



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET NIŠ



Aleksandar Ž. Ranković

**PRAĆENJE IZMENA ETIOLOGIJE I
KLINIČKE PREZENTACIJE
BAKTERIJSKIH MENINGITISA U CILJU
DEFINISANJA RACIONALNOG
DIJAGNOSTIČKOG I TERAPIJSKOG
PRISTUPA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Aleksandar Ž. Ranković

**TRACING CHANGES IN ETIOLOGY AND
CLINICAL PRESENTATION OF
BACTERIAL MENINGITIS AIMED AT
DEFINING RATIONAL DIAGNOSTIC AND
THERAPEUTIC APPROACH**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Проф. др Миодраг Врбић, професор, Универзитет у Нишу, Медицински факултет Ниш

Наслов: Праћење измена етиологије и клиничке презентације бактеријских менингитиса у циљу дефинисања рационалног дијагностичког и терапијског приступа

Резиме: Инфекције централног нервног система спадају у најдраматичнија стања у медицини, како због драматичне клиничке презентације, могућих секвела, потешкоћа у дијагностици и због комплексности третмана. Дату проблематику вишеструко потенцира неопходност ране идентификације обољења. Данас, поред примене најновијих генерација антибиотика и лечења у јединицама за интензивну негу морталитет од 30% и до 20% учесталост озбиљних неуролошких секвела бактеријских менингитиса су последица кашњења антимикуробног третмана због некарактеристичне клиничке слике или одсуства препознатљивог ликворног налаза. Истраживање је спроведено као проспективно и обухватило је 54 болесника који су у Клиници за инфективне болести Клиничког центра у Нишу лечени са дијагнозом бактеријског менингитиса. Дијагноза на отпуста *Meningitis bacterialis* постављена је код 48 (88,9%) болесника, док су по двоје 2(3,7%) имали дијагнозе *TBC meningitis*, *Meningitis bacterialis otogenes* и *Meningitis non specifica (NOS)*. Код 32 (59,3%) болесника бактериолошки преглед ликвора је био негативан, 6 (11,1%) је имало *Klebsiela*, по 4 (7,4%) *Pneumokok* и *Stafilokok*, док је по двоје болесника у налазу имало Грам позитивне бактерије, *Pseudomonas*, *Listeriju monocitogenes* и *Meningokok*. Евидентна је промена етиолошких агенаса јер се као најчешћи проузроковач јавља *Klebsiela*, а заступљени су и мултирезистенти микроорганизми *Pseudomonas* и *Stafilokok*. Болесници који су на пријему имали хипотермију су у 10 пута већем ризику за смртни исход (HR=10,692, p=0,027). Испитаници који су имали вредности гликозахије $\leq 1,20$ mmol/l су имали већи проценат смртности док у групи са вредностима већим од 3,05 mmol/l није било смртних исхода. Такође је утврђено да је преживљавање било значајно краће ако је протеинорахија била већа од 1,2 g/l. Препоручује се што раније започињање терапије у складу са водичима, у којој требају бити цефалоспорини треће генерације, водећи рачуна о животном добу пацијента и подацима о хроничним отитисима, синуситисима, траумама лобање или неурохируршким интервенцијама, јер нас они могу упутити на очекиваног или пак неочекиваног проузроковача.

Научна област: Медицина
Научна дисциплина: Инфектологија, неуроинфекције

Кључне речи:

| |
|-------------------------------|
| Менингитис, бактерије, ликвор |
|-------------------------------|

УДК:

| |
|-----------------------------------|
| 616.831.9-002-02:616-07-08(043.3) |
|-----------------------------------|

CERIF
класификација:

| |
|-----------------|
| В 510 Инфекције |
|-----------------|

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

| |
|--------------------|
| CC BY-NC-ND |
|--------------------|

Data on Doctoral Dissertation

| | |
|------------------------|---|
| Doctoral Supervisor: | Prof. Dr. Miodrag Vrbić, professor, University of Niš, Faculty of Medicine |
| Title: | Tracing changes in etiology and clinical presentation of bacterial meningitis aimed at defining rational diagnostic and therapeutic approach |
| Abstract: | <p>Infections of the central nervous system are among the most dramatic conditions in medicine in terms of clinical presentation, possible consequences, diagnostic difficulties, as well as complexity of treatment. This problem is increased by the necessity for early identification of disease. Nowadays, considering the application of new antibiotics and treatment in intensive care units, 30% mortality and up to 20% frequency of severe neurological sequelae of bacterial meningitis are a consequence of belated antimicrobial treatment caused by unspecific clinical picture or absence of recognizable cerebrospinal fluid findings. A prospective study included 54 patients diagnosed with bacterial meningitis and treated at the Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Center in Nis. The diagnosis of bacterial meningitis was established in 48 (88.9%) patients while two patients (3.7%) were diagnosed with TBC meningitis, meningitis bacterialis otogenes and meningitis non specifica (NOS). In 32 (59.3%) patients the bacteriological examination of the cerebrospinal fluid was negative, 6 (11.1%) had klebsiella, 4 (7.4%) had pneumococcal and staphylococcal disease, whereas 2 patients had Gram positive bacteria, pseudomonas, listeria monocytogenes and meningococci. A change in etiological agents was evident as the most frequent cause was klebsiella and multi-resistant microorganisms pseudomonas and staphylococci were also present. Patients with hypothermia on admission had 10 times more risk of fatal outcome (HR=1.692, p=0.027). The participant with glycorrachia ≤ 1.20 mmol/l had higher mortality percentage, while the group with values above 3.05 mmol/l had no fatal outcomes. It was also determined that survival was significantly shorter if spinal fluid protein concentration was above 1.2 g/l. Early treatment in accordance with the guidelines is recommended and it should include third generation cephalosporins taking into consideration patient's age and information about chronic otitis, sinusitis, skull trauma or neurological interventions because these can point to the expected or nonexpected cause.</p> |
| Scientific Field: | Medicine |
| Scientific Discipline: | Infectious diseases, neuroinfection |
| Key Words: | Meningitis, bacteria, cerebrospinal fluid |
| UDC: | 616.831.9-002-02:616-07-08(043.3) |

CERIF
Classification:

B 510 Infections

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

SADRŽAJ

| | | |
|------|---|----|
| I. | UVOD..... | 1 |
| 1. | Bakterijske infekcije CNS-a | 2 |
| 1.1. | Anatomske i funkcionalne osobine centralnog nervnog sistema..... | 2 |
| 1.2. | Istorijat..... | 4 |
| 1.3. | Likvor, osobine, uloga i stvaranje | 5 |
| 1.4. | Hematoencefalična barijera (HEB) | 9 |
| 1.5. | HEB u patološkim stanjima..... | 11 |
| 1.6. | Horioidni pleksus..... | 12 |
| 1.7. | Meningealna barijera i perivaskularni prostor..... | 14 |
| 2. | MENINGEALNI SINDROM | 16 |
| 3. | MENINGITISI..... | 19 |
| 3.1. | Etiologija i epidemiologija | 20 |
| 3.2. | Patogeneza i patoanatomske promene | 27 |
| 3.3. | Klinička slika bakterijskih meningitisa | 33 |
| 3.4. | Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza | 35 |
| 3.5. | Terapija meningitisa | 37 |
| 3.6. | Komplikacije | 38 |
| 4. | MENINGOKOKNA BOLEST I MENINGITIS (meningitis meningococcica)..... | 39 |
| 4.1. | Klinički oblici meningokokne bolesti..... | 41 |
| 4.2. | Terapija..... | 44 |
| 5. | PNEUMOKOKNI MENINGITIS Meningitis pneumococcica | 45 |
| 6. | MENINGITIS IZAZVAN H. INFLUENZAE..... | 46 |
| 7. | MENINGITIS IZAZVAN L. MONOCITOGENES..... | 47 |
| 8. | MENINGITIS IZAZVAN S. AGALAKTIKE | 48 |
| 9. | MENINGITIS IZAZVAN S. PYOGENES | 48 |
| 10. | MENINGITIS IZAZVAN S. SUIS..... | 49 |
| 11. | MENINGITIS IZAZVAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS..... | 49 |
| 12. | MENINGITISI IZAZVANI GRAM NEGATIVNIM BAKTERIJAMA..... | 49 |
| 13. | TBC MENINGITIS | 50 |

| | | |
|-------|---------------------------------|----|
| II. | RADNE HIPOTEZE..... | 53 |
| III. | CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 54 |
| IV. | MATERIJAL I METODE | 55 |
| V. | OBRADA I PRIKAZ REZULTATA | 56 |
| VI. | DISKUSIJA | 73 |
| VII. | ZAKLJUČCI..... | 81 |
| VIII. | LITERATURA | 83 |
| | BIOGRAFIJA AUTORA | 94 |

I. UVOD

Infektivne bolesti nisu i nikada neće biti prošlost, one su realnost i zahtevaju punu mobilnost celokupnog zdravstvenog sistema jer pored opasnosti po zdravlje i život čoveka pojedinca one predstavljaju opasnost za društvenu zajednicu u celini.

Akutne infektivne bolesti su još iz prastarih vremena zauzimale, pa i danas zauzimaju, posebno mesto u humanoj patologiji. Epidemije zaraznih bolesti su nekad uobličavale tok svetske istorije, bacajući na kolena srednjevekovni Stari svet.

Kroz ceo stari i srednji vek, epidemična pojava nekih akutnih infektivnih bolesti, kao npr. kuge velikih boginja, pegavca i drugo, ulivala je stanovništvu neopisivi strah i kosila veliki broj žrtava, preteći da uništi sve stanovništvo. U Evropi je samo od kuge u 14. veku pomrlo 25 miliona ljudi.

Gotovo sve akutne infektivne bolesti, bez obzira na primarnu lokalizaciju patološkog procesa, izazivaju od početka slabije ili jače poremećaje nervnog sistema. Opšta slabost, promena raspoloženja, uznemirenost, nesаница i glavobolja koji se često javljaju kao prvi znaci akutnih infektivnih oboljenja ujedno su i reakcija centralnog nervnog sistema (CNS).

Infekcije CNS-a spadaju u najdramatičnija stanja u medicini, ne samo zbog svoje kliničke prezentacije, mogućih krajnjih konsekvenci, već i zbog kompleksnosti njihovog dijagnostikovanja i tretmana (1).

Bakterijski meningitisi i pored primene najsavremenije antibiotske terapije predstavljaju veliki problem zdravstvenom sistemu jer prema podacima Gray-a morbidite se u SAD kreće od 2-6 na 100000 stanovnika uz mortalitet od 3-33% (2). Bez obzira na primenjenu antibiotsku terapiju smrtnost u svetu se kreće od 20-30%, dok se skoro u 50% slučajeva javljaju sekvele u vidu oštećenja sluha, neuroloških ispada, poremećaja učenja i ponašanja itd. (3). Stopa smrtnosti po Van de Beku 34% (2006), do 50% pati od dugoročnih posledica Weisfelt et al. 2006; de Gans and van de Beek, 2002; Schuchat et al. 1997; Bohr et al. 1984. (4). Navedeni podaci se odnose na najčešće uzročnike *Neisseriu meningitidis* i *Streptococcus pneumoniae*.

1. Bakterijske infekcije CNS-a

Akutni bakterijski meningitis se ubraja u grupu teških infektivnih oboljenja, izazvanih različitim vrstama bakterija, u toku koga dolazi do stvaranja gnojnog eksudata u subarahnoidalnom prostoru i mekim moždanicama. Klinički se manifestuju pojavom karakterističnih meningealnih znakova (5).

1.1. Anatomske i funkcionalne osobine centralnog nervnog sistema

Mozak kao evolutivno najsloženiji sistem u ljudskom organizmu zaštićen je kostima lobanje i kičmenog stuba, obavijen mekom, paučinastom i tvrdom moždanom opnom i prostorima ispunjenim cerebrospinalnom tečnošću (likvor). Čine ga mozak i kičmena moždina.

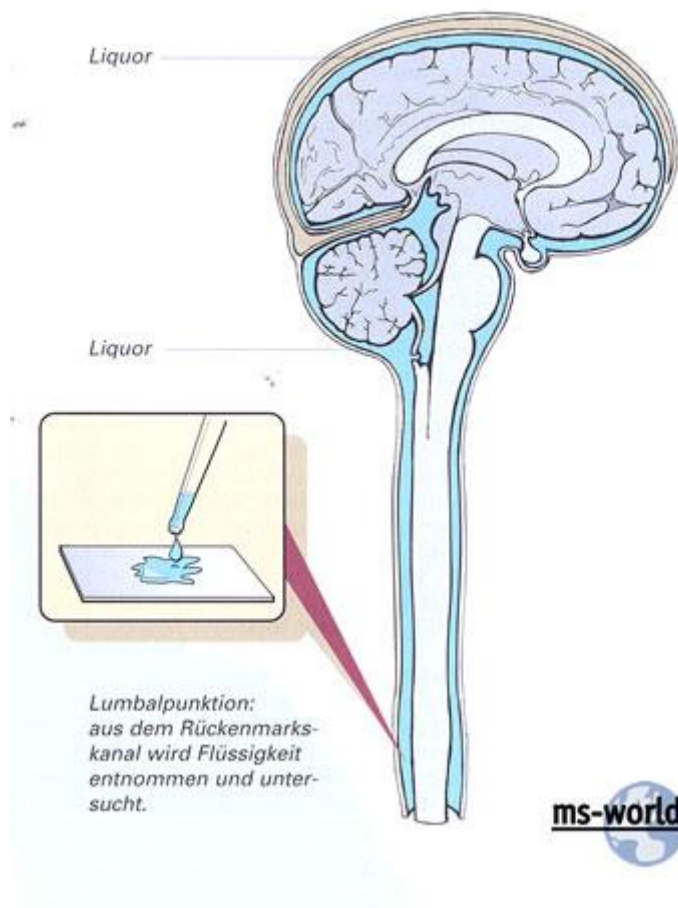
Mozak ima sistem komora dok kičmena moždina ima uzak centralni kanal, ovi prostori su ispunjeni likvorom.

Likvor se nalazi u jednom zatvorenom sistemu koji sačinjavaju moždane komore, cisterne i subarahnoidalni prostori. Ovaj sistem se deli na spoljašnji i unutrašnji:

- a) unutrašnji sistem čine komore
- b) spoljašnji sistem čine cisterne sa subarahnoidalnim prostorom.

Smatra se da 95% likvora nastaje u bočnim komorama a preostali deo u trećoj i četvrtoj komori (6).

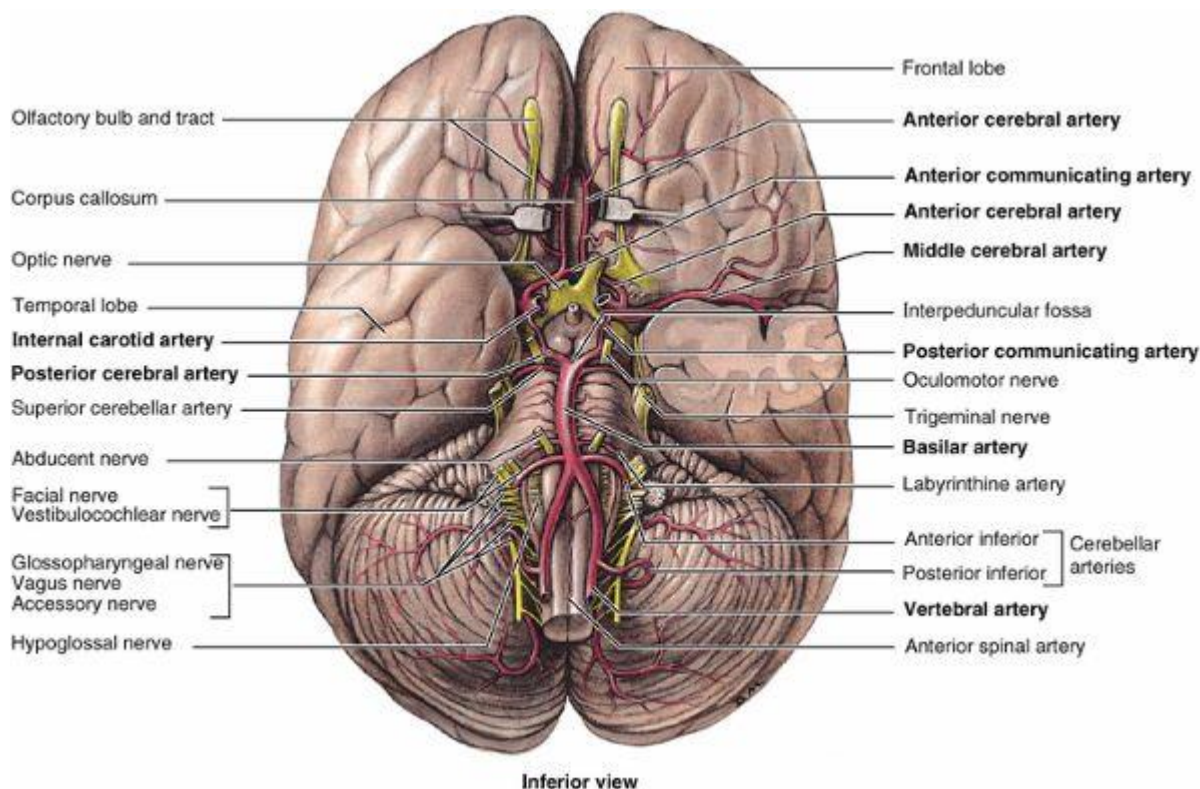
Spoljašnji sistem ima glavnu ulogu u resorpciji likvora.



Šema br.1. Likvorni sistem

Cerebrospinalni likvor igra ulogu “vodenog omotača” koji okružuje mozak i kičmenu moždinu čime im daje tzv. sposobnost plutanja i time ih ujedno štiti od mehaničkih povreda.

Moždani parenhim je izuzetno dobro vaskularizovan jer se na bazi mozga nalazi glavno arterijsko anastomotsko stablo mozga (7). Veliki broj anastomoza omogućava veoma lako širenje zapaljenskog procesa iz jednog dela CNS-a u drugi. Takođe su i površne i duboke vene takođe veoma dobro povezane anastomozama a one postoje i u venskim sinusima (8). Zahvaljujući ovim anatomskim karakteristikama cirkulacije na bazi mozga omogućeno je lako širenje infekcije iz jednog dela moždanog parenhima u drugi. Pri čemu zapaljenski proces obično zahvata leptomeninge.



Slika br. 1. Circulus arterioris Wilisi

1.2. Istorijat

Antičkim lekarima je bilo poznato da se u moždanim komorama nalazi tečnost, tako da je Hipokrat opisao pojavu tečnosti u moždanim šupljinama u 4. veku p.n.e, ali se smatralo da je njeno prisustvo patološko. Dugo vremena se mislilo da su moždane šupljine ispunjene „životnim duhom“ (9). Detaljni opis je dao italijanski anatom i kliničar D.Cotugno 1764. godine.

U svojoj monografiji iz 1842. godine Magandie je opisao zaštitnu ulogu likvora.

Korak dalje u razvoju saznanja o likvoru predstavljaju radovi Luschki-e i Faiure-a 1854. godine, koji su utvrdili da se glavna produkcija likvora odvija u horioidnim pleksusima.

Prvu lumbalnu punkciju na živom čoveku uradio je Cornig 1885. (10) godine, ali je tek 1891. godine Quinke uveo jednostavnu metodu za lumbalnu punkciju i time otvorio dalje mogućnosti za sticanje novih saznanja o ulozi likvora i patoanatomskim promenama u toku raznih oboljenja.



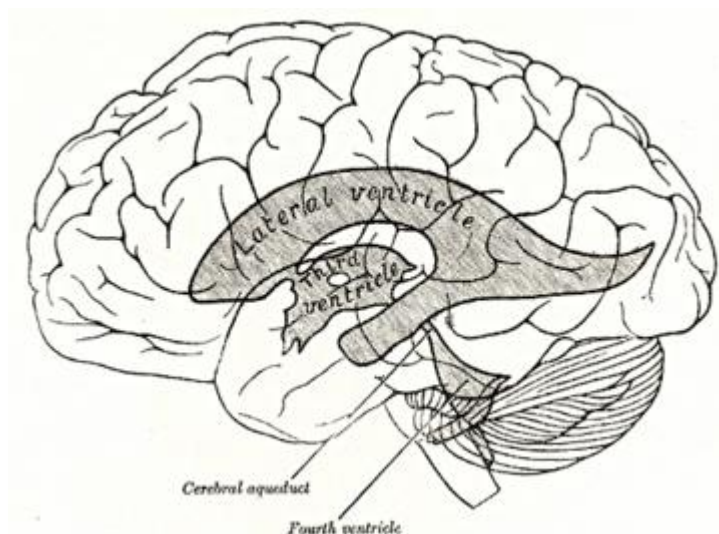
Slika br. 2. Izvođenje lumbalne punkcije

1.3. Likvor, osobine, uloga i stvaranje

Produkcija likvora nastaje od strane horioidnog pleksusa, ependima sistema komora, manji deo nastaje iz pia-glijalnih membrana i krvnih sudova paučinaste opne mozga. Još manje količine stvaraju krvni sudovi mozga i kičmene moždine. Smatra se da se kod čoveka produkuje 0,35 ml likvora u minutu (9). U zdrave odrasle osobe ga ima 140-160 ml a kod dece 40-60 ml (2,11,12).

O količini likvora koja se produkuje za 24 časa postoje različiti podaci ali većina autora smatra da je ta količina oko 500 ml, 400-600 (2) što znači da se celokupan volumen likvora u toku dana izmeni dva do tri puta (10,11,13).

Pritisak likvora u sedećem položaju se kreće oko 1,3 kPa. a većina autora smatra da on varira od 0,7 do 1,8 kPa (12,14).



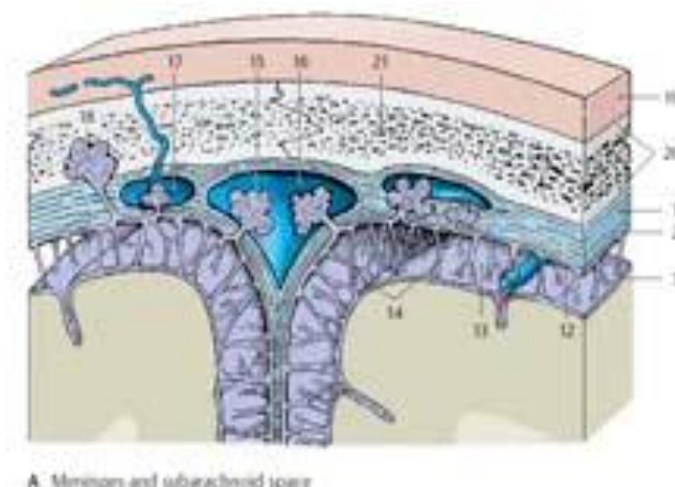
Šema br. 2. Komorski sistem mozga

O količini likvora koja se proizvodi za 24 časa postoje različiti podaci ali većina autora smatra da je ta količina oko 500 ml, 400-600 (2) što znači da se celokupan volumen likvora u toku dana izmeni dva do tri puta (10,11,13).

Pleksus horioideus se nalazi na temporalnim rogovima lateralnih komora, u stražnjem delu treće moždane komore i na krovu četvrte komore.

Krećući se iz bočnih komora kroz Monroove otvore u treću komoru, a zatim kroz Silvijev kanal u četvrtu komoru dalje se kreće kroz dva otvora Luschina i Magandijev otvor i uliva se u cisternu magnu.

Kroz subarahnoidalne prostore mozga i kičmene moždine otiče dalje i reasorbuje se u tzv. Pacchionovim granulacijama u subarahnoidalnom prostoru preko ćelija vili arachnoidales duž gornjeg sagitalnog sinusa.



Slika. br. 3. Granulationes arachnoideales- Pacchioni, grozdaste formacije koje štrče u šupljinu sinusa (najviše gornjeg sagitalnog venskog sinusa) potiskujući i istanjujući zidove tvrde moždanice. Preko njih se vrši reapsorpcija cerebrospinalne tečnosti iz subarahnoidalnog prostora u intrakranijalni venski sistem.

Normalno, likvor je bistra bezbojna tečnost „kao izvorska voda“ sa specifičnom težinom 1,006 do 1,009, pri čemu je ona niža u komorama. Prema većini autora broj ćelija u likvoru zdravih osoba se kreće od 0-5 limfocita u 1 mm^3 (10,12,15,16).

Samson je 1931. godine tvrdio da je broj ćelija kod odraslog i deteta starijeg od 6 meseci identičan. Broj ćelijskih elemenata je najveći u prva tri meseca života zbog većeg permeabiliteta hematoencefalne barijere.

Ćelija ima najmanje u ventrikularnom a najviše u lumbalnom likvoru, zbog stajanja i sedimentacije.

Činjenica da postoji znatna razlika u koncentraciji niza sastojaka u likvoru i ekstracelularnoj tečnosti (npr.nivo glukoze je za 30-40% niži u likvoru) ide u prilog tvrdnji da likvor nije samo prost filtrat plazme već da nastaje sekrecijom. Snižen nivo šećera u likvoru se objašnjava činjenicom da on ne difunduje tako lako kao voda. Normalno vrednosti šećera u likvoru (glikorahija) iznose $\frac{2}{3}$ ili 60% vrednosti šećera u krvi (10,16,17).

Tabela br. 1. Broj ćelija u cerebrospinalnom likvoru deteta (po Widellu)

| Dob deteta | Autor | Broj Slučajeva | min. i max. broj | Sred.vr. |
|---------------------------|----------------|----------------|------------------|----------|
| 0-14 dana | Waitz | 50 | 5-20 | - |
| | Samson | - | 1-6 | 3 |
| | Stewart | - | 28-34 | - |
| | Wiers i Bakker | 50 | 0-29 | 8 |
| 14 dana do 3meseca | Stewart | 23 | 16-24 | 23 |
| | Samson | - | 0-5 | 3 |
| | Otila | 20 | 1-4 | - |
| 3 – 6 meseci | Stewart | - | 8-24 | 15 |
| | Samson | - | 0-3 | 1 |

Likvor zdravih osoba pokazuje za 0,66 – 1,333 kPa veći parcijalni pritisak CO₂, a za 1-2 mEq nego arterijska krv, pa zato ima oko 0,1 nižu pH vrednost (10,18).

Akutne respiratorne acidobazne poremećaje arterijske krvi prate isti poremećaji u likvoru.

Kod metaboličkih poremećaja dešavaju se obrnute promene. Razlog leži u činjenici da postoji selektivna propustljivost kapilara mozga koji dobro propuštaju CO₂, ureju i H₂O, a nešto teže glukozu, a vrlo teško Na, K, Cl, HCO₃ H jone.

Kod respiratornih acidobaznih promena u krvi, gde je u osnovi CO₂ patofiziološki supstrat, koji dobro difunduje hematoencefalnu barijeru, promene u krvi prate promene u likvoru.

Međutim, kod akutnih metaboličkih acidoza gde pad pH ubrzava disanje, akutnoj metaboličkoj acidozi krvi odgovara alkalozu u likvoru. Kod metaboličke alkaloze nastaje metabolička acidoza likvora (10).

Vrednost proteina u likvoru (proteinorahija) se kreće od 0,2 – 0,4 gr/l (10,11,12,17). Umerenim povišenjem proteinorahije se smatraju vrednosti do 1,0 gr/l, dok se vrednosti iznad ove granice smatraju hiperproteinorahijom. Kod zdravih osoba vrednosti proteinorahije su u korelaciji sa životnim dobom. Zbog nezrelosti HEB povišena je proteinorahija kod fetusa i novorođenčeta (19). Takođe je kod starijih osoba od 65 godina povišen nivo proteina zbog degenerativnih promena na vaskularnom endotelu kao posledica povećane propustljivosti HEB (20).

Normalne vrednosti hlorida u likvoru iznose 115-118 mmol/l (10,11,12,16,17).

1.4. Hematoencefalična barijera (HEB)

Prvi eksperimentalni dokaz o postojanju prepreka u razmeni krv – mozak dao je Paul Ehrlich 1885. godine, koji je zapazio da se boje rastvorljive u vodi (anilin) koje se ubrizgaju u krvotok boje sve organe osim mozga i kičmene moždine. On je ovo objašnjavao niskim afinitetom nervnog tkiva za boju (1904.god.).

Njegov student Edvin Goldman (1913.god.) je pobio ovu njegovu tvrdnju aplikujući boju tripan plavo direktno u cerebrospinalnu tečnost, pri čemu su se obojile sve vrste ćelija mozga ali nisu prodrle u periferiju. Ovo je sugerisalo da postoji barijera „za boje“ između CNS-a i periferne cirkulacije. Levandovski je 1900.godine prvi koristio pojam krvno moždana barijera(21).

Dalji napredak u shvatanju mehanizma HEB čine eksperimenti Fridmana (1942) kmoji je zaključio da sposobnost supstance da prođe kapilare CNS-a određuju njegove elektrohemijske osobine, jer u CNS ne mogu prodrati negativno naelektrisane supstance. Ova hipoteza se pokazala kao neadekvatna uključene su nove hipoteze na bazi molekulske težine, veličine molekula, konstante disocijacije, električnog punjenja itd. (Tschirgi, 1960).

Koncept i termin HEB je dat od strane Lise Stern 1923 godine, ali je tek uvođenjem elektronske mikroskopije od 1960 godine bolje proučena (22).

Prema savremenom konceptu unutar centralnog nervnog sistema (CNS) postoje četiri barijere:

1. krvno-moždana barijera (krv - vanćelijski prostor);
2. krvno-likvorska barijera (krv - likvorski prostor);
3. barijera membrane parenhimskih ćelija (vanćelijski- unutarćelijski prostor);
4. vanćelijska barijera (likvor-vanćelijski prostor)

Krvno–moždana barijera- KMB (engl. Blood–brain barrier, BBB) je separacija cirkulišuće krvi od moždanog ekstracelularnog fluida (BECF) u centralnom nervnom sistemu (CNS). Ona se javlja duž svih kapilara i sastoji se od tesnih kontakata oko kapilara koji se ne javljaju u normalnoj cirkulaciji. Ona se formira od moždanih epitelnih ćelija, koje su povezane kratkim spojevima sa izuzetno visokom električnom otpornošću od bar 1 oma.

Strukturno, krvno-moždana barijera (KMB) je jednoslojni niz specijalizovanih, nefenestriranih, mikrovaskularnih endotelnih ćelija, koje su međusobno spojene čvrstim vezama i lišene transcelularnih pora.

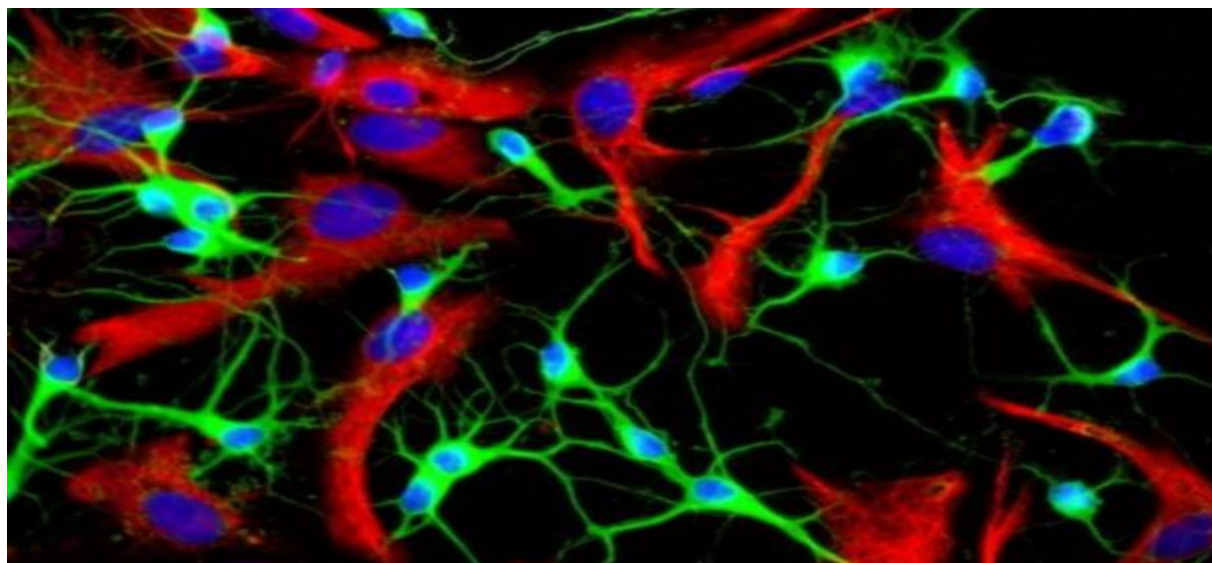
Oko ovog kontinuiranog sloja kapilara nalazi se bazalna membrana i sloj pericita. Periciti su kontraktilne ćelije (glatke mišićne ćelije) koje svojim produžecima obavijaju kapilare. Iako njihovo mesto u funkcionisanju KMB za sada nije razjašnjeno, zna se da ove ćelije proizvode i sekretuju brojne imunomodulatorne agense koji mogu da utiču na imunsku reakciju unutar CNS.

KMB omogućava pasivnu difuziju malih hidrofobnih molekula vode, nekih gasova (O_2 , CO_2) hormona. Endotelne ćelije ograničavaju difuziju mikroskopskih objekata (npr. bakterija) i velikih hidrofilnih molekula u cerebrospinalni fluid (CSF). Takođe omogućava selektivni transport molekula glukoze i aminokiselina. S druge strane ona može sprečiti ulazak lipofilnih, potencijalnih neurotoksina i to putem aktivnog mehanizma transporta posredovanog P-glikoproteinima. Mali broj regiona u mozgu nema krvno moždanu barijeru.

Danas se umesto termina HEB često upotrebljava termin cerebralna barijera, jer se radi o nekoliko složenih anatomskih i biohemijskih sistema.

Ova barijera takođe obuhvata gustu bazalnu membranu i astrocitni sloj. Astroцити učestvuju u održavanju jonske homeostaze, modulišu endokrinu funkciju endotela, učestvuju u proizvodnji azotnog oksida, oslobađaju hemokine.

Osnovna uloga HEB sastoji se u održavanju i kontroli optimalne hemijske sredine za neurone CNS-a.



Slika br. 4. Astroцити

1.5. HEB u patološkim stanjima

Prema prvobitnim teorijama voda i liposolubilne materije su prolazile HEB kroz otvorene čvrste spojnice na intercelularnim pukotinama dok se transport proteina obavljao posredstvom vezikula, endocitozom.

Danas većina autora prihvata model fibroznog matriksa po kome standardna intercelularna pukotina prečnika 20 nm ne bi mogla u dovoljnoj meri da spreči prolaz visokomolekularnih jedinjenja kada ne bi bila ispunjena matriksom sastavljenim od fibroznih vlakana koji joj daju jednu poroznu struktru.

Prema Felgenhauer-u (1974) o transportu proteina iz likvora u krv utvrđeno je ravnotežni odnosi koncentracija proteina u serumu i likvoru u daljem tekstu Q zavise od:

- a) Molekulske mase
- b) Hidrodinamskog volumena ili hidrodinamskog radijusa

Oštećenje HEB koje se izražava kao smanjenje Q vrednosti može nastati na dva načina:

- a) Povećanja permeabilnosti struktura hematolikvorske barijere redukovano protoka likvora i/ili
- b) Redukovanog protoka likvora

Kod zapaljenskih procesa usled povećanog permeabiliteta dolazi do povećanja nivoa proteina u likvoru. Ovi procesi povećavaju vaskularnu propustljivost HEB i tako omogućavaju akumulaciju imunoglobulina, komplementa i ćelija u ekstravaskularnom moždanom prostoru.

Odnos između pojedinih proteina u tečnosti označava se kao **selektivnost HEB**, a pod pojmom **restriktivnost HEB** podrazumeva se ukupna koncentracija proteina u likvoru u odnosu na koncentraciju u plazmi. HEB barijera spada u nisko selektivne membrane, a s druge strane ubraja se u najrestriktivnije biomebrane (23).

U patološkim situacijama kada dolazi do oštećenja barijere odnosno do povećanja regiona koji propuštaju proteine, selektivnost se potpuno gubi, odnosno izgubi se razlika u sastavu proteina između likvora i seruma (13).

1.6. Horioidni pleksus

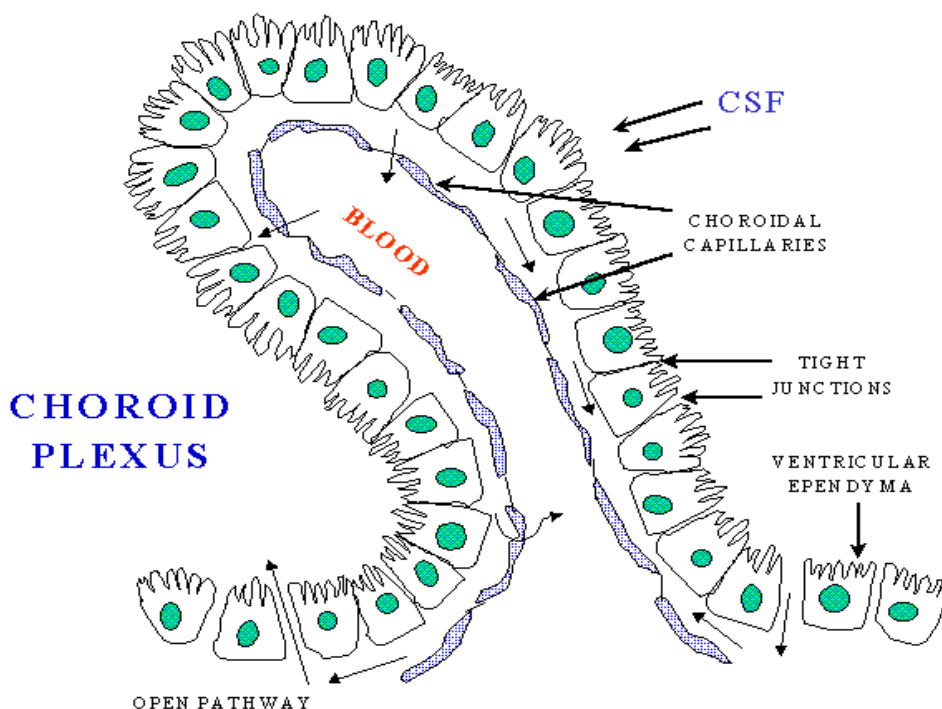
Pleksus horioideus predstavlja evaginaciju leptomeningeae u moždane komore. Sastavljen je od fenestriranih kapilara i endodimalnog epitela.

Horioidni pleksus i paučinstva opna čine barijeru između krvi i likvora. Pored produkcije likvora aktivno učestvuje u regulaciji koncentracije molekula u njemu.

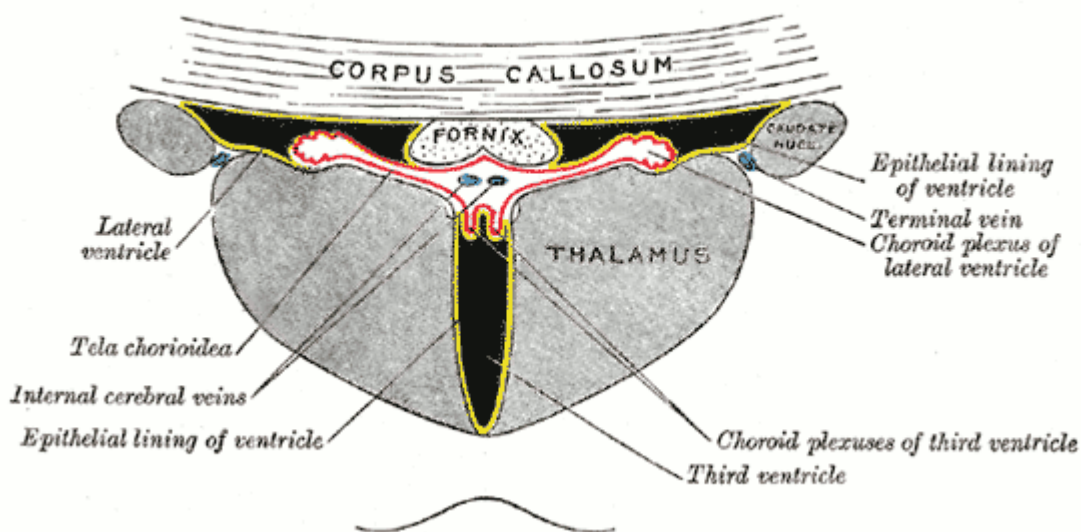
Ćelije horioidalnog pleksusa su modifikovane i imaju karakteristike sekretornih epitela i epitela koji učestvuje u transportu tečnosti. Imaju mikrovile na strani likvora, bazolateralno i interdigitalno i obilje mitohondrija i fenestre.

Kapilari oko pleksusa horioideusa su fenestrirani, imaju praznine između kapilarnih endotelijalnih ćelija te dozvoljavaju slobodno kretanje malih molekula. Susedne horioidalne epitelne ćelije formiraju čvrste veze i sprečavaju većinu makromolekula da efikasno prolaze iz krvi u likvor.

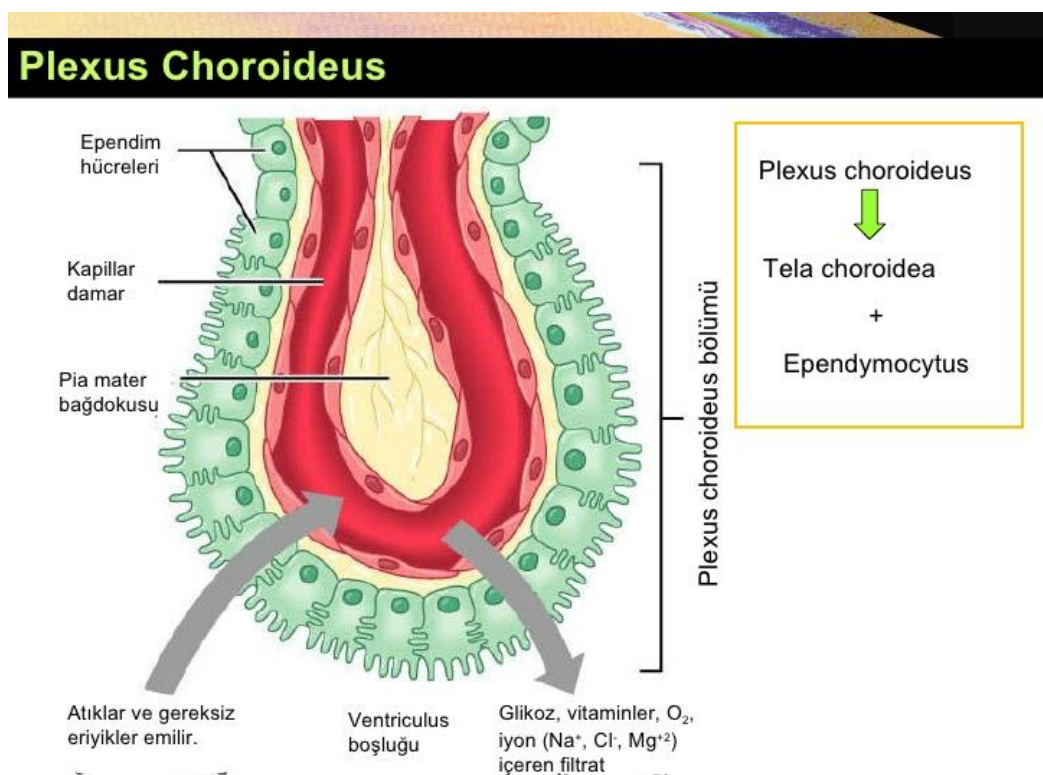
Kroz ove epitelne ćelije se aktivno sekretuju natrijumovi joni. Joni natrijuma pošto su pozitivno naelektrisani povlače za sobom negativne jone hlora. Ova dva jona svojim prelaskom u subarahnoidalni prostor dovode do povećanja osmolariteta što uzrokuje osmozu vode kroz ovaj ćelijski sloj, tako da nastaje likvor.



Šema br. 3. Prikaz horioidnog pleksusa (Copyright © The Worlds of David Darling)



Šema br. 4. Henry Vandyke Carter - Henry Gray (1918) Anatomy of the Human Body (See "Book" section below) Bartleby.com: Gray's Anatomy

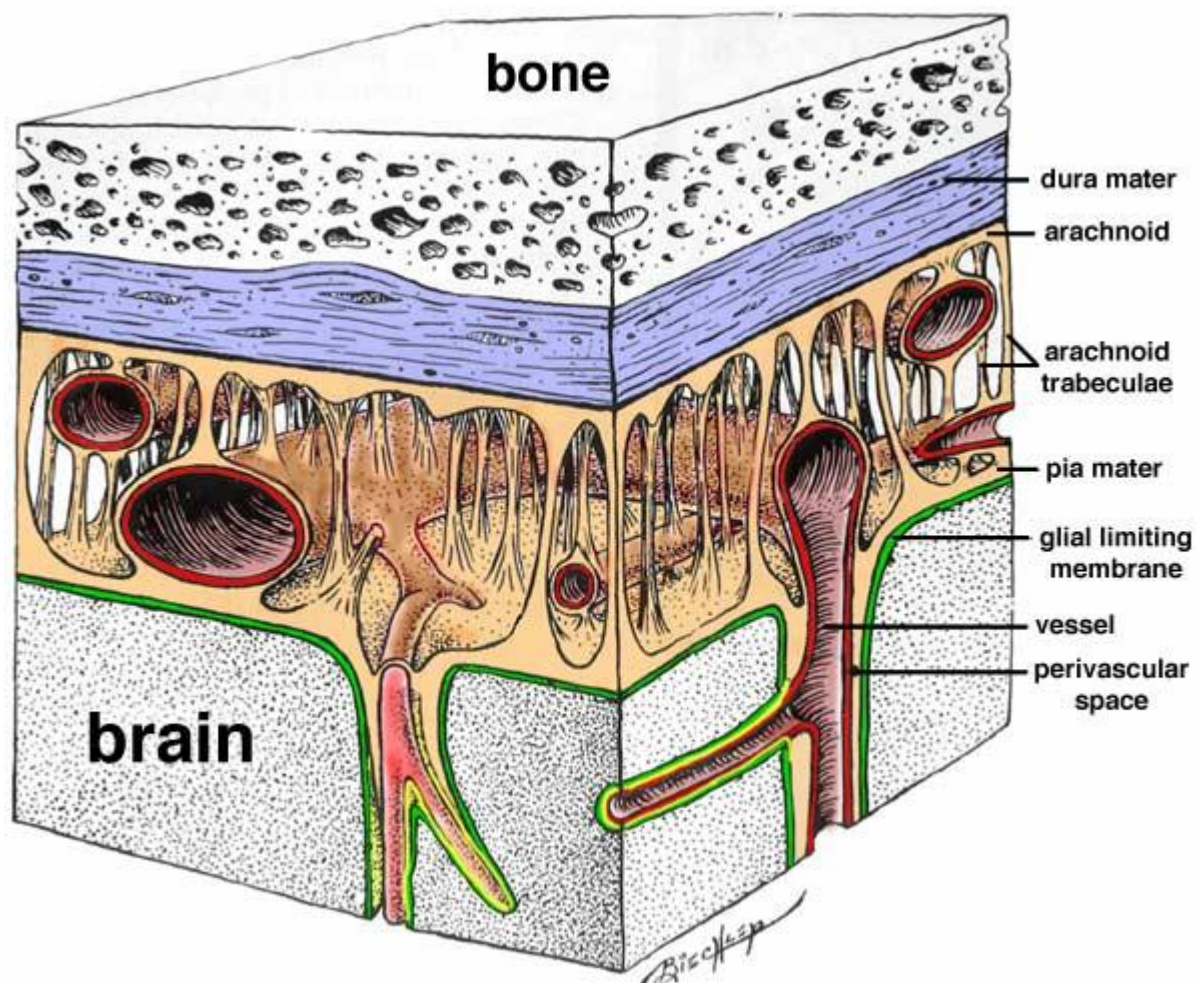


Šema br. 5. Plexus Choroideus Copyright © 2005 Pearson Education, Inc)

Fenestri nisu otvori u pravom smislu te reći već predstavljaju delove veoma istanjene citoplazme. Prisustvo fenestri ćini kapilare horoidnog pleksusa permeabilnijim od kapilara mozga, řto ćini osnovu za postojanje hematolikvorske barijere.

1.7. Meningealna barijera i perivaskularni prostor

Na nivou meningeae, hematolikvorna barijera se nalazi na prostoru između dure i likvora u subarahnoidalnom prostoru.

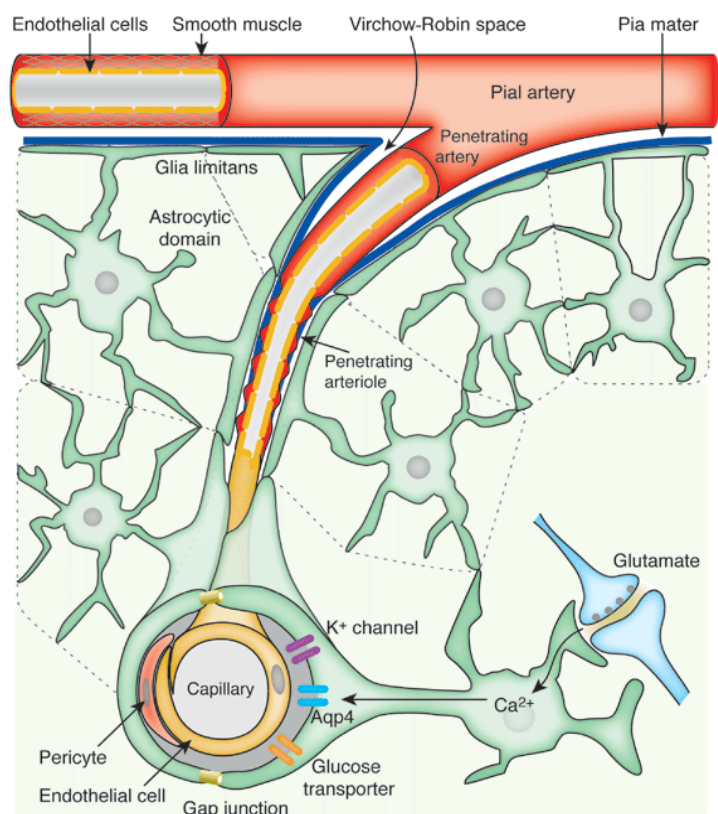


Šema br. 6. Prikaz moždanih struktura

Između ćelija nema čvrstih spojnica te one ni ne formiraju pravi endotel. Unutrašnji sloj tih ćelija pokriva bazalna membrana i zajedno sa gore navedenim ćelijama formira meningealnu barijeru.

Ćelije arahnoidne nisu čvrsto spojene kao prethodne a ćelije pia mater naležu na moždani i spinalni parenhim. U literaturi se često za ovaj prostor koji razdvaja likvor od parenhima sreće termin pia – glija (24).

Pia – glija prostor je na brojnim mestima probijen krvnim sudovima kojim ulaze i izlaze iz nervnih tkiva. Ovi prostori između krvnih sudova i parenhima u vidu uskih izbočenja subarahnoidnog prostora oko početnih dijelova krvnih kapilara, koja iz meke moždane opne prodiru u mozak označavaju se kao Virchow - Robin-ovi prostori.



Šema br. 7. Prikaz Virchow-Robin-ovih prostora

Ova membrana leži duboko u pia mater i subpialnom prostoru i okružuje perivaskularni Virchow-Robin-ov prostor i bilo koja supstanca pre ulaska u CNS iz likvora ili krvi prelazi preko glie limitans.

U literaturi se govori o dve strukture glie limitans: glia limitans perivascularis i superficialis. Glia limitans perivascularis naleže na perivaskularni prostor koji okružuje parenhom krvnih sudova i u funkciji je podrške krvno-moždanoj barijeri.

Nasuprot tome parenhim krvnih sudova koji se nalaze u podarahnoidnom prostoru nije pokriven gliom limitans. Ceo taj prostor je zatvoren od nervnog tkiva od strane glie superficialis (25).

Oni omogućavaju relativno ograničen protok likvora iz subarahnoidalnog prostora u dublje delove mozga, pa iz tog razloga je i njihov značaj u širenju infekcije.

Makrofazi u Virchow-Robin-ovim prostorima stupaju u interakciju sa limfocitima humoralnog porekla i započinju i izvode imuni odgovor na strane antigene u moždanom tkivu.

2. MENINGEALNI SINDROM

Veliki broj infektivnih i drugih agenasa može dospeti u likvorni sistem krvnim, limfnim ili neuralnim putem izazivajući zapaljenski proces na mekim moždanicama. Bez obzira na vrstu prozrokovača dolazi do povećanja produkcije likvora, što ima za posledicu povećanje intrakranijalnog pritiska. Treba istaći da povećan intrakranijalni pritisak ne nastaje samo u toku zapaljenja moždanica. Pritisak se isto tako može povećati u svim patološkim stanjima kada dođe do otoka mozga: absces mozga, tumorski procesi itd.

Povećan intrakranijalni pritisak, bez obzira na prirodu nastanka dovodi do pojave karakterističnih znakova koji su poznati kao meningealni sindrom.

Meningealni sindrom je skup znakova i simptoma koji nastaju kao posledica povišenog intrakranijalnog pritiska.

Klinički meningealni sindrom se manifestuje objektivnim i subjektivnim meningealnim znacima.

OBJEKTIVNI – I REDA (Major znaci): ukočen vrat, pozitivan znak Kerniga, gornji i donji Bružinski, Lazarevićev i pozitivan Vujićev znak.

II REDA (Minor znaci): meningealni položaj, meningealni krik, Hiperestezija, bradikardija, dermografizam.

SUBJEKTIVNI : glavobolja, povraćanje.



Slika br. 5. Gornji Brudzinski

Meningealni znaci ukazuju na povećani tonus vratne i leđne muskulature i u suštini predstavljaju odbrambeni refleks. Lekarima kliničarima najvažniji su znaci povećanog tonusa vratne muskulature, što se manifestuje otežanom pokretljivošću vrata pri antefleksiji. Lekar naloži pacijentu koji sedi na postelji da bradom dotakne sternum, što on ne može da učini, ali su mogući pokreti na stranu. Kod novorođenčadi i manje dece se može javiti atonija vratne muskulature i glavica im mlitavo pada, dakle odsutan je rigiditet vratne muskulature. Posebno treba istaći da kod odojčadi nalaz napete fontanele ima značaj kao svi ostali meningealni znaci zajedno. Ako je novorođenče dehidriralo zbog povraćanja ovaj znak može biti odsutan.



Slika br.6. Donji Brudzinski

Pojava meningelanih znakova i njihov intenzitet u direktnoj je vezi sa povećanom produkcijom likvora i povišenim intrakranijalnim pritiskom. Zbog hipertonusa i bolnosti vratne i leđne muskulature usled pritiska na prednje i zadnje robove kičmene moždine javljaju se odbrambeni refleksi muskulature.

U kliničkoj praksi se srećemo sa izrazom meningizam i pod tim terminom se podrazumeva meningealni sindrom bez citohemijskih promena u likvoru. Prema tome lekar kliničar može postaviti dijagnozu meningizam tek nakon urađene lumbalne punkcije kojom je dobio uredan nalaz. Svakako treba istaći da se meningizam može javiti kao posledica lumbalne punkcije zbog nagle dekompresije izazvane ispuštanjem veće količine likvora ili preranim ustajanjem pacijenta nakon urađene lumbalne punkcije.

3. MENINGITISI

Pod pojmom meningitis podrazumeva se zapaljenje mekih moždanih opni koje je praćeno prisutnim meningelnim sindromom u kliničkoj slici i karakterističnim nalazom u likvoru.

Postoji više podela meningitisa, prema izgledu i karakteristikama likvora svi meningitisi se mogu podeliti u dve grupe:

- Meningitisi sa bistrim likvorom
- Meningitisi sa mutnim likvorom

Meningitisi sa bistrim likvorom, opisuju se kao kap izvorske vode ili suze, odlikuju se manjim brojem ćelija u 1 mm^3 , pri čemu preovladavaju limfociti. U hemijskom nalazu likvora nivo proteina i glukoze je najčešće u granicama fizioloških vrednosti.

Kao najčešći proukovači se navode enterovirusi i to ECHO i Coxsackie virus, Virus limfocitarnog horiomeningitisa (LCM), ARBO virusi, herpes virus itd.

U literaturi se meningitisi sa bistrim likvorom označavaju kao serozni meningitisi i pod tim pojam se podrazumevaju meningitisi virusne etiologije. Kako i bacil Kocha (TBC), prouzrokovatelj tuberkuloznog meningitisa, izaziva oboljenje koje celim svojim tokom protiče sa bistrim likvorom, jasno je da ovo nije ispravan stav.

Meningitise sa mutnim likvorom izazivaju bakterije i oni su se nekad delili na primarne i sekundarne meningitise. Meningitis izazvan Neisseriom meningitidis činio je primarne meningitise, a svi ostali proukovači su činili grupu tzv. sekundarnih meningitisa (5). Grupa sekundarnih je obuhvatala meningitise izazvane *pneumococcom*, *staphylococcom*, *streptococcom*, *haemophylusom influenzae* itd.

Makroskopski likvor je zamućen, opalescentan, beličast do žuto zelen. Broj ćelijskih elemenata je veliki i kreće se od više stotina, hiljadu i više do mase polimorfonukleara koja se ne može izbrojati. Tunkel navodi da se broj ćelijskih elemenata kreće najčešće od 1000-5000 u 1 mm^3 , mada se može kretati u veoma širokom opsegu od 100-150000, pri čemu u 80-95% dominiraju polimorfonukleari (26). Nivo proteina je povišen a nivo glukoze je snižen.

Hemoragičan likvor najčešće ukazuje na subarahnoidalno krvarenje, ali može biti i artefakt usled povrede nekog krvnog suda. Hemoragičan likvor se može sresti u toku meningitisa izazvanog bacilima antraksa.

U literaturi se srećemo sa pojmom **rekurentni bakterijski meningitis** i pod njim se podrazumevaju ponovljeni slučajevi bakterijskih meningitisa. Kod dece uzrok je urođena malformacija, a kod odraslih osoba trauma glave uz učestalost od 2,2 – 6 na 100.000 (27,28). Januha navodi da se taj broj 6,6 na 100.000. (29). Kao uzroci se navode i imunodeficijencija, splenektomija, HIV. Najčešći prozrokovaoče ove grupe meningitisa je *Streptococcus pneumoniae*. U jednoj studiji u Holandiji kojom je obuhvaćeno 696 slučajeva rekurentnih bakterijskih meningitisa u 51% je prouzrokovač bio *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* u 37%, a u 12% slučajeva se radilo o nekoj drugoj bakteriji.

Zbog dijagnostičkih poteškoća i zabluda značajno mesto pripada tzv. "**dekapitiranim meningitisima**". To su meningitisi koji se odlikuju često bistrim likvorom, izazvani su bakterijama, a nastaju usled neadekvatne primene antibiotika kada dijagnoza nije bila poznata. Antibiotici se tada daju u neadekvatnoj dozi i nedovoljno dugo.

3.1. Etiologija i epidemiologija

Najčešći prozrokovaoči bakterijskih meningitisa su: *Neisseria meningitidis* (meningokok), *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), *Haemophilus influenzae*. Ove tri bakterije su prozrokovaoču 75-80% bakterijskih meningitisa. U velikoj prospektivnoj studiji sprovedenoj 1986 godine u SAD na 34 miliona stanovnika utvrđeno je da se bakterijski meningitis javljao u 6,7 slučajeva na 100.000 stanovnika pri čemu su kao etiloški faktor u 77% slučajeva verifikovani *H.influenzae*, *N.meningitidis* i *S.pneumoniae* (30,31).

Kod dece uzrasta tri meseca i starijih u 80% slučajeva prozrokovaoči bakterijskog meningitisa su bili *S.pneumoniae* i *N.meningitidis* (32,33,34,35,).

Pored njih značajni uzročnici meningitisa su: *Streptococcus* grupe B, *Listeria monocitogenes*, *Staphylococcus* spp, *E.Coli*, *Salmonellae*, *Pseudomonas* i druge gram negativne bakterije (36).

Bakterijski meningitisi se najčešće javljaju sporadično, mada su moguće i epidemije, naročito ako je u pitanju meningokokni meningitis. Opisane su velike epidemije meningokoknog meningitisa koje se ciklično javljaju u suptropskoj Sahari na svakih 8-12 godina, Brazilu, Kini i Nepal (37,38,39).

Postoji povezanost između životnog doba i vrste pruzrokovača, što je izuzetno značajno u izboru inicijalne terapije. U uzrastu novorođenčeta najčešći prouzrokovač je *Streptococcus*

grupe B, u urastu do 5 godina to je H.influenzae, a od 5-25 godina to je N.meningitidis. Kod osoba starijih od 30 godina to je S.pneumoniae (36).

Put prenošenja infekcije je najčešće respiratorni, ali je moguće i putem sekreta ili preko krpelja.

Tabela br. 2. Pregled najčešćih uzročnika bakterijskih meningitisa po uzrastu

(uzeto iz Neurologic infcetions in children, Bell and Mecormick, 1981.)

A) Od rođenja do drugog meseca

glavni prouzrokovaci

- a) Escherichia coli
- b) Streptococcus grupe B

ređi prouzrokovaci

- a) S.pneumoniae
- b) Staphylococcus sp.
- c) Proteus morgani
- d) Pseudomonas aeruginosa
- e) H.influenzae tip B
- f) Listeria monocitogenes
- g) Klebsiella sp.

retki prouzrokovaci

- a) Streptococcus sp. (ne iz grupe B)
- b) Citrobacter
- c) Pasturella
- d) Neisseria meningitidis
- e) Campylobacter

B) Od drugog meseca do 4. godine

glavni prouzrokovaci

- a) H.influenzae (tip B)
- b) S.pneumoniae
- c) N. meningitidis

redí prouzrokovači

- a) *Mycobacterium tuberculosis*
- b) *Staphylococcus* sp.
- c) *Proteus mirabilis*, *morgani*
- d) *Pseudomonas aeruginosa*
- e) *Escherichia coli*
- f) *Listeria monocitogenes*
- g) *Klebsiela* sp.

retki prouzrokovači

- a) *Streptococcus* sp.
- b) *H.parainfluenzae*
- c) *Bacteroides fragilis*
- d) *Serratia*
- e) *Pasturella* sp.

C) Od 4. godine do adultne dobi

glavni prouzrokovači

- a) *S. Pneumoniae*

3.1.1. Neisseria meningitides

Meningokok ili *N.meningitidis* je gram-negativan diplokok, koji ima polisahardnu kapsulu. Na osnovu ovog poliaharida seroaglutinacijom je izdvojeno 13 grupa.

N.meningitidis je vodeći uzrok bakterijskih meningitisa i drugih ozbiljnih infekcija širom sveta. Epidemiološki profil *N.meningitidis* je veoma promenljiv sa velikom razlikom u stopama bolesti i distribiciji serogrupa (A,B,C,W-135,X i Y). Epidemiološki profil svake serogrupe je jedinstven (40).

Problem meningokoknog kliconoštva, endemskog i epidemijskog javljanja čine tri osnovna problema u epidemiologiji meningokokne bolesti.

U normalnim uslovima procenat kliconoštva se kreće između 5 i 10%. Ono može biti tranzitrono, intermitentno i hronično. Kliconoštvo u proseku traje oko 9 meseci a najveći

procenat kliconoša, između 19 i 30%, nalazi se među odraslim muškarcima. Hronično kliconoštvo označava prisustvo meningokoka u nazofarinku do 2 godine.

Najveći broj evropskih zemalja, kao i mi, ima endemijski tip širenja meningokoka pa se broj obolelih kreće od 0,5 do 1,5 na 100.000 stanovnika. U uzrastu do tri godine incidenca je 30%, dok se najveći broj obolelih sreće od petnaeste do tridesete godine.

Meningokokni meningitis se najčešće sreće u martu i novembru. Loši uslovi stanovanja, a posebno boravak većeg broja osoba u zatvorenom prostoru i pojava bolesti respiratornog trakta (influenca) pogoduju širenju bolesti (5).

Meningokok je najčešći prouzrokovatelj meningitisa kod dece van neonatalnog perioda i mladih odraslih osoba. Smrtnost kod dece u SAD je 10,1% (30,41). Oboljenju su skloniji pušači i osobe koje imaju deficit komplementa (C5, C6, C7, C8). Više od 98% slučajeva meningokokne bolesti u SAD su sporadični slučajevi. U toku 2008. godine serotip B je registrovan u 32%, serotip C 32% i serotip Y u 24% slučajeva (27).

U epidemiji u Nigeriji 2006 godine od 1139 obolelih serotip X je bio izolovan u 51% slučajeva (42).

Navodi da se N.meningitidis grupe B sreće kao uzročnik oboljenja u 40-95% slučajeva, a grupa C u 3-35%, ali ovi slučajevi generalno daju težu kliničku sliku (43).

3.1.2. Streptococcus pneumoniae

Uzročnik pneumokoknog meningitisa *S.pneumoniae* je gram-pozitivni diplokok koji poseduje polisaharidnu kapsulu kao glavni faktor virulencije ove bakterije. Na osnovu nje se vrši i tipizacija pneumokoka i danas je poznato 90 serotipova, ali 23 tipa izazivaju oboljenje kod ljudi (36).

S.pneumoniae je u SAD prouzrokovatelj bakterijskog meningitisa u 61% slučajeva (44,45) i njegova smrtnost je 14,7% (30). U cilju smanjenja učestalosti pneumokoknog meningitisa započeto je sa vakcinacijom visoko rizičnih grupa ali efikasnost vakcine u prevenciji pneumokoknog meningitisa nije dokazana. Pretpostavlja se da je ukupna efikasnost ove vakcine oko 50% (46,47).

Kao predisponirajući faktori za nastanak pneumokoknog meningitisa se navode splenektomija, multipli mijelom, hipogamaglobulinemija, alkoholizam, hronična bolest jetre, malignitet, prelomi baze lobanje, dijabetes, ugrađeni kohlearni implantati (48,49).

3.1.3. *Haemophilus influenzae*

Rod *Haemophilus* čine mali, nepokretni, asporogeni Gram negativni **bacili**. *Haemophilus influenzae* ima spoljašnju membranu i produkuje endotoksin. Na osnovu građe polisaharida oblici sa kapsulom su podeljeni na 6 serotipova.

H.influenzae je čest, skoro redovni **stanovnik gornjih respiratornih puteva**. Kliconoštvo je veoma retko, ali je procenat mnogo veći u tzv. kućnim kontaktima. Izvor infekcije je čovek koji putem kapljica izbacuje iz nazofarngosa *H.influenzae*.

U SAD pre uvođenja konjugovane vakcine za *Haemophilus influenzae* tip B 45-48% slučajeva meningitisa su bili izazvani ovom bakterijom. Najveći broj slučajeva su činila deca uzrasta od 6 -12 meseci. U dečijem uzrastu ovaj prouzročivač je bio izolovan u 60% slučajeva (50,51) Oboljenje se javljalo kod novorođenčadi i dece do 6 godina starosti. Nakon uvođenja vakcine učestalost oboljenja je pala na 7%.

Predisponirajući faktori za nastanak ovog meningitisa su. dijabetes mellitus, alkoholizam, splenektomija, multipli mijelom, hipogmaglobulinemija (52).

3.1.4. *Listeria monocitogenes*

Listerija je gram pozitivna fakultativno anaerobna bakterija.

Listerija *monocitogenes* se širi putem kontaminirane hrane ali se nalazi u zemljištu, vodi i kanalizaciji. Faktori rizika za infekciju su životna dob, mlađi od mesec dana i stariji od 50 godina, kao i alkoholizam, malignitet terapija kortikosteroidima, imunosupresija, dijabetes, bolesti jetre, hronične bolesti bubrega, kolagen-vaskularne bolesti i stanja povezana sa hemohromatozom (53,54,55).

3.1.5. *Streptococcus agalactiae*

Streptokoke su gram pozitivne bakterije, loptastog oblika, koje su raspoređene u vidu lanca ili niti. Pripadaju grupi fakultativno anaerobnih bakterija, nepokretne su i ne luče enzim katalazu.

Streptococcus agalactiae je beta hemolitički streptokok, serološke grupe B. Ima sve karakteristike streptokoka ali njegova je specifičnost u tome da ima antigen B.

Faktori rizika za nastanak meningitisa izazvanog ovim streptokokom kod novorođenčadi su: prevremena ruptura membrana, groznica kod majke, pozitivna vaginalna kultura *Streptococca* grupe B, prerano rođenje, asfiksija ploda, kao i Apgar skor manji od 3 (56).

Infekcija nastaje perinatalno vertikalnom transmisijom ili horizontalnom transmisijom u prvim nedeljama života. (57,58,59).

Oboljenje se može javiti i kod odraslih osoba kod kojih postoje faktori rizika; dijabetes, trudnoća i postporođajna stanja, kardiološke bolesti, malignitet, alkoholizam insuficijencija jetre i bubrega, prethodni moždani udar itd. (57,60,61).

Oboljenje se nešto češće javlja kod žena 63%, a u 80% slučajeva su postojali predisponirajući faktori. Udaljena žarišta u vidu endokarditisa, endomentritisa i sinuzitisa su pronađena u u 50% slučajeva (57,60).

3.1.6. *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes (*streptococcus* grupe A) sreće se svega u 0,2-1,2% slučajeva bakterijskog meningitisa (62,63,64) Predisponirajući faktori za nastanak oboljenja su:

Otitis, sinuzitis, pneumonija, neurohiruruške intervencije, povreda glave, neurohiruruški uređaji (pumpe, valvule itd.), oslabljen imuni status, alkoholizam, oto ili nazo likvoreja (65).

Kod dece je najznačajniji faktor otitis (66).

3.1.7. *Streptococcus suis*

On je važan patogen svinja i na čoveka se može preneti bliskim kontaktom sa svinjama, i od meningitisa oboljevaju osobe koje su profesionalno izložene a to su mesari i stočari (67,68). Oboljenje se javlja sporadično kod odraslih u Evropi i Americi, a opisane su velike epidemije u Kini i Vijetnamu (67,68,69).

Oboljenje je veoma retko kod dece i prijavljen je samo jedan slučaj (67,70).

3.1.8. Staphylococcus aureus

Kao i sve stafilokoke spada u gram pozitivne bakterije, loptastog je oblika, a spada u fakultativno anerobne bakterije. Sekretuje koagulazu i katalazu.

Oboljenje nastaje pre svega kao posledica neurohirurških intervencija ili postavljanja livkornih šantova (71,72).

Predisponirajući faktori su endokarditis, imunokompromitovana osobe i ubrizgavanje prilikom upotrebe intravenskih narkotika. Najznačajniji faktori su: endokarditis, pneumonija i osteomijelitis (73,74,75,76).

3.1.9. Gram negativne bakterije

Infekcije izazvane aerobnim gram negativnim bakterijama najčešće nastaju kao posledica traume glave ili neurohirurških intervencija.

Kao prozrokovani se sreću: Klebsiella spp., Acinetobacter, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa. Meningitis posle neurohirurških intervencija izazvan ovim bakterijama se može javiti kasno nakon operativnog zahvata. Srednje vreme za razvoj meningitisa izazvanog Acinetobacterom je 12 dana (raspon može biti od 1-40 dana) (77).

3.1.10. Mycobacterium tuberculosis

Mikobakterije su pravi ili lako savijeni vitki bacili, **teško se boje po Gramu** (Gram pozitivni bacili), ali se lako boje karbol fuksinom tehnikom po Ziehl - Neelsenu i tada se ne mogu odbojiti alkoholom i kiselinom. Mikobakterije su intracelularni paraziti koji izazivaju hronična oboljenja sa formiranjem granulomatoznih lezija.

Meningitis izazvan M.tuberculosis (TBC meningitis) je najsmrtonosnija prezentacija infekcije ovom bakterijom sa stopom mortaliteta koja može biti izuzetno visoka (6-65%, prosek 33%) uprkos lečenju sa tuberkulostaticima (78).

Centralni nervni sistem nije nikada primarna lokalizacija nastanka TBC infekcije već ona nastaje diseminacijom iz nekog drugog ekstraneuralnog žarišta.

3.2. Patogeneza i patoanatomske promene

Patogeneza meningitisa je dosta složen i mukotrpan proces koji izražava sposobnost bakterija da pređu barijeru koju čini mukoza orofaringealnog ili digestivnog trakta, da opstanu, razmnožavaju se u krvotoku i na kraju prođu krvno moždanu barijeru i uglavnom zavisi od prirode samog etiološkog faktora (79).

Ulazne vratnice nisu iste za sve patogene agense. Često ostaje otvoreno pitanje kojim sve putem virusi i bakterije dospevaju u cerebrospinalnu tečnost. Meningitisi se skoro po pravilu ubrajaju u kapljične i fekalnooralne infekcije.

Najverovatnije mikroorganizmi prodiru iz krvi i preko horoidnog pleksusa. Eksperimentalni radovi sugerišu da je horoidni pleksus mesto ulaska patogena (Daum i sar. 1978).

Meningokok se nalazi u horoidnom pleksusu i meningeama (Pron i sar. 1997) a pneumokoke infiltriraju u lepromeningealne krvne sudove (Zwijnenburg et al. 2001; Rodriguez et al. 1991) (80).

Smatra se da je snižen električni otpor epitelnih ćelija horoidnog pleksusa razlog za olakšan prodor bakterija u CNS (81).

Druga mogućnost je prodor kroz zidove kapilara mozga, koji su postali za njih propustljivi. Kao treća mogućnost se navodi direktan prodor iz nazofarinksa u subarahnoidalne prostore na bazi mozga preko transepiduralnih limfnih perineuralnih puteva. Bakterija mogu dospeti do CNS i putem trigeminusa i olfaktornog nerva.

Patogeneza najvećeg broja meningitisa se odvija kroz četiri faze:

1. Kolonizacija nazofarinksa i prolazak kroz mukozne barijere

Kako je kapljični put najčešći način infekcije bakterijskih meningitisa to je prva faza u nastanku bolesti naseljavanje bakterija u nazofarinksu. Pri čemu se bakterije priljubljuju na receptore epitelnih ćelija. Ako su receptori blokirani specifičnim IgA antitelima ne može doći do infekcije (36). Nakon toga dolazi do prodora bakterija u krv. Meningokok se transportuje u krv kroz epitelne ćelije u fagocitnim vakuolama. Ovo je poznato kao fenomen "TROJANSKOG KONJA".

Dve prirodne barijere sprečavaju vezivanje pneumokoka za respiratorni mukozni epitel su respiratorna sluz i lizozomi. Pneumokok je razvio nekoliko mehanizama za prevazilaženje ove barijere. Kapsula pneumokoka odbija ostatke sijelinske kiseline sluzi svojim negativnim naelektrisanjem. Drugi mehanizam je povećana produkcija neuroaminidaze, beta galaktozidaze i drugih produkata koji smanjuju viskoznost sluzi. Treći mehanizam je aktivnost toksina pneumolizina koji formira pore omogućavajući da se pneumokok veže za epitelne ćelije, a da ne bude odstranjen od strane sluzi (82).

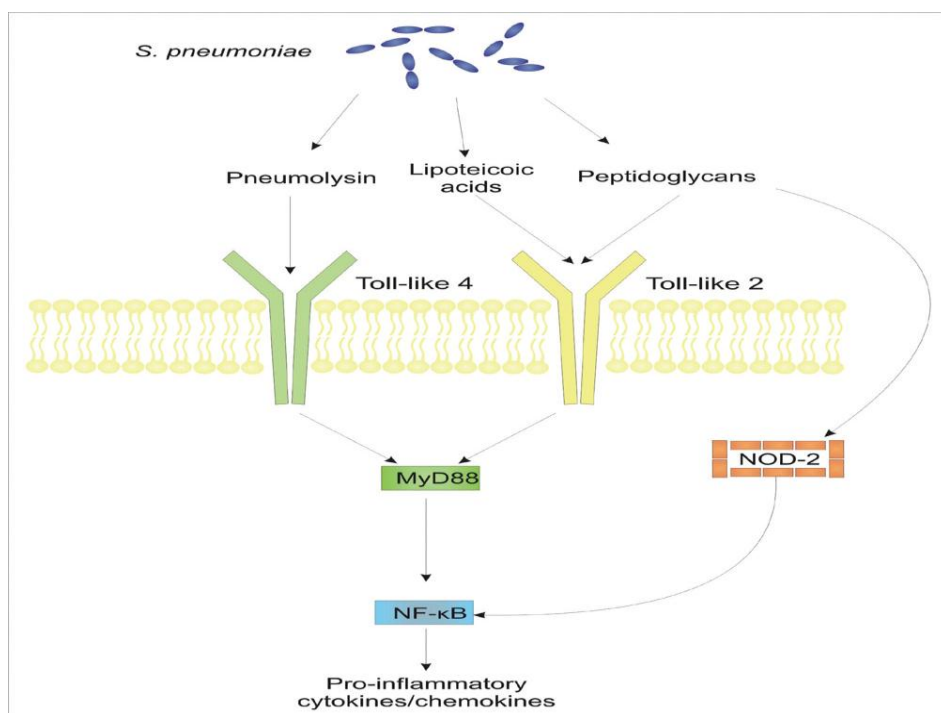
2. Preživljavanje u krvi i hematogena diseminacija

Preživljavanje bakterija u krvi zavisi od sposobnosti bakterija da se suprotstave odbrambenim snagama organizma. U koliko bakterija poseduje kapsulu uobičajena fagocitoza ne može da se sprovede.

Bakterijemija je najčešće primarna tj. nastaje nakon prodora bakterija iz nazofarinska. Ponekad može doći do prodora bakterija iz nekog septičnog ognjišta (npr. sinusi, otitis, pluća) pri čemu nastaje sekundarna bakterijemija.

3. Prolazak bakterija kroz HEB

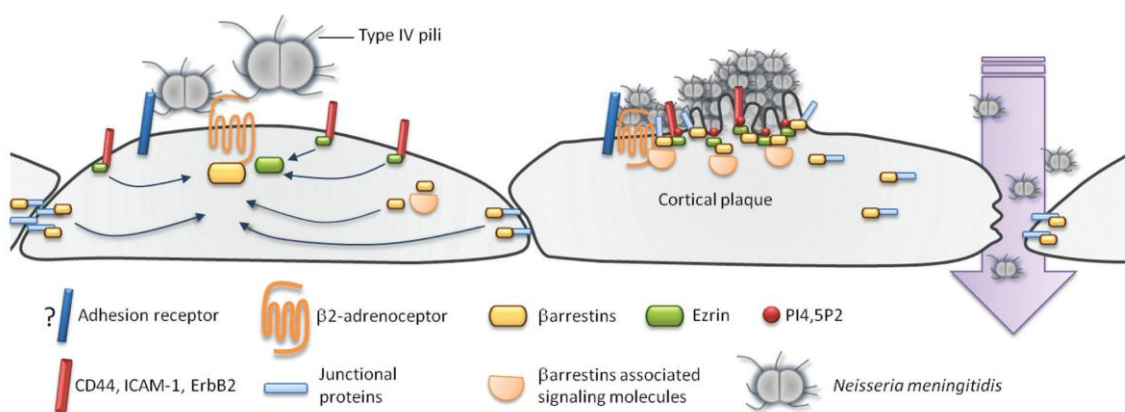
Kako je u horioidnom pleksusu protok krvi veoma veliki to omogućava da veliki broj bakterija dospe do ovog mesta.



Šema br.8. Mehanizam aktivacije citokina od strane pneumokoka

Bakterije se vezuju za određena receptorska mesta na ćelijama horioidnog pleksusa i moždanih kapilara. Bakterije proizvode proinflamatorne citokine: faktor tumorske nekroze TNF, interleukin 1 (IL – 1), IL – 6. Prvo nastaje TNF koji indukuje stvaranje interleukina. Interleukin 1 je najznačajniji citokin u toku bakterijske infekcije CNS-a. On dovodi do razmicanja čvrstih veza između moždanih kapilara, što omogućava prolaz leukocita iz krvi u subarahnoidalni prostor. Kroz ove pore prolaze bakterije, albumini i druge materije u subarahnoidalni prostor.

Pneumolizin stimuliše proizvodnju inflamatornih medijatora uključujući TNF, Interleukin IL 1b, IL-6 (83). Pneumolizin je induktor ili aktivator enzima fosfolipaze A2, COC-2 i nitric oxide synthase (iNOS). Usled delovanja citokina dolazi do povećane aktivnosti urođenih i adaptivnih imunih ćelija kao što su neutrofili, limfociti i monociti što dovodi do povećanja celularnosti i lokalne inflamacije. Mereni su nivoi IL-6, TNF-a u likvoru bolesnika sa meningoencefalitisom- IL – 6 je povećan u aseptičnom i bakterijskom meningitisu, dok je TNF-a povećan samo u bakterijskom meningitisu (84).



Šema br.9. Formiranje korikalnog plaka i transmigracija *N.meningitidis*

N.meningitidis vrši prodor do mozga preko ćelija mikrovaskularnog endotela preko atherencije tzv. Typa IV – pilli sa nepoznatim adhezijskim receptorom. Nakon početnog bakterijskog prianjanja tip IV Pili posreduje aktivaciji beta 2 receptora, što dovodi do stvaranja molekularnih kompleksa citoplazme koji se nazivaju kortikalni pleksus. Formiranje kortikalnih plakova indukuje mikrovila poput izbočina koje štite bakterijske kolonije iz krvi i dramatično menjaju molekularnu ravnotežu ćelija domaćina. Jedna od posledica je otvaranje raskrsnica ćelija – ćelija raskrsnica što omogućava transmigraciju bakterija kroz endotel (85).

4. Nastanak inflamacije u subarahnoidalnom prostoru

Kako u likvoru ne postoje adekvatni mehanizmi odbrane on je pogodna sredina za razmnožavanje bakterija i nastanak infekcije. Zapaljenjski proces započinje prodorom bakterija koje se brzo razmnožavaju i oslobađaju aktivne komponente ćelijskog zida ili ćelijske membrane (endotoksin kod gram-negativnih bakterija ili teihoične kiseline kod pneumokoka).

Najznačajniji događaj u toku bakterijskog meningitisa je je pojava neutrofilnih leukocita u likvoru, što mu daje zamućen izgled. U subarahnoidalnom prostoru leukociti, aktivirani dejstvom citokina oslobađaju Vazoaktivne lipidne supstance – metabolite arahidonske kiseline (prostglandine, leukotrijene, faktor aktivacije trombocita), kao i toksične metabolite kiseonika i azota koji dodatno oštećuju HEB. Povećan intrakranijalni pritisak je jedna od

najznačajnijih posledica oštećenja HEB, a nastaje kao posledica, povećane produkcije likvora, poremećenog krvotoka kroz CNS i edema mozga.

Moždani edem može biti:

- **Vazogeni** - nastaje kao posledica narušavanja hematoencefalične barijere, transudacije plazme bogate proteinima u intersticijalni prostor, koji stvaraju osmotski gradijent za porast volumena intersticijalne tečnosti. Ovakav edem nastaje kod traume, infekcije, hemoragije, za vreme generaliziranog epi napada. Može biti lokalnog karaktera ili difuzan zavisno od patologije koja ga uzrokuje. Morfološki se manifestuje reduciranim sulkusima, a kod izraženijeg suženim ventrikulima.

U inicijalnoj fazi nastanka vazogenog edema postoji progresivan prelazak albumina i zadržavanje vode u intersticijalnom prostoru. U daljem toku, progresija edema je udružena sa porastom hidrostatskog pritiska koji tečnost tera duž bele moždane mase prema ventrikularnom sistemu. Ovo je veoma bitan mehanizam kojim se pokušava reducirati intrakranijalni pritisak. Istraživanja su pokazala da ključan momenat koji posreduje u protoku tekućine u ventrikularni sistem su aquaporin-4 kanali. Oni su lokalizirani na ependimnim ćelijama i stopicama astrocita. Imaju ključnu ulogu u oslobađanju od „viška“ intersticijalne tečnosti.

Sledeći mehanizam koji doprinosi rezoluciji edema je normalizacija nivoa serumskih proteina i uspostavljanje normalnog gradijenta koloidno-osmotskog pritiska. Jedan deo tečnosti se, preko vanjskog sloja glija ćelija, drenira u subarahnoidalni prostor, a preko njega u venske sinuse. Konačno, jedan mali deo se drenira u limfni

- **Citotoksični edem** - najčešće se viđa kao posledica cerebralne ishemije, ali može nastati i kao posledica infekcije, metaboličkih poremećaja (otkaz jetre i bubrega) i, retko traume. Neki autori koriste termin ćelijski edem, umesto citotoksični. Eksperimentalni model citotoksičnog moždanog edema uključuje studije sa lokalnom i/ili globalnom moždanom ishemijom, te intoksikacijom vodom. Kod citotoksičnog edema postoji celularni edem astrocita, neurona i dendrita, uz redukciju ekstracelularnog volumena tečnosti. Zbog retencije intracelularnog kalijuma i glutamata koji povećavaju osmotsku koncentraciju, astrociti su skloniji edemu nego neuroni.

Na povišen intrakranijalni pritisak upućuju sledeći klinički simptomi: povraćanje, glavobolja, edem papile, iregularno disanje, fokalni neurološki ispadi.

Svi gore navedeni mehanizmi zapaljenja ako nisu blagovremeno prekinuti ili modulirani dovode do poremećaja u dinamici likvora, poremećaju moždanog metabolizma i promene u moždanoj cirkulaciji. Zbog poremećaja cirkulacije može nastati hipoksija ili čak ishemija sa trajnim sekvelama.

Piogene bakterije izazivaju purulentne meningitise te se one odlikuju svim znacima gnojnog procesa. Pored eksudativnog procesa, razvijaju se degenerativne i nekrotičke promene koje naročito zahvataju arahnoideju i ependim moždanih komora. Pod uticajem bakterija i njihovih toksina polimorfonukleari masovno migriraju iz krvnih sudova i obrazuju gnojna telašca. Istovremeno se povećava eksudacija proteina (i to naročito fibrinogena) koji kao prevlaka oblaže zidove moždanih komora i površinu mozga i kičmene moždine.

Makroskopsko ispitivanje mozga otkriva eksudat od leukocita i fibrina sa zamućenjem arahnoideje. Kada je meningitis izražen ove membrane dobijaju zamućen izgled.

Intenzitet eksudata može biti toliko slab da je neuočljiv golim okom. Koji put je toliko izražen da formira bele trake duž krvnih sudova koji prelaze sulkuse naročito u parasagitalnim predelima i u blizini Silvijusove fisure. Gnojni eksudat je najizraženiji na konveksitetu velikog mozga, ali se takođe širi i na bazi mozga gde interpedunkularna jama predstavlja izvor infekcije. Pošto su intrakranijalni i intraspinalni subarahnoidalni prostor u kontinuitetu, eksudat lako prolazi između ovih prostora. Iako nežna i prozirna, pija je veoma efikasna barijera protiv širenja infekcija i sprečava zahvatanje mozga, pa je apsces retka komplikacija meningitisa. Pija formira konične omotače oko krvnih sudova koji penetriiraju kroz površinu mozga. Ovi nežni perivaskularni prostori nazvani Virchow-Robin-ovi prostori su u direktnom kontinuitetu sa subarahnoidalnim prostorom.

Zapaljenski proces povećava produkciju likvora. Istovremeno gnojni proces usporava cirkulaciju likvora jer sužava međukomorne otvore. S druge strane, resorpcija likvora je sve manja zbog gnojnog eksudata u subarahnoidalnim prostorima. Likvor je zamućen zbog prisustva degenerisanih polimorfonukleara od nekoliko stotina do nekoliko hiljada ili mase koja se ne može izbrojati. Od broja polimorfonukleara zavisi boja i izgled likvora. Likvor neki put može biti kao mutno staklo, mutan ali tečan, a u najtežim slučajevima može biti kao gust gnoj, koji ne može da ističe kroz iglu za punkciju. Nivo proteina je jako povišen, a nivo glikoze snižen.

3.3. Klinička slika bakterijskih meningitisa

Klinička simptomtologija se katarakteriše pojavom tri sindroma:

Infektivni – opšta slabost, malaksalost, adinamija, temperatura

Meningealni – meningealni znaci

Likvorni – karakteristične promene u likvoru.

Bez obzira na vrstu prouzrokovača klinička slika svakog meningitisa se karakteriše pojavom meningealnih znakova i simptoma. Bolest obično počinje karakterističnim trijasom: glavobolja, temperatura, povraćanje. Glavobolja je stalna, progredijentna i pojačava se prilikom kašljanja, kihanja ili defekacije. Slabo reaguje na analgetike.

Glavobolja se može naslutiti i kod sasvim male dece jer su ona nemirna i stalno vrte glavu.

Povraćanje je tzv. centralnog porekla, nije vezano sa uzimanjem hrane i nema značajnijeg olakšanja nakon povraćanja. Posledica je nadražaja vagusa i povišenog intrakranijalnog pritiska. Zajedno sa dermografizmom, bradikardijom i obstipacijom ubraja se u neurovegetativne poremećaje. Veoma često se javljaju fotofobija i hiperakuzija kao znaci pojačanog senzibiliteta. Pacijenti mogu zauzeti meningealni položaj u postelji.

Leže u položaju fetusa, okrenuti suprotno od izvora svetlosti. Može se javiti poremećaj stanja svesti koji može biti različitog stepena od lake somnolencije do duboke kome.

O meningealnim znacima je bilo govora u poglavlju o meningealnom sindromu.

Likvorni sindrom – lumbalna punkcija je jedina metoda kojom se može dobiti likvor i lekari su govorili da dijagnoza ističe kroz iglu za lumbalnu punkciju (LP). Pre svake LP neophodan je oftalmološki pregled očnog dna. Postojanje staze papile je kontraindikacija za LP, jer je ona može biti posledica moždanog edema izazvanog prisustvom ekspanzivnog procesa u mozgu. Prilikom LP kada se ispušta određena količina likvora može usled nagle dekompresije doći do uklještenja tonzila malog mozga u foramen oksipitale magnum, pritiska na vitalne centre i smrtnog ishoda. U slučaju da se to desi treba preduzeti sledeće:

1. Ne izvlačiti iglu!
2. Položiti ga na bok tako da je glava niže !
3. Ubaciti kroz iglu isti likvor ili fiziološki rastvor (onoliko koliko je ispušteno pri punkciji)!

KONTRA INDIKACIJE ZA LUMBALNU PUNKCIJU:

1. Ekspanzivni procesi u lobanjskoj jami
2. Gnojne promene na koži na mestu punkcije
3. Amiotrofična skleroza
4. Tetanus

Relativne kontraindikacije su:

1. Opšta slabost
2. Kaheksija

Najbolje je LP izvoditi u ležem položaju, pacijent leži na boku i nakon sterilizacije polja iglom za LP se bode u međupršljenski prostor između L2 i L3, ređe između L1 i L2 a ne preporučuje se između L4 i L5 jer se tu cisterna terminalis sužava. U praksi lekari zbog lakšeg nalaženja prostora za punkciju postavljaju pacijenta u sedeći položaj i polje za punkciju određuju tako što povuku liniju koja spaja criste iliace superior posterior i bodu jedan međupršljenski prostor ispod te linije. Prilikom LP ispušta se 6-8 ml likvora, maksimalno 10-12 ml.

Teškoće pri lumbalnoj pukciji:

- a) Ako se javi bol u krstima ili nozi igla je udarila u zid pršljena i treba je vratiti malo nazad i pokušati ponovo pod drugim uglom.
- b) Ako se javi sevajući bolu jednoj nozi to je znak da je igla dodirnula jedan nervni završetak, izvući je i pokušati u suprotnu stranu, a bol će odmah nestati.

Pored komplikacija koje su blage u smislu bola na mestu uboda, postpunkcijske glavobolje, mogu se javiti po život opasne komplikacije u smislu hernijacije mozga kod pacijenata sa povišenim IK pritiskom (26).

Nakon LP likvor se pregleda makroskopski – gleda se boja likvora (bistar kao izvorska voda ili zamućen kao dim od cigarete, gnojav, beličast ili žuto zelenkast). U cilju citološkog pregleda likvora uzimaju se 4 kapi likvora koje se boje jednom kapi reagensa UNA i ostave 30 minuta. Posle toga se uzima jedna kap i stavlja u Fuks Rozentalovu komoru i broje se leukociti u 1 mm^3 . Vršni se njihova diferencijacija na limfocite i polimorfonukleare. U cilju hemijskog pregleda likvora uzmu se 2-3 ml i šalju u biohemijsku laboratoriju radi određivanja nivoa proteina, što se označava kao proteinorahija i nivo šećera – glikorahija.

Istovremeno se određuje nivo šećera u krvi i glikorahija treba da iznosi oko 60% vrednosti glikemije.

Radi etiološke verifikacije prouzrokovala likvor se šalje na bakteriološki pregled: zasejavanje na hranljive podloge, direktoskopski pregled- preparat se boji metilenskim plavim i po Gramu, reakcija aglutinacije na pločici, PCR.

Kako je većina prozrokovala veoma osetljiva na uslove spoljašnje sredine idealno bi bilo da se likvor zasejava na hranljive podloge pored bolesničke postelje. Bakterijski meningitisi se odlikuju zamućenim likvorom, velikim brojem ćelija, predominacijom polimorfonukleara, povišenom proteinorahijom i sniženom glikorahijom. Snižena glikorahija je posledica poremećaja transportnih mehanizama koji učestvuju u održavanju glikoze a i potrošnje od strane bakterija.

3.4. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Makroskopski, citološki i hemijski pregled likvora omogućuju postavljanje dijagnoze meningitisa kao i da li se radi o bakterijskom ili virusnom meningitisu.

Virusni meningitisi makroskopski daju bistar likvor sa brojem ćelijskih elemenata od nekoliko desetina, najčešće do nekoliko stotina u mm^3 , uz predominaciju limfocita. Hemijskim pregledom likvora dobija se uredan nalaz proteinorahije, ili lako povišen i normalne vrednosti glikorahije.

Bakterijski meningitisi daju zamućen likvor, sa više stotina ćelijskih elemenata u mm^3 , ne retko hiljadu i više, do mase leukocita koja se ne može izbrojati. Pri čemu dominiraju polimorfonukleari. Proteinorahija je povišena a glikorahija je snižena. Kod TBC meningitisa likvor je bistar kao kod virusnih meningitisa ali hemijski nalaz odgovara nalazu kao kod drugih meningitisa bakterijske etiologije. Citološkim pregledom se dobija najčešće nekolioko stotina ćelija u 1 mm^3 pri čemu u prvoj nedelji bolesti dominiraju limfociti, u drugoj nedelji je odnos oko pola pola, a u trećoj nedelji dominiraju polimorfonukleari.

Etiološka dijagnoza kod virusnih meningitisa se rutinski ne radi jer je skupa i ne utiče na terapijski tretman.

Rutinski se radi SE koja je ubrzana kod bakterijskih meningitisa. U krvnoj slici se nalazi leukocitoza sa polinukleozom. Povišen je C reaktivni protein (CRP) kao i vrednosti prokalcitonina (PCT). Pacijentu se uzimaju hemokulture, urinokulture, brisevi iz guše, nosa u uha.

Redovno se prati i skrining koagulacije da bi se evidentirala pojave diseminovane intravaskularne koagulopatije.

Poseban značaj ima kompjuterizovana tomografija mozga koja pored toga što daje sliku edema mozga, gustine likvora i izgleda komorskog sistema može da ukaže na postojanje fokalnih lezija (apsces, hemoragija ili tumor) (5).

U diferencijalnoj dijagnozi poteškoću predstavlja činjenica da većina akutnih infektivnih bolesti počinje naglo i ima bar u početnoj fazi karakterističan trijas u kliničkoj simptomatologiji: temperatura, povraćanje i glavobolja. Ovaj trijas se obavezno javlja na početku kliničke slike meningitisa bez obzira na njegovu etiologiju.

Veliki je broj bolesti koje mogu podsećati na bakterijske meningitise:

a) serozni meningitisi - likvor je bistar i ima specifičan nalaz po kome se razlikuje od nalaza koji se sreće kod bakterijskih meningitisa (meningitisi izazvani virusima, gljivični meningitisi, hemijski meningitisi – sulfonamidi). U grupu seroznih meningitisa se ubraja i TBC meningitis koji takođe ima bistar likvor, ali visoku proteinorahiju i jako nisku glikorahiju.

b) subarahnoidalno krvarenje - likvor je krvav. Bolest obično počinje naglo sa iznenadnim bolom u vidu proboda u potiljačnom delu, ili to neki put pacijenti slikovito prikazuju "kao da ih je neko udario prutem po potiljku, ili kao da im je nešto puklo". Pri tome često postoji i podatak o povišenom krvnom pritisku i češće se javlja kod žena.

c) tumori mozga - obično nema naglog početka ni infektivnog sindroma, moguća je neurološka simptomatologija

d) absces mozga, subduralni empijem, epiduralni absces

e) teške infekcije (bakterijski endokarditis, tifus, pneumonija)

f) sepsa

g) sistemske bolesti vezivnog tkiva

h) parameningealne infekcije (otitis media, sinusitis)

i) intoksikacije (trovanje lekovima i hemijskim sredstvima)

j) gnojni meningitis izazvan amebom *Naegleria-om* Fowleri koji u nas nije još dijagnostikovao. Inkubacija je kratka 3-5 dana, a bolest gotovo uvek završava smrću. Čine se pokušaji lečenja amfotericinom B, polimiksinom B, mikonazolom i rifampicinom. Bolest je prvi put opisana 1965. godine u Australiji.

k) bolesti nepoznate etiologije - Bechet, Vogt-Koynaga Harada, koje godinama recidiviraju a smiruju se na antiinflamatornu terapiju.

3.5. Terapija meningitisa

Uprkos gotovo svakodnevnom otkrivanju novih i sve moćnijih antibiotika svi oni ne mogu koristiti u terapiji bakterijskih meningitisa. Efikasnost antibiotske terapije zavisi od postizanja adekvatne baktericidne aktivnosti u likvoru.

Antibiotik povoljan za lečenje bakterijskih meningitisa mora ispunjavati sledeće uslove:

1. Da ima što manju molekulu
2. Da je rastvorljiv u lipidima
3. Da se slabo veže za proteine plazme
4. Da se što manje jonizuje
5. Da je otporan u kiseloj sredini u likvoru
6. Da ima aktivne metabolite, da se što sporije izlučuju
7. Trebaju da dostignu minimalnu bakterijsku koncentraciju koja je 10-20 puta veća nego u krvi.

Ako se naruši integritet hematolikvorne barijere većina lekova koji se koriste (penicilin, cefalosporini) dostiže koncentraciju 10-30% od plazmatskih koje su dovoljne za eradikaciju uzročnika. Hematolikvorsku barijeru izrazito loše difunduju aminoglikozidi ali se oni ipak primenjuju u lečenju meningitisa zbog svog dobrog efekta na pojedine uzročnike (*Pseudomonas aeruginosa*).

Posebno dobro hematolikvornu barijeru difunduje hloramfenikol, koji u toku zapalenja difunduje oko 90% od plazmatske vrednosti. Istovremeno na njega praktično nema rezistencije jer se veoma retko koristi u svakodnevnoj praksi.

Po dobrom difundovanju kroz hematolikvornu barijeru izdvaja se metronidazol (preko 80%).

Lečenje meningitisa se po pravilu sprovodi davanjem maksimalnih dnevnih doza lekova, intravenski, raspoređenih tako da se poštuju farmakodinamske karakteristike leka.

Pored antibiotske terapija obuhvata i:

- a) Antiinflamatornu – deksametazon (daje se u dozi 0,6-0,8 mg/kg iv na 6h, ali gab treba dati na 30 minuta pre prve doze antibiotika, jer ako se da 30-60 minuta posle nema efekta. Dopuna obuhvata primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova
- b) Antiedematoznu – manitol, furosemid i deksametazon

- c) Antikonvulzivnu – lorazepam, diazepam
- d) Antipiretsku – paracetamol, nesteroidni antireumatici
- e) Supstitucionu (elektrolitni, acidobazni, energetska i nutritivni balans),
- f) Protektivnu antiulkusnu – blokatori H₂ receptora
- g) Antitromboflebitičnu - fraksiparin
- h) Kardiotoničnu ili antiaritmičnu – dilakor, presolol

3.6. Komplikacije

Uvođenjem modernih antibiotika u lečenje bakterijskih meningitisa značajno su smanjene komplikacije ili ih uopšte nema.

Pregled najvažnijih komplikacija:

- a) Poremećaj toka likvora - klinički se manifestuje pojavom hidrocefalusa
- b) Nervne komplikacije u vidu: hemiplegije, transverzalnog mijelitisa itd.
- c) Psihički poremećaji
- d) Obrazovanje abscesa - relativno retka komplikacija
- e) Glavobolja - produženog toka, par meseci do godinu dana
- f) Epilepsija
- g) Slepoća, gluvoća
- h) Cerebritis
- i) Ventrikulitis
- j) Endokrinološke disfunkcije

4. MENINGOKOKNA BOLEST I MENINGITIS

(meningitis meningococcica)

Danas se u literaturi pre svega govori o meningokoknoj bolesti i pod tim pojmom se podrazumeva teška infektivna bolest koju izaziva *Neisseria meningitidis*, a koja se najčešće manifestuje kao meningitis ili sepsa.

Kliničke manifestacije meningokokne bolesti variraju u rasponu od prolazne temperature i bakterijemije do fulminantne bolesti (27).

Čak i kod pacijenata kod kojih je kulturom dokazano prisustvo meningokoka kao uzročnika meningitisa klasičan klinički trijas u vidu kočenja vrata, temperature i izmenjeno stanje svesti sreće se samo kod 27% pacijenata.

Danas se smatra da je prosečna inkubacija veoma kratka i da iznosi samo 2-3 dana.

U zaštiti od meningokone bolesti važna je uloga sekretornih IgA antitela. Nemogućnost sinteze imunoglobulina M, koji nastaju u ranoj fazi humoralnog odgovora na infekciju predstavlja važnu predispoziciju za nastanak meningokokne bolesti.

Bolest protiče kroz četiri faze:

1. Nazofaringealna
2. Prolaz kroz sluzokožu
3. Hematogena diseminacija
4. Prolazak bakterija kroz hematolikovnu barijeru.

Nazofaringealna faza

Kolonizacija invazivnim sojem meningokoka samo je jedan od faktora nastanka bolesti. Važnu ulogu ima i stanje sluznice i sekretornih potencijala obolelog. Primećeno je da češće obolevaju osobe koje ne sekretuju pljuvačkom antigene krvnih grupa (imaju ulogu u sprečavanju adherencije bakterija) Smatra se da početna faza kolonizacije meningokoka u nazofarinksu ostaje klinički nema.

Prolaz kroz sluzokožu

Meningokoki se transportuju kroz ćeliju u fagocitnim vakuolama. (fenomen Trojanskog konja).

Hematogena diseminacija

Nakon toga dolazi do prodora bakterije u krv. Ako u krvi bakterije ne budu neutralisane mehanizmima odbrane domaćina (specifična antitela IgM i IgG, sistem komplementa i fagocitne ćelije), dolazi do njihove proliferacije i oslobađanje lipolisaharida poznatijeg kao endotoksin. On pokreće ceo mehanizam poremećaja hemostaze koji bez odgovarajuće terapije vodi smrtnom ishodu.

Endotoksin se vezuje za posebne belančevine i stvara kompleks. Ovaj kompleks se vezuje za CD14 receptore na monocitima, makrofagnim ćelijama i polimorfonuklearnim leukocitima, ako i za slobodne CD14 receptore koji reaguju sa endotelnim ćelijama. Kao rezultat nastanka tih veza dolazi do oslobađanja brojnih medijatora zapaljenja među kojima su najznačajniji TNF-alfa, IL-1, zatim IL-6,8,10.

U fazi hematogene diseminacije meningokok nailazi na tri prepreke: specifična antitela, sistem komplementa i fagocite. Od meningokokne infekcije najčešće obolevaju osobe koje nemaju antitela ili osobe u kojih antitela treba da izvrše lizu uz pomoć komplementa ali to ne mogu da učine. Poznato je da meningokok obložen antitelima ne može biti liziran IgG ili IgM antitelima iz cirkulacije. Takođe je poznato da defekt frakcije komplementa (C3,7 i 8) izrazito olakšava nastanak bolesti kao i defekti fagocitoze koji se u praksi retko sreću.

Prolazak bakterija kroz hematoliquornu barijeru

Prolazak bakterija se najverovatnije odigrava kroz plexus horioideus, u kome je protok krvi veliki, pa veliki broj bakterija do njega dospeva. Ćelije horioidnog plekusa i moždanih kapilara imaju specifične receptore za koje se bakterije vezuju, a zatim se transportuju kroz ćeliju u subarahnoidalni prostor.

Već je istaknuto da meningokokni endotoksin ima izrazit afinitet za tkivo krvnih sudova i kože, stotinama puta veći od afiniteta toksina drugih bakterija.

Likvor je idealna sredina za razvoj bakterija zahvaljujući nedostatku humoralnog imuniteta (IgM se obično ne može otkriti, koncentracije IgA i IgG su niske), kao i komplementa. Za vreme meningitisa koncentracije imunoglobulina se povećavaju, ali su niske u poređenju sa onim u serumu. S druge strane, koncentracije komplementa, i ako niske u likvoru, bitne su za opsonizaciju i dalju fagocitozu bakterija.

4.1. Klinički oblici meningokokne bolesti

Wolf i Birbara opisuju četiri velika klinička sindroma: (86)

1. Bakterijemija i sepsa
2. Meninokokcemija i meningitis
3. Meningitis sa ili bez meningokokcemije
4. Meningoencefalitis

Grupa autora navodi sledeće forme bolesti:

- Meningokokna sepsa ili meningokokcemija podrazumeva meningokoknu infekciju gde su dominantne kliničke manifestacije vezane za diseminaciju bakterija krvnom strujom a znaci zahvatanja moždanica su u drugom planu ili ih nema.

Bolest počinje naglo, iz punog zdravlja, sa znacima opšteg infektivnog sindroma.

Uz tegobe javljaju se povraćanje, glavobolja i pospanost. Jedan od glavnih kliničkih simptoma jeste pojava ospe po koži koja je prvo petehijalna a zatim se širi i dobija izgled manjih ili većih krvnih podliva. Promene su najizraženije na mestima pojačanog pritiska

Za pacijente sa meningokoknim meningitisom kožne lezije u vidu petehija, purpure ili ehimoza sreću se u 60% odraslih , odnosno 60-90% kod dece (87,88,89).

U toku meningokokcemije česte su metastaze u druge organe. Bolesnici su veoma uznemireni, javlja se ubrzano disanje i tahikardija.

Retko se može javiti bakterijemija bez razvoja sepse, kada bolest ima najčešće povoljan tok sa spontanom oporavkom , čak i bez primene antibiotika.

Poremećaj stanja svesti ide od somnolencije pa do kome. U slučaju nelečene bolesti veoma brzo se razvija DIC i septični šok a bolest se završava letalnim ishodom.

U slučaju fulminatnog oblika meningokokne sepse nakon kratkotrajne febrilnosti razvijaju se promene na koži koje su odmah u vidu krvnih podliva. Hipotenzija nastaje već prvih sati bolesti i praćena je oligurijom, tahikardijom i tmulim srčanim tonovima. Disanje je iregularno. Mogu se javiti konvulzije i brojni neurološki ispadi bez pojave meningealnih znakova.



Slika br. 7. Izgled ospe kod meningokokcemije

Retko se može javiti bakterijemija bez razvoja sepse, kada bolest ima najčešće povoljan tok sa spontanom oporavkom, čak i bez primene antibiotika.

Poremećaj stanja svesti ide od somnolencije pa do kome. U slučaju nelečene bolesti veoma brzo se razvija DIC i septični šok a bolest se završava letalnim ishodom.

U slučaju fulminantnog oblika meningokokne sepse nakon kratkotrajne febrilnosti razvijaju se promene na koži koje su odmah u vidu krvnih podliva. Hipotenzija nastaje već prvih sati bolesti i praćena je oligurijom, tahikardijom i tmulim srčanim tonovima. Disanje je iregularno. Mogu se javiti konvulzije i brojni neurološki ispadi bez pojave meningealnih znakova.

Najznačajnija klinička manifestacija jeste razvoj hemoragijskog sindroma, odnosno DIC-a, što se potvrđuje praćenjem skrininga koagulacije. DIC predstavlja hemostatski poremećaj koji se manifestuje u vidu patološke aktivacije koagulacionog sistema sa diseminovanim stvaranjem tromba, uz sekundarnu aktivaciju fibrinolitičkog sistema u cilju kompenzacije prethodnog poremećaja. U toku DIC-a dolazi do pojačanog pada trombo-plastičnog materijala sa sledstvenom koagubilnošću, dok razgradnja, tj. inaktivacija nije na isti način pojačana. Postoji trombocitopenija, produženo protrombinsko vreme (PT), parcijalno tromboplastinsko (PTT) i trombinsko vreme (TT) zbog potrošnje faktora

koagulacije. Sniženi su nivoi fibrinogena, faktora V, VIII, XIII i antitrombina III u plazmi. Povišeni su fibrin degradacioni produkti (FDP). Bolesnik krvari iz mesta uboda, desni, nosa, gastrointestinalnog trakta.

Smrt nastupa zbog ireverzibilnog septičkog šoka i dalje nepovoljne evolucije hemoragijskog sindroma.

Ova fulminatna forma bolesti dobila je naziv po autorima koji su je prvi put opisali Waterhouse-Friderihsenov sindrom. Ima veoma brzu i nepovoljnu evoluciju i za par sati se može završiti smrtnim ishodom. Karakterističan je razvoj hipotermije, cirkulatornog šoka, DIC-a i multiorganskog otkaza. Krvarenja koja se javljaju na koži javljaju se i na parenhimatoznim organima. Čest je nalaz krvarenja u nadbubregu. U slučaju da bude zahvaćene moždanice na početku bolesti citološke promene su odsutne. Ako se likvor pošalje na bakteriološki pregled u trećine pacijenara se mogu izolovati najserije.

Skoro u 40% slučajeva sreće se poliartritis različitog stepena izraženosti. Mogu se javiti pneumonije, a retko i perikarditis. U skoro 10% obolelih se javljaju promene na očima po tipu iridociklitis.

Daleko najčešće se zapažaju komplikacije vezane za oštećenje kože i mekih tkiva po tipu nekroze.

Danas postoje značajni dokazi koji upućuju da glavni patofiziološki mehanizam u meningokokcemiji predstavlja sepsa. Četiri osnovna procesa u toku sepse utiču na mikrocirkulaciju:

- povećana vaskularna permeabilnost
- patološka vazokonstrikcija i vazodilatacija
- gubitak tromboze i intravaskularna koagulopatija
- insuficijencija krvotoka

Ovi događaji su odgovorni za nastanak i razvoj šoka i multiorganskog otkaza.

- Meningokokni meningitis - je posebno karakteristična forma zahvatanja CNS-a N.meningitidis i poznat je i pod nazivom epidemični meningitis jer se nekad javljao u vidu velikih epidemija. U skoro 80% slučajeva meningokokne bolesti javlja se ova klinička forma. Nakon kratke inkubacije od 1- 5 dana, bolest počinje naglo sa karakterističnim trijasom, visokom temperaturom, glavoboljom i povraćanjem. Lice je čas zažareno a čas bledo. Javljaju se meningealni znaci.

Herpes febrilis je veoma čest, javlja se u oko 25% slučajeva, između 3 i 6-tog dana bolesti. Kod dece do treće godine javlja se izuzetno retko. U preko 50% slučajeva javlja se

karakteristična ospa, iz koje se može skarifikacijom dokazati meningokok. Ona je najčešće petehijalna, mada u 5-10% obolelih ospa može imati nekarakterističnih eflorescenci makuloznog tipa.

Dijagnoza se postavlja na osnovu istih kriterijuma kao i za bakterijske meningitise druge etiologije.

Nelečena bolest ima progresivan tok i obavezno dovodi do letalnog ishoda. Međutim primenom adekvatne terapije bolest u većini slučajeva dobija povoljnu evoluciju i završava se izlečenjem bez sekvela u najvećem broju slučajeva. Retko se javljaju poremećaji u oticanju likvora i subduralni izliv.

U diferencijalnoj dijagnozi na prvom mestu su bakterijski meningitisi druge etiologije.

Smrtnost je oko 4%, kod meningokokne sepse do 30%, a kod fulminantnog oblika preko 40%.

- Meningoencefalitična forma - ovaj oblik meningokokne bolesti s odlikuje ranim poremećajima stanja svesti, od somnolencije do duboke kome. Veoma je bogata i prateća neurološka simptomatologija, ali se ređe javljaju hemipareze od hemiplegija. Konvulzije su daleko češće nego kod ostalih formi bolesti. Češće se zapažaju sekvele u vidu oštećenja sluha i epilepsije.

4.2. Terapija

Precizna i brza dijagnostika akutnog bakterijskog meningitisa je neophodna jer ishod bolesti zavisi od primene odgovarajuće antibiotske terapije (90). Lek izbora je svakako penicilin G (benzil benicilin) koji se daje u dozi od 12 do 24 miliona ij. dnevno, u vidu intravenske infuzije. Postoje shvatanja da doza ne sme prelaziti 24 miliona ij. dnevno jer zbog oštećenja hematolikovorske barijere veće doze mogu delovati toksično na CNS i izazvati konvulzije. U slučaju rezistencije na penicilin ranije se primenjivao hloramfenikol (3-4,0 gr). Danas se sve više predlaže primena cefalosporina III generacije (cefotaksim i ceftriakson), kao leka prvog reda jer pokriva i meningitise izazvane H.influenzae i S.pneumoniae. Preporučene doze za cefotaksim su 12gr u 6 doza u toku dana, a ceftriaksona 2x2gr. Smernice za tretman dokazanog meningokoknog meningitisa preporučuju primenu penicilina ili ampicilina (91). Preporučena doza ampicilina je 300-400 mg/kg dnevno, podeljeno u 4-6 doza, s tim da ukupna doza dnevno ne pređe 12 gr. Španska studija o porastu rezistencije na penicilin kod dece u bolnicama pokazala je porast rezistencije meningokoka na penicilin sa

9,1% 1986. na 71,4% 1997. (92). Dužina trajanja terapije zavisi od kliničkog oporavka i nalaza kontrolne LP i markera zapaljenja i najčešće traje 7-10 dana.

Pored primene kortikosteroida kao antiedematozna sredstva se mogu primeniti moćni diuretici tipa furazemida ili manitola.

Konvulzije se preveniraju i leče primenom antikonvulziva.

Najkompleksniji terapijski problem predstavlja meningokokna sepsa sa razvijenom slikom DIC-a gde je pored antibiotske terapije potrebna supstitucija poremećenih faktora koagulacije. Najčešće se u terapiji koristi sveže smrznuta plazma, nadoknada antitrombina III, primena heparina.

PREVENCIJA

Zaštita okoline obolelog sprovodi se odmah bez čekanja rezultat briseva nosa i guše. Kako veoma mali broj lekova može dostići adekvatnu koncentraciju u nosnoj duplji predlaže se primena rifampicina u dozi od od 600 mg za odrasle (2x300mg) u trajanju od dva dana. Deca dobijaju 10 mg/kg takođe dva dana. Najmlađoj deci se daje 5 mg/kg.

Poslednjih godina se pokušava naći dobra vakcina protiv meningokoka, pneumokoka i H.influenzae, ali ove vakcine izazivaju slab imunološki odgovor kod dece mlađe od 18 meseci, odnosno 2 godine.

5. PNEUMOKOKNI MENINGITIS

Meningitis pneumococcica

Pneumokokni meningitis je akutna infektivna, po život opasna bolest koja se karakteriše gnojnim zapaljenjem meke moždanice, arahnoidne i subarahnoidalnog prostora (93).

Oboljenje najčešće nastaje kao komplikacija nekog drugog oboljenja izazvanog pneumokokom, dakle ono je najčešće sekundarnog karaktera. Najčešće se sreće kod posttraumatskih meningitisa. Njihova posebna karakteristika jeste sklonost ka recidivima i pojava rezistencije.

Bolest počinje najčešće naglo sa klasičnim znacima meningealnog sindroma. Veoma je čest poremećaj stanja svesti koji se sreće u skoro 50% obolelih. Često je prisutan fokalni neurološki nalaz u vidu pareze kranijalnih nerava, najčešće VI i VIII. U koliko se ovaj neurološki nalaz održava duže od 2-3 dana treba posumnjati na razvoj mogućeg apscesa, subduralnog empijema ili infarkta mozga (36).

U diferencijalnoj dijagnozi od izuzetne su važnosti anamnestički podaci o prethodnoj traumi glave, likvoreji, oboljenjima uha, sinusa i dr.

Radi otkrivanja primarnog žarišta u cilju njegove hirurške sanacije potrebna su dopunska ispitivanja: pregled specijaliste za ORL, Ro grafija paranazalnih prostora, mastoida, pluća i CT mozga.

Likvor ima karakteristike kao i kod drugih bakterijskih meningitisa.

Povećana rezistencija pneumokoka na penicilin ali na druge antibiotike uticala je da se danas kao empirijska terapija preporučuje primena cefalosporina III generacije i vankomicina (91,94).

Uloga novijih beta laktamskih antibiotika (cefepim, meropenem), hinolona i lipopeptida istražena je je u eksperimentalnim istraživanjima, sa posebnim naglaskom na lečenju infekcija izazvanih visoko rezistentnim sojevima pneumokoka (95).

Efikasnost antibiotika se može pojačati kombinovanjem sinergičnog delovanja aktivnih supstanci (cefalosporini, vankomicin, rifampicin) (96).

Dužina antibiotske terapije traje najmanje 10-14 dana.

U 2002. godini rađena je evropska multicentrična studija koja je uključivala 310 osoba sa bakterijskim meningitisom koji su tretirani sa 10 mg deksametazona koji je aplikovan na svakih 6 sati četiri dana. Zapažen je povoljan uticaj ove terapije na smanjenje neuroloških komplikacija.

6. MENINGITIS IZAZVAN H. INFLUENZAE

Bolest protiče u dve faze pri čemu je lokalna faza jasno patoanatomski i klinički definisana oboljenjima gornjih disajnih puteva (otitis, sinusitis, epiglositis). Nakon toga nastupa faza hematogene diseminacije koja je vezana sa prodorom bakterija u krv. Činjenica da oboljevaju najmlađe uzrasne grupe nameće zaključak da odbranu čine stečeni imunološki mehanizmi.

Bolest može početi na dva načina. Prvi daleko češći odvija se sporije sa manifestacijama koje prate respiratorna oboljenja. Nakon 2-3 dana javljaju se znaci afekcije CNS-a.

U retkim slučajevima bolest može početi kao septični šok koji podseća na meningokokcemiju, pa se čak može naći i ospa. Kod starije dece i odraslih osoba klinička slika je identična ostalim bakterijskim meningitisima, dok se kod male dece meningealni znaci javljaju kasnije ili se uopšte ne jave.

Komplikacije su dosta česte i skoro 30% obolelih ima subduralnu efuziju, čest pratilac su i konvulzije. Zbog oštećenja VIII kranijalnog nerva što ima zaposledicu gluvoću.

Likvor je zamućen sa masom polimorfonukleara, uz povišen nivo proteina i snižene vrednosti šećera.

TERAPIJA

Nekad je sprovedena penicilinom ali nakon porasta rezistencije na ovaj antibiotik sve značajnije mesto pripada cefalosporinima treće generacije. Preporučuje se primena: cefotaxim 200 mg/kg na 6 sati, ceftriaxon 80-100mg/kg na 12-24 sata, ceftazidim 125-150 mg/kg na 8 časova. Zbog sve češće izolacija H.influenzae koji produkuje beta laktamazu i pokazuje rezistenciju na antibiotike preporučuje se kombinacija ceftriaksona i cefotaksima sa meronemom. Antibiotici se aplikuju 10-14 dana.

PREVENCIJA

Svu decu iz okoline obolelog mlađu od 4 godine treba zaštititi rifampicinom u dozi od 10 mg/kg u toku dva dana, kao i davanjem hiperimunih globulina (pasivna imunizacija).

7. MENINGITIS IZAZVAN L. MONOCITOGENES

Listeriozni meningitis kod dece javlja se najčešće u prvom mesecu života a simptomi se sastoje od temperature, razdražljivosti i pojave meningealnih znakova kod gotovo svih pacijenata. U seriji od 30 pacijenata klasični trijas temperatura, otežana pokretljivost vrata i promene mentalnog statusa bili su prisutni u 43% pacijenata.

8. MENINGITIS IZAZVAN S. AGALAKTIKE

Meningitis izazvan *S.agalacticae* kod novorođenčadi daje nespecifične simptome i obično se javlja mešovita klinička slika sepse i meningitisa. U kliničkoj slici se sreću razdražljivost, promene tonusa (hipo i hipertonijska) i respiratorni simptomi. Temperatura se sreće kod malog broja pacijenata (82).

Klinička slika odraslih se odlikuje pojavom temperature u 90% slučajeva, otežana pokretljivost vrata u 62% a izmena stanja svesti u 67% pacijenata (82).

Ova klinička forma je osetljiva na primenu penicilina, ampicilina i cefalosporina. Česta je rezistencija na makrolide aminoglikozide (82). Uprkos otpornosti na aminoglikozide, kombinacija penicilina i aminoglikozida je standardna terapija za meningitise novorođenčadi izazvane *Streptococcom* grupe B. Alternativa je kombinacija cefalosporina i vankomicina.

Stopa smrtnosti za novorođenčad varira između 7 i 27%, a jedna velika studija na uzorku od 276 slučajeva pokazala je stopu smrtnosti od 14% (97).

Za odrasle stopa smrtnosti je 25-30% (57,60).

9. MENINGITIS IZAZVAN S. PYOGENES

Klinička slika je slična onoj kao kod drugih bakterijskih meningitisa i dominiraju glavobolja, temperatura i kočenje vrata (318). U eksperimentima in vitro zapažena je rezistencija *S.pyogenes* na makrolidne antibiotike i tetracikline (98,99). Rezistencija na tetracikline se kreće od 4-42% i varira geografski. Cefalosporine treba primenjivati oprezno, a penicilin bi trebao biti prvi izbor. (100).

Stopa smrtnosti varira od 4-27% (100,101). Neurološke posledice su prijavljene za 28% dece i sastoje se u teškoćama u učenju, poremećaja vida i sluha (102). Kod odraslih neurološke posledice su bile prisutne kod 43% pacijenata, a 58% je razvilo hiponatremiju tokom lečenja. (103).

10. MENINGITIS IZAZVAN S. SUIS

U grupi od 151 vijetnamskih pacijenata sa meningitisom izazvanim sa *Streptococcus suis* u skoro svih pacijenata su bili prisutni glavobolja, ukočenost vrata i groznica. Rasprostranjena potkožna krvarenja su viđena u 6% pacijenata. Antibiotička terapija se obično sastoji od penicilina G i ceftriaksona (104). U velikim grupama pacijenata obolelih od ovog tipa meningitisa svi sojevi su bili osetljivi na penicilin, ceftriakson i vankomicin, ali su bili rezistentni na tetracikline (83%), eritromicin (20%) i hloramfenikol (82). Opisana je otpornost na cefalosporine u odnosu na genetičke varijacije bakterije (82).

11. MENINGITIS IZAZVAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Meningitis izazvan bakterijom *S.aureus* treba tretirati vankomicinom.

Stopa smrtnosti za nozokomijalne *S.aureus* meningitise je 14%.

12. MENINGITISI IZAZVANI GRAM NEGATIVNIM BAKTERIJAMA

Najveći broj bolesnika ima tipičnu kliničku sliku bakterijskih meningitisa, sem novorođenčadi kod kojih je klinička slika specifična. Međutim kod neurohirurških bolesnika prvi klinički simptomi su promena stanja svesti i temperatura, koji se često razvijaju postepeno i mogu biti pogrešno pripisani postoperativnom toku. Mogu izostati meningealni znaci.

Pored LP neopodno je uzimati hemokulture, ali i briseve rana, kanila itd. Terapiju bi trebalo prilagođavati osetljivosti mikroorganizama na osnovu antibiograma.

Poseban problem predstavlja terapija meningitisa izazvanih pseudomonasom zbog čestog razvoja rezistencije. Preporučuje se primena cefalosporina četvrte generacije čiji je predstavnik cefepim u kombinaciji sa aminoglikozidima. Terapija treba da traje najmanje 3 nedelje a u nekim slučajevima se preporučuje 6-8 nedelja (36).

Nakon uvođenja cefalosporina prognoza meningitisa izazvanih gram-negativnim bakterijama je znatno poboljšana (105,106). Međutim rezistentnost *A.baumannii* i drugih gram-negativnih

bakterija posle postneurohirurških intervencija je sve veća pretnja tim pacijentima. Velika studija koja je rađena u SAD pokazala je veliku otpornost *A.baumannii* na Ceftazidim sa 30% u 1999. godini na 68% u 2008. godini, kao i Cefepim od 20 do 62%. Stope rezistencije na meronem i imipenem su takođe porasle, imipenem 47% , a meropenem 59%.

13. TBC MENINGITIS

To je oboljenje moždanih opni i moždanog tkiva hroničnog toka izazvano Kohovim bacilom koje se klinički odlikuje postepenim početkom, pojavom meningealnih, bazilarnih, encefalitičnih znakova i karakterističnim promenama u likvoru.

Proces je gotovo isključivo metastatski, jer je primarno žarište u nekom organu ili limfnom čvoru. Ređe prelazi proces direktno na cisterne mozga iz tuberkuloma dure mozga ili TBC osteomijelitisa kičme ili kostiju lobanje.

Ako je put infekcije hematogeni onda najpre nastaju mali eksudativni ili produktivni tuberkuli na pleksusu horioideusu, a odatle se vrši diseminacija procesa po ventrikulima putem likvora koji se pretvara u eksudat. On oštećuje epitel endodima, ovaj otpada i nastaju upalni granulomi koji ponekad podsećaju na tuberkule. Zbog prisustva brojnih baza mozga izgleda kao prosuta prosom. Tuberkuli izazivaju mnogobrojne lezije kranijalnih nerava, pa se javljaju bazilarni znaci.

KLINIČKA SLIKA

TBC meningitis je jedna od najtežih kliničkih manifestacija ekstrapulmonalne tuberkuloze.

Pojedini autori navoe sledeće kliničke oblike: (5)

1. TBC meningitis sa dominantnom neurološkom simptomatologijom:

- pseudotumoralni oblici
- oblici sa kliničkom slikom povrede neuraksisa

2. Otogeni

3. Psihogeni (kod alkoholičara)

4. Febrilni oblici

Početak bolesti je obično postepen sa nespecifičnim simptomima prodromalnog stadijuma koji može trajati različito, najčešće 2-3 sedmice, a ispoljava se znacima opšte

infekcije i promenom raspoloženja bilo u smislu apatije ili razdražljivosti. Ovakva promena psihičkog statuta bolesnika može biti shvaćena kao psihijatrijsko oboljenje i usmeriti lekara kliničara u pogrešnom dijagnostičkom pravcu.

Javljaju se malaksalost, lako povišena temperatura, praćena glavoboljom, povraćanjem i opstipacijom. Bolesnici su bleđi, često uplašeni, upalih očnih jabučica, zažarenih jagodica pri bledilu ostale kože lica. Vrat je ograničeno pokretan pri antefleksiji. Sreće se bradikardija. Fiziološki refleksi su pojačani. Pri kraju ovog stadijuma koji traje 7-10 dana temperatura postaje kontinuirana uz diskretnu pojavu objektivnih meningealnih znakova.

U drugom stadijumu ispoljavaju se znaci meningitisa, a naročito su specifični "bazilarni znaci" koji se manifestuju u vidu: strabizma, anizokorije, proze kapaka i paralize facijalisa. Oni su posledica lezije III, IV, VI i VII kranijalnog nerva.

Pojava bezvoljnog uriniranja u postelji je predznak poremećaja stanja svesti i najava trećeg stadijuma bolesti.

Tokom treće sedmice pored postojećih kliničkih simptoma dominiraju znaci encefalitisa. Javljaju se kvalitativni i kvantitativni poremećaji svesti (razdražljivost, nemir, letargija, apatija, somnolencija, sopor, koma), žarišna simptomatologija (hemipareze i plegije), fascikulacije mišića, konvulzivni napadi, senzorički poremećaji. Odrasli umiru u komi između 3-5 nedelje bolesti, a deca između 20-og i 25-tog dana bolesti (5).

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu anamnestičkih podataka o preležanoj ili aktivnoj tuberkulozi na nekom organu, kliničke slike i pregleda likvora.

U cilju etiološke verifikacije prouzrokovala koriste se mikrobiološke metode izolacijom bacila iz likvora na Lowenstein podlozi i biološki ogled na zamorcu. Radiometrijske metode omogućavaju detekciju mikobakterija na osnovu njihovog metabolizma (Automatski BACTEC sistem). Koriste se serološke metode i PCR.

U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir svi meningitisi sa bistrim likvorom, parazitarni, karcinomatozni, dekapitirani, tumorski procesi u mozgu, neurobruceloza, neuroborelioza, listerioza, gljivični, protozoalni, meningitis u toku sarkoidoze, absces mozga, meningitisi izazvani raznim hemijskim sredstvima ili lekovima (nesteroidni antinflamacioni lekovi, mazelin, antibiotici sa sulfakomponentom). Najveći problem predstavlja limfocitarni horiomeningitis.

TERAPIJA

Prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije preporučuje se kad god je to moguće primena kratkotrajne intermitentne sheme terapije, koja se sastoji iz "intenzivne inicijalne" faze lečenja, u toku koje se antituberkulozni lekovi daju svakodnevno u toku dva meseca i "intermitentne pulsne" faze koja se primenjuje dva puta nedeljno u toku sedam meseci. Terapija mora trajati devet do dvanaest meseci.

U prvoj fazi se daju svakodnevno Isoniazid i Rifadin obavezno, eventualno i Pyrazinamid. Isoniazid i Rifadin deluju baktericidno na intra i ekstracelularnu formu bacila, dok Pyrazinamid deluje samo na intracelularnu formu.

Međutim dat sa prethodna dva pojačava njihovu baktericidnu aktivnost. Davanjem sva tri leka zajedno sprečava se nastanak sekundarne rezistencije i bolji sinergiki efekat. Prelaskom na intermitentnu fazu smanjuje se toksini efekat, bolje se podnosi terapija i jednostavnija je primena.

Tabela br. 2. Preporučene doze tuberkulostatika

| LEK | <i>Inicijalna faza</i> | | <i>Intermitentna faza</i> | |
|---------------------|-----------------------------|--|--|---|
| | Odrasli | deca | odrasli | Deca |
| Isoniasid | 5mg/kg | 5mg/kg; max. dnevna doza 300 mg | 10-15 mg/kg | 15mg/kg |
| Rifadin | <50kg –450mg >50kg 600mg | 10mg/kg; max. dnevna doza 600 mg | 600 mg | 10 mg/kg |
| Pyrazinamid | 25-30 mg/kg | 35 mg/kg | 45-50 mg/kg; <50kg 3,0gr >50kg 3,5gr | 75mg/kg |
| Streptomycin | <50kg 750mg >50kg 1,0gr | 20 mg/kg | <50kg 750mg >50kg 1,0gr | 20mg/kg; max. dnevna doza 750 mg/kg |

II. RADNE HIPOTEZE

Očekuje se da rezultati ispitivanja prikažu:

- **morbiditet, njegovu distribuciju po polu i uzrastu pacijenata, i mortalitet infekcije;**
- **moguće faktore dispozicije i ekspozicije u njenom nastanku;**
- **najčešće i atipične kliničke prezentacije oboljenja, u prvom redu razvoj i karakteristike simptoma meningelanog i encefalitisanog sindroma;**
- **mogućnosti i ograničenja parakliničkih ispitivanja (laboratorijskih, radioloških...) u postavljanju pravovremene dijagnoze i algoritam njihovog najcelishodnijeg sprovođenja;**
- **etiološke agense, izmenu njihove učestalosti i antimikrobne osetljivosti, sa definisanjem, datim podacima prilagođenog, najracionalnijeg terapijskog pristupa bakterijskim meningitisima**

III. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Bakterijski meningitisi spadaju među najdramatičnija stanja u medicini, ne samo svojom kliničkom prezentacijom i mogućim krajnjim konsekvencijama, već i zbog kompleksnosti njihovog dijagnostikovanja i tretmana.

Ispitivanja cerebrospinalne tečnosti su od esencijalnog značaja, a standardnim analizama smatramo one koje (na osnovu karaktera prisutne pleocitoze, proteinorahije i glikorahije) definišu pojmove piogenog i seroznog meningitisa.

Datu problematiku višestruko potencira neophodnost rane identifikacije oboljenja. I danas, 30% mortaliteta i do 20% učestalosti ozbiljnih neuroloških sekvela bakterijskih meningitisa su posledica kašnjenja antimikrobnog tretmana, pri čemu su za efekte terapije često presudni sati protekli do njene administracije, a da se to vreme nekada karakteriše odsustvom izraženog meningealnog sindroma i prepoznatljivog likvornog nalaza.

Sa druge strane, mikrobiološkim i serološkim ispitivanjima je moguća jasna identifikacija procesa, ali i najaktuelnije metode automatizovane identifikacije bakterijskih agenasa imaju ograničen klinički značaj, bilo zbog uske specifičnosti, nedovoljne senzitivnosti, sporosti izvođenja ili nedostupnosti široj upotrebi.

Imajući u vidu data dijagnostičko–terapijska ograničenja, praćenje etiologije, moguće prezentacije i efikasnosti tretmana bakterijskih meningitisa je stalni predmet studija i predstavlja imperativ teorijskog i praktičnog unapređenja bavljenja ovim značajnim oboljenjem. U skladu sa tim definisani su sledeći ciljevi rada:

- *Rad ima za cilj da se izvrši prikaz bakterijskih meningitisa lečenih na Klinici za infektivne bolesti u Nišu – KC Niš, njihovih mogućih kliničkih karakteristika, rezultata parakliničkih ispitivanja, etioloških agenasa, tretmana, komplikacija i ishoda bolesti, radi evaluacije dobijenih podataka u pogledu formiranja najcelishodnijeg dijagnostičko–terapijskog pristupa oboljenju.*

IV. MATERIJAL I METODE

Pacijenti i metode

Istraživanje će biti sprovedeno u Klinici za infektivne bolesti, Centralnoj laboratoriji – KC Niš, Institutu za radiologiju – KC Niš i Institutu za javno zdravlje - Niš.

Rad ima prospektivni karakter ispitivanja pacijenata sa bakterijskim meningitisima lečenim na Klinici za infektivne bolesti–KC Niš.

Ispitivanjima će biti evaluirana klinička prezentacija infekcije, laboratorijski parametri zapaljenjskog i likvornog sindroma, nalazi imidžing tehnika pregleda endokranijuma (CT, MR, EEG...), rezultati mikrobioloških analiza i preduzeti, pre svega antibiotski, tretman.

Dobijeni podaci će se analizirati u kontekstu uzajamne, kao i ukupne povezanosti sa celokupnim tokom i ishodom bolesti.

Statističke analize

U istraživanju bi bili korišćeni kako parametriski (za varijable raspoređene po tipu normalnosti), t-test, ANOVA, Pirsonova korelacija, tako i neparametriski testovi (za varijable koje odstupaju od normalnog rasporeda) Men-Vitnijev U test, χ^2 test, Fišerov test, Spirmanova korelacija. Za procenu faktora rizika biće korišćen univarijantni, a potom i multivarijantni logistički model. Dobijeni podaci predstaviće se grafički i tabelarno, apsolutnim i relativnim brojevima. Statistička obrada kao i prezentacija rezultata radiće se uz pomoć softverskih paketa Excel, SPSS (verzija 20), Statcalc i EduStat.

V. OBRADA I PRIKAZ REZULTATA

Statistička obrada

Unos, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka obavljeno je korišćenjem MS Office Exel programa. Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički. Statistički proračuni su vršeni programom SPSS verzija 20.

Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina, standardna devijacija (SD). Prediktivna vrednost ispitivanih parametara na verovatnoću pojave smrtnog ishoda, procenjena je univarijantnom Koksovom regresionom analizom, a u grupi sa većim brojem nezavisno promenljivih, korišćena je multivarijantna Koksova regresiona analiza. Kaplan-Majerovom analizom je procenjena značajnost dužine vremena za pojavu smrtnog ishoda, tj. njome je upoređena kumulativna verovatnoća za nenastupanje smrtnog ishoda između grupa, a grupe su nakon toga, upoređene Long-Rank testom.

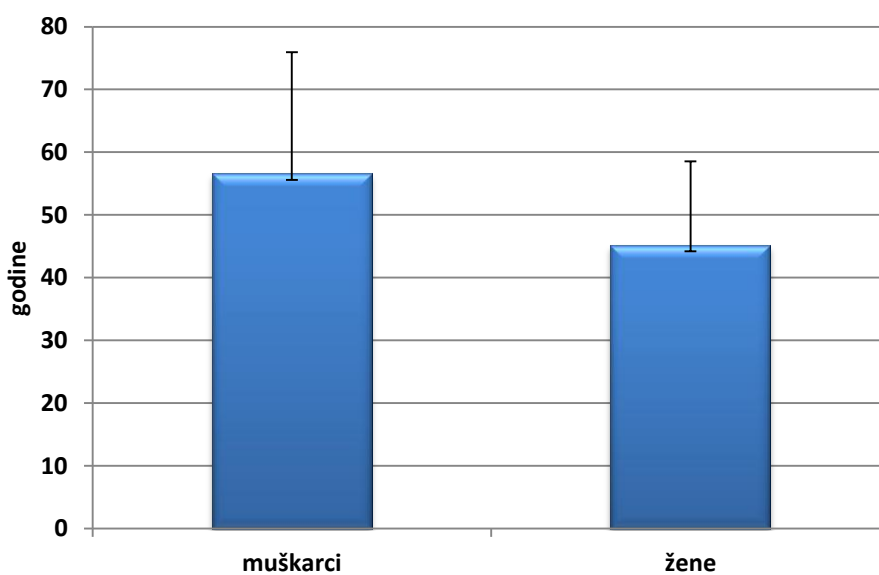
Statistička hipoteza testirana je na nivou signifikantnosti za rizik od $\alpha=0,05$, tj. razlika među uzorcima smatra se značajnom ako je $p<0,05$.

Rezultati

Tabela 3. Sociodemografske karakteristike ispitivane populacije

| | | |
|----------------|-----------------------------------|-------------------|
| Pol | muški | 34(63,0) |
| | (n(%)) | |
| | ženski | 20(37,0) |
| | (n(%)) | |
| Starost | $\bar{x}\pm SD$ | 52,37 \pm 18,10 |
| | (min-max) | (19-85) |

Od ukupno 54 ispitanika koliko je činila celokupna populacija bilo je 20 (37,0%) žena i 34 (63,0%) muškaraca, prosečne starosti 52,37 \pm 18,10 godina, među kojima je najmlađi ispitanik imao 19, a najstariji 85 godina.



Grafikon 1. Starost ispitanika prema polu

Utvrđeno je da su muškarci bili statistički značajno stariji u odnosu na žene (56,58±19,35 vs 45,20±13,34; t=2,323, p=0,024) (grafikon 1).

Tabela 4. Dijagnoze na prijemu

| | n(%) |
|-------------------------|----------|
| Meningitis NOS | 48(88,9) |
| St. febrilis | 2(3,7) |
| Meningitis bact. | 2(3,7) |
| Comma | 2(3,7) |

Najčešća dijagnoza na prijemu je bila Meningitis NOS postavljena kod 48 (88,9%) bolesnika, dok su po dvoje 2 (3,7%) imali dijagnoze Status febrilis, Meningitis bacterialis i Comma.

Tabela 5. Dijagnoze na otpustu

| | n(%) |
|----------------------------------|-------------|
| Meningitis bacterialis | 48(88,9) |
| TBC meningitis | 2(3,7) |
| Meningitis Bact. Otogenes | 2(3,7) |
| Meningitis nos | 2(3,7) |

Najčešće postavljena dijagnoza na otpustu je bila Meningitis bacterialis postavljena kod 48

(88,9%) bolesnika, dok su po dvoje 2(3,7%) imali dijagnoze TBC meningitis, Meningitis Bact. Otogenes i Meningitis nos.

Tabela 6. Komorbiditeti

| | n(%) |
|---------------------------------|-------------|
| Bez komorbiditeta | 24(44,4) |
| Dijabetes mellitus | 6(11,1) |
| Ethilismus | 2(3,7) |
| Upala uha | 2(3,7) |
| Glaukom | 2(3,7) |
| Hipertenzija | 2(3,7) |
| Lupus nefritis | 2(3,7) |
| Operacija srčane valvule | 2(3,7) |
| Povreda glave | 2(3,7) |
| Srčana insuficijencija | 4(7,4) |
| Tumor mozga | 4(7,4) |
| Tumor prostate | 2(3,7) |

Skoro polovina ispitanika, 24(44,4%), bila je bez komorbiditeta. Dijabetes mellitus je imalo 6 (11,1%) bolesnika, po 4 (7,4%) srčanu insuficijenciju i tumor mozga, po dvoje (3,7%) su bili alkoholičari, imali upalu uha, glaukom, hipertenziju, lupus nefritis, operaciju srčane valvule, povredu glave, i tumor prostate.

Tabela 7. Karakteristike bolesnika na prijemu

| | | $\bar{x} \pm SD, n(\%)$ |
|------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Dani | do | 4,70±4,62 |
| hospitalizacije | | |
| Febrilnost | Afebrilni | 14(25,9) |
| | Febrilni | 38(70,4) |
| | hipotermija | 2(3,7) |
| Temperatura (⁰C) | | 37,77±1,14 |

Bolesnici su prosečno čekali 4,70±4,62 dana do hospitalizacije. Na prijemu je 38 (70,4%) bolesnika bilo febrilno, 14 (25,9%) afebrilno dok su 2 (3,7%) ispitanika bili u hipotermiji. Prosečna temperatura cele populacije je iznosila 37,77±1,14 ⁰C.

Tabela 8. Meningealni znaci

| | | n(%) |
|----------------------------|------------------|-------------|
| Ukočen vrat | negativan | 20(37,0) |
| | pozitivan | 34(63,0) |
| KERNING | negativan | 46(85,2) |
| | pozitivan | 8(14,8) |
| BRUDŽ GORNJI | negativan | 24(44,4) |
| | pozitivan | 30(55,6) |
| BRUDŽ DONJI | negativan | 28(51,9) |
| | pozitivan | 26(48,1) |
| LAZAREVIĆ | negativan | 42(77,8) |
| | pozitivan | 12(22,2) |
| VUJIĆ | negativan | 44(81,5) |
| | pozitivan | 10(18,5) |
| Meningealni položaj | negativan | 46(85,2) |
| | pozitivan | 8(14,8) |
| Bradikardija | odsutna | 44(81,5) |
| | prisutna | 10(18,5) |
| Glavobolja | odsutna | 14(25,9) |
| | prisutna | 40(74,1) |
| Povraćanje | odsutno | 32(59,3) |
| | prisutno | 22(40,7) |
| Afazija | odsutna | 28(51,9) |
| | prisutna | 26(48,1) |
| Hiperakuzija | odsutna | 50(92,6) |
| | prisutna | 4(7,4) |
| Fotofobija | odsutna | 48(88,9) |
| | prisutna | 6(11,1) |

U tabeli 8 su prikazani rezultati meningealnih znaka. Pozitivni znaci su registrovani u sledećoj distribuciji: ukočen vrat 34 (63,0%), KERNING 8(14,8%), BRUDŽ GORNJI 30 (55,6%), BRUDŽ DONJI 26 (48,1%), LAZAREVIĆ 12 (22,2%), VUJIĆ 10 (18,5%), meningealni položaj 8 (14,8%), bradikardija 10 (18,5%), glavobolja 40 (74,1%), povraćanje 22 (40,7%), afazija 26 (48,1%), hiperakuzija 4 (7,4%) i fotofobija 6 (11,1%).

Tabela 9. Stanje svesti

| | | n(%) |
|-----------------------|-------------------|----------|
| Svesnost | poremećena | 42(77,8) |
| | uredna | 12(22,2) |
| Dezorjentacija | ne | 38(70,4) |
| | da | 16(26,9) |
| Somnolencija | ne | 28(51,9) |
| | da | 26(48,1) |
| Sopor | ne | 40(74,1) |
| | da | 14(25,9) |
| Koma | ne | 48(88,9) |
| | da | 6(11,1) |
| Uznemirenost | ne | 42(77,8) |
| | da | 12(22,2) |

Na prijemu je 42 (77,8%) bolesnika imalo poremećaj svesti (tabela 9). Dezorjentisano je bilo njih 16 (26,9%), somnolentno 26 (48,1%), u soporu 14 (25,9%) u komi 6 (11,1%), dok je 12 (22,2%) bolesnika bilo uznemireno.

Tabela 10. Vrednosti parametara iz likvora na prijemu

| | n(%), $\bar{x}\pm SD$ |
|-------------------------------|-----------------------|
| Boja | 38(70,4) |
| bistar | 16(29,6) |
| zamućen | |
| Segmentirani leukociti | 282,74±372,75 |
| Limfociti | 26,89±30,77 |
| Proteinorahija | 2,35±2,44 |
| Glikorahija | 3,20±2,20 |
| ŠUK | 7,56±2,99 |

Osobine i vrednosti parametara iz likvora kod pacijenata izmerenih na prijemu i potom kontrolni prikazane su u tabelama 8 i 9.

Tabela 11. Vrednosti parametara iz likvora na kontroli

| | n(%), $\bar{x}\pm SD$ |
|-----------------------------------|---|
| Boja bistar | 46(85,2) |
| zamućen | 8(14,8) |
| Segmentirani leukociti | 47,37±191,11 |
| Limfociti | 10,93±17,34 |
| Proteinorahija | 0,64±0,74 |
| Glikorahija | 2,15±1,79 |
| ŠUK | 4,56±3,64 |

Tabela 12. Bakteriološki nalaz na prijemu

| | n(%) |
|----------------------|-------------|
| bez izolata | 32(59,3) |
| Pneumokok | 4(7,4) |
| Klebsiela | 6(11,1) |
| Gram+ | 2(3,7) |
| Staphilococ | 4(7,4) |
| Pseudomonas | 2(3,7) |
| Listerija | 2(3,7) |
| monocitogenes | |
| Meningokok | 2(3,7) |

U tabeli 12 je prikazana distribucija bakterija izolovanih iz likvora kod bolesnika na prijemu. Kod 32 (59,3%) bolesnika nalaz je bio negativan, 6 (11,1%) je imalo Klebsielu, po 4 (7,4%) Pneumokok i Staphilloccoc, dok je po dvoje bolesnika u nalazu imalo Gram pozitivne bakterije, Pseudomonas, Listeriju monocitogenes i Meningokok.

Tabela 13. Bakteriološki nalaz na kontroli

| | n(%) |
|--------------------|-------------|
| bez izolata | 48(88,9) |
| Pneumokok | 2(3,7) |
| Klebsiela | 2(3,7) |
| Pseudomonas | 2(3,7) |

Na kontrolnom bakteriološkom pregledu 48 (88,9%) bolesnika je imalo negativan nalaz, dok je kod 2 (3,7%) izolovan Pneumokok, kod 2 (3,7%) Klebsiela i 2 (3,7%) Pseudomonas (tabela 13).

Tabela 14. Laboratorijski paramerti iz krvi na prijemu

| | n(%) |
|-------------------------------|---------------|
| Sedimentacija | 42,0±40,05 |
| Leukociti | 13,29±6,89 |
| Segmentirani leukociti | 80,17±17,87 |
| CRP | 145,64±135,96 |
| PCT | 0,79±2,85 |

Tabela 15. Laboratorijski paramerti iz krvi na kontroli

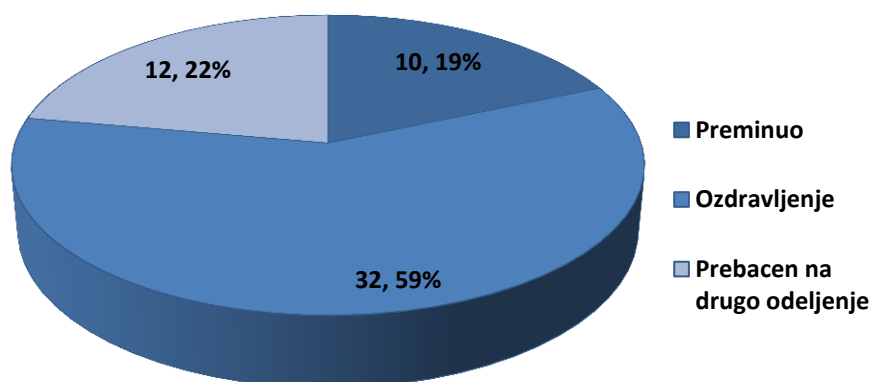
| | n(%) |
|------------------|-------------|
| Leukociti | 7,83±4,90 |
| CRP | 55,18±90,23 |
| PCT | 3,71±18,94 |

U tabelama 14 i 15 date su vrednosti laboratorijskih parametara iz krvi merenih na prijemu i na kontroli. Na prijemu su merene vrednosti sedimentacije, broj leukocita, segmentirani leukociti, CRP i PCT, dok je na kontrolnom pregledu određivan broj leukocita, CRP i PCT.

Tabela 16. Imidžing tehnike

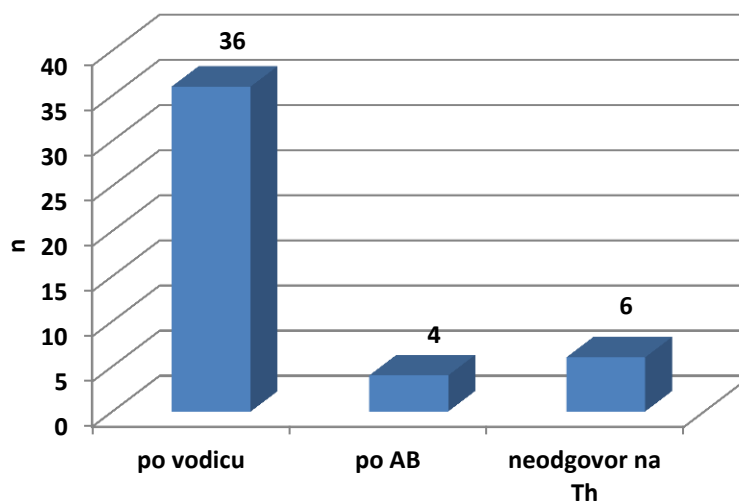
| | n(%) | |
|-------------|--|----------|
| MSCT | bez promena | 42(77,8) |
| | promene koje odgovaraju meningitisu | 10(18,5) |
| | hronicne lezije | 2(3,7) |
| EEG | bez promena | 48(88,9) |
| | ima promene | 6(11,1) |

Od imidžing tehnika su rađene MSCT i EEG. Na MSCTu je kod 42 (77,8%) nalaz bio bez promena, dok kod 10 (18,5%) bolesnika promene odgovaraju meningitisu, a kod 2 (3,7%) su registrovane hronične lezije. Na EEGu promene su evidentirane kod 6 (11,1%) bolesnika (tabela 16).



Grafikon 2. Ishod bolesti

Nakon hospitalizacije ishod bolesti je bio sledeći: 10 (18,5%) bolesnika je preminulo, 32 (59,3%) je ozdravelo, a 12 (22,2%) je prebačeno na drugo odeljenje (grafikon 2). Prosečno vreme do konačnog ishoda je trajalo $18,79 \pm 14,08$ dana.



Grafikon 3. Terapija

Terapiju po vodiču je primalo 36 (66,7%) bolesnika, 4 (7,4%) po antibiogramu, dok je u 6 bolesnika (11,1%) terapija bila menjana u skladu sa evaulacijom njihovog kliničkog nalaza. (grafikon 3).

ANALIZA PREŽIVLJAVANJA

U cilju ispitivanja povezanosti verovatnoće preživljavanja i vrednosti Segmentiranih leukocita na prijemu i na kontroli, Proteinorahije na prijemu i kontroli i Glikorahije na prijemu i kontroli kao faktora rizika prvo je sprovedena ROC analiza za svaki od ovih parametara. Na taj način su dobijene optimalne granične vrednosti (cut off) koje imaju najbolju kombinaciju specifičnosti i senzitivnosti metode.

Iz ove analize je utvrđeno da su granične vrednosti parametara bile sledeće: segmentirani leukociti na prijemu 316 Le/mm^3 , segmentirani leukociti na kontroli $0,5 \text{ Le/mm}^3$, proteinorahija na prijemu $1,175 \text{ g/l}$, proteinorahija na kontroli $0,195 \text{ g/l}$, glikorahija na prijemu $3,05 \text{ mmol/L}$, glikoragija na kontroli $1,20 \text{ mmol/L}$. Na osnovu ovih graničnih vrednosti pacijenti su deljeni u dve grupe (tabele 15 i 16).

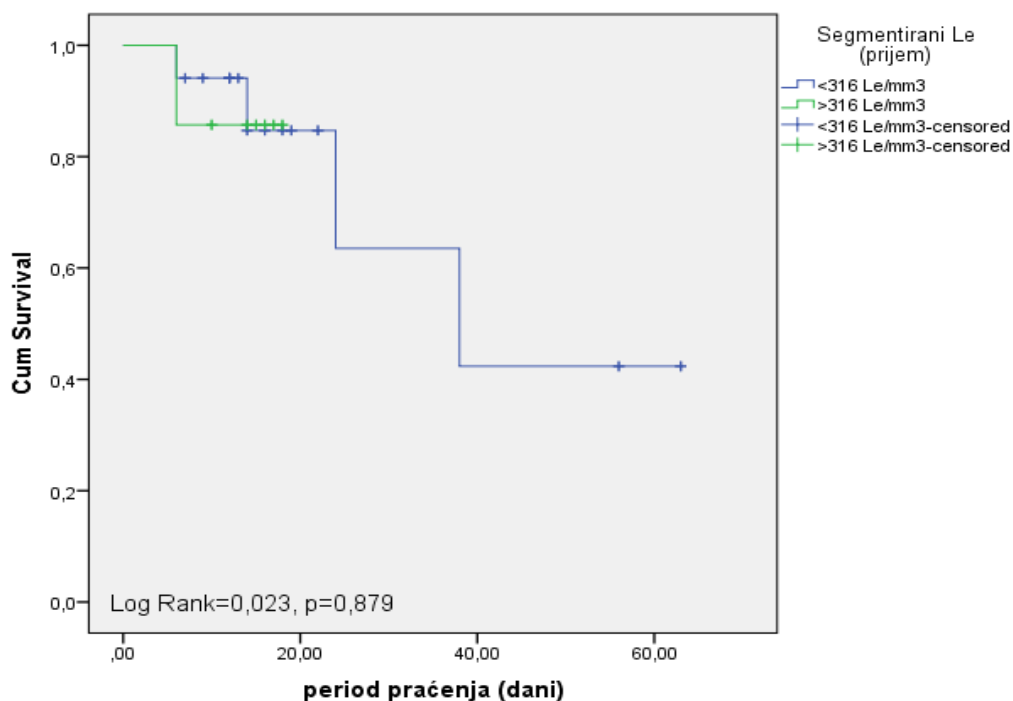
Tabela 17. Distribucija pacijenata na osnovu graničnih vrednosti parametara na prijemu

| | | n(%) |
|-------------------------------|----------------------------|----------|
| Segmentirani leukociti | $\leq 316 \text{ Le/mm}^3$ | 38(70,4) |
| | $> 316 \text{ Le/mm}^3$ | 16(29,6) |
| Proteinorahija | $\leq 1,175 \text{ g/l}$ | 20(37,0) |
| | $> 1,175 \text{ g/l}$ | 34(63,0) |
| Glikorahija | $\leq 3,05 \text{ mmol/L}$ | 32(59,3) |
| | $> 3,05 \text{ mmol/L}$ | 22(40,7) |

Tabela 18. Distribucija pacijenata na osnovu graničnih vrednosti parametara na kontroli

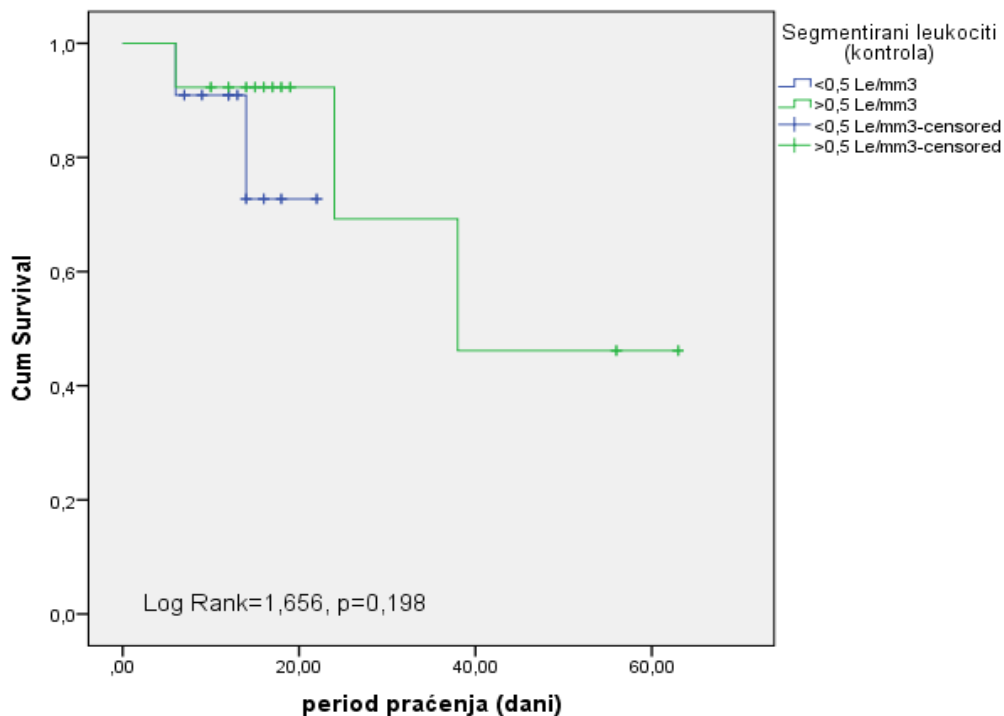
| | | n(%) |
|---|----------------------------|----------|
| Segmentirani leukociti (Le/mm^3) | $\leq 0,5 \text{ Le/mm}^3$ | 38(70,4) |
| | $> 0,5 \text{ Le/mm}^3$ | 16(29,6) |
| Proteinorahija (g/l) | $\leq 0,195 \text{ g/l}$ | 20(37,0) |
| | $> 0,195 \text{ g/l}$ | 34(63,0) |
| Glikorahija (mmol/L) | $\leq 1,20 \text{ mmol/L}$ | 32(59,3) |
| | $> 1,20 \text{ mmol/L}$ | 22(40,7) |

Na osnovu ovako izvršene podele pacijenata urađene su Kaplan-Meirove krive.



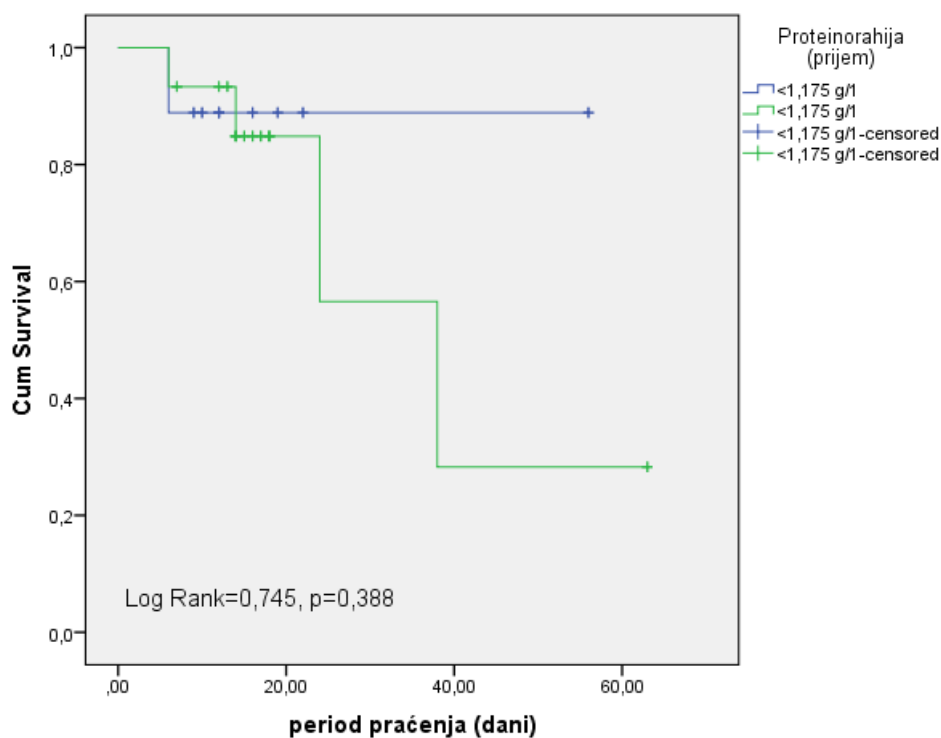
Grafikon 4. Kaplan-Meirova kriva u odnosu na vrednosti segmentiranih leukocita na prijemu

Kaplan-Majerova analiza je pokazala da je prosečno vreme preživljavanja u grupi pacijenata koji su na prijemu imali vrednost segmentiranih $Le \leq 316 \text{ Le/mm}^3$ iznosilo 41,48 dana (95% IP: 30,43 do 52,5 dana), a u grupi $Le > 316 \text{ Le/mm}^3$ 16,27 dana (95% IP: 14,09 do 18,49 dana). Log rank test nije potvrdio da se vreme preživljavanja između ove dve grupe značajno razlikovalo (Log Rank= 0,023, p=0,879) (grafikon 4).



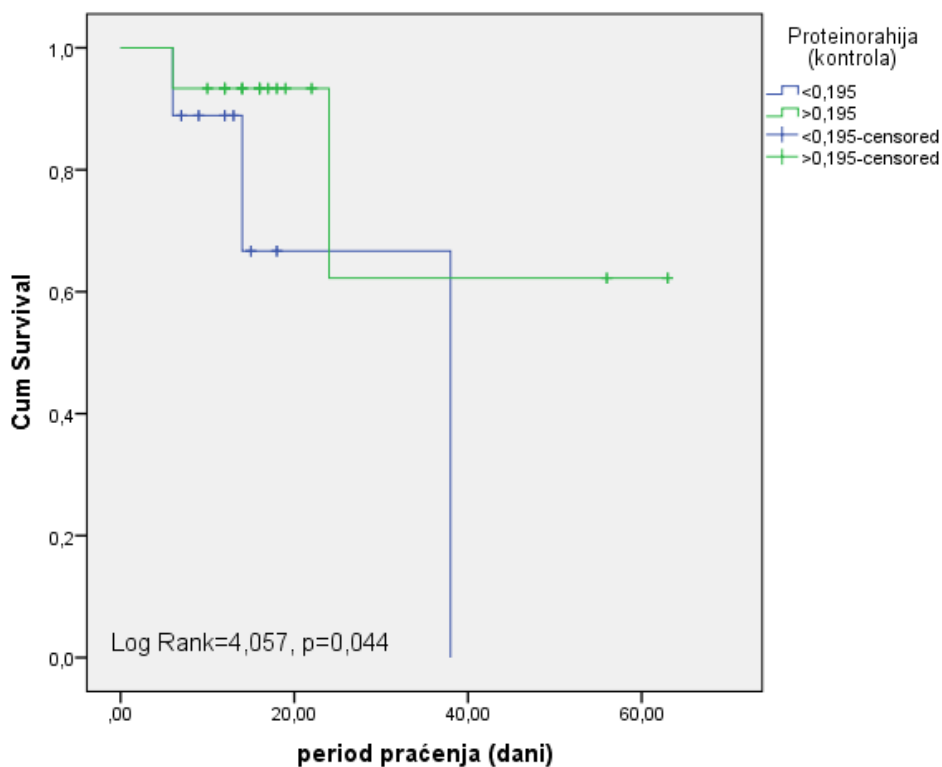
Grafikon 5. Kaplan-Meirova kriva u odnosu na vrednosti segmentiranih leukocita na kontroli

Kaplan-Majerova analiza je pokazala da je prosečno vreme preživljavanja u grupi pacijenata koji su na kontroli imali vrednost segmentiranih $Le \leq 0,05 \text{ Le/mm}^3$ iznosilo 19,09 dana (95% IP: 16,59 do 21,59 dana), a u grupi $Le > 0,05 \text{ Le/mm}^3$ 43,85 dana (95% IP: 32,34 do 55,35 dana). Log rank test nije potvrdio da se vreme preživljavanja između ove dve grupe značajno razlikovalo (Log Rank= 1,656, p=0,198) (grafikon 5).



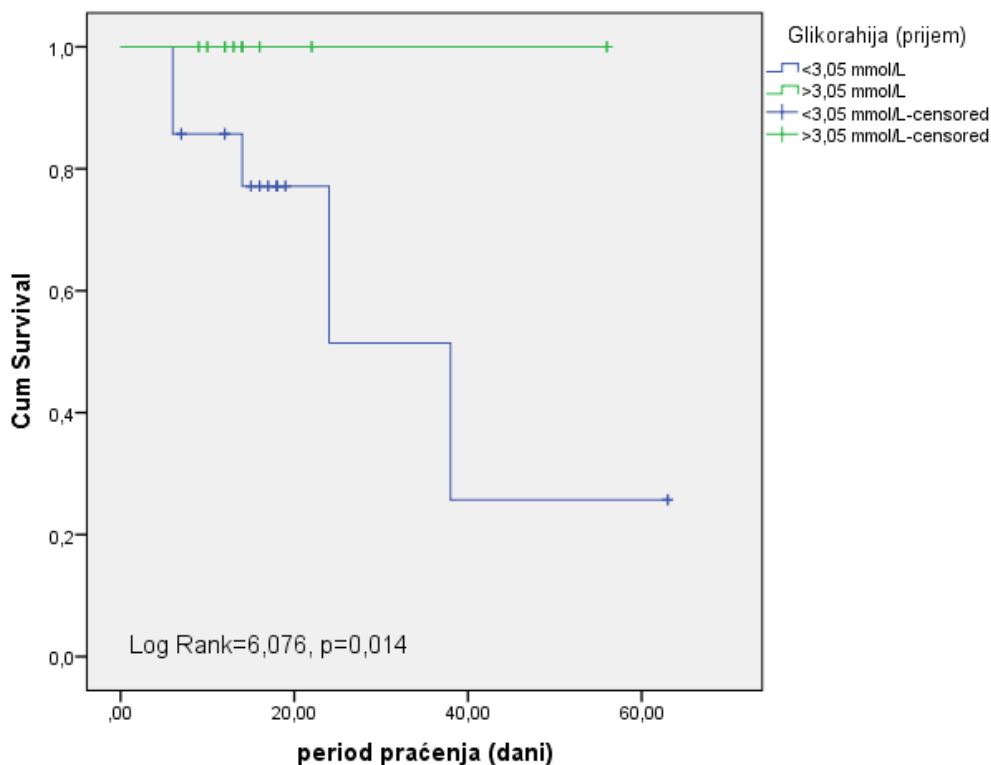
Grafikon 6. Kaplan-Meierova kriva u odnosu na vrednosti proteinorahije na prijemu

Kaplan-Meierova analiza je pokazala da je prosečno vreme preživljavanja u grupi pacijenata koji su na prijemu imali vrednost proteinorahije $\leq 1,175$ g/l iznosilo 50,44 dana (95% IP: 43,19 do 57,71 dana), a u grupi $> 1,175$ g/l 16,27 dana (95% IP: 25,18 do 48,70 dana). Log rank test nije potvrdio da se vreme preživljavanja između ove dve grupe značajno razlikovalo (Log Rank= 0,745, p=0,388) (grafikon 6).



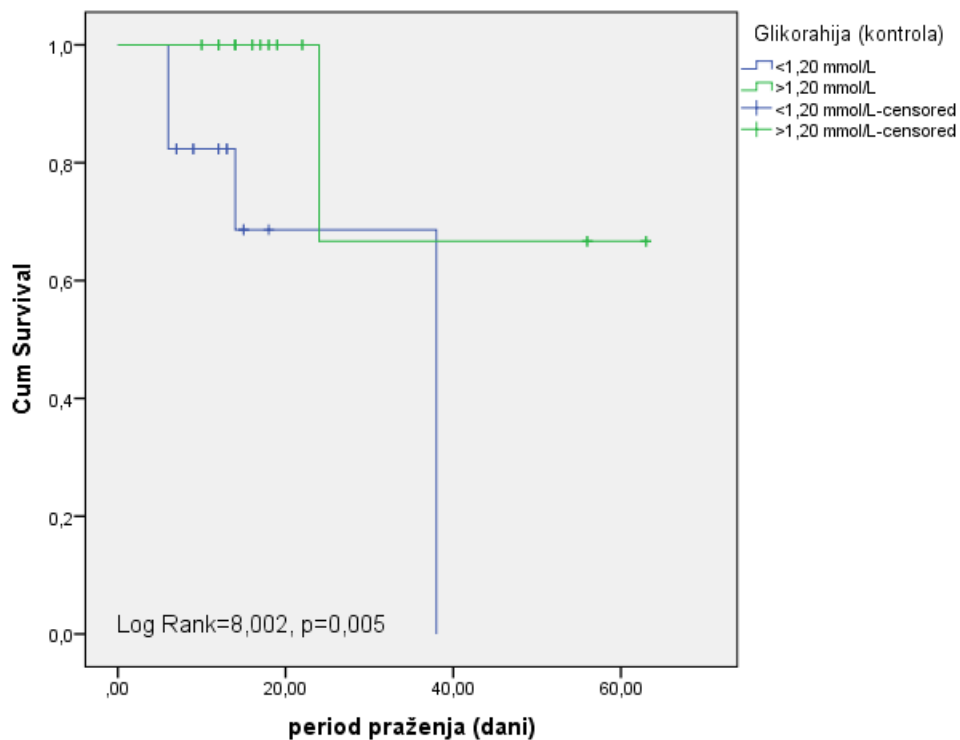
Grafikon 7. Kaplan-Meirova kriva u odnosu na vrednosti proteinorahije na kontroli

Kaplan-Majerova analiza je pokazala da je prosečno vreme preživljavanja u grupi pacijenata koji su na kontroli imali vrednost proteinorahije $\leq 0,195$ g/l iznosilo 29,11 dana (95% IP: 20,97 do 37,25 dana), a u grupi proteinorahije $> 0,195$ g/l 47,08 dana (95% IP: 32,77 do 61,35 dana). Log rank testom je utvrđeno da je vreme preživljavanja u grupi $> 0,195$ g/l bilo značajno duže (Log Rank= 1,656, p=0,198) (grafikon 7).



Grafikon 8. Kaplan-Meirova kriva u odnosu na vrednosti glikorahije na prijemu

Kaplan-Majerova analiza je utvrdila da je nije bilo smrtnih ishoda u grupi pacijenata koji su na prijemu imali vrednost glikorahije $>3,05\text{ mmol/l}$ dok je u grupi $\le 3,05\text{ mmol/l}$ prosečno preživljavanje iznosilo 17,69 dana (95% IP: 8,43 do 26,77 dana). Log rank testom je potvrđena statistička značajnost (Log Rank= 6,076, $p=0,014$) ((grafikon 8).



Grafikon 9. Kaplan-Meirova kriva u odnosu na vrednosti glikorahije na kontroli

Kaplan-Majerova analiza je pokazala da je prosečno vreme preživljavanja u grupi pacijenata koji su na kontroli imali vrednosti vrednosti glikorahije $\leq 1,20$ mmol/l iznosilo 29,05 dana (95% IP: 20,53 do 37,59 dana), a u grupi paciejnata sa glikorahijom $> 1,20$ mmol/l iznosilo 50,00 dana (95% IP: 35,29 do 64,71 dana). Log rank testom je utvrđeno da je vreme preživljavanja u grupi $\leq 1,20$ mmol/l bilo značajno kraće (Log Rank= 8,002, $p=0,005$) (grafikon 9).

Tabela 19. Vrednosti odnosa rizika (hazard ratio - HR) i granica njihovih 95% intervala poverenja (IP) za procenu povezanosti ispitivanih faktora i verovatnoće nastupanja smrtnog ishoda, rezultati univarijantne Koksove regresione analize.

| Faktor | HR | Granice 95% IP za | | p | |
|--|--|-------------------|----------|--------|--------|
| | | Donja | Gornja | | |
| Pol | 0,604 | 0,167 | 2,188 | 0,443 | |
| Starost | 1,033 | 0,981 | 1,088 | 0,221 | |
| Dani do hospitalizacije | 1,040 | 0,906 | 1,194 | 0,577 | |
| Febrilnost | [afebrilan] | / | / | / | |
| | febrilan | 0,276 | 0,50 | 1,521 | 0,139 |
| | hipotermija | 10,692 | 1,312 | 87,158 | 0,027* |
| Temperatura | 0,596 | 0,302 | 1,178 | 0,137 | |
| Svesnost | 0,032 | 0,125 | 19,632 | 0,294 | |
| Dezorientacija | 2,637 | 0,737 | 9,444 | 0,136 | |
| Somnolencija | 2,502 | 0,524 | 11,939 | 0,250 | |
| Sopor | 2,115 | 0,585 | 7,648 | 0,253 | |
| Koma | 3,075 | 0,886 | 12,798 | 0,075 | |
| Uznemirenost | 0,987 | 0,197 | 4,847 | 0,978 | |
| Segmentirani leukociti (prijem) | 1,001 | 0,999 | 1,003 | 0,168 | |
| Limfociti (prijem) | 0,861 | 0,757 | 0,979 | 0,023* | |
| Proteinorahija (prijem) | 1,353 | 1,110 | 1,649 | 0,003* | |
| Glikorahija (prijem) | 0,346 | 0,164 | 0,732 | 0,005* | |
| ŠUK (prijem) | 0,925 | 0,677 | 1,262 | 0,621 | |
| Segmentirani leukociti (kontrola) | 1,003 | 1,001 | 1,005 | 0,002* | |
| Limfociti (kontrola) | 0,861 | 0,757 | 0,797 | 0,023* | |
| Proteinorahija (kontrola) | 0,854 | 0,329 | 2,216 | 0,746 | |
| Glikorahija (kontrola) | 0,003 | 0,025 | 31,255 | 0,222 | |
| ŠUK (kontrola) | 0,825 | 0,660 | 1,030 | 0,090 | |
| Sedimentacija (prijem) | 1,008 | 0,994 | 1,022 | 0,256 | |
| Leukociti (prijem) | 1,036 | 0,940 | 1,142 | 0,481 | |
| Segmentirani leukociti iz krvi (prijem) | 0,963 | 0,911 | 1,018 | 0,182 | |
| CRP (prijem) | 1,003 | 0,999 | 1,007 | 0,197 | |
| PCT (kontrola) | 0,362 | 0,032 | 4,127 | 0,413 | |
| Leukociti (kontrola) | 1,239 | 1,068 | 1,440 | 0,005* | |
| CRP (kontrola) | 1,004 | 1,000 | 1,009 | 0,065 | |
| PCT (kontrola) | 1,023 | 1,006 | 1,041 | 0,009* | |
| MSCT | bez promena | / | / | / | |
| | promene koje odgovaraju meningitisu | 0,773 | 0,162 | 3,694 | 0,747 |
| | hronicne lezije | 0,000 | 0,162 | 3,694 | 0,992 |
| EEG | 26,226 | 0,258 | 45887,63 | 0,512 | |
| Terapija | 0,294 | 0,056 | 1,533 | 0,146 | |

[referentna grupa]

Univarijantna Koksova regresiona analiza je kao značajne nezavisne faktore povezane sa nastupanjem smrtnog ishoda potvrdila hipotermiju, limfocite iz likvora (prijem), proteinorahiju (prijem), glikorahija (prijem), segmentirane leukocite (kontrola), limfociti iz likvora (kontrola), leukociti iz krvi (kontrola) i PCT (kontrola). Bolesnici koji su na prijemu imali hipotermiju su u 10 puta većem riziku za smrtni ishod (HR=10,692, p=0,027). Porast vrednosti sledećih faktora za jednu mernu jedinicu je u posmatranom periodu bio povezan sa porastom rizika za nastupanje smrtnog ishoda i to: proteinorahija (prijem) 35,3% (HR=1,353, p=0,003), Segmentirani leukociti (kontrola) 0,3% (HR=1,003, p=0,002), leukociti u krvi (kontrola) 23,9% (HR=1,239, p=0,005) i PCT (kontrola) 2,3% (HR=1,023, p=0,009). Pad vrednosti sledećih faktora za jednu mernu jedinicu je povezan sa porastom rizika za nastupanje smrtnog ishoda to za: Limfociti u likvoru (prijem) 13,9% (HR=0,861, p=0,023), glikorahija na prijemu 65,4% (HR=0,346, p=0,005) i Limfociti u likvoru (kontrola) 13,9% (HR=0,861, p=0,023).

Tabela 20. Vrednosti odnosa rizika (hazard ratio - HR) i granica njihovih 95% intervala poverenja (IP) za procenu povezanosti ispitivanih faktora i verovatnoće nastupanja smrtnog ishoda, rezultati multivarijantne Koksove regresione analize

| Faktor | HR | Granice 95% IP za | | p |
|---|-------|-------------------|--------|-------|
| | | HR | | |
| | | Donja | Gornja | |
| Hipotermija | 0,258 | 0,005 | 126,32 | 0,412 |
| Limfociti u likvoru (prijem) | 0,762 | 0,527 | 1,101 | 0,147 |
| Proteinorahija (prijem) | 0,754 | 0,172 | 3,224 | 0,694 |
| Glikorahija (prijem) | 1,888 | 0,136 | 26,238 | 0,636 |
| Segmentirani leukociti u likvoru (kontrola) | 1,097 | 0,880 | 1,367 | 0,411 |
| Leukociti iz krvi (kontrola) | 2,281 | 0,649 | 8,021 | 0,199 |
| PCT(kontrola) | 1,081 | 0,952 | 1,228 | 0,229 |

Multivarijantna Koksova regresiona analiza nije izdvojila nijedan od faktora koji su se pokazali statistički značajnim kao nezavisni faktori za smrtnost. (tabela 20).

VI. DISKUSIJA

Bakterijski meningitisi su najznačajnija i najteža manifestacija infekcija centralnog nervnog sistema. Mogu imati veoma brzu i nepovoljnu kliničku evoluciju i pored primene antibiotika i najsavremenijih metoda lečenja relativno visoka stopa mortaliteta je i dalje prisutna.

Njihova učestalost je od 0,2-6 slučajeva na 100000 stanovnika u SAD po Gray-u i smrtnost 3-33% za netretirane i neadekvatno tretirane bakterijske meningitise (2). Vikse navodi da se godišnje u svetu razboli 1,2 miliona uz 135000 umrlih (107). Petra navodi da je svetska stopa smrtnosti 20-30% bez obzira na primenjeni tretman (3), Miyazaki 10-40% (108) a Bamberger 21% u razvijenim zemljama (109).

Zbog svoje teške, veoma često i dramatične kliničke slike zahtevaju lečenje u jedinicama za intenzivnu negu. Kompleksne mere lečenja uz primenu najsavremenih antibiotika i moguće neurološke sekvele, sa umanjenjem radne sposobnosti, čine da ova oboljenja predstavljaju veliki trošak za zdravstveni sistem.

Svakako treba istaći da postoji i geografska distribucija pojedinih prouzrokovaca, što se posebno odnosi na epidemijske tipove meningokoka.

Sistematska vakcinacija u razvijenim zemljama koja se sprovodi u prevenciji meningitisa izazvanih: H.influenzae, pneumococcom i meningococcom dovela je do značajnog smanjenja broja obolelih u tim zemljama.

Porast saobraćajnog traumatizma sa dominirajućim povredama glave doveo je do pojave jedne nove grupe meningitisa, postraumatski. Oni su veoma često skloni ka recidiviranju i pojavi rezistencije.

Razvoj savremenih neurohirurških tehnika i ugradnja sistema za cirkulaciju likvora takođe povećava mogućnost nastajanja infekcija centralnog nervnog sistema, gde se kao prouzrokovaci najčešće sreću multirezistentni bolnički sojevi.

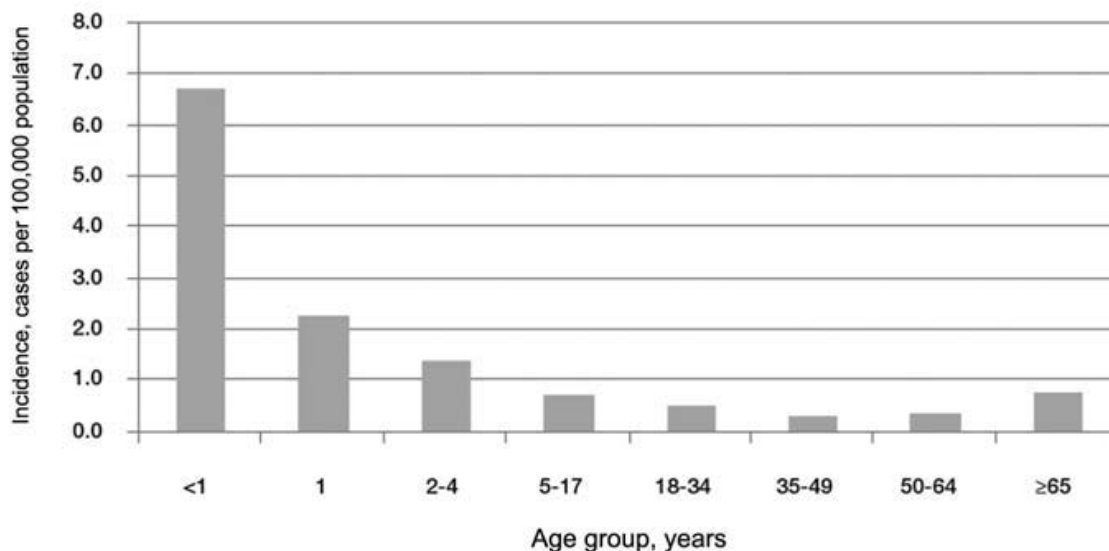
Duži životni vek i smanjenje imunološkog odgovora tih pacijenata utiče na specifičnosti i težinu kliničke slike tih pacijenata, koji su dodatno opterećeni raznim komorbiditetom.

Od 54 naša ispitanika osoba muškog pola je bilo 63%, a ženskog 37%. Egida Miftode na uzorku od 127 odraslih i 77 dece sa TBC meningitisom, utvrdila je da je u dečijem uzrastu

muški pol bio zastupljen u 61%, a ženski 39%. Kod odraslih je taj odnos bio 58% prema 42% u korist muškog pola (78).

Prosečna starost naših pacijenata je bila $52,37 \pm 18,10$ godina.

Harison u grupi posmatranih pacijenata sa bakterijskim meningitisom izazvanim meningococcom nalazi sledeću zastupljenost prema životnom dobu (40).



Od 54 ispitanika 24(44,4%), bila je bez komorbiditeta. Dijabetes mellitus je imalo 11,1% bolesnika, po 7,4% srčanu insuficijenciju i tumor mozga, po 3,7% su bili alkoholičari, imali upalu uha, glaukom, hipertenziju, lupus nefritis, operaciju srčane valvule, povredu glave i tumor prostate.

Nešić Lj. sa saradnicima na uzorku od 275 bolesnika sa infekcijom CNS-a, od čega 125 sa virusnim, 125 sa bakterijskim meningitisom i 25 sa cerebritisom utvrdili su faktore rizika za nastanak infekcije. Za virusne infekcije: Etilizam, D.mellitus, srčana oboljenja se sreću kao faktor rizika u 19,2% bolesnika. Kod bakterijskih infekcija mozga 64% obolelih je imalo neki od predisponirajućih faktora: hronični otitis medija 12%, lupus eritematodes 8% (110).

Krajnji ishod bolesti je u direktnoj vezi sa blagovremenom dijagnozom, koja se postavlja na osnovu kliničke slike, lumbalne punkcije, etiološke verifikacije prozrokovača i dopunskih dijagnostičkih metoda. U kliničkoj slici najznačajniji su meningealni znaci.

Kod naših ispitanika pozitivni meningealni znaci su registrovani u sledećoj distribuciji: ukočen vrat 63,0%, KERNING 14,8%, BRUDŽINSKI GORNJI 55,6%,

BRUDŽINSKI DONJI 48,1%, LAZAREVIĆ 22,2%, VUJIĆ 10 18,5%, meningealni položaj 14,8%, bradikardija 18,5%, glavobolja 74,1%, povraćanje 40,7%, afazija 48,1%, hiperakuzija 7,4% i fotofobija 11,1%.

Bamberger navodi sledeću zastupljenost meningealnih znakova: (109)

- Prisutna su dva od sledećih u 95% slučajeva: temperatura, kočenje vrata, glavobolja, poremećaj mentalnog stanja
- Glavobolja 87%
- Kočenje vrata 83% 83%
- Temperatura preko 38⁰ C..... 77%
- Mučnina 74%
- Poremećen mentalni status 69%
- TRIJAS (koč. vrata, temp., poremećen mentalni status) 44%
- Fokalni neurološki ispadi 33%

Otežanu pokretljivost vrata mi smo dijagnostikovali u 20% manje slučajeva, što može biti posledica različitog kriterijuma za ocenu otežane pokretljivosti vrata. Takođe je kod naših ispitanika za 13% manje zastupljena glavobolja, što može biti rezultat stanja svesti pacijenata na prijemu, jer pacijent sa poremećajem stanja svesti ne može dati podatak o postojanju glavobolje.

Temperaturu na prijemu je imalo 70,4% bolesnika, 25,9% afebrilno a 3,7% je bilo u hipotermiji.

Različite vrednosti koje su nađene u ova dva ispitivanja mogu biti i posledica činjenice da smo mi prikazali nalaze na prijemu naših ispitanika, dok ova druga grupa autora daje pregled kliničkih simptoma u toku hospitalizacije.

Na prijemu je 77,8% bolesnika imalo poremećaj svesti koji se kretao od dezorijentisanosti 26,9%, somnolencije 48,1%, sopora 25,9% kome 11,1%, a uznemireno je bilo 22,2%. Bamberger navodi da je poremećaj mentalnog statusa imalo 69% ispitanika.

Dijagnoza meningitisa se isključivo može postaviti lumbalnom punkcijom pri čemu se prvo posmatra boja likvora i veoma je interesantan podatak da je 70,4% uzoraka likvora bilo bistro a samo 29,6% zamućeno. Svi autori navode da se pri prvoj lumbalnoj punkciji sreće lako

zamućen likvor od opalescentnog “kao dim od cigarete” do gnojave mase koja ne može da izađe kroz iglu za lumbalnu punkciju, Machado (111), Garlicki (112).

Citološkim pregledom je nađena pleocitoza sa predominacijom polimorfonukleara što je u skladu sa drugim autorima. Garlicki navodi da je pleocitoza preko 1000 ćelija u 1 mm^3 sa predominacijom polimorfonukleara preko 80%. Machado navodi da u polimorfonukleari dokaz prisustva bakterijskih antigena i da prelaze 90% ćelijskih elemenata.

Kod TBC meningitisa isti autor navodi da se može sresti sledeći nalaz:

- Više od 5 ćelija u 1 mm^3 u 90-100% slučajeva
- Prisustvo polimorfonukleara 0-100% slučajeva
- Povišen nivo proteina, više od 100mg/dl 60-70% slučajeva
- Smanjenje koncentracije glikorahije, manje od 40mg/dl 70-85%
- Srednje povećanje koncentracije laktata, više od 25mg/dl 75-85%
- Povećanje ADA (adenozin deaminaza) više od 6,0 90-100%
- Pozitivna kultura na *M.tuberculosis* u 30-70%

Kod naših ispitanika zapažena je izražena proteinorahija i snižena glikorahija. Garlicki takođe nalazi da u vrednosti protein povišene od 1-5gr/l, a nivo glukoze je snižen čak do nemerljivih vrednosti.

Kaplan-Majerova analiza je pokazala da je prosečno vreme preživljavanja u grupi pacijenata koji su na kontroli imali vrednosti glikorahije $\leq 1,20 \text{ mmol/l}$ iznosilo 29,05 dana, a u grupi pacijenata sa glikorahijom $> 1,20 \text{ mmol/l}$ iznosilo 50,00 dana. Log rank testom je utvrđeno da je vreme preživljavanja u grupi $\leq 1,20 \text{ mmol/l}$ bilo značajno kraće (Log Rank= 8,002, $p=0,005$).

Log rank testom je utvrđeno da je vreme preživljavanja u grupi sa proteinorahijom $> 0,195 \text{ g/l}$ bilo značajno duže.

Vandana navodi da je hipoglikorahija prognostički faktor kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom. Glukoza se transportuje u likvor posredovanjem preko horioidnog plekusa, komora i subarahnoidalnog kapilarnog sistema, a jedan deo jednostavnom difuzijom. Patogeneza hipoglikorahije je multifaktorijalna i uključuje inhibiciju ulaska glukoze u subarahnoidalni prostor usled promena u krvno moždanoj barijeri, povećanoj stopi transporta

glukoze preko arahnoidalnih resica, povećane glikolize i povećanog stepena metabolizma u mozgu i kičmenoj moždini (113).

Radi etiološke verifikacije prouzrokovaca zasejavani su uzorci likvora i kod 32 (59,3%) bolesnika nalaz je bio negativan, 6 (11,1%) je imalo Klebsielu, po 4 (7,4%) Pneumokok i Staphilloccoc, dok je po dvoje bolesnika u nalazu imalo Gram pozitivne bakterije, Pseudomonas, Listeriju monocitogenes i Meningokok. Kultura bakterija je zlatni standard i relativno dobar dijagnostički test sa osetljivošću 60-90%. Bojenje po GRAMU i kultura su nosioci etiološke dijagnoze i trebalo bi ih raditi pre primene antibiotika (114).

Visok procenat 59,3% negativnih nalaza kultura likvora je posledica prethodne primene antibiotika i nepravilnog transporta likvora do mikrobiološke laboratorije.

Zbog osetljivosti bakterija koje su najčešći prouzrokovaci neophodno je zasejavanje pored bolesničke postelje, ili transport likvora u termostatu, što se u praksi ne sprovodi.

Zbog toga je neophodna dobra anamneza jer npr. podatak o prethodnoj traumi lobanje, nazolikovoreja, otolikovoreja ili hronično oboljenje srednjeg uha upućuju na pneumokok kao mogući prouzrokovac. Tako Tebrurgge navodi da se kod postraumatskih, rekurentnih bakterijskih meningitisa u 89% slučajeva izoluje S.pneumoniae, zatim H.influenzae i N.meningitidis u 4% (115).

Biohemijski markeri zapaljenja SE, leukocitoza, CRP i PCT su bili povišeni.

CRP se tradicionalno koristi kao biomarker zapaljenja, ali može pokazivati odloženi porast kod bakterijskih infekcija što može dati lažno negativne vrednosti u ranim fazama bolesti. On može biti povišen i u virusnim infekcijama, što jasno diskriminiše njegovu sposobnost da bude parameter na osnovu koga se mogu razdvojiti infekcije izazvane bakterijama od virusnih. Zato se danas PCT smatra kao najbolji kandidat da zameni CRP zbog svoje dijagnostičke tačnosti u različitim infekcijama, jer se njegov nivo dramatično povećava pri bakterijskim infekcijama. PCT takođe pokazuje korisnost u ranoj dijagnozi meningitisa jer raste nakon 4h, kuliminira nakon 6h, a ostaje povišen i preko 24h. To je u suprotnosti sa CRP koji se povećava nakon 6-12h i dostiže svoj pik nakon 24-48h. Ovo kašnjenje u dijagnozi u kombinaciji sa tradicionalnim čekanjem od 72h za izolaciju prouzrokovaca, često rezultira kod pacijenata koji primaju empirijsku antibiotsku terapiju, to može dovesti do povećanja troškova i povećan rizik od nozokomijalnih infekcija - Jens Vikse (116).

Raid Umran navodi da je serumski nivo PCT bio značajno viši kod bakterijskih meningitisa u poređenju sa meningitisa druge etiologije. Nivoi PCT su bili osetljiviji i specifičniji nego CRP-a (117).

Adenozin deaminaza (ADA) je jeftin i jednostavan marker i njegov nivo je značajno povišen u TBC meningitisu. Gasna hromatografija su senzitivne 80-100% -Noraini Philip (118). Na žalost ni jedna od ovih metoda se ne radi kod nas u rutinskoj praksi.

Merenje nivoa citokina IL-6 i IL-8 takođe igra značajnu ulogu u postavljanju dijagnoze bakterijskih meningitisa i njihove rezultate treba tumačiti paralelno sa rutinskim testovima i kliničkom slikom - Rong Yao (119).

Određivanje laktata u likvoru može biti korisno u razlikovanju bakterijskih meningitisa od nebakterijskih kod bolesnika koji prethodno nisu primali antibiotike. U jednoj studiji od 78 pacijenata sa akutnim meningitisom u kojih je koncentracija laktata bila 14,2 mmol/l smatralo se pozitivnim nalazom za bakterijski meningitis, Allan Tunkel (26).

Kod svih pacijenata kod kojih je dijagnostikovano bakterijski meningitis a prvenstveno na osnovu kliničke slike, likvornog nalaza i laboratorijskih parametara zapaljenja započeto je sa antibiotskom terapijom po vodiču (npr. Sanford, naš nacionalni...itd) cefalosporinom III generacije i vancomicinom u dozi preporučenoj po vodičima. Terapija je menjana u odnosu na antibiogram i na osnovu terapijskog odgovora tj ne odgovora, odnosno pogoršanja kada su uglavnom uključivani karbapenemi –meronem najpre ili pak cefalosporin IV generacije. Pacijenti kod kojih je izolovana *Klebsiela* tretirani su Amikacinom. Kod pacijenata sa izolovanim listerijom uključen je ampicilin.

Opisani TBC meningitis (jedan od), nije imao uopšte nikakav izolat u više navrata rađeni (Lovenstain itd.) te su mu *ex-juvantibus* uključeni tuberkulostatici kada dolazi do poboljšanja a na kraju i ozdravljenja a imao je 56 bolesničkih dana (tuberkulostatici nastavljani po otpustu).

Terapiju po vodiču je primalo 36 (66,7%) bolesnika, 4 (7,4%) je primalo po antibiogramu nakon izolata iz likvora ili ako su došli sa izolatom (operacije neurohirurške- *Klebsiela*), dok 6 bolesnika (11,1%) nije imalo odgovor na terapiju pa je ona menjana *ex juvantibus* uključivanjem potentnijih antibiotika karbapenema, colistina.

Wieslava Duszynska ističe da se kod pacijenata mlađih od 50 godina kao najčešći patogeni sreću meningokok, pneumokok i hemofilus. Kod osoba starijih od 50 godina gde se može sresti listerija treba razmotriti kao empirijsku antibiotsku terapiju upotrebu ampicilina ili amoksicilina. Analiza 1064 slučajeva u Poljskoj sa teškom sepsom pokazala je da je smrtnost bila smanjena 20,4% u grupi pacijenata lečenih aktiviranim proteinom C.

Isti autor navodi da se razvijenim zemljama kao empirijski tretman preporučuje cefotaksim ili ceftriakson, često sa vankomicinom, do mikrobiološke potvrde i antibiograma (43).

Na uzorku od 157 pacijenata (Cedric Bretonniere) gde su meningokok i pneumokok bili najzastupljeniji uzročnici stopa smrtnosti je bila 15%. Visokim dozama cefalosporina je načešće započinjana inicijalna antibiotska terapija. Rifampicin je korišćen sa cefalosporinima kod 32 bolesnika. Autor smatra da postoji korelacija između prijema i administracije prve doze antibiotika i smrtnosti. Takođe dovodi u vezi aplikaciju rifampicina u prvih 24h sa nižim mortalitetom (120).

Na osnovu ispitivanja osetljivosti i pojave rezistencije na najčešće prouzrokovaoče u Turskoj Hakan Erdema preporučuje kao lekove izbora za pneumokokne meningitise cefotaksim i ceftriakson (121).

Analiza osetljivosti na antibiotike na 1373 izolata otkrila je da su svi sojevi osetljivi na cefalosporine treće generacije, hloramfenikol i ciprofloksacin, ukupno 84,2% i 14,3% od meningokoknih izolata je pokazalo visoku ili srednju osetljivost na penicilin. Samo 1% sojeva su bili rezistentni na penicilin i 1% na rifampicin (Garlicki).

Grupa autora predlaže sledeću terapijsku šemu za lečenje bakterijskih meningitisa. Tunkel, Liorens, Hasbun, Chaudhuri, van de Beek, Richard).

S.pneumoniae - Penicilin G 4 miliona na 4h. Ceftriakson 2g na 12h, Vankomicin 15-22,5mg/kg na 12h. Predlaže se i kombinacija ova dva leka.

Kao alternativna terapija Meropenem. Maksifloksacin ili hloramfenikol. 10-14dana

N.meningitidis: Ceftriakson 2gr na 12h. Kao alternativna terapija se može primeniti Hloramfenikol, meropenem ili maksifloksacin. Dužina davanja 5-7 dana.

H.influenzae: Ceftriakson 2gr na 12h, 7-10 dana, kao alternativna terapija Hloframfenikol ili maksifloksacin. Dužina davanja 7-10 dana

L.monocitigenes: Ampicilin 2gr na 4h, sa ili bez Gentamicina 1-2mg/kg na 8h. Kao alternativna terapija: Timetoprim/sulfometoksazol. Dužina davanja 21 dan.

Enterobacteriaceae: Ceftriakson, Ceftazidim ili Cefepim sa ili bez Gentamicin. Dužina davanja 21 do 28 dana. Alternativna terapija Ciprofloksacin, meropenem ili trimetoprim/sulfometoksazol.

Staphylococci: Methicillin osetljivi: Nafcilin 2gr na 4h.

Methicillin rezistentni: Vankomicin 15-22,5 mg/kg na 12h. Terapija se daje 10 dana. Alternativna terapija Daptamicin ili lindezolid. Razmisliti o davanju Rifampicina.

U pogledu primene kortikosteroida u kombinaciji sa antibioticima u terapiji bakterijskih meningitisa postoje različiti stavovi.

Postoje stavovi pojedinih autora da kortikosteroidi imaju efekta samo kod pneumokoknih meningitisa (43). Dok Bretonier ističe da rana primena deksametazona utiče na smanjenje smrtnosti i neuroloških sekvela bez obzira na prouzrokovачa.

Svi naši pacijenti su dobijali deksametazon od prvog dana bolesti uz blokatore H2 receptora.

VII. ZAKLJUČCI

Analizom navedenih rezultata došlo se do sledećih zaključaka:

- Muški pol je bio zastupljen sa 63%, a prosečna starost ispitanika je bila 52,37+/-18,10 godina
- Svi naši ispitanici su imali prisutnu pleocitozu sa dominacijom polimorfonuklera
- Boja likvora je bila zamućena samo u 29,6% što odudara od nalaza drugih autora
- Proteinorahija je bila prisutna kod svih ispitanika pri čemu je statističkim metodama utvrđeno da je preživljavanje bilo značajno kraće ako je proteinorahija bila veća od 1,2 gr/l
- Kod pacijenata sa proteinorahijom većom od 0,195g/l Long rank testom je potvrđeno značajno duže preživljavanje
- Kod pacijenata sa glikorahijom većom od 3,05 mmol/l nije bilo smrtnih ishoda
- Kod pacijenata sa glikorahijom manjom od 1,20 mmol/l preživljavanje je bilo značajno kraće
- Vrednosti glikorahije i proteinorahije su jedan od najznačajnijih pokazatelja za prognozu krajnjeg ishoda bolesti. To se posebno odnosi na nisku glikorahiju.
- Mortalitet je bio 18,5% što se može smatrati da je u skladu sa najboljim rezultatima drugih autora
- Najlošiju prognozu su imali pacijenti sa niskom glikorahijom, visokom proteinorahijom i malim brojem ćelijskih elemenata
- U 59,3% poslatih uzoraka likvora nije izolovan prouzročivač, što je posledica prethodne primene antibiotika i nepravilnog transporta likvora. Zato je neophodno koristiti termostat prilikom transporta likvora do mikrobiološke laboratorije da bi se povećao procenat izolata
- Zapažena je izmena etiologije prouzročivača, tako da se umesto najčešće očekivanih prouzročivača pneumokoka i meningokoka, javlja Klebsiela u 11,% izolata, a pneumokok u 7,4% i meningokok u 3,7%.
- Biohumoralni markeri zapaljenja SE, leukocitoza, CRP i PCT imaju svoj značaj u postavljanju sumnje na bakterijsku etiologiju

- Najspecifičniji marker za bakterijsku infekciju na našem materijalu je povišen nivo PCT
- Klinička slika je bila specifična u najvećem broju slučajeva i meningealni znaci su bili najznačajniji element na osnovu koji se postavljala sumnja na infekciju CNS-a-
- Imidžing tehnike nisu dale značajniji doprinos dijagnozi oboljenja a posebno diferencijaciji između virusnih i bakterijskih oboljenja
- Uzrast pacijenta je jako bitan jer se u određenom životnom dobu javljaju karakteristični prouzrokovaci
- Dobra anamneza i podatak o traumi, oto ili likvoreji, hroničnom sinuzitisu, otitisu, kao i životna dob mogu uputiti na očekivanog, a podatak o neurohirurškoj intervenciji i interhospitalnom nastanku oboljenja, mogu uputiti na neočekivanog prouzrokovaca i time pomoći lekaru u izboru inicijalne antibiotske terapije
- Lek izbora su cefalosporini treće generacije
- NEMA DIJAGNOZE INFEKCIJE CNS-a BEZ LUMBALNE PUNKCIJE JER DIJAGNOZA ISTIČE KROZ IGLU ZA PUNKCIJU
- LEČENJE SPROVODITI ISKLJUČIVO U JEDINICIMA ZA INTENZIVNU NEGU

VIII. LITERATURA

1. Vrbić, Rana identifikacija infekcija centralnog nervnog sistema. Zadužbina Andrejević, Beograd, 2003.
2. Larry D. Gray', and Danil P. Fedorko. Laboratory Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr. 1992, p. 130-145 Vol. 5, No. 2
3. Petra J. G. Zwijnenburg, Tom van der Poll, John J. Roord, and A. Marceline van Furth. Chemotactic Factors in Cerebrospinal Fluid during Bacterial Meningitis. *Infection and Immunity*, Mar. 2006, p. 1445–1451 Vol. 74, No. 3
4. Olaf Hoffman and Joerg R. Weber. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv Neurol Disord* (2009) 2(6) 401-412.
5. Konstantinović Lj. i sar., Klinička infektologija, Academia, Univerzitet u Nišu, 2001.
6. Jack de Crot, J.G.Chusid, Korelativna neuroanatomija i funkcionalna neurologija, Savremena administracija; Beograd, 1995
7. Blood brain bariere. Publicacions, brain briefing, Societi for Neuroscience, Washington DC 2005.
8. Turkulov V. Klinički značaj elektroencefalografije u akutnim infekcijama CNS, doktorska disertacija, 2004.
9. K.G.Braund. Cerebrospinal fluid: International Veterinari Service, Ithaca, New York, USA, 2003.
10. Žarko Ž.Ranković, Meningealni sindrom kao klinički i etiološki problem sa posebnim osvrtom na virusne meningitise. Doktorska disertacija, Niš, 1983
11. Kosanović-Ćetković D i sar. Akutne infektivne bolesti, deseto izdanje, Beograd, 1995.
12. Artur C.Guyton, Medicinska fiziologija, Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb
13. Ron Kenedy, M.D.Sant.Rosa, CA Blood brain barrier, article, january 15, 1999
14. Kanoh Y, Ohtani H. Levels of interleukin-6, CRP and alfa 2 macroglobulin in CSF and serum as indicator of blod-CSF barrier damage. *Biochem Mol Biol. Int.* 1997. Oct.p.p.269-78
15. Madle-Samardžija N, Turkulov V. Oboljenja CNS izazvana virusima i prionima, *Visio Mundi*, Novi Sad, 1998.
16. M.Šašić i sar. Infekcije CNS, zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2000.
17. Mandell, douglas and Bennetts, Principles and Practice od Infectious diseases, fourth edition, 1995.

18. Nikolić S., Vujošević M. Značaj bromidnog količnika za procenu funkcionalnog stanja HEB u toku akutnih virusnih meningitisa, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.1996.297-301
19. Madle-Samardžija, Diklić V. Intratekalna sinteza imunoglobulina G kod bolesnika različitog životnog doba u akutnih virusnih meningitisa i meningoencefalitisa. Medicinski pregled, Novi Sad 3-4, 1995.
20. Kozić D. Promene stepena integriteta hematokorne barijere kod pacijenata sa multiplom sklerozom. Magistarska teza. Beograd. 1995.
21. Briant. Hawkins and Thomas P. Davis. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. *Pharmacol Rev* 57:173–185, 2005. Vol. 57, No. 2
22. Yorg Schuber and B.Weissburg. Detection of virus specific intrathecaly s ynthesised immunoglobulin G with a full automatized enzyme immunoassay system, Institut of Virology an Imunollogy, German, 2006.
23. From Wikipedia, the free encyclop.Blood brain barrier, January,2008.
24. Radojičić B. Bolesti nervnog sistema. Medicinska knjiga. Beograd – Zagreb,1986.
25. Britta Engelhardt, Caroline Coisne. Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to atwo-walled castle moat surrounding the CNS castle. Engelhardt and Coisne Fluids and Barriers of the CNS 2011, 8:4 <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/8/1/4> Fluids Barriers CNS. 2011 Jan 18;8(1):4.
26. Allan R. Tunkel, Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, Bruce A. Kaufman, Karen L. Roos, W. Michael Scheld, and Richard J. Whitley. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1267–84
27. Matthijs C. Brouwer, Allan R. Tunkel, and Diederik van de Beek. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul; 23(3): 467–492.
28. Adriani, K. S., D. van de Beek, M. C. Brouwer, L. Spanjaard, and J. de Gans. 2007. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin. Infect. Dis.* 45:e46-e51.
29. *Przegl Epidemiol* 2013; 67: 41 - 45 Justyna Janocha-Litwin, Krzysztof Simon. Recurrent meningiits– A Review Of Current Literature
30. Samantha J. Dando,^a Alan Mackay-Sim,^b Robert Norton,^c Bart J. Currie,^d James A. St. John,^b Jenny A. K. Ekberg,^{b,e} Michael Batzloff,^a Glen C. Ulett,^f Ifor R.

- Beachama. Pathogens Penetrating the Central Nervous System: Infection Pathways and the Cellular and Molecular Mechanisms of Invasion. *Clinical Microbiology Reviews* p. 2014. Volume 27 Number 4, 691–726
31. Schlech WF, 3rd, Ward JI, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Broome CV. 1985. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 253:1749–1754.
32. Franco-Paredes, C., L. Lammoglia, I. Hernandez, and J. I. Santos-Preciado. 2008. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). *Int. J. Infect. Dis.* 12:380-386. [[PubMed](#)]
33. Nigrovic, L. E., N. Kuppermann, and R. Malley. 2008. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad. Emerg. Med.* 15:522-528. [[PubMed](#)]
34. Odio, C. M., I. Faingezicht, M. Paris, M. Nassar, A. Baltodano, J. Rogers, X. Saez-Llorens, K. D. Olsen, and G. H. McCracken, Jr. 1991. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 324:1525-1531. [[PubMed](#)]
35. Saez-Llorens, X., and G. H. McCracken, Jr. 2003. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 361:2139-2148. [[PubMed](#)]
36. Infektivne bolesti. Udžbenik za studente medicine. Medicinski fakultet Beograd, 2004.
37. Moore, P. S. 1992. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. *Clin. Infect. Dis.* 14:515-525. [[PubMed](#)]
38. Moore, P. S., M. W. Reeves, B. Schwartz, B. G. Gellin, and C. V. Broome. 1989. Intercontinental spread of an epidemic group A *Neisseria meningitidis* strain. *Lancet* ii:260-263. [[PubMed](#)]
39. Pinner, R. W., B. G. Gellin, W. F. Bibb, C. N. Baker, R. Weaver, S. B. Hunter, S. H. Waterman, L. F. Mocca, C. E. Frasch, and C. V. Broome. 1991. Meningococcal disease in the United States—1986. Meningococcal Disease Study Group. *J. Infect. Dis.* 164:368-374. [[PubMed](#)]
40. Lee H. Harrison, Epidemiological Profile of Meningococcal Disease in the United States. Reprints or correspondence: Lee H. Harrison, Infectious Diseases Epidemiology Research Unit, 521 Parran Hall, 130 Desoto St, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15261
41. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, Harrison LH, Farley MM, Reingold A, Bennett NM, Craig AS, Schaffner W, Thomas A, Lewis

- MM, Scallan E, Schuchat A. 2011. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N. Engl. J. Med.* 364:2016–2025. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005384>.
42. Boisier, P., P. Nicolas, S. Djibo, M. K. Taha, I. Jeanne, H. B. Mainassara, B. Tenebray, K. K. Kairo, D. Giorgini, and S. Chanteau. 2007. Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin. Infect. Dis.* 44:657-663. [[PubMed](#)]
43. Wiesława Duszyńska, Jakub Śmiechowicz, Barbara Adamik, Stanisław Zieliński, Andrzej Kübler. Advanced therapeutic methods for the treatment of meningococcal septic shock — case report. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2012, vol. 44, no 4, 212–216
44. Arda, B., O. R. Sipahi, S. Atalay, and S. Ulusoy. 2008. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med. Princ. Pract.* 17:76-79. [[PubMed](#)]
45. van de Beek, D., J. de Gans, L. Spanjaard, M. Weisfelt, J. B. Reitsma, and M. Vermeulen. 2004. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 351:1849-1859. [[PubMed](#)]
46. Bolan, G., C. V. Broome, R. R. Facklam, B. D. Plikaytis, D. W. Fraser, and W. F. Schlech III. 1986. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann. Intern. Med.* 104:1-6. [[PubMed](#)]
47. Butler, J. C., R. F. Breiman, J. F. Campbell, H. B. Lipman, C. V. Broome, and R. R. Facklam. 1993. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 270:1826-1831. [[PubMed](#)]
48. Arditi, M., E. O. Mason, Jr., J. S. Bradley, T. Q. Tan, W. J. Barson, G. E. Schutze, E. R. Wald, L. B. Givner, K. S. Kim, R. Yogev, and S. L. Kaplan. 1998. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 102:1087-1097. [[PubMed](#)]
49. Biernath, K. R., J. Reefhuis, C. G. Whitney, E. A. Mann, P. Costa, J. Eichwald, and C. Boyle. 2006. Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation. *Pediatrics* 117:284-289. [[PubMed](#)]
50. Anh, D. D., P. E. Kilgore, W. A. Kennedy, B. Nyambat, H. T. Long, L. Jodar, J. D. Clemens, and J. I. Ward. 2006. Haemophilus influenzae type B meningitis among children in Hanoi, Vietnam: epidemiologic patterns and estimates of H. influenzae type B disease burden. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74:509-515. [[PubMed](#)]

51. Tran, T. T., Q. T. Le, T. N. Tran, N. T. Nguyen, F. K. Pedersen, and M. Schlumberger. 1998. The etiology of bacterial pneumonia and meningitis in Vietnam. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17:S192-S194. [[PubMed](#)]
52. Brouwer, M. C., D. van de Beek, S. G. Heckenberg, L. Spanjaard, and J. de Gans. 2007. Community-acquired *Haemophilus influenzae* meningitis in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* 13:439-442. [[PubMed](#)]
53. Brouwer, M. C., D. van de Beek, S. G. Heckenberg, L. Spanjaard, and J. de Gans. 2006. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin. Infect. Dis.* 43:1233-1238. [[PubMed](#)]
54. Clauss, H. E., and B. Lorber. 2008. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 10:300-306. [[PubMed](#)]
55. Lorber, B. 1997. Listeriosis. *Clin. Infect. Dis.* 24:1-9. [[PubMed](#)]
56. Andersen, J., R. Christensen, and J. Hertel. 2004. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* 93:1334-1339. [[PubMed](#)]
57. Domingo, P., N. Barquet, M. Alvarez, P. Coll, J. Nava, and J. Garau. 1997. Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin. Infect. Dis.* 25:1180-1187. [[PubMed](#)]
58. Heath, P. T., G. Balfour, A. M. Weisner, A. Efstratiou, T. L. Lamagni, H. Tighe, L. A. O'Connell, M. Cafferkey, N. Q. Verlander, A. Nicoll, and A. C. McCartney. 2004. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 363:292-294. [[PubMed](#)]
59. Heath, P. T., N. K. N. Yusoff, and C. J. Baker. 2003. Neonatal meningitis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 88:F173-F178. [[PubMed](#)]
60. Dunne, D. W., and V. Quagliarello. 1993. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* 72:1-10. [[PubMed](#)]
61. Farley, M. M., R. C. Harvey, T. Stull, J. D. Smith, A. Schuchat, J. D. Wenger, and D. S. Stephens. 1993. A population-based assessment of invasive disease due to group B *Streptococcus* in nonpregnant adults. *N. Engl. J. Med.* 328:1807-1811. [[PubMed](#)]
62. Schlech, W. F., III, J. I. Ward, J. D. Band, A. Hightower, D. W. Fraser, and C. V. Broome. 1985. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 253:1749-1754. [[PubMed](#)]

63. van de Beek, D., J. de Gans, L. Spanjaard, S. Sela, M. Vermeulen, and J. Dankert. 2002. Group A streptococcal meningitis in adults: report of 41 cases and a review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 34:e32-e36. [[PubMed](#)]
64. van de Beek, D., J. de Gans, L. Spanjaard, M. Weisfelt, J. B. Reitsma, and M. Vermeulen. 2004. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 351:1849-1859. [[PubMed](#)]
65. Baraldes, M. A., P. Domingo, A. Mauri, J. Monmany, M. Castellanos, R. Pericas, and G. Vazquez. 1999. Group A streptococcal meningitis in the antibiotic era. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18:572-578. [[PubMed](#)]
66. Perera, N., L. Abulhoul, M. R. Green, and R. A. Swann. 2005. Group A streptococcal meningitis: case report and review of the literature. *J. Infect.* 51:E1-E4. [[PubMed](#)]
67. Mai, N. T. H., N. T. Hoa, T. V. T. Nga, L. D. Linh, T. T. H. Chau, D. X. Sinh, N. H. Phu, L. V. Chuong, T. S. Diep, J. Campbell, H. D. Nghia, T. N. Minh, N. V. Chau, M. D. de Jong, N. T. Chinh, T. T. Hien, J. J. Farrar, and C. Schultsz. 2008. *Streptococcus suis* meningitis in adults in Vietnam. *Clin. Infect. Dis.* 46:659-667.
68. Wertheim, H. F., H. D. Nghia, W. Taylor, and C. Schultsz. 2009. *Streptococcus suis*: an emerging human pathogen. *Clin. Infect. Dis.* 48:617-625. [[PubMed](#)]
69. van de Beek, D., L. Spanjaard, and J. de Gans. 2008. *Streptococcus suis* meningitis in the Netherlands. *J. Infect.* 57:158-161. [[PubMed](#)]
70. Vilaichone, R. K., W. Vilaichone, P. Nunthapisud, and H. Wilde. 2002. *Streptococcus suis* infection in Thailand. *J. Med. Assoc. Thai.* 85(Suppl. 1):S109-S117. [[PubMed](#)]
71. Federico, G., M. Tumbarello, T. Spanu, R. Rosell, M. Iacoangeli, M. Scerrati, and E. Tacconelli. 2001. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand. J. Infect. Dis.* 33:533-537. [[PubMed](#)]
72. Jensen, A. G., F. Espersen, P. Skinhoj, V. T. Rosdahl, and N. Frimodt-Moller. 1993. *Staphylococcus aureus* meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch. Intern. Med.* 153:1902-1908. [[PubMed](#)]
73. Brouwer, M. C., G. D. Keizerweerd, J. de Gans, L. Spanjaard, and D. van de Beek. 2009. Community acquired *Staphylococcus aureus* meningitis in adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 41:375-377. [[PubMed](#)]
74. Lerche, A., N. Rasmussen, J. H. Wandall, and V. A. Bohr. 1995. *Staphylococcus aureus* meningitis: a review of 28 consecutive community-acquired cases. *Scand. J. Infect. Dis.* 27:569-573. [[PubMed](#)]

75. Norgaard, M., G. Gudmundsdottir, C. S. Larsen, and H. C. Schonheyder. 2003. *Staphylococcus aureus* meningitis: experience with cefuroxime treatment during a 16 year period in a Danish region. *Scand. J. Infect. Dis.* 35:311-314. [[PubMed](#)]
76. Pintado, V., M. A. Meseguer, J. Fortun, J. Cobo, E. Navas, C. Quereda, I. Corral, and S. Moreno. 2002. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21:864-868. [[PubMed](#)]
77. Siegman-Igra, Y., S. Bar-Yosef, A. Gorea, and J. Avram. 1993. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin. Infect. Dis.* 17:843-849. [[PubMed](#)]
78. Egidia G. Miftode, Olivia S. Dorneanu, Daniela A. Leca, Gabriela Juganariu, Andra Teodor, Mihnea Hurmuzache, Eduard V. Nastase, and Dana T. Anton-Paduraru, Cristian Apetrei. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: A 10-Year Retrospective Comparative Analysis. Published online 2015 Jul 17. doi: 10.1371/journal.pone.0133477
79. Mathieu Coureuil, Olivier Join-Lambert, Hervé Lécuyer, Sandrine Bourdoulous, Stefano Marullo and Xavier Nassif. Mechanism of meningeal invasion by *Neisseria meningitidis*. *Virulence* 3:2, 164–172; March/April 2012; G 2012 Landes Bioscience
80. Olaf Hoffman and Joerg R. Weber. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv Neurol Disord* (2009) 2(6) 401-412.
81. Samantha J. Dando,^a Alan Mackay-Sim,^b Robert Norton,^c Bart J. Currie,^d James A. St. John,^b Jenny A. K. Ekberg,^{b,e} Michael Batzloff,^a Glen C. Ulett,^f Ifor R. Beachama. Pathogens Penetrating the Central Nervous System: Infection Pathways and the Cellular and Molecular Mechanisms of Invasion. *Clinical Microbiology Reviews* p. 2014. Volume 27 Number 4, 691–726
82. Barry B. Mook-Kanamori, Madelijn Geldhoff, Tom van der Poll, and Diederik van de Beek. Clin Micr Pathogenesis and Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis. *Clin Microbiol. Rev.* 2011 Jul; 24(3): 557–591.
83. W. Michael Scheld, Uwe Koedel, Barnett Nathan, and Hans-Walter Pfister. Pathophysiology of Bacterial Meningitis: Mechanism(s) of Neuronal Injury *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186(Suppl 2):S225–33
84. Michele Souza Bastos, Jordana Graziela Coelho-dos-Reis,[✉] Danielle Alves Gomes Zauli, Felipe Gomes Naveca, Rossicleia Lins Monte, João Paulo Pimentel, Valéria Munique Kramer Macário, Natália Lessa da Silva, Vanessa Peruhype-Magalhães, Marcelo Antônio Pascoal-Xavier, Allyson Guimaraes, Andréa Teixeira Carvalho,

- Adriana Malheiro, Olindo Assis Martins-Filho, and Maria Paula Gomes Mourão. Divergent cerebrospinal fluid cytokine network induced by non-viral and different viral infections on the central nervous system. *Infect Dis.* 2015; 15: 345.
85. Coureuil M, Mikaty G, Miller F, Lecuyer H, Bernard C, Bourdoulous S, et al
Meningococcal type IV pili recruit the polarity complex to cross the brain endothelium. *Science* 2009; 325:83-7; PMID:19520910; <http://dx.doi.org/10.1126/science.1173196>
86. Heckenberg, S. G., J. de Gans, M. C. Brouwer, M. Weisfelt, J. R. Piet, L. Spanjaard, A. van der Ende, and D. van de Beek. 2008. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 87:185-192. [[PubMed](#)]
87. Luaces, C. C., J. J. Garcia Garcia, M. J. Roca, and C. L. Latorre Otin. 1997. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr.* 86:26-29. [[PubMed](#)]
88. Stephens, D. S., B. Greenwood, and P. Brandtzaeg. 2007. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196-2210. [[PubMed](#)]
89. Raganathan, L., M. Ramsay, R. Borrow, M. Guiver, S. Gray, and E. B. Kaczmarski. 2000. Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey. *Meningococcal meningitis: 1997 survey report. J. Infect.* 40:74-79. [[PubMed](#)]
90. Nguyen T Huy, Nguyen TH Thao, Doan TN Diep, Mihoko Kikuchi, Javier Zamora, Kenji Hirayama. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Critical Care* 2010, 14:R240.
91. Tunkel, A. R., B. J. Hartman, S. L. Kaplan, B. A. Kaufman, K. L. Roos, W. M. Scheld, and R. J. Whitley. 2004. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 39:1267-1284. [[PubMed](#)]
92. Latorre, C., A. Gene, T. Juncosa, C. Munoz, and A. Gonzalez-Cuevas. 2000. *Neisseria meningitidis*: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr.* 89:661-665. [[PubMed](#)]
93. Tatiana Barichello, Jaqueline S. Generoso, Allan Collodel, Ana Paula Moreira, Sérgio Monteiro de Almeida. Pathophysiology of acute meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and adjunctive therapy

94. van de Beek, D., J. de Gans, A. R. Tunkel, and E. F. Wijdicks. 2006. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N. Engl. J. Med.* 354:44-53.
95. Mattie, H., K. Stuertz, R. Nau, and J. T. van Dissel. 2005. Pharmacodynamics of antibiotics with respect to bacterial killing of and release of lipoteichoic acid by *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 56:154-159. [[PubMed](#)]
96. de Gans, J., and D. van de Beek. 2002. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 347:1549-1556. [[PubMed](#)]
97. Schuchat, A., K. Robinson, J. D. Wenger, L. H. Harrison, M. Farley, A. L. Reingold, L. Lefkowitz, and B. A. Perkins. 1997. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* 337:970-976. [[PubMed](#)]
98. Giovanetti, E., M. P. Montanari, M. Mingoia, and P. E. Varaldo. 1999. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in Italy and heterogeneity of inducibly resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:1935-1940. [[PubMed](#)]
99. Perez-Trallero, E., J. M. Marimon, M. Montes, B. Orden, and M. de Pablos. 1999. Clonal differences among erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 5:235-240. [[PubMed](#)]
100. Arnoni, M. V., E. N. Berezin, M. A. Safadi, F. J. Almeida, and C. R. Lopes. 2007. *Streptococcus pyogenes* meningitis in children: report of two cases and literature review. *Braz. J. Infect. Dis.* 11:375-377. [[PubMed](#)]
101. Baraldes, M. A., P. Domingo, A. Mauri, J. Monmany, M. Castellanos, R. Pericas, and G. Vazquez. 1999. Group A streptococcal meningitis in the antibiotic era. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18:572-578. [[PubMed](#)]
102. Perera, N., L. Abulhoul, M. R. Green, and R. A. Swann. 2005. Group A streptococcal meningitis: case report and review of the literature. *J. Infect.* 51:E1-E4. [[PubMed](#)]
103. van de Beek, D., J. de Gans, L. Spanjaard, S. Sela, M. Vermeulen, and J. Dankert. 2002. Group A streptococcal meningitis in adults: report of 41 cases and a review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 34:e32-e36. [[PubMed](#)]
104. Wertheim, H. F., H. D. Nghia, W. Taylor, and C. Schultz. 2009. *Streptococcus suis*: an emerging human pathogen. *Clin. Infect. Dis.* 48:617-625. [[PubMed](#)]
105. Tunkel, A. R. 2001. *Bacterial meningitis*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

106. Tunkel, A. R., B. J. Hartman, S. L. Kaplan, B. A. Kaufman, K. L. Roos, W. M. Scheld, and R. J. Whitley. 2004. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 39:1267-1284. [[PubMed](#)]
107. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2015 Sep;38:68-76
108. Keita Miyazaki, Hidetada Fukushima, Youhei Kogeichi, Tomoo Watanabe, Kazunobu Norimoto, Toshiaki Taoka, and Kazuo Okuchi. A case of meningococcal meningitis with multiple cerebellar microbleeds detected by susceptibility-weighted imaging. *BMC Med Imaging.* 2015; 15: 45.
109. David M. Bamberger, Diagnosis, Initial Management, and Prevention of Meningitis *American Family Physician* Volume 82, Number 12, 2010, 1492-98.
110. Ljiljana Nešić et al. Faktori rizika i dispozicije za nastanak infekcija CNS-a. *Med.preg. Novi Sad,* 2009; LXII (9-10): 461-467
111. Luís dos Ramos Machado, José Antonio Livramento, Liliana Scaff Vianna. Cerebrospinal fluid analysis in infectious diseases of the nervous system: when to ask, what to ask, what to expect. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(9-B):693-698
112. Aleksander M. Garlicki, Mirosław Jawień, Sławomir A. Pancewicz, Anna Moniuszko-Malinowska. Principles of diagnosis and treatment of bacterial purulent meningoencephalitis in adults. *Przegl Epidemiol* 2015; 69: 303 – 307
113. Vandana Shrikanth a, Lucrecia Salazar a, Nabil Khoury a, Susan Wootton b, Rodrigo Hasbun Hypoglycorrhachia in adults with community-acquired meningitis: etiologies and prognostic significance. *International Journal of Infectious Diseases* 39 (2015) 39–43
114. Nathan C Bahr, David R Boulware, Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark. Med.* (2014) 8(9), 1085–1103
115. Marc Tebruegge and Nigel Curtis. Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Recurrent Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2008, p. 519–537 Vol. 21, No. 3
116. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2015 Sep;38:68-76

117. Raid M.R. Umran, and Nabeel Hashim Radhi. Diagnostic Value of Serum Procalcitonin Level in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Meningitis in Children. *Iran J Pediatr.* 2014 Dec; 24(6): 739–744.
118. Noraini Philip MSc, Timothy William* MBBS, MRCP, and Daisy Vanitha John. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *Malaysian J Pathol* 2015; 37(1) : 1 – 9
119. Rong Yao, Yu Cao, Yao Chen, and Zhi Zeng. Diagnostic performance of interleukin-6 and interleukin-8 for bacterial meningitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(5): 7059–7068.
120. Cédric Bretonnière, Mathieu Jozwiak, Christophe Girault, Pascal Beuret, Jean-Louis Trouillet, Nadia Anguel, Jocelyne Caillon, Gilles Potel, Daniel Villers, David Boutoille and Christophe Guitton1 . Rifampin use in acute community-acquired meningitis in intensive care units: the French retrospective cohort ACAM-ICU study. *Crit Care.* 2015 Aug 26;19:303.
121. Hakan Erdema, Serkan Oncub, Alaaddin Pahsa et al. Antimicrobial therapy in pneumococcal meningitis: an epidemiological assessment from Turkey. *International Journal of Infectious Diseases* (2006) 10, 262—267.

BIOGRAFIJA AUTORA

Aleksandar Ranković, specijalista infektologije, rođen je u Nišu 1978. godine, gde je završio Osnovnu i Srednju medicinsku školu sa odličnim uspehom. Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu 2. februara 2004. godine sa ocenom 10 i opštim uspehom 9,65. Stručni ispit za doktora medicine položio 29. novembra 2005. godine.

Od 2006. godine zapošljen u Kliničkom centru Niš, na Klinici za infektivne bolesti, a na Medicinskom fakultetu u Nišu 5. jula 2013. godine položio specijalistički ispit iz Infektologije sa ocenom odličan.

Tokom i nakon studija objavio više autorskih i koautorskih radova. Za vreme studija bio je student demonstrator na Institutu za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu. Učestvovao u izvođenju praktične nastave na predmetu infektologija.

Aktivno učestvovao kao istraživač u četiri globalne kliničke studije.

Školu rezervnih oficira sanitetske službe završio maja 2005. godine.

Magistarsku tezu pod nazivom "Značaj serumske koncentracije prokalcitonina u septičnim stanjima" odbranio oktobra. 2013. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Na osnovu odluke Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 02.04.2015. godine (rešenjem br. 8/19-01-002/14-013) odobrena mu je tema za izradu doktorske disertacije pod naslovom „Praćenje izmena etiologije i kliničke prezentacije bakterijskih meningitisa u cilju definisanja racionalnog dijagnostičkog i terapijskog pristupa“ pod mentorstvom prof.dr Miodraga Vrbića.

Služi se engleskim jezikom.

Oženjen je i otac jednog deteta.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ПРАЋЕЊЕ ИЗМЕНА ЕТИОЛОГИЈЕ И КЛИНИЧКЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ БАКТЕРИЈСКИХ МЕНИНГИТИСА У ЦИЉУ ДЕФИНИСАЊА РАЦИОНАЛНОГ ДИЈАГНОСТИЧКОГ И ТЕРАПИЈСКОГ ПРИСТУПА


која је одбрањена Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:



Мр др Александар Ж. Ранковић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације

**ПРАЋЕЊЕ ИЗМЕНА ЕТИОЛОГИЈЕ И КЛИНИЧКЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ
БАКТЕРИЈСКИХ МЕНИНГИТИСА У ЦИЉУ ДЕФИНИСАЊА РАЦИОНАЛНОГ
ДИЈАГНОСТИЧКОГ И ТЕРАПИЈСКОГ ПРИСТУПА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:



Мр др Александар Ж. Ранковић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ПРАЋЕЊЕ ИЗМЕНА ЕТИОЛОГИЈЕ И КЛИНИЧКЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ БАКТЕРИЈСКИХ МЕНИНГИТИСА У ЦИЉУ ДЕФИНИСАЊА РАЦИОНАЛНОГ ДИЈАГНОСТИЧКОГ И ТЕРАПИЈСКОГ ПРИСТУПА

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:



Мр др Александар Ж. Ранковић