

БАКТЕРИЈСКИ МЕНИНГИТИС САЛМОНЕЛОЗНЕ ЕТИОЛОГИЈЕ У ДЕЦЕ

Одаловић Д.¹, Перић М.¹, Путица Ј.¹, Чукаловић М.¹, Јовановић С.¹, Ристић Д.², Одаловић А.³

¹Дечја клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Универзитетска дечја клиника, Медицински факултет Београд

³Клиничко болнички центар Приштина

ESSENTIAL CHARACTERISTICS OF REPEATED MYOCARDIAL INFARCTION

Одаловић Д.¹, Перић М.¹, Путица Ј.¹, Чукаловић М.¹, Јовановић С.¹, Ристић Д.², Одаловић А.³

¹Pediatric clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Pediatric clinic, Medical faculty Belgrade

³CHC Priština

SUMMARY

Bacterial meningitis is an important medical problem, as because of the use of powerful antibiotics and other drugs, and therapeutic measures, the number of patients, as well as the mortality haven't been changed for years. Because of that the study of pathogenesis of bacterial meningitis has been one the most dynamic research fields in recent years. Meningitis caused by salmonella is not usual clinical manifestation of salmonella infections, but because of fulminant evolution and specific structure of cause. Path and effect of diseases, it deserves special attention. Our researches encompasses 29 children who suffer from salmonella meningitis. Out of the whole number of cured children, the most frequent was at newborn (58,6%), while the smallest number was in the group of older infant (6,9%). Concerning the sex structure of diseased, the bigger number was at male (62,0%). The most important finding in liquor cerebrospinalis at patients is polymorphonuclear leucocytosis (average value of cell elements is 3744, with 82% polymorphonuclears). At the same time existed leucocytosis in peripheral blood with significant deviation into left. At all our patients hypoglycorachya expressed (1.45mmol/L). The value of proteinorachya was 1.71 g/L. The result of the disease was successful in 49,3%, died 24,1%, and cured with consequences 27,6%.

Key words: Bacterial meningitis, Salmonella.

САЖЕТАК

Бактеријски менингитис је значајан медицински проблем, јер се, упркос примени моћних антибиотика и других лекова и терапијских мера, број оболелих, као и смртност већ годинама не мењају. Због тога је проучавање патогенезе бактеријских менингитиса последњих година било једно од најдинамичнијих подручја истраживања. Менингитис изазван *Salmonellom* није честа клиничка манифестација салмонелозних инфекција, али због фулминантне еволуције и посебности у структури узрочника, току и исходу болести, побуђује посебну пажњу. Наша су истраживања обухватила 29-оро деце оболеле од салмонелозног менингитиса. Од укупног броја лечене деце, највећа учесталост је била у узрасту новорођенчета (58,6%), док је најмањи број оболелих био у групи старијег одојчета (6,9%). У односу на полну структуру оболелих нешто је учестилији мушки пол (62%). Најзначајнији налаз у цереброспиналној течности болесника је полиморфонуклеарна леукоцитоза (средња вредност ћелијских елемената 3744, са 82% полиморфонуклеара). Истовремено је постојала и леукоцитоза у периферној крви са изразитим скретањем у лево. Код свих наших болесника била је изражена хипогликорахија (1,45 mmol/L). Вредност протеинорахије износила је 1,71 g/L. Исход болести био је повољан у 49,3%, умрло је 24,1%, а излечено са последицама 27,6%.

Кључне речи: Бактеријски менингитис, Salmonella.

УВОД

Бактеријски менингитис је запаљење меких мозжаних опни, пије и арахноидеје, изазвано различитим бактеријама у току кога долази до стварања гнојног ексудата у субарахноидном простору, а клинички се карактерише појавом менингеалних симптома и знакова.

Бактеријски менингитис је најчешће болест детета, тако да приближно 70% оболелих припада узрасту до пет година. Упркос постојању ефективне антимицробне терапије, бактеријски менингитис, у узрасту новорођенчета и одојчета, је фулминантне еволуције те је за

повољан исход неопходна брза дијагноза и одговарајућа терапија.

Бројни истраживачи испитивали су патофизиолошке механизме који се догађају у менингитису, као и механизме одбране домаћина који су важни за почињање, ток и исход менингитиса. Нарочита пажња је последњих година била посвећена изучавању молекуларне патофизиологије бактеријског менингитиса. То је комплексан процес у коме учествују бактеријске компоненте које започињу процес, медијатори који омогућавају

менингеални одговор, промене у физиологији мозга укључујући промене интракранијалног притиска и редуцију крвног протока, што све даје тешку клиничку слику болести и може да доведе до застојања трајних неуролошких секвела код преживелих.

Вишегодишњим праћењем бактеријских менингитиса, запажен је пад оболевања од стрептококних и стафилококних менингитиса. Истовремено је забележен пораст грам негативних узročника у етиологији бактеријских менингитиса. Грам негативне бактерије (*E. coli*, *klebsiela*, *citrobacter*, *salmonela*) постају све значајнији узročници менингитиса, тако да данас изазивају око 4-7% свих бактеријских менингитиса. Менингитис изазван салмонелом није честа клиничка манифестација салмонелозних инфекција, али због фулминантне еволуције и посебности у структури узročника, току и исходу болести, побуђује посебну пажњу.

ЦИЉ РАДА

Присуство салмонелозних инфекција у деце најмлађег узраста представља један од најкомплекснијих социјално-медицинских проблема који имају велики утицај на високу стопу морбидитета и морталитета ове популације на Косову и Метохији. Проблем салмонелозних инфекција, а самим тим и салмонелозних менингитиса је још увек значајан у нашој средини, а појави болести погодују бројни разлози, пре свега ниска здравствена просвећеност, сиромаштво и низак ниво хигијенских навика. Управо због још увек високе стопе морбидитета и морталитета, неопходан је озбиљан приступ и свестрано сагледавање овог значајног проблема. Дакле, обзиром на комплексност обољења, циљ нашег истраживања исдржан је у следећем:

1. Доказати присуство бактерије (салмонела) у ЦСТ и њен утицај на тежину клиничке слике.
2. Доказати присуство полиморфонуклеарне леукоцитозе у ЦСТ код деце оболеле од салмонелозног менингитиса.
3. Доказати да ли постоји корелација између гликорахиде, као и протеинорахије на исход болести.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Испитивани су болесници оболели од бактеријског менингитиса изазваног салмонелом, лечени у Дечјој клиници КБЦ-а у Приштини у периоду од почетка 1995. године до јуна 1999. године. Истраживање је било проспективно код свих болесника од једног дана до два наест месеци живота.

Дијагноза је постављана на основу анамнестичко-епидемиолошких података, клиничке слике и лабораторијских испитивања, а била је потврђена цитолошким, биохемијским и бактериолошким прегледом ликвора.

Код свих болесника узимана је цереброспинална течност (ЦСТ) при пријему (прва или дијагностичка лумбална пункција), затим другог дан, 24 часа након започетог лечења (друга лумбална пункција), и на крају лечења, 14.-21. дана (трећа лумбална пункција). Цитолошка анализа ликвора вршена је светлосним микроско-

пом, а број ћелијских елемената изражен је у $1/\text{mm}^3$ цереброспиналне течности. Истовремено је одређивана гликорахиде (нормалне вредности 2,2-2,4 mmol/L) и протеинорахија (нормалне вредности 0,25-0,4 g/L). Такође је одређиван број леукоцита и проценат полиморфонуклеара у периферној крвној слици, у исто време када су рађене анализе ЦСТ.

Бактериолошка испитивања ликвора су вршена у Институту за Микробиологију. Етиолошка дијагноза се постављала директним размазом на препарат обојеном по Грам-у где се виде присутни полиморфонуклеарни леукоцити и грам негативни бацили. Реакцијом директне аглутинације одређивана је група и тип салмонела и на тај начина постављана коначна бактериолошка дијагноза.

РЕЗУЛТАТИ

У периоду од јануара 1995. године до јуна 1999. године у Дечјој клиници у Приштини лечено је 29-оро деце оболеле од салмонелозног менингитиса.

У нашем раду анализирани су болесници који су, сем по узрасту (обухваћен је само узраст од 0-12 месеци живота), по свим другим параметрима били репрезентативни представници ове болести.

Табела 1. - Учесталост оболелих од салмонелозног менингитиса према узрасту и полу.

Узраст	Мушки пол	Женски пол	Укупно	
	Број (%)	Број (%)	Број	%
0-10 дана	5	4	9	31.03
11-30 дана	5	3	8	27.59
31-60 дана	4	2	6	20.69
3-6 месеци	3	1	4	13.79
7-12 месеци	1	1	2	6.90
Укупно	18 (62.0%)	11 (38.0%)	29	100.00

Анализа оболелих по узрасту показала је да се болест најчешће јавља у узрасту новорођенчета (58,6%), потом у групи млађег одојчета (34,5%), док је најмањи број оболелих у групи старијег одојчета (6,9%). Ово потврђује чињеницу, да, што је дете млађе то је и осетљивије, па зато оболевају чешће новорођенчад и одојчад млађа од три месеца живота код којих је и клинички ток болести јако тежак.

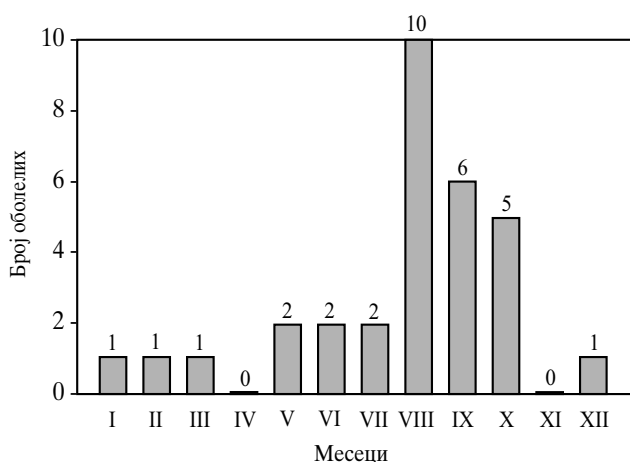
Табела 2. - Учесталост оболелих од салмонелозног менингитиса према месту становања.

Место становања	Број	%
Село	21	72.4
Град	8	27.6
Укупно	29	100.00

Већина хоспитализоване деце потиче из сеоских подручја. У дистрибуцији према месту становања знатно су заступљенија деца из сеоске средине, што је

статистички значајна разлика ($p < 0,05$). Лоши хигијенски услови живота на селу на овом подручју, низак степен просвећености, слаба организација здравствене заштите деце, необразованост родитеља поготово мајке, основни су показатељи због чега је највећи број оболеле деце потицао са села.

Салмонелозни менингитис има сезонски карактер и чешће се јавља пред крај лета и почетком јесени, било спорадично или у виду епидемије. На основу приказаних података може се закључити да је пораст оболелих највећи у летњим месецима када су и дневне температуре највеће што погодује већем размножавању бактерија и ширењу инфекција. Ово се може довести у везу са неадекватним начином исхране и чувањем намирница, посебно када се има у виду чињеница да највећи број оболелих потиче са села.



Графикон 1. - Сезонски карактер салмонелозног менингитиса.

Табела 3. - Стање свести оболелих од салмонелозног менингитиса пре почетка терапије.

Стање свести	Број	%
Будни и свесни	2	6.9
Сомнолентни и сопорозни	16	55.2
Кома	11	37.9
Укупно	29	100.00

Од највећег значаја за исход болести је степен поремећаја свести у време започињања одговарајуће антибиотске терапије и друге помоћне терапије. Брза прогресија болести се клинички манифестује погоршањем поремећаја свести; због наглог насталог едема, трансенторијалне хернијације и притиска на možдано стабло. Поремећај свести говори о повишеном интракранијалном притиску и редовно настаје у фулминантним формама болести. Рани поремећај свести и брз настанак поремећаја свести обично има лош прогностички значај јер има већу смртност и чешће секвеле.

Код свих наших болесника неуролошки знаци су се, у највећем проценту, манифестовали поремећајем будности: обично различитим степеном сопора са или без иритабилности (55,2%), кома се развила у 37,9% бо-

лесника. Код свих болесника, код којих је започета адекватна терапија, већу току првих неколико дана запажају се јасни клинички знаци побољшања: поправља се стање свести, повлаче се фокални неуролошки знаци долази до пада температуре.

Табела 4. - Стање свести оболелих од салмонелозног менингитиса седмог дана од започињања терапије.

Стање свести	Број	%
Будни и свесни	15	51.7
Сомнолентни и сопорозни	9	31.1
Кома	5	17.2
Укупно	29	100.00

Табела 5. - Учесћалост појединих типова салмонела.

Узрочник	Број	%
S. typhimurium	24	82.8
S. Wein	3	10.3
S. enteritidis	2	6.9
Укупно	29	100.00

Цитобиохемијске промене у ликвору

Према плану испитивања, анализирани су следећи параметри: број ћелијских елемената, проценат полиморфонуклеара у ликвору, гликорахиа и протеинорахиа. Анализа је вршена у три фазе болести (времена); I - при пријему, пре почетка терапије, II - другог дана од започињања терапије и III - на завршетку терапије (14 21. дана).

Табела 6. - Број ћелијских елемената у оболелих од салмонелозног менингитиса.

Обележје	n	Ar. sred.	SD	Min.	Max
ћел. ел. - I	24	3744.91	2473.22	656	11520
ћел. ел. - II	24	2240.34	2213.38	101	11240
ћел. ел. - III	24	447.85	335.07	98	1195

Праћењем броја ћелијских елемената у три мерења код оболелих од салмонелозног менингитиса, дошло је до пада просечних вредности, и та разлика је статистички високо значајна ($p < 0,01$). Просечне вредности ћелијских елемената су се од првог до трећег мерења смањиле готово десет пута. Статистичком анализом броја ћелијских елемената запажа се значајно смањење њиховог броја после почетка антибиотске терапије, као и на завршетку терапије.

Табела 7. - Вредности полиморфонуклеарних леукоција у ЦСТ код оболелих од салмонелозног менингитиса.

Обележје	n	Ar. sred.	SD	Min.	Max
ПМН - I	28	0.82	0.09	0.68	0.98
ПМН - II	28	0.78	0.08	0.68	0.95
ПМН - III	28	0.71	0.13	0.30	0.98

У табели број 7. приказане су вредности полиморфонуклеарних леукоцита (ПМН) у ЦСТ код оболелих од салмонелозног менингитиса у три мерења.

У односу на три мерења проценат полиморфонуклеара код оболелих од салмонелозног менингитиса, дошло је до пада просечних вредности, а добијена разлика је статистички значајна ($X^2 = 6,179$; $df = 2$; $p < 0,05$).

У табели број 8. приказани су вредности лимфоцита (Ly) у три мерења.

Табела 8. - Вредности лимфоцића у ЦСТ код оболелих од салмонелозног менингитиса.

Обележје	n	Ar. sred.	SD	Min.	Max
Ly - I	28	0.17	0.09	0.02	0.32
Ly - II	28	0.21	0.08	0.05	0.32
Ly - III	28	0.28	0.13	0.02	0.70

У односу на три мерења вредности Ly у цереброспиналној течности код оболелих од салмонелозног менингитиса, дошло је до пораста просечних вредности, а добијена разлика је статистички значајна ($X^2 = 6,171$; $df = 2$; $p < 0,05$).

У табели број 9. приказане су вредности глико-рахије у три мерења.

Табела 9. - Вредности глико-рахије у оболелих од салмонелозног менингитиса (2,5-3,0 mmol/l).

Обележје	n	Ar. sred.	SD	Min.	Max
глик. - I	28	1.45	0.87	0.20	3.90
глик. - II	28	1.54	0.86	0.04	3.50
глик. - III	28	1.69	0.79	0.09	3.70

Анализом глико-рахије после три мерења нађен је статистички значајан пораст шећера у другом узорку ЦСТ у односу на први узорак, што представља добар прогностички знак.

Поређењем резултата после три мерења вредности глико-рахије дошло је до пораста просечних вредности, али та разлика није статистички значајна ($X^2 = 4,541$; $df = 2$; $p > 0,05$).

У табели број 10. приказане су вредности протеинорахије у три мерења.

Табела 10. - Вредности протеина у ЦСТ код оболелих од салмонелозног менингитиса (0,25-0,45 g/L).

Обележје	n	Ar. sred.	SD	Min.	Max
прот. - I	27	1.71	1.11	0.23	4.56
прот. - II	27	1.49	0.97	0.20	3.40
прот. - III	27	1.45	1.00	0.15	3.30

Анализа протеинорахије показује високо статистички значајан пад између првог и другог узорка, као и између првог и трећег узорка ЦСТ ($p < 0,01$).

Поређењем добијених вредности протеинорахије, после три мерења, показало се да је дошло до пада просечних вредности, а добијена разлика статистички

високо значајна ($p < 0,01$). Упоређујући време нормализације глико-рахије и протеинорахије утврдили смо да се глико-рахија брже поправља у повољном току болести те због тога може бити бољи показатељ за процену исхода болести.

Табела 11. - Исход болести код болесника са салмонелозним менингитисом.

Узраст	Излечено	умрло	Изл. са секв.	Укупно
0-10 дана	2	3	4	9
11-28 дана	3	2	3	8
29 дана - 2 мес.	4	1	1	6
3-6 месеци	3	1	0	4
7-12 месеци	2	0	0	2
Укупно	14 (49.3%)	7 (24.1%)	8 (27.6%)	29 (100%)

У односу на исход болести који је подељен на три категорије, код оболелих од салмонелозног менингитиса, већа је учесталост деце која су излечена од умрлих, али та разлика није статистички значајна ($p > 0,05$). Уколико се пореде излечени са и без секвела са умрлима, разлика је високо статистички значајна ($p > 0,01$).

ДИСКУСИЈА

Салмонелозни менингитис је тешко инфективно обољење у току кога долази до стварања гнојног ексудата у субарахноидном простору. Менингитис изазван салмонелом није честа клиничка манифестација салмонелозних инфекција, али због фулминантне еволуције потребна је брза дијагноза и одговарајућа терапија.

Салмонелозне инфекције су најчешће у дечјем узрасту. Што је дете млађе то је и осетљивије па зато оболевају најчешће новорођенчад и одојчад, а клинички ток болести је углавном тежак. Фактори који погодују настанку болести су поред узраста детета, слабо стање ухрањености, смањена отпорност организма, поремећаји цревне флоре услед диспепсије било ког узрока. Салмонелозне инфекције могу да се јаве у неколико класичних облика: акутни гастроентеритис, септикемија са септичним жараштима у органима са или без њих и тифоидни облик.

Салмонеле улазе у организам ингестијом, насељавају гастроинтестинални тракт и изазивају упалне промене слузокоже, нарочито слузокоже танког црева. Унете салмонеле приљубљују се за слузокожу танког црева и оштећују микроресице ентероцита. Ендотоксини салмонела изазивају синтезу простагландина који стимулацијом аденилне циклазе и повишеним стварањем сАМР доводи до појачаног лучења електролита и воде у лумен црева (диареја). Из слузокоже танког црева многе салмонеле имају способност да продру у лимфно ткиво, а затим у лимфну и крвну циркулацију. Преживљавање бактерија у крви зависи од способности бактерије да се одупре одбрамбеним снагама организма. Истраживања су показала да Грам негативне бактерије (салмонела) избегавају да буду уништене антителима и комплементом захваљујући специјалним липополисахаридима.

ридима на својој површини, или имају на спољној мембрани протеине који спречавају бактериолизу или комбинацију са блокирајућим IgA антителима (1,2). Прозак кроз хемато-енцефалну баријеру одвија се кроз хориоидни плексус у коме је проток крви веома велики. Доласком салмонела у субарахноидни простор започиње инфламација, што доводи до оштећења васкуларног ендотела а резултира у оштећењу крвно ликворске баријере, док серумски протеини и други макромолекули продиру у цереброспиналну течност (3,4,5).

Најзначајнији налаз у ЦСТ болесника са салмонелозним менингитисом је полиморфонуклеарна леукоцитоза. Они као најбројнији фагоцити у циркулирајућој крви играју централну улогу у одбрани организма од бактерија. Али поред ове улоге, они су такође и медијатори различитих по ткиво штетних збивања која настају као последица ослобађања различитих материја које могу уништити нормалну ћелију и разорити ткива у којима се налазе. Проучавања на животињским моделима показала су да полиморфонуклеарни леукоцити могу мало да учине у контроли инфекције у субарахноидном простору, чак је доказано да доприносе и лошем исходу гнојног менингитиса (6,7).

Највећи број наших болесника имао је значајну полиморфонуклеарну леукоцитозу у ЦСТ у моменту пре почетка лечења (средња вредност ћелијских елемената 3744, са 82% полиморфонуклеара). Истовремено је постојала и леукоцитоза у периферној крви са изразитим скретањем у лево. Нашли смо високо статистички значајне корелације између броја елемената и процента полиморфонуклеара у цереброспиналној течности са бројем леукоцита и процентом полиморфонуклеара у периферној крви. Већ после 24 часа од почетка антибиотске терапије долази до значајног пада броја елемената у цереброспиналној течности, на завршетку терапије та тенденција пада је још значајнија.

Упркос увођењу нових антибиотика и развоја нових дијагностичких техника, смртност од менингитиса није се значајно променила последњих деценија. Увођење цефалоспорина треће генерације у терапију менингитиса почетком 80-тих година, значајно је смањило смртност од грам-негативних менингитиса, а увођење антиинфламаторне терапије обећава и даље смањење смртности, као и тешких последица ове болести. У нашој групи испитиваних болесника исход лечења је био различит. Од 29-оро деце оболеле од салмонелозног менингитиса излечено је 49,3% болесника, умрло 24,1%, а излечених са последицама било је 27,6%. На могући неповољан исход код наших болесника указивали су: шокно стање при пријему, тежак поремећај свести (ко-

ма) која се одржавала дуже од три дана од почетка терапије, присуство фокалних неуролошких знакова и конвулзија при пријему. Упоредјујући наше резултате и резултате других аутора, нема великих одступања у исходу лечења салмонелозних менингитиса. И поред неоспорних успеха у лечењу бактеријских менингитиса, на жалост ни најбоље организована антибиотска и друга терапија не омогућава нам да излечимо сву оболелу децу.

ЗАКЉУЧАК

Присуство салмонелозних инфекција у деце најмлађег узраста представља један од најкомплекснијих социјално-медицинских проблема који имају велики утицај на високу стопу морбидитета и морталитета ове популације на Косову и Метохији. Проблем салмонелозних инфекција, а самим тим и салмонелозних менингитиса је још увек значајан у овој средини, а појави болести погодују бројни разлози: ниска здравствена просвећеност, сиромаштво и низак ниво хигијенских навика. Управо због јошувек високе стопе морбидитета и морталитета, неопходан је озбиљан приступ и свестрано сагледавање овог значајног проблема.

Салмонелозни менингитис није честа клиничка манифестација салмонелозних инфекција, али због рапидног клиничког тока и високог летаталитета, нарочито у доба новорођенаци и одојчади, наводи нас да се о њој озбиљније размишља.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emele F.E., Etiologic spectrum and pattern of antimicrobial drug susceptibility in bacterial meningitis in Sokoto Nigeria. *Acta paediatr.* 2000. Aug. 89: 942-6.
2. Lee W.S., Puthuchery S.D., Parasakthi N. Extra-intestinal non-typhoid Salmonella infections in children. *Ann Trop Paediatr* 2000. Jun 20:125-9.
3. Michelow I.C., Nicol M., Tiemessen C., Chezzi C., Pettifor J. M.: Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000. Jan 19:66-72.
4. De-Campos-C. E., Santos N.N., Takahashi-M. N., Kawamura I. E., Damiao-S.V.: The cerebrospinal fluid in bacterial meningitis. *rev-Soc-Bras-Med-Trop.* 1994. Apr-Jun; 27(2): 87-91.
5. Davis R.C.: salmonella sepsis in infancy. *Am. J. Dis. Child.* 135: 1096, 1981.
6. Dulović O.: Nivoi leukotrijena u cerebrospinalnoj tečnosti u akutnim bakterijskim i virusnim infekcijama centralnog nervnog sistema. *Dok.dis.Beograd* 1994.
7. Odalović D., Mitić N.: Clinical-Morphological Aspect of the Bacterial Meningitis in Children. 8th International Congress on Infectious Diseases, Boston, Massachusetts, USA May 1998: 184.