njima je u četiri ispitanika bio dokazan *S. aureus* kao uzročnik bolesti, u tri slučaja *S. pneumoniae* i u još četiri slučaja pojedinačne bakterije, a u 6 ispitanika se nije dokazao uzročnik. Kod tih ispitanika uzročnici su bili dokazani prvenstveno iz hemokultura (osam puta), samo dva puta iz CSL-a i jednom iz bioptata sfenoidnog sinusa. Iz navedenog je vidljivo da *S. aureus* vrlo često, osim manje tipične kliničke slike, prate i slabije izražene promjene CSL-a. Osim toga, dokazuje se važnost uzimanja HK, koja je otkrila uzročnika u značajnom broju slučajeva. Analizom sedimenta CSL-a po Sayku diferencirani su leukociti i u pravilu je zabilježena neutrofilna predominacija (slike 7 i 8). Uz bakterijske uzročnike vezan je udio neutrofila  $> 80\%$  (1, 2, 4, 18). Takvi rezultati dobiveni su u 68,35 % uzoraka. Niži postotak neutrofila u CSL-u javio se u šest slučajeva meningitisa koje je uzrokovao *S. aureus*, dok je samo u jednom slučaju stafilokoknog meningitisa bilo prisutno  $> 80\%$  neutrofila u sedimentu CSL-a, zatim u tri od pet slučajeva meningitisa koji je uzrokovala *E. coli* i u oba slučaja gdje je uzročnik *L. monocytogenes*. Niži udio neutrofila javio se u samo jednom od 19 slučajeva pneumokoknog meningitisa te u još pet slučajeva s drugim dokazanim uzročnicima. U devet slučajeva je uzročnik ostao nedokazan. Nasuprot tome, *H. influenzae* i *N. meningitis* u 100 % slučajeva imali su  $> 80\%$  neutrofila u uzorcima CSL-a, a pneumokok u 94,74 %. Takve su vrijednosti u skladu s literaturnim podacima (1, 2, 4, 18).

Biokemijske analize CSL-a u gotovo svim slučajevima su pokazale hiperproteinuriju. Samo jedan uzorak je imao uredne vrijednosti koncentracije proteina, tako da su rezultati u skladu s literaturnim podacima (1, 4). Koncentracija proteina u CSL-u  $> 1$  g/l, koja ukazuje na bakterijsku etiologiju (2, 18), bila je prisutna u gotovo 75 % uzoraka. Omjer glukoze u CSL-u u odnosu na CSL  $< 0,4$ , znak bakterijskog uzročnika (1, 4, 13, 18), bio je prisutan u 59,03 % uzoraka. Među uzorcima koji su imali omjer  $> 0,4$  dominiraju *S. aureus* i *E. coli* (slika 9), što je također očekivano (37). *Cut-off* vrijednost laktata u CSL-u  $> 3,9$  mmol/l visoko je specifična i senzitivna za dokazivanje bakterijske etiologije meningitisa (23, 2). Prosječne vrijednosti

koncentracije laktata u CSL-u među ispitanicima bile su  $9,2 \pm 6,17$  mmol/l. Koncentracija  $< 3,9$  mmol/l bila je prisutna u 17 uzoraka (20,48 %). Ne uočava se pravilnost među uzročnicima, već su prisutni pojedinačni predstavnici uzoraka s nižim koncentracijama laktata. Koncentracija laktata u CSL-u bila je viša od prosjeka u ispitanika s pneumokoknim meningitisom,  $14,73 \pm 6,76$  mmol/l (slika 11).

Sve navedeno govori o heterogenosti bakterijskih meningitisa u kliničkoj slici, ali i analizama CSL-a. Jasno se izdvajaju uzročnici tipični za meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi, osobito *S. aureus* koji iskazuje blažu kliničku sliku, više vrijednosti CRP-a, niži broj leukocita u CSL-u, niži postotak neutrofila u sedimentu CSL-a i manje izraženu hipoglikorahiju.

Među našim ispitanicima bakterioskopija je samo pet puta dala pozitivan rezultat. Ovaj podatak ne govori u prilog neosjetljivosti ove pretrage ili njezinoj suvišnosti, već je odraz činjenice da ova pretraga u KBC-u nije dostupna 24 sata na dan te se ne izvodi uvijek. Bakterioskopski pregled s bojenjem po Gramu vrlo je brza i jeftina pretraga. Specifičnost je vrlo visoka, gotovo 100 %, dok senzitivnost varira ovisno o uzročniku i njihovoj koncentraciji u uzorku: od 24 % (*L. monocytogenes*) do 90 % (*S. pneumoniae*), pa negativan nalaz ne isključuje dijagnozu. S obzirom na mogućnost postavljanja brze dijagnoze, ova se pretraga uvijek preporuča (1, 2, 25).

Lateks aglutinacija jedna je od brzih metoda dokazivanja antigena najčešćih uzročnika bakterijskih meningitisa. Metoda nije korištena u svih ispitanika, što je u skladu s preporukama jer se ne preporuča kao rutinska metoda zbog mogućnosti lažno pozitivnih rezultata i niske senzitivnosti (1, 18, 24, 25, 26). Pretraga je zatražena u 53 ispitanika, od čega su antigeni bili dokazani u 17 slučajeva. Očekivano, pretraga je otkrila antigene pneumokoka i meningokoka, bakterije za kojeg je pretraga i najviše senzitivna (18). Jedan je uzorak bio lažno pozitivan, ali je uzorak bio krvav pa sam materijal nije bio u potpunosti prikladan za analizu. Ostalih 16 uzročnika bilo je potvrđeno kulturom CSL-a i/ili HK. Senzitivnost lateks aglutinacije za

otkrivanje pneumokoka u naših ispitanika iznosila je 76,47 %, što odgovara literaturi (18), a za meningokokne antigene 75 %, što je također u skladu s literaturom (18).

Kultura CSL-a bila je pozitivna je 30 ispitanika (36,14 %), a HK je bila pozitivna u 27 slučajeva (32,93 %). Istovremeno pozitivna kultura CSL-a i HK javile su se u devet ispitanika (4 puta *S. pneumoniae*, i pojedinačno *S. aureus*, *E. coli*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* i *S. agalactiae*). Obje metode su bile pozitivne u manjem postotku od očekivanog prema literaturnim podacima. Jedan od razloga je zasigurno česta prethodna antibiotska terapija u većeg broja ispitanika, što značajno smanjuje osjetljivost pretrage (2, 24, 25, 26). Postoje značajne razlike među pojedinim uzročnicima, vidljive na slikama 12-15 u poglavlju 4.5. Osjetljivost kulture CSL-a visoka je kod uzročnika tipičnih za meningitise iz opće populacije, za razliku od uzročnika tipičnih za meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi. U četiri slučaja su uzročnici dokazani iz drugih materijala (pleuralni izljev, intraoperativni uzorak, biopat sfenoidnog sinusa, PCR CSL-a), a HK i kultura CSL-a su ostale sterilne.

Empirijska antimikrobna terapija korištena je u skladu s protokolima za liječenje akutnih bakterijskih meningitisa. Nisu izolirani rezistentni sojevi bakterija, izuzev jednog slučaja gdje je izolirana ESBL *E. coli*, kada je terapija prilagođena prema antibiogramu. (2, 4, 18, 19).

Kod brojnih su se pacijenata zabilježili rizični čimbenici značajni za razvoj bakterijskog meningitisa. Najčešće se radilo o malignim bolestima, starosti i značajnoj neurokirurškoj anamnezi (neurokirurški zahvat, prijelom lubanje ili kralješka, rinolikvoreja). Prema literaturnim podacima, meningitis povezan sa zdravstvenom skrbi u 75 % slučajeva je posljedica neurokirurškog tretmana ili bolesti, a u 25 % slučajeva su odgovorne učestale hospitalizacije i zahvati zbog kroničnih bolesti. (2) Među našim ispitanicima bilo je 14 njih s neurokirurškim zahvatima (17 %), ali je i dalje, zbog ostalih rizičnih čimbenika (ponajviše maligne bolesti i starija dob), visok udio bolesnika s bakterijama tipičnim za meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi.

Ishod je za većinu pacijenata bio povoljan. Preminulo je 8 ispitanika (9,64 %), manje od postotka navedenog u literaturi (10 – 30 %) (3, 4). Međutim, treba uzeti u obzir da se nisu analizirali podaci o bolesnicima koji su boravili samo u JIL-u. Sukladno očekivanjima i podacima iz literature, preminule su osobe starije životne dobi (62 – 97 godina), a uz to su bolovale od značajnih komorbiditeta (zloćudne bolesti, KOPB, kronično bubrežno zatajenje, šećerna bolest). U šest ispitanika (7 %) utvrđene su trajne posljedice koje su uzrokovali *S. pneumoniae* (50 %), *S. aureus* (33,33 %) i *S. warneri* (16,66 %). Takvi podaci o trajnim posljedicama znatno su niži od literaturnih podataka (primjerice, gubitak sluha javlja se u 22 – 69 % oboljelih od pneumokoknog meningitisa). Jedno od objašnjenja je da su posljedice češće u djece koja nisu obuhvaćene u ispitivanju (3, 19, 32). Uz to, dio bolesnika (6 %) je nastavio liječenje u drugim zdravstvenim ustanovama pa je nedostupna informacija o trajnim posljedicama za sve ispitanike (slika 17).

## 6. Zaključak

Ovo je istraživanje prikazalo učestalost, kliničke i laboratorijske karakteristike akutnih bakterijskih meningitisa u pacijenata liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju 2009. – 2018. Većina rezultata podudarala se s podacima iz relevantne literature.

Akutni bakterijski meningitis, unatoč napretku dijagnostike i liječenja, i dalje ostaje bolest s visokim mortalitetom čak i u razvijenim zemljama. Zbog sve većeg korištenja metoda prevencije, prvenstveno cijepljenja i kemoprofilakse, smanjuje se učestalost bolesti, vrh incidencije se pomiče u odraslu dob te se mijenja udio najčešćih uzročnika. Sve je više uzročnika povezanih sa zdravstvenim sustavom (*S. aureus*, *E. coli*), a sve rjeđe se kao uzročnici izoliraju „tradicionalni“ uzročnici (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*), čemu, osim metoda prevencije, pridonosi i starenje stanovništva, sve veća učestalost kroničnih bolesti, učestalije hospitalizacije i zahvati te boravak u domovima za starije i nemoćne.

Heterogenost kliničke slike, ali i laboratorijskih nalaza, otežava rano prepoznavanje uzročnika, a time i smanjuje mogućnost zadovoljavajućeg ishoda. Postoje značajne razlike između nalaza koji su prisutni u slučaju uzročnika meningitisa iz opće populacije u odnosu na meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi. Potrebno je dalje istražiti značajke meningitisa povezanih sa zdravstvenom skrbi zbog njihovog odstupanja od prosjeka u pogledu kliničke slike i laboratorijskih karakteristika, osobito zbog sve veće učestalosti takovih uzročnika u populaciji.

Od presudne važnosti ostaje na vrijeme posumnjati na bakterijski meningitis na temelju prisutnih simptoma i znakova, a zatim i hitno poduzeti daljnje korake u dijagnostičkom postupku te što prije primijeniti adekvatnu terapiju.

Opravdano je uvođenje cjepiva protiv pneumokoknih bolesti u kalendar obaveznog cijepljenja, na što je ukazalo i ovo istraživanje gdje je upravo pneumokok najčešće izoliran uzročnik.



## 7. Sažetak

Svrha ovog retrospektivnog rada je prikazati karakteristike pacijenata liječenih od akutnih bakterijskih meningitisa u Klinici za infektivne bolesti KBC-a Rijeka u razdoblju 2009. – 2018. Analizom podataka utvrđene su socio-demografske značajke ispitanika, kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika, uspješnost mikrobioloških analiza, prisutnost rizičnih čimbenika, te podaci o ishodu bolesti.

Istraživanje obuhvaća 83 ispitanika liječenih u razdoblju 2009. - 2018. Podaci su dobiveni pretraživanjem povijesti bolesti ispitanika, a statistički su obrađeni u programima *Microsoft Excel* i *StatSoft Statistica 12*.

Među ispitanicima je 61,45 % muškaraca i 38,55 % žena prosječne dobi  $59,82 \pm 19,00$  godina. Kao najčešći uzročnik identificirao se *S. pneumoniae*, potom *S. aureus*, *N. meningitidis*, *E. coli*, *H. influenzae* i *L. monocytogenes*. Ostali uzročnici prisutni su u pojedinačnim slučajevima, a u 31 % ispitanika uzročnik nije identificiran. U kliničkoj prezentaciji bolesti, kao i laboratorijskim nalazima krvi i likvora prisutne su značajne razlike ovisne o uzročniku. Lateks aglutinacija se pokazala kao brz i senzitivniji test u otkrivanju antigena pneumokoka i meningokoka, ali ne i ostalih uzročnika. Kultura CSL-a i HK su služile za identifikaciju uzročnika u najvećem broju slučajeva, a senzitivnost ovih metoda se razlikuje ovisno o uzročniku (kultura CSL-a senzitivnija je za uzročnike meningitisa iz opće populacije, a HK za meningitise povezane sa zdravstvenom skrbi). Najčešći komorbiditeti su zloćudne bolesti. Više od 75 % ispitanika je preboljelo bakterijski meningitis bez posljedica.

Ovo istraživanje daje podatke o učestalosti akutnih bakterijskih meningitisa i njihovim uzročnicima te prezentaciji i laboratorijskim karakteristikama. Cijepljenje se još jednom pokazuje kao neophodan alat u prevenciji smrtonosnih bolesti.

**Ključne riječi:** akutni bakterijski meningitis, etiologija, klinička slika, dijagnostika, ishod

## 8. Summary

This retrospective study analysed the patients treated for acute bacterial meningitis in the Clinic of Infectious Diseases, Clinical Hospital Centre Rijeka 2009 - 2018. Data analysis revealed socio-demographic characteristics, clinical and laboratory characteristics, success of microbiological tests, presence of risk factors and the information on the outcome.

The study has 83 subjects treated from 2009 to 2018. Data were obtained by examining patients' history. Statistical analysis was made in *Microsoft Excel* and *StatSoft Statistica 12*.

There is 61,45 % of males and 38,55 % of females among study participants with the average age of  $59.82 \pm 19.00$  years. The most frequently identified bacterium is *S. pneumoniae*, followed by *S. aureus*, *N. meningitidis*, *E. coli*, *H. influenzae* and *L. monocytogenes*. Other bacteria were present in individual cases. In 31 % of cases, the cause remained unknown. There are significant differences in the clinical presentation and laboratory findings of blood and CSL that depend on the causative agent. Latex agglutination is shown as a quick and sensitive test for the detection of pneumococcal and meningococcal antigens. CSL culture and haemoculture have been used to identify most of the bacteria (CSL culture is more sensitive for community-acquired and haemoculture for healthcare-associated meningitis). The most common comorbidity are malignant diseases. More than 75 % of the patients had a favourable outcome.

This study provides information on cause of bacterial meningitis, as well as the differences in presentation and laboratory characteristics. Vaccination has been proved as an indispensable tool in the prevention of lethal diseases.

**Key words:** Acute bacterial meningitis, Etiology, Clinical presentation, Diagnostics, Outcome

## 9. Literatura

1. Mandell G, Douglas R, Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders; 2015.
2. Young N, Thomas M. Meningitis in adults: diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*. 2018;48(11):1294-1307.
3. Mount H, Boyle S. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *American Family Physician*. 2017;96(5):314-322.
4. Heckenberg S, Brouwer M, van de Beek D. Bacterial meningitis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;:1361-1375.
5. McIntyre P, O'Brien K, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *The Lancet*. 2012;380(9854):1703-1711.
6. Hall J. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Elsevier; 2016.
7. Damkier H, Brown P, Praetorius J. Cerebrospinal Fluid Secretion by the Choroid Plexus. *Physiological Reviews*. 2013;93(4):1847-1892.
8. Engelhardt B, Sorokin L. The blood–brain and the blood–cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Seminars in Immunopathology*. 2009;31(4):497-511.
9. Junqueira L, Carneiro J, Banek L, Bradamante Z, Kostović-Knežević L. Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
10. Zhao Z, Nelson A, Betsholtz C, Zlokovic B. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell*. 2015;163(5):1064-1078.
11. Coureuil M, Lécuyer H, Bourdoulous S, Nassif X. A journey into the brain: insight into how bacterial pathogens cross blood–brain barriers. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15(3):149-159.

12. Oordt-Speets A, Bolijn R, van Hoorn R, Bhavsar A, Kyaw M. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2018;13(6):e0198772.
13. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
14. Zarei A, Almeshdar H, Redwan E. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives. *Journal of Immunology Research*. 2016;2016:1-18.
15. Linder K, Malani P. Meningococcal Meningitis. *JAMA*. 2019;321(10):1014.
16. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant D, Carlos J, Ceyhan M et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Review of Vaccines*. 2018;18(1):15-30.
17. Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Le Infezioni in Medicina*. 2017;25(3):210-216.
18. van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney C, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1).
19. McGill F, Heyderman R, Panagiotou S, Tunkel A, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *The Lancet*. 2016;388(10063):3036-3047.
20. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel D, Klassen T. Clinical Features Suggestive of Meningitis in Children: A Systematic Review of Prospective Data. *PEDIATRICS*. 2010;126(5):952-960.

21. Hühmer A, Biringer R, Amato H, Fonteh A, Harrington M. Protein Analysis in Human Cerebrospinal Fluid: Physiological Aspects, Current Progress and Future Challenges. *Disease Markers*. 2006;22(1-2):3-26.
22. Huy N, Thao N, Diep D, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2010;14(6):R240.
23. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson J, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *Journal of Infection*. 2011;62(4):255-262.
24. Brouwer M, Thwaites G, Tunkel A, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1684-1692.
25. Tunkel A, Hartman B, Kaplan S, Kaufman B, Roos K, Scheld W et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(9):1267-1284.
26. Brouwer M, Tunkel A, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(3):467-492.
27. Viallon A, Bothelo-Nevers E, Zeni F. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. *Open Access Emergency Medicine*. 2016;:7-16.
28. Wei T, Hu Z, Qin B, Ma N, Tang Q, Wang L et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis. *Medicine*. 2016;95(11):1-9.

29. Vlahović-Palčevski V, Abram M. Smjernice za bolničku primjenu antimikrobnih lijekova. 4. izd. Rijeka: Medicinski fakultet u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka; 2015.
30. Wang Y, Liu X, Wang Y, Liu Q, Kong C, Xu G. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Child's Nervous System*. 2017;34(2):217-223.
31. Brouwer M, Wijdicks E, van de Beek D. What's new in bacterial meningitis. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(3):415-417.
32. Lucas M, Brouwer M, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *Journal of Infection*. 2016;73(1):18-27.
33. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Trogodišnji program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2019. – 2021. godini protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B, bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa B i pneumokokne bolesti. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2018%20Programi%20i%20projekti/TROGO DI%C5%A0NI%20PROGRAM%20OBVEZNOG%20CIJEPLJENJA%201.pdf>  
[Pristupljeno 22.05.2019.]
34. Knezović I, Čeljuska-Tošev E, Kovačević G, Tešović G. Invazivne bakterijske bolesti - prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tip b. *Paediatr Croat Suppl*. 2011;55(1):91-7.
35. Didović D. Epidemiologija invazivnih bakterijskih bolesti u djece prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tipa b [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 07.05.2019.]. Dostupno na <https://repozitorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef:1156/preview>

36. Jurić D, Roglić S, Miletić-Medved M, Bukovski S. Postekspozicijska profilaksa meningokokne bolesti. *Infektološki glasnik*. 2014; 34 (2), 105-110
37. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. *Staphylococcus aureus* Meningitis. *Medicine*. 2010;89(2):117-125.

## **10. Životopis**

Igor Rubinić rođen je 18. travnja 1994. u Rijeci. Školovanje započinje u Osnovnoj školi Kostrena, a zatim završava Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci, nakon čega upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija obnaša dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju, Katedri za internu medicinu i Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu. Sudjelovao je na dvije studentske razmjene, u Italiji i Japanu, te na više kongresa u Hrvatskoj i inozemstvu. Koautor je jednog publiciranog znanstvenog rada. Predsjednik je Općinskog društva Crvenog križa Kostrena i član Katedre čakavskog sabora Kostrena. Tijekom srednje škole i studija bio je stipendist Općine Kostrena i Sveučilišta u Rijeci.