

# Procjena ukupnog broja oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu: epidemiološko modeliranje temeljeno na sustavnom pregledu literature

---

Lukšić, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:818414>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-14**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Lukšić

**PROCJENA UKUPNOG BROJA OBOLJELIH I  
UMRLIH OD BAKTERIJSKOG MENINGITISA U  
DJECE DO 5 GODINA STAROSTI U SVIJETU:  
EPIDEMIOLOŠKO MODELIRANJE TEMELJENO  
NA SUSTAVNOM PREGLEDU LITERATURE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2014.

Ovaj rad je izrađen na Katedri za javno zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Rosanda Mulić

*U izradi ovoga rada nesebično su mi pomagali brojni suradnici i prijatelji, među kojima bih posebno željela istaknuti zasluge svojih mentora prof. dr. sc. Rosande Mulić i prof. dr. sc. Igora Rudana.*

Lektor hrvatskog jezika: Danica Crnobrnja, prof. hrvatskog jezika i književnosti, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb; tel: 01-290-2409, [www.kbd.hr](http://www.kbd.hr)

Lektor engleskog jezika: Asenka Kramer, prof. engleskog jezika i književnosti, Huga Badalića 2, 10000 Zagreb; tel. 01-369-8679, [www.kramer.hr](http://www.kramer.hr)

Rad sadrži:    189 stranica  
                  13 tablica  
                  30 slika  
                  CD

*Ovaj rad je posvećen*

*Mariji,*

*Stanku*

*i Ivici.*

# Sadržaj

|  |     |
|--|-----|
| Sadržaj.....   | iv  |
| Popis oznaka i kratica.....  | vii |
| 1. Uvod.....   | 1   |
| 1.1. Koncept globalnog opterećenja bolešću: rezultati prvog projekta procjene globalnog opterećenja bolešću za 1990. godinu..... | 2   |
| 1.2. Primjena procjene globalnog opterećenja bolešću u kreiranju zdravstvene politike.....                                       | 5   |
| 1.2.1. Određivanje nacionalnog nadzora nad prioritetima .....  | 5   |
| 1.2.2. Stvaranje znanja .....  | 5   |
| 1.2.3. Raspoređivanje sredstava prema intervencijama u zdravstvu.....  | 6   |
| 1.3. Pобољшanje komparativne kvantifikacije bolesti, ozljeda i rizičnih čimbenika: GBD studija za 2001. godinu .....             | 7   |
| 1.4. Pобољшanje komparativne kvantifikacije bolesti, ozljeda i rizičnih čimbenika: GBD studija za 2010. godinu .....             | 10  |
| 1.5. Djelatnost referentne skupine za epidemiologiju dječjeg zdravlja.....   | 14  |
| 1.6. Globalno opterećenje meningitisom u djece predškolske dobi .....  | 16  |
| 1.7. Etiologija meningitisa u djece predškolske dobi .....   | 18  |
| 1.7.1. <i>Neisseria meningitidis</i> .....   | 18  |
| 1.7.1.1. Patogeneza i imunost .....  | 19  |
| 1.7.1.2. Epidemiologija.....   | 20  |
| 1.7.2. <i>Haemophilus influenzae</i> tip b.....  | 22  |
| 1.7.2.1. Patogeneza i imunost .....  | 22  |
| 1.7.2.2. Epidemiologija.....   | 23  |
| 1.7.3. <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....   | 24  |
| 1.7.3.1. Patogeneza i imunost .....  | 25  |
| 1.7.3.2. Epidemiologija.....   | 25  |
| 1.7.4. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....   | 26  |
| 1.7.4.1. Patogeneza i imunost .....  | 27  |
| 1.7.4.2. Epidemiologija.....   | 28  |
| 1.7.5. Aseptični meningitis - Enterovirusi.....  | 29  |
| 1.7.5.1. Patogeneza i imunost .....  | 30  |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 1.8.     | Raspoložive zdravstvene intervencije protiv meningitisa dječje dobi značajne za kreiranje globalne zdravstvene politike u suzbijanju bolesti ..... | 31  |
| 1.8.1.   | Antibiotsko liječenje .....  | 31  |
| 1.8.2.   | Cijepljenje .....  | 31  |
| 1.8.2.1. | Cjepiva protiv inkapsuliranih bakterija.....   | 32  |
| 1.8.2.2. | Dugotrajna imunost protiv inkapsuliranih bakterija .....   | 33  |
| 1.8.2.3. | Održavanje razine serumskih protutijela .....  | 34  |
| 1.8.2.4. | Prevenција invazivnih bakterijskih infekcija cijepljenjem .....  | 35  |
| 1.8.2.5. | MenAfriVac - prvo konjugirano MenA cjepivo .....   | 38  |
| 1.8.3.   | Mjere protiv pothranjenosti.....   | 40  |
| 1.8.4.   | Sekvele meningitisa i njihova prevencija.....  | 41  |
| 2.       | Ciljevi i svrha pregleda .....   | 43  |
| 3.       | Metode.....  | 46  |
| 3.1.     | Definiranje istraživane populacije .....   | 47  |
| 3.2.     | Definiranje istraživane bolesti .....  | 48  |
| 3.3.     | Dizajn istraživanja .....  | 49  |
| 3.3.1.   | Sustavni pregled literature.....   | 49  |
| 3.3.2.   | Izvori podataka.....   | 49  |
| 3.3.3.   | Kriteriji pretraživanja literature.....  | 49  |
| 3.3.4.   | Izražavanje stopa incidencija i letaliteta.....  | 50  |
| 3.3.5.   | Izdvajanje podataka i mjerila kvalitete.....   | 51  |
| 3.3.6.   | Izračunavanje globalne i regionalne incidencije i smrtnosti od meningitisa ....  | 52  |
| 3.4.     | Epidemiološko modeliranje.....   | 56  |
| 4.       | Rezultati .....  | 58  |
| 4.1.     | Analize ukupne incidencije akutnih bakterijskih meningitisa.....   | 59  |
| 4.2.     | Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih <i>H. influenzae</i> ...  | 77  |
| 4.3.     | Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih <i>S. pneumoniae</i> .  | 94  |
| 4.4.     | Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih <i>N. meningitidis</i> .....  | 112 |
| 4.5.     | Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih <i>M. tuberculosis</i> .....  | 126 |
| 4.6.     | Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih drugim bakterijskim uzročnicima .....   | 129 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.7. Procjena ukupnog broja oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu: epidemiološko modeliranje temeljeno na sustavnom pregledu literature ..... | 135 |
| 5. Rasprava.....  | 144 |
| 6. Zaključak.....   | 153 |
| 7. Sažetak .....  | 158 |
| 8. Summary .....  | 161 |
| 9. Literatura.....  | 164 |
| Dodatak 1 – Definicija meningitisa.....   | 185 |
| Dodatak 2 – Biokemijske vrijednosti likvora koje ukazuju na meningitis .....  | 186 |
| Dodatak 3 – MKB-10 oznake.....  | 187 |
| Životopis.....  | 189 |

# Popis oznaka i kratica

|            |  |
|------------|--|
| GBD        | Global Burden of Disease   |
| MKB        | Međunarodna klasifikacija bolesti  |
| SZO        | Svjetska zdravstvena organizacija  |
| HIV/AIDS   | Human immunodeficiency virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome                |
| DALY       | Disability-Adjusted Life Years   |
| YLL        | Years of Life Lost   |
| YLD        | Years of Life with Disability  |
| UN         | Ujedinjeni narodi  |
| UNICEF     | United Nations International Children's Emergency Fund                           |
| MDG        | Millenium Development Goals  |
| CHERG      | Child Health Epidemiology Reference Group  |
| LOS        | lipooligosaharid   |
| MLST       | Multi Locus Sequence Typing  |
| SAD        | Sjedinjene Američke Države   |
| PRP        | poliribitol fosfat   |
| PCR        | Polymerase Chain Reaction  |
| RAT        | Rapid Assessment Tool  |
| Hib        | <i>Haemophilus influenzae</i> tip b  |
| PCV        | Pneumococcal conjugate vaccine   |
| MCV        | Meningococcal conjugate vaccine  |
| MenC       | meningokoki seroskupine C  |
| NVT        | Non-Vaccine Typs   |
| TBC        | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>  |
| BCG        | Bacillus Calmette–Guérin   |
| MVP        | Meningitis Vaccine Project   |
| PATH       | Program for Appropriate Technology in Health                                     |
| MenAfriVac | naziv za meningokokno konjugirano cjepivo protiv seroskupine A                   |
| PsACWY     | meningokokno polisaharidno kvadrivalentno cjepivo protiv seroskupina A, C, W i Y |



|                |  |
|----------------|--|
| IHME           | Institute for Health Metrics and Evaluation        |
| AFRO           | afrička regija                                     |
| AMRO           | sjevernoamerička i južnoamerička regija            |
| EMRO           | istočnosredozemna regija                           |
| EURO           | europska regija                                    |
| SEARO          | jugoistočnoazijska regija                          |
| WPRO           | zapadnopacifička regija                            |
| UNPD           | United Nation's Population Division                |
| SPSS software  | Statistical Product and Service Solutions software |
| STATA software | statistical software                               |
| G              | bojanje po Gramu                                   |
| BK             | bakterijska kultura                                |
| LA             | lateks aglutinacija                                |
| BS             | broj stanica                                       |
| CSL            | izolacija iz cerebrospinalnog likvora              |
| K              | izolacija iz krvi                                  |
| KT             | Kultura  |
| S              | Serologija   |
| NP             | nema podataka                                      |
| PBM            | potvrđeni bakterijski meningitisi                  |
| KPM            | klinički purulentni meningitisi                    |
| SP             | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                    |
| NM             | <i>Neisseria meningitidis</i>                      |
| EC             | <i>Escherichia coli</i>                            |
| BM             | bakterijski meningitis                             |

# **1. UVOD**

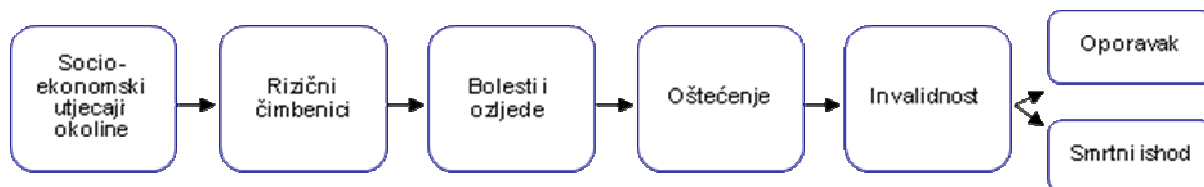
## **1.1. Koncept globalnog opterećenja bolešću: rezultati prvog projekta procjene globalnog opterećenja bolešću za 1990. godinu**

U današnje vrijeme, kada se većina zemalja bori s povećanim izdacima u pružanju zdravstvene zaštite, mora se voditi računa o drugačijoj preraspodjeli potrebnih materijalnih sredstava za osiguravanje temeljnih zdravstvenih potreba stanovništva. Pomnim strateškim planiranjem moguće je ubrzati razvoj zdravstva i ostvariti zacrtane ciljeve uz istodobno smanjenje potrebnih troškova. Pri tome valja voditi računa o potrebama koje zdravstveni sustav mora osigurati. Odgovorni za planiranje zdravstva moraju znati usporediti stopu obolijevanja i ozljeda, rizične čimbenike koji do njih dovode te kako se navedene stope mijenjaju usvajanjem različitih zdravstvenih politika i intervencija.

Kako procijeniti važnost različitih rizika na zdravlje i ishod obolijevanja u različitim demografskim skupinama unutar populacije postaje važno pitanje. Ono što je potrebno ostvariti jest okvir za povezivanje, validaciju i analizu dostupnih informacija o zdravlju populacije te razumijevanje kako se zdravlje populacije mijenja s vremenom. Sustavno prikupljene informacije na taj način postaju značajne za zdravstvenu politiku i planiranje potreba u zdravstvu (1). Jedan od osnovnih okvira predstavlja određivanje globalnog opterećenja bolešću (engl. Global Burden of Disease - GBD). Glavna obilježja GBD okvira čine:

- uključivanje podataka o ishodima bolesti koje nisu smrtonosne u ukupnu procjenu zdravlja populacije,
- razvoj postupaka kojima se osigurava pouzdanost podataka i nadomještaju podatci koji nedostaju,
- uporaba poznatih analitičkih metoda kojima se mogu objediniti rezultati opterećenja bolešću uporabom dijagnostičkih kategorija međunarodne klasifikacije bolesti (MKB) i glavnih rizičnih čimbenika koji dovode do takvih ishoda bolesti.

**Slika 1.1.** predstavlja pojednostavljeni prikaz ovoga okvira i ukazuje na uzročno-posljedični lanac događaja značajnih za ishod, otkrivajući ključne sastavnice i odrednice zdravstvenog stanja koje zahtijevaju kvantifikaciju (1).



Slika 1.1. Uzročno - posljedični lanac događaja značajnih za ishod bolesti ili stanja

Mnoge države svijeta i međunarodne razvojne agencije prihvatile su GBD pristup kao standard u određivanju mjera i prioriteta u zdravstvu, među kojima se ističu SAD i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) (2).

Svjetska banka je 1992. godine odobrila početnu GBD studiju osiguravajući na taj način sveobuhvatni pristup u određivanju opterećenja za 1990. godinu. Na taj način dobili su se podatci za svijet u cijelosti i za svijet podijeljen na 8 regija (3-6). Studija je imala namjeru utvrditi relativnu značajnost bolesti u odnosu na sveukupnu smrtnost i poboljševanje (7). Isto tako predstavljala je „kvantni skok“ u nastajanju zdravstvene statistike i uzimala je u obzir više od 100 bolesti kao i 10 rizičnih čimbenika za 8 regija u svijetu (5, 8). Procjene su izvedene pregledom postojeće literature i podvrgnute su strogo utvrđenim pravilima. GBD okvir dopuštao je usporedbu među različitim bolestima, regijama i demografskim skupinama i poslužio je u podupiranju i jasnom postavljanju odgovarajućih i isplativih standardnih programa zdravstvenih usluga (6).

Publicirane metode i rezultati GBD studije iz 1990. godine počele su se široko primjenjivati (9-11). Jedno od osnovnih načela procjenjivanja opterećenja bolešću jest taj što gotovo svi izvori podataka u području zdravstva osiguravaju korisne informacije koje se, nakon pozorne provjere vjerodostojnosti i cjelovitosti, mogu rabiti. Odgovarajućim metodama, zalaganjem istraživača i uz pomoć stručne prosudbe, moguće je odrediti interno usklađene procjene (engl. internally consistent estimates) glavnih stanja bolesti i ozljeda u okviru globalne opisne epidemiologije. U pripremi interno usklađenih procjena incidencije, prevalencije, trajanja i smrtnosti za gotovo 500 sekvela bolesti i ozljeda uzetih u razmatranje u GBD studiji za 1990. godinu, korišten je matematički model, tzv. DisMod. Ovim modelom pretvoreni su djelomični, često nespecifični podatci o bolestima i ozljedama u konzistentan opis osnovnih epidemioloških parametara u svakoj od 8 regija u svijetu prema dobnoj skupini (12, 13).

Rezultati GBD studije za 1990. godinu potvrdili su mišljenje mnogih zdravstvenih stručnjaka da nezarazne bolesti i ozljede značajno doprinose zdravstvenom opterećenju u svim regijama. U pojedinim naglo industrijaliziranim regijama istočne Azije i pacifičkog područja postale su gotovo vodeći uzroci smrtnosti i nesposobnosti za rad. Neuropsihijatrijski poremećaji i ozljede važni su uzroci izgubljenih godina zdravog života mjerenih pomoću mjere "Disability-Adjusted Life Years" (DALY), koji su izrazito podcijenjeni ukoliko se izražavaju isključivo mortalitetom (14). Izvorna GBD studija procijenila je da su nezarazne bolesti, uključujući neuropsihijatrijske poremećaje, uzrokovale 41% globalnog opterećenja bolešću za 1990. godinu. S druge strane, zarazne bolesti, bolesti povezane s majčinstvom, perinatalne bolesti i stanja u svezi s ishranom zajedno su činile 44%, dok su ozljede bile razlog za 15% globalnog opterećenja (15).

Procjenjivanje opterećenja bolešću ili ozljedom, temeljeno na izlaganju značajnijim rizičnim čimbenicima, predstavlja kvalitetniji pristup u određivanju prioriteta unutar zdravstvene politike pojedine države. Tijekom nekoliko proših desetljeća, znanstvenici su pokušavali izmjeriti učinke specifičnih izlaganja (npr. pušenje duhana, odnosno izlaganje duhanskom dimu) na smrtnost od karcinoma. U određivanju međuovisnosti pojedinih čimbenika provodili su istraživanja unutar pojedinačnih zemalja ili unutar skupine sličnih zemalja koristeći pri tome međusobno usporedive metode (16, 17).

U GBD studiji za 1990. godinu analizirano je 10 rizičnih čimbenika temeljenih na informacijama o uzročnosti, prevalenciji, izlaganju i o ishodima bolesti ili ozljeda koji su bili dostupni u to vrijeme. Studija je ukazala da se 16% sveukupnog globalnog opterećenja bolešću ili ozljedama odnosilo na malnutriciju, a svega 2 do 3% na rizike kao što su nezaštićeni spolni odnos, pušenje, alkohol ili profesionalna izloženost na radu (3, 4, 6, 18, 19).

## **1.2. Primjena procjene globalnog opterećenja bolešću u kreiranju zdravstvene politike**

Opterećenje bolešću služi kao indikator kojim se može ocijeniti napredak tijekom vremena unutar pojedine zemlje ili regije. U praksi, u procjenjivanju opterećenosti bolešću sudjeluju stručnjaci za različite bolesti i stanja kao i stručnjaci koji kreiraju zdravstvenu politiku. Raspravljajući o odgovarajućoj vrijednosti, npr. o stupnju nesposobnosti za rad ili o izgubljenim godinama života u različitoj dobi, pomaže u odabiru prioriteta i postavljanju ciljeva važnih u nacionalnoj zdravstvenoj politici. Govoreći o odnosima između bolesti i njezinih rizičnih čimbenika u svjetlu lokalnih uvjeta pojedine države, dolazi se do aktivnijeg pristupa prioritetima i programima njihovog rješavanja.

### **1.2.1. Određivanje nacionalnog nadzora nad prioritetima**

Danas mnoge zemlje određuju relativno kratku listu intervencija čija potpuna provedba postaje izričiti prioritet nacionalne politike i administracije (engl. Identifying National Control Priorities). Očiti primjeri navedenoga su intervencije u kontroli tuberkuloze, poliomijelitisa, HIV/AIDS, pušenja i nadomještanja specifičnih mikronutrijenata (20). Nacionalna politika i vladine administrativne mogućnosti obično su dobro povezane i usko se nadopunjavaju. Korist od njihovoga zajedničkog djelovanja mogla bi biti dostatna ukoliko se provode intervencije koje su ekonomski učinkovite i usmjerene prema stanjima visokoga opterećenja bolešću. Nacionalne procjene opterećenosti bolešću, dobivene GBD procjenama, omogućavaju uspostavljanje toga kratkog popisa prioriteta za kontrolu bolesti (21).

### **1.2.2. Stvaranje znanja**

Medicinske škole nude stalan broj sati podučavanja i obrazovnih programa tako da je broj zdravstvenih radnika ograničen. Jedan od važnih prioriteta u provođenju zdravstvene politike upravo je preraspodjela obrazovnih resursa (engl. Creating Knowledge). Važno je preraspodijeliti vrijeme trajanja medicinskog usavršavanja prema načelima potrebitosti u područjima visokog opterećenja bolešću i gdje postoje ekonomski učinkovite intervencije. Informacije o bolesti i opterećenju rizičnim čimbenikom u značajnoj mjeri trebaju utjecati i na raspoređivanje sredstava odobrenih za njihovo istraživanje i razvoj (22).

### **1.2.3. Raspoređivanje sredstava prema intervencijama u zdravstvu**

Ključni zadatak analize postavljenih prioriteta je stvaranje baze dokaza kojom se potiče preraspodjela sredstava namijenjenih intervencijama (engl. Allocating Resources Across Health Interventions). Njome će se u konačnici dovesti do smanjenja gubitaka u zdravstvu. Procjene opterećenja su nezaobilazne u situacijama kada su troškovi provođenja nekih intervencija unaprijed određeni i ograničeni, najčešće političkim i menadžerskim odlukama u kontroli nacionalnih prioriteta. Isto tako, veliki fiksni troškovi mogu se poistovjetiti s intervencijom i tada će troškovi učinkovitosti razvoja ovisiti djelomice i o veličini opterećenja (23).

### **1.3. Poboljšanje komparativne kvantifikacije bolesti, ozljeda i rizičnih čimbenika: GBD studija za 2001. godinu**

GBD studija za 1990. godinu predstavljala je značajan napredak u kvantifikaciji utjecaja bolesti, ozljeda i rizičnih čimbenika na zdravlje populacije, gledajući globalno i regionalno. Strateške preraspodjele sredstava u zdravstvu u prevenciji bolesti i nadzornim programima u konačnici su unaprijedili zdravstveno stanje stanovništva (4).

Nakon objavljivanja početnih rezultata GBD studije i njihove primjene u kreiranju zdravstvene politike na razini pojedinih država, osigurala se dostupnost različitih epidemioloških podataka o bolestima i ozljedama. Osim toga, poboljšanjem analitičkih metoda povećala se i količina podataka o smrtnosti u nizu zemalja. Korištenjem bitno sofisticiranijih pristupa, vladama i nevladinim organizacijama predloženi su stvarni podatci o zdravstvenom stanju stanovništva. Nacionalne studije o opterećenju bolešću potaknule su napore u poboljšanju i proširenju baze zdravstvenih podataka koje postaju temelj suvremenim analizama.

Kritike upućene GBD studiji za 1990. godinu dovele su do temeljitih promjena u načinu kojim istraživači uključuju nove procjene zdravstvenog stanja u kreiranju zdravstvene politike. Pristup temeljen na podacima o čitavoj populaciji postaje prioritet u odnosu na donedavna izdvojena mišljenja pojedinih eksperata. Omogućeno je korištenje poboljšanih metoda te uspoređivanje i praćenje nacionalnih prosjeka zdravstvenog stanja (24, 25). Unaprijeđeni postupci modeliranja odnosa između razine smrtnosti i širokog raspona uzroka smrti u populaciji temeljenih na omjerima, a ne na stopama, doveli su do veće pouzdanosti procjena uzroka smrtnosti zemalja u razvoju (26). Osim toga, unaprijeđeni nadzor stanovništva za neke važne bolesti kao što je HIV/AIDS te široko dostupni podatci prikupljeni metodom verbalne obdukcije, posebice u subsaharskoj Africi, olakšali su procjenjivanje uzroka smrti unatoč posljedičnoj nesigurnosti takvih podataka (27, 28).

Rizični čimbenici mogu utjecati na ishod bolesti i ozljeda i preko drugih, tzv. intermedijarnih čimbenika, npr. neki učinci prehrane i fizičke aktivnosti na srčanožilni sustav posredovani su utjecajem intermedijarnih čimbenika kao što su težina, krvni tlak i kolesterol. Rizični čimbenici mogu isto tako doprinijeti konačnom ishodu bolesti i ozljeda i u



kombinaciji jednih s drugima, npr. ljudi koji puše i imaju povišeni krvni tlak i kolesterol, imaju povećanu mogućnost srčanožilnih oboljenja (29). Na kraju, neki rizici povezani su sa sociološkim prilikama i navikama, npr. članovi siromašnih domaćinstava u ruralnim područjima često su pothranjeni, koriste nesigurne izvore vode i izloženi su dimu drva za ogrjev u zatvorenim prostorijama. Zbog navedenih epidemioloških i socijalnih obilježja izlaganja djelovanju rizičnih čimbenika, analiza mjerodavne zdravstvene politike morala bi sadržavati procjenu zdravstvene dobrobiti istodobnim snižavanjima utjecaja višestrukih čimbenika. Novi pristup analizi rizičnih čimbenika u GBD studiji za 2001. godinu je razvoj i primjena metoda procjenjivanja opterećenosti bolešću koje su pripisane zajedničkim opasnostima višestrukih rizičnih čimbenika (30).

Temeljne jedinice analize u GBD studiji za 1990. godinu su 8 regija prema izvještaju Svjetske banke iz 1993. god. (6). Dizajnirane tako da budu zemljopisno cjelovite, regije su bile izrazito različite u pogledu razvijenosti zdravstva, npr. regija opisana kao "ostala Azija i otoci" uključivala je zemlje s različitim epidemiološkim profilom kao što su Mianmar i Singapur. Ovo je ozbiljno ograničavalo primjenjivost podjela na regije u usporednim epidemiološkim procjenama, što je u GBD studiji za 2001. godinu ispravljeno. Procjene sveukupne smrtnosti prvotno su bile izrađene za zemlje članice Svjetske zdravstvene organizacije koristeći različite metode za zemlje na različitim stupnjevima razvijenosti zdravstva. Odabir metoda uglavnom je bio određen dostupnošću podataka (31). U određivanju stope smrtnosti pojedinačnih zemalja prema dobi i spolu, koristila su se tri standardizirana pristupa:

- (i) uporaba ustaljenih metoda pomoću tablica smrtnosti u zemljama koje imaju cjelovite registre,
- (ii) uporaba standardnih demografskih metoda kojima se usklađuje umanjeno upisivanje smrtnih slučajeva (engl. Under-registration),
- (iii) uporaba modela tablica smrtnosti gdje nije bilo dostupnog vitalnog registra ili podataka o praćenju smrtnosti odraslih (31, 32).

Napretkom GBD studije za 2001. godinu sustavno su se pokušale kvantificirati nesigurnosti u nacionalnim i globalnim procjenama opterećenja bolešću. Te nesigurnosti moraju se uzimati u obzir prilikom nacionalnih usporedbi i pažljivo tumačiti prilikom

kreiranja zdravstvene politike. Obzirom da relativno mali broj rizičnih čimbenika čini veliki postotak opterećenosti bolešću, naglašava se potreba za znanstvenim istraživanjima i programima kojima bi se intervencije usmjerile prema smanjivanju utjecaja najznačajnijih rizičnih čimbenika na zdravlje stanovništva.

## **1.4. Poboljšanje komparativne kvantifikacije bolesti, ozljeda i rizičnih čimbenika: GBD studija za 2010. godinu**

Krajem 2012. godine, u posljednjem broju časopis "Lancet" objavio je nekoliko radova koji su donijeli sustavnu reviziju globalnog opterećenja bolesti za 2010. godinu, a kojega je predvodio Institut za zdravstvenu metriku i evaluaciju (engl. Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME) sa Sveučilišta Washington u Seattleu, SAD (33-36). Prvi zapaženi rad donio je procjenu tablica očekivanog trajanja života i godišnjeg broja umrlih za 187 zemalja svijeta u razdoblju 1970.-2010. god. Podatci o registraciji umrlih osoba bili su dostupni za više od 100 zemalja uz posebnu procjenu smrtnosti od prirodnih katastrofa i ratova. Prema najnovijim podacima i izračunima, od 1970. do 2010. godine globalno očekivano trajanje života pri rođenju povećalo se za muškarce s 56,4 godine na 67,5 godina, a za žene sa 61,2 godine na 73,3 godine. Očekivano trajanje života pri rođenju poraslo je za 3 do 4 godine u svakom desetljeću od 1970, osim tijekom 1990-ih godina (kada je zabilježeno produljenje muškog životnog vijeka od samo 1,4 godine, a kod žena od 1,6 godina). Značajna smanjenja smrtnosti zabilježena su u istočnoj i južnoj subsaharskoj Africi počevši od 2004. godine, tj. istodobno s povećanjem pokrivenosti stanovništva antiretroviralnom terapijom protiv HIV-a te preventivnim mjerama protiv malarije. Promjene u očekivanom trajanju života između 1970. i 2010. godine kretale su se od 23 do 29 godina dobitka u zemljama poput Maldiva i Butana, pa sve do pada od 1-7 godina (tj. smanjenja očekivanog trajanja života pri rođenju) u Bjelorusiji, Ukrajini, Lesotu i Zimbabveu. Globalno gledajući, 52,8 milijuna osoba umrlo je u 2010. godini, što je oko 13,5% više nego u 1990., a 21,9% više nego u 1970. godini. Smrtnost djece mlađe od 5 godina smanjila se za gotovo 60% od 1970. (16,4 milijuna umrle djece) do 2010. godine (6,8 milijuna umrle djece). U svim regijama, uključujući i one koje su najviše pogođene HIV/AIDS-om, zabilježeno je povećanje prosječne dobi umiranja. Projekt GBD 2010. godine zaključio je da je, unatoč globalnim i regionalnim zdravstvenim krizama, globalno životni vijek povećan kontinuirano i značajno u posljednjih 40 godina. Ipak, značajna heterogenost postoji među pojedinim zemljama. Napore treba usmjeriti na smanjenje mortaliteta u zemljama s niskim prihodima i srednje razvijenim zemljama (33).

Mjerenjima opterećenja bolestima i ozljedama treba odrediti "zajednički nazivnik", tj. mjernu jedinicu u kojoj se mogu izraziti opterećenja svakom pojedinom bolešću te zatim usporediti s ostalim bolestima. U 1990. godini, GBD projektom predložena je mjera *godine*

*života korigiranih na invalidnost* (engl. Disability-Adjusted Life Years - DALY). Novim je GBD projektom za 2010. godinu izračunato globalno opterećenje bolešću za 21 regiju u svijetu za 1990., 2005. i 2010. godinu te je analizirano prema vremenskim trendovima. DALY su pritom bili definirani kao zbroj izgubljenih godina života (engl. Years of Life Lost - YLLs) i godina života s invaliditetom (engl. Years of Life With Disability - YLDs). DALY su pritom izračunati za 291 bolest, 20 dobnih skupina, oba spola, u 187 zemalja svijeta, u 3 vremenske točke (1990., 2005. i 2010. god.). Ukupna globalna razina DALY ostala je stabilna od 1990. godine (2,50 milijardi) do 2010. godine (2,49 milijardi), no relativno se smanjila po osobi, za oko 23% zbog rasta svjetskog stanovništva. Godine izgubljenog života (YLLs) obično čine oko polovice globalnog opterećenja bolesti u razvijenijim regijama, ali i više od 80% svih DALY u subsaharskoj Africi. Godine 1990., 47% DALY u svijetu mogli su se pripisati zaraznim bolestima, bolestima majki i novorođenčadi te nedovoljnoj prehrani, a 43% nezaraznim bolestima i oko 10% ozljedama. Do 2010. godine, taj broj je pomaknut na 35%, 54% i 11%, respektivno. Ishemijska bolest srca vodeći je uzrok DALY u svijetu u 2010. godini (u 1990. god. je bila na četvrtom mjestu, povećanje od 29%), a prate ju respiratorne infekcije donjih dišnih putova (koje su bile na vrhu u 1990. god., ali bilježe 44%-tni pad DALY), pa moždani udar (s 5. mjesta u 1990. god.; 19%-tno povećanje), proljevi (drugi u 1990. god., 51%-tno smanjenje), i HIV/AIDS (33. u 1990. god., 351%-tno povećanje). Depresivni poremećaj porastao je s 15. na 11. mjesto (37%-tno povećanje), a cestovne prometne nesreće s 12. na 10. mjesto (34%-tno povećanje). Značajna heterogenost postoji među regijama. Vodeći trend je udaljavanje od zaraznih prema nezaraznim bolestima. U subsaharskoj Africi, međutim, mnoge zarazne bolesti, bolesti majke i novorođenčeta, kao i poremećaji prehrane ostaju vodeći uzročnici bolesti. U stalnom porastu su opterećenje od mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, bolesti mišićno-koštanog sustava te šećerna bolest (34).

U projektu GBD za 2010. godinu cilj je bio procijeniti uzroke smrti u svijetu i u 21 regiji između 1980. i 2010. godine. Pritom je uzeto u obzir 235 uzroka smrtnosti. Podatci su dobiveni pokušajem identificiranja svih raspoloživih podataka o uzrocima smrti za 187 zemalja svijeta između 1980. i 2010. godine temeljem sustava vitalne registracije, verbalnih autopsija, nadzora mortaliteta, popisa, anketa, bolničkih podataka, policijske evidencije, itd. Za 133 uzroka smrti korišten je CODEm pristup koji se temelji na četiri obitelji statističkih modela i koristi različite permutacije kovarijanti. Za 13 uzroka s niskim brojem smrtnih slučajeva razvijeni su binomni modeli, a za 27 uzroka gdje je smrtni ishod rijetkost, korišteni

su proporcionalni modeli dodjele uzroka smrti temeljeni na svim dostupnim podacima u bazi podataka. U 2010. godini zabilježeno je 52,8 milijuna smrtnih slučajeva diljem svijeta. Zarazne bolesti, bolesti majki i novorođenčadi kao i nedostatna prehrana uzroci su 24,9% smrtnih slučajeva u svijetu u 2010. god., u usporedbi s 15,9 milijuna (34,1%) od 46,5 milijuna u 1990. godini. Za ovo smanjenje u velikoj su mjeri zaslužni smanjenje smrtnosti od proljeva (s 2,5 na 1,4 milijuna smrtnih slučajeva), respiratornih infekcija donjih dišnih putova (s 3,4 do 2,8 milijuna), neonatalnih poremećaja (s 3,1 na 2,2 milijuna), te ospica (0,63 na 0,13 milijuna) i tetanusa (0,27 na 0,06 milijuna) (35).

Broj umrlih od HIV/AIDS-a povećao se s 0,30 milijuna u 1990. god. do 1,5 milijuna u 2010. godini, dosegnuvši vrhunac od 1,7 milijuna umrlih u 2006. godini. Smrtnost od malarije također je porasla za oko 19,9% od 1990. do 2010. godine, kada se procjenjuje da je od nje umrlo 1 170 000 osoba. Nadalje, tuberkuloza je ubila oko 1,2 milijuna ljudi u 2010. godini. Broj smrti od kroničnih nezaraznih bolesti porastao je za nešto manje od 8 milijuna između 1990. i 2010. godine i ove su bolesti danas odgovorne za oko dvije trećine svih smrtnih ishoda (ili oko 34,5 milijuna ukupno u svijetu u 2010. god.). Procjenjuje se da je 8 milijuna ljudi umrlo od raka u 2010. god., što je u apsolutnom iznosu oko 38% više nego prije dva desetljeća; od toga, 1,5 milijuna (19%) otpada na rak dušnika, bronha i pluća. Ishemijska bolest srca i moždani udar zajedno su odgovorni za oko 12,9 milijuna smrti u 2010. god., ili oko četvrtine svih smrtnih slučajeva u svijetu, u usporedbi s petinom u 1990. godini. Šećerna bolest smatra se odgovornom za 1,3 milijuna smrtnih slučajeva što je čak dvostruko povećanje u odnosu na 1990. godinu. Broj smrti zbog ozljeda (5,1 milijuna smrtnih slučajeva) bio je neznatno viši u 2010. godini (9,6%) u usporedbi s dva desetljeća ranije (8,8%), a porast je prije svega posljedica 46%-tnog povećanja broja smrtnih slučajeva u svijetu zbog prometnih nesreća (1,3 milijuna u 2010. god.), ali i porasta broja smrtnih slučajeva od padova (35).

Regionalne razlike u strukturi uzroka smrti vrlo su značajne. Zarazne bolesti, bolesti majki i novorođenčadi i nedovoljna uhranjenost i dalje čine 76% od preranih smrti u subsaharskoj Africi u 2010. godini. No, za većinu bolesti stopa smrtnosti se smanjila tijekom protekla dva desetljeća, uključujući i kardiovaskularne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti, većinu oblika raka, cirozu jetre, i druge (35).

Projekt GBD za 2010. godinu istražio je i globalno opterećenje bolestima koje je izravno pripisivao nezavisnim učincima ukupno 67 rizičnih čimbenika u 21 regiji u 1990. i

2010. godini. U 2010. godini tri vodeća rizična čimbenika u svijetu bili su povišen krvni tlak (odgovoran za 7,0% globalnih DALY), zatim pušenje duhana (6,3%) i unos alkohola (5,5%). Diljem svijeta, međutim, doprinos različitih rizičnih čimbenika za razvoj bolesti bitno se izmijenio, uz odmak od rizika za zarazne bolesti u djece, prema onima za nezarazne bolesti u odraslih. Te su promjene povezane sa starenjem stanovništva, smanjenjem smrtnosti među djecom mlađom od 5 godina, te promjenama u strukturi uzroka smrti. No, u velikom dijelu subsaharske Afrike, vodeći rizici su i dalje oni koji su povezani sa siromaštvom i koji utječu na zdravlje djece (36).

## **1.5. Djelatnost referentne skupine za epidemiologiju dječjeg zdravlja**

Napori uloženi u poboljšanje preživljenja djece učinkoviti su samo ako su utemeljeni na preciznim informacijama o uzrocima smrti. Informacije o uzroku smrti potrebne su radi određivanja prioriteta i planova za njihovo uspostavljanje, utvrđivanja učinkovitosti intervencija specifičnih za pojedine bolesti i za procjenu kretanja pobolijevanja u odnosu na nacionalne i međunarodne ciljeve.

Do 2004. godine, globalne i regionalne procjene smrtnosti u djece koje se mogu pripisati specifičnim uzrocima bile su dostupne iz dva glavna izvora: Ujedinjenih naroda (UN) i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Tehničke skupine stručnjaka, pod nadzorom UN-a, objavljivale su procjene smrtnosti izravno pripisivane pojedinačnim bolestima kao što su proljev, ospice ili HIV/AIDS u djece mlađe od 5 godina (37-39).

SZO je koordinirala godišnje revizije kojima su se povezivale procjene o pojedinačnim uzrocima smrti dobivene od tehničkih skupina i usklađivala ih u jedinstvenu proporcijску distribuciju koja je predstavljala 100% smrtnosti u djece mlađe od 5 godina širom svijeta (40). Ove uzročno-specifične proporcije primjenjivale su se na ukupnom broju smrtnih slučajeva u djece mlađe od 5 godina kao da su proizašle iz stopa smrtnosti za svaku pojedinačnu zemlju i označavale su vjerojatnost umiranja prije 5. godine života. SZO, UNICEF, Svjetska banka i UN-ov Odjel za stanovništvo (engl. United Nation's Population Division – UNPD) procjenjivali su smrtnost u djece mlađe od 5 godina samostalno svaka za sebe do 2004. godine i prikazivale različite rezultate (41-44). SZO i UNICEF dogovorile su se i primijenile standardizirane procedure za prikazivanje konzistentnih procjena smrtnosti za navedene dobne skupine za razdoblje od 2000. do 2003. godine (45).

Pozornost usmjerena prema odlučivanju u javnom zdravstvu temeljem dokaza i globalna opredijeljenost prema milenijskim razvojnim ciljevima obnovile su interes za epidemiologiju i pojačale napore u smanjivanju smrtnosti u djece mlađe od 5 godina (46). Na prijelazu u novo tisućljeće, UN je odredio svojih 8 prioriteta za daljnji razvoj pod nazivom “Milenijski ciljevi razvoja” (engl. Millennium Development Goals – MDG) (47). Jedan od tih ciljeva ima zadatak smanjiti smrtnost djece za dvije trećine u razdoblju od 1990. do 2015. godine. Postizanje zadanog cilja zahtijeva pouzdanu procjenu glavnih uzroka smrtnosti djece

u svijetu. U cilju tih aktivnosti, SZO je utemeljila 2001. godine radnu skupinu nazvanu "Child Health Epidemiology Reference Group" (CHERG) uz financijsku pomoć Zaklade Gates sa zadaćom procijeniti i odrediti proporcije smrtnosti koje se mogu pripisati glavnim uzrocima smrti djece mlađe od 5 godina života (48). Nakon pregleda svih dostupnih informacija, CHERG je, u razdoblju od 2000. do 2003. godine procijenio da je 6 najčešćih uzroka smrti odgovorno za 73% svih smrti u djece mlađe od 5 godina života, a to su: upala pluća (19%), proljev (18%), malarija (8%), neonatalna pneumonija i sepsa (10%), prijevremeni porođaj (10%) i asfiksija kod rođenja (8%) (49). CHERG je procijenio i da je u podlozi 53% svih smrti djece na globalnoj razini upravo pothranjenost kao glavni rizični čimbenik (47). Prema dostupnim podacima u 2007. godini, 20-50 puta više sredstava uloženo je u istraživanja i razvoj HIV/AIDS-a, malarije i tuberkuloze nego je to bio slučaj za bakterijsku upalu pluća, meningitis ili proljeve koji na žalost privlače znatno manju međunarodnu pozornost i potporu (50).

CHERG je proteklih godina objavio niz serija o dječjem zdravlju u časopisu "Lancet" u kojima je ova skupina stručnjaka neprekidno revidirala i unaprjeđivala svoje metode i rezultate. Danas je općenito prihvaćeno da su procjene CHERG skupine o dječjem zdravlju najvjerodostojniji izvor podataka o dječjem zdravlju u svijetu te se i projekt globalnog opterećenja bolesti (GBD) u svojim procjenama o dječjem zdravlju oslanja na rezultate skupine CHERG (49, 51-58).



## 1.6. Globalno opterećenje meningitisom u djece predškolske dobi

GBD studija za 1990. godinu nije uključivala procjene globalnog opterećenja meningitisom. Naknadne revizije uključile su podatke o incidenciji meningitisa uzrokovane trima najznačajnijim bakterijskim uzročnicima (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*) za koje je procijenjeno da su zajedno odgovorni za 173 301 smrti i 6 191 790 DALY u sveukupnom opterećenju bolešću svih dobnih skupina (59). Međutim, ovi podatci nisu temeljeni na sustavnom pretraživanju literature i epidemiološkom modeliranju, već na nekolicini rijetkih studija i mišljenju stručnjaka. Zanimljivo je da je upravo meningitis bolest za koju ni kasnije revidirani GBD 2001. god. niti GBD 2010. god., a čak ni CHERG, nisu do danas izradili temeljit i sustavni pregled literature koji bi doprinio procjeni globalnog opterećenja meningitisom, koji je posebno značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u djece predškolske dobi u svijetu - njih više od 600 milijuna (60). Vjerojatno je jedan od važnih razloga izostanka globalne procjene i taj što je meningitis bolest koja se u "meningitisnom pojasu" pojavljuje u ciklusima koji traju duže od godine dana, a tijekom kojih meningokokni meningitis sasvim zasjenjuje ostala dva česta bakterijska uzročnika. Obzirom da je meningitis vrlo rijetka bolest koja ima značajne fluktuacije iz godine u godinu i cikluse znatno dulje od godine dana, teško je odrediti globalno opterećenje bolešću za bilo koju godinu, jer se u tom slučaju treba uzeti u obzir i narav epidemijskog vala u "meningitisnom pojasu" tijekom te specifične godine.

Regionalna podjela opterećenosti meningitisom pokazuje geografsku razliku koja je najuočljivija između Europe i Afrike (59). Iako su procjene GBD iz 1990. god. izmijenjene nakon originalne studije, nije bilo sveobuhvatne provjere podataka koji bi u potpunosti iskoristili nove izvore i metode prikupljanja podataka. Dokazano je da meningitis i dalje značajno doprinosi globalnoj smrtnosti i pobolijevanju djece, ali i odraslih osoba, pa kao takav „predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem koji se i dalje nedovoljno uzima u obzir“ (61).

Stoga je i cilj ovoga rada procijeniti globalnu incidenciju meningitisa temeljenu na sustavnom pretraživanju literature sukladno metodologiji karakterističnoj za GBD studije. Sveobuhvatna procjena temeljena na najboljim raspoloživim dokazima jest jedna od najvećih istraživačkih prioriteta u globalnom zdravstvu. Takva procjena predstavljala bi važan korak

prema kvantificiranju globalnog opterećenja koji se odnosi na sve meningitise i osigurava početnu točku za kreiranje efikasnije međunarodne zdravstvene politike na suzbijanju meningitisa.

## 1.7. Etiologija meningitisa u djece predškolske dobi

Najveći broj akutnih bakterijskih meningitisa u novorođenčadi i male djece uzrokuje relativno mali broj uzročnika (*Haemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* i *Streptococcus agalactiae*), iako je poznato da gotovo svi mikroorganizmi, patogeni za čovjeka, mogu razviti kliničku sliku meningitisa. Epidemiologija bakterijskog meningitisa dramatično se promijenila u zadnje dvije dekade nakon uvođenja novih, visoko učinkovitih konjugiranih polisaharidnih cjepiva.

Prije uvođenja konjugiranih cjepiva, *Haemophilus influenzae* tip b bio je najčešći uzročnik bakterijskih meningitisa u svijetu (62). U novije vrijeme, uvođenje cjepiva slične učinkovitosti protiv *Streptococcus pneumoniae* i *Neisserie meningitidis* seroskupine C rezultiralo je značajnim smanjenjem invazivnih bolesti uzrokovanih navedenim uzročnicima.

Bakterijski meningitisi i dalje predstavljaju ozbiljnu prijetnju na globalnoj razini unatoč unaprijeđenoj antibiotskoj i suportivnoj terapiji te modernim strategijama cijepljenja. Mala djeca naročito su osjetljiva zbog nezrelog imunološkog sustava i nedostatka opsonizirajućih baktericidnih protutijela usmjerenih prema polisaharidnim kapsulama najznačajnijih patogena (63).

### 1.7.1. *Neisseria meningitidis*

*Neisseria meningitidis* i dalje je jedan od vodećih uzročnika meningitisa u cijelom svijetu. Procjenjuje se da je preko 75% svih slučajeva meningokoknih meningitisa i septikemija upravo u djece mlađe od 5 godina života. To su ujedno i jedne od najtežih sustavnih infekcija koje izravno ugrožavaju živote djece visokom smrtnošću i teškim posljedicama kod preživjelih (64). SZO procjenjuje da je oko 170 000 smrtnih slučajeva godišnje u svijetu od meningokoknog meningitisa i septikemije. Stopa smrtnosti dostiže i do 50% unatoč liječenju (65).

Virulenciji meningokoka doprinose glavne strukture vanjske membrane, a to su kapsula, proteini vanjske membrane i lipooligosaharid (LOS). Strukturne razlike kapsularnog polisaharida određuju seroskupinu, a razlike u proteinima vanjske membrane i LOS određuju serotip i subserotip. Poznato je 13 različitih seroskupina *N. meningitidis* određenih prema kapsularnom polisaharidu među kojima je 6 najčešćih seroskupina (A, B, C, W-135, X i Y)

koje uzrokuju meningokoknu bolest. Serotipska klasifikacija široko se uporabljuje u epidemiološkoj klasifikaciji i za označavanje virulentnih sojeva (neki serotipovi određeni prema LOS češće se povezuju s invazivnom bolešću, npr. serotip ST-11). Sve *N. meningitidis* seroskupine A imaju iste proteine vanjske membrane i pripadaju istom serotipu gdje meningokoki seroskupina B i C pripadaju multiplim serotipovima. Membranski proteini i serotipovi izmjenjuju se među ovim dvjema seroskupinama. Multilokusno sekvencijsko tipiziranje (engl. Multi Locus Sequence Typing - MLST) novija je molekularna metoda koja je zamijenila klasičnu serotipizaciju u epidemiološke svrhe jer je preciznija i pouzdanija (66).

#### **1.7.1.1. Patogeneza i imunost**

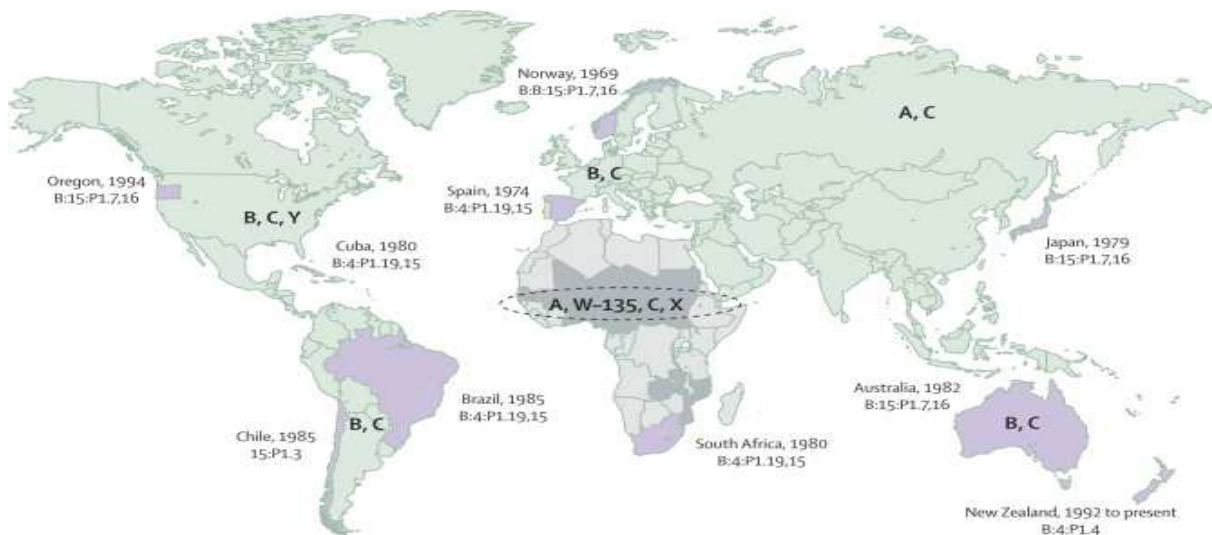
Meningokoki naseljavaju isključivo sluznicu nazofarinkasa u ljudi. Naseljavanje sluznice nazofarinksa meningokokima moguće je izravnim dodiranjem s respiratornim sekretima ili slinom. Ukoliko je prolazno radi se o kliconoštva, a u suprotnom se razvija invazivna bolest. Prolaskom kroz sluz gornjeg dišnog sustava vezuju se na specifične receptore epitelne stanice sluznice. Šire se u submukozu izravno kroz oštećenja sluznice ili budu fagocitirani necilijarnim epitelnim stanicama. Unutar fagocitnih vakuola, zaštićeni polisaharidnom kapsulom, izbjegavaju unutarstaničnu smrt, umnožavaju se i tako zaštićeni migriraju u subepitelni prostor nazofarinksa (66). Meningokoki se mogu širiti iz nazofarinksa lokalno dovodeći do sinuzitisa, upale srednjeg uha ili pneumonije, ili, što je češće, šire se sustavno pri čemu nastaje bakterijemija, meningitis ili artritis. Sustavna meningokokna bolest obično nastaje 1-14 dana nakon kontakta i naseljavanja sluznice (67). Bolest nastaje u odsutnosti specifičnih protutijela usmjerenih na polisaharidnu kapsulu i neke druge bakterijske antigene. Dojenčad je do 6. mjeseca života zaštićena pasivnim prijenosom majčinih protutijela, nakon čega ovaj tip imunosti počinje slabiti, što i objašnjava činjenicu najveće incidencije bolesti u djece mlađe od 2 godine (64).

Prirodna imunizacija može biti potaknuta kolonizacijom *N. meningitidis* ili drugim bakterijama koje posjeduju križno aktivne antigene (npr. kolonizacija *Neisseria* vrstama koje ne posjeduju kapsulu ili izlaganje K1 antigenu *E.coli* koji križno reagira s kapsularnim polisaharidom *N. meningitidis* seroskupine B) (68). Baktericidna aktivnost zahtijeva nazočnost komplementa. Procjenjuje se da osobe s nedostatkom komponenti komplementa C5, C6, C7 ili C8 imaju čak oko 6000 puta veći rizik za obolijevanje od meningokokne bolesti (69).

Difuzna vaskularna oštećenja tijekom meningokokne infekcije povezuju se s učinkom LOS endotoksina koji se nalazi u vanjskoj membrani. Kontinuirana hiperprodukcija i oslobađanje endotoksina dovodi do teške endotoksične reakcije i kliničke slike fulminantne meningokokne septikemije. Meningokokni meningitis prezentira se glavoboljom, pozitivnim meningealnim znakovima i vrućicom, iako kod vrlo male djece znakovi mogu biti potpuno nespecifični u obliku vrućice i povraćanja (66).

### 1.7.1.2. Epidemiologija

Meningokoki predstavljaju opasnost u cijelom svijetu. U Africi se najčešće pojavljuje seroskupina A, uz nešto manju učestalost seroskupina X, Y i W-135, dok su seroskupine C i B karakteristične za industrijski razvijene zemlje (prikazano na **slici 1.2.**) (64).



**Slika 1.2. Globalna distribucija glavnih meningokoknih seroskupina i epidemija seroskupine B prema serotipu (osjenčano ljubičasto); "meningitisni pojas" (isprekidana crta) subsaharske Afrike (64)**

Meningokokna bolest varira u incidenciji od svega nekoliko slučajeva pa do više od 1000 oboljelih na 100 000 stanovnika svake godine (70). Najvećoj incidenciji bolesti doprinosi *N. meningitidis* seroskupine A. Učestale pandemije bolesti uzrokovane seroskupinom A pojavljuju se u sahelskim i subsahelskim afričkim zemljama poznatim kao afrički "meningitisni pojas".

Epidemiologiju meningokoknog meningitisa u Africi po prvi puta je opisao *Lapeyssonnie* 1963. godine (71). Specificirao je geografsku rasprostranjenost epidemija i

klimatske uvjete koji doprinose njihovom ponavljanju. Epidemije meningokoknog meningitisa u Zapadnoj Africi obično se javljaju početkom veljače i nestaju krajem svibnja. Ovo područje ima suhu zimu s jakim sjevernim vjetrom nazvanim harmatan, koju nastavlja vlažna sezona u proljeće s početkom monsuna. Klimatski uvjeti tijekom zime pogoduju oštećenju sluznice usne šupljine suhim zrakom i snažnim vjetrovima koji nose prašinu. Niska apsolutna vlažnost zraka, prašina i oštećena sluznica mogu uzročnicima olakšati kolonizaciju te pogodovati započinjanju invazivne bolesti u osjetljivoj populaciji. Nasuprot tome, visoka vlažnost tijekom proljeća i ljeta izrazito smanjuje rizik pojavljivanja bolesti, smanjujući transmisivnu sposobnost bakterija. Meningokokne epidemije obično prestaju početkom kišne sezone (72). Klimatske promjene koje dovode do širenja pustinje povezuju se s pojavom epidemija izvan "meningitisnog pojasa". Migracije ljudi, naročito tijekom sušnih razdoblja te lokalni ekonomski i higijenski uvjeti pospješuju širenje meningokoka izvan zemalja "meningitisnog pojasa" (73).

Važno je naglasiti da su godišnje stope meningokokne bolesti u mnogim dijelovima Afrike u razdobljima između pojedinačnih epidemija višestruko više od endemičnih stopa u industrijski razvijenim zemljama. Navedeno ukazuje na potrebu provođenja preventivne strategije rutinskim cijepljenjem protiv ove opasne bolesti. Seroskupina B je obično povezana s nižom incidencijom bolesti nego što je to seroskupina A, ali produžene epidemije uzrokovane seroskupinom B uglavnom u razvijenim zemljama značajno utječu na morbiditet i mortalitet (74, 75). Seroskupina C dovodi do velikih epidemija, uzrokuje klastere i lokalne epidemije (76-78). Seroskupina C (ST-11) čini veći broj slučajeva invazivne meningokokne bolesti kod adolescenata i mladih odraslih. Seroskupina W-135 pojavljuje se s epidemijama u svezi muslimanskih hodočašća u Meku i Medinu, a zabilježene su i epidemije unutar "meningitisnog pojasa", uključujući veliku epidemiju u Burkini Faso (79, 80). Sredinom devedesetih godina prošlog stoljeća, povećala se incidencija meningokokne bolesti uzrokovane seroskupinom Y u SAD-u i Izraelu, a seroskupina X povezana je s nekoliko lokalnih epidemija u područjima subsaharske Afrike (81, 82). Najviše stope meningokokne bolesti zabilježene su kod male djece (zbog postupnog opadanja zaštitnih majčinskih protutijela), a zatim ponovo rastu kod adolescenata i mladih odraslih (83). U endemičnim situacijama, seroskupina B je najčešća kod novorođenčadi, seroskupina C kod adolescenata, a seroskupina B ili Y kod starijih odraslih osoba (84).

## 1.7.2. *Haemophilus influenzae* tip b

Upala pluća i meningitis uzrokovani *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) u male djece značajan su javnozdravstveni problem u mnogim dijelovima svijeta u kojima Hib imunizacija nije u cijelosti provedena. Procjenjuje se da je od ove bolesti u 2000. godini bilo 8,13 milijuna teških infekcija i preko 371 000 smrtnih slučajeva u populaciji mlađoj od 5 godina (85). Hib bolest definira se kao invazivna kada je bakterijski uzročnik dokazan u primarno sterilnim tkivima i tjelesnim tekućinama (krv, likvor, peritonejska i pleuralna tekućina te aspirati donjih dijelova dišnog sustava). Nešto rjeđi oblici Hib bolesti su septikemija, septički artritis, osteomijelitis, perikarditis, celulitis i epiglotitis (86).

Struktura staničnog zida hemofilusa tipična je za gram negativne bacile. Lipopolisaharid s endotoksičnim učinkom sastavni je dio staničnog zida. Staničnu membranu čine proteini specifični za određenu skupinu i vrstu. Vanjsku površinu većine sojeva *H. influenzae* pokriva polisaharidna kapsula temeljem koje je moguće razlikovati 6 antigeno različitih serotipova (od a do f). Prije uvođenja cjepiva protiv hemofilusa, *H. influenzae* tip b bio je uzrokom više od 95% svih invazivnih oblika bolesti. Uvođenjem cjepiva izravno usmjerenoga na kapsularni antigen tipa b, invazivna bolest uzrokovana ovim serotipom gotovo da je nestala. Većinu infekcija danas izazivaju serotipovi c i f, kao i sojevi koji nemaju polisaharidnu kapsulu (87).

### 1.7.2.1. Patogeneza i imunost

Vrsta *Haemophilus*, posebice *H. parainfluenzae* i sojevi *H. influenzae* bez kapsule, koloniziraju gornji dišni sustav gotovo svih osoba unutar prvih nekoliko mjeseci života. Ovi mikroorganizmi mogu se lokalno širiti i uzrokovati upalu srednjeg uha, sinusa i donjih dišnih putova (bronhitis i pneumoniju). Upravo suprotno, inkapsulirani sojevi *H. influenzae* (posebice tip b) rijetko se nalaze u gornjem dišnom sustavu ili su nazočni u vrlo malom broju, ali vrlo često uzrokuju invazivni oblik bolesti u djece. Pili i adhezini hemofilusa posreduju u kolonizaciji nazofarinksa. Sastavni dijelovi staničnog zida bakterije umanjuju učinak cilija epitelnih stanica, oštećujući pri tome epitel respiratorne sluznice. Tim načinom olakšan je prolaz kroz epitelne i endotelne stanice i ulazak u krvni optok (88).

U nedostatku specifičnih opsonizirajućih protutijela usmjerenih protiv polisaharidne kapsule može se razviti teška bakterijemija s diseminacijom uzročnika u moždane ovojnice i u druga udaljena žarišta. Glavni faktor virulencije u hemofilusa je antifagocitna polisaharidna

kapsula koja sadrži ribozu, ribitol i fosfat (često spominjani poliribitol fosfat-PRP). Protutijela usmjerena na kapsulu u velikoj mjeri potiču fagocitozu bakterija i komplementom posredovanu baktericidnu aktivnost. Ovakva protutijela nastaju nakon prirodne infekcije, cijepljenja pročišćenim PRP ili pasivnim prijelazom majčinih protutijela. Težina sustavne bolesti obrnuto je razmjerna brzini uklanjanja bakterija iz krvnog optoka. Rizik razvoja meningitisa i epiglotitisa značajno je veći u pacijenata koji nemaju anti-PRP protutijela, onih s nedostatkom komplementa te splenektomiranih (89).

U necijepljenoj populaciji Hib je vodeći uzrok neepidemijskog bakterijskog meningitisa tijekom prve godine života. Unatoč brzom i odgovarajućoj antibiotskoj terapiji, smrtnost od Hib meningitisa je između 3-20%. U uvjetima ograničene zdravstvene zaštite smrtnost od Hib meningitisa znatno je viša uz česte i teške neurološke posljedice kod 30-40% preživjelih (90).

#### **1.7.2.2. Epidemiologija**

Uzgoj Hib u kulturi je zahtjevan postupak jer neposredno ovisi o uvjetima tijekom transporta uzorka, kao i o tome jesu li postignuti povoljni uvjeti rasta tijekom inkubacije. Identifikaciju tipa polisaharidne kapsule, koristeći imunološki postupak, moguće je provesti samo u dobro opremljenim laboratorijima za kliničku mikrobiologiju kakvih nedostaje u slabo razvijenim zemljama. Slično tome, uporaba molekularne dijagnostičke metode lančane reakcije polimeraze (engl. Polymerase Chain Reaction – PCR) zahtijeva posebnu laboratorijsku opremu i uvjete te visoko educirano osoblje.

Učestala uporaba antibiotika prije laboratorijskog testiranja umanjuje mogućnost izolacije uzročnika koristeći standardne postupke kultivacije. Navedeno se često puta ne obznanjuje prilikom izražavanja incidencije, što dovodi do smanjenih procjena postojećeg opterećenja bolešću. Sljedeći čimbenik koji bi mogao umanjiti broj stvarno oboljelih je nedovoljno prijavljivanje ili otkrivanje oboljelih u zajednici. Iz navedenih razloga SZO uvela je Hib RAT studije (engl. Rapid Assessment Tool) koje računavaju propuštene slučajeve u svojoj metodologiji, otkrivajući u većini slučajeva da su prilagođene incidencije obično i dvaput veće od neprilagođenih. Sve spomenuto navodi na zaključak da neprilagođene stope incidencije značajno umanjuju procjene opterećenja bolešću. U nekoliko drugih studija potvrđeno je da su publicirane incidencije predstavljale minimalne procjene zbog ograničenih mogućnosti identificiranja slučajeva bolesti te prave stope nije bilo moguće odrediti (91, 92).



Konjugirana Hib cjeviva koja se trenutno koriste za cijepljenje dojenčadi potiču stvaranje zaštitnih cirkulirajućih protutijela i imunološkog pamćenja u svim dobnim skupinama (93). Učinkovitost konjugiranog Hib cjeviva protiv invazivne bolesti jasno je dokazano u svim dijelovima svijeta u kojima se Hib cijepljenje provodi rutinski. Hib cijepljenje smanjuje nazofaringealnu kolonizaciju uzročnikom, postupno dovodeći do značajnog smanjenja incidencije bolesti koja se izravno može pripisati učinkovitosti cjeviva. Njegov neizravni učinak, kolektivna imunost (engl. herd immunity), također je dokazan u nekoliko provedenih studija učinkovitosti nakon uvedenog cijepljenja u kojima je došlo do gotovo potpunog nestajanja bolesti podjednako u industrijski razvijenim i nerazvijenim zemljama, pa čak i kada je procijepljenost bila suboptimalna (94-100). Prevencija Hib bolesti cijepljenjem postala je važnija nego ikada ranije zbog porasta bakterijske rezistencije na neke od inače najučinkovitijih antibiotika (101).

Uz razvoj rezistencija na antibiotike, stručnjake za zarazne bolesti zabrinjava i pojava tzv. nadoknade zamjenom serotipova (engl. serotype replacement). Do sada u zemljama s visokom procijepljenošću nije zabilježena u većoj mjeri pojava *Haemophilus influenzae* drugih tipova, npr. opažanja u Brazilu upućuju da je smanjenje broja Hib meningitisa uporabom cjeviva djelomice nadomješteno slučajevima meningitisa uzrokovano *Haemophilus influenzae* tip *a*, ali to nije potvrđeno kao općenita pojava na drugim mjestima (102).

Nepostojanje podataka o učestalosti bolesti u određenoj zemlji ne bi smjelo imati za posljedicu odgađanje uvođenja Hib cijepljenja, posebice u zemljama u kojima regionalni podatci ukazuju da je opterećenje bolešću daleko iznad prihvatljivog (103). U takvim zemljama usporedni podatci iz susjednih zemalja mogu se smatrati dovoljnim dokazom lokalne situacije (104). Praćenje Hib bolesti nakon uvođenja cijepljenja važno je i mora se provoditi ne samo unutar primarne ciljne skupine, nego i među starijim dobnim skupinama, kako bi se odredio učinak cijepljenja i ustanovila moguća potreba za dodatnim dozama cjeviva u drugoj godini života (105).

### **1.7.3. *Streptococcus pneumoniae***

Invazivne infekcije uzrokovane *Streptococcus pneumoniae* i dalje su značajan uzrok obolijevanja i smrti širom svijeta. Pneumokok uzrokuje ozbiljne invazivne bolesti kao što su meningitis, bakterijemija i pneumonija. Naročito su osjetljive dobne skupine djece mlađe od 2 godine i odrasli stariji od 65 godina (106). Procjenjuje se da je u 2000. godini bilo 14,5

milijuna teških infekcija i preko 825 000 smrtnih slučajeva u populaciji djece mlađih od 5 godina (107). Do sada su poznata 94 pneumokokna serotipa, razvrstana u 46 seroskupina temeljem antigenih različitosti njihovih kapsularnih polisaharida. Većina invazivnih pneumokoknih infekcija u pedijatrijskoj populaciji u svijetu uzrokovane su serotipovima 1, 3, 6, 14, 19 i 23 (108).

#### **1.7.3.1. Patogeneza i imunost**

*Streptococcus pneumoniae* dio je fiziološke flore nazofarinksa zdrave djece i odraslih. Stope i trajanje kolonizacije pod utjecajem su različitih čimbenika kao što su dob, rasa, izlaganje dimu cigareta i boravak u dječjem vrtiću (109, 110). Kolonizacija nazofarinksa stječe se oko 6. mjeseca života te prosječno traje 3-4 mjeseca a u male djece i cijelu godinu. Infekcija obično nastaje nakon stjecanja novog serotipa unutar mjesec dana i to kliničkom slikom akutne upale srednjeg uha (111).

Početna kolonizacija nazofarinksa posredovana je površinskim proteinskim adhezinima kojima se bakterija vezuje za epitelne stanice. Posljedična migracija mikroorganizma u donji dišni sustav može biti spriječena ukoliko se bakterije okruže sa sluzi i budu uklonjene iz dišnih putova djelovanjem cilijarnih epitelnih stanica. Stvaranjem sekrecijskih imunoglobulina skupine A (sIgA), proteaza i pneumolizina pneumokoki mogu razgraditi sluz i na taj način izbjeći uklanjanje. Pneumolizin oštećuje membrane cilijarnih epitelnih i fagocitnih stanica domaćina stvarajući pore. Vezujući se za receptore na površini endotelnih stanica, leukocita i tkivnih makrofaga, bakterije mogu ući u te stanice u kojima su zaštićene od opsonizacije i fagocitoze. Na taj način mogu neometano ući u krvni optok ili preko krvno-moždane barijere dospjeti u središnji živčani sustav (SŽS) (112).

#### **1.7.3.2. Epidemiologija**

Globalno gledano, oko 20 serotipova je povezano s više od 80% invazivnih pneumokoknih bolesti koje se javljaju u svim dobnim skupinama, a 13 najčešćih serotipova (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F) uzrokuju 70-75% invazivnih bolesti u djece (113). Ujedno, ovih 13 serotipova čine i između 80 i 90% rezistentnih pneumokoknih sojeva u različitim dijelovima svijeta (113-115). Ovisno o dobi, 30-60% preživjelih razvijaju dugotrajne posljedice, od kojih su najčešće gubitak sluha te različita neurološka i neuropsihološka oštećenja (116). Infekcije HIV-om i druga stanja u svezi sa smanjenom

imunošću značajno doprinose obolijevanju od pneumokokne bolesti. Rastuća rezistencija *S. pneumoniae* prema često korištenim antibioticima naglašava nužnu potrebu za cjepivom u svrhu nadzora nad pneumokoknom bolešću.

Pneumokokno konjugirano cjepivo 7 (PCV7) štiti i od sustavnih i sluzničkih infekcija i sprječava nazofaringealnu kolonizaciju i na taj način smanjuje prijenos infekcije unutar zajednice. Učinak smanjenog cirkuliranja unutar populacije serotipova sadržanih u cjepivu potiče pojavljivanje drugih pneumokoknih serotipova koji se ne nalaze u cjepivu (engl. Non-Vaccine Types – NVT), tj. dolazi do izmjene serotipova (engl. serotype replacement). Povećanje broja oboljelih od serotipova koji se ne nalaze u PCV7 cjepivu nisu u značajnoj mjeri umanjile učinak PCV7 cjepiva (117, 118). Naime, izostanak postupnog povećanja učestalosti invazivne pneumokokne bolesti uzrokovane non-PCV serotipovima, unatoč učestalijoj kolonizaciji nazofarinksa tim serotipovima, povezuje se prije svega sa smanjenim invazivnim potencijalom nekih NVT (119).

Prethodni rezultati istraživanja pokazali su da rutinsko cijepljenje djece PCV7 cjepivom dovodi do značajnog sniženja incidencije svih oblika invazivne pneumokokne bolesti ne samo u cijepljenoj populaciji nego i među starijom djecom i odraslima (120).

Podatci iz provedenih istraživanja potvrđuju učinak PCV7 cjepiva u smanjenju stope pneumokoknog meningitisa, uključujući i one slučajeve uzrokovane sojevima rezistentnima na antimikrobne lijekove. Smanjenje stope bolesti predstavlja izravan učinak cjepiva unutar imunizirane populacije, kao i neizravni učinak proizašao smanjenjem prijenosa PCV7 serotipova pneumokoka između imunizirane i neimunizirane djece i odraslih. Sve se više rabe PCV10 i PCV13 kojima su dodani serotipovi izrazite virulencije i rezistencije na antibiotike, a u usporednim studijama dokazana je njihova sigurnost i odgovarajuća imunogeničnost (121, 122).

#### **1.7.4. *Mycobacterium tuberculosis***

Nakon mnogih pokušaja procjenjivanja globalne opterećenosti tuberkulozom, SZO je provela istraživanje zajedno sa zemljama članicama uzimajući u obzir sve postojeće informacije kako bi se procijenilo opterećenje tuberkulozom u svakoj zemlji u svijetu. Ovim je istraživanjem potvrđeno da od tuberkuloze u svijetu ukupno obolijeva oko 1 milijun djece, od toga 75% ih je u 22 zemlje koje imaju visoku stopu oboljevanja (123). U zemljama s niskom stopom

obolijevanja, tuberkuloza u djece čini približno 5% od ukupno oboljelih od tuberkuloze (uključujući i odrasle) u usporedbi s 20-40% oboljele djece u zemljama s visokom stopom obolijevanja (124, 125). Tuberkuloza je među 10 glavnih uzroka smrti među djecom s globalnom procjenom od 130 000 smrtnih slučajeva godišnje (123). Smrtnost ima snažnu korelaciju sa socioekonomskim statusom, stanjem uhranjenosti i imunosupresijom (126). Tuberkuloza je treći najčešći uzrok smrti u djece zaražene HIV-om pod kliničkom slikom diseminirane akutne upale pluća (milijarna tuberkuloza) (126).

#### **1.7.4.1. Patogeneza i imunost**

Ono što je karakteristično za tuberkulozu u dječjoj dobi je brzi razvoj od infekcije *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) do kliničke pojave bolesti. Rizik razvoja bolesti nakon infekcije određen je različitim čimbenicima, uključujući dob prilikom izlaganja uzročniku, imunološko stanje i stanje uhranjenosti, genetske čimbenike i virulenciju mikroorganizma i veličinu početne infekcije (127). Najvažniji rizični čimbenici za razvoj teške ili diseminirane bolesti upravo su mlađa dob i infekcija HIV-om. Rizik progresije bolesti smanjuje se nakon treće godine života, najniži je između 5. i 10. godine života, a ponovo raste tijekom adolescencije (128). Plućna parenhimalna bolest i intratorakalna adenopatija najčešće su manifestacije tuberkuloze u dječjoj dobi i čine 60-70% svih slučajeva (129). Među izvanplućnim manifestacijama, limfadenopatija je najčešća pojava (67%), slijedi je zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (13%), milijarna ili diseminirana (5%) i koštana (4%) tuberkuloza. Diseminirana bolest i tuberkulozni meningitis česti su u vrlo male djece (mlađe od 3 godine) i/ili djece inficirane HIV-om (130).

*M. tuberculosis* inficira pluća gdje se počinje umnožavati. O veličini infektivne doze i imunološkoj sposobnosti domaćina ovisi daljnji tijek i razvoj bolesti. U većine pojedinaca nespecifična imunost kontrolira i sprječava diseminaciju uzročnika. Unutar kratkog vremena, vjerojatno samo nekoliko sati, bacili budu preneseni u regionalne limfne čvorove. Nakon 4-8 tjedana imunostni sustav eradicira infekciju ili je ogradi kao asimptomatično žarište, tzv. primarni kompleks. Tijekom stvaranja primarnog kompleksa i nekoliko mjeseci kasnije, kod većine pojedinaca bacili se povremeno otpuštaju u krvni optok, a naročito u SŽS, kosti i bubrege. Ukoliko je uzročnik u prednosti u odnosu na domaćina (malo djeteta i loša uhranjenost), stanice retikuloendotelnog sustava ne uspijevaju kontrolirati umnožavanje

uzročnika i započinje hematogeno širenje bolesti kao lokalizirana lezija ili multiple lezije (milijarna bolest) (131).

U neliječene primarne tuberkuloze oko 15-20% djece inficiranih u prvoj godini života razvit će tuberkulozni meningitis ili milijarni oblik bolesti unutar dvije godine, a 7% infekciju kosti ili zglobova (131). Tuberkulozni meningitis povezan je s visokim morbiditetom i mortalitetom. Rana dijagnoza i liječenje od presudne su važnosti u prevenciji teških neuroloških posljedica ili smrti. Sveukupna smrtnost se procjenjuje između 13-23% uz trajne neurološke posljedice između 30-40% (132, 133).

#### **1.7.4.2. Epidemiologija**

Globalno opterećenje tuberkulozom u svijetu pod utjecajem je virusa humane imunodeficijencije (HIV) te nedovoljne zdravstvene skrbi zbog teških socijalnih i ekonomskih čimbenika u nerazvijenim zemljama. Djeca se najčešće zaraze u bliskom kontaktu s odraslima ili adolescentima koji imaju neprepoznati plućni oblik tuberkuloze. Pritom su najosjetljivija novorođenčad i mala djeca (134). U zemljama s visokom prevalencijom HIV infekcije značajno je povećana incidencija, a snižena je dob u kojoj se javlja najviše oboljelih od tuberkuloze. Iz toga razloga većina novih slučajeva nastaje u mlađih odraslih osoba koje su istodobno često i roditelji male djece. Ova otkrića upućuju da djeca u nerazvijenim zemljama postaju visoko ugrožena skupina. U 2007. godini većina djece oboljele od tuberkuloze s pozitivnim razmazom iskašljaja koja su bila mlađa od 15 godina živjela su upravo u Africi i jugoistočnoj Aziji. U industrijski razvijenim zemljama većina se djece oboljele od tuberkuloze otkriva praćenjem kontakata oboljelih i najčešće imaju dobar ishod. Nasuprot njima, u zemljama s niskim i umjerenim prihodima, gdje je tuberkuloza dječje dobi usko povezana sa siromaštvom, prenapučenošću i malnutricijom, nazočna je i posljedična visoka smrtnost i nizak uspjeh liječenja (128).

Postojeća globalna strategija kontrole tuberkuloze izravno se temelji na liječenju oboljelih koji imaju iskašljaj pozitivan na TBC (135). Kako je iskašljaj rijetko pozitivan na TBC u djece, mnogi su stručnjaci vjerovali da nije potrebno provoditi nadzor nad tuberkulozom u djece. No, taj se stav pokazao pogrešnim. U djece koja razviju plućni oblik tuberkuloze vrlo rijetko nastaju kavitarne lezije zbog kojih bi imali pozitivan iskašljaj (lezije koje su izravno spojene s bronhima i omogućavaju iskašljavanje nekrotičnog inficiranog sadržaja). U djece mlađe od 5 godina češći je diseminirani oblik bolesti s meningitisom i

visokom stopom smrtnosti čiji se razvoj donekle može sniziti neonatalnom BCG vakcinacijom jer trenutno ne postoji učinkovito cjepivo protiv infekcije *Mycobacterium tuberculosis*. Zaštita protiv infekcije mora se provoditi na drugi način. Stoga, rana identifikacija i učinkovito liječenje većine od ukupno oboljelih od tuberkuloze u ovom je trenutku jedini uspješan način sprječavanja prijenosa uzročnika i zaštite djece od infekcije *M. tuberculosis* (136).

Randomizirani kontrolirani pokusi i case-control studije dosljedno pokazuju visoku učinkovitost BCG vakcinacije protiv teških oblika tuberkuloze u dječjoj dobi, posebice milijarnog oblika bolesti i meningitisa te umjerenu učinkovitost prema plućnoj tuberkulozi u odraslih (137-139).

Studije čiji rezultati pokazuju visoku učinkovitost protiv teških oblika tuberkuloze u dječjoj dobi podupiru stav o potrebi nastavljanja cijepljenja u zemljama gdje je bolest još uvijek važan javnozdravstveni problem. Oko 100 milijuna doza se svake godine utroši na cijepljenje novorođenčadi u svijetu (140).

Potrebno je provesti veći broj istraživanja kako bi se bolje istražile strategije otkrivanja novih slučajeva i praćenje kontakata, posebice u zemljama s visokom stopom obolijevanja i rasvijetlile uloge genetskih i nutricionalnih čimbenika koji štite djecu od zaraze i obolijevanja od tuberkuloze (140).

### **1.7.5. Aseptični meningitis - Enterovirusi**

Aseptični meningitis je sindrom koji opisuje akutni početak vrućice, znakove podražnosti moždanih ovojnica i nalaze likvora koji pokazuju mononuklearnu dominaciju uz negativne bakteriološke pretrage (141). U današnjem vremenu sa širokom uporabom virusnih cjepiva (polio, zaušnjaci i ospice), ne-polio enterovirusi postaju vodeći uzročnici infektivnog akutnog meningitisa u sporadičnim slučajevima i epidemijama (142). Sindrom akutnog aseptičnog meningitisa predstavlja poseban dijagnostički izazov kliničarima. Iako postoji velik broj infektivnih i neinfektivnih uzroka za nastanak ovoga sindroma, najčešći su virusi, posebice ne-polio enterovirusi. Incidencija meningitisa uzrokovanih polio virusima i virusima zaušnjaka dramatično se smanjila cijepljenjem. Pozorni pristup oboljeloj osobi i racionalna uporaba laboratorijskih postupaka temelj su za uspostavljanje specifične dijagnoze i osiguravanje uspješnog liječenja (141). Enterovirus 71 postao je posebno zanimljiv u nekoliko

zadnjih godina jer uzrokuje rapidne i fatalne rombencefalitise zajedno s epidemijama bolesti šaka, stopala i usta u istočnoazijskim zemljama. Čini se da je ovaj tip virusa izrazito agresivan neurotropni virus (143).

#### **1.7.5.1. Patogeneza i imunost**

Enterovirusi inficiraju domaćina preko probavnog ili dišnog sustava. Epitelne stanice probavnog sustava na svojoj površini imaju epitope koji služe virusnim česticama kao receptori. Početno umnožavanje virusnih čestica započinje već u lokalnom limfnom tkivu probavnog sustava, šire se krvlju uzrokujući viremiju trećeg dana od infekcije. Nakon primarne viremije virus invadira organske sustave nakon čega dolazi do sekundarne viremije između trećeg i sedmog dana infekcije. Ova epizoda sekundarne viremije poklapa se s bifazičnim prodromalnim oblikom bolesti. Infekcija može napredovati zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava tijekom glavne viremične faze ili kasnije. Protutijela se stvaraju kao odgovor na enterovirusnu infekciju unutar 7-10 dana (144).

Za Coxsackie viruse opće je poznato da se umnožavaju u ždrijelu (gdje nastaje herpangina), u koži (bolest šaka, stopala i usta), miokardu (miokarditis) i na moždanim ovojnica (aseptični meningitis). Isto tako mogu zahvatiti nadbubrežne žlijezde, gušteraču, jetru, poplućnicu i pluća. Echovirus se može umnožavati u jetri (nekroza jetre), miokardu, koži (virusni kožni osipi), moždanim ovojnica (aseptični meningitis), u plućima i nadbubrežnim žlijezdama (144).

Djeca mlađa od 10 dana nisu u mogućnosti pružiti značajan imunološki odgovor i pod visokim su rizikom od infekcija echovirusima i coxsackie skupinom B virusa. U anemnezi majke navedena febrilna bolest s probavnim smetnjama neposredno prije termina poroda govori u prilog izlaganju virusu još nerođenog djeteta uz izostanak značajnog prijenosa majčinih protutijela kroz placentu (145).

Različiti čimbenici mogu utjecati na patogenezu, posebice djelomična križna imunost stečena tijekom prethodnih epidemija koja djelomice objašnjava zašto je mlađa životna dob rizični čimbenik razvoja teške bolesti (146).

## **1.8. Raspoložive zdravstvene intervencije protiv meningitisa dječje dobi značajne za kreiranje globalne zdravstvene politike u suzbijanju bolesti**

Akutni bakterijski meningitis po život je opasna infektivna bolest čija se epidemiologija značajno promijenila uvođenjem konjugiranih cjepiva (147).

### **1.8.1. Antibiotско liječenje**

Uklanjanje uzročnika iz likvora u potpunosti ovisi o primjeni antibiotika. Baktericidni antibiotici trebaju se primijeniti intravenski, u najvišim klinički validiranim dozama te dati svim bolesnicima sa suspektnim bakterijskim meningitisom (148, 149). Nekoliko je studija pokazalo da je svako odlaganje u primjeni antibiotskog liječenja imalo za posljedicu nepovoljniji ishod (150, 151). Kod bolesnika sa suspektnim bakterijskim meningitisom kod kojih nije moguće napraviti lumbalnu punkciju likvora, zbog ozljede glave ili diseminirane intravaskularne koagulopatije moraju se uzeti uzorci za hemokulturu i odmah započeti antibiotско liječenje. Odabir empirijske antimikrobne terapije temelji se na vrsti uzročnika, dobi bolesnika i specifičnom rizičnom čimbeniku (npr. provedena cijepljenja, istjecanje likvora, sinusitis, upala srednjeg uha, asplenia, HIV infekcija, šećerna bolest, imunodeficijencija, novopridošli u ustanove zatvorenog tipa, bolest srpastih stanica, i sl.), uz modifikaciju ukoliko je bojanje likvora po Gramu pozitivno ili negativno. Sposobnost prodiranja antibiotika kroz krvno-moždanu barijeru smatra se ključnim čimbenikom učinkovitog uništavanja uzročnika meningitisa u likvoru. Prolaz kroz krvno-moždanu barijeru ovisi o lipofilnim svojstvima, molekularnoj težini i sposobnosti vezivanja antibiotika za proteine kao i upali moždanih ovojnica (152, 153). Lipofilni antibiotici (npr. fluorokinoloni i rifampicin) relativno dobro prolaze iz krvi u likvor čak i ukoliko moždane ovojnice nisu upalno promijenjene, gdje s druge strane hidrofilni spojevi (npr. beta-laktamski antibiotici i vankomicin) uz iste uvjete prolaze slabije (152-154).

### **1.8.2. Cijepljenje**

Inkapsulirane bakterije *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b i *N. meningitidis* značajno doprinose globalnom opterećenju bolešću u ranom djetinjstvu i predstavljaju veliku prijetnju zdravlju najosjetljivije svjetske populacije, uključujući zaražene HIV-om. Svjetska



zdravstvena organizacija procjenjuje da oko 476 000 djece mlađe od 5 godina umire svake godine od posljedica infekcije *S. pneumoniae*, a daljnjih 386 000 od *H. influenzae* tip *b* (155, 156). Tijekom proteklih 20 godina protein-polisaharidna konjugirana cjepiva, razvijena u svrhu zaštite protiv najvažnijih invazivnih bakterijskih bolesti dječje dobi, pokazala su se izrazito imunogenima i značajno su smanjila učestalost obolijevanja u zemljama koje su ih uvele u svoje kalendare rutinskih cijepljenja. Imunost prema inkapsuliranim bakterijama temelji se na vezivanju specifičnog protutijela za polisaharidnu kapsulu ovih bakterija, nakon čega slijedi aktivacija komplementa ili opsonofagocitoza (157, 158). Najviša incidencija invazivne bakterijske bolesti u male djece govori u prilog činjenici da djeca tijekom djetinjstva postupno stječu antikapsularna protutijela (159, 160). Izlaganje nevirulentnim sojevima bakterija i drugim bakterijskim vrstama koje pokazuju križnu reaktivnost, u nazofarinksu tijekom djetinjstva, dovodi do povećanja razine protutijela izravno usmjerenih protiv kapsularnih polisaharida patogenih mikroorganizama (161, 162). Osim prirodnog stjecanja antikapsularnih protutijela, njihovo je nastajanje moguće potaknuti i cijepljenjem. Učinak konjugiranih cjepiva bio je dramatičan gdje god su se koristile, ali opažanja iz prošle dekade rasvijetlila su važnost održavanja imunosti u populaciji kako bi se osigurala kontrola bolesti tijekom desetljeća nakon uvođenja konjugiranog cjepiva.

#### **1.8.2.1. Cjepiva protiv inkapsuliranih bakterija**

Polisaharidne ponavljajuće jedinice sastavni su dio kapsule Hib, pneumokoka i meningokoka. Primijenjene kao pročišćeni proteini u sastavu polisaharidnih cjepiva, ne potiču stvaranje imunosti kao cijepni antigen u mlađih od 2 godine (163). Nažalost, upravo je to dob u kojoj su zabilježene najviše stope invazivne bakterijske bolesti. Kao odgovor na ova zapažanja, razvijeni su protein-polisaharidni konjugati za Hib, pneumokoke i meningokoke seroskupine C (MenC) gdje se proteinski nosač (obično je to tetanusni toksoid ili mutirani difterijski toksoid, CRM197) kemijski konjugiraju na pročišćene proteine polisaharidne kapsule. Tako pripremljena cjepiva u stanju su konvertirati T-neovisne polisaharidne u T-ovisne antigene, doprinoseći imunogenosti već u ranoj dojenačkoj dobi (164, 165). Napredak konjugirane tehnologije u stvaranju imunogenih cjepiva tijekom 1980-ih predstavljao je jedan od ključnih poboljšanja u vakcinologiji u zadnjih 30 godina i ostvaren je neosporan učinak na invazivne infekcije uzrokovane ovim bakterijama.

### **1.8.2.2. Dugotrajna imunost protiv inkapsuliranih bakterija**

Protutijela predstavljaju središnju komponentu zaštitne imunosti protiv inkapsuliranih bakterija. Iskustveno se došlo do tih spoznaja temeljem pojavljivanja invazivne bolesti u pojedinaca koji su imali niske koncentracije specifičnih antikapsularnih protutijela kao posljedica mlade dobi u osoba koje nisu bile u doticaju s antigenom ili zbog nemogućnosti stvaranja protutijela (159, 166).

Konjugirana cjepiva su imunogena u ranom djetinjstvu i potiču stvaranje visokog titra zaštitnih protutijela. Na taj način doprinose zaštiti dojenčadi od invazivnih oblika bolesti. Uočeno je da razina protutijela naglo opada nakon imunizacije u dojenačkoj dobi i da se imunizirana dojenčad u prvih 6 mjeseci života oslanja na imunološko pamćenje (nagli porast visoke koncentracije protutijela nakon ponovljene imunizacije) (167, 168). Na isti način osigurava se zadovoljavajuća zaštita i u djece nakon prve godine života.

Hib, meningokok i pneumokok sastavni su dio fiziološke flore u nazofarinksu zdravih pojedinaca, ali u neimunih osoba mogu izazvati invazivnu bolest. Kao dodatak serumskim protutijelima i imunološkom pamćenju, postoji još jedan oblik zaštite induciran imunizacijom, a to je "kolektivni imunitet". Protutijela na sluznici nazofarinksa nastala kao posljedica prethodnog cijepljenja sprječavaju nastajanje kliconoštva među cijepljenima. Stoga je prijenos unutar populacije smanjen, a i necijepljeni su zaštićeni smanjenim rizikom izlaganja patogenoj bakteriji (169). Nakon uvođenja cjepiva i provedenih "catch up" kampanja koje uključuju one koji su uobičajeno kliconoše/prijenosnici, ova pojava doprinosi rapidnom smanjenju oboljelih unutar čitave populacije što premašuje očekivani izravni zaštitni učinak samog cjepiva.

Kada je MenC cjepivo uvedeno, nastao je nagli pad broja oboljelih u cijepljene populacije mlađe od 19 godina, ali isto tako i među necijepljenim odraslim osobama (najviša stopa kliconoštva, prije svega prijenos bio je među tinejdžerima prije uvođenja obveznog cijepljenja) (170, 171). Slično tome, smanjenje broja oboljelih od invazivne pneumokokne bolesti među roditeljima, bakama i djedovima uočen je nakon uvođenja pneumokoknog cjepiva u male djece u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) što ukazuje da su mala djeca rezervoar za prijenos pneumokoka (172).

Kolektivna imunost i imunološko pamćenje doprinose početnom imunološkom odgovoru u zaštiti svakog pojedinca i teško ih je nadomjestiti. Uočeni su slučajevi neuspješnog cijepljenja tijekom Hib i MenC cijepljenja među pojedincima s dokazanim imunološkim pamćenjem (173). Ova zapažanja upućuju da zaštita protiv Hib može biti ovisna o apsolutnoj razini anti-Hib serumskih protutijela u trenutku kolonizacije nazofarinksa i da je usko povezana s brzim padom serumskih protutijela ispod zaštitne razine tijekom nekoliko mjeseci nakon primarne imunizacije (174). U studijama u kojima su se uspoređivale razine protutijela nakon bolesti u cijepljenih pojedinaca s necijepljenima, zabilježen je pojačan imunološki odgovor u cijepljenih pojedinaca što ukazuje da su oni bili imunizirani prethodnim cijepljenjem, ali da je imunološko pamćenje bilo nedovoljno u osiguravanju zaštite (175, 176). Vrlo slična zapažanja uočena su s MenC cjepivom i brzim padom protutijela nakon primarne imunizacije u dojenčadi koja su bila usko povezana s nedostatkom učinkovitosti u prvoj godini nakon cijepljenja (177, 178). Unatoč ovim zapažanjima o pojedinačnim neuspjesima cijepljenja, imunološko pamćenje štiti neku djecu od invazivne bolesti. Zapravo, u studiji u kojoj se pratila kinetika B stanica i odgovori protutijelima nakon sekundarne imunizacije u pojedinaca koji su prethodno bili cijepljeni protein-polisaharidnim konjugiranim cjepivom, uočeno je povećanje plazma stanica i funkcionalnih protutijela 4. ili 5. dana nakon imunizacije (179). Osobe koje su prethodno cijepljene i koje su kolonizirane i nisu razvile invazivni oblik bolesti do 5. dana nakon što je kliconoštvo uspostavljeno, bit će zaštićene ukoliko razina protutijela poraste unutar 4 dana kao posljedica sekundarnog imunološkog odgovora na kolonizaciju nazofarinksa. Poznato je da će ipak neke cijepljene osobe razviti invazivni oblik bolesti unutar nekoliko dana od stjecanja kliconoštva (180). To su upravo one osobe kojima je to prekratko vrijeme za poticanje sekundarnog imunološkog odgovora i stvaranja dostatne količine zaštitnih protutijela. Ovakva djeca neće biti zaštićena ukoliko je novonastala razina serumskih protutijela preniska unatoč tome što su prethodno cijepljena.

### **1.8.2.3. Održavanje razine serumskih protutijela**

Ključ održavanja učinkovite razine zaštite u populaciji čini se da je održavanje razine serumskih protutijela iznad zaštitnog praga. Primarni doticaj antigena potiče stvaranje plazma stanica i memorijskih B-stanica. Plazma stanice održavaju razinu protutijela neovisno ili zahtijevaju nadopunjavanje memorijskim B stanicama. Memorijske B stanice mogu se kontinuirano diferencirati u kratko živuće plazma stanice pomoću različitih podražaja

(perzistirajući antigeni-kliconoštvo, ponovljeno izlaganje-cijepljenje, križno-reaktivni antigeni ili ne-antigena poliklonalna aktivacija) zbog čega su to najvažnije odrednice dugotrajne perzistencije zaštitnih protutijela (181).

U populacijama s visokim stopama kliconoštva, uslijed trajnog izlaganja Hib, pneumokoku ili MenC, moguće je reaktivirati memorijske B stanice, podići razinu protutijela i pomoći u održavanju imunosti. Visoke razine imunosti u populaciji (koje slijede uvođenje cijepljenja zajedno s "catch-up" kampanjama) smanjuju kliconoštvo i mogu isto tako smanjiti prirodno docjepljivanje. Ukoliko razina protutijela opadne tijekom prve godine nakon primarne imunizacije, izvjesno je da će dodatna doza cjepiva primijenjena u drugoj godini života spriječiti pojavljivanje pojedinačnih slučajeva. Zemlje koje su redovito primjenjivale dodatne doze Hib cjepiva nisu bilježile povećani broj Hib invazivne bolesti (182). Smanjenje učinkovitosti cijepljenja unutar prve godine nakon primarne imunizacije u UK imalo je za posljedicu uvođenje dodatnog cijepljenja za Hib, pneumokok i MenC u drugoj godini života (rujan 2006. god.) s namjerom učinkovitog nadzora bolesti i sprječavanja pojavljivanja pojedinačnih slučajeva bolesti.

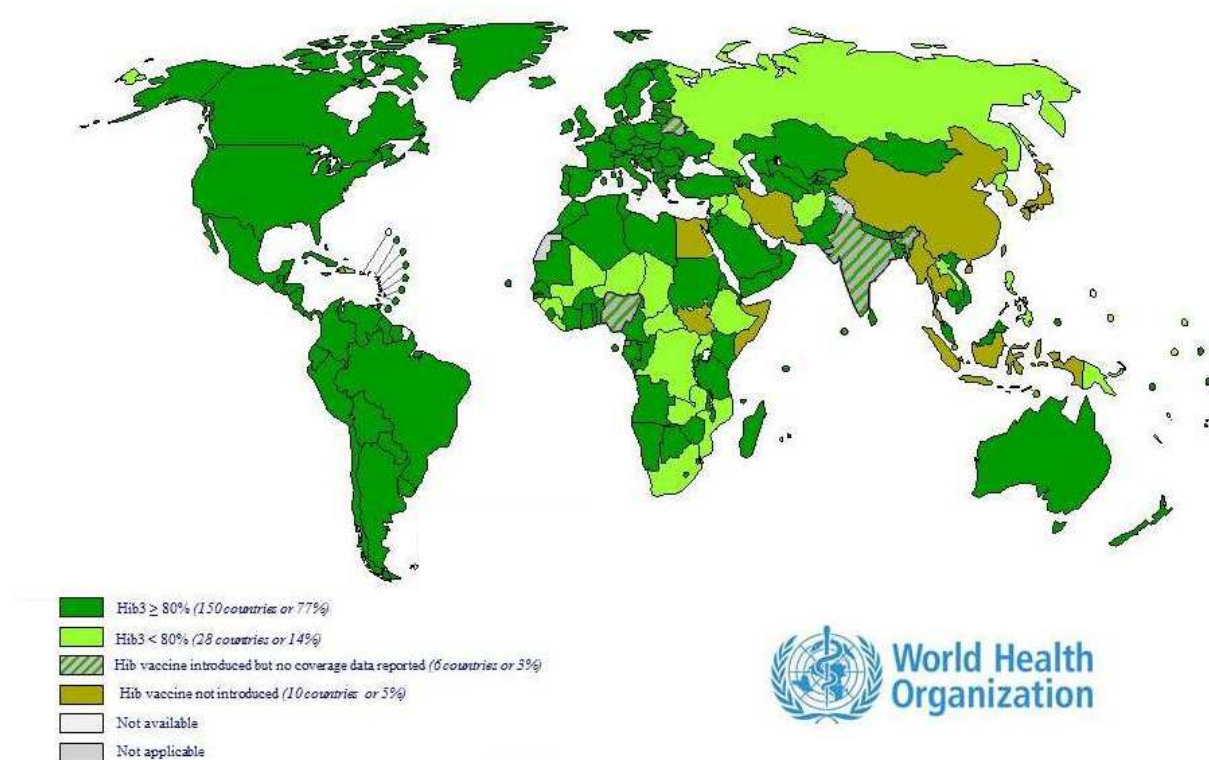
#### **1.8.2.4. Prevencija invazivnih bakterijskih infekcija cijepljenjem**

U planiranju učinkovitog liječenja teških sustavnih bakterijskih infekcija važno je poznavati kretanje antimikrobne rezistencije u populaciji kao i učestalost pojedinih uzročnika tijekom vremena. Na žalost, ovakav pristup je teško osigurati u sredinama u kojima su laboratorijski resursi skućeni ili ih uopće nema kao što je to u nekim slabo razvijenim regijama u svijetu. Bez mogućnosti optimalnih uvjeta za određivanje uzročnika infekcije i testa osjetljivosti na antibiotike, teško je na vrijeme i sa sigurnošću započeti odgovarajuće liječenje (183). Podatci iz studija provedenih u bolnicama ukazuju na alarmantne stope rezistencija na ampicilin ili gentamicin, antibiotike prve linije preporučene od SZO u liječenju teških infekcija u male djece (184). Pored visoke smrtnosti, akutni bakterijski meningitisi dovode do visoke učestalosti neuroloških sekvela, od 3-47% slučajeva dovodi do oko 160 000 invalidnosti u svijetu svake godine (90).

Prevencija invazivnih bakterijskih infekcija cijepljenjem postalo je važnije nego ikada prije. Na prevalenciju antibiotske rezistencije mogu utjecati svi oni čimbenici koji mijenjaju distribuciju serotipova pojedinih bakterija u populaciji.

### Haemophilus influenzae

Cijepljenje je jedina javnozdravstvena mjera prevencije većine sustavnih infekcija uzrokovanih *Haemophilus influenzae*. Hib cjeviva su sigurna i učinkovita čak i kada se primijene u dojenčadi. Prema raspoloživim podacima SZO gotovo su sve zemlje članice uvele Hib cjevivo u svoje rutinske programe cijepljenja. Time su invazivne infekcije izazvane hemofilusom gotovo eliminirane u industrijski razvijenim zemaljama, a njihova je incidencija dramatično opala u većini zemalja u razvoju (prikazano na **slici 1.3.**) (185).



**Slika 1.3. Države koje su uvele Hib cijepljenje i procijepljenost dojenčadi Hib cjevivom (185)**

### Streptococcus pneumoniae

Od 94 do sada poznata pneumokokna serotipa ograničeni broj uzrokuje 70-80% invazivnih pneumokoknih infekcija u djece koja su ujedno i sadržana u cjevivima dostupnim na tržištu.

Strategija razvoja cjeviva temelji se na praćenju distribucije serotipova te praćenju rezistencije invazivnih i virulentnih serotipova.

Nakon uvođenja PCV7<sup>1</sup> zabilježena je povišena rezistencija na antibiotike među serotipovima koji nisu u sastavu PCV7 (engl. Non-Vaccine Typs – NVCs). Najistaknutiji serotip u svijetu je serotip 19A zbog svoje kliničke značajnosti i višestruke rezistencije (neosjetljiv na tri ili više različitih skupina antibiotika). Više od 30% izolata serotipa 19A višestruko je rezistentno (rezistencija na penicilin, eritromicin, tetraciklin, klindamicin, cefuroksim, trimetoprim/sulfamatoksazol) (186, 187).

Horizontalnim prijenosom gena pneumokoki ostvaruju svoju genetsku raznolikost i pomaže im prilagoditi se promjenama u okolini uključujući i djelovanje antibiotika. Pneumokokni serotipovi razlikuju se prema svojoj sposobnosti održavanja kliconoštva i invazivnosti te izazivanju bolesti različitog stupnja težine (188).

Pneumokokno kliconoštvo u djece najznačajniji je izvor rezistencije jer su djeca duže kliconoše i češće primaju antibiotsku terapiju nego odrasli (189). Uz to, pojedini klonovi mogu imati izraženiju rezistenciju i uspješniju kompeticiju s ostalom nazofaringealnom florom. Navedeno rezultira duljim kliconoštvom čime se produžuje njihovo izlaganje antibioticima. Istodobna kolonizacija više serotipova povećava mogućnost izmjene genetskog materijala, tj. primanja slobodne, ekstracelularne DNA iz okoline i na taj način povećava se mogućnost stjecanja rezistencije (190).

Neracionalna i pretjerana uporaba antibiotika ubrzava širenje višestruko rezistentnih serotipova. Istodobni selekcijski pritisak PCV7 i antibiotika doprinijeli su povišenoj proporciji na antibiotike rezistentnih NVT u zemljama koje su uvele PCV7 (191).

Važna strategija u smanjivanju razvoja antibiotske rezistencije pneumokoka je daljnje snižavanje neopravdane uporabe antibiotika. Stoga, cjepiva koje sadrže više serotipova predstavljaju prednost tim više ukoliko uključuju virulentnije NVT (192). Kako se cjepiva PCV10<sup>2</sup> i 13<sup>3</sup> sve više primjenjuju, biti će potrebne nove studije kako bi se pokazao učinak cjepiva na prevalenciju serotipova i antibiotsku rezistenciju. Drugi mogući način kojim bi se zaokružio problem izmjene s NVT je uporaba cjepiva koje nisu serotip specifične. Proteinska cjepiva koja se trenutno razvijaju mogala bi biti učinkovita na sve pneumokokne serotipove (193).

---

<sup>1</sup> PCV7 sadrži: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F

<sup>2</sup> PCV10 sadrži: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F

<sup>3</sup> PCV13 sadrži: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F

### *Neisseria meningitidis*

*Neisseria meningitidis* ostaje vodeći uzročnik meningitisa i drugih teških invazivnih bakterijskih infekcija širom svijeta, posebice meningokoki seroskupine B. Postignut je određeni napredak u razvoju cjepiva koji bi pokrivaio izrazito raznoliku populaciju sojeva seroskupine B koje dovode do endemičnog pojavljivanja bolesti te se cjepivo očekuje u idućih nekoliko godina (194).

*Neisseria meningitidis* ima izrazito promjenjivi genom i višestruke genetske mehanizme kojima može promijeniti svoj antigeni profil. Jedan od mehanizama je zamjena alela transformacijom i homolognom rekombinacijom gena uključenih u biosintezu kapsule (195).

Ne radi se samo o teoretskim mogućnostima izmjene kapsule ili o nekapsularnim antigenim promjenama već su takvi događaji zabilježeni diljem svijeta (196), npr. klonovi seroskupine W135 pronađeni 2000. godine u epidemiji meningokokne bolesti među hodočasniciima posljedično su dovodili do velikih epidemija u dijelovima subsaharske Afrike i u manjim skupinama u pojedinim dijelovima svijeta (197). S genetičkog stajališta, epidemijski klon seroskupine W135 pripada sekvencijskom tipu ST-11 koji se tipično povezuje s invazivnim sojevima meningokoka seroskupine C, sugerirajući da se dogodila kapsularna izmjena. Slično tome, kapsularna izmjena virulentnih linija *N. meningitidis* seroskupina A, C, Y i W135 koji su trenutno sadržani u MCV4 mogu dovesti do selekcije novih virulentnih sojeva seroskupine B. To znači da se mogu pojaviti seroskupine koje nisu pokriveno MCV4. Značajna proporcija invazivnih seroskupina C, Y i B izolata pokazuju kapsularnu izmjenu, ukazujući da je to česta prirodna pojava u meningokoka (196).

#### **1.8.2.5. MenAfriVac - prvo konjugirano MenA cjepivo**

Javnozdravstveni nadzor nad meningokoknom bolešću od iznimne je važnosti u Africi zbog izraženog epidemijskog potencijala *N. meningitidis* seroskupine A i velikog opterećenja tom bolešću. Najčešće su zahvaćene dobne skupine između 1. i 29. godine života uz incidenciju više od 500 slučajeva na 100 000 stanovnika. Tijekom velikih epidemija, u afričkim zemljama primjenjuje se strategija reaktivnog cijepljenja polisaharidnim cjepivima za koja je poznato da nisu učinkovita u djece mlađe od 2 godine života. Unatoč tome što potiču stvaranje zaštitnih antikapsularnih protutijela, postignuta imunost je kratkotrajna, zahtijeva docjepljivanje i ne prekida kliconoštvo kao glavni način prijenosa među ljudima (198). Ovim načinom moguće je

donekle smanjiti broj oboljelih, ali to nije zadovoljavajuće tim više što se s cijepljenjem započinje kada je epidemija već nastala. Osim toga, iskustvo je pokazalo da su reaktivne vakcinacijske kampanje skupe i zahtjevne u provođenju te da ne eliminiraju meningokokne epidemije koje se i dalje ponavljaju u određenim razmacima, tj. svakih 8-10 godina (199).

S druge strane, epidemije meningitisa imaju razarajući učinak na sve slojeve društva, uključujući i pojedinačna domaćinstva (200). Troškovi liječenja pojedinačnog slučaja meningitisa u Burkini Faso su oko 34% godišnjeg bruto domaćeg proizvoda po glavi stanovnika, a gotovo dvostruko više ako se pribroji i liječenje sekvela meningitisa (201). Iako je najviša stopa obolijevanja među malom djecom, većina slučajeva bolesti i smrti nastaje među starijom djecom i radno sposobnim odraslima što dodatno nepovoljno utječe na društvo u cjelini (202).

Kao odgovor na potrebe za učinkovitijim cjepivom u Africi, Meningitis Vaccine Project (MVP), partnerstvo između SZO i međunarodne neprofitne organizacije PATH (engl. Program for Appropriate Technology in Health) uspostavljeno je 2001. god. uz pomoć donacija Zaklade Gates (engl. "Bill and Melinda Gates Foundation"). Cilj ovoga partnerstva je eliminiranje epidemija uzrokovanih meningokoknim meningitisima skupine A kroz razvoj i uvođenje meningokoknog konjugiranog cjepiva koje bi bilo dostupno u Africi (203).

MenAfriVac prvo je cjepivo posebno proizvedeno za Afriku kao odgovor na poziv afričkih javnozdravstvenih dužnosnika. Prvi put je uvedeno u uporabu u Africi prije nego igdje drugdje u svijetu. Nakon provedenih studija u kojima su evaluirane sigurnost i imunogeničnost pojedinačne doze cjepiva u usporedbi s licenciranim polisaharidnim cjepivom (protiv skupina A, C, W135 i Y) u osoba starosti između 1 i 29 godina, MenA konjugirano cjepivo pokazalo je jači imunološki odgovor u poticanju nastajanja protutijela protiv seroskupine A nego PsACWY (referalno kvadrivalentno polisaharidno cjepivo) (204).

Nadalje, novo MenA cjepivo pokazuje značajno jači i dugotrajniji odgovor protutijelima na meningokok seroskupine A, kao i nastajanje imunološke memorije i u djece mlađe od 2 godine. Ukoliko široka uporaba ovoga cjepiva bude poticala kolektivnu imunost, kao što je to slučaj s MenC konjugiranim cjepivom, potencijalno bi se mogle iskorijeniti epidemije meningokoknim meningitisima skupine A u afričkom "meningitisnom pojasu". MenAfriVac uvedena je tijekom masovnih vakcinacijskih kampanja u rujnu i prosincu 2010. godine u Burkini Faso, Maliju i Nigeru. Nakon završene sezone meningokoknih meningitisa, u lipnju



2011. godine je potvrđeno da među 19,5 milijuna ljudi koji su primili MenAfriVac (<http://www.meningvax.org/timeline.php>) nije zabilježen niti jedan slučaj meningitisa skupine A (205). U ovim zemljama je tijekom prethodnih epidemija meningitisa godišnje umiralo oko 10% oboljelih, a u 20% su zaostajale trajne posljedice. U prosincu 2011. god. cjepivo je uvedeno u Kamerunu, Čadu i Nigeriji, obuhvaćajući 22 milijuna ljudi u tim trima zemljama. Očekuje se da će 320 milijuna ljudi iz 25 zemalja "meningitisanog pojasa" primiti MenAfriVac cjepivo do 2016. godine.

MenAfriVac relativno je skupo cjepivo (prosječna vrijednost je oko 1,45 \$), no njegova učinkovitost u konačnici će ovisiti o ušteđenim sredstvima koja bi se inače utrošila na obuzdavanje epidemije i liječenje oboljelih (206).

Preventivnom imunizacijom bilo bi moguće premostiti ograničenja nametnuta tradicionalnim vjerovanjima, tj. potaknuti prihvaćanje cijepljenja i stručnu medicinsku pomoć oboljelima i doprinijeti ukupnom umanju siromaštva u ovim, ionako vrlo siromašnim zemljama. Također, bilo bi moguće mnogo učinkovitije koristiti i sredstva prethodno namijenjena epidemijama meningitisa i iskoristiti ih za poboljšanje provođenja redovite zdravstvene zaštite lokalnog stanovništva (201).

### **1.8.3. Mjere protiv pothranjenosti**

Rezultati studije čiji su podaci prikupljeni prospektivno i dio su velikog kliničkog ispitivanja pod točno definiranim uvjetima, pokazuju da je pothranjeno dijete sklono obolijevanju od težeg oblika bakterijskog meningitisa s više trajnih posljedica i smrtnih slučajeva nego što je to slučaj kod djece normalne težine i istog kliničkog stanja. Teška pothranjenost povećava rizik od smrti oboljelih od bakterijskog meningitisa gotovo šest puta. Multivarijantnom analizom pokazano je da je pothranjenost značajan prediktor smrtnog ishoda, neovisan od "Glasgow koma skora" tijekom prijema u bolnicu i dodatnih postupaka liječenja (207). Pothranjenost, čak i u svom najblažem obliku, važan je čimbenik koji doprinosi lošoj prognozi bakterijskog meningitisa kod djece u nerazvijenim zemljama (208).

Malnutricija dovodi do višestrukih nedostataka proteina, cinka, vitamina A, selena i esencijalnih masnih kiselina što u konačnici pogoršava cjelovitost i funkcionalnost većine imunoloških mehanizama, uključujući fizikalne barijere, sustav komplementa, fagocitozu, leptin i stvaranje proinflammatoryh citokina humoralne i stanične imunosti (209-211).

Pothranjeni bolesnik smatra se imunokompromitiranim domaćinom koji nužno ne pokazuje uobičajene znakove infekcije, npr. vrućicu. Biokemijski i fiziološki učinci teške pothranjenosti bolje su istraženi nego što je to kod blago ili umjereno pothranjenih osoba. Patofiziološki mehanizmi koji zajedno doprinose ozljedi neurona i nepovoljnom ishodu oboljelih od bakterijskog meningitisa kombinacija su sustavnog upalnog odgovora domaćina i izravne bakterijske neurotoksičnosti (212). Obzirom da pothranjena djeca imaju smanjen kapacitet stvaranja proinflammatoryh citokina, potreba za pojačanim odgovorom domaćina na infekciju ne čini se izravno odgovornim mehanizmom za povećanu smrtnost kod tih bolesnika (210, 212).

Važno je prepoznati stupanj pothranjenosti kod bolesnika s meningitisom i započeti s pravodobnim liječenjem. Preporučena njega sastoji se od učestalih hranjenja danju i noću te ispravljanja statusa elektrolita i mikronutrijenata i stanja hidriranosti (213). Učinak ovakvog pristupa potvrđen je smanjenjem stope smrtnosti u dvjema južnoafričkim bolnicama s niskim prihodima (213-215). Prilikom procjenjivanja kliničkog stanja oboljelih od bakterijskog meningitisa važno je uzeti u obzir stupanj uhranjenosti (207). Do uvođenja svih danas dostupnih konjugiranih cjepiva u rutinsku primjenu u siromašnim zemljama kao pouzdan način sprječavanja bakterijskog meningitisa, prioritet treba dati ranom prepoznavanju malnutricije te njezinom bolničkom liječenju (213).

#### **1.8.4. Sekvele meningitisa i njihova prevencija**

Objavljene studije o incidenciji i smrtnosti od bakterijskih meningitisa skrivaju pravi učinak bakterijskih meningitisa na obitelji i zajednicu. Preživjeli od bakterijskog meningitisa u riziku su od dugotrajnih i teških posljedica i smanjene kvalitete života (216). Invalidna djeca i odrasli skriveni su od pogleda u mnogim zemljama, predmet su poruge i zanemarenosti i ne nalaze se u mnogim državnim i međudržavnim statistikama (217). Dostupno je svega nekoliko izvora podataka iz kojih je moguće procijeniti dugotrajni rizik od nastanka invalidnosti od bakterijskog meningitisa u različitim državama i regijama. Također, malen je broj informacija o težini i raspodjeli različitih posljedica. Nadalje, financijsko opterećenje koje podnose obitelji za njegu invalidnih osoba često nije izračunato ili je podcijenjeno (218). Podatci su naročito oskudni za zemlje s niskim prihodima gdje je rizik od infekcije najviši a zdravstvena skrb najmanje dostupna. Prethodni sustavni pregledi trajnih posljedica

preboljenih bakterijskih meningitisa temeljili su se na studijama iz visokorazvijenih zemalja (216, 219).

Rizik za razvoj dugotrajnih posljedica od bakterijskog meningitisa smanjio se primjenom antibiotske i suportivne terapije u liječenju akutnih infekcija. Kliničari se danas koriste visoko osjetljivim testovima za dijagnosticiranje trajnih posljedica za koje se ranije smatralo da ih nije moguće otkriti. Osim toga, povećala se dostupnost konjugiranih cjepiva protiv glavnih uzročnika bakterijskih meningitisa (*Hib*, *S. pneumoniae* i *N. meningitidis*).

U studiji Edmondove i suradnika naglašena je razlika u riziku nastajanja dugotrajnih posljedica bakterijskog meningitisa između visokorazvijenih i zemalja u razvoju (90). Postoji velik broj razloga za ove razlike, uključujući kasno započinjanje učinkovite antibiotske terapije za liječenje akutnog bakterijskog meningitisa (220, 221). Stanovništvo nerazvijenih zemalja često mora putovati mnogo dulje do prve zdravstvene ustanove od ljudi u visokorazvijenim zemljama. Cijena zdravstvene njege može biti previsoka za velik broj obitelji i rezultirati značajnim zakašnjenjem u primanju na bolničko liječenje (222). U nerazvijenim zemljama zastupljen je i problem nedovoljne kvalitete zdravstvene skrbi za pacijente koji su zaprimljeni u bolnicu. Razlozi za razvoj dugotrajnih posljedica (sekvela) uključuju i povećanu antibiotsku rezistenciju i povećanu uporabu jeftinijih generičkih antibiotika za parenteralnu primjenu niske učinkovitosti, npr. cefalosporini III. generacije. Neuspjeh liječenja nakon propisanih antibiotika u porastu je te bi se trebalo potaknuti reguliranje čvršćim pravilima u proizvodnji (223).

Studija Edmondove i suradnika pojašnjava i važnost primarne i sekundarne prevencije (90). Većina prikazanih invalidnosti mogla je biti spriječena. Visoko učinkovita konjugirana cjepiva dostupna su za tri vodeća uzročnika bakterijskih meningitisa u djece mlađe od 5 godina (*Hib*, pneumokok i meningokok). Potrebna su cjepiva i za druge važne uzročnike bakterijskih meningitisa kao što je npr. *Streptococcus agalactiae*. Osim toga, redovito praćenje i liječenje pacijenata s trajnim posljedicama (antiepileptični lijekovi, slušna pomagala, govorna terapija, psihoterapija i radna terapija) dodatno mogu smanjiti težinu posljedica i poboljšati im kvalitetu života. Nažalost, pomoć ove vrste rijetko je kada dostupna u niskorazvijenim zemljama (217).

## **2. CILJEVI I SVRHA PREGLEDA**

Iako su i CHERG i Institut za zdravstvenu metriku i evaluaciju (IHME) uložili tijekom posljednjih desetak godina goleme napore kako bi unaprijedili raspoložive informacije o zdravlju djece, do danas još uvijek na globalnoj razini nije procijenjen ukupan broj oboljelih i umrlih od virusnog i bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu. Većina do danas objavljenih radova temeljila se na procjenama opterećenja stanovništva meningitisom prema specifičnom uzročniku. Cilj ovoga rada je sustavnim pregledom literature i analizom sekundarnih podataka procijeniti koliki broj djece u dobi do 5 godina života u svijetu obolijeva i umire od bakterijskog meningitisa. Svrha ovakvog istraživanja je generiranje podataka temeljem kojih će biti moguće učiniti procjenu, plan i smjernice zdravstvenih aktivnosti na globalnoj razini za bakterijski meningitis u predškolske djece s ciljem suzbijanja pobola i umiranja od ove bolesti. Pritom virusni meningitisi neće biti detaljnije analizirani jer se radi o samolimitirajućoj podskupini bolesti koja nije odgovorna za značajan mortalitet.

U ovome istraživanju koristit će se sustavni pregled literature. Podatci će se prikupljati iz već postojećih izvora i temeljiti na opservacijskim i deskriptivnim istraživanjima s ciljem procjene ukupnog broja oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu. Pomoću jasno i unaprijed određenih kriterija uključivanja i isključivanja, osigurat će se vrijedni podatci koji će se moći međusobno uspoređivati i temeljem kojih će se doći do pouzdanih dokaza. Postupci će biti jasno određeni kako bi se cijeli postupak mogao ponoviti i na taj način smanjiti i ograničiti pristranost u zaključivanju. Pregled literature provodit će se prema preporučenim PRISMA smjernicama (<http://www.prisma-statement.org>) (224). Kako ogromna većina slučajeva meningitisa u svijetu pogađa djecu u zemljama u razvoju gdje ne postoje sustavi rutinskog nadzora i prijavljivanja zaraznih bolesti, u tim zemljama možemo se osloniti isključivo na kvalitetno provedene opservacijske studije, dok se u razvijenim zemljama s dovoljno kvalitetnim sustavom nadzora i prijavljivanja za procjene mogu koristiti podatci registara a ne opservacijske studije.

Nadalje, u ovome istraživanju postaviti će se nekoliko metodoloških hipoteza: prvo, da se globalna incidencija meningitisa može kvalitetnije procijeniti korištenjem medijana svih standardiziranih procjena (engl. standardised estimates) incidencije meningitisa, nego drugim mjerama središnje tendencije. Nadalje, istražiti će se i hipoteza da studije koje su usredotočene na pojedinačni etiološki uzročnik meningitisa imaju tendenciju precijeniti stvarno opterećenje bolešću te će zbroj slučajeva pripisanih svakom pojedinom bakterijskom uzročniku nadmašiti ukupan broj zabilježenih epizoda bakterijskog meningitisa. U svrhu testiranja spomenute

hipoteze, procjene će se izračunavati za svaku etiološki-specifičnu incidenciju za dobnu skupinu mladih od 5 godina u razdoblju od 1980. do 2010. godine. Treća hipoteza koja se predlaže istražiti bit će ona o velikoj regionalnoj heterogenosti, tj. znatno različitim vrijednostima između pojedinih regija svijeta u pobolu i mortalitetu od meningitisa u predškolske djece. U testiranju te hipoteze koristit će se stope incidencije za izračunavanje procjene za svaku regiju prema podjeli SZO, dobnoj skupini, vremenskom razdoblju i uzročniku infekcije. Prema SZO postoji šest osnovnih regija: Afrika (AFRO), Sjeverna i Južna Amerika (AMRO), istočno Sredozemlje (EMRO), Europa (EURO), jugoistočna Azija (SEARO) i zapadni Pacifik (WPRO).

### **3. METODE**

### **3.1. Definiranje istraživane populacije**

Najprije je potrebno definirati populaciju u kojoj se provodi ovo istraživanje. Populacija je definirana kao sva djeca u dobi od 0-4 godine starosti u svim zemljama svijeta u 2000. i 2010. godini. Pritom će se koristiti podatci Populacijske Divizije Ujedinjenih naroda (od engl. "United Nation's Population Division" - UNPD) za 2000. i 2010. godinu. Obzirom da ogromna većina slučajeva meningitisa u svijetu pogađa djecu u zemljama u razvoju gdje ne postoje sustavi rutinskog nadzora i prijavljivanja zaraznih bolesti (štoviše, u mnogima od njih vlade nemaju dovoljno novaca niti za provođenje popisa stanovništva ili najjednostavnijih sustava vitalne registracije), a u tim zemljama živi gotovo 90% djece ispod 5 godina starosti. Za većinu svjetske populacije predškolske djece procjene će se temeljiti isključivo na kvalitetno provedenim opservacijskim studijama. U razvijenim zemljama s dovoljno kvalitetnim sustavom nadzora i prijavljivanja za procjenu će se koristiti podatci registara, a ne opservacijske studije.



## 3.2. Definiranje istraživane bolesti

O'Brien, Watt i suradnici iznijeli su prve globalne procjene morbiditeta i mortaliteta od bolesti uzrokovanih *S. pneumoniae* i *H. influenzae* kod djece u dobi između 1. mjeseca i 5. godine života. U studijama je pokazano da je pneumokok (uzrokuje upalu pluća, meningitis i sepsu) vodeći bakterijski uzročnik smrti u djece mlađih dobnih skupina širom svijeta. Procjenjuje se da je u 2000. godini u svijetu bilo 14,5 milijuna epizoda ozbiljne pneumokokne bolesti i 828 000 smrti u djece u dobi od 1-59 mjeseci. Osim toga, Hib je izazvao 8,13 milijuna epizoda ozbiljne bolesti i 371 000 smrtnih slučajeva. Kod HIV pozitivne djece bilo je 91 000 smrtnih slučajeva uzrokovanih pneumokokom i 8 100 umrlih od Hib-a (85, 107).

Klinička slika meningitisa (Dodatak 1) često je puta nespecifična posebice kod male djece. Iz toga razloga od osobite je važnosti odrediti, tj. definirati "slučaj meningitisa". Prilikom pretraživanja literature uzimat će se u obzir samo one studije u kojima će slučajevi meningitisa biti potvrđeni pregledom likvora (Dodatak 2). Na taj način isključena je mogućnost subjektivnog postavljanja dijagnoze i omogućeno međusobno uspoređivanje podataka različitih studija. Primjenjivat će se MKB-10 oznake koje se odnose na meningitis (Dodatak 3). Navedene oznake osiguravaju standardizaciju klasifikacije bolesti unutar međunarodno priznatog sustava (225).

### **3.3. Dizajn istraživanja**

#### **3.3.1. Sustavni pregled literature**

U ovome istraživanju koristit će se sustavni pregled literature. Podatci će se prikupljati iz već postojećih izvora i temeljiti na opservacijskim i deskriptivnim istraživanjima s ciljem procjene ukupnog broja oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu. Pomoću jasno i unaprijed određenih kriterija uključivanja i isključivanja, osigurat će se vrijedni podatci koji će se moći međusobno uspoređivati i temeljem kojih će se doći do pouzdanih dokaza. Postupci su jasno određeni kako bi se cijeli postupak mogao ponoviti i na taj način smanjiti i ograničiti pristranost u zaključivanju. Pregled literature provodit će se prema preporučenim PRISMA smjernicama (224).

Provjerom naslova i protokola u *Cochrane* knjižnici pod poljem dječje zdravlje pronađeno je 1 770 članaka, a u području dječjeg zdravlja i zaraznih bolesti 91 članak od kojih niti jedan ne opisuje meningitise u djece.

#### **3.3.2. Izvori podataka**

Kao izvor podataka koristit će se dvije baze podataka, PubMed i Scopus u razdoblju od 01.01.1980. do 31.12.2010. god. Izdvojeni relevantni naslovi studija pohranit će se u novu bazu podataka, važnu za nastavak istraživanja te će ih zasebno analizirati dvoje nezavisnih istraživača i izdvajati podatke temeljem unaprijed određenih kriterija.

#### **3.3.3. Kriteriji pretraživanja literature**

Kriteriji pretraživanja definirani su na način kojim se osigurava sakupljanje svih studija koje eventualno sadržavaju potrebne informacije, a isključuju većinu onih koje to nisu. Jedino postavljeno ograničenje je "human", tj. da se radi o meningitisima u ljudi a ne onima na eksperimentalnim životinjama i sukladno preporukama SZO o uporabi GBD za 2000. godinu te samo one studije koje su objavljene od 1980. do danas (01.01.1980. do 31.12.2010. god.) (226). Studije se neće isključivati na temelju jezika na kojem su objavljene. Sva dostupna literatura pretraživat će se prema uvjetu:

**"meningitis AND (incidence OR prevalence OR mortality OR morbidity OR sequela\* OR case fatality OR risk factor\*)"**

i koristit će se kao slobodno pretraživanje u polju naslov/sažetak u bazi podataka PubMed i Scopus.

Prema rezultatima preliminarnog pretraživanja Scopus baze podataka pronađeno je 12 140 studija od kojih 911 odgovara prema naslovu i/ili sažetku zadanoj tematici. U PubMed bazi podataka pronađeno je 11 682 studije od kojih 841 zadovoljava traženim kriterijima.

### **3.3.4. Izražavanje stopa incidencija i letaliteta**

Stopa incidencije za meningitise dječje dobi odredit će se pomoću formule:

$$I = (\text{broj novooboljelih slučajeva} \times 100\,000) / (\text{populacija pod rizikom} \times \text{broj godina praćenja})$$

Dobivene incidencije neće biti standardizirane dobno na razini pojedinih zemalja ili geografskih regija zbog nepostojanja podataka na razini pojedinih studija ili registara koji bi omogućili izravnu dobnu standardizaciju koristeći dobno-specifične incidencije po petogodišnjim dobnim skupinama, koje su preduvjet za provođenje takve standardizacije i koje bi predstavljale idealan dizajn. No, u svim studijama incidencije će biti izražene na standardan način, kao broj novih slučajeva u godini na 100 000 osoba-godina te će po potrebi biti preračunate kako bi bile usporedive među studijama.

Letalitet će biti izražen u svim studijama kao postotak, a njegova će se vrijednost izračunati kao:

$$L = (\text{broj umrlih od meningitisa}) / (\text{broj oboljelih od meningitisa})$$

Specifični letalitet izračunat će se po istoj formuli, ali u nazivniku će biti samo oboljeli od specifičnog uzročnika bolesti (npr. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, itd.) dokazanog laboratorijskim metodama.

### 3.3.5. Izdvajanje podataka i mjerila kvalitete

Prilikom pretraživanja literature svi dostupni cjeloviti tekstovi će se izdvajati, a korištene metode u svakoj izdvojenoj studiji kritički će se procjenjivati. Samo studije zadovoljavajuće kvalitete (definirana mjerilima kvalitete) bit će uključene u postupke procjenjivanja ukupnog broja oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu. Jedino takav način izdvajanja korisnih informacija osigurava, koliko god je to moguće, preciznu i jasnu procjenu oboljelih i umrlih.

Slijedeća mjerila kvalitete primjenjivat će se na studijama prije postupka izdvajanja podataka:

1. incidencija, prevalencija, smrtnost ili letalitet (engl. case fatality) za meningitis;
2. definirani denominator populacije u studiji (studije u zajednici ili engl. Population based studies imaju prednost pred studijama izrađenim u bolnicama; ako su studije u bolnici zadovoljavajuće kvalitete i unutar definirane referentne populacije i one će se uzeti u razmatranje);
3. klinička potvrda meningitisa kulturom likvora;
4. minimalno trajanje studije od jedne godine;
5. najmanje 10 slučajeva meningitisa uključeno u istraživanje (za studije svih bakterijskih meningitisa) te najmanje 5 slučajeva (za studije bakterijskih meningitisa uzrokovanih specifičnim uzročnikom);
6. dobna skupina djece mora biti definirana kao 0-4 godine (ili iznimno 1 mjesec do 59 mjeseci), jer u dobnim skupinama 0-2 godine ili 0-14 godina dramatično se mijenja udio pojedinih uzročnika u ukupnoj incidenciji bolesti;
7. bilo kakva daljnja metodološka nejasnoća oko načina na koji je studija provedena ili sustavna pogreška u dizajnu istraživanja koja je mogla utjecati na konačne rezultate studije.

Izdvojeni podatci iz studija unosit će se u novoformiranu bazu podataka radi daljnje analize. Primjenjivat će se standardizirani okvir kako bi se osiguralo da je izdvojena informacija sukladna obliku kojega su koristili Rudan i suradnici u pregledu o globalnom opterećenju respiratornim infekcijama (227).

Prikupljene naslove nakon prvog pretraživanja baza podataka pregledavat će dvoje nezavisnih istraživača (pristupnik i mentor) koji će odabirati one studije koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje studija. Na ovaj način umanjit će se mogućnost ispuštanja relevantnih studija i smanjiti subjektivnost u izboru studija. Ukoliko se dvoje nezavisnih istraživača ne bude slagalo oko uključivanja ili isključivanja određene studije, neslaganje će se riješiti dogovorom ili će se tražiti mišljenje treće osobe za rješavanje nastale nesuglasice.

Sinteza rezultata i sumarne mjere bit će utemeljene na rezultatima ranije objavljenih znanstvenih istraživanja. Na temelju ovih rezultata bit će procijenjen ukupan broj oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu. Incidencije i mortalitet objavljeni u studijama koje se uključe u bazu podataka standardizirat će se kao stopa na 100 000 osoba-godina.

### **3.3.6. Izračunavanje globalne i regionalne incidencije i smrtnosti od meningitisa**

Epidemiološko modeliranje temeljeno na opservacijskim studijama na globalnoj razini nije podložno standardnim metodama analize jer je u cijelosti ovisno o količini i naravi podataka iz opservacijskih studija provedenih u zemljama u razvoju koji se mogu pronaći u javnoj domeni. Zbog toga su Svjetska zdravstvena organizacija i UNICEF utemeljili nezavisnu ekspertnu skupinu stručnjaka s vodećih svjetskih sveučilišta - "Child Health Epidemiology Reference Group" (CHERG) koja se redovito sastaje kako bi procijenila kvalitetu pojedinih studija i njihovu količinu te se dogovorila oko najprimjerenijeg načina analize. Metode korištene u njihovim radovima u cijelosti su transparentne i dostupne na web-stranici <http://cherg.org/main.html> (228). Načelno, u uvjetima vrlo male količine podataka pristupa se trijangulaciji - nastoje se naći nezavisni izvori podataka o istom problemu pa se usporedbom robusnih metoda analize, kao što su medijani vrijednosti, u svakoj pojedinoj skupini podataka pokušavaju odrediti granice unutar kojih najvjerojatnije leži stvarna vrijednost. U slučajevima kada postoji veća količina podataka, pristupa se tzv. meta-analizi koja se može provesti na regionalnoj ili globalnoj razini. Najbolji primjeri metoda koje koristi CHERG za procjenu broja oboljelih i umrlih u svijetu od pojedinih bolesti mogu se naći u radovima: Rudan I i sur., Bull World Health Organ 2004 (229); Rudan I i sur., Bull World Health Organ 2008 (230); Black RE i sur., Lancet, 2010 (57) i Nair H i sur., Lancet 2010 (231).

U ovome istraživanju, globalna incidencija meningitisa izračunat će se kao medijan svih standardiziranih procjena (engl. standardised estimates) incidencije meningitisa na regionalnoj razini (SZO regije) pomnožena s veličinom populacije djece u dobi od 0-4 godine u 2010. godini. Prema SZO postoji šest osnovnih regija: Afrika (AFRO), Sjeverna i Južna Amerika (AMRO), istočno Sredozemlje (EMRO), Europa (EURO), jugoistočna Azija (SEARO) i zapadni Pacifik (WPRO). Procjene će se najprije izračunavati za sve bakterijske meningitise zajedno, a zatim, temeljem nezavisnih izvora informacija (studija) i za svaku etiološki specifičnu incidenciju za dobnu skupinu mlađih od 5 godina u razdoblju od 1980. do 2010. godine. Isto tako, koristit će se stope incidencije za izračunavanje procjene za svaku regiju prema podjeli SZO, prema dobnoj skupini, vremenskom razdoblju i uzročniku infekcije.

Prije bilo kakvih sumarnih procjena, analizirat će se kvaliteta, homogenost i konzistentnost prikupljenih podataka za sve bakterijske meningitise te posebno za studije o pneumokoknim, hemofilusnim, meningokoknim, tuberkuloznim meningitisima i meningitisima ostalih etiologija. Kako bismo razmotrili različite "skriveno" učinke dizajna istraživanja na zapažene rezultate, napraviti će se nekoliko analiza povezanosti između kriterijske varijable (stope incidencije) i varijabli povezanih s dizajnom istraživanja. To će se učiniti kroz sljedeće korake:

1. Prva takva provjera koristit će regresijsku analizu temeljenu na linearnoj, "power" logaritamskoj ili eksponencijalnoj funkciji kako bi analizirala povezanost između godine objavljivanja studije i stope incidencije. Time će se utvrditi postoji li rastući ili padajući trend incidencije u vremenu, te je li potrebno provesti dodatnu standardizaciju prikupljenih podataka obzirom na vremenski trend; rezultati će prikazati jednadžbu povezanosti (modela) te vrijednost  $R^2$ , (tj. postotak varijabilnosti u kriterijskoj varijabli - incidenciji objašnjen prediktorskom varijablom, tj. godinom istraživanja). Statistička značajnost povezanosti bit će izražena kao p-vrijednost, a vrijednost manja od 0,05 smatrat će se statistički značajnom.
2. Druga provjera analizirat će povezanost između dizajna studije, (tj. je li studija bila prospektivna ili retrospektivna) i stope incidencije kako bi se provjerilo postojanje skrivenog utjecaja dizajna studije na rezultate. Usporedit će se medijan prospektivnih studija (na 100 000 osoba-godina) s medijanom retrospektivnih studija (na 100 000 osoba-godina) linearno-regresijskom analizom. Rezultati će prikazati jednadžbu

povezanosti (modela) te vrijednost  $R^2$ , (tj. postotak varijabilnosti u kriterijskoj varijabli - incidenciji -objašnjen prediktorskom varijablom, tj. dizajnom studije). Statistička značajnost povezanosti bit će izražena kao p-vrijednost, a vrijednost manja od 0,05 smatrat će se statistički značajnom.

3. Provest će se također analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (u općoj populaciji ili temeljem bolničkih i drugih registara oboljelih) i stope incidencije. Na taj način provjerit će se utjecaj mjesta provedenog istraživanja na rezultate, tj. je li činjenica što sva djeca u populaciji nemaju jednak pristup bolničkom liječenju utjecala na niže stope meningitisa zabilježene u studijama koje su se pouzdavale u bolničke registre. Usporedit će se medijan populacijskih studija (na 100 000 osoba-godina) s medijanom studija temeljenih na bolničkim registrima (na 100 000 osoba-godina) linearno-regresijskom analizom. Rezultati će prikazati jednadžbu povezanosti (modela) te vrijednost  $R^2$  (tj. postotak varijabilnosti u kriterijskoj varijabli - incidenciji objašnjen prediktorskom varijablom, tj. mjestom istraživanja). Statistička značajnost povezanosti bit će izražena kao p-vrijednost, a vrijednost manja od 0,05 smatrat će se statistički značajnom.
4. Četvrta analiza istražiti će povezanost između duljine trajanja istraživanja (izražene u mjesecima) i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa. Ova je analiza vrlo važna, kako bi se isključilo postojanje tzv. Hawthorne-ovog učinka na rezultate, tj., ako se što dulje u nekoj populaciji provodi medicinsko istraživanje, to će populacija postajati zdravija zbog čitavog niza neizravnih pozitivnih učinaka istraživanja među stanovništvom. Istraživanje povezanosti kao metodu će koristiti regresijsku analizu temeljenu na linearnoj, "power", logaritamskoj ili eksponencijalnoj funkciji. Rezultati će prikazati jednadžbu povezanosti (modela) te vrijednost  $R^2$  (tj. postotak varijabilnosti u kriterijskoj varijabli - incidenciji objašnjen prediktorskom varijablom, tj. trajanjem istraživanja). Statistička značajnost povezanosti bit će izražena kao p-vrijednost, a vrijednost manja od 0,05 smatrat će se statistički značajnom.
5. Peta analiza istražiti će povezanost između veličine uzorka i stope incidencije. Ova analiza je također iznimno važna jer se njome provjerava postojanje utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate. Naime, načelno se smatra da povećanjem uzorka vjerodostojnost zaključaka raste i konvergira prema stvarnoj vrijednosti, dok u manjim studijama postoji "raspršenje" u oba smjera oko stvarne vrijednosti zbog povećane vjerojatnosti lažno pozitivnih rezultata u malim uzorcima.

Međutim, obično se objavljuju samo pozitivni rezultati, a ne i oni negativni pa tako slika (tzv. Funnel plot) koja analizira publikacijsku pristranost najčešće ima oblik polovice jednakokračnog trokuta, a druga polovica jednostavno nije objavljena zbog negativnih rezultata. No, u slučaju procjene opterećenja bolešću analogije ne vrijede u potpunosti, jer nije moguće očekivati negativne vrijednosti incidencije. U slučaju značajnog smanjenja incidencije s povećanjem uzorka, takav će nalaz vjerojatnije ukazivati na teškoće u sustavnom prospektivnom praćenju svih ispitanika u golemim uzorcima što rezultira smanjenjem prijavljivanja i nižim vrijednostima incidencije. Istraživanje povezanosti kao metodu će koristiti regresijsku analizu temeljenu na linearnoj, "power", logaritamskoj ili eksponencijalnoj funkciji. Rezultati će prikazati jednadžbu povezanosti (modela) te vrijednost  $R^2$  (tj. postotak varijabilnosti u kriterijskoj varijabli - incidenciji objašnjen prediktorskom varijablom, tj. veličinom uzorka). Statistička značajnost povezanosti bit će izražena kao p-vrijednost, a vrijednost manja od 0,05 smatrat će se statistički značajnom.

Podacima dobivenim složenim i iscrpnim pretraživanjem primarnih studija, koristeći se pri tome jasnim i reproducibilnim kriterijima kvalitete, odredit će se razina homogenosti kako bi se mogla provesti meta - analiza izdvojenih studija ukoliko je takav postupak metodološki opravdan. Isto tako, tijekom provođenja meta-analize studije će se stratificirati prema kvaliteti i proučiti učinak kvalitete studije na mjere meta-analize (engl. summary effect measures). Obzirom da se radi o sustavnom pregledu opservacijskih i deskriptivnih studija, očekuje se određeni stupanj heterogenosti pa će se isti odrediti pomoću modela slučajnog učinka (engl. random effects model; DerSimonian-Laird metoda). Ovaj pristup uključuje dva izvora varijabilnosti: slučajnu pogrešku i varijabilnost među studijama. Zbog heterogenosti podataka koristit će se ovaj pristup jer dozvoljava postojanje varijabilnosti između studija i unutar samih studija čime se osigurava konzervativnija procjena sa širim intervalom pouzdanosti. Kako bi se heterogenost svela na najmanju moguću mjeru, provest će se analiza podskupina.

Za statističke analize podataka koristit će Microsoft Excel za jednostavnije, a SPSS software za sofisticiranije analize te STATA software za meta-analize (s licencama ustupljenima od Sveučilišta u Splitu i Edinburghu).



### 3.4. Epidemiološko modeliranje

Nakon što se temeljem analize medijana i interkvartilnog raspona ili putem meta-analize i intervala pouzdanosti procijene vrijednosti incidencije svih bakterijskih meningitisa, kao i incidencije meningitisa uzrokovanih specifičnim uzročnicima, pristupit će se epidemiološkom modeliranju prikupljenih rezultata kako bi se dobile procjene koje su interno konzistentne, metodama koje koristi Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG) Svjetske zdravstvene organizacije:

1. Najprije će se usporediti medijani incidencija za sve vrste bakterijskih meningitisa koji će se smatrati "omotnicom" (engl. envelope) s vrijednostima medijana incidencija za pojedine uzročnike; zbroj medijana za pojedine uzročnike ne smije biti veći od medijana ukupne incidencije za sve vrste bakterijskih meningitisa.
2. Ukoliko zbrojene vrijednosti medijana za pojedine uzročnike premaše vrijednosti medijana za sve vrste bakterijskih meningitisa u bilo kojoj SZO regiji, tada na raspolaganju stoje dvije mogućnosti: (1) da se omotnica "proširi" do veličine ukupnog zbroja medijana specifičnih uzročnika ili (2) da se svi medijani za pojedinačne uzročnike proporcionalno smanje kako bi "stali" u omotnicu, a pritom se očuvali njihovi međusobni razmjeri.
3. Koji od dva pristupa odabrati ovisit će o naravi rezultata: ukoliko se opazi da zbrojevi konzistentno, u većini regija, premašuju dopuštenu "omotnicu", tada će trebati pronaći valjan argument za dosljedno širenje "omotnice" u svim SZO regijama; ukoliko je, međutim, taj problem ograničen samo na jednu (ili najviše dvije) SZO regije, tada se može pristupiti proporcionalnom umanjenju specifičnih incidencija.

Kako je "omotnica" za sve vrste bakterijskih meningitisa temeljena isključivo na izračunatoj incidenciji laboratorijski potvrđenih bakterijskih meningitisa, a ne svih zapaženih purulentnih meningitisa, moguće je da izostanak pozitivnog bakteriološkog nalaza (koji ujedno ne znači i odsustvo patogena u likvoru, već samo ukazuje da on nije uspješno izoliran) tako postane glavni čimbenik odgovoran za premale vrijednosti "omotnice", te se pribjegne širenju "omotnice" koristeći se vrijednostima za sve purulentne meningitise, a ne samo one laboratorijski potvrđene. Ukoliko ni takvo širenje nije dovoljno kako bi u njega "stale" sve specifične incidencije, takav bi rezultat bio vrlo neobičan i neočekivan i a ukazivao bi na nedostatak interne konzistencije između provedenih studija o epidemiologiji bakterijskog

meningitisa te brojne sustavne pogreške koje su provedene u većini istraživanja. Smatram da ovakav scenarij nije vjerojatan, ali je moguć te ga treba uzeti u obzir kao teorijsku mogućnost koja će biti provjerena ovim istraživanjem.

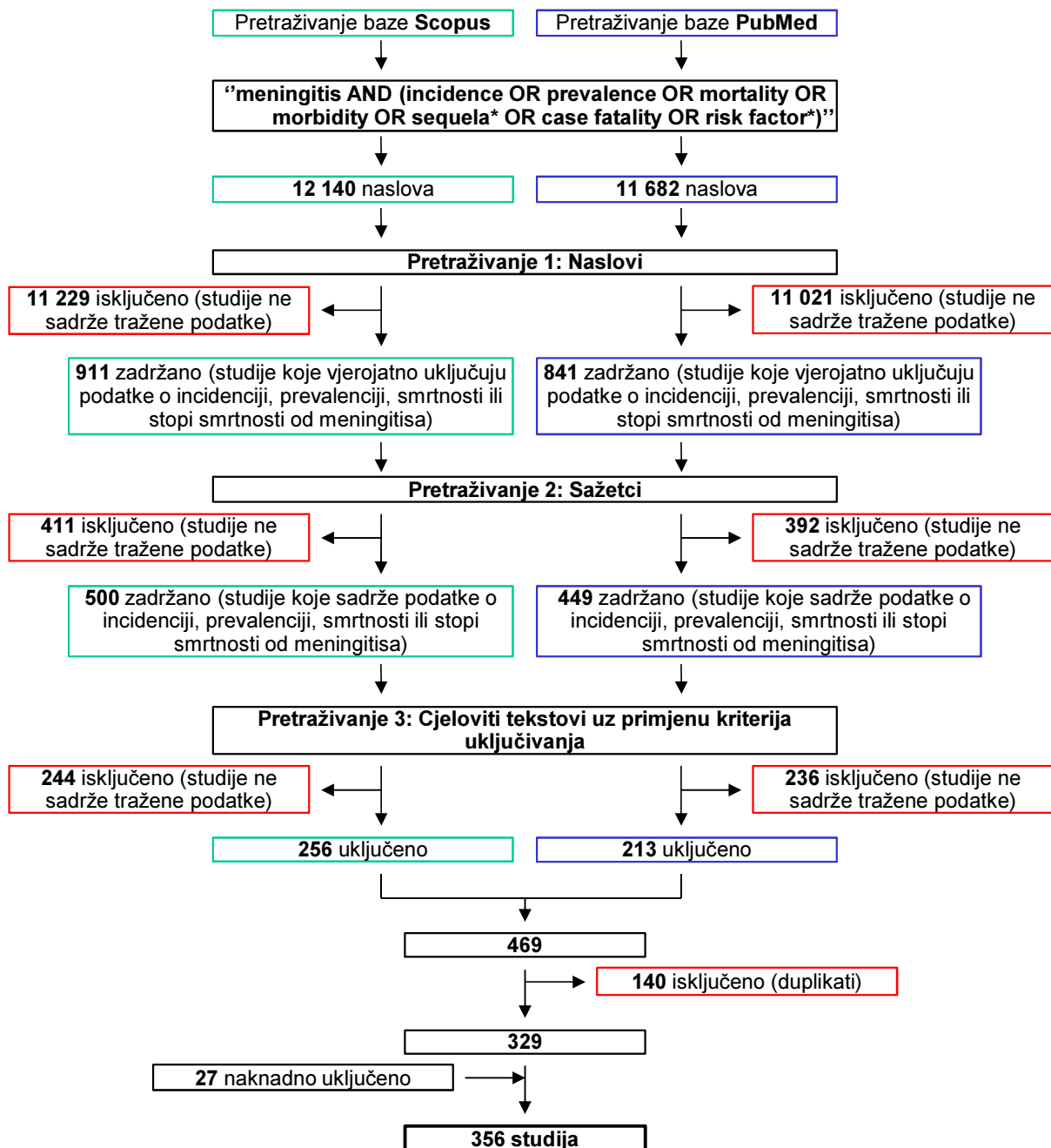
Naposljetku, nakon što se opisanim modeliranjem dobiju interno konzistentni podatci o incidenciji u pojedinim SZO regijama, vrijednosti incidencije bit će pomnožene s populacijom ispod 5 godina starosti u istim regijama kako bi se procijenio ukupan broj slučajeva novooboljelih u svakoj godini. Na te će se brojke zatim primijeniti medijani stopa letaliteta u svakoj pojedinoj SZO regiji kako bi se dobila procjena broja umrle predškolske djece od bakterijskog meningitisa u svakoj godini u pojedinim SZO regijama i u svijetu.

Posljednji korak u analizama bit će provjera vanjske konzistentnosti dobivenih rezultata, tj. podudaraju li se dobivene vrijednosti ukupnog broja novooboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u predškolske djece svake godine u svijetu s prethodnim procjenama ukupnog morbiditeta i mortaliteta koje su dobivene drugim metodama, npr. multi-kauzalnim modelom smrtnosti u djece iz kojega je broj umrle djece u svijetu procijenjen izravno, a ne neizravno, tj. putem incidencije i letaliteta, kao u ovoj disertaciji. Podudarnost s prethodnim procjenama značila bi da svi dokazi koje danas posjedujemo o epidemiologiji dječjih bakterijskih meningitisa počinju konvergirati i stvarati konzistentnu sliku o rasprostranjenosti i značenju ove teške bolesti danas u svijetu.

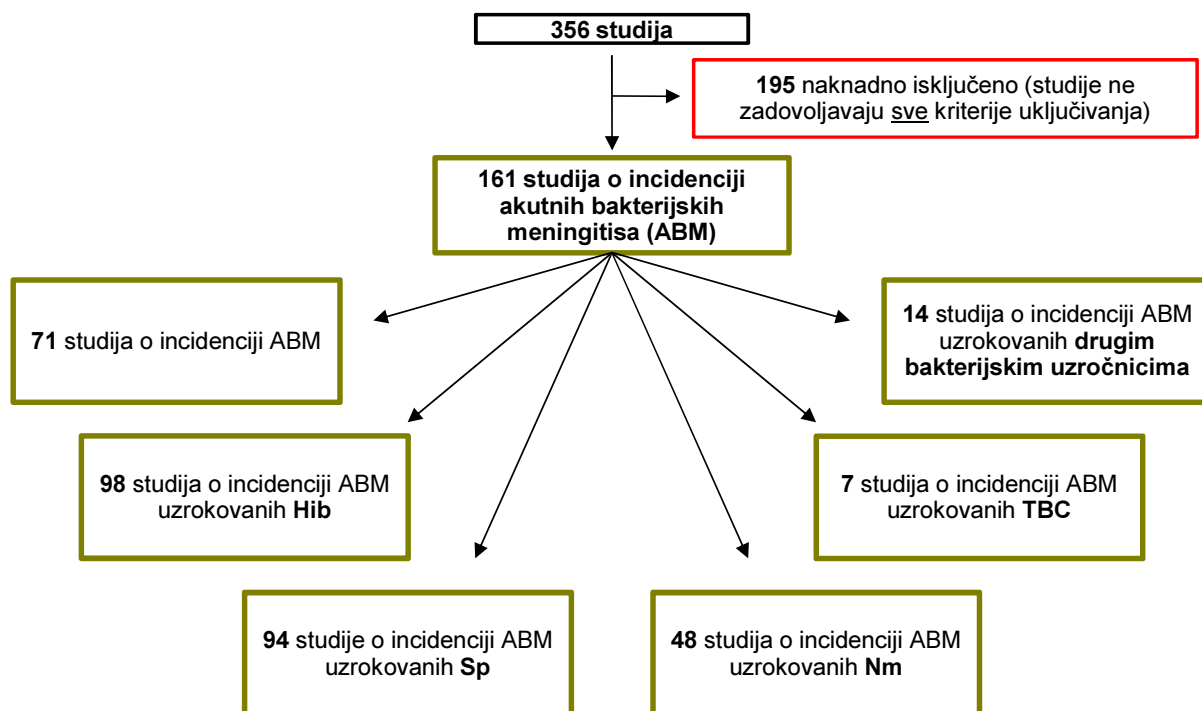
## **4. REZULTATI**

## 4.1. Analize ukupne incidencije akutnih bakterijskih meningitisa

Dijagram pretraživanjem baza podataka Scopus i PubMed prema unaprijed određenom uvjetu detaljno opisanom u poglavlju Metode prikazan je na slikama 4.1. i 4.2.



Slika 4.1. Dijagram tijeka pretraživanja baza podataka



Slika 4.2. Dijagram tijeka pretraživanja baza podataka - nastavak

Strogim kriterijima pretraživanja baza podataka zadovoljila je 161 studija te su rezultati provedenih analiza navedeni kako slijedi.

**Tablica 4.1.** prikazuje najvažnija obilježja ukupno 71 studije o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje o globalnom opterećenju od bakterijskog meningitisa u dječjoj dobi. Za svaku studiju navedeni su najprije autor i godina publikacije. Studije su razvrstane prema regiji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kojoj pripadaju - AFRO, AMRO, EMRO, EURO, SEARO ili WPRO. Za svaku je studiju navedena i točna lokacija na kojoj je provedeno istraživanje (npr. grad ili pokrajina te država). Prikazan je i dizajn studije, gdje "1" označava studije koje su u svojoj naravi prospektivne u dizajnu, a "2" studije u kojima su podaci prikupljeni retrospektivno. Prikazano je i trajanje svake pojedine studije (u mjesecima od početka do završetka studije). Prema mjestu istraživanja, studije su podijeljene na sljedeći način: "1" označava studije provedene u dobro definiranom uzorku opće populacije, dok "2" označava studije koje su se temeljile na bolničkim registrima ili drugim vrstama registara oboljelih. Kratko su navedeni i dijagnostički kriteriji koji su korišteni u postavljanju dijagnoze pozitivnog slučaja bakterijskog meningitisa u djece, npr. lateks aglutinacija, lančana reakcija

polimeraze, bakterijska kultura i slično. Tablicu zaključuju kolone koje prikazuju broj potvrđenih akutnih bakterijskih meningitisa (taj broj je tipično manji od broja zapaženih purulentnih meningitisa u kojih se ne može uvijek potvrditi bakterijski uzročnik), broj djece u populaciji pod rizikom tijekom razdoblja istraživanja te incidencija (izražena na 100 000 osoba-godina) i stopa letaliteta.

**Tablica 4.1. Najvažnija obilježja ukupno 71 studije o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje o globalnom opterećenju od bakterijskog meningitisa u djece; u koloni "dizajn studije", "1" označava prospektivne, a "2" retrospektivne studije; obzirom na mjesto provođenja studije, "1" označava studije provedene u definiranom uzorku opće populacije, a "2" studije temeljene na bolničkim ili drugim registrima oboljelih; dok kratice za dijagnostičke kriterije označavaju sljedeće testove: G-Gram; BK-bakterijska kultura; LA-lateks aglutinacija; BS-broj stanica; PCR-lančana reakcija polimeraze; CSL-izolacija iz cerebrospinalnog likvora; K-izolacija iz krvi; S-serologija; NP-nema podataka).**

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE | SZO REGIJA | LOKACIJA                          | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|----------------------------|------------|-----------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Kampala, Uganda                   | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL, LA                                       | 529                             | 243774     | 43,4                                  | NP               |
| Lewis et al., 2008         | AFRO       | Kampala, Mbarara, Gulu, Uganda    | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL   | 925                             | 379075     | 48,9                                  | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Mbarara, Uganda                   | 1              | 42                       | 2                   | BS, CSL   | 133                             | 74103      | 51,3                                  | NP               |
| Iriso et al., 2008         | AFRO       | Gulu, Uganda                      | 1              | 40                       | 2                   | BS, CSL   | 259                             | 98400      | 79,0                                  | 0,203            |
| Yaro et al., 2006          | AFRO       | Bobo-Dioulasso, Burkina Faso      | 1              | 24                       | 1                   | CSL, LA, PCR                                      | 264                             | 139795     | 94,4                                  | 0,303            |
| Traore et al., 2009        | AFRO       | Sotou-boua, Dapaong, Sokode, Togo | 1              | 33                       | 1                   | BS, CSL, LA, PCR                                  | 507                             | 167000     | 115,6                                 | 0,313            |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Gulu, Uganda                      | 1              | 42                       | 2                   | BS, CSL   | 259                             | 61198      | 121,0                                 | NP               |
| Roca et al., 2008          | AFRO       | Manhica, Mozambik                 | 1              | 48                       | 1                   | G, BK, LA   | 55                              | 11025      | 124,7                                 | NP               |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                          | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ<br>POTVRĐENIH<br>NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|------------|---|--------------------------|
| Sigaúque et al., 2008            | AFRO          | Manhica, Mozambik                 | 1                 | 65                             | 1                           | BS, G, CSL, K  | 51                                       | 7480       | 125,6   | NP                       |
| Parent Du Châtelet et al., 2005  | AFRO          | Bobo-Dioulasso, Burkina Faso      | 1                 | 12                             | 1                           | CSL, LA, PCR   | 201                                      | 140000     | 143,6   | 0,285                    |
| Cowgill et al., 2010             | AFRO          | Kilifi, Kenija                    | 1                 | 72                             | 2                           | BS, CSL, K, LA   | 343                                      | 37614      | 152,0   | NP                       |
| O'Dempsey et al., 1996           | AFRO          | Upper River Division, Gambija     | 1                 | 24                             | 1                           | K, CSL, LA   | 31                                       | 10000      | 155,0   | NP                       |
| Campagne et al., 1999            | AFRO          | Niamey, Niger                     | 2                 | 180                            | 2                           | BS, G, S, LA, CSL  | 2671                                     | 547743     | 158,5   | 0,388                    |
| Roca et al., 2006                | AFRO          | Manhica, Mozambik                 | 1                 | 24                             | 1                           | G, BK, LA  | 33                                       | 9450       | 174,6   | NP                       |
| Mwangi et al., 2002              | AFRO          | Kilifi, Kenija                    | 2                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL, LA   | 179                                      | 12269      | 208,6   | 0,317                    |
| Adjogble et al., 2007            | AFRO          | Sotou-boua, Dapaong, Sokode, Togo | 1                 | 20                             | 2                           | BS, CSL, LA, PCR   | 126                                      | 27000      | 280,0   | NP                       |
| Roca et al., 2009                | AFRO          | Manhica, Mozambik                 | 1                 | 12                             | 1                           | G, BK, LA  | 37                                       | 11900      | 311,0   | 0,240                    |
| Pelkonen et al., 2008            | AFRO          | Luanda, Angola                    | 2                 | 12                             | 2                           | BS, CSL, LA, PCR   | 422                                      | NP         | NP  | 0,330                    |
| Renner et al., 2007              | AFRO          | Accra, Gana                       | 2                 | 36                             | 2                           | BS, G, K   | 42                                       | NP         | NP  | 0,262                    |



| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                                       | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ<br>POTVRĐENIH<br>NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|--|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|------------|---|--------------------------|
| Daza et al.,<br>2006             | AFRO          | Blantyre,<br>Malavi                            | 2                 | 108                            | 2                           | CSL  | 1489                                     | NP         | NP  | NP                       |
| Cissé et al.,<br>2010            | AFRO          | Dakar, Senegal                                 | 2                 | 57                             | 1                           | CSL, LA  | 300                                      | NP         | NP  | NP                       |
| Adams et al.,<br>1993            | AMRO          | SAD  | 2                 | 144                            | 1                           | CSL, K   | 643                                      | 7600000    | 8,5   | NP                       |
| Miranzi et al.,<br>2007          | AMRO          | Brazil   | 2                 | 192                            | 1                           | NP   | 28765                                    | 17625610   | 10,2  | 0,153                    |
| Ribeiro et al.,<br>2007          | AMRO          | Salvador, Brazil                               | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 66                                       | 320000     | 10,3  | NP                       |
| Loughlin et al.,<br>1995         | AMRO          | Massachusetts,<br>SAD                          | 2                 | 48                             | 2                           | K, CSL   | NP                                       | NP         | 12,5  | NP                       |
| Miranzi et al.,<br>2007          | AMRO          | Brazil   | 2                 | 48                             | 1                           | NP   | 10296                                    | 16500000   | 15,6  | 0,092                    |
| Simões LL et<br>al., 2004        | AMRO          | Goiás, Brazil                                  | 2                 | 72                             | 1                           | CSL  | 308                                      | 462673     | 16,6  | NP                       |
| Miranzi et al.,<br>2003          | AMRO          | Minas Gerais,<br>Brazil                        | 2                 | 60                             | 1                           | NP   | 1868                                     | 1787969    | 20,9  | NP                       |
| Pérez et al.,<br>2010            | AMRO          | Kuba   | 2                 | 120                            | 1                           | CSL, LA, PCR   | 1429                                     | 569000     | 25,1  | 0,396                    |
| Gomez et al.,<br>2000            | AMRO          | Santo<br>Domingo,<br>Dominikanska<br>Republika | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 111                                      | 329000     | 33,7  | 0,207                    |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE      | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                                  | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ<br>POTVRĐENIH<br>NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|---------------------------------------|---------------|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|------------|---|--------------------------|
| Ribeiro et al.,<br>2007               | AMRO          | Salvador, Brazil                          | 1                 | 36                             | 1                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 424                                      | 320000     | 44,1  | NP                       |
| Weiss et al.,<br>2001                 | AMRO          | Campinas,<br>Brazil                       | 2                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL, K,<br>PCR  | 92                                       | 77150      | 59,6  | 0,141                    |
| Zaidi et al.,<br>2010                 | EMRO          | Hyderabad,<br>Karachi, Sindh,<br>Pakistan | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 237                                      | 2526535    | 3,1   | NP                       |
| Shabani et al.,<br>2006               | EMRO          | Kuvajt                                    | 2                 | 12                             | 2                           | BS, CSL  | 16                                       | 184000     | 8,7   | 0,063                    |
| Dash et al.,<br>2008                  | EMRO          | Oman                                      | 2                 | 72                             | 2                           | BS, CSL, LA  | 170                                      | 260000     | 11,0  | 0,041                    |
| Mahmoud et<br>al., 2002               | EMRO          | Al-Ain, UAE                               | 2                 | 120                            | 2                           | BS, CSL, K   | 67                                       | 19520      | 34,3  | NP                       |
| Al-Mazrou et<br>al., 2004<br>Abstract | EMRO          | Saudijska<br>Arabija                      | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, K   | 141                                      | 171818     | 41,0  | NP                       |
| Al Khorasani et<br>al., 2006          | EMRO          | Sa'ada, Jemen                             | 2                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 89                                       | 103484     | 43,0  | 0,146                    |
| Uduman et al.,<br>2000 Abstract       | EMRO          | Abu Dhabi,<br>UAE                         | 1                 | 24                             | 2                           | BS, CSL, K   | 18                                       | 19520      | 43,0  | NP                       |
| Levy et al.,<br>2008                  | EURO          | Francuska                                 | 1                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL, K,<br>LA, PCR                                    | 2342                                     | 3773500    | 8,9   | 0,107                    |
| Rossi et al.,<br>2009                 | EURO          | Lazio, Italija                            | 2                 | 60                             | 2                           | CSL, K   | 170                                      | 230140     | 14,8  | NP                       |

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE   | SZO REGIJA | LOKACIJA  | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|------------------------------|------------|---|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Kyaw et al., 2002            | EURO       | Škotska, Velika Britanija                             | 2              | 96                       | 1                   | CSL, BS, LA                                       | 412                             | 322534     | 16,0                                  | NP               |
| Hudeckova et al., 2010       | EURO       | Slovačka  | 2              | 132                      | 1                   | CSL, BS, LA                                       | 495                             | 276000     | 16,2                                  | NP               |
| Kojouharova et al., 2003     | EURO       | Pleven, Plovdiv, Sofia, Stara Zagora, Varna, Bugarska | 2              | 60                       | 1                   | BS, G, CSL, LA                                    | 137                             | 149431     | 18,3                                  | NP               |
| Syrogianopoulos et al., 1995 | EURO       | Patras, Grčka   | 2              | 60                       | 2                   | BS, G, CSL, LA                                    | 34                              | 35000      | 19,4                                  | NP               |
| Tsolia et al., 1998          | EURO       | Atena, Grčka  | 1              | 24                       | 2                   | CSL, K, LA  | 73                              | 175395     | 20,8                                  | 0,000            |
| Kojouharova et al., 2002     | EURO       | Pleven, Plovdiv, Sofia, Stara Zagora, Varna, Bugarska | 1              | 30                       | 1                   | BS, G, CSL, LA                                    | 88                              | 138249     | 25,5                                  | 0,200            |
| Dagan et al., 1999           | EURO       | Izrael  | 1              | 48                       | 2                   | CSL, K  | 588                             | 523615     | 28,1                                  | NP               |
| Dagan et al., 1994           | EURO       | Izrael  | 1              | 36                       | 2                   | CSL, K  | 439                             | 492500     | 29,7                                  | NP               |
| Luca et al., 2004            | EURO       | Iasi, Constanta, Rumunjska                            | 1              | 25                       | 2                   | BS, G, CSL, LA                                    | 57                              | 89300      | 30,6                                  | 0,053            |

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE     | SZO REGIJA | LOKACIJA                               | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA      | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|--------------------------------|------------|--|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|-----------------|---------------------------------------|------------------|
| Urwin et al., 1994             | EURO       | Sjeveroistočna Temza, Velika Britanija | 1              | 36                       | 2                   | CSL, BS, LA                                       | 262                             | 267406          | 32,6                                  | NP               |
| Kyaw et al., 2002              | EURO       | Škotska, Velika Britanija              | 2              | 108                      | 1                   | CSL, BS, LA                                       | 1070                            | 326046          | 36,6                                  | NP               |
| Skoe et al., 2009              | EURO       | Sør-Trøndelag, Norveška                | 2              | 244                      | 2                   | CSL, K  | 112                             | NP (do 16. god) | NP (do 16. god)                       | 0,054            |
| Minz et al., 2008              | SEARO      | Vellore, Tamil Nadu, Indija            | 1              | 24                       | 1                   | BS, G, CSL, LA                                    | 16                              | 56 153          | 14,2                                  | NP               |
| Batuwanthudawe et al., 2009    | SEARO      | Colombo, Šri Lanka                     | 1              | 27                       | 2                   | CSL, LA   | 85                              | 179149          | 21,0                                  | NP               |
| Shah et al., 2009              | SEAR       | Kathmandu, Nepal                       | 1              | 28                       | 2                   | BS, G, CSL, LA                                    | 61                              | 97338           | 26,8                                  | 0,049            |
| Batuwanthudawe et al., 2010    | SEARO      | Colombo, Šri Lanka                     | 1              | 12                       | 1                   | CSL, LA   | 108                             | 179103          | 60,3                                  | 0,025            |
| Williams et al., 2009          | SEARO      | Kathmandu, Nepal                       | 1              | 21                       | 2                   | BS, G, CSL, LA                                    | 38                              | 32500           | 66,8                                  | NP               |
| Kamiya et al., 1998 (Abstract) | WPRO       | Japan                                  | 2              | 12                       | 2                   | NP  | 74                              | 1411000         | 5,3                                   | NP               |
| Lee YS et al., 2000            | WPRO       | Singapur                               | 2              | 72                       | 2                   | BS, G, CSL, LA                                    | 83                              | 223403          | 6,2                                   | NP               |
| Sakata et al., 2005 (Abstract) | WPRO       | Hokkaido, Japan                        | 2              | 60                       | 2                   | NP  | 74                              | 234920          | 6,3                                   | 0,048            |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE      | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                            | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ<br>POTVRĐENIH<br>NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|------------|---|--------------------------|
| Dong BQ et al.,<br>2004<br>(Abstract) | WPRO          | Nanning,<br>Guangxi, Kina           | 1                 | 26                             | 2                           | BS, G, CSL   | 38                                       | 140000     | 12,4  | 0,184                    |
| Kim et al.,<br>2004                   | WPRO          | Jeonbuk, Južna<br>Koreja            | 1                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL,<br>LA, PCR                                       | 30                                       | 116894     | 12,8  | 0,033                    |
| Yang et al.,<br>1996<br>(Abstract)    | WPRO          | Hefei, Kina                         | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSL   | 46                                       | 79861      | 19,2  | 0,117                    |
| Hanna et al.,<br>1991<br>(Abstract)   | WPRO          | Zapadne<br>pokrajine,<br>Australija | 2                 | 60                             | 2                           | CSL  | 270                                      | 126000     | 42,9  | 0,059                    |
| Wilson et al.,<br>2003                | WPRO          | Fidži                               | 2                 | 96                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 394                                      | 93993      | 52,5  | NP                       |
| Mendsaikhan<br>et al., 2009           | WPRO          | Ulan Bator,<br>Mongolija            | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA, PCR                                       | 111                                      | 60047      | 61,6  | 0,108                    |
| Russel et al.,<br>2003                | WPRO          | Tonga,<br>Polinezija                | 2                 | 31                             | 2                           | BS, G, CSL   | 21                                       | 9716       | 83,4  | NP                       |
| Dang D. Anh et<br>al., 2006           | WPRO          | Hanoi,<br>Vijetnam                  | 1                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA, PCR                                       | 166                                      | 94529      | 88,0  | 0,048                    |
| Russel et al.,<br>2003                | WPRO          | Solomonsko<br>otočje,<br>Melanezija | 2                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSL   | 63                                       | 25703      | 122,6   | NP                       |
| Russel et al.,<br>2003                | WPRO          | Samoa,<br>Polinezija                | 2                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSL   | 79                                       | 17578      | 149,6   | NP                       |

**Tablica 4.2.** pregledno prikazuje najvažnije rezultate 71 studije iz **tablice 4.1.** po SZO regijama, i za cijeli svijet. Najviše studija bilo je raspoloživo za afričku regiju (AFRO) - njih 21, u Europi (EURO) je provedeno 14 istraživanja koja su zadovoljila kriterije za uvrštenje u analize, u zapadnopacifičkoj regiji (WPRO) njih 13, u američkoj regiji (AMRO) 11, regiji istočnog Sredozemlja (EMRO) 7, a u jugoistočnoj Aziji (SEARO) samo 5 studija.

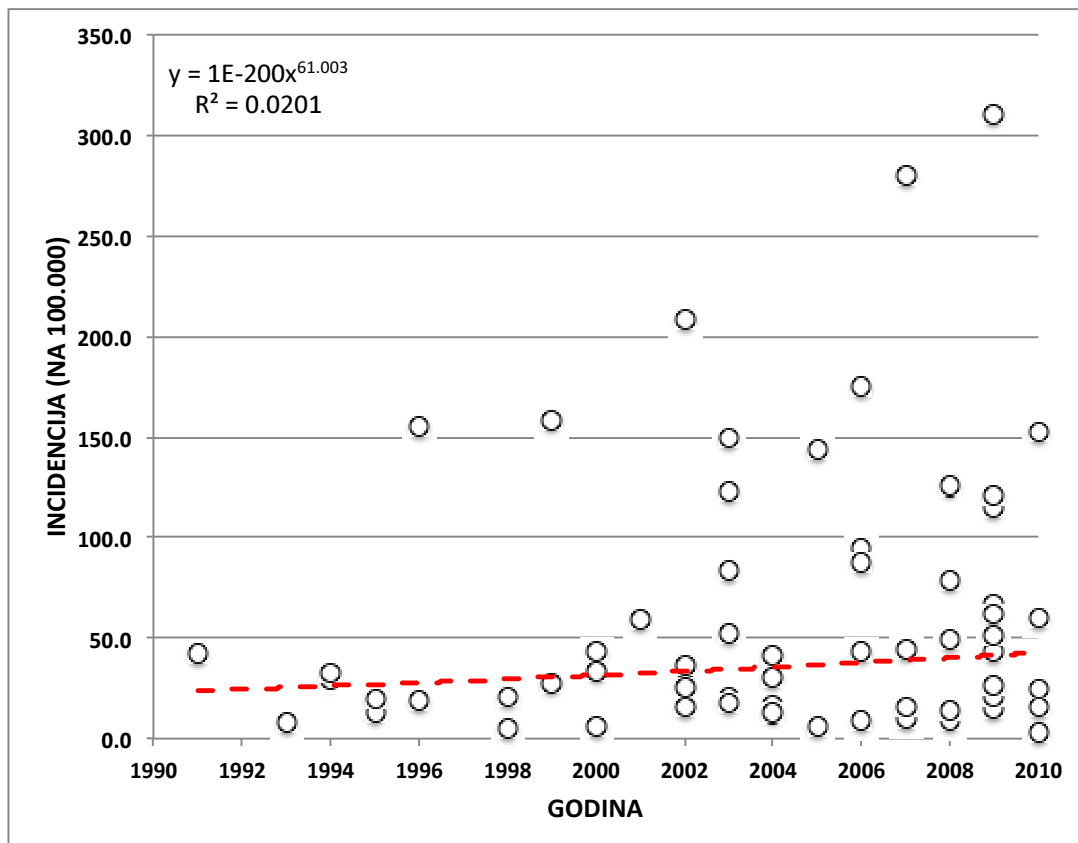
Medijan stope incidencije bio je, očekivano, najviši u afričkoj regiji gdje je smješten "meningitisni pojas" - 143,6 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina (interkvartilni interval: 115,6-174,6). Slijede zapadnopacifička regija s 42,9 (12,4-83,4), regija istočnog Sredozemlja s 34,3 (9,9-42,0), jugoistočna Azija s 26,8 (21,0-60,3), Europa s 20,8 (16,2-29,7) i američka regija s 16,6 (10,3-33,7) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina.

Medijan stope letaliteta je također bio najviši u afričkoj regiji (31,3%), zatim američkoj (15,3%), europskoj (8,1%), zapadnopacifičkoj (7,8%), istočnosredozemnoj (6,3%) te jugoistočno azijskoj (3,7%). Globalno, medijan stope incidencije za svih 71 studija iznosi 34,0 (16,0-88,0) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, uz medijan stope letaliteta od 14,4% (5,3%-26,2%).

**Tablica 4.2. Medijani stopa incidencije i letaliteta od akutnog bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti po regijama SZO-a i u svijetu. Prikazani su i interkvartilni rasponi zapaženih vrijednosti te najmanja i najveća zapažena vrijednost.**

| <b>SZO<br/>REGIJA</b> | <b>BROJ<br/>STUDIJA</b> | <b>MEDIJAN<br/>STOPE<br/>INCIDENCIJE<br/>(na 100,000)</b> | <b>INTERKVARTILNI<br/>RASPON</b> | <b>MINIMUM</b> | <b>MAKSIMUM</b> | <b>MEDIJAN<br/>STOPE<br/>LETALITETA</b> | <b>INTERKVARTILNI<br/>RASPON</b> | <b>MINIMUM</b> | <b>MAKSIMUM</b> |
|-----------------------|-------------------------|---|----------------------------------|----------------|-----------------|---|----------------------------------|----------------|-----------------|
| AFRO                  | 21                      | 143,6   | 115,6-174,6                      | 43,4           | 311,0           | 0,313                                   | 0,262-0,317                      | 0,203          | 0,388           |
| AMRO                  | 11                      | 16,6  | 10,3-33,7                        | 8,5            | 59,6            | 0,153                                   | 0,141-0,207                      | 0,092          | 0,396           |
| EMRO                  | 7                       | 34,3  | 9,9-42,0                         | 3,1            | 43,0            | 0,063                                   | 0,052-0,105                      | 0,041          | 0,146           |
| EURO                  | 14                      | 20,8  | 16,2-29,7                        | 8,9            | 36,6            | 0,081                                   | 0,054-0,107                      | 0,053          | 0,200           |
| SEARO                 | 5                       | 26,8  | 21,0-60,3                        | 14,2           | 66,8            | 0,037                                   | 0,033-0,041                      | 0,029          | 0,045           |
| WPRO                  | 13                      | 42,9  | 12,4-83,4                        | 5,3            | 149,6           | 0,078                                   | 0,048-0,117                      | 0,033          | 0,184           |
| SVIJET                | 71                      | 34,0  | 16,0-88,0                        | 3,1            | 311,0           | 0,144                                   | 0,053-0,262                      | 0,029          | 0,396           |

Kako bismo dalje razmotrili različite "skrivenne" učinke dizajna istraživanja na zapažene rezultate, napravljeno je nekoliko analiza povezanosti između kriterijske varijable (stope incidencije) i varijabli povezanih s dizajnom istraživanja. Prva takva provjera prikazana je na slici 4.3., gdje je učinjena analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa kako bi se utvrdilo postoji li rastući ili padajući trend incidencije u vremenu.

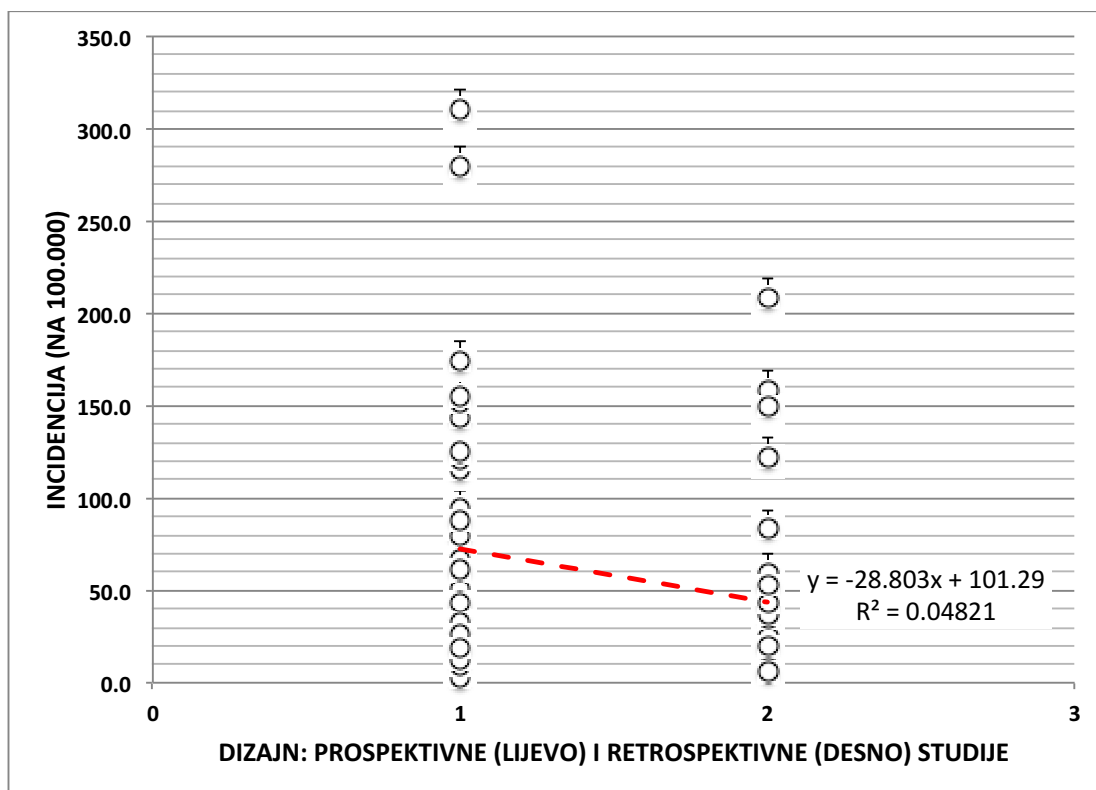


Slika 4.3. Analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa - provjera postojanja vremenskog trenda.

Distribucija zapaženih vrijednosti incidencije po godinama u razdoblju 1990.-2010. god. aproksimirana je krivuljom koja se temelji na "power" funkciji. Iako se čini kako je incidencija porasla tijekom 20 godina s oko 30 na oko 40 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, ova aproksimacija objašnjava samo oko 2% zapažene varijabilnosti u sustavu ( $R^2=0,0201$ ,  $p=N.S.$ ) te možemo zaključiti kako ovaj uzlazni trend incidencije nije statistički značajan.

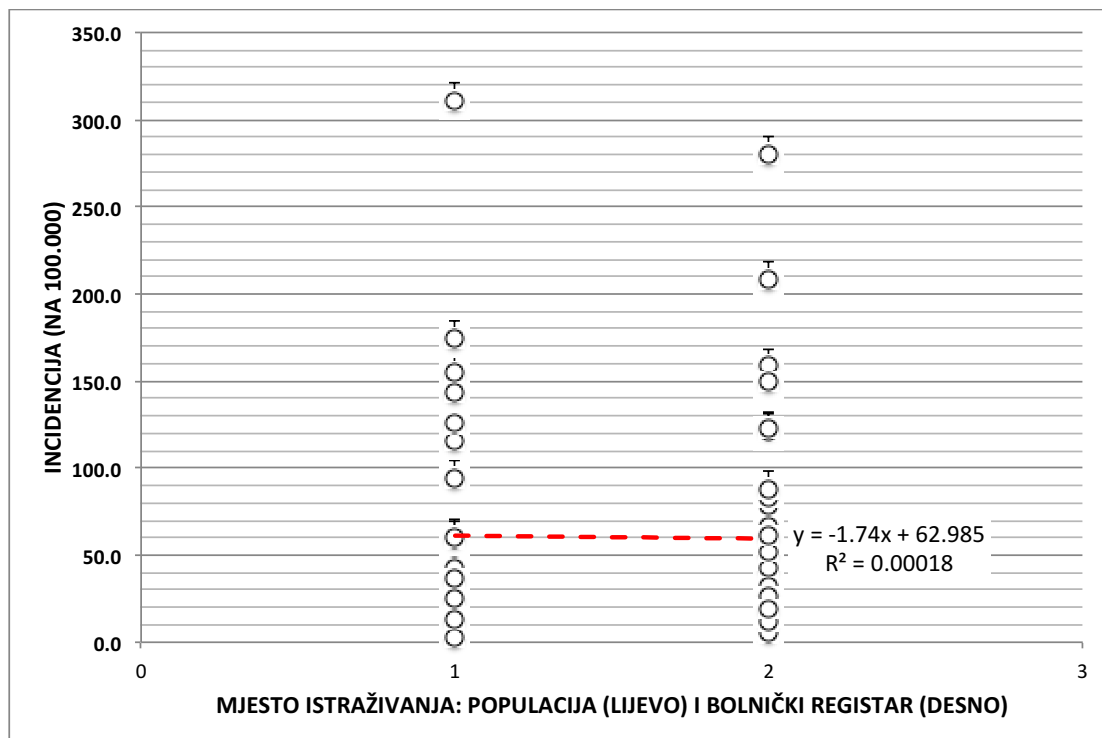


Na **slici 4.4.** prikazana je analiza povezanosti između dizajna studije (tj. je li studija bila prospektivna ili retrospektivna) i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa s ciljem provjere postojanja skrivenog utjecaja dizajna studije na rezultate. Medijan prospektivnih studija bio je oko 75 slučajeva na 100 000 osoba-godina, a medijan retrospektivnih oko 45 slučajeva na 100 000 osoba-godina. Iako dizajn studije objašnjava samo oko 5% varijabilnosti sustava ( $R^2=0,04821$ ), spomenuta je razlika granično statistički značajna ( $p<0,05$ ) te se može zaključiti da retrospektivne studije u pravilu daju značajno manje rezultate incidencije no što je to slučaj s prospektivnim studijama. Taj skriveni učinak treba svakako uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.



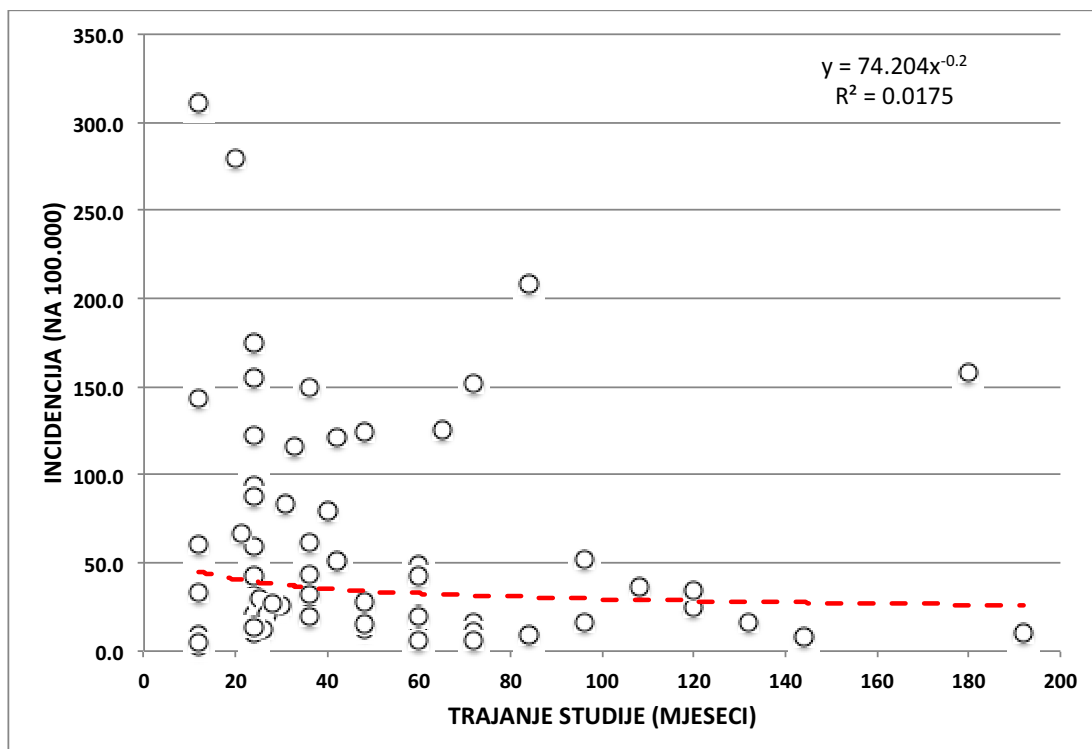
Slika 4.4. Analiza povezanosti između dizajna studije (prospektivne / retrospektivne studije) i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa - provjera postojanja utjecaja dizajna studije na rezultate.

Na **slici 4.5.** prikazana je analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (u općoj populaciji ili temeljem bolničkih i drugih registara oboljelih) i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa kako bi se provjerilo postojanje utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate. Međutim, analiza nije pokazala baš nikakav utjecaj istraživane populacije (opće ili bolničke) na rezultate ( $R^2=0,00018$ ,  $p=N.S.$ ).



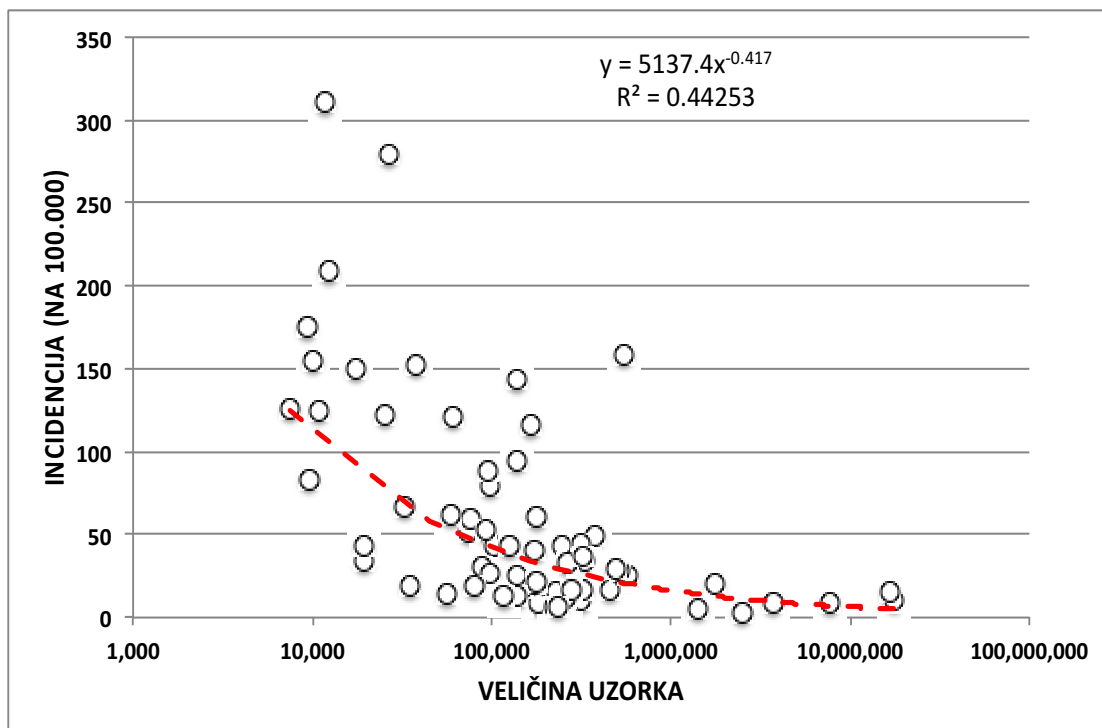
**Slika 4.5.** Analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (populacija / bolnički registri) i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa - provjera postojanja utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate.

Na **slici 4.6.** analizirana je povezanost između duljine trajanja istraživanja (izražene u mjesecima) i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa. Ova je analiza vrlo važna kako bi se isključilo postojanje tzv. Hawthorneovog učinka na rezultate, tj., ako se što dulje u nekoj populaciji provodi medicinsko istraživanje, to će populacija postajati zdravija zbog čitavog niza neizravnih pozitivnih učinaka istraživanja među stanovništvom. U našem istraživanju ne postoji potpora postojanju spomenutog učinka te se bojazan u svezi mogućeg skrivenog utjecaja povezanih s Hawthornovim učinkom može isključiti u ovoj studiji ( $R^2=0,0175$ ,  $p=N.S.$ ).



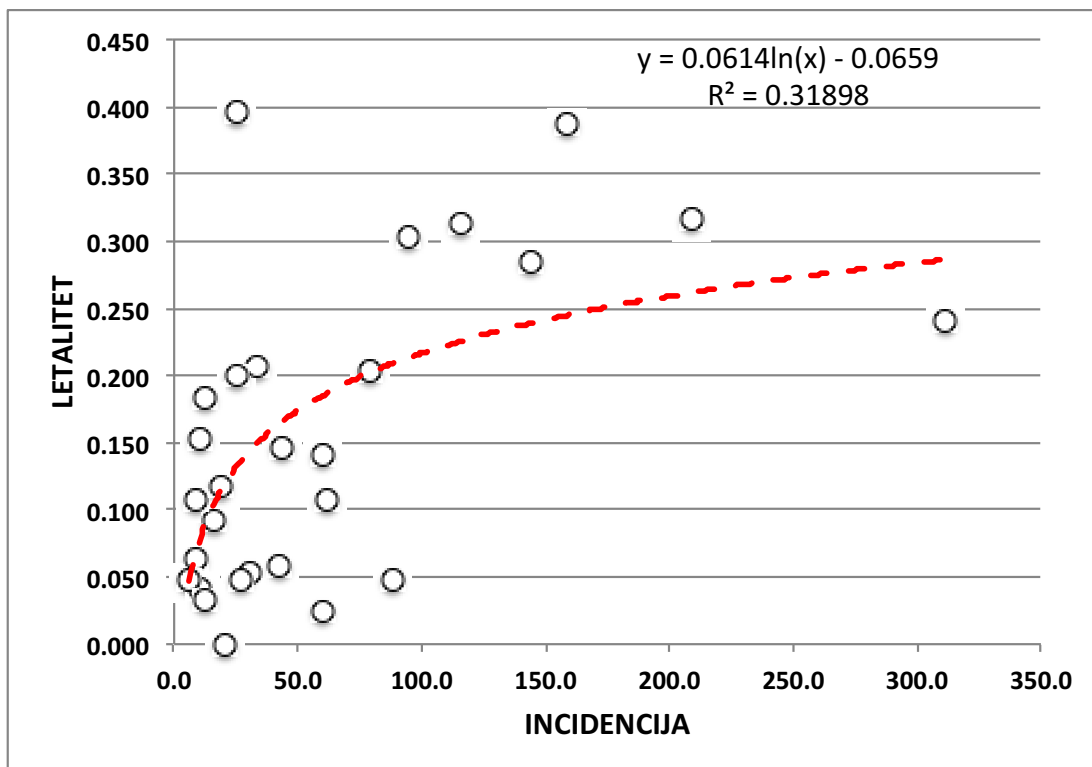
**Slika 4.6.** Analiza povezanosti između duljine trajanja istraživanja (u mjesecima) i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa - provjera postojanja utjecaja tzv. Hawthornovog učinka na rezultate.

Na **slici 4.7.** istražena je povezanost između veličine uzorka i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa. Ova analiza je iznimno važna jer se njome provjerava postojanje utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate. Naime, načelno se smatra da povećanjem uzorka vjerodostojnost zaključaka raste i konvergira prema stvarnoj vrijednosti, dok u manjim studijama postoji "raspršenje" u oba smjera oko stvarne vrijednosti zbog povećane vjerojatnosti lažno pozitivnih rezultata u malim uzorcima. Međutim, obično se objavljuju samo pozitivni rezultati, a ne i oni negativni, pa tako slika (tzv. Funnel plot) koja analizira publikacijsku pristranost najčešće ima oblik polovice jednakokračnog trokuta, a druga polovica jednostavno nije objavljena zbog negativnih rezultata. No, u slučaju procjene opterećenja bolešću analogije ne vrijede u potpunosti, jer nije moguće očekivati negativne vrijednosti incidencije. U slučaju značajnog smanjenja incidencije s povećanjem uzorka, kao što je to prikazano na **slici 4.7.** (gdje je  $R^2$  čak 44,3%,  $p < 0,0001$ ), takav je nalaz vjerojatnije posljedica teškoća u sustavnom prospektivnom praćenju svih ispitanika u golemim uzorcima što rezultira smanjenjem prijavljivanja i nižim vrijednostima incidencije.



**Slika 4.7.** Analiza povezanosti između veličine uzorka i stope incidencije za sve tipove bakterijskih meningitisa - provjera postojanja utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti" na rezultate.

Naposljetku, **slika 4.8.** mijenja kriterijsku varijablu u odnosu na prethodne analize te stopa incidencije postaje prediktorska varijabla, a stopa letaliteta kriterijska, jer vremenski slijed između te dvije varijable nalaže takvo postavljanje problema. Iz analize je vidljivo da s porastom stope incidencije vrlo brzo raste i stopa letaliteta, ali samo do granice od oko 30% kada nastupa "zasićenje" i letalitet ostaje približno isti bez obzira na daljnji porast incidencije.



Slika 4.8. Analiza povezanosti između stope incidencije i stope letaliteta za sve tipove bakterijskih meningitisa.

## 4.2. Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *H. influenzae*

**Tablica 4.3.** prikazuje najvažnija obilježja ukupno 98 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *H. influenzae* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje. Kao i u prethodnom poglavlju, za svaku studiju navedeni su najprije autor i godina publikacije. Studije su sortirane prema regiji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kojoj pripadaju - AFRO, AMRO, EMRO, EURO, SEARO ili WPRO. Za svaku je studiju navedena i točna lokacija na kojoj je provedeno istraživanje (npr. grad ili pokrajina te država). Prikazan je i dizajn studije, gdje "1" označava studije koje su u svojoj naravi prospektivne u dizajnu, a "2" studije u kojima su podatci prikupljeni retrospektivno. Prikazano je i trajanje svake pojedine studije (u mjesecima od početka do završetka studije). Prema mjestu istraživanja, studije su podijeljene na sljedeći način: "1" označava studije provedene u dobro definiranom uzorku opće populacije, dok "2" označava studije koje su se temeljile na bolničkim registrima ili drugim vrstama registara oboljelih. Kratko su navedeni i dijagnostički kriteriji koji su korišteni u postavljanju dijagnoze pozitivnog slučaja bakterijskog meningitisa u djece, npr. lateks aglutinacija, lančana reakcija polimeraze, bakterijska kultura i slično. Tablicu zaključuju kolone koje prikazuju broj potvrđenih akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *H. influenzae* (taj broj je tipično manji od broja zapaženih purulentnih meningitisa u kojih se ne može uvijek potvrditi bakterijski uzročnik), broj djece u populaciji pod rizikom tijekom razdoblja istraživanja te incidencija (izražena na 100 000 osoba-godina) i stopa letaliteta obzirom na *H. influenzae*.

Tablica 4.3. Najvažnija obilježja ukupno 98 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *H. influenzae* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje; u koloni "dizajn studije", "1" označava prospektivne, a "2" retrospektivne studije; obzirom na mjesto provođenja studije, "1" označava studije provedene u definiranom uzorku opće populacije, a "2" studije temeljene na bolničkim ili drugim registrima oboljelih; dok kratice za dijagnostičke kriterije označavaju sljedeće testove: G-Gram; BK-bakterijska kultura; LA-lateks aglutinacija; BS-broj stanica; PCR-lančana reakcija polimeraze; CSL-izolacija iz cerebrospinalnog likvora; K-izolacija iz krvi; S-serologija; NP-nema podataka).

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE | SZO REGIJA | LOKACIJA                       | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|----------------------------|------------|--------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Adegbola et al., 2005      | AFRO       | Gambija                        | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL, LA                                       | 36                              | 152700     | 4,7                                   | 0,25             |
| Iriso et al., 2008         | AFRO       | Gulu, Uganda                   | 1              | 40                       | 2                   | BS, CSL   | 22                              | 98400      | 6,7                                   | 0,282            |
| Sigaúque et al., 2008      | AFRO       | Manhica, Mozambik              | 1              | 65                       | 1                   | BS, G, CSL, K                                     | NP                              | 7480       | 9                                     | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Gulu, Uganda                   | 1              | 42                       | 2                   | BS, CSL   | 22                              | 61198      | 10,3                                  | NP               |
| Lewis et al., 2008         | AFRO       | Kampala, Mbarara, Gulu, Uganda | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL   | 269                             | 379075     | 14,2                                  | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Kampala, Uganda                | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL, LA                                       | 200                             | 243774     | 16,4                                  | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Mbarara, Uganda                | 1              | 42                       | 2                   | BS, CSL   | 47                              | 74103      | 18,1                                  | NP               |
| Daza et al., 2006          | AFRO       | Blantyre, Malavi               | 2              | 108                      | 2                   | CSL   | 441                             | 184000     | 26,6                                  | 0,34             |
| Sow et al.                 | AFRO       | Bamako, Mali                   | 1              | 24                       | 2                   | CSL   | 122                             | 225787     | 27,1                                  | NP               |
| Cowgill et al., 2010       | AFRO       | Kilifi, Kenija                 | 1              | 72                       | 2                   | BS, CSL, K, LA                                    | 63                              | 37614      | 28                                    | NP               |
| Yaro et al., 2006          | AFRO       | Bobo-Dioulasso, Burkina Faso   | 1              | 24                       | 1                   | CSL, LA, PCR                                      | 95                              | 139795     | 34                                    | 0,23             |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                         | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|----------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Campagne et al., 1999            | AFRO          | Niamey, Niger                    | 2                 | 132                            | 2                           | BS, CSL, LA  | NP                                      | NP         | 38,4  | 0,57                     |
| Roca et al., 2008                | AFRO          | Manhica, Mozambik                | 1                 | 48                             | 1                           | G, BK, LA  | 17                                      | 11025      | 38,5  | NP                       |
| Parent Du Châtelet et al., 2005  | AFRO          | Bobo-Dioulasso, Burkina Faso     | 1                 | 12                             | 1                           | CSL, LA, PCR   | 55                                      | 140000     | 39,3  | 0,26                     |
| Traore et al., 2009              | AFRO          | Bobo-Dioulasso, Burkina Faso     | 1                 | 33                             | 1                           | BS, CSL, LA, PCR   | 192                                     | 167000     | 41,8  | 0,261                    |
| Roca et al., 2006                | AFRO          | Manhica, Mozambik                | 1                 | 24                             | 1                           | G, BK, LA  | 8                                       | 9450       | 42,3  | NP                       |
| Campagne et al., 1998            | AFRO          | Niamey, Niger                    | 1                 | 72                             | 2                           | NP   | 611                                     | NP         | 52  | 0,173                    |
| Bijlmer et al., 1992             | AFRO          | Gambija                          | 1                 | 24                             | 2                           | CSL, LA  | 77                                      | 64000      | 60,1  | 0,37                     |
| Mwangi et al., 2002              | AFRO          | Kilifi, Kenija                   | 2                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL, LA   | 72                                      | 12269      | 84  | 0,17                     |
| Adjogble et al., 2007            | AFRO          | Sotouboua, Dapaong, Sokode, Togo | 1                 | 20                             | 2                           | BS, CSL, LA, PCR   | 59                                      | 27000      | 120,2   | NP                       |
| Ribeiro et al., 2007             | AMRO          | Salvador, Brazil                 | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA, PCR   | 7                                       | 319999     | 1,1   | NP                       |
| Miranzi et al., 2007             | AMRO          | Brazil                           | 2                 | 48                             | 1                           | BS, G, CSL, K, LA  | 2159                                    | 17431000   | 3,26  | 0,144                    |
| Miranzi et al., 2007             | AMRO          | Brazil                           | 2                 | 192                            | 1                           | BS, G, CSL, K, LA  | 17994                                   | 17226000   | 6,83  | 0,185                    |



| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                              | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Simões LL et al., 2004           | AMRO          | Goias, Brazil                         | 2                 | 48                             | 1                           | CSL, AG  | 194                                     | 462673     | 10,5  | NP                       |
| Loughlin et al., 1995            | AMRO          | Massachusetts, SAD                    | 2                 | 96                             | 2                           | CSL, K, LA   | NP                                      | NP         | 11,6  | NP                       |
| Gomez, 2000                      | AMRO          | Dominikanska Republika                | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | NP                                      | NP         | 13  | NP                       |
| Gomez et al., 2000               | AMRO          | Santo Domingo, Dominikanska Republika | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 44                                      | 329000     | 13,4  | 0,14                     |
| Ferreccio et al., 1990           | AMRO          | Santiago, Čile                        | 2                 | 36                             | 1                           | CSL, K, LA   | 242                                     | 528942     | 15,2  | 0,16                     |
| Adams et al., 1993               | AMRO          | SAD                                   | 2                 | 144                            | 1                           | CSL, K   | 6738                                    | 7600000    | 15,3  | 0,036                    |
| Weiss et al., 2001               | AMRO          | Campinas, Brazil                      | 2                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL, K, LA  | 26                                      | 77150      | 16,9  | 0,154                    |
| Gomez, 2000                      | AMRO          | Argentina                             | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | NP                                      | NP         | 17  | NP                       |
| Gomez, 2000                      | AMRO          | Brazil                                | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | NP                                      | NP         | 24  | NP                       |
| Gomez, 2000                      | AMRO          | Čile                                  | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | NP                                      | NP         | 25,1  | NP                       |
| Ribeiro et al., 2007             | AMRO          | Salvador, Brazil                      | 1                 | 36                             | 1                           | BS, CSL, LA, PCR   | 244                                     | 319999     | 25,4  | NP                       |
| Ribeiro et al., 2003             | AMRO          | Salvador, Brazil                      | 1                 | 54                             | 1                           | BS, CSL, LA, PCR   | 337                                     | 289770     | 25,9  | NP                       |
| Rice et al., 1990                | AMRO          | Kansas, SAD                           | 2                 | 60                             | 2                           | CSL, K   | 41                                      | 31577      | 26  | 0,049                    |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                   | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Hammond et al., 1988             | AMRO          | Manitoba, Keewatin, Kanada | 1                 | 36                             | 1                           | CSL, LA  | 80                                      | 83178      | 32,1  | 0,04                     |
| Wenger et al., 1990              | AMRO          | SAD                        | 1                 | 12                             | 2                           | CSL, K   | 783                                     | 2333400    | 33,6  | NP                       |
| Ward et al., 1986                | AMRO          | Aljaska, SAD               | 1                 | 36                             | 1                           | CSL, K   | 127                                     | 116714     | 36,2  | 0,055                    |
| Dickinson et al., 2005           | AMRO          | Kuba                       | 2                 | 72                             | 1                           | CSL, LA, PCR   | 312                                     | 729000     | 42,8  | NP                       |
| Murphy et al., 1992              | AMRO          | Minnesota, Dallas, Texas   | 1                 | 24                             | 2                           | CSL, K, LA   | 457                                     | 486576     | 47  | 0,039                    |
| Dash et al., 2008                | EMRO          | Oman                       | 2                 | 72                             | 2                           | BS, CSL, LA  | 76                                      | 260000     | 4,9   | NP                       |
| Al Khorasani et al., 2006        | EMRO          | Sa'ada, Jemen              | 2                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 23                                      | 103484     | 11,1  | 0,087                    |
| Novelli et al., 1989             | EMRO          | Katar                      | 1                 | 24                             | 2                           | CSL, K, LA   | 13                                      | 41000      | 15,9  | 0,077                    |
| Al-Mazrou et al., 2004 (Abs)     | EMRO          | Saudijska Arabija          | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, K   | 58                                      | 171818     | 16,9  | NP                       |
| Mahmoud et al., 2002             | EMRO          | Al-Ain, UAE                | 2                 | 120                            | 2                           | BS, CSL, K   | 54                                      | 19520      | 27,7  | NP                       |
| Uduman et al., 2000 (Abst)       | EMRO          | Abu Dhabi, UAE             | 1                 | 24                             | 2                           | BS, CSL, K   | 13                                      | 19520      | 33,3  | NP                       |
| Zaidi et al., 2009               | EMRO          | Hyderabad, Pakistan        | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 12                                      | 222855     | 38  | NP                       |
| Levy et al., 2008                | EURO          | Francuska                  | 1                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSF, K, LA, PCR                                       | 69                                      | 3773500    | 0,3   | NP                       |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE      | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA  | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|---------------------------------------|---------------|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Kyaw et al.,<br>2002                  | EURO          | Škotska, UK   | 2                 | 96                             | 1                           | CSF, BS, LA  | 49                                      | 322534     | 1,9   | NP                       |
| Rossi et al.,<br>2009                 | EURO          | Lazio, Italija  | 2                 | 60                             | 2                           | CSF, K   | 42                                      | 230140     | 3,6   | NP                       |
| Hudeckova et<br>al., 2010             | EURO          | Slovačka  | 2                 | 132                            | 1                           | CSF, BS, LA  | 109                                     | 276000     | 3,6   | NP                       |
| Platonov et al.,<br>2006              | EURO          | Moskva, Rusija  | 1                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA  | 39                                      | 344000     | 5,7   | 0,103                    |
| Kojouharova<br>et al., 2002           | EURO          | Pleven, Plovdiv,<br>Sofija, Stara<br>Zagora, Varna,<br>Bugarska | 1                 | 30                             | 1                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 21                                      | 138249     | 6   | 0,095                    |
| Konior et al.,<br>2008 (Abst)         | EURO          | Malopolska,<br>Poljska  | 1                 | 24                             | 2                           | CSF, K, LA,<br>PCR   | 27                                      | 211000     | 6,4   | 0,037                    |
| Luca et al.,<br>2004                  | EURO          | Iasi, Constanta,<br>Rumunjska                                   | 1                 | 25                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA  | 13                                      | 89300      | 7   | 0                        |
| Syrogianno-<br>poulos et al.,<br>1995 | EURO          | Patras, Grčka   | 2                 | 60                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA  | 14                                      | 35000      | 8   | NP                       |
| Tsolia et al.,<br>1998                | EURO          | Atena, Grčka  | 1                 | 24                             | 2                           | CSL, K, LA   | 28                                      | 175395     | 8   | 0                        |
| Vutuc et al.,<br>1995 (Abst)          | EURO          | Austrija  | 2                 | 36                             | 2                           | G, CSL   | 146                                     | 468269     | 10,4  | NP                       |
| Fogarty et al.,<br>1995               | EURO          | Irska   | 1                 | 24                             | 2                           | CSF, K   | NP                                      | 280000     | 12,1  | NP                       |
| Urwin et al.,<br>1994                 | EURO          | North East<br>Thames, UK  | 1                 | 36                             | 2                           | CSF, BS, LA  | 114                                     | 267406     | 14,2  | NP                       |

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE  | SZO REGIJA | LOKACIJA          | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|-----------------------------|------------|-------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Kyaw et al., 2002           | EURO       | Škotska, UK       | 2              | 108                      | 1                   | CSF, BS, LA                                       | 477                             | 326046     | 16,3                                  | NP               |
| Nováková et al., 1999       | EURO       | Slovačka          | 1              | 24                       | 2                   | CSF, BS, LA                                       | 35                              | NP         | 17,3                                  | NP               |
| Dagan et al., 1999          | EURO       | Izrael            | 1              | 48                       | 2                   | CSF, K  | 365                             | 523615     | 17,4                                  | NP               |
| Dagan et al., 1992          | EURO       | Izrael            | 1              | 24                       | 2                   | CSF, K  | 170                             | 486540     | 17,5                                  | 0,012            |
| Dagan et al., 1994          | EURO       | Izrael            | 1              | 36                       | 2                   | CSF, K  | 280                             | 492500     | 18,9                                  | NP               |
| Halfon-Yaniv et al., 1990   | EURO       | Negev, Izrael     | 2              | 60                       | 2                   | CSL, K, LA  | 45                              | 40970      | 22                                    | 0,066            |
| Olowokure et al., 2000      | EURO       | West Midlands, UK | 1              | 60                       | 2                   | CSF, K  | 165                             | 145048     | 22,3                                  | NP               |
| Howard et al., 1991         | EURO       | Wales, UK         | 1              | 36                       | 2                   | CSF, BS, LA                                       | 120                             | 179200     | 22,3                                  | NP               |
| Gervais et al., 1991        | EURO       | Ženeva, Švicarska | 2              | 168                      | 2                   | CSL, K, LA  | 71                              | 21713      | 23,4                                  | 0                |
| Tudor-Williams et al., 1989 | EURO       | Oxford, UK        | 1              | 42                       | 2                   | CSF, BS, LA                                       | 138                             | 166800     | 23,6                                  | 0,058            |
| Booy et al., 1993           | EURO       | Oxford, UK        | 1              | 84                       | 2                   | CSF, BS, LA                                       | 284                             | 171800     | 23,7                                  | NP               |
| Trollfors et al., 1987      | EURO       | Švedska           | 2              | 36                       | 2                   | CSF, K  | 440                             | 477461     | 30,7                                  | 0,023            |
| Howard et al., 1991         | EURO       | Gwynedd, UK       | 1              | 132                      | 2                   | CSF, BS, LA                                       | 50                              | 14200      | 31,7                                  | 0,02             |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                       | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Minz et al.,<br>2008             | SEARO         | Vellore, Tamil<br>Nadu, Indija | 1                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSF,<br>LA  | 6                                       | 56153      | 5,3   | NP                       |
| Shah et al.,<br>2009             | SEARO         | Kathmandu<br>Valley, Nepal     | 1                 | 28                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA  | 17                                      | 97338      | 7,5   | 0,059                    |
| Batuwanthuda<br>we et al., 2009  | SEARO         | Colombo, Sri<br>Lanka          | 1                 | 27                             | 2                           | CSF, LA  | 56                                      | 179149     | 14  | 0                        |
| Williams et al.,<br>2009         | SEARO         | Kathmandu<br>Valley, Nepal     | 1                 | 21                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA  | 9                                       | 32500      | 15,7  | 0,11                     |
| Batuwanthuda<br>we et al., 2010  | SEARO         | Colombo, Sri<br>Lanka          | 1                 | 12                             | 1                           | CSF, LA  | 54                                      | 179103     | 30,2  | 0                        |
| Rahman et al.,<br>2008           | SEARO         | Dhaka,<br>Bangladeš            | 1                 | 60                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA, K, PCR                                    | 46                                      | NP         | NP  | 0,19                     |
| Shao et al.,<br>2004 (Abst)      | WPRO          | Taiwan                         | 2                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSF   | 12                                      | NP         | 4,33  | 0,083                    |
| Kim et al.,<br>2004              | WPRO          | Jeonbuk, Južna<br>Koreja       | 1                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSF,<br>LA, PCR                                       | 14                                      | 116894     | 6   | 0,07                     |
| Nakano et al.,<br>2001           | WPRO          | Mie, Japan                     | 1                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA, PCR                                       | 11                                      | 90868      | 6,1   | NP                       |
| Sakata et al.,<br>2007           | WPRO          | Hokkaido,<br>Japan             | 2                 | 120                            | 2                           | CSF, K, LA,<br>PCR   | 24                                      | 22789      | 10,5  | 0                        |
| Yang et al.,<br>1996 (Abst)      | WPRO          | Hefei, Kina                    | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSF   | NP                                      | NP         | 10,7  | 0,097                    |
| Dang D. Anh et<br>al., 2009      | WPRO          | Khanh Hoa,<br>Vijetnam         | 1                 | 17                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA, PCR                                       | 4                                       | 24641      | 11,4  | NP                       |
| Wilson et al.,<br>2003           | WPRO          | Fidži                          | 2                 | 96                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA  | 88                                      | 93993      | 11,7  | NP                       |
| Dang D. Anh et<br>al., 2006      | WPRO          | Hanoi,<br>Vijetnam             | 1                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA, PCR                                       | 23                                      | 94529      | 12,2  | 0,04                     |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE    | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                              | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOS-<br>TIČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|-------------------------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Russel et al.,<br>2003              | WPRO          | Samoa,<br>Polinezija                  | 2                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSF   | 13                                      | 17578      | 24,5  | NP                       |
| Gilbert et al.,<br>1990             | WPRO          | Victoria,<br>Australija               | 2                 | 36                             | 2                           | CSL, K, LA   | 224                                     | 295051     | 25,3  | 0,035                    |
| Bower et al.,<br>1994<br>(Abstract) | WPRO          | Western<br>Territories,<br>Australija | 2                 | 84                             | 2                           | CSF  | 257                                     | 126000     | 29  | 0,061                    |
| Hanna et al.,<br>1991<br>(Abstract) | WPRO          | Western<br>Territories,<br>Australija | 2                 | 60                             | 2                           | CSF  | 189                                     | 126000     | 30  | NP                       |
| Russel et al.,<br>2009              | WPRO          | Tonga,<br>Polinezija                  | 2                 | 60                             | 2                           | BS, G, CSF   | NP                                      | 9716       | 32,9  | NP                       |
| Russel et al.,<br>2003              | WPRO          | Solomonsko<br>otočje,<br>Melanezija   | 2                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSF   | 17                                      | 25703      | 33,1  | NP                       |
| Mendsaikhan<br>et al., 2009         | WPRO          | Ulan Bator,<br>Mongolija              | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA, PCR                                       | 61                                      | 60047      | 33,8  | 0,131                    |
| Russel et al.,<br>2003              | WPRO          | Tonga,<br>Polinezija                  | 2                 | 31                             | 2                           | BS, G, CSF   | 9                                       | 9716       | 36  | NP                       |
| Mendsaikhan<br>et al., 2009         | WPRO          | Ulan Bator,<br>Mongolija              | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSF,<br>LA, PCR                                       | 72                                      | 60047      | 40  | NP                       |
| Limcangco et<br>al., 2000           | WPRO          | Manila, Filipini                      | 2                 | 36                             | 2                           | CSL, K, LA   | 118                                     | 41592      | 94,5  | 0,11                     |

**Tablica 4.4.** pregledno prikazuje najvažnije rezultate 98 studija iz **tablice 4.3.** po SZO regijama, i cijeli svijet. Najviše studija bilo je raspoloživo za Europu (EURO) - njih 26; u američkoj regiji (AMRO) provedeno je 21 istraživanje koji su zadovoljili kriterije za uvrštenje u analize, u afričkoj (AFRO) 20 studija, u zapadnopacifičkoj regiji (WPRO) njih 18, u regiji istočnog Sredozemlja (EMRO) 7, a u jugoistočnoj Aziji (SEARO) samo 6 studija.

Medijan stope incidencije bio je, očekivano, najviši u afričkoj regiji gdje je smješten "meningitisni pojas" - 31,0 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina (interkvartilni interval: 15,3-42,0). Slijede zapadnopacifička regija s 24,9 (10,7-33,1), američka regija sa 17,0 (13,0-26,0), regija istočnog Sredozemlja sa 16,9 (13,5-30,5), Europa s 15,2 (6,4-22,3) i jugoistočna Azija s 14,0 (7,5-15,7) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina.

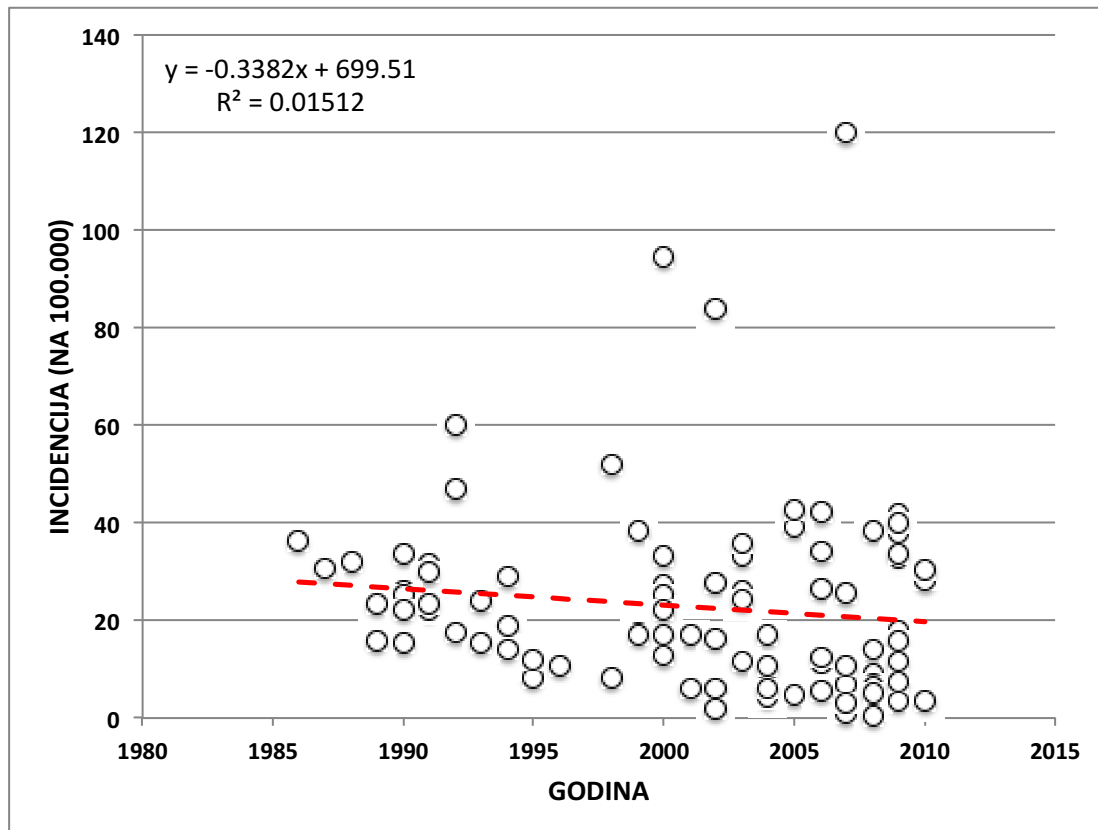
Medijan stope letaliteta je također bio najviši u afričkoj regiji (26,1%), zatim američkoj (9,8%), istočnom Sredozemlju (8,2%), zapadnopacifičkoj regiji (7,0%), jugoistočnoazijskoj (5,9%) te europskoj regiji (2,3%). Globalno, medijan stope incidencije za svih 98 studija iznosi 17,4 (10,4-31,7) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, uz medijan stope letaliteta od 8,7% (3,7%-17,2%).

Tablica 4.4. Medijani stopa incidencije i letaliteta od bakterijskog meningitisa uzrokovane *H. influenzae* u djece do 5 godina starosti po regijama SZO-a i u svijetu. Prikazani su i interkvartilni rasponi zapaženih vrijednosti te najmanja i najveća zapažena vrijednost.

| SZO REGIJA | BROJ STUDIJA | MEDIJAN STOPE INCIDENCIJE (na 100,000) | INTERKVARTILNI I RASPON | MINIMUM | MAKSIMUM | MEDIJAN STOPE LETALITETA | INTERKVARTILNI RASPON | MINIMUM | MAKSIMUM |
|------------|--------------|--|-------------------------|---------|----------|--------------------------|-----------------------|---------|----------|
| AFRO       | 20           | 31,0                                   | 15,3-42,0               | 4,7     | 120,2    | 0,261                    | 0,230-0,340           | 0,170   | 0,570    |
| AMRO       | 21           | 17,0                                   | 13,0-26,0               | 1,1     | 47,0     | 0,098                    | 0,040-0,154           | 0,036   | 0,185    |
| EMRO       | 7            | 16,9                                   | 13,5-30,5               | 4,9     | 38,0     | 0,082                    | 0,079-0,084           | 0,077   | 0,087    |
| EURO       | 26           | 15,2                                   | 6,4-22,3                | 0,3     | 31,7     | 0,023                    | 0,006-0,062           | 0,000   | 0,103    |
| SEARO      | 6            | 14,0                                   | 7,5-15,7                | 5,3     | 30,2     | 0,059                    | 0,000-0,111           | 0,000   | 0,190    |
| WPRO       | 18           | 24,9                                   | 10,7-33,1               | 4,3     | 94,5     | 0,070                    | 0,040-0,097           | 0,000   | 0,131    |
| SVIJET     | 98           | 17,4                                   | 10,4-31,7               | 0,3     | 120,2    | 0,087                    | 0,037-0,172           | 0,000   | 0,570    |



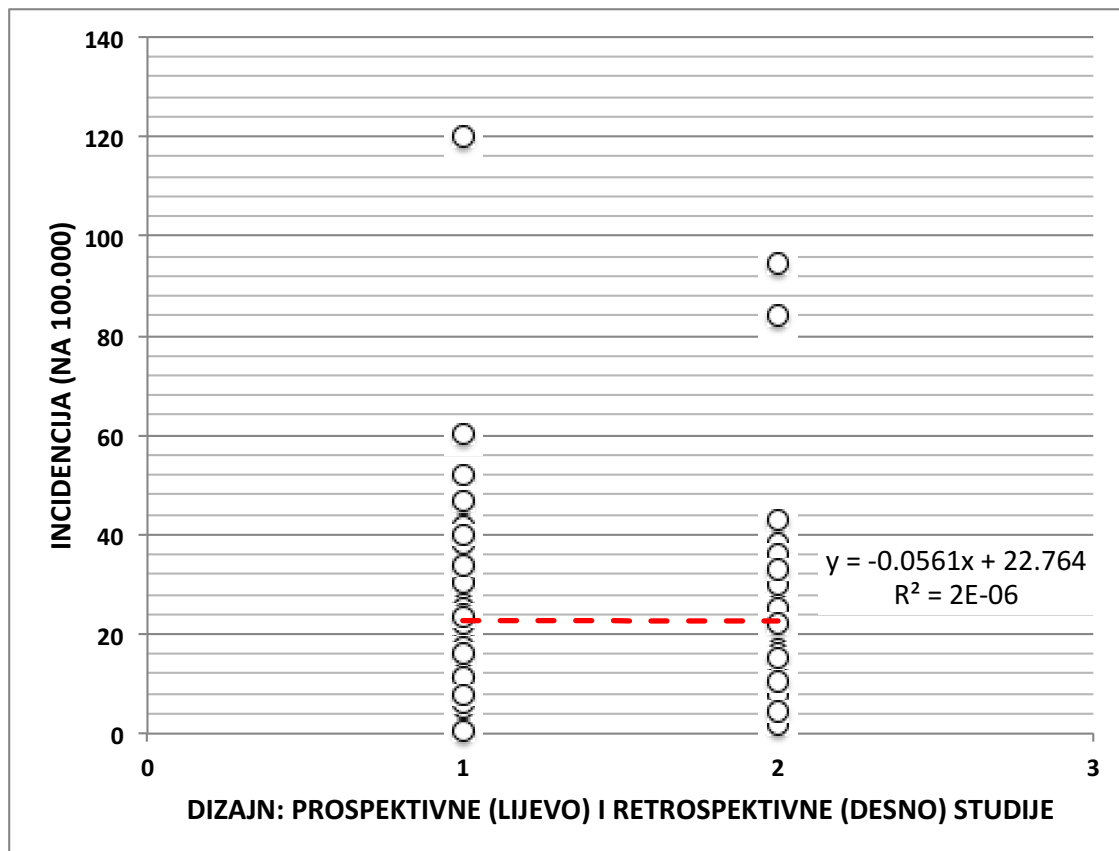
Kako bismo dalje razmotrili različite "skrivenne" učinke dizajna istraživanja na zapažene rezultate, napravljeno je nekoliko analiza povezanosti između kriterijske varijable (stope incidencije) i varijabli povezanih s dizajnom istraživanja. Prva takva provjera prikazana je na slici 4.9., gdje je učinjena analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* kako bi se utvrdilo postoji li rastući ili padajući trend incidencije u vremenu.



Slika 4.9. Analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* - provjera postojanja vremenskog trenda.

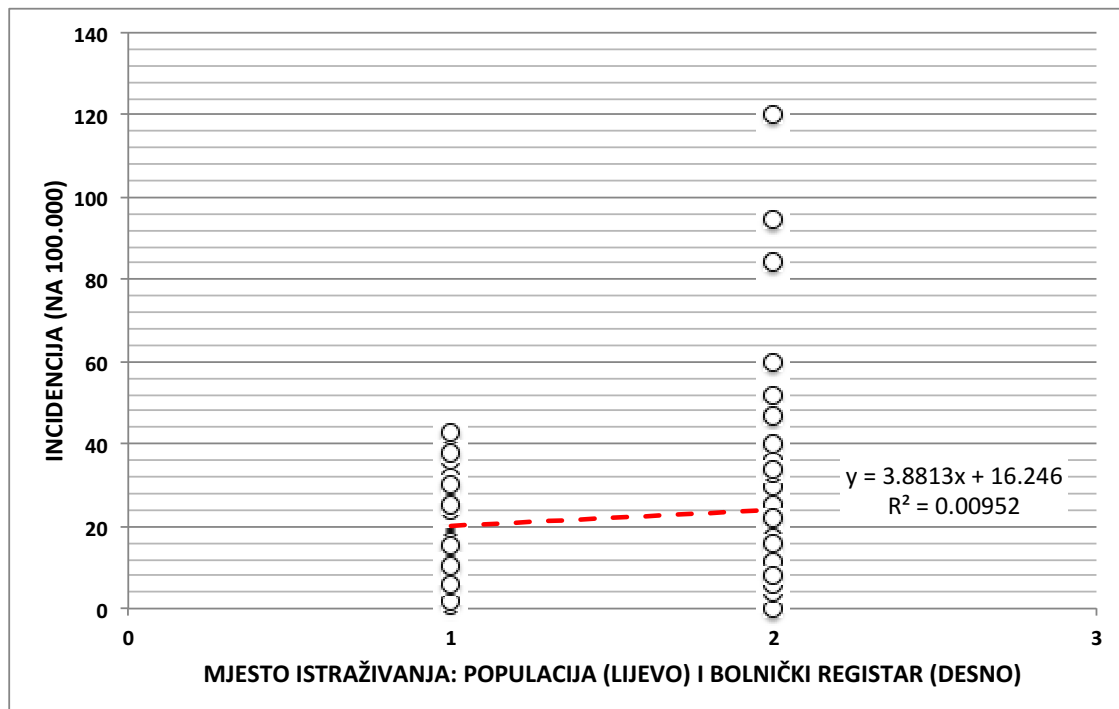
Distribucija zapaženih vrijednosti incidencije po godinama u razdoblju 1985.-2010.god. aproksimirana je krivuljom koja se temelji na "power" funkciji. Iako se čini kako se incidencija smanjila tijekom 25 godina s oko 30 na oko 20 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, ova aproksimacija objašnjava manje od 2% zapažene varijabilnosti u incidenciji ( $R^2=0,0151$ ,  $p=N.S.$ ) te možemo zaključiti kako ovaj silazni trend incidencije nije statistički značajan.

Na **slici 4.10.** prikazana je analiza povezanosti između dizajna studije (tj. je li studija bila prospektivna ili retrospektivna) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* kako bi se provjerilo postojanje skrivenog utjecaja dizajna studije na rezultate. Medijan prospektivnih studija bio je oko 23 slučaja na 100 000 osoba-godina, a medijan retrospektivnih također oko 23 slučaja na 100 000 osoba-godina. Dizajn studije, stoga, ne objašnjava uopće varijabilnost u incidenciji ( $R^2=0,000002$ ) i spomenuta razlika nije statistički značajna. Može se zaključiti da retrospektivne studije uvrštene u ovo istraživanje u pravilu daju jednake rezultate incidencije kao i prospektivne studije.



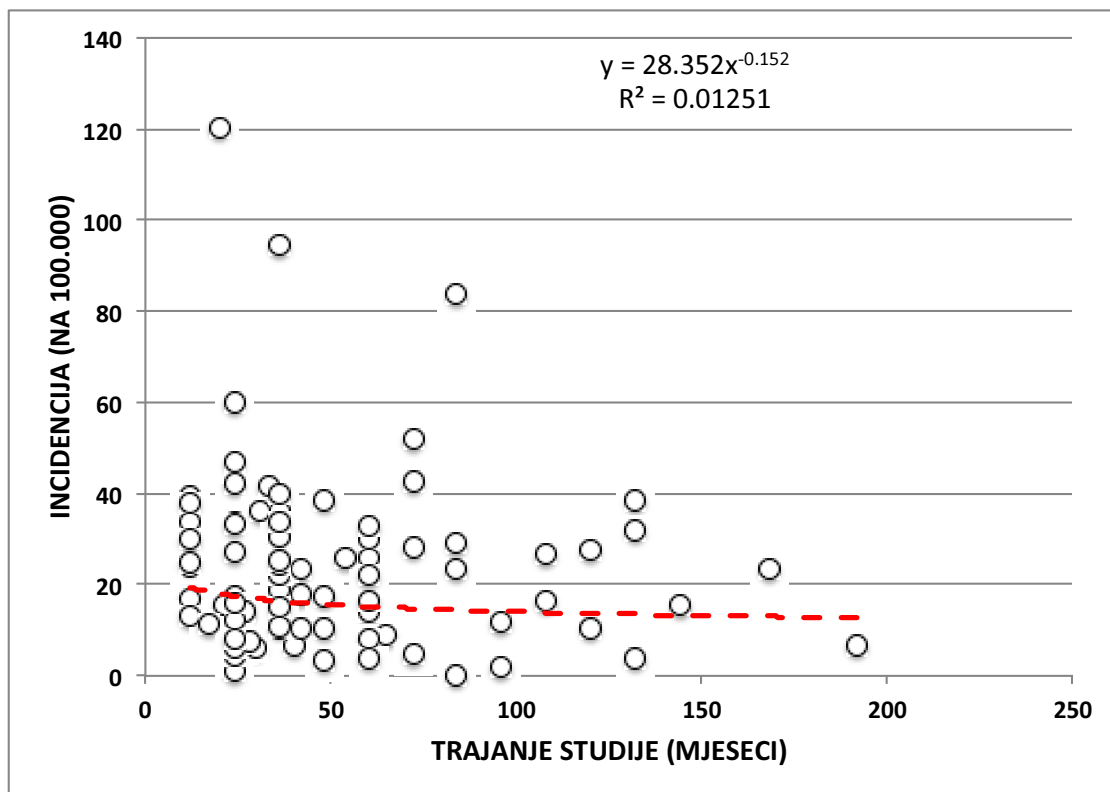
Slika 4.10. Analiza povezanosti između dizajna studije (prospektivne / retrospektivne studije) i stope incidencije za akutne bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* - provjera postojanja utjecaja dizajna studije na rezultate.

Na **slici 4.11.** prikazana je analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (u općoj populaciji ili temeljem bolničkih i drugih registara oboljelih) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* kako bi se provjerilo postojanje utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate. Međutim, analiza nije pokazala nikakav utjecaj istraživane populacije (opće ili bolničke) na rezultate ( $R^2=0,00952$ ,  $p=N.S.$ ).



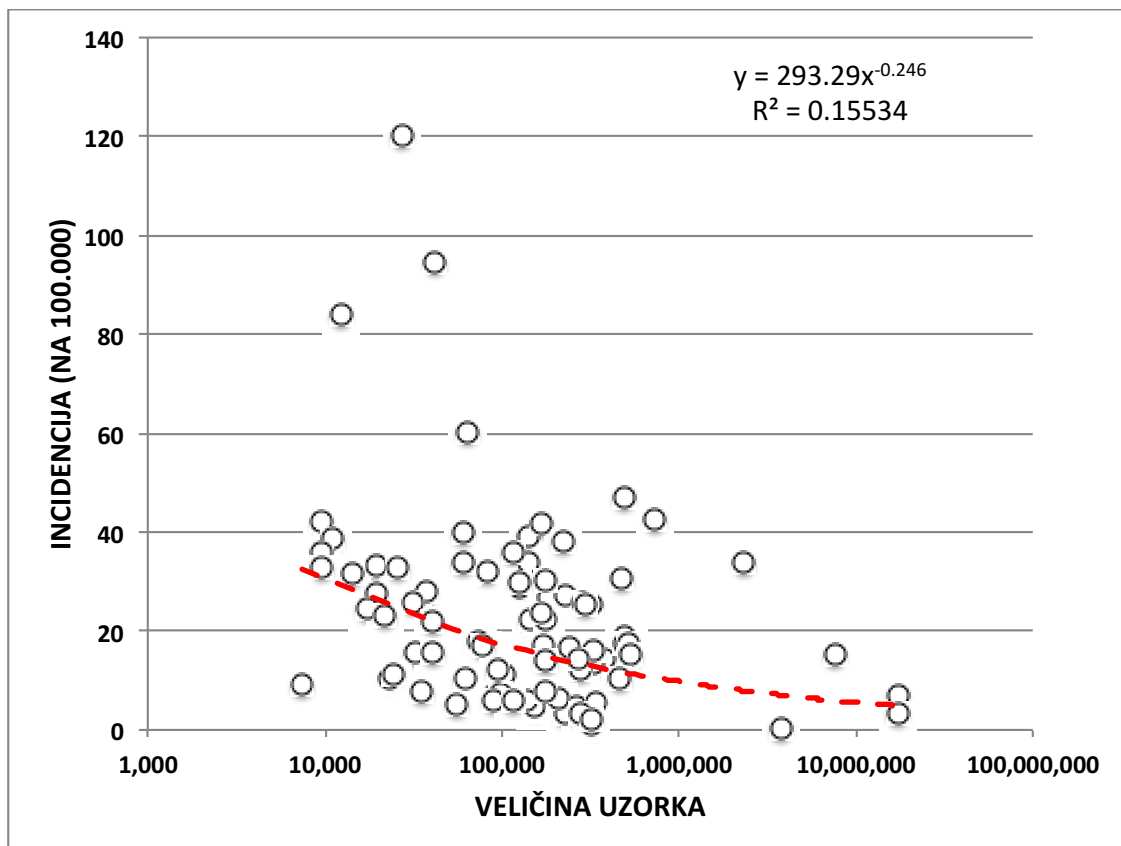
Slika 4.11. Analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (populacija / bolnički registri) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* - provjera postojanja utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate.

Na **slici 4.12.** analizirana je povezanost između duljine trajanja istraživanja (izražene u mjesecima) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* kako bi se isključilo postojanje tzv. Hawthorneovog učinka na rezultate. U ovome istraživanju ne postoji potpora postojanju spomenutog učinka te se bojazan u svezi mogućeg skrivenog utjecaja povezanih s Hawthornovim učinkom može isključiti u ( $R^2=0,01251$ ,  $p=N.S.$ ).



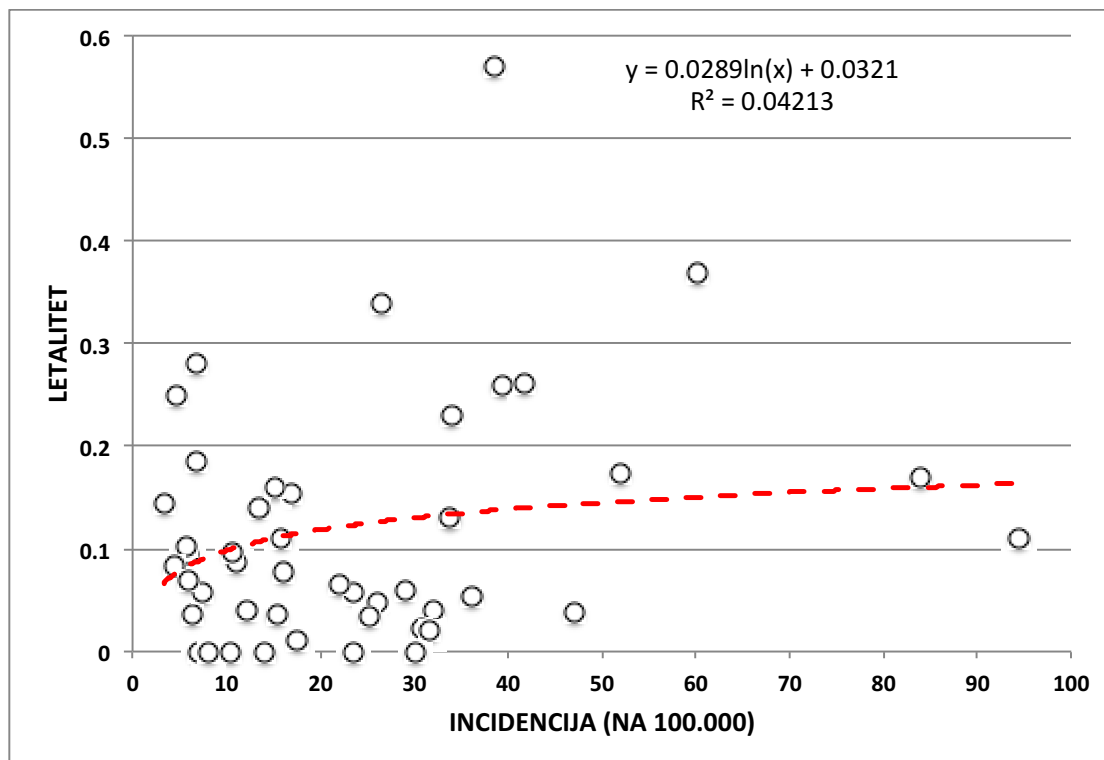
Slika 4.12. Analiza povezanosti između duljine trajanja istraživanja (u mjesecima) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* - provjera postojanja utjecaja tzv. Hawthorneovog učinka na rezultate.

Na **slici 4.13.** istražena je povezanost između veličine uzorka i stope incidencije za sve bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae*. Ova analiza je iznimno važna jer se njome provjerava postojanje utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate. U slučaju značajnog smanjenja incidencije s povećanjem uzorka kao što je to prikazano na **slici 4.13.** (gdje je  $R^2=15,5\%$ ,  $p<0,01$ ) takav je nalaz vjerojatnije posljedica teškoća u sustavnom prospektivnom praćenju svih ispitanika u golemim uzorcima što rezultira smanjenjem prijavljivanja i nižim vrijednostima incidencije.



Slika 4.13. Analiza povezanosti između veličine uzorka i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae* - provjera postojanja utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate.

Na **slici 4.14.** u odnosu na prethodne analize promijenjena je kriterijska varijabla te sada stopa incidencije postaje prediktorska varijabla, a stopa letaliteta kriterijska jer vremenski slijed između te dvije varijable nalaže takvo postavljanje problema. Iz analize je vidljivo da s porastom stope incidencije raste i stopa letaliteta, ispočetka brže, a zatim do 20% kada nastupa "zasićenje" i letalitet ostaje približno isti bez obzira na daljnji porast incidencije.



Slika 4.14. Analiza povezanosti između stope incidencije i stope letaliteta za bakterijske meningitise uzrokovane *H. influenzae*.

### 4.3. Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *S. pneumoniae*

**Tablica 4.5.** prikazuje najvažnija obilježja ukupno 94 studije o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *S. pneumoniae* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje. Kao i u prethodnom poglavlju, za svaku studiju navedeni su najprije autor i godina publikacije. Studije su razvrstane prema regiji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kojoj pripadaju - AFRO, AMRO, EMRO, EURO, SEARO ili WPRO. Za svaku je studiju navedena i točna lokacija na kojoj je provedeno istraživanje (npr. grad ili pokrajina te država). Prikazan je i dizajn studije, gdje "1" označava studije koje su u svojoj naravi prospektivne u dizajnu, a "2" studije u kojima su podatci prikupljeni retrospektivno. Prikazano je i trajanje svake pojedine studije (u mjesecima od početka do završetka studije). Prema mjestu istraživanja, studije su podijeljene na sljedeći način: "1" označava studije provedene u dobro definiranom uzorku opće populacije, dok "2" označava studije koje su se temeljile na bolničkim registrima ili drugim vrstama registara oboljelih. Kratko su navedeni i dijagnostički kriteriji koji su korišteni u postavljanju dijagnoze pozitivnog slučaja bakterijskog meningitisa u djece, npr. broj stanica, lateks aglutinacija, lančana reakcija polimeraze, bakterijska kultura i slično. Tablicu zaključuju kolone koje prikazuju broj potvrđenih akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *S. pneumoniae*, broj djece u populaciji pod rizikom tijekom razdoblja istraživanja te incidenciju (izraženu na 100 000 osoba-godina) i specifičnu stopu letaliteta obzirom na *S. pneumoniae*.

Tablica 4.5. Najvažnija obilježja ukupno 94 studije o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *S. pneumoniae* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje; u koloni "dizajn studije", "1" označava prospektivne, a "2" retrospektivne studije; obzirom na mjesto provođenja studije, "1" označava studije provedene u definiranom uzorku opće populacije, a "2" studije temeljene na bolničkim ili drugim registrima oboljelih; dok kratice za dijagnostičke kriterije označavaju sljedeće testove: G-Gram; BK-bakterijska kultura; LA-lateks aglutinacija; BS-broj stanica; PCR-lančana reakcija polimeraze; CSL-izolacija iz cerebrospinalnog likvora; K-izolacija iz krvi; S-serologija; NP-nema podataka).

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE | SZO REGIJA | LOKACIJA                              | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|----------------------------|------------|---------------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Adegbola et al., 2005      | AFRO       | Gambija                               | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL, LA                                       | 44                              | 152700     | 5,8                                   | 0,25             |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Kampala, Uganda                       | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL, LA                                       | 155                             | 243774     | 12,7                                  | NP               |
| Sigaúque et al., 2008      | AFRO       | Manhica, Mozambik                     | 1              | 65                       | 1                   | BS, G, CSL, K                                     | NP                              | 7480       | 16,2                                  | NP               |
| Lewis et al., 2008         | AFRO       | Kampala, Mbarara i Gulu, Uganda       | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL   | 320                             | 379075     | 16,9                                  | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Mbarara, Uganda                       | 1              | 42                       | 2                   | BS, CSL   | 44                              | 74103      | 17                                    | NP               |
| Campbell et al., 2004      | AFRO       | Bamako, Mali                          | 1              | 12                       | 2                   | BS, CSL, LA                                       | 47                              | 222647     | 21                                    | 0,23             |
| Yaro et al., 2006          | AFRO       | Bobo-Dioulasso i Hounde, Burkina Faso | 1              | 24                       | 1                   | BS, CSL, LA, PCR                                  | 93                              | 140000     | 33,2                                  | 0,53             |
| Traore et al., 2009        | AFRO       | Bobo-Dioulasso i Hounde, Burkina Faso | 1              | 33                       | 1                   | BS, CSL, LA, PCR                                  | 170                             | 167000     | 37                                    | 0,51             |



| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE      | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                                    | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|---------------------------------------|---------------|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Traore et al.,<br>2009                | AFRO          | Sotouboua,<br>Dapaong,<br>Sokode, Togo      | 1                 | 30                             | 2                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 170                                     | 167000     | 37  | 0,51                     |
| Iriso et al.,<br>2008                 | AFRO          | Gulu, Uganda                                | 1                 | 40                             | 2                           | BS, CSL  | 132                                     | 98400      | 40,2  | 0,17                     |
| Parent Du<br>Châtelet et al.,<br>2005 | AFRO          | Bobo-Dioulasso<br>i Hounde,<br>Burkina Faso | 1                 | 12                             | 1                           | CSL, LA, PCR   | 62                                      | 140000     | 44,3  | 0,52                     |
| Daza et al.,<br>2006                  | AFRO          | Blantyre,<br>Malawi                         | 2                 | 108                            | 2                           | CSL  | 761                                     | 184000     | 46  | NP                       |
| Roca et al.,<br>2006                  | AFRO          | Manhica,<br>Mozambik                        | 1                 | 24                             | 1                           | G, KT, LA  | 9                                       | 9450       | 47,6  | 0,56                     |
| Campagne et<br>al., 1999              | AFRO          | Niamey, Niger                               | 2                 | 132                            | 2                           | BS, CSL, LA  | NP                                      | NP         | 50,44   | 0,45                     |
| O'Dempsey et<br>al., 1996             | AFRO          | Gambija                                     | 1                 | 24                             | 1                           | K, CSL, LA   | 11                                      | 10000      | 55  | 0,55                     |
| Kisakye et al.,<br>2009               | AFRO          | Gulu, Uganda                                | 1                 | 42                             | 2                           | BS, CSL  | 132                                     | 61198      | 61,6  | NP                       |
| Mwangi et al.,<br>2002                | AFRO          | Kilifi, Kenija                              | 2                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 57                                      | 12269      | 66  | NP                       |
| Adjogble et al.,<br>2007              | AFRO          | Sotouboua,<br>Dapaong,<br>Sokode, Togo      | 1                 | 20                             | 2                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 40                                      | 27000      | 89  | NP                       |
| Simões LL et<br>al., 2004             | AMRO          | Goias, Brazil                               | 1                 | 72                             | 1                           | CSL  | 49                                      | 462673     | 1,8   | 0,27                     |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE    | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                                       | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOS-<br>TIČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|-------------------------------------|---------------|--|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Ulloa-<br>Gutierrez et<br>al., 2003 | AMRO          | Kostarika                                      | 2                 | 84                             | 2                           | CSL, LA  | 44                                      | 393000     | 1,9   | NP                       |
| Adams et al.,<br>1993               | AMRO          | SAD  | 2                 | 144                            | 1                           | CSL, K   | 166                                     | 7600000    | 2,2   | NP                       |
| Hsu et al.,<br>2009                 | AMRO          | SAD  | 1                 | 96                             | 1                           | CSL, K, LA   | 281                                     | 1279199    | 2,74  | NP                       |
| Loughlin et al.,<br>1995            | AMRO          | Massachusetts,<br>SAD                          | 2                 | 96                             | 2                           | CSL, K, LA   | NP                                      | NP         | 3,5   | NP                       |
| Lagos et al.,<br>2008               | AMRO          | Santiago, Čile                                 | 2                 | 168                            | 2                           | CSL, LA  | 350                                     | 532332     | 4,7   | 0,16                     |
| Ribeiro et al.,<br>2007             | AMRO          | Salvador, Brazil                               | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 32                                      | 319999     | 5   | NP                       |
| Gomez et al.,<br>2000               | AMRO          | Santo<br>Domingo,<br>Dominikanska<br>Republika | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 17                                      | 329000     | 5,2   | 0,4                      |
| Menezes et al.,<br>2011             | AMRO          | Salvador, Brazil                               | 1                 | 96                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 148                                     | 311825     | 6   | 0,42                     |
| Menezes et al.,<br>2011             | AMRO          | Salvador, Brazil                               | 1                 | 96                             | 2                           | CSL, LA, PCR   | 148                                     | 290610     | 6,4   | 0,42                     |
| Levine et al.,<br>1998              | AMRO          | Santiago, Čile                                 | 1                 | 36                             | 2                           | CSL, K   | 33                                      | 171634     | 6,4   | 0,18                     |
| Weiss et al.,<br>2001               | AMRO          | Campinas,<br>Brazil                            | 2                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL, K,<br>LA   | 13                                      | 77150      | 8,4   | 0,15                     |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Ribeiro et al.,<br>2007          | AMRO          | Salvador, Brazil        | 1                 | 36                             | 1                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 85                                      | 319999     | 8,8   | NP                       |
| Davidson et<br>al., 1994         | AMRO          | Aljaska, SAD            | 1                 | 60                             | 2                           | CSL  | 28                                      | 51917      | 10,8  | 0,07                     |
| Reis et al.,<br>2002             | AMRO          | Salvador, Brazil        | 1                 | 48                             | 1                           | CSL, G   | 153                                     | 239723     | 16  | 0,6                      |
| Dickinson et<br>al., 2005        | AMRO          | Kuba                    | 2                 | 72                             | 1                           | CSL, LA, PCR   | 230                                     | 729000     | 40  | NP                       |
| Dash et al.,<br>2008             | EMRO          | Oman                    | 2                 | 72                             | 2                           | BS, CSL, LA  | 53                                      | 260000     | 3,4   | NP                       |
| Mahmoud et<br>al., 2002          | EMRO          | Al-Ain, UAE             | 2                 | 120                            | 2                           | BS, CSL, K   | 11                                      | 19520      | 5,6   | NP                       |
| Al-Mazrou et<br>al., 2004 (Abs.) | EMRO          | Saudijska<br>Arabija    | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, K   | 23                                      | 171818     | 6,7   | NP                       |
| Al Khorasani et<br>al., 2006     | EMRO          | Sa'ada, Jemen           | 2                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 32                                      | 103484     | 15,5  | 0,28                     |
| Hudeckova et<br>al., 2010        | EURO          | Slovačka                | 2                 | 132                            | 1                           | CSL, BS, LA  | 51                                      | 276000     | 1,7   | NP                       |
| Rendi-Wagner<br>et al., 2009     | EURO          | Austrija                | 1                 | 84                             | 2                           | CSL, LA, PCR   | 62                                      | 339000     | 2,6   | NP                       |
| Levy et al.,<br>2008             | EURO          | Francuska               | 1                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL, K,<br>LA, PCR                                    | 682                                     | 3773500    | 2,6   | NP                       |
| Díez-Domingo<br>et al., 2002     | EURO          | Valencia,<br>Španjolska | 1                 | 36                             | 2                           | CSL, K   | 17                                      | 189004     | 3   | NP                       |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                       | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Venez et al.,<br>1998            | EURO          | Švicarska                      | 2                 | 120                            | 2                           | CSL, K   | 165                                     | NP         | 3,1   | NP                       |
| Rückinger et<br>al., 2008        | EURO          | Njemačka                       | 1                 | 72                             | 2                           | CSL, K   | NP                                      | NP         | 3,2   | NP                       |
| Luca et al.,<br>2004             | EURO          | Iasi, Constanta,<br>Rumunjska  | 1                 | 25                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 6                                       | 89300      | 3,2   | 0                        |
| Shackley et al.,<br>2000         | EURO          | Oxford, Velika<br>Britanija    | 1                 | 72                             | 2                           | CSL, K   | 39                                      | 190000     | 3,4   | NP                       |
| Tsolia et al.,<br>1998           | EURO          | Atena, Grčka                   | 1                 | 24                             | 2                           | CSL, K, LA   | 12                                      | 175395     | 3,4   | 0                        |
| Gil Prieto et<br>al., 2009       | EURO          | Španjolska                     | 2                 | 108                            | 2                           | CSL, K   | NP                                      | NP         | 3,6   | 0,088                    |
| Casado-Flores<br>et al., 2008    | EURO          | 5 regija,<br>Španjolska        | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSL, K,<br>PCR  | 97                                      | 872973     | 3,7   | NP                       |
| Dahl et al.,<br>2001             | EURO          | Jugozapadna<br>regija, Švedska | 2                 | 180                            | 2                           | CSL  | 20                                      | 36062      | 3,7   | NP                       |
| Kyaw et al.,<br>2002             | EURO          | Škotska, Velika<br>Britanija   | 2                 | 108                            | 1                           | BS, CSL, LA  | 115                                     | 326046     | 3,9   | NP                       |
| Kyaw et al.,<br>2002             | EURO          | Škotska, Velika<br>Britanija   | 2                 | 96                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 104                                     | 322534     | 4   | NP                       |
| Johnson et al.,<br>2007          | EURO          | Engleska,<br>Velika Britanija  | 2                 | 96                             | 2                           | CSL, K   | 952                                     | 2926238    | 4,1   | 0,086                    |

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE    | SZO REGIJA | LOKACIJA                             | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|-------------------------------|------------|--------------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Melegaro et al., 2006         | EURO       | Engleska i Wales, Velika Britanija   | 2              | 60                       | 2                   | CSL, K  | NP                              | NP         | 4,4                                   | 0,032            |
| Kaltoft et al., 2000 (Abstr.) | EURO       | Danska                               | 2              | 228                      | 1                   | CSL   | NP                              | NP         | 4,5                                   | NP               |
| Rossi et al., 2009            | EURO       | Lazio, Italija                       | 2              | 60                       | 2                   | CSL, K  | 55                              | 230140     | 4,8                                   | NP               |
| Guevara et al., 2009          | EURO       | Navarre, Španjolska                  | 1              | 84                       | 2                   | CSL, K  | 10                              | 27760      | 5                                     | NP               |
| González et al., 2003         | EURO       | Cantabria, Španjolska                | 2              | 84                       | 2                   | CSL, K  | 7                               | 19079      | 5,2                                   | 0                |
| Urwin et al., 1994            | EURO       | Thames, Velika Britanija             | 1              | 36                       | 2                   | BS, CSL, K, LA                                    | 42                              | 267406     | 5,3                                   | NP               |
| Dagan et al., 1999            | EURO       | Izrael                               | 1              | 48                       | 2                   | CSL, K  | 123                             | 523615     | 5,7                                   | NP               |
| Dagan et al., 1994            | EURO       | Izrael                               | 1              | 36                       | 2                   | CSL, K  | 86                              | 492500     | 5,8                                   | NP               |
| Aristegui et al., 2007        | EURO       | Baskija i Navarre, Španjolska        | 1              | 60                       | 2                   | BS, G, CSL, K, PCR                                | NP                              | 106279     | 5,9                                   | NP               |
| Rendi-Wagner et al., 2004     | EURO       | Austrija                             | 1              | 36                       | 2                   | CSL, LA, PCR                                      | 34                              | 319230     | 6                                     | 0,12             |
| Weightman et al., 2005        | EURO       | Sjeverni Yorkshire, Velika Britanija | 2              | 72                       | 2                   | CSL, K  | 16                              | 45172      | 6                                     | NP               |

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE    | SZO REGIJA | LOKACIJA  | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|-------------------------------|------------|---|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Casado-Flores et al., 2008    | EURO       | 5 regija, Španjolska                                  | 1              | 12                       | 2                   | BS, G, CSL, K, PCR                                | 43                              | NP         | 6,1                                   | NP               |
| Ispahani et al., 2004         | EURO       | Nottingham, Velika Britanija                          | 2              | 240                      | 2                   | CSL, K  | 60                              | 45454      | 6,6                                   | 0,22             |
| Kojouharova et al., 2002      | EURO       | Pleven, Plovdiv, Sofia, Stara Zagora, Varna, Bugarska | 1              | 30                       | 1                   | BS, G, CSL, LA                                    | 23                              | 138249     | 6,7                                   | 0,04             |
| Eriksson et al., 2000         | EURO       | Južna regija, Švedska                                 | 2              | 120                      | 2                   | CSL   | 21                              | 20000      | 6,8                                   | NP               |
| Jansen et al., 2009           | EURO       | Nizozemska  | 2              | 24                       | 2                   | CSL, K, PCR                                       | 35                              | 239625     | 7,3                                   | NP               |
| Vergison et al., 2006         | EURO       | Belgija   | 1              | 12                       | 2                   | CSL, LA, PCR                                      | 44                              | 575000     | 7,6                                   | 0,11             |
| Spanjaard et al., 2000 (Abs.) | EURO       | Nizozemska  | 2              | 12                       | 2                   | CSL, K, PCR                                       | NP                              | NP         | 8,2                                   | NP               |
| Miller et al., 2000           | EURO       | Engleska, Wales, Velika Britanija                     | 2              | 36                       | 2                   | CSL   | 449                             | NP         | NP                                    | 0,14             |
| Batuwanthudawe et al., 2009   | SEARO      | Colombo, Sri Lanka                                    | 1              | 27                       | 2                   | CSL, LA   | 13                              | 179149     | 3,2                                   | NP               |
| Batuwanthudawe et al., 2010   | SEARO      | Colombo, Sri Lanka                                    | 1              | 12                       | 1                   | CSL, LA   | 14                              | 179103     | 7,8                                   | 0,025            |
| Shah et al., 2009             | SEARO      | Kathmandu, Nepal                                      | 1              | 28                       | 2                   | BS, G, CSL, LA                                    | 30                              | 97338      | 13,3                                  | 0,066            |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                 | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Shah et al.,<br>2009             | SEARO         | Bangalore,<br>Indija     | 2                 | 12                             | 2                           | BS, G, CSL   | 484                                     | 408860     | 118,4   | 0,072                    |
| Sahai et al.,<br>2001            | SEARO         | Pondicherry,<br>Indija   | NP                | NP                             | NP                          | NP   | NP                                      | NP         | NP  | 0,06                     |
| Low S et al.,<br>2007            | WPRO          | Singapur                 | 2                 | 120                            | 2                           | CSL, K, LA   | 11                                      | 256000     | 0,4   | NP                       |
| Ho Pak-Leung<br>et al., 2007     | WPRO          | Hong Kong,<br>Kina       | 2                 | 72                             | 2                           | CSL  | 22                                      | 355179     | 1   | NP                       |
| Ho Pak-Leung<br>et al., 2006     | WPRO          | Hong Kong,<br>Kina       | 2                 | 120                            | 2                           | CSL  | 8                                       | 73328      | 1,1   | NP                       |
| Chong et al.,<br>2008            | WPRO          | Singapur                 | 2                 | 96                             | 2                           | CSL, K, LA   | 13                                      | 138240     | 1,2   | NP                       |
| Ma JS et al.,<br>2000 (Abstr.)   | WPRO          | Tajvan                   | 2                 | 132                            | 2                           | CSL  | 28                                      | 161773     | 1,5   | NP                       |
| Ishiwada et al.,<br>2008         | WPRO          | Chiba, Japan             | 2                 | 36                             | 2                           | CSL  | 16                                      | 274788     | 1,9   | NP                       |
| Kim et al.,<br>2004              | WPRO          | Jeonbuk, Južna<br>Koreja | 1                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL,<br>LA, PCR                                       | 5                                       | 116894     | 2,1   | NP                       |
| Chen et al.,<br>2009             | WPRO          | Taoyuan,<br>Tajvan       | 1                 | 72                             | 2                           | CSL  | 23                                      | 116530     | 4   | NP                       |
| Liddle et al.,<br>1999           | WPRO          | Sydney,<br>Australija    | 1                 | 60                             | 2                           | CSL  | 46                                      | 176025     | 5,2   | NP                       |
| Christie et al.,<br>2002         | WPRO          | Tasmanija,<br>Australia  | 2                 | 84                             | 2                           | CSL  | 13                                      | 31294      | 6,1   | 0,077                    |

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE | SZO REGIJA | LOKACIJA                              | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|----------------------------|------------|---------------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| King et al., 2004          | WPRO       | Zapadna regija, Australia             | 2              | 126                      | 2                   | CSL   | 81                              | 126800     | 6,1                                   | 0,099            |
| McIntyre et al., 2003      | WPRO       | Sydney, Hunter, Illawarra, Australija | 2              | 54                       | 2                   | CSL, K  | 96                              | 286351     | 7,4                                   | NP               |
| Voss et al., 1994          | WPRO       | Auckland, Novi Zeland                 | 1              | 168                      | 2                   | CSL, K  | 62                              | 45153      | 9,8                                   | 0,043            |
| Mendsaikhan et al., 2009   | WPRO       | Ulan Bator, Mongolija                 | 1              | 36                       | 2                   | BS, G, CSL, LA, PCR                               | 23                              | 60047      | 12,9                                  | 0,043            |
| Dang D. Anh et al., 2009   | WPRO       | Khanh Hoa, Vietnam                    | 1              | 17                       | 2                   | BS, G, CSL, LA, PCR                               | 5                               | 24641      | 14,2                                  | NP               |
| Mendsaikhan et al., 2009   | WPRO       | Ulan Bator, Mongolija                 | 1              | 36                       | 2                   | BS, G, CSL, LA, PCR                               | 27                              | 60047      | 15                                    | NP               |
| Wilson et al., 2003        | WPRO       | Fidži                                 | 2              | 96                       | 2                   | BS, G, CSL, LA                                    | 176                             | 93993      | 23,4                                  | NP               |



**Tablica 4.6.** pregledno prikazuje najvažnije rezultate 94 studije iz **tablice 4.5.** po SZO regijama te za cijeli svijet. Najviše studija bilo je raspoloživo za europsku regiju (EURO) - njih 34; u afričkoj (AFRO) regiji provedeno je 18 istraživanja koja su zadovoljila kriterije za uvrštenje u analize, u zapadnopacifičkoj (WPRO) regiji njih 17, u američkoj (AMRO) regiji 16, u jugoistočnoj Aziji (SEARO) 5 studija, a u regiji istočnog Sredozemlja (EMRO) samo 4 studije.

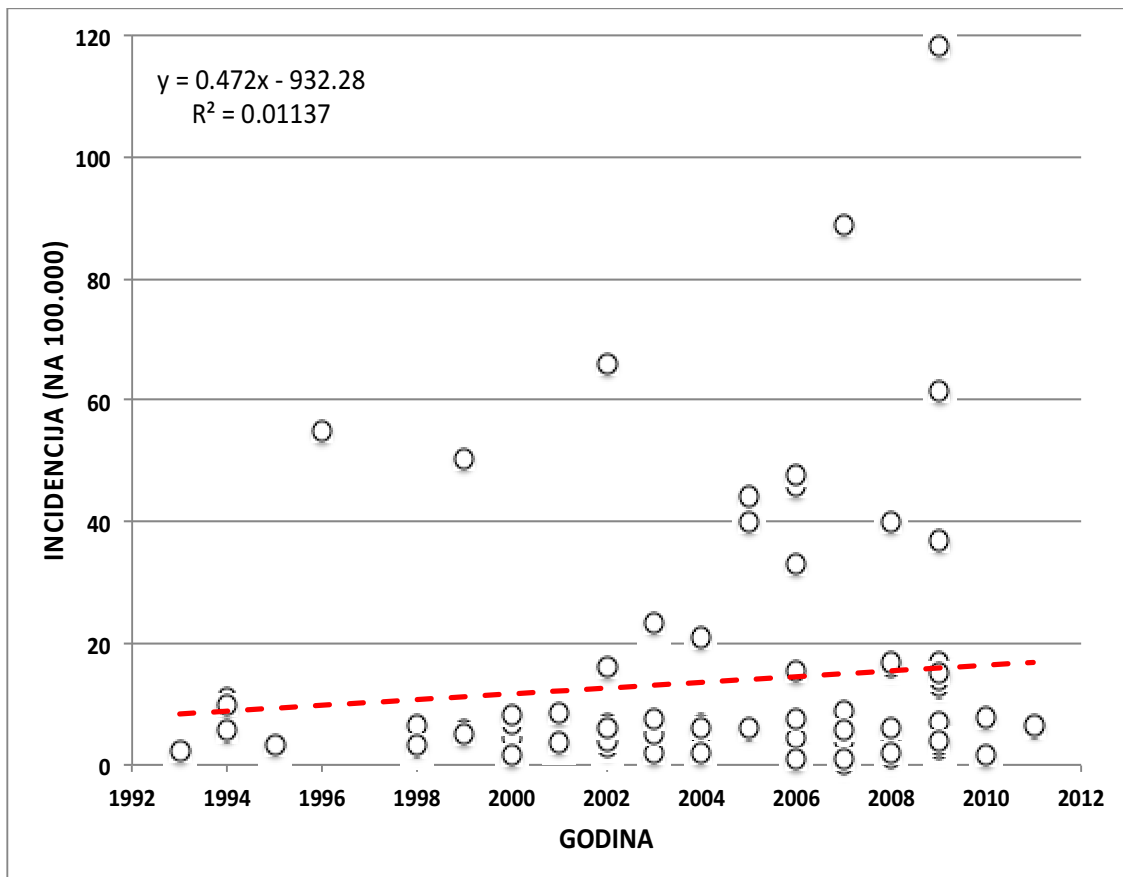
Medijan stope incidencije bio je, očekivano, najviši u afričkoj regiji gdje je smješten "meningitisni pojas" - 38,6 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina (interkvartilni interval: 17,0-55,0). Slijede jugoistočna Azija s 10,6 (5,5-63,9), regija istočnog Sredozemlja sa 6,2 (4,5-11,1), američka regija s 5,6 (3,1-8,6), zapadnopacifička regija s 5,2 (1,5-9,8) i Europa s 4,7 (3,4-6,0) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina.

Medijan stope letaliteta je također bio najviši u afričkoj regiji (51,0%), zatim istočnosredozemnoj (28,0%), američkoj (27,0%), europskoj (8,6%), te jugoistočnoazijskoj (6,3%), te zapadnopacifičkoj (6,0%). Globalno, medijan stope incidencije za sve 94 studije iznosi 6,0 (3,7-13,8) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, uz medijan stope letaliteta od 15,0% (6,8%-41,1%).

Tablica 4.6. Medijani stopa incidencije i letaliteta od bakterijskog meningitisa uzrokovane *S. pneumoniae* u djece do 5 godina starosti po regijama SZO-a i u svijetu. Prikazani su i interkvartilni rasponi zapaženih vrijednosti, te najmanja i najveća zapažena vrijednost.

| SZO REGIJA | BROJ STUDIJA | MEDIJAN STOPE INCIDENCIJE (na 100,000) | INTERKVARTILNI RASPON | MINIMUM | MAKSIMUM | MEDIJAN STOPE LETALITETA | INTERKVARTILNI RASPON | MINIMUM | MAKSIMUM |
|------------|--------------|--|-----------------------|---------|----------|--------------------------|-----------------------|---------|----------|
| AFRO       | 18           | 38,6                                   | 17,0-55,0             | 5,8     | 80,0     | 0,510                    | 0,250-0,530           | 0,170   | 0,560    |
| AMRO       | 16           | 5,6                                    | 3,1-8,6               | 1,8     | 40,0     | 0,270                    | 0,160-0,420           | 0,070   | 0,600    |
| EMRO       | 4            | 6,2                                    | 4,5-11,1              | 3,4     | 15,5     | 0,280                    | NP                    | 0,280   | 0,280    |
| EURO       | 34           | 4,7                                    | 3,4-6,0               | 1,7     | 8,2      | 0,086                    | 0,016-0,115           | 0,000   | 0,220    |
| SEARO      | 5            | 10,6                                   | 5,5-63,9              | 3,2     | 118,4    | 0,063                    | 0,043-0,069           | 0,025   | 0,072    |
| WPRO       | 17           | 5,2                                    | 1,5-9,8               | 0,4     | 23,4     | 0,060                    | 0,043-0,088           | 0,043   | 0,099    |
| SVIJET     | 94           | 6,0                                    | 3,7-13,8              | 0,4     | 118,4    | 0,150                    | 0,068-0,411           | 0,000   | 0,600    |

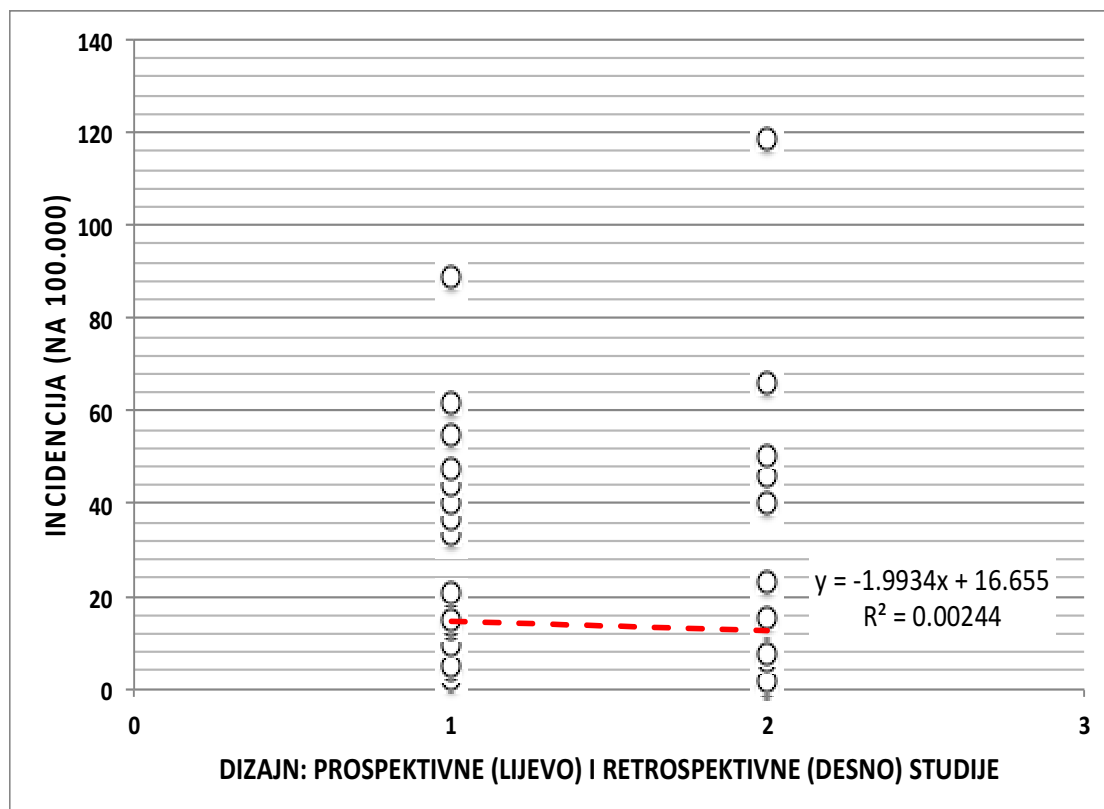
Kako bismo dalje razmotrili različite "skrivenne" učinke dizajna istraživanja na zapažene rezultate, napravljeno je nekoliko analiza povezanosti između kriterijske varijable (stope incidencije) i varijabli povezanih s dizajnom istraživanja. Prva takva provjera prikazana je na slici 4.15. gdje je učinjena analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* kako bi se utvrdilo postoji li rastući ili padajući trend incidencije u vremenu.



Slika 4.15. Analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* - provjera postojanja vremenskog trenda.

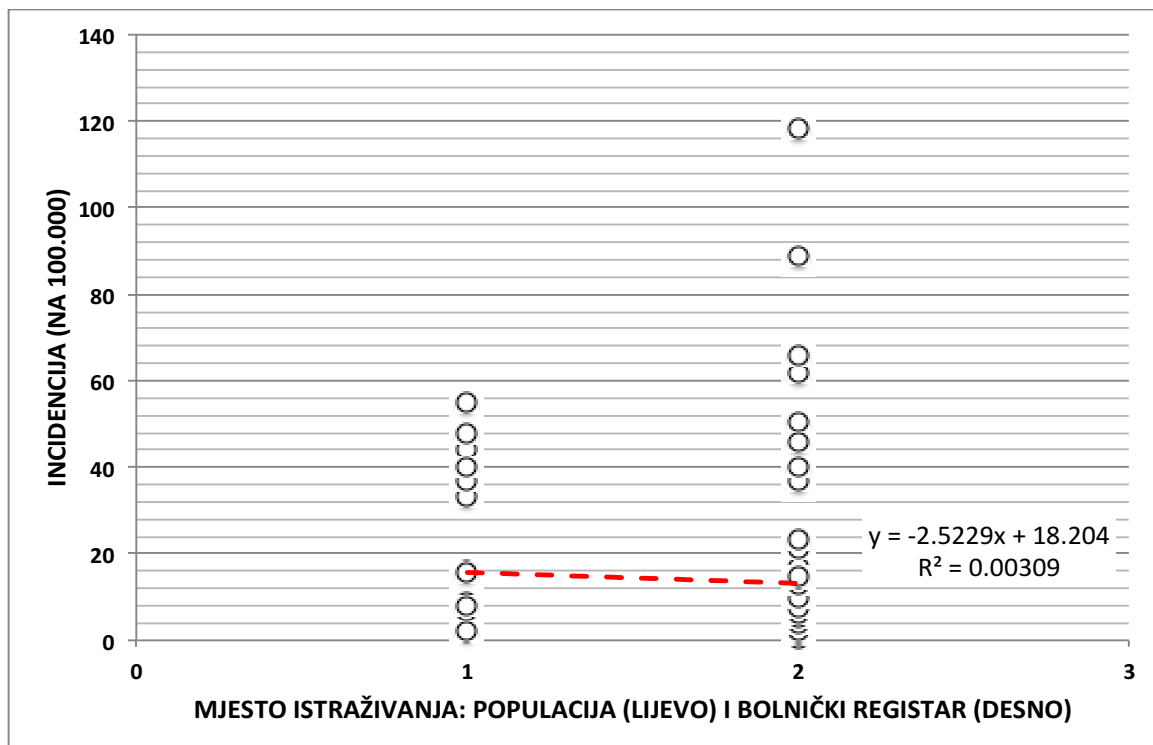
Distribucija zapaženih vrijednosti incidencije po godinama u razdoblju 1993.-2011. god. aproksimirana je krivuljom koja se temelji na linearnoj funkciji. Iako se čini kako se incidencija povećala tijekom 18 godina s oko 10 na oko 17 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, ova aproksimacija objašnjava tek nešto više od 1% zapažene varijabilnosti u incidenciji ( $R^2=0,0114$ ,  $p=N.S.$ ) te možemo zaključiti kako ovaj uzlazni trend incidencije nije statistički značajan.

Na **slici 4.16.** prikazana je analiza povezanosti između dizajna studije (tj. je li studija bila prospektivna ili retrospektivna) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* kako bi se provjerilo postojanje skrivenog utjecaja dizajna studije na rezultate. Medijan prospektivnih studija bio je oko 14 slučajeva na 100 000 osoba-godina, a medijan retrospektivnih također oko 13 slučajeva na 100 000 osoba-godina. Dizajn studije, stoga, ne objašnjava varijabilnost u incidenciji ( $R^2=0,00244$ ) i spomenuta razlika nije statistički značajna. Može se zaključiti da retrospektivne studije uvrštene u ovo istraživanje u pravilu daju jednake rezultate incidencije kao i prospektivne studije.



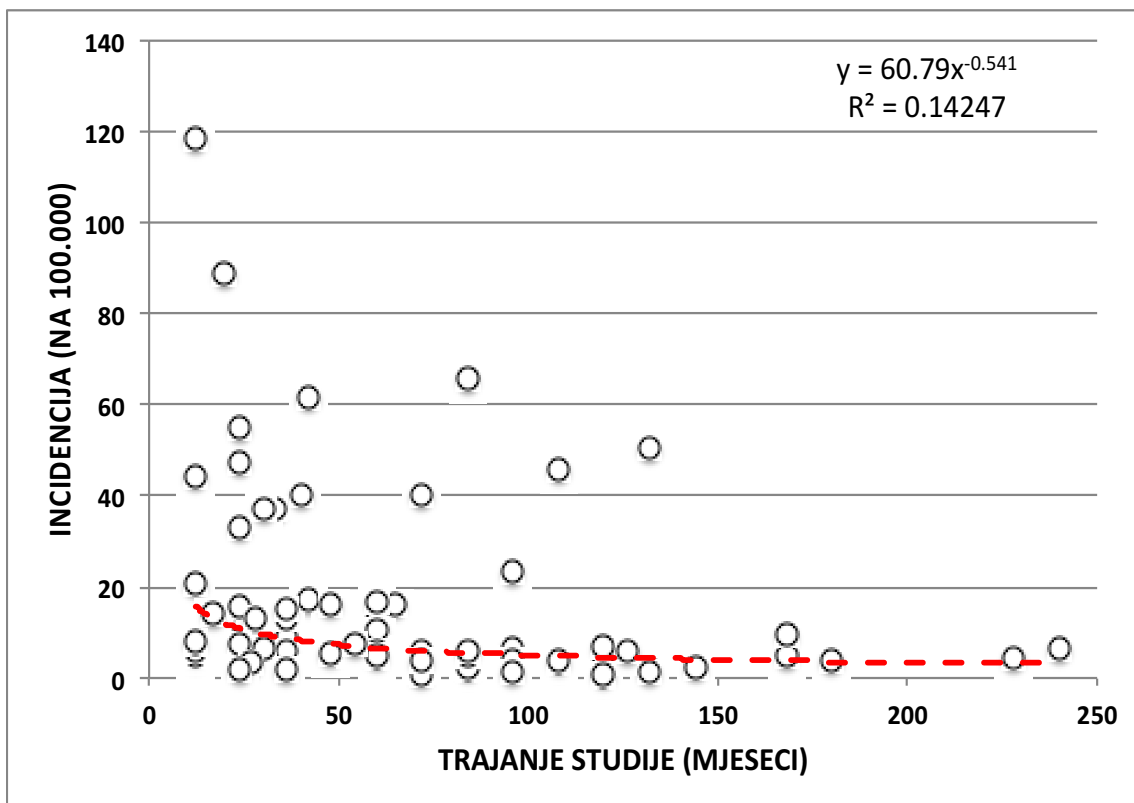
**Slika 4.16.** Analiza povezanosti između dizajna studije (prospektivne / retrospektivne studije) i stope incidencije za akutne bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* - provjera postojanja utjecaja dizajna studije na rezultate.

Na **slici 4.17.** prikazana je analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (u općoj populaciji ili temeljem bolničkih i drugih registara oboljelih) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* kako bi se provjerilo postojanje utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate. Međutim, analiza nije pokazala nikakav utjecaj istraživane populacije (opće ili bolničke) na rezultate ( $R^2=0,00309$ ,  $p=N.S.$ ).



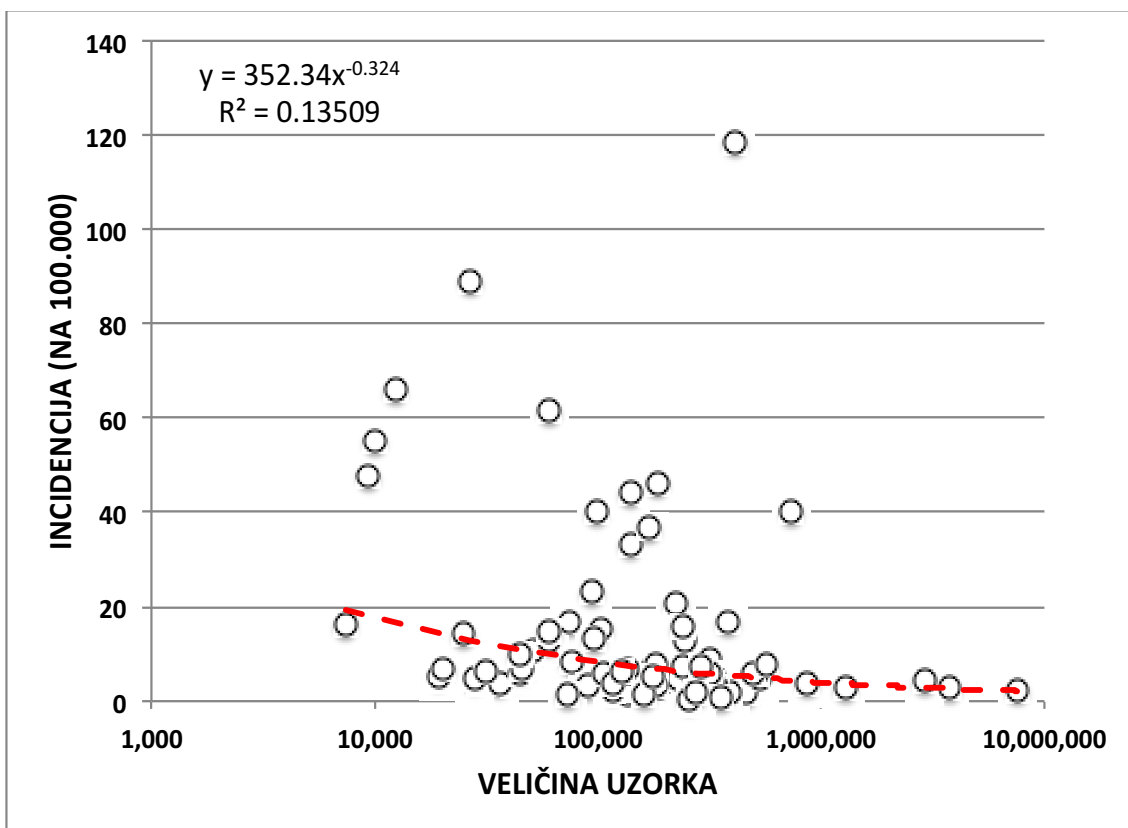
**Slika 4.17.** Analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (populacija / bolnički registri) i stope incidencije bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* - provjera postojanja utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate.

Na **slici 4.18.** analizirana je povezanost između duljine trajanja istraživanja (izražene u mjesecima) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* kako bi se isključilo postojanje tzv. Hawthorneovog učinka na rezultate. U ovome istraživanju postoji određena potpora postojanju spomenutog učinka, jer su kraće studije u pravilu izvještavale o višim vrijednostima incidencije te trajanje studije objašnjava oko 14% varijabilnosti u zapaženim stopama incidencije ( $R^2=0,14247$ ,  $p<0,01$ ). Međutim, moguće je i da je ovaj rezultat posljedica prikrivene "stratificiranosti po SZO regijama", jer su kraće studije u pravilu iz područja s višom incidencijom gdje ih je teže provoditi, dok duže studije u pravilu dolaze iz razvijenih područja gdje ih je lakše provoditi i dugotrajno održavati kvalitetu.



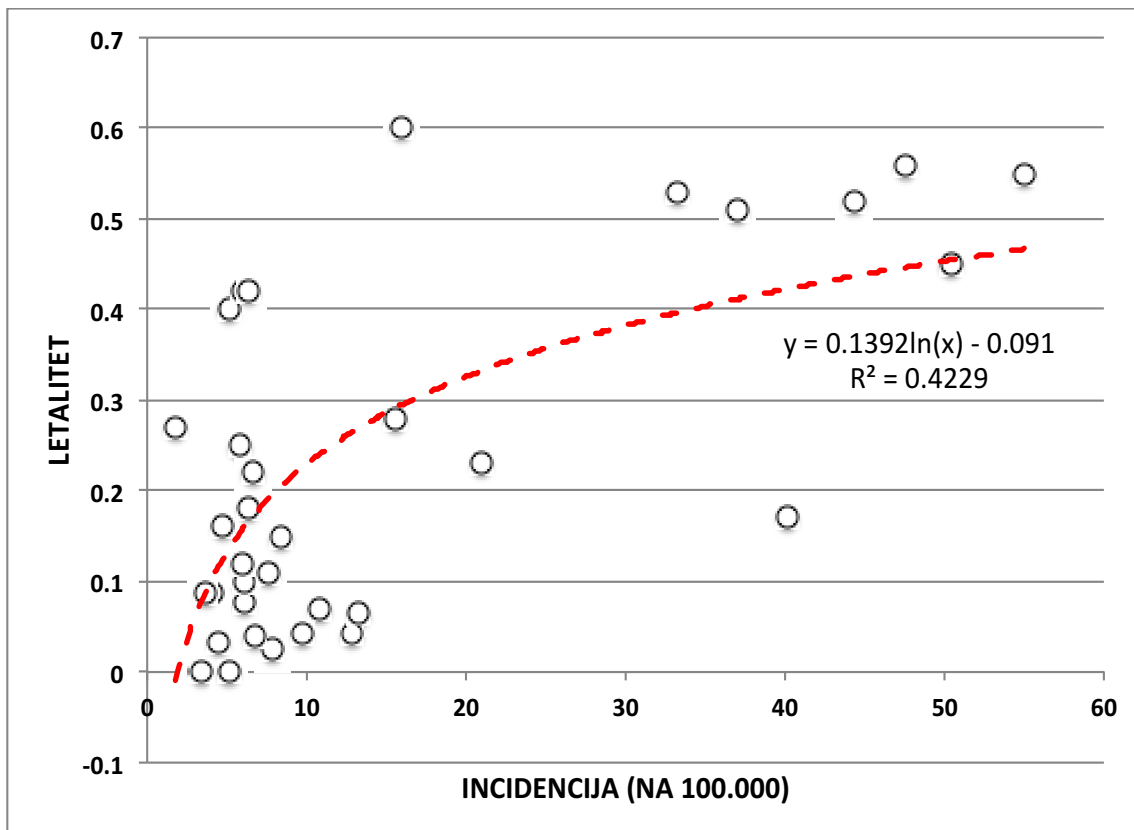
**Slika 4.18.** Analiza povezanosti između duljine trajanja istraživanja (u mjesecima) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae*- provjera postojanja utjecaja tzv. Hawthorneovog učinka na rezultate.

Na **slici 4.19.** istražena je povezanost između veličine uzorka i stope incidencije za sve bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae*. Ova analiza je iznimno važna jer se njome provjerava postojanje utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate. U slučaju značajnog smanjenja incidencije s povećanjem uzorka, kao što je to prikazano u **slici 4.19.** (gdje je  $R^2=13,5\%$ ,  $p<0,01$ ), takav je nalaz vjerojatnije posljedica teškoća u sustavnom prospektivnom praćenju svih ispitanika u golemim uzorcima, što rezultira smanjenjem prijavljivanja i nižim vrijednostima incidencije.



Slika 4.19. Analiza povezanosti između veličine uzorka i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *S. pneumoniae* - provjera postojanja utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate.

**Slika 4.20.** mijenja kriterijsku varijablu u odnosu na prethodne analize te stopa incidencije postaje prediktorska varijabla, a stopa letaliteta kriterijska, jer vremenski slijed između te dvije varijable nalaže takvo postavljanje problema. Iz analize je vidljivo da s porastom stope incidencije raste i stopa letaliteta, ispočetka brže do oko 30%, a onda nešto sporije kada nastupa "zasićenje" oko 50% i letalitet ostaje približno isti bez obzira na daljnji porast incidencije.



Slika 4.20. Analiza povezanosti između stope incidencije i stope letaliteta za bakterijskih meningitise uzrokovane *S. pneumoniae*.



#### **4.4. Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *N. meningitidis***

**Tablica 4.7.** prikazuje najvažnija obilježja ukupno 48 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *N. meningitidis* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje. Kao i u prethodnim poglavljima, za svaku studiju navedeni su najprije autor i godina publikacije. Studije su razvrstane prema regiji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kojoj pripadaju - AFRO, AMRO, EMRO, EURO, SEARO ili WPRO. Za svaku je studiju navedena i točna lokacija na kojoj je provedeno istraživanje (npr. grad ili pokrajina te država). Prikazan je i dizajn studije, gdje "1" označava studije koje su u svojoj naravi prospektivne u dizajnu, a "2" studije u kojima su podatci prikupljeni retrospektivno. Prikazano je i trajanje svake pojedine studije (u mjesecima od početka do završetka studije). Prema mjestu istraživanja, studije su podijeljene na sljedeći način: "1" označava studije provedene u dobro definiranom uzorku opće populacije, dok "2" označava studije koje su se temeljile na bolničkim registrima ili drugim vrstama registara oboljelih. Navedeni su i dijagnostički kriteriji koji su korišteni u postavljanju dijagnoze pozitivnog slučaja bakterijskog meningitisa u djece, npr. broj stanica, lateks aglutinacija, lančana reakcija polimeraze, bakterijska kultura i slično. Tablicu zaključuju kolone koje prikazuju broj potvrđenih akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *N. meningitidis*, broj djece u populaciji pod rizikom tijekom razdoblja istraživanja te incidenciju (izraženu na 100 000 osoba-godina) i specifičnu stopu letaliteta obzirom na *N. meningitidis*.

Tablica 4.7. Najvažnija obilježja ukupno 48 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *N. meningitidis* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje; u koloni "dizajn studije", "1" označava prospektivne, a "2" retrospektivne studije; obzirom na mjesto provođenja studije, "1" označava studije provedene u definiranom uzorku opće populacije, a "2" studije temeljene na bolničkim ili drugim registrima oboljelih; dok kratice za dijagnostičke kriterije označavaju sljedeće testove: G-Gram; BK-bakterijska kultura; LA-lateks aglutinacija; BS-broj stanica; PCR-lančana reakcija polimeraze; CSL-izolacija iz cerebrospinalnog likvora; K-izolacija iz krvi; S-serologija; NP-nema podataka.

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE      | SZO REGIJA | LOKACIJA                                | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|---------------------------------|------------|---|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Cissé et al., 2010              | AFRO       | Dakar, Senegal                          | 2              | 57                       | 1                   | CSL, LA   | 14                              | 437000     | 0,7                                   | NP               |
| Lewis et al., 2008              | AFRO       | Kampala, Mbarara, Gulu district, Uganda | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL   | 19                              | 379075     | 1,0                                   | NP               |
| Iriso et al., 2008              | AFRO       | Gulu, Uganda                            | 1              | 40                       | 2                   | BS, CSL   | 9                               | 98400      | 2,7                                   | NP               |
| Traore et al., 2009             | AFRO       | Sotouboua, Dapaong, Sokode, Togo        | 1              | 30                       | 2                   | BS, CSL, LA, PCR                                  | 145                             | 167000     | 31,6                                  | 0,160            |
| Djibo et al., 2003              | AFRO       | Niamey, Niger                           | 2              | 168                      | 2                   | BS, CSL, LA                                       | NP                              | NP         | 33,2                                  | 0,134            |
| Traore et al., 2006             | AFRO       | Bobo-Dioulasso, Burkina Faso            | 1              | 24                       | 1                   | CSL, LA, PCR                                      | 81                              | 140000     | 58,0                                  | 0,136            |
| Parent Du Châtelet et al., 2005 | AFRO       | Bobo-Dioulasso, Burkina Faso            | 1              | 12                       | 1                   | CSL, LA, PCR                                      | 84                              | 140000     | 60,0                                  | 0,180            |
| Adjogble et al., 2007           | AFRO       | Sotouboua, Dapaong, Sokode, Togo        | 1              | 20                       | 2                   | BS, CSL, LA, PCR                                  | 27                              | 27000      | 60,0                                  | NP               |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                                    | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Djibo et al.,<br>2003            | AFRO          | Niamey, Niger                               | 1                 | 12                             | 2                           | BS, CSL, LA  | NP                                      | NP         | 295,0   | 0,162                    |
| Pastor et al.,<br>2000           | AMRO          | Dallas County,<br>SAD                       | 1                 | 72                             | 1                           | CSL, K, LA   | 11                                      | 137118     | 1,3   | NP                       |
| Ribeiro et al.,<br>2007          | AMRO          | Salvador, Brazil                            | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 9                                       | 319999     | 1,4   | NP                       |
| Conn et al.,<br>2010             | AMRO          | SAD   | 1                 | 120                            | 1                           | CSL, LA, PCR   | 575                                     | 2759000    | 2,1   | 0,050                    |
| Adams et al.,<br>1993            | AMRO          | SAD   | 2                 | 144                            | 1                           | CSL, K   | 194                                     | 7600000    | 2,6   | NP                       |
| Gomez et al.,<br>2000            | AMRO          | Santo Domingo,<br>Dominikanska<br>Republika | 1                 | 12                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 9                                       | 329000     | 2,7   | NP                       |
| Simões LL et<br>al., 2004        | AMRO          | Goias, Brazil                               | 2                 | 72                             | 1                           | CSL  | 101                                     | 462673     | 3,6   | 13,000                   |
| Cordeiro et<br>al., 2007         | AMRO          | Salvador, Brazil                            | 1                 | 60                             | 2                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 112                                     | 319999     | 7,0   | 0,071                    |
| Ribeiro et al.,<br>2007          | AMRO          | Salvador, Brazil                            | 1                 | 36                             | 1                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 71                                      | 319999     | 7,4   | NP                       |
| Loughlin et<br>al., 1995         | AMRO          | Massachusetts,<br>SAD                       | 2                 | 96                             | 2                           | CSL, K, LA   | NP                                      | NP         | 7,4   | NP                       |
| Dickinson et<br>al., 2005        | AMRO          | Kuba  | 2                 | 72                             | 1                           | CSL, LA, PCR   | 85                                      | 729000     | 11,7  | NP                       |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE   | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA             | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|------------------------------------|---------------|----------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Weiss et al.,<br>2001              | AMRO          | Campinas, Brazil     | 2                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL, K,<br>LA   | 37                                      | 77150      | 24,0  | 0,162                    |
| Tavana et al.,<br>2009             | EMRO          | Iran                 | 2                 | 60                             | 2                           | BS, CSL, LA  | 232                                     | 6355000    | 0,7   | 0,150                    |
| Dash et al.,<br>2008               | EMRO          | Oman                 | 2                 | 72                             | 2                           | BS, CSL, LA  | 37                                      | 260000     | 2,4   | NP                       |
| Al-Mazrou et<br>al., 2004<br>(Abs) | EMRO          | Saudijska<br>Arabija | 1                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, K   | 37                                      | 171818     | 10,8  | NP                       |
| Al Khorasani<br>et al., 2006       | EMRO          | Sa'ada, Yemen        | 2                 | 24                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 31                                      | 103484     | 15,0  | 0,032                    |
| Tyski et al.,<br>1998              | EURO          | Poljska              | 1                 | 21                             | 2                           | CSL, K   | 65                                      | 2463000    | 1,5   | NP                       |
| Rossi et al.,<br>2009              | EURO          | Lazio, Italija       | 2                 | 60                             | 2                           | CSL, K   | 25                                      | 230140     | 2,2   | NP                       |
| Gryniewicz et<br>al., 2007         | EURO          | Poljska              | 2                 | 156                            | 2                           | G, CSL, PCR  | 650                                     | 2011000    | 2,5   | 0,011                    |
| Levy et al.,<br>2010               | EURO          | Francuska            | 1                 | 60                             | 1                           | CSL, G, PCR  | 651                                     | 3974000    | 3,3   | 0,081                    |
| Levy et al.,<br>2010               | EURO          | Francuska            | 1                 | 60                             | 2                           | BS, G, CSL, K,<br>LA, PCR                                    | 651                                     | 3773500    | 3,4   | 0,080                    |
| Levy et al.,<br>2008               | EURO          | Francuska            | 1                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL, K,<br>LA, PCR                                    | 920                                     | 3773500    | 3,5   | NP                       |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE      | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA  | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|---------------------------------------|---------------|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Dagan et al.,<br>1999                 | EURO          | Izrael  | 1                 | 48                             | 2                           | CSL, K   | 100                                     | 523615     | 4,8   | NP                       |
| Dagan et al.,<br>1994                 | EURO          | Izrael  | 1                 | 36                             | 2                           | CSL, K   | 73                                      | 492500     | 4,9   | NP                       |
| Kojouharova<br>et al., 2002           | EURO          | Pleven, Plovdiv,<br>Sofija, Stara<br>Zagora, Varna,<br>Bugarska | 1                 | 30                             | 1                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 23                                      | 138249     | 6,7   | 0,044                    |
| Tsolia et al.,<br>1998                | EURO          | Atena, Grčka  | 1                 | 24                             | 2                           | CSL, K, LA   | 27                                      | 175395     | 7,7   | 0,000                    |
| Kyaw et al.,<br>2002                  | EURO          | Škotska, Velika<br>Britanija                                    | 2                 | 96                             | 1                           | BS, CSL, LA  | 217                                     | 322534     | 8,4   | NP                       |
| Granerod et<br>al., 2006              | EURO          | Engleska i<br>Wales, Velika<br>Britanija                        | 2                 | 54                             | 2                           | CSL, K, PCR  | 1299                                    | 139023     | 9,2   | NP                       |
| Hudeckova et<br>al., 2010             | EURO          | Slovačka  | 2                 | 132                            | 1                           | BS, CSL, LA  | 292                                     | 276000     | 9,6   | NP                       |
| Syrogianno-<br>poulos et al.,<br>1995 | EURO          | Patras, Grčka   | 2                 | 60                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 17                                      | 35000      | 9,7   | NP                       |
| Cardeñosa et<br>al., 2003             | EURO          | Katalonija,<br>Španjolska                                       | 2                 | 12                             | 2                           | BS, CSL, LA,<br>PCR  | 31                                      | 281767     | 11,0  | NP                       |
| Urwin et al.,<br>1994                 | EURO          | Thames regija,<br>Velika Britanija                              | 1                 | 36                             | 2                           | BS, CSL, K, LA   | 105                                     | 267406     | 13,1  | NP                       |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE    | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                      | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | BROJ POTVR-<br>ĐENIH NOVIH<br>SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|-------------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|---|------------|---|--------------------------|
| Kyaw et al.,<br>2002                | EURO          | Škotska, Velika<br>Britanija  | 2                 | 108                            | 1                           | BS, CSL, LA  | 402                                     | 326046     | 13,7  | NP                       |
| Tsolia et al.,<br>2003              | EURO          | Atena, Grčka                  | 1                 | 24                             | 2                           | CSL, LA  | 103                                     | 350820     | 14,7  | NP                       |
| Luca et al.,<br>2004                | EURO          | Iasi, Constanta,<br>Rumunjska | 1                 | 25                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA  | 37                                      | 89300      | 20,0  | 0,054                    |
| Batuwanthu-<br>dawe et al.,<br>2010 | SEARO         | Colombo, Šri<br>Lanka         | 1                 | 12                             | 1                           | CSL, LA  | 8                                       | 179103     | 4,5   | NP                       |
| Cochi et al.,<br>1987               | SEARO         | Kathmandu,<br>Nepal           | 2                 | 22                             | 2                           | BS, CSL, PCR,<br>LA  | 314                                     | 137092     | 125,0   | 0,225                    |
| Dang D. Anh<br>et al., 2006         | WPRO          | Hanoi, Vijetnam               | 1                 | 24                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA, PCR                                       | 5                                       | 94529      | 2,6   | NP                       |
| Mendsaikhan<br>et al., 2009         | WPRO          | Ulan Bator,<br>Mongolija      | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA, PCR                                       | 25                                      | 60047      | 13,8  | 0,120                    |
| Mendsaikhan<br>et al., 2009         | WPRO          | Ulan Bator,<br>Mongolija      | 1                 | 36                             | 2                           | BS, G, CSL,<br>LA, PCR                                       | 31                                      | 60047      | 17,0  | NP                       |

**Tablica 4.8.** pregledno prikazuje najvažnije rezultate 48 studija iz **tablice 4.7.** po SZO regijama te za cijeli svijet. Najviše studija bilo je raspoloživo za europsku regiju (EURO) - njih 19; u američkoj (AMRO) regiji provedeno je 11, a u afričkoj (AFRO) regiji 9 istraživanja koja su zadovoljila kriterije za uvrštenje u analize; u regiji istočnog Sredozemlja (EMRO) raspoložive su bile samo 4 studije, u zapadnopacifičkoj (WPRO) 3, a u jugoistočnoj Aziji (SEARO) 2 studije.

Medijan stope incidencije bio je, očekivano, najviši u afričkoj regiji, gdje je smješten "meningitisni pojas" - 33,2 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina (interkvartilni interval: 2,7-60,0). U jugoistočnoj Aziji bio je čak i viši - 64,8, ali tu se ne radi o medijanu u pravom smislu riječi, jer su bile raspoložive samo dvije studije od kojih je jedna imala izuzetno visoku stopu, podatke za SEARO regiju treba uzeti s oprezom. U regiji istočnog Sredozemlja medijan incidencije iznosio je 6,6 (1,6-12,9), u američkoj regiji 3,6 (2,4-7,4), u zapadnopacifičkoj regiji 13,8 (8,2-15,4), a u Europi 7,7 (3,5-10,4) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina.

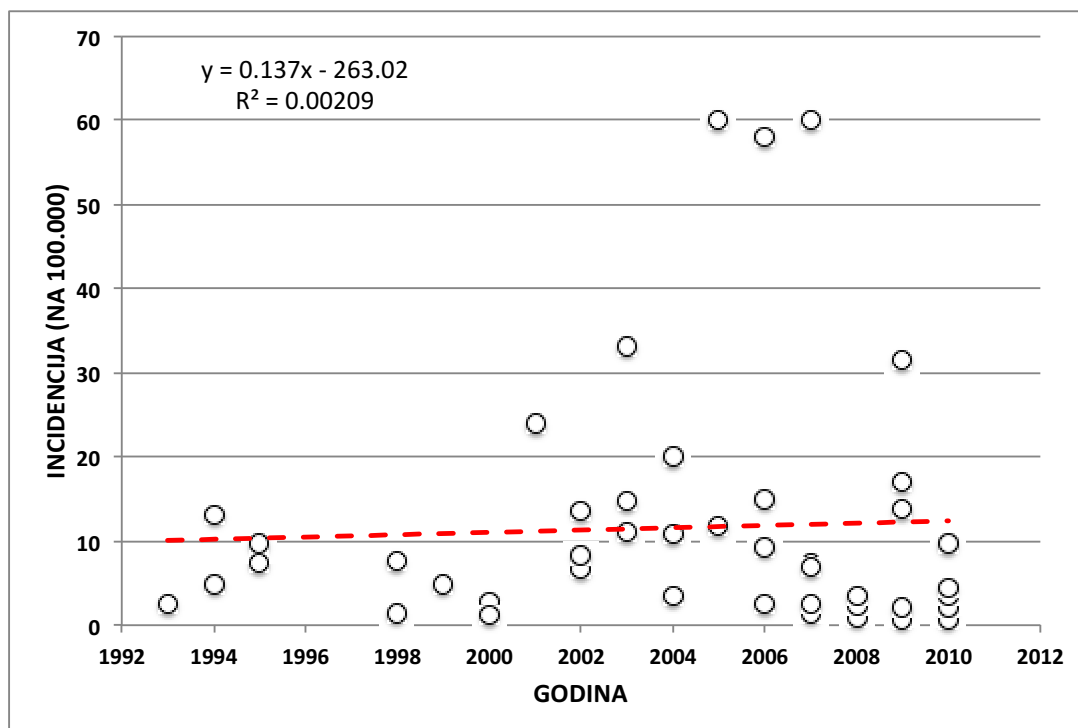
Medijan stope letaliteta je također bio najviši u regiji jugoistočne Azije (22,5%), no temeljio se na samo jednoj studiji kao i u zapadnopacifičkoj regiji (12,0%). Medijan letaliteta u istočnosredozemnoj regiji iznosio je 9,1%, u američkoj 10,1%, u europskoj 4,9%, a u afričkoj 16,0%. Globalno, medijan stope incidencije za svih 48 studija iznosi 7,4 (2,7-14,3) novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, uz medijan stope letaliteta od 12,0% (5,2%-15,5%).

**Tablica 4.8. Medijani stope incidencije i letaliteta od bakterijskog meningitisa uzrokovane *N. meningitidis* u djece do 5 godina starosti po regijama SZO-a i u svijetu. Prikazani su i interkvartilni rasponi zapaženih vrijednosti te najmanja i najveća zapažena vrijednost (\* - rezultate treba interpretirati s oprezom, jer se temelje na manje od tri studije).**

| SZO REGIJA | BROJ STUDIJA | MEDIJAN STOPE INCIDENCIJE (na 100,000) | INTERKVARTILNI RASPON | MINIMUM | MAKSIMUM | MEDIJAN STOPE LETALITETA | INTERKVARTILNI RASPON | MINIMUM | MAKSIMUM |
|------------|--------------|--|-----------------------|---------|----------|--------------------------|-----------------------|---------|----------|
| AFRO       | 9            | 33,2                                   | 2,7-60,0              | 0,7     | 295,0    | 0,160                    | 0,136-0,162           | 0,134   | 0,180    |
| AMRO       | 11           | 3,6                                    | 2,4-7,4               | 1,3     | 24,0     | 0,101                    | 0,061-0,146           | 0,050   | 0,162    |
| EMRO       | 4            | 6,6                                    | 1,6-12,9              | 0,7     | 15,0     | 0,091                    | 0,046-0,137           | 0,032   | 0,150    |
| EURO       | 19           | 7,7                                    | 3,5-10,4              | 1,5     | 20,0     | 0,049                    | 0,011-0,080           | 0,000   | 0,081    |
| SEARO      | 2            | 64,8*                                  | NP                    | 4,5     | 125,0    | 0,225*                   | NP                    | NP      | NP       |
| WPRO       | 3            | 13,8                                   | 8,2-15,4              | 2,6     | 17,0     | 0,120*                   | NP                    | NP      | NP       |
| SVIJET     | 48           | 7,4                                    | 2,7-14,3              | 0,7     | 295,0    | 0,120                    | 0,052-0,155           | 0,000   | 0,225    |



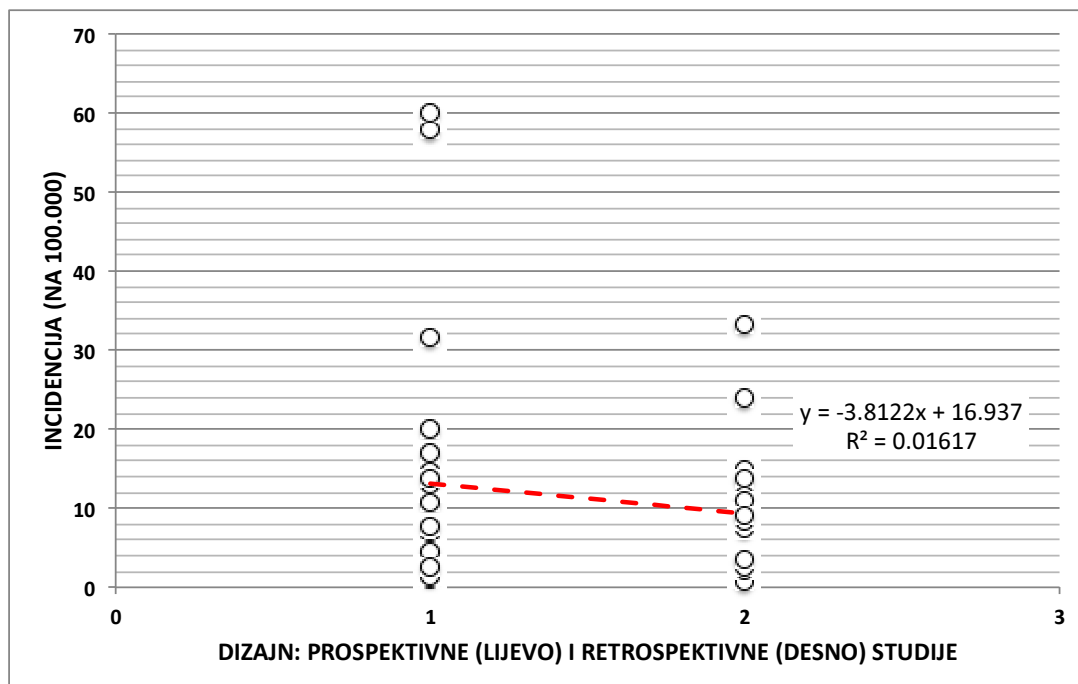
Kako bismo dalje razmotrili različite "skrivenne" učinke dizajna istraživanja na zapažene rezultate, napravljeno je nekoliko analiza povezanosti između kriterijske varijable (stope incidencije) i varijabli povezanih s dizajnom istraživanja. Pri tome smo izostavili iz analiza dvije studije koje su provedene u "meningitisnom pojasu" tijekom epidemija a dale su značajno više stope incidencije i stoga nisu usporedive s ostalim studijama, jer bi njihovo uvrštenje u analize dovelo do artefakta istraživanja. Prva takva provjera prikazana je na **slici 4.21.**, gdje je učinjena analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis*, kako bi se utvrdilo postoji li rastući ili padajući trend incidencije u vremenu.



Slika 4.21. Analiza povezanosti između godine objavljivanja studije i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* - provjera postojanja vremenskog trenda.

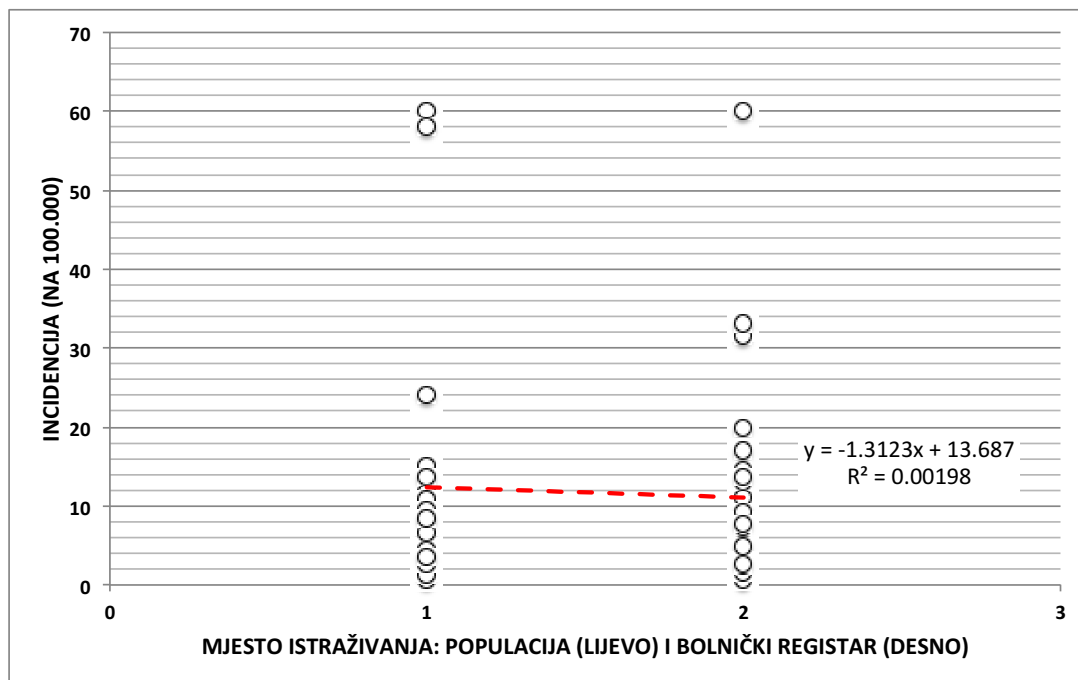
Distribucija zapaženih vrijednosti incidencije po godinama u razdoblju 1993.-2010.god. aproksimirana je krivuljom koja se temelji na linearnoj funkciji. Iako se čini kako se incidencija povećala tijekom 18 godina s oko 10 na oko 12 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina, ova aproksimacija objašnjava samo 0,2% zapažene varijabilnosti u incidenciji ( $R^2=0,0021$ ,  $p=N.S.$ ) te možemo zaključiti kako ovaj uzlazni trend incidencije nije statistički značajan.

Na **slici 4.22.** prikazana je analiza povezanosti između dizajna studije (tj. je li studija bila prospektivna ili retrospektivna) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* kako bi se provjerilo postojanje skrivenog utjecaja dizajna studije na rezultate. Medijan prospektivnih studija bio je oko 13 slučajeva na 100 000 osoba-godina, a medijan retrospektivnih oko 10 slučajeva na 100 000 osoba-godina. Dizajn studije, stoga, ne objašnjava uopće varijabilnost u incidenciji ( $R^2=0,01617$ ) i spomenuta razlika nije statistički značajna. Može se zaključiti da retrospektivne studije uvrštene u ovo istraživanje u pravilu daju podjednake rezultate incidencije kao i prospektivne studije.



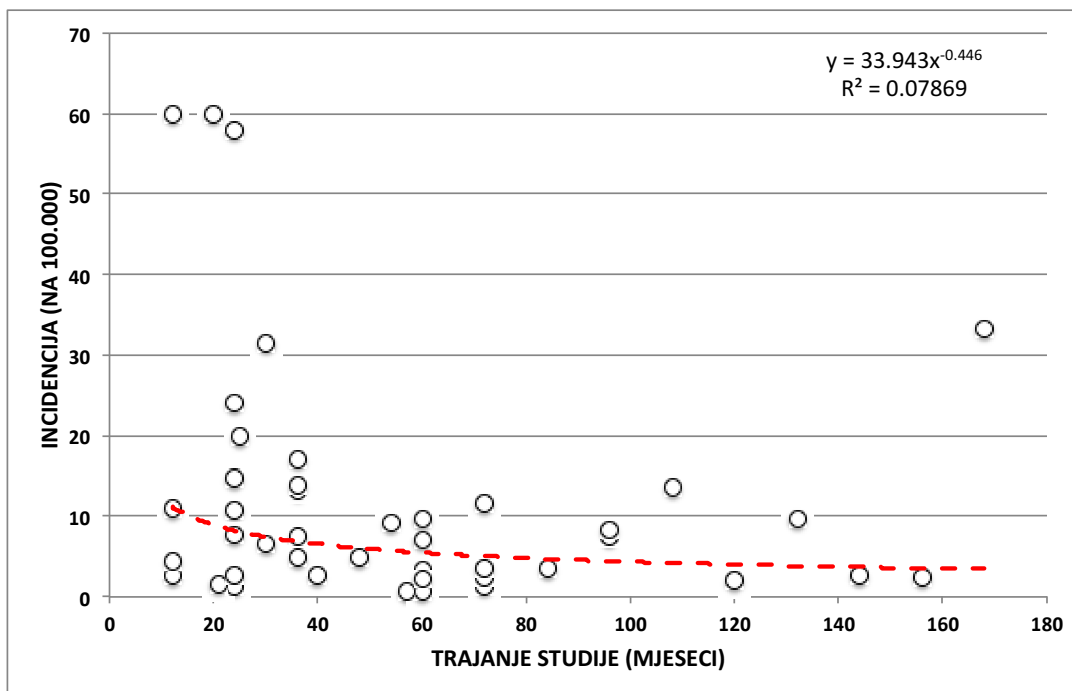
Slika 4.22. Analiza povezanosti između dizajna studije (prospektivne / retrospektivne studije) i stope incidencije za akutne bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* - provjera postojanja utjecaja dizajna studije na rezultate.

Na **slici 4.23.** prikazana je analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (u općoj populaciji ili temeljem bolničkih i drugih registara oboljelih) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* kako bi se provjerilo postojanje utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate. Međutim, analiza nije pokazala nikakav utjecaj istraživane populacije (opće ili bolničke) na rezultate ( $R^2=0,00198$ ,  $p=N.S.$ ).



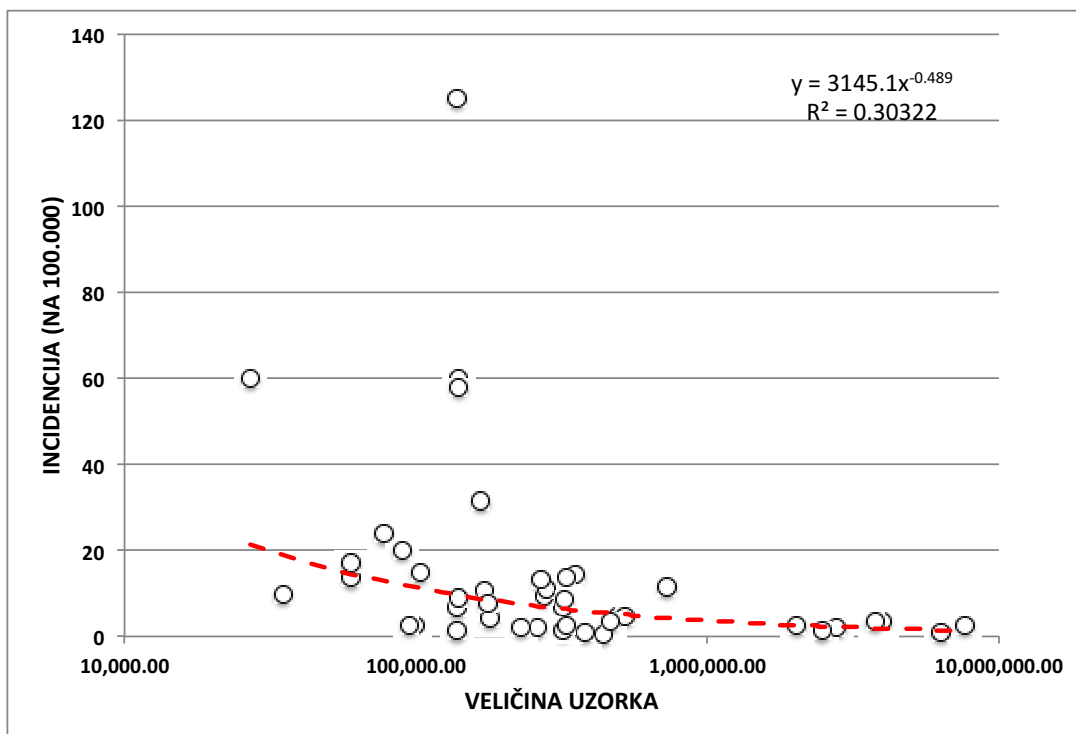
**Slika 4.23.** Analiza povezanosti između mjesta provođenja istraživanja (populacija / bolnički registri) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* - provjera postojanja utjecaja mjesta provedenog istraživanja na rezultate.

Na **slici 4.24.** analizirana je povezanost između duljine trajanja istraživanja (izražene u mjesecima) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* kako bi se odredilo postojanje tzv. Hawthorneovog učinka na rezultate. U našem istraživanju postoji određena potpora postojanju spomenutog učinka, jer su kraće studije u pravilu izvještavale o višim vrijednostima incidencije te trajanje studije objašnjava oko 8% varijabilnosti u zapaženim stopama incidencije što još uvijek ne predstavlja statistički značajnu povezanost ( $R^2=0,07869$ ,  $p=N.S.$ ).



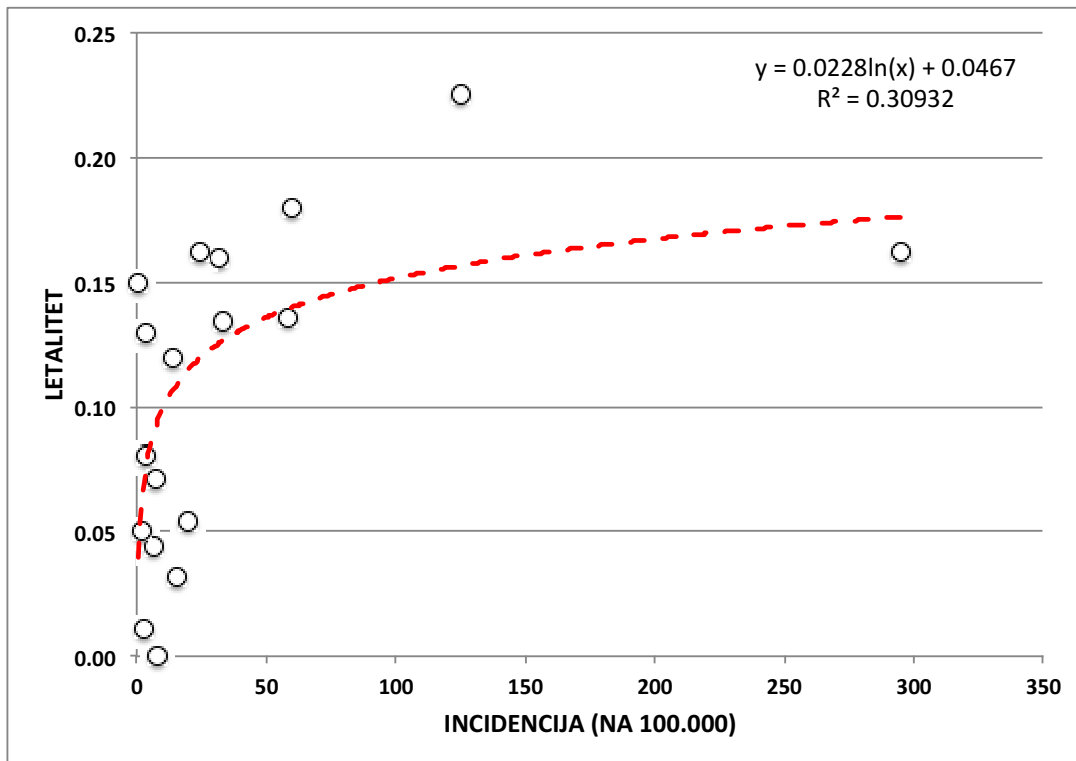
**Slika 4.24.** Analiza povezanosti između duljine trajanja istraživanja (u mjesecima) i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* - provjera postojanja utjecaja tzv. Hawthorneovog učinka na rezultate.

Na **slici 4.25.** istražena je povezanost između veličine uzorka i stope incidencije za sve bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis*. Ovom analizom provjerava se postojanje utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate. U slučaju značajnog smanjenja incidencije s povećanjem uzorka, kao što je to prikazano u **slici 4.25.** (gdje je  $R^2=30,3\%$ ,  $p<0,001$ ), takav je nalaz vjerojatnije posljedica teškoća u sustavnom prospektivnom praćenju svih ispitanika u golemim uzorcima što rezultira smanjenjem prijavljivanja i nižim vrijednostima incidencije.



**Slika 4.25.** Analiza povezanosti između veličine uzorka i stope incidencije za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis* - provjera postojanja utjecaja tzv. pozitivne publikacijske pristranosti na rezultate.

Na **slici 4.26.** promijenjena je kriterijska varijabla u odnosu na prethodne analize te stopa incidencije postaje prediktorska varijabla, a stopa letaliteta kriterijska, jer vremenski slijed između te dvije varijable nalaže takvo postavljanje problema. Iz analize je vidljivo da s porastom stope incidencije raste i stopa letaliteta, ispočetka brže do oko 15%, a onda nešto sporije kada nastupa "zasićenje" oko 18% i letalitet ostaje približno isti bez obzira na daljnji porast incidencije.



Slika 4.26. Analiza povezanosti između stope incidencije i stope letaliteta za bakterijske meningitise uzrokovane *N. meningitidis*

## 4.5. Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *M. tuberculosis*

**Tablica 4.9.** prikazuje najvažnija obilježja ukupno 7 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *M. tuberculosis* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje. Kao i u prethodnom poglavlju, za svaku studiju navedeni su najprije autor i godina publikacije. Studije su razvrstane prema regiji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kojoj pripadaju - AFRO, AMRO, EMRO, EURO, SEARO ili WPRO. Za svaku je studiju navedena i točna lokacija na kojoj je provedeno istraživanje (npr. grad ili pokrajina te država). Prikazan je i dizajn studije, gdje "1" označava studije koje su u svojoj naravi prospektivne u dizajnu, a "2" studije u kojima su podatci prikupljeni retrospektivno. Prikazano je i trajanje svake pojedine studije (u mjesecima od početka do završetka studije). Prema mjestu istraživanja, studije su podijeljene na sljedeći način: "1" označava studije provedene u dobro definiranom uzorku opće populacije, dok "2" označava studije koje su se temeljile na bolničkim registrima ili drugim vrstama registara oboljelih. Kratko su navedeni i dijagnostički kriteriji koji su korišteni u postavljanju dijagnoze pozitivnog slučaja bakterijskog meningitisa u djece, npr. kultura, broj stanica, izolacija iz cerebrospinalnog likvora i slično. Tablicu zaključuju kolone koje prikazuju broj potvrđenih akutnih meningitisa uzrokovanih *M. tuberculosis*, broj djece u populaciji pod rizikom tijekom razdoblja istraživanja te incidencija (izražena na 100 000 osoba-godina) i stopa letaliteta.

Tablica 4.9. Najvažnija obilježja ukupno 7 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih *M. tuberculosis* koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje ;u koloni "dizajn studije", "1" označava prospektivne, a "2" retrospektivne studije; obzirom na mjesto provođenja studije, "1" označava studije provedene u definiranom uzorku opće populacije, a "2" studije temeljene na bolničkim ili drugim registrima oboljelih; dok kratice za dijagnostičke kriterije označavaju sljedeće testove: BS-broj stanica; CSL-izolacija iz cerebrospinalnog likvora; K-izolacija iz krvi.

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE        | SZO REGIJA | LOKACIJA             | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | BROJ POTVRĐENIH NOVIH SLUČAJEVA | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|-----------------------------------|------------|----------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------|
| Miranzi et al., 2003              | AMRO       | Minas Gerais, Brazil | 2              | 60                       | 1                   | CSL   | 14                              | 1787969    | 0,16                                  | NP               |
| Lobato et al., 1998               | AMRO       | Kalifornija, SAD     | 2              | 132                      | 1                   | CSL   | 111                             | NP         | 0,65                                  | NP               |
| Youssef et al., 2004              | EMRO       | Egipat               | 1              | 32                       | 2                   | BS, CSL   | 18                              | 8172000    | NP                                    | 0,56             |
| Mahmoud et al., 2002              | EMRO       | Al-Ain, UAE          | 2              | 120                      | 2                   | BS, CSL   | 1                               | 19520      | 0,5                                   | NP               |
| Schwoebel et al., 1994 (Abstract) | EURO       | Francuska            | 1              | 12                       | 2                   | CSL   | 6                               | NP         | NP                                    | 0,5              |
| Rossi et al., 2009                | EURO       | Lazio, Italija       | 2              | 60                       | 2                   | CSL, K  | 6                               | 230140     | 0,52                                  | NP               |
| Wang PD et al., 2008              | WPRO       | Taipei City, Tajvan  | 2              | 96                       | 2                   | CSL   | 48                              | NP         | 0,39                                  | NP               |



**Tablica 4.9.** prikazuje kako je broj studija u kojima je tuberkulozni meningitis istraživan na metodološki prikladan način vrlo malen: samo sedam studija ispunilo je minimalne kriterije kvalitete za uvrštenje. Među njima, dvije su iz Europe (Francuska i Italija), dvije iz područja istočnog Sredozemlja (Egipat i Ujedinjeni Arapski Emirati), te po jedna iz sjeverne i južne Amerike (Brazil i SAD) i zapadnopacifičke regije (Tajvan). Samo dvije studije bile su prospektivne, a pet ih je koristilo retrospektivni dizajn istraživanja. Većina studija obuhvatila je razdoblje od nekoliko godina, a samo dvije bile su populacijske, dok je ostalih pet bilo temeljeno na bolničkim podacima i/ili registrima. U svim istraživanjima dijagnoza se temeljila na nalazima u cerebrospinalnom likvoru, a u jednoj studiji dijagnostički nalaz bio je potpomognut i izolatom iz krvi. Raspon broja potvrđenih slučajeva bio je od 1-111, a u ovoj analizi nije postavljen minimum za broj slučajeva kao kriterij za uvrštenje studije u analizu zbog vrlo malog broja kvalitetnih istraživanja i informacijske vrijednosti svake pojedine studije.

Medijan stope incidencije za tuberkulozni meningitis temelji se na samo pet studija s valjanim podacima, a iznosi 0,5 slučajeva na 100 000 osoba-godina za dobnu skupinu 0-4 godine. Raspon između minimalne i maksimalne zapažene vrijednost bio je 0,16-0,65 na 100 000 osoba-godina, što je relativno uzak raspon vrijednosti, koji daje dodatan kredibilitet izloženoj procjeni. Interkvartilni raspon bio je 0,39-0,52 na 100 000 osoba-godina, iz čega možemo zaključiti kako nije vjerojatno da bi incidencija tuberkuloznog meningitisa mogla doseći vrijednost od 1 novog slučaja na 100 000 djece u dobi od 0-4 godine u većini zemalja svijeta.

Stope letaliteta od tuberkuloznog meningitisa bile su raspoložive samo u dvije studije te su iznosile 50% i 56%, što znači da je tuberkulozni meningitis i dalje povezan s vrlo visokim rizikom smrti u djece koja razvijaju ovaj rijedak oblik bolesti.

Iz priloženih studija može se zaključiti da je tuberkulozni meningitis svakako nazočan u populaciji i treba ga uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi meningitisa u djece, ali da je vrlo rijedak i ne objašnjava velik postotak svih slučajeva purulentnog meningitisa u djece do 5 godina starosti.

## **4.6. Analize incidencije akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih drugim bakterijskim uzročnicima**

**Tablica 4.10.** prikazuje najvažnija obilježja ukupno 14 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih drugim bakterijskim uzročnicima koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje. Kao i u prethodnom poglavlju, za svaku studiju navedeni su najprije autor i godina publikacije. Studije su posložene prema regiji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kojoj pripadaju - AFRO, AMRO, EMRO, EURO, SEARO ili WPRO. U koloni koja prikazuje dizajn studije, "1" označava studije koje su u svojoj naravi prospektivne u dizajnu, a "2" studije u kojima su podatci prikupljeni retrospektivno. Prikazano je i trajanje svake pojedine studije (u mjesecima od početka do završetka studije). Prema mjestu istraživanja, studije su podijeljene na sljedeći način: "1" označava studije provedene u dobro definiranom uzorku opće populacije, dok "2" označava studije koje su se temeljile na bolničkim registrima ili drugim vrstama registara oboljelih. Kratko su navedeni i dijagnostički kriteriji koji su korišteni u postavljanju dijagnoze pozitivnog slučaja bakterijskog meningitisa u djece, npr. kultura, broj stanica, izolacija iz cerebrospinalnog likvora i slično. Tablicu zaključuju kolone koje prikazuju specifične uzročnike meningitisa potvrđene dijagnostičkim testovima, broj djece u populaciji pod rizikom tijekom razdoblja istraživanja te incidenciju koja se odnosi na specifične uzročnike (izraženu na 100 000 osoba-godina) i stopu letaliteta.

Tablica 4.10. Najvažnija obilježja ukupno 14 studija o incidenciji akutnih bakterijskih meningitisa uzrokovanih "ostalim" uzročnicima koje su ispunile minimalne uvjete potrebne za uvrštenje u istraživanje; u koloni "dizajn studije", "1" označava prospektivne, a "2" retrospektivne studije; obzirom na mjesto provođenja studije, "1" označava studije provedene u definiranom uzorku opće populacije, a "2" studije temeljene na bolničkim ili drugim registrima oboljelih; dok kratice za dijagnostičke kriterije označavaju sljedeće testove: G-Gram; LA-lateks aglutinacija; BS-broj stanica; PCR-lančana reakcija polimeraze; CSL-izolacija iz cerebrospinalnog likvora; K-izolacija iz krvi; NP-nema podataka.

| AUTOR I GODINA PUBLIKACIJE | SZO REGIJA | LOKACIJA                              | DIZAJN STUDIJE | TRAJANJE STUDIJE (mjes.) | MJESTO ISTRAŽIVANJA | DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI (vidi legendu za kratice) | UZROČNIK                                | POPULACIJA | INCIDENCIJA (NA 100,000 OSOBA-GODINA) | STOPA LETALITETA |
|----------------------------|------------|---------------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------|---|---|------------|---------------------------------------|------------------|
| Irigoien et al., 2008      | AFRO       | Gulu, Uganda                          | 1              | 40                       | 2                   | BS, CSL   | salmonela                               | 98400      | 25,9                                  | 0,26             |
| Lewis et al., 2008         | AFRO       | Kampala, Mbarara, Gulu, Uganda        | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL   | <i>Staphylococcus aureus</i>            | 379075     | 9,4                                   | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Kampala, Uganda                       | 1              | 60                       | 2                   | BS, CSL, LA                                       | salmonela                               | 243744     | 6,9                                   | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Mbarara, Uganda                       | 1              | 42                       | 2                   | BS, CSL   | salmonela                               | 74103      | 5,3                                   | NP               |
| Kisakye et al., 2009       | AFRO       | Gulu, Uganda                          | 1              | 42                       | 2                   | BS, CSL   | salmonela                               | 61198      | 39,7                                  | NP               |
| Mwangi et al., 2002        | AFRO       | Kilifi, Kenya                         | 2              | 84                       | 2                   | BS, CSL, LA, G                                    | salmonela                               | 12296      | 22,0                                  | NP               |
| Gomez et al., 2000         | AMRO       | Santo Domingo, Dominikanska Republika | 1              | 12                       | 1                   | BS, CSL, LA                                       | <i>Streptococcus agalactiae</i> (BHS-B) | 329000     | 4,6                                   | 0,13             |
| Levy et al., 2008          | EURO       | Francuska                             | 1              | 84                       | 2                   | BS, G, CSL, K, LA, PCR                            | <i>Streptococcus agalactiae</i> (BHS-B) | 3773500    | 1,5                                   | NP               |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                        | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | UZROČNIK                                       | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|------------|---|--------------------------|
| Levy et al.,<br>2008             | EURO          | Francuska                       | 1                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL, K,<br>LA, PCR                                    | <i>E. coli</i>                                 | 3773500    | 0,6   | NP                       |
| Levy et al.,<br>2008             | EURO          | Francuska                       | 1                 | 84                             | 2                           | BS, G, CSL, K,<br>LA, PCR                                    | listerija                                      | 3773500    | 0,1   | NP                       |
| Kyaw et al.,<br>2002             | EURO          | Škotska,<br>Velika<br>Britanija | 2                 | 108                            | 1                           | CSL, BS, LA  | <i>Streptococcus<br/>agalactiae</i><br>(BHS-B) | 326046     | 1,8   | NP                       |
| Kyaw et al.,<br>2002             | EURO          | Škotska,<br>Velika<br>Britanija | 2                 | 108                            | 1                           | CSL, BS, LA  | listerija                                      | 326046     | 0,8   | NP                       |
| Kyaw et al.,<br>2002             | EURO          | Škotska,<br>Velika<br>Britanija | 2                 | 96                             | 1                           | CSL, BS, LA  | <i>Streptococcus<br/>agalactiae</i><br>(BHS-B) | 322534     | 1,4   | NP                       |
| Kyaw et al.,<br>2002             | EURO          | Škotska,<br>Velika<br>Britanija | 2                 | 96                             | 1                           | CSL, BS, LA  | listerija                                      | 322534     | 0,2   | NP                       |
| Minz et al.,<br>2008             | SEARO         | Vellore, Tamil<br>Nadu, Indija  | 1                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL, LA   | salmonela                                      | 56153      | 2,7   | NP                       |
| Batuwanthuda<br>we et al., 2010  | SEARO         | Colombo, Sri<br>Lanka           | 1                 | 12                             | 1                           | CSL, LA  | <i>Streptococcus<br/>agalactiae</i><br>(BHS-B) | 179103     | 14,1  | NP                       |
| Batuwanthuda<br>we et al., 2010  | SEARO         | Colombo, Sri<br>Lanka           | 1                 | 12                             | 1                           | CSL, LA  | <i>E. coli</i>                                 | 179103     | 2,8   | NP                       |

| AUTOR I<br>GODINA<br>PUBLIKACIJE | SZO<br>REGIJA | LOKACIJA                 | DIZAJN<br>STUDIJE | TRAJANJE<br>STUDIJE<br>(mjes.) | MJESTO<br>ISTRAŽI-<br>VANJA | DIJAGNOSTI-<br>ČKI KRITERIJI<br>(vidi legendu<br>za kratice) | UZROČNIK                                       | POPULACIJA | INCIDENCIJA<br>(NA 100,000<br>OSOBA-<br>GODINA) | STOPA<br>LETALI-<br>TETA |
|----------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|------------|---|--------------------------|
| Sakata et al.,<br>2005 (Abstr)   | WPRO          | Hokkaido,<br>Japan       | 2                 | 60                             | 2                           | NP   | <i>Streptococcus<br/>agalactiae</i><br>(BHS-B) | 234920     | 0,8   | NP                       |
| Sakata et al.,<br>2005 (Abstr)   | WPRO          | Hokkaido,<br>Japan       | 2                 | 60                             | 2                           | NP   | <i>E. coli</i>                                 | 234920     | 0,3   | NP                       |
| Kim et al.,<br>2004              | WPRO          | Jeonbuk,<br>Južna Koreja | 1                 | 24                             | 1                           | BS, G, CSL, LA,<br>PCR                                       | <i>Streptococcus<br/>agalactiae</i><br>(BHS-B) | 116894     | 3,4   | NP                       |

**Tablica 4.10.** prikazuje kako je broj studija u kojima je meningitis uzrokovan ostalim uzročnicima istraživan na metodološki prikladan način vrlo malen. Samo 14 studija ispunilo je minimalne kriterije kvalitete za uvrštenje, a pružilo je 20 vjerodostojnih podataka o specifičnim uzročnicima; u 7 slučajeva procijenjena je incidencija meningitisa uzrokovanih *Streptococcus agalactiae* (beta hemolitički streptokok skupine B – BHS-B), u daljnjih 6 slučajeva objavljena je incidencija meningitisa uzrokovanih salmonelom, u 3 slučaja *E. coli*, u 3 slučaja listerijom, a u 1 slučaju *Staphylococcus aureus*. Među tih 20 nezavisnih izvora informacija o pojedinim uzročnicima, 6 su iz Afrike, 1 iz sjeverne i južne Amerike, 7 iz Europe, a po 3 iz područja jugoistočne Azije i zapadnopacifičke regije, dok iz istočnog Sredozemlja nema vjerodostojnih informacija. Trinaest od ukupno 20 studija o pojedinačnim uzročnicima bilo je prospektivno, a 7 ih je koristilo retrospektivni dizajn istraživanja. Velika većina studija obuhvatila je razdoblje od nekoliko godina, a gotovo polovica bila je populacijska, dok je ostalih 11 bilo temeljeno na bolničkim podacima i/ili registrima. U svim istraživanjima dijagnoza se temeljila na nalazima u cerebrospinalnom likvoru, a u velikom broju studija dijagnostički nalaz bio je također potpomognut analizom broja stanica (u 16 studija) i lateks aglutinacijom (u 14 studija). U ovoj analizi nije postavljen minimum za broj slučajeva kao kriterij za uvrštenje studije u analizu zbog vrlo malog broja kvalitetnih istraživanja i stoga informacijske vrijednosti svake pojedine studije.

Medijan stope incidencije za meningitis uzrokovan *S. agalactiae* (BHS-B) iznosio je 1,8 (raspon 0,8-14,1, interkvartilni raspon 1,5-4,0) na 100 000 djece do 5 godina starosti i temeljio se na 7 studija s valjanim podacima. Medijan incidencije meningitisa uzrokovan salmonelom iznosio je 14,5 na 100 000 (raspon 2,7-39,7), no treba reći da je 5 od 6 raspoloživih studija bilo iz subsaharske Afrike te da je ta stopa možda reprezentativna za Afriku, ali ne nužno i za ostatak svijeta. Naime, u jednoj studiji izvan Afrike, u Indiji, stopa incidencije bila samo 2,7 na 100 000 djece do 4 godine starosti, a u europskim i američkim studijama salmonela nije imala važniju ulogu među "ostalim" meningitisima jer su gotovo svi slučajevi pripisani nekom drugom specifičnom uzročniku.

Tri studije o incidenciji bakterijskog meningitisa uzrokovanog *E. coli* dale su medijan incidencije od 0,6 na 100 000 (raspon: 0,3-2,8), a listerijom 0,2 (0,1-0,8). Jedino istraživanje u kojem je posebno određena incidencija stafilokoknog meningitisa provedena je u Ugandi, gdje je iznosila 9,4 novih slučajeva na 100 000 djece do 5 godina starosti.

Stope letaliteta bile su raspoložive samo u dvije studije i iznosile su 13% za *S. agalactiae* (BHS-B) u regiji srednje Amerike, te 26% za salmonelozni meningitis u Ugandi. To znači da su stope smrtnosti od ostalih uzročnika bakterijskog meningitisa usporedive s onima opisanim u prethodnim poglavljima.

Iz priloženih studija može se zaključiti da su meningitisi uzrokovani *S. agalactiae* (BHS-B), salmonelom, *E. coli*, listerijom i stafilokokom svakako nazočni u populaciji i treba ih uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi meningitisa u djece, ali da su prilično rijetki i zajedno objašnjavaju samo manji postotak svih slučajeva purulentnog meningitisa u djece do 5 godina starosti.

## 4.7. Procjena ukupnog broja oboljelih i umrlih od bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu: epidemiološko modeliranje temeljeno na sustavnom pregledu literature

**Tablica 4.11.** sumarno prikazuje najvažnije rezultate iz prethodnih 6 poglavlja: za svaku SZO regiju prikazan je medijan incidencije redom za sve bakterijske meningitise, zatim za meningitise uzrokovane *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, tuberkoluznim i ostalim bakterijskim vrstama meningitisa. U ovoj je tablici najvažnije analizirati odgovara li zbroj incidencija pojedinih uzročnika više ukupnoj "omotnici" svih laboratorijski potvrđenih bakterijskih meningitisa ili ukupnoj "omotnici" svih klinički dijagnosticiranih purulentnih meningitisa. Hipoteza je da su studije koje su istraživale incidencije pojedinačnih uzročnika u pravilu koristile više dijagnostičkih testova i preciznije laboratorijske testove nego što je to slučaj sa studijama koje su jednostavno nastojale utvrditi bakterijsku dijagnozu meningitisa. Zbog toga treba očekivati da zbroj incidencija pojedinačnih uzročnika, zbog veće usmjerenosti na specifičnu dijagnozu i sofisticiranijih dijagnostičkih testova, nadmaši "omotnicu" definiranu u studijama koje su jednostavno utvrđivale bakterijsku etiologiju. Pravilo kod ovakvih istraživanja, pogotovo kada se provode u zemljama u razvoju, jest da se ne može očekivati pozitivan nalaz u svim slučajevima klinički purulentnog meningitisa zbog nedostataka samih dijagnostičkih metoda u njihovoj osjetljivosti i specifičnosti, zatim manjkave laboratorijske opreme, veće raznolikosti uzročnika te stvarnog kapaciteta i mogućnosti izolacije pojedinih uzročnika u uvjetima zemalja u razvoju. Zbog toga će uvijek postojati etiološki neobjašnjeni dio ukupne incidencije purulentnih meningitisa. No, to ne znači niti da je "omotnica" definirana kliničkim nalazom purulentnog meningitisa nužno najbolji pokazatelj incidencije bakterijskih meningitisa, jer purulentni meningitisi mogu biti i posljedica kompliciranih virusnih meningitisa i infekcija drugim nebakterijskim mikroorganizmima. Zbog toga treba pretpostaviti da će "omotnica" definirana dokazanim bakterijskim meningitisom podcijeniti stvarnu incidenciju svih bakterijskih meningitisa, a "omotnica" definirana svim kliničkim slučajevima purulentnog meningitisa će je precijeniti - nejasno je samo u kojem razmjeru i koja je "omotnica" korisnija za procjenu ukupnog broja oboljelih u svijetu.

Odgovor na ova pitanja sugeriraju nam rezultati prikazani u **tablici 4.11.** Razvidno je da zbroj incidencija koji su pripisani pojedinačnim najvažnijim uzročnicima u AFRO regiji oko

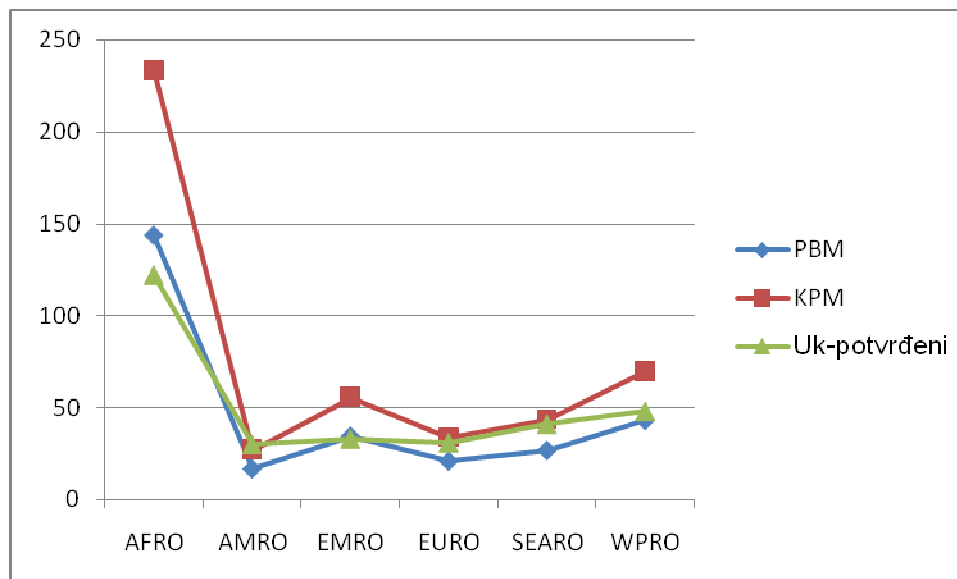


122/100 000 što je manje od obje "omotnice" - 143,6 (za potvrđene bakterijske meningitise, PBM) i 233,5 (za kliničke purulentne meningitise, KPM), respektivno. U AMRO regiji, međutim, zbroj je oko 30/100 000 što je znatno više od PBM "omotnice" (16,6), a dobro odgovara KPM "omotnici" (27,0). U EMRO regiji zbroj je oko 33/100 000, što dobro odgovara PBM "omotnici" (34,3), a manje je i od KPM "omotnice" (55,8). U EURO regiji, zbroj je oko 31/100 000, što značajno premašuje PBM "omotnicu" (20,8), ali dobro odgovara KPM "omotnici" (33,8). U SEARO regiji, ukupan zbroj je oko 40/100 000, što ponovno značajno premašuje PBM "omotnicu" (26,8), ali je unutar KPM "omotnice" (43,6). Naposljetku, u WPRO regiji zbroj je oko 48/100 000, što je ponovno više od medijana koji određuje PBM omotnicu (42,9), ali je manje od medijana koji određuje KPM omotnicu (69,8).

Navedeni rezultati jasno ukazuju da je KPM "omotnica" svakako značajno bolja mjera za ukupnu incidenciju meningitisa u djece do 5 godina starosti no što je to PBM "omotnica". Na takav zaključak navode nas sljedeće činjenice:

1. Poznato je da je PBM "omotnica" sigurno manja od stvarne incidencije zbog problema u dijagnosticiranju specifičnih uzročnika te bi nerazjašnjeni dio trebao biti to veći što je regija nerazvijenija. U **tablici 4.11.** vidimo točno takav trend.
2. Kako su studije koje su se usmjerile na specifične uzročnike također podcijenile incidenciju tih uzročnika iz istog razloga (nemogućnost dijagnoze u potpunosti), ali je njihov pristup svakako smanjio nerazjašnjeni dio za svakog pojedinog uzročnika, zbroj svih incidencija za pojedinačne uzročnike trebao bi očekivano nadilaziti PBM "omotnicu" (što je i potvrđeno rezultatima), i biti manji od stvarne ukupne incidencije bakterijskih meningitisa (što je također potvrđeno rezultatima).
3. Zbroj incidencija pojedinačnih uzročnika prikazanih u **tablici 4.11.** trebao bi biti vrlo blizu ukupnoj PBM "omotnici" u razvijenijim regijama svijeta, npr. EURO, AMRO i WPRO, jer je u tim regijama raznolikost uzročnika manja, a dijagnostičke metode bolje; to je i potvrđeno dobrom podudarnošću i malim udjelom etiološki neobjašnjenih purulentnih meningitisa u AMRO, EURO i WPRO regiji – 0,7%, 7,7% i 28,8%, respektivno (**tablica 4.12.**). Međutim, u preostale tri izrazito nerazvijene regije svijeta (SEARO, EMRO i AFRO), udio "ostalih", tj. etiološki nerazjašnjenih meningitisa raste - na 11,9%, 40,3% i 48,4%, respektivno - i to iz barem tri razloga: (i) stvarno povećanog diverziteta uzročnika, te udjela "ostalih" uzročnika koji nisu bili obuhvaćeni

laboratorijskim testovima; (ii) većeg broja i opasnije kliničke slike kompliciranih virusnih meningitisa koji pridonose KPM "omotnici"; te (iii) manje uspješnosti laboratorijske dijagnostike u najsiromašnijim regijama zbog čega su i procijenjene incidencije pojedinačnih uzročnika u tim regijama opterećene većim izostankom uspješne dijagnoze te podcijenjenom incidencijom pojedinačnih uzročnika (prikazano na slici 4.27.).



**Slika 4.27. Prikaz incidencije potvrđenih bakterijskih meningitisa (PBM), klinički purulentnih meningitisa (KPM) i ukupno potvrđenih specifičnih bakterijskih meningitisa (Uk-potvrđeni) prema SZO regijama**

Temeljem prihvaćanja "omotnice" temeljene na purulentnim bakterijskim meningitisima kao bliže stvarnoj incidenciji od one temeljene na potvrđenim bakterijskim meningitisima, moguće je izračunati postotne udjele svakog pojedinog uzročnika u incidenciji bakterijskih (tj., klinički purulentnih) meningitisa u svakoj regiji svijeta. **Tablica 4.12.** prikazuje postotne udjele u ukupnoj incidenciji purulentnih meningitisa za uzročnike *S. pneumoniae* (SP), *H. influenzae* (Hib), *N. meningitidis* (NM), *M. tuberculosis* (TBC), *S. agalactiae* (BHS-B), salmonelu, *E. coli* (EC), listeriju i ostale nepotvrđene uzročnike kao i za sve laboratorijski potvrđene bakterijske meningitise (BM) te medijane letaliteta u 6 svjetskih regija te ukupno u svijetu. Tipično, najčešći i najvažniji uzročnik je *H. influenzae*, zastupljen s 13,3% do 56,7%, a slijede ga meningokok i pneumokok u vrlo sličnim postocima (oko 13% globalno za meningokok i 10% za pneumokok). Ostali su uzročnici znatno rjeđi i od njih treba

spomenuti još jedino salmonelu koja se čini kao potencijalno značajan uzročnik, posebno u AFRO regiji gdje je udio *H. influenzae* manji nego u ostalim regijama.

Globalno gledajući, potvrđeni slučajevi bakterijskih meningitisa čine oko 61,5% svih purulentnih meningitisa, a za svaki treći slučaj purulentnih meningitisa u svijetu ne postoji laboratorijska potvrda uzročnika temeljem najčešće primjenjivanih metoda.

**Tablica 4.11. Medijani i interkvartilni rasponi incidencija *S. pneumoniae* (SP), *H. influenzae* (Hib), *N. meningitidis* (NM), *M. tuberculosis* (TBC), *S. agalactiae* (BHS-B), salmonele, *E. coli* (EC) i listerije te ukupni medijani i interkvartilni rasponi incidencija za laboratorijski potvrđene bakterijske meningitise (BM) i za sve klinički dijagnosticirane purulentne meningitise kao i medijani letaliteta, u 6 svjetskih regija te ukupno u svijetu.**

|        | SP<br>medijan<br>(IQR) | Hib<br>medijan<br>(IQR) | NM<br>medijan<br>(IQR) | TBC<br>medijan<br>(IQR) | BHS-B<br>medijan<br>(IQR) | Salmonela<br>medijan<br>(IQR) | EC<br>medijan<br>(IQR) | Listerija<br>medijan<br>(IQR) | UKUPNO<br>potvrđeni<br>BM (IQR) | UKUPNO<br>purulentni<br>M (IQR) | Letalitet<br>medijan (IQR) |
|--------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| AFRO   | 38,6<br>(17-55)        | 31,0<br>(15-42)         | 33,2<br>(2-60)         | 0,5<br>(0,3-0,5)        | 1,8<br>(1,5-4,0)          | 14,5<br>(2-39)                | 0,6<br>(0,3-2,8)       | 0,2<br>(0,1-0,8)              | 143,6<br>(115-174)              | 233,5<br>(198-430)              | 0,313<br>(0,26-0,31)       |
| AMRO   | 5,6<br>(3-8)           | 17,0<br>(13-26)         | 3,6<br>(2-7)           | 0,5<br>(0,3-0,5)        | 1,8<br>(1,5-4,0)          | 0,5<br>(0-1)                  | 0,6<br>(0,3-2,8)       | 0,2<br>(0,1-0,8)              | 16,6<br>(10-33)                 | 27,0<br>(23-50)                 | 0,153<br>(0,14-0,20)       |
| EMRO   | 6,2<br>(4-11)          | 16,9<br>(13-30)         | 6,6<br>(1-12)          | 0,5<br>(0,3-0,5)        | 1,8<br>(1,5-4,0)          | 0,5<br>(0-1)                  | 0,6<br>(0,3-2,8)       | 0,2<br>(0,1-0,8)              | 34,3<br>(9-42)                  | 55,8<br>(47-103)                | 0,063<br>(0,05-0,10)       |
| EURO   | 4,7<br>(3-6)           | 15,2<br>(6-22)          | 7,7<br>(3-10)          | 0,5<br>(0,3-0,5)        | 1,8<br>(1,5-4,0)          | 0,5<br>(0-1)                  | 0,6<br>(0,3-2,8)       | 0,2<br>(0,1-0,8)              | 20,8<br>(16-29)                 | 33,8<br>(29-62)                 | 0,081<br>(0,05-0,10)       |
| SEARO  | 10,6<br>(5-63)         | 14,0<br>(7-15)          | 10,2<br>(---)          | 0,5<br>(0,3-0,5)        | 1,8<br>(1,5-4,0)          | 2,7<br>(---)                  | 0,6<br>(0,3-2,8)       | 0,2<br>(0,1-0,8)              | 26,8<br>(21-60)                 | 43,6<br>(36-80)                 | 0,037<br>(0,03-0,04)       |
| WPRO   | 5,2<br>(1-9)           | 24,9<br>(10-33)         | 13,8<br>(8-15)         | 0,5<br>(0,3-0,5)        | 1,8<br>(1,5-4,0)          | 0,5<br>(0-1)                  | 0,6<br>(0,3-2,8)       | 0,2<br>(0,1-0,8)              | 42,9<br>(12-83)                 | 69,8<br>(59-129)                | 0,078<br>(0,04-0,11)       |
| Svijet | 6,0<br>(3-13)          | 17,4<br>(10-31)         | 7,4<br>(2-14)          | 0,5<br>(0,3-0,5)        | 1,8<br>(1,5-4,0)          | 2,8<br>(---)                  | 0,6<br>(0,3-2,8)       | 0,2<br>(0,1-0,8)              | 34,0<br>(16-88)                 | 55,3<br>(46-102)                | 0,144<br>(0,05-0,26)       |

Tablica 4.12. Postotni udjeli u ukupnoj incidenciji purulentnih meningitisa za uzročnike *S. pneumoniae* (SP), *H. influenzae* (Hib), *N. meningitidis* (NM), *M. tuberculosis* (TBC), *S. agalactiae* (BHS-B), salmonelu, *E. coli* (EC), listeriju i ostale nepotvrđene uzročnike kao i za sve laboratorijski potvrđene bakterijske meningitise (BM) te medijani letaliteta u 6 svjetskih regija te ukupno u svijetu.

|        | SP (%) | Hib (%) | NM (%) | TBC (%) | BHS-B (%) | Salmonela (%) | EC (%) | Listerija (%) | Ostali (%) | UKUPNO (potvrđeni, %) | UKUPNO (purulentni, %) | Letalitet (%) |
|--------|--------|---------|--------|---------|-----------|---------------|--------|---------------|------------|-----------------------|------------------------|---------------|
| AFRO   | 16,5%  | 13,3%   | 14,2%  | 0,2%    | 0,8%      | 6,2%          | 0,3%   | 0,1%          | 48,4%      | 61,5%                 | 100,0%                 | 31,3%         |
| AMRO   | 18,7%  | 56,7%   | 12,0%  | 1,7%    | 6,0%      | 1,7%          | 2,0%   | 0,7%          | 0,7%       | 61,5%                 | 100,0%                 | 15,3%         |
| EMRO   | 11,1%  | 30,3%   | 11,8%  | 0,9%    | 3,2%      | 0,9%          | 1,1%   | 0,4%          | 40,3%      | 61,5%                 | 100,0%                 | 6,3%          |
| EURO   | 13,9%  | 45,0%   | 22,8%  | 1,5%    | 5,3%      | 1,5%          | 1,8%   | 0,6%          | 7,7%       | 61,5%                 | 100,0%                 | 8,1%          |
| SEARO  | 24,3%  | 32,1%   | 23,4%  | 1,1%    | 4,1%      | 6,2%          | 1,4%   | 0,5%          | 11,9%      | 61,5%                 | 100,0%                 | 3,7%          |
| WPRO   | 7,4%   | 35,7%   | 19,8%  | 0,7%    | 2,6%      | 0,7%          | 0,9%   | 0,3%          | 28,8%      | 61,5%                 | 100,0%                 | 7,8%          |
| Svijet | 10,8%  | 31,5%   | 13,4%  | 0,9%    | 3,3%      | 5,1%          | 1,1%   | 0,4%          | 33,6%      | 61,5%                 | 100,0%                 | 14,4%         |

Tablica 4.13. Ukupni broj novih slučajeva meningitisa uzrokovanih *S. pneumoniae* (SP), *H. influenzae* (Hib), *N. meningitidis* (NM), *M. tuberculosis* (TBC), *S. agalactiae* (BHS-B), salmonelom, *E. coli* (EC), listerijom i ostalim nepotvrđenim uzročnicima u 6 svjetskih regija te ukupno u svijetu kao i procjena broja ukupno umrlih temeljena na medijanima letaliteta po regijama, primijenjenima na ukupan broj slučajeva.

|        | UKUPNO<br>DJECE<br>(N) | UKUPNO<br>BM<br>(N) | SP<br>(N) | Hib<br>(N) | NM<br>(N) | TBC<br>(N) | BHS-B<br>(N) | Salmonela<br>(N) | EC<br>(N) | Listerija<br>(N) | Ostali<br>(N) | UKUPNO<br>UMRLIH<br>(N) |
|--------|------------------------|---------------------|-----------|------------|-----------|------------|--------------|------------------|-----------|------------------|---------------|-------------------------|
| AFRO   | 133340762              | 311351              | 51373     | 41410      | 44212     | 623        | 2491         | 19304            | 934       | 311              | 150694        | 97453                   |
| AMRO   | 76995700               | 20789               | 3888      | 11787      | 2495      | 353        | 1247         | 353              | 416       | 146              | 146           | 3181                    |
| EMRO   | 72151965               | 40261               | 4469      | 12199      | 4751      | 362        | 1288         | 362              | 443       | 161              | 16225         | 2536                    |
| EURO   | 54605243               | 18457               | 2566      | 8306       | 4208      | 277        | 978          | 277              | 332       | 111              | 1421          | 1495                    |
| SEARO  | 179956087              | 78461               | 30523     | 40320      | 29393     | 1382       | 5150         | 7788             | 1759      | 628              | 14947         | 2903                    |
| WPRO   | 116411580              | 81255               | 3756      | 18120      | 10049     | 355        | 1320         | 355              | 457       | 152              | 14617         | 6338                    |
| Svijet | 633461337              | 550573              | 96574     | 132142     | 95108     | 3352       | 12474        | 28439            | 4340      | 1509             | 198051        | 113906                  |

**Tablica 4.13.** prikazuje rezultate primjene stopa incidencija purulentnih bakterijskih meningitisa na ukupnu populaciju djece do 5 godina starosti u pojedinim regijama svijeta, čime je procijenjen ukupni broj novih slučajeva meningitisa u svijetu. Primjenom postotnih udjela iz **tablice 4.12.** određen je i broj meningitisa uzrokovanih *S. pneumoniae* (SP), *H. influenzae* (Hib), *N. meningitidis* (NM), *M. tuberculosis* (TBC), *S. agalactiae* (BHS-B), salmonelom, *E. coli* (EC), listerijom i ostalim nepotvrđenim uzročnicima u 6 svjetskih regija te ukupno u svijetu. U krajnjoj koloni, primjenom stopa letaliteta na procjene ukupnog broja slučajeva meningitisa dobiven je i procijenjen broj ukupno umrlih od bakterijskih meningitisa svake godine u svijetu u populaciji djece do 5 godina starosti.

Naposljetku, preostaje samo usporediti konzistentnost ovih procjena s prethodno učinjenim procjenama smrtnosti od bakterijskih meningitisa u svijetu te pobola od meningitisa uzrokovanog specifičnim uzročnicima - posebice pneumokokom i *H. influenzae*. Ukupan broj umrlih globalno od meningitisa, izračunat na ovaj potpuno novi način (tj., putem incidencije a zatim primjenom stopa letaliteta na incidenciju), iznosi 114 000, što je 1,65% od ukupnog broja umrlih u 2010. godini prema procjeni CHERG skupine (58). Pritom, CHERG-ov multi-kauzalni model temeljen na sasvim drugom pristupu gdje se procjena broja umrlih od meningitisa temeljila isključivo na postotnom udjelu meningitisa među svim uzrocima smrti, u svim dosadašnjim radovima CHERG skupine o uzrocima smrti djece u svijetu iznosila je 2%, pa tako i u radu Liu i suradnika (58). Radi se, dakle, o izuzetno visokoj podudarnosti i stupnju konzistencije između procjena CHERG skupine temeljenih isključivo na podacima o umrlima i uzrocima smrti te ove disertacije gdje se do praktično jednakog udjela došlo putem procjene broja svih oboljelih, a zatim primjene stopa letaliteta. To znači da je ova doktorska disertacija ne samo potvrdila procjenu CHERG skupine o ukupnom broju smrti od bakterijskih meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu, već je i upotpunila sveukupno razumijevanje o globalnom opterećenju bakterijskim meningitisom kao kliničkim entitetom te raspodijelila ukupan broj slučajeva po etiološkim uzročnicima u jednu konzistentnu sliku temeljenu na najboljim dostupnim informacijama.

Dodatna potvrda opće konzistentnosti među svim procjenama opterećenja meningitisom je i usporedba specifičnog opterećenja pneumokokom i *H. influenzae*, koju su za 2000. godinu proveli O'Brien i suradnici (107) te Watt i suradnici (85). Oni su procijenili da je broj pneumokoknih meningitisa u 2000. godini bio 103 000, a Hib meningitisa 173 000. Od tada se taj broj morao smanjivati zbog poboljšanih uvjeta života i zdravstvene zaštite u svijetu, ali

smanjivanje nije moglo biti niti previše izraženo jer je rastao i apsolutni broj djece u svijetu koji je anulirao taj napredak. U ovoj doktorskoj disertaciji procijenjeno je da je u 2010. godini zabilježeno 96 574 novih slučajeva pneumokoknog meningitisa i 132 142 meningitisa uzrokovanih *H. influenzae*. To je smanjenje koje je točno u granicama očekivanog, a smanjenje za *H. influenzae* je očekivano veće jer cijepljenje protiv *H. influenzae* znatno rasprostranjenije od pneumokoknog unutar zadnjih 10 godina. Time možemo zaključiti da se svi novi rezultati dobiveni ovom disertacijom vrlo dosljedno uklapaju u dosadašnje spoznaje te da predstavljaju značajan napredak koji ni u kojem svom elementu nije u nesrazmjeru s već postojećim prethodnim procjenama pojedinih komponenti globalnog opterećenja meningitisima.



## **5. RASPRAVA**

Precizne procjene globalnog, regionalnog i nacionalnog opterećenja meningitisom u djece teško je dati zbog više razloga. Najprije, učestalost meningitisa u populaciji načelno je moguće adekvatno procijeniti samo longitudinalnim istraživanjima u zajednici. Takva istraživanja su rijetka u državama u razvoju gdje se bilježi većina globalnog opterećenja meningitisom, djelomice zato što takve studije zahtijevaju veću posvećenost istraživača i investitora takvim istraživanjima tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Zbog sezonske prirode učestalosti meningitisa koji ima različite vrhunce virusnih i bakterijskih epidemija u različitim razdobljima, potrebno je izvršiti istraživanja koja mjere učestalost tijekom cijele kalendarske godine (ili u multiplim 12-mjesečnim razdobljima). Taj problem tipičan je za brojne zarazne bolesti, poput dječjih proljeva, upala pluća ili gripe, ali meningitis ima još i jednu dodatnu specifičnost koju je gotovo nemoguće metodološki razriješiti: u području "meningitisanog pojasa" u Africi. U većem broju država epidemije meningokoknog meningitisa traju i po nekoliko godina. U tim područjima za pravilnu procjenu epidemioloških obilježja bolesti potrebna su istraživanja koja traju najmanje 10 ili više godina kako bi se mogao dobiti stvaran uvid u obolijevanje i mortalitet u inter-epidemijskim i intra-epidemijskim razdobljima.

Nadalje, da bi se utvrdila stvarna vrijednost incidencije u populaciji potrebno je provoditi aktivan, regularan i čest nadzor nad velikim brojem djece (npr. razmak ne dulji od 2 tjedna između kućnih posjeta), zato što rjeđi nadzor dovodi do neadekvatne procjene osobito kod brojnih obitelji s mnogo djece i rezultirat će podcijenjenim procjenama opterećenja bolesti.

Uz ove osnovne metodološke zahtjeve, daljnji izvori nesigurnosti kod mjerenja učestalosti meningitisa u djece u zajednici posljedica su izbora definicije slučaja meningitisa kao i adekvatne primjene te definicije od strane procjenitelja koji postavlja dijagnozu. Kako je meningitis dijagnoza koja se temelji na patologiji zahvaćenog tkiva, ne postoji klinička definicija simptoma bolesti koja je u potpunosti ispravna i savršeno raspoznaje slučaj meningitisa od ostalih mogućih bolesti. Stoga u svakom istraživanju o učestalosti meningitisa u zajednici, mjereni entitet nije sam meningitis, već broj djece koja su pozitivna na odabranu definiciju slučaja meningitisa. Definicija slučaja se može temeljiti na većem broju kliničkih simptoma i znakova, dijagnostičkih postupaka i laboratorijskoj izolaciji uzročnika iz cerebrospinalnog likvora. Ovisno o kombinaciji osjetljivosti i specifičnosti odabrane

definicije slučaja meningitisa, procijenjeno opterećenje meningitisom u zajednici može biti jako precijenjeno ili podcijenjeno.

Sljedeći problem je da se klinička osposobljenost i znanje te dijagnostički laboratorijski kapaciteti procjenitelja razlikuju između istraživanja i to često ima utjecaj na definiciju slučaja meningitisa i procjenu opterećenja bolešću, osim ukoliko je primjena istraživanja strogo kontrolirana. Pritom je važno naglasiti da postoji nesrazmjer između procjena temeljenih na kliničkoj slici purulentnog meningitisa koje precjenjuju stvarnu veličinu problema jer uključuju i komplicirane meningitise primarno virusne etiologije, te procjena temeljenih na laboratorijski potvrđenim bakterijskim meningitisima, koje podcjenjuju stvarnu veličinu problema jer ne uspijevaju izolirati i dokazati uzročnika u određenom dijelu slučajeva zbog problema vezanih za laboratorijske analize, te varijabilnost uzročnika u regijama koje su vrlo slabo razvijene, a gdje je opterećenje bolešću najveće. Globalno gledajući, ovo istraživanje pokazalo je da potvrđeni slučajevi bakterijskih meningitisa čine oko 61,5% svih purulentnih meningitisa, a za svaki treći slučaj purulentnih meningitisa u svijetu ne postoji laboratorijska potvrda uzročnika temeljem najčešće primjenjivanih metoda.

Učinci ovih metodoloških izazova i teškoća odrazili su se u relativno malom broju istraživanja u svijetu koja su bila sukladna minimalnim kriterijima kvalitete. Ovisno o tome jesu li istraživane ukupna incidencija klinički purulentnih meningitisa, potvrđenih bakterijskih meningitisa ili meningitisa specifične etiologije, bilo je raspoloživo tipičnih između 10 i 100 studija za sva područja svijeta, uključujući i razvijene zemlje, a ovisno o predmetu istraživanja. Rezultati studija su pokazali goleme raspone između maksimalnih i minimalnih procijenjenih vrijednosti, što može ukazivati na istinsku heterogenost između, ali i unutar, pojedinih svjetskih regija u opterećenju oboljenja. Poznat je bio slučaj "meningitisnog pojasa" koji je dobar primjer neusporedivosti s ostalim dijelovima svijeta. No, zapažena raznolikost može odražavati i metodološku nestandardiziranost i velike razlike u dizajnu istraživanja jer u nastojanju da uključimo što veću količinu podataka i broj studija, posegnuli smo i za onima retrospektivnog dizajna kao i za provedenima u bolnicama ili temeljenim na nacionalnim ili bolničkim registrima (za razvijene zemlje gdje su takve studije zadovoljavajuće kvalitete i ne podcjenjuju značajno opterećenje bolešću zbog nemogućnosti oboljele djece da dođu u kontakt sa zdravstvenim sustavom i traže pomoć). Uz to, dodatno smo istražili i učinke veličine uzorka i "Hawthornovog" efekta, te smo mogli zaključiti da u većini analiza metodološke razlike nisu mogle značajnije utjecati na konačne rezultate, ali da je u određenim

analizama ipak bilo statistički značajnih metodoloških utjecaja na zapažene rezultate. Zbog toga, kao i zbog relativno malog broja studija u pojedinim regijama, nisu učinjene meta-analize, već su se procjene temeljile na medijanima i interkvartilnim rasponima koji su najpogodniji za analize malog broja metodološki heterogenih studija.

Procjena mortaliteta koji je rezultat bakterijskog meningitisa kod djece u zajednici također ima velike metodološke prepreke i izazove. Jedna olakotna okolnost jest ipak što su virusni meningitisi, za razliku od bakterijskih, samo-ograničavajuće bolesti koje ne izazivaju umiranje u bilo kojoj značajnoj mjeri, pa stoga oni nisu bili uključeni u istraživanja ove doktorske disertacije. Najznačajniji razlog interesa za meningitise jest ipak taj što oni i dalje predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrti djece u svijetu. Istraživanja mortaliteta uzrokovanog bakterijskim meningitisom zahtijeva slične dizajne istraživanja kao i studije učestalosti, ako ga se želi procijeniti izravnim metodama. No, u ovoj disertaciji smrtnost od meningitisa po regijama, kao i globalno, tj. broj umrle djece svake godine kao posljedica bakterijskog meningitisa, procijenjen je na nov način, koji je neizravan, tj., prethodnom procjenom pobola (incidencije), a zatim primjenom stopa letaliteta na ukupan procijenjeni broj novih slučajeva. Procjene letaliteta smatraju se prilično pouzdanima, jer za određivanje stope letaliteta kućne posjete ne trebaju biti tako česte kao za određivanje stopi incidencije obzirom da će osoba koja pruža njegu pri letalnom ishodu za dijete vjerojatnije upamtiti svaku takvu epizodu, nego epizodu oboljenja koje je rezultiralo ozdravljenjem.

Izravno identificiranje meningitisa kao uzroka smrti u mortalitetnim studijama može biti teže nego što se to u prvi čas čini. Pripisani uzrok smrti obično se temelji na tzv. verbalnoj autopsiji koju osigurava majka ili neki drugi član obitelji, a obično se temelji na prisjećanju kliničkih znakova i simptoma djeteta u vremenu smrtnog ishoda. Mnoge majke ili skrbnici u zemljama u razvoju nisu dovoljno zdravstveno educirani, a mnoga su djeca siročad i posebno su ugrožena od smrtnog ishoda, pa prisjećanja o simptomima u vrijeme smrti ne moraju uvijek biti specifična za meningitis već se slični simptomi mogu pojaviti i kod djece s drugim stanjima, poput sepse, upale pluća ili malarije. Uz to, mnoga djeca koja umiru također su patila od ozbiljne neishranjenosti ili mogućih drugih oboljenja, kao što su astma, poremećaji metabolizma, stanja imunodeficijencije (HIV), niz prethodnih ozljeda, kronični proljevi ili kongenitalni nedostaci. Možda su uz meningitis razvili upalu pluća, sepsu ili imaju prateću malariju ili proljev. U takvim slučajevima, teško je pripisati smrt djeteta meningitisu ili bilo kojem pojedinačnom uzroku putem verbalne autopsije. Zbog toga je u ovome istraživanju

umiranje od meningitisa procijenjeno neizravno, ali putem dva relativno precizna pokazatelja: stope incidencije u studijama gdje je napravljena analiza cerebrospinalnog likvora na bakterijske uzročnike te letaliteta zabilježenog u svakoj studiji.

Uz utvrđivanje učestalosti i letaliteta bakterijskih meningitisa u djece u svijetu, bitno je razumjeti i najvažnije rizične čimbenike koji doprinose razvoju bakterijskih meningitisa u djece a koje mogu ponuditi vrijedne informacije za razvoj programa prevencije oboljenja. Međutim, kvalitetno provedena istraživanja rizičnih čimbenika za razvoj meningitisa u siromašnim okruženjima su iznimno rijetka. Postoji velika raznolikost među istraživanjima rizičnih čimbenika u njihovom fokusu, dizajnu istraživanja i ishodu, dok neka istražuju rizične čimbenike koji su povezani s incidencijom meningitisa na razini zajednice, ostali se fokusiraju na rizike koji su povezani s napretkom u vrlo ozbiljnu bolest kod onih koji već imaju klinički razvijen meningitis. Treći tip istraživanja o rizičnim čimbenicima čine ona koja se temelje na bolničkim istraživanjima i ispituju čimbenike povezane s letalnim ishodom u djece koja primaju određeno liječenje te uspoređuju stope smrtnosti među djecom s različitim kliničkim osobitostima pri prijemu u bolnicu.

Drugi metodološki izazov vezan za rizične čimbenike bakterijskih meningitisa u djece jest da su najčešće ispitivani rizični čimbenici za obolijevanje ili smrtni ishod zajednički identificirani te da koegzistiraju među slučajevima oboljelih, npr. pothranjenost, korištenje krutih goriva u kućanstvima, prenapučenost, prerani prekid dojenja, niski stupanj edukacije majke i ograničeni pristup sekundarnoj zdravstvenoj skrbi česte su karakteristike siromašnih domaćinstava u zemljama u razvoju gdje većinom i dolazi do smrtnih ishoda. Zbog ove kolinearnosti, procjena veličine učinka bilo kojega rizičnog čimbenika u izolaciji od uloge drugih čimbenika vjerojatno će voditi do precijenjenosti stvarne veličine učinka pojedinačnog rizičnog čimbenika. Zato, za adekvatnu procjenu rizika pripisivog pojedinom uzročniku potrebna su opsežna prospektivna istraživanja koja se temelje na multivarijatnim metodama istraživanja više varijabli kako bi se osigurao adekvatan broj sudionika istraživanja s dovoljnom varijabilnosti u izloženosti različitim kombinacijama rizičnih čimbenika. Temeljem istoga se zatim može ispravno procijeniti individualna uloga svakog pojedinog istraživnog čimbenika. Postoji tek izuzetno mali broj takvih istraživanja a sva provedena u razvijenim zemljama gdje je smrtnost niska. Zbog toga je istraživanje rizičnih čimbenika stalni istraživački prioritet u ovome području medicine zato što veličine učinaka koje se mogu pripisati individualnim rizičnim čimbenicima u različitim kontekstima još uvijek nisu

dovoljno razumljive. Zbog toga u ovome istraživanju nije posvećeno mnogo pozornosti rizičnim čimbenicima jer je količina informacija o njima u regijama svijeta gdje je meningitis najveći problem sasvim nedostatan za ozbiljnije analize.

Uz rizične čimbenike, čije bolje razumijevanje može doprinijeti kvalitetnim zdravstvenim programima za suzbijanje bolesti, postoji i sve veći interes za identifikaciju mikrobioloških uzročnika koji doprinose razvoju bolesti. To je posebno važno jer su danas dostupna cjepiva koja mogu prevenirati infekcije s najvažnijim patogenima, poput *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b i *N. meningitidis*. Međutim, precizna procjena distribucije slučajeva epizoda i smrti uzrokovanih meningitisom kod djece obzirom na specifičan mikrobiološki uzročnik je često teža od procjene ukupnog opterećenja bolešću i to iz više razloga. Prvo i osnovno je mjesto infekcije –moždana ovojnica– tkivo kojemu se ne može jednostavno pristupiti, a postupci koji su potrebni kako bi se sakupili uzorci cerebrospinalnog likvora zahtijevaju bolničke uvjete i laboratorij, što znači da se istraživanja moraju provesti na mjestima gdje takvi uvjeti postoje. Većina smrti od dječjih bakterijskih meningitisa u svijetu zbiva se na mjestima gdje nije dostupna bolnička skrb, što dovodi do gotovo neizbježnog paradoksa da odgovarajuća istraživanja nije moguće provesti na mjestima gdje je rizik od umiranja najveći.

Nadalje, što se obavi više bakterioloških testova, pronaći će se više uzročnika. Ovo je sve veći problem s modernim tehnikama laboratorijske dijagnostike, poput testova temeljenih na PCR-u, koji identificiraju nazočnost više potencijalno patogenih uzročnika koji mogu koegzistirati, a čija uloga u epizodi oboljenja nije sasvim jasna. Drugi problem je što u značajnom broju slučajeva purulentnog meningitisa nije moguće izolirati niti jednog specifičnog uzročnika bez obzira na sofisticiranost i broj testova koji se koriste. Zato je nesrazmjer i između meningitisa s definiranim etiološkim spektrom potvrđenim laboratorijskim metodama i klinički manifestnog purulentnog meningitisa za očekivati, jer su potonji češći od prethodnih.

Zbrajanjem incidencija pojedinih uzročnika ova disertacija je pokazala kako je "omotnica" temeljena na purulentnim bakterijskim meningitisima znatno bliža stvarnoj incidenciji od one temeljene na potvrđenim bakterijskim meningitisima. Zahvaljujući toj spoznaji moguće je izračunati postotne udjele svakog pojedinog uzročnika u incidenciji bakterijskih (tj., klinički purulentnih) meningitisa u svakoj regiji svijeta. Tipično, najčešći i najvažniji uzročnik je *H. influenzae*, zastupljen s 13,3% do 56,7%, a slijede ga meningokok i

pneumokok (oko 4,7% do 38,6% globalno za pneumokok i 3,6% do 33,2% za meningokok). Ostali su uzročnici znatno rjeđi i od njih treba spomenuti još jedino salmonelu koja se čini kao potencijalno značajan uzročnik posebno u AFRO regiji gdje je udio *H. influenzae* manji nego u ostalim regijama.

Ukupan broj umrlih od meningitisa u djece do 5 godina starosti godišnje u svijetu, procijenjen temeljem incidencije i letaliteta u ovoj disertaciji, iznosi 113 906 osoba, što je 1,65% svih smrti djece u svijetu i sukladno je procjenama CHERG skupine koja se temelji na potpuno različitim podacima od onih korištenih u ovoj disertaciji, tj. na podacima o mortalitetu i multikauzalnom modelu koji iznosi 2% (57, 58). Time je ovo istraživanje ukazalo na konzistentnost trenutnih procjena globalnog opterećenja meningitisom i upotpunilo sliku o mortalitetu podacima o morbiditetu i etiologiji meningitisa u djece. Ova doktorska disertacija stoga nije samo potvrdila procjenu CHERG skupine o ukupnom broju smrti od bakterijskih meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu, već je i upotpunila sveukupno razumijevanje o globalnom opterećenju bakterijskim meningitisom kao kliničkim entitetom te raspodijelila ukupan broj slučajeva po etiološkim uzročnicima u jednu konzistentnu sliku temeljenu na najboljim dostupnim informacijama. Dodatna potvrda opće konzistentnosti među svim procjenama opterećenja meningitisom je i usporedba specifičnog opterećenja pneumokokom i *H. influenzae* koju su za 2000. godinu za Svjetsku zdravstvenu organizaciju proveli O'Brien (107) i Watt sa suradnicima (85). Oni su procijenili da je broj pneumokoknih meningitisa u 2000. godini bio 103 000, a Hib meningitisa 173 000. Od tada se taj broj morao smanjivati zbog poboljšanih uvjeta života i zdravstvene zaštite u svijetu, ali smanjivanje nije moglo biti niti previše izraženo jer je rastao i apsolutni broj djece u svijetu koji je anulirao taj napredak. U ovoj doktorskoj disertaciji procijenjeno je da je u 2010. godini zabilježeno 96 574 novih slučajeva pneumokoknog meningitisa i 132 142 meningitisa uzrokovanih *H. influenzae*. To je smanjenje koje je točno u granicama očekivanog, a smanjenje za *H. influenzae* je očekivano veće jer cijepljenje protiv *H. influenzae* znatno rasprostranjenije od pneumokoknog unutar zadnjih 10 godina.

Analize provedene u ovoj disertaciji ostavile su i neka otvorena pitanja koja će biti potrebno rješavati u idućim revizijama globalnih epidemioloških procjena, npr. trebat će bolje razumjeti uzroke koji dovode do razlika u procjenama između incidencija za "sve klinički purulentne meningitise" i "sve laboratorijski potvrđene bakterijske meningitise" te koji uzročnici čine skupinu "ostalih": Radi li se o nedijagnosticiranim pneumokoknim,

meningokoknim i *H. influenzae* infekcijama ili o sasvim drugim vrstama uzročnika u slabo razvijenim regijama gdje nemamo dovoljno podataka. Nadalje, u budućnosti će u ove procjene trebati unijeti element korekcije na procijepljenost Hib-cjepivom, pneumokoknim cjevivom i meningokoknim cjevivom za koje UNICEF prikuplja podatke. Uz to, kako bi se predviđanja i procjene mogle prilagoditi još finijoj "rezoluciji", tj. izraziti ih na razini država, a ne regija, trebat će najprije utvrditi koji su vodeći rizični čimbenici za razvoj meningitisa (incidenciju), a među onima koji su ga dobili koji su vodeći rizici za letalni ishod (mortalitet)? Bit će zanimljivo istražiti u narednim godinama možemo li rabiti razlike u prevalenciji izloženosti tim rizičnim čimbenicima u pojedinim zemljama kako bismo procijenili broj oboljelih i broj umrlih u 2015. godini za svaku državu na svijetu. Pritom se otvara i još jedan problem. Ukoliko se upustimo u procjene za pojedinačne države svijeta, kako tretirati zemlje "meningitisnog pojasa" obzirom da epidemije u tim zemljama traju i po nekoliko godina, pa treba odlučiti da li iznijeti procjenu u scenariju kao da epidemija traje ili da se te zemlje nalaze u razdoblju između ciklusa meningokoknih epidemija.

Sva istraživanja koja procjenjuju opterećenje bolestima na razini država, regija i cijelog svijeta moraju se nositi s problemom velike nesigurnosti i nereprezentativnosti izvornih podataka, što posljedično dovodi i do velike nesigurnosti povezane sa svim takvim procjenama. Procjene opterećenja bakterijskim meningitisom u djece na globalnoj, regionalnoj ili (osobito) nacionalnoj razini su inherentno nesigurne i to iz razloga koji su spomenuti u ovoj raspravi. Ipak, ono što procjene iznesene u ovoj disertaciji ipak čini uvjerljivima jest da su interno konzistentne, međusobno neovisne procjene opterećenja pojedinim etiološkim uzročnicima "uklapaju" se u "omotnice" ukupnog broja slučajeva purulentnih meningitisa, a stope letaliteta primijenjene na tako procijenjen broj slučajeva daju procjene ukupno umrlih koje se vrlo blisko podudaraju procjenama ukupno umrlih temeljem multi-kauzalnog modela i mortalitetnih istraživanja. No, i uz sve te povoljne ishode istraživanja, treba ipak primijetiti da je procjena nesigurnosti u svim tablicama temeljena na interkvartilnom rasponu vjerojatno značajno podcijenjena. To je stoga što svaki parametar u epidemiološkom modeliranju koji je izveden od prethodnog parametra ima svoju vlastitu nesigurnost (npr. nesigurnost incidencije bi trebalo pomnožiti s nesigurnošću letaliteta kada se procjenjuje nesigurnost ukupnog broja umrlih). Tipično je u ovoj disertaciji nesigurnost izražavana kao interkvartilni interval pouzdanosti koji je bio vezan za svaki specifični parametar iz kojega je dalje poticala nova procjena. Ovo čini neke od procjena u tablicama rezultata preciznijima nego što možda doista jesu obzirom da su nesigurnosti dosta velike.



CHERG skupina istraživača nastoji i dalje identificirati nove izvore publiciranih i nepubliciranih podataka visoke kvalitete i redovno ažurirati svoje procjene novim podacima i tako povećavati kvalitetu procjena globalnog opterećenja dječjim bolestima i uzrocima smrti s ciljem ispunjenja Milenijskog cilja broj 4 Ujedinjenih naroda do 2015. godine.

## **6. ZAKLJUČAK**

Ovim su istraživanjem dobivene nove spoznaje značajne za kreiranje globalne zdravstvene politike o borbi protiv bakterijskih meningitisa u predškolske djece:

1. Sustavni pregled literature pokazao je kako je do danas postao raspoloživ dovoljan broj studija, dokaza i informacija na kojima je moguće utemeljiti vjerodostojnu procjenu globalnog opterećenja meningitisom obzirom na morbiditet, letalitet, mortalitet i doprinos pojedinih etioloških uzročnika. To je moguće zahvaljujući dovoljnom broju studija (161 studija) koje su provedene sličnom metodologijom i daju rezultate koji su međusobno konzistentni. Zahvaljujući njihovom rastućem broju u svim područjima svijeta, u ovoj je studiji bilo je moguće po prvi puta izraditi, pored globalnih i regionalne procjene;
2. Temeljem trenutno raspoloživih studija, dokaza i informacija možemo zaključiti da incidencija klinički purulentnih meningitisa varira od 27,0/100 000 u američkoj do 233,5/100 000 u afričkoj regiji, uz svjetski medijan od 55,3/100 000. Incidencija laboratorijski potvrđenih bakterijskih meningitisa s točno utvrđenim uzročnikom varira od 16,6/100 000 u američkoj do 143,6/100 000 u afričkoj regiji, uz svjetski medijan od 34,0/100 000. Letalitet od bakterijskih meningitisa varira od 3,7% u jugoistočnoazijskoj regiji do 31,3% u afričkoj regiji, uz svjetski medijan od 14,4%. Pritom je važno naglasiti da postoji nesrazmjer između procjena temeljenih na kliničkoj slici purulentnog meningitisa koje precjenjuju stvarnu veličinu problema jer uključuju i komplicirane meningitise primarno virusne etiologije, te procjena temeljenih na laboratorijski potvrđenim bakterijskim meningitisima koje podcjenjuju stvarnu veličinu problema jer ne uspijevaju izolirati i dokazati uzročnika u određenom dijelu slučajeva zbog problema vezanih za laboratorijske analize i varijabilnost uzročnika u regijama koje su vrlo slabo razvijene, a gdje je opterećenje bolešću najveće. Globalno gledajući, potvrđeni slučajevi bakterijskih meningitisa čine oko 61,5% svih purulentnih meningitisa, a za svaki treći slučaj purulentnih meningitisa u svijetu ne postoji laboratorijska potvrda uzročnika temeljem najčešće primjenjivanih metoda.
3. Zbrajanjem incidencija pojedinih uzročnika ova disertacija je pokazala kako je "omotnica" temeljena na purulentnim bakterijskim meningitisima znatno bliža stvarnoj incidenciji od one temeljene na potvrđenim bakterijskim meningitisima. Zahvaljujući toj spoznaji, moguće je izračunati postotne udjele svakog pojedinog uzročnika u incidenciji bakterijskih (tj. klinički purulentnih) meningitisa u svakoj regiji svijeta.

Tipično, najčešći i najvažniji uzročnik je *H. influenzae* zastupljen s 13,3% do 56,7%, a slijede ga meningokok i pneumokok (oko 4,7% do 38,6% globalno za pneumokok i 3,6% do 33,2% za meningokok). Ostali su uzročnici znatno rjeđi i od njih treba spomenuti još jedino salmonelu koja se čini kao potencijalno značajan uzročnik posebno u AFRO regiji, gdje je udio *H. influenzae* manji nego u ostalim regijama.

4. Ukupan broj umrlih od meningitisa u djece do 5 godina starosti godišnje u svijetu, procijenjen temeljem incidencije i letaliteta, iznosi 113 906 osoba, što je 1,65% svih smrti djece u svijetu i sukladno je procjenama CHERG skupine koja se temelji na potpuno različitim podacima od onih korištenih u ovoj disertaciji, tj. na podacima o mortalitetu i multikauzalnom modelu a iznosi 2%. Time je ovo istraživanje ukazalo na konzistentnost trenutnih procjena globalnog opterećenja meningitisom i upotpunilo sliku o mortalitetu podacima o morbiditetu i etiologiji dječjih meningitisa. Radi se o izuzetno visokoj podudarnosti i stupnju konzistencije između procjena CHERG skupine temeljenih isključivo na podacima o umrlima i uzrocima smrti i ovoj disertaciji, gdje se do praktično jednakog udjela došlo putem procjene broja svih oboljelih, a zatim primjene stopa letaliteta. To znači da je ova doktorska disertacija ne samo potvrdila procjenu CHERG skupine o ukupnom broju smrti od bakterijskih meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu, već je i upotpunila sveukupno razumijevanje o globalnom opterećenju bakterijskim meningitisom kao kliničkim entitetom te raspodijelila ukupan broj slučajeva po etiološkim uzročnicima u jednu konzistentnu sliku temeljenu na najboljim dostupnim informacijama.
5. Dodatna potvrda opće konzistentnosti među svim procjenama opterećenja meningitisom je i usporedba specifičnog opterećenja pneumokokom i *H. influenzae*, koju su za 2000. godinu za Svjetsku zdravstvenu organizaciju proveli O'Brien i Watt sa suradnicima. Oni su procijenili da je broj pneumokoknih meningitisa u 2000. godini bio 103 000, a Hib meningitisa 173 000. Od tada se taj broj morao smanjivati zbog poboljšanih uvjeta života i zdravstvene zaštite u svijetu, ali smanjivanje nije moglo biti niti previše izraženo jer je rastao i apsolutni broj djece u svijetu koji je anulirao taj napredak. U ovoj doktorskoj disertaciji procijenjeno je da je u 2010. godini zabilježeno 96 574 novih slučajeva pneumokoknog meningitisa i 132 142 meningitisa uzrokovanih *H. influenzae*. To je smanjenje koje je točno u granicama očekivanog, a smanjenje za *H. influenzae* je očekivano veće jer cijepljenje protiv *H. influenzae* znatno rasprostranjenije od pneumokoknog unutar zadnjih 10 godina. Na temelju toga možemo zaključiti da se svi

novi rezultati dobiveni ovom disertacijom vrlo dosljedno uklapaju u dosadašnje spoznaje te da predstavljaju značajan novi napredak koji ni u kojem svome elementu nije u nesrazmjeru s već postojećim prethodnim procjenama pojedinih komponenti globalnog opterećenja meningitisa.

6. Ovo istraživanje omogućit će procjenu, plan i smjernice zdravstvenih aktivnosti na globalnoj razini za bakterijski meningitis u predškolske djece s ciljem suzbijanja pobola i umiranja od ove bolesti. Jasno je da će povećanje procijepljenosti pneumokoknim, Hib i meningokoknim cjepivima, koje trenutno provode GAVI Alijansa i UNICEF, pridonijeti daljnjem značajnom smanjenju morbiditeta i mortaliteta od bakterijskih meningitisa u djece u svijetu.
7. Analize provedene u ovoj disertaciji ostavile su i neka otvorena pitanja koja će biti potrebno rješavati u idućim revizijama globalnih epidemioloških procjena, npr. trebat će bolje razumjeti uzroke koji dovode do razlika u procjenama između incidencija za "sve klinički purulentne meningitise" i "sve laboratorijski potvrđene bakterijske meningitise" te koji uzročnici čine skupinu "ostalih": radi li se o nedijagnosticiranim pneumokoknim, meningokoknim i *H. influenzae* infekcijama ili po sasvim drugim vrstama uzročnika u slabo razvijenim regijama gdje nemamo dovoljno podataka. Nadalje, u budućnosti će u ove procjene trebati unijeti element korekcije na procijepljenost Hib-cjepivom, pneumokoknim cjepivom i meningokoknim cjepivom za koje UNICEF prikuplja podatke kako bi se predviđanja i procjene mogle prilagoditi još finijoj "rezoluciji", tj. izraziti ih na razini država a ne regija. U tu svrhu trebat će se najprije utvrditi koji su vodeći rizični čimbenici za razvoj meningitisa (incidenciju), a među onima koji su ga dobili koji su vodeći rizici za letalni ishod (mortalitet). Bit će zanimljivo istražiti u narednim godinama možemo li rabiti razlike u prevalenciji izloženosti tim rizičnim čimbenicima u pojedinim zemljama kako bismo procijenili broj oboljelih i broj umrlih u 2015. god. za svaku državu na svijetu. Pritom se otvara i još jedan problem: ukoliko se upustimo u procjene za pojedinačne države svijeta, kako tretirati zemlje "meningitisnog pojasa", obzirom da epidemije u tim zemljama traju i po nekoliko godina, pa treba odlučiti da li iznijeti procjenu u scenariju kao da epidemija traje ili da se zemlje nalaze u razdoblju između ciklusa meningokoknih epidemija.

U zaključku možemo reći da je ova disertacija prvi puta obuhvatila sve raspoložive epidemiološke informacije i pokazatelje kako bi iznijela prve konzistentne procjene

morbiditeta, letaliteta, mortaliteta i epidemioloških uzročnika na globalnoj i regionalnoj razini, kao i da je postavila temelj za daljnje analize u kojima će biti moguće napraviti slične procjene i na razini pojedinih država.

## **7. SAŽETAK**

Tijekom posljednjih desetak godina istraživači iz skupina Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG) i Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) uložili su goleme napore kako bi unaprijedili raspoložive informacije o dječjem zdravlju, ali do danas još uvijek na globalnoj razini nije procijenjen ukupan broj oboljelih i umrlih od virusnog i bakterijskog meningitisa u djece do 5 godina starosti u svijetu.

Cilj ovoga rada je sustavnim pregledom literature i analizom sekundarnih podataka procijeniti koliki broj djece u dobi do 5 godina života u svijetu i pojedinim regijama obolijeva i umire od bakterijskog meningitisa te koliki je doprinos specifičnih uzročnika.

U ovome istraživanju korišten je sustavni pregled literature. Podatci su temeljeni na opservacijskim i deskriptivnim istraživanjima te primjenom jasno i unaprijed određenih kriterija uključivanja i isključivanja, prema preporučenim PRISMA smjernicama (<http://www.prisma-statement.org>). Analize su provedene epidemiološkim modeliranjem sukladno metodama kojega je razvila Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG) Svjetske zdravstvene organizacije ([www.cherg.org](http://www.cherg.org)).

Incidencija klinički purulentnih meningitisa varira od 27,0/100 000 u američkoj do 233,5/100 000 u afričkoj regiji, uz svjetski medijan od 55,3/100 000. Incidencija laboratorijski potvrđenih bakterijskih meningitisa s točno utvrđenim uzročnikom varira od 16,6/100 000 u američkoj do 143,6/100 000 u afričkoj regiji, uz svjetski medijan od 34,0/100 000. Letalitet od bakterijskih meningitisa varira od 3,7% u zapadnopacifičkoj regiji do 31,3% u afričkoj regiji, uz svjetski medijan od 14,4%. Tipično, najčešći i najvažniji uzročnik je *H. influenzae*, zastupljen s 13,3% do 56,7%, a slijede ga meningokok i pneumokok (oko 13% globalno za meningokok i 10% za pneumokok). Ostali su uzročnici znatno rjeđi i od njih treba spomenuti još jedino salmonelu koja se čini kao potencijalno značajan uzročnik, posebno u AFRO regiji gdje je udio *H. influenzae* manji nego u ostalim regijama.

Ukupan broj umrlih od meningitisa u djece do 5 godina starosti godišnje u svijetu, procijenjen temeljem incidencije i letaliteta, iznosi 113 906 osoba, što je 1,65% svih smrti djece u svijetu i sukladan je procjenama CHERG skupine koja se temelji na podacima o mortalitetu i multi-kauzalnom modelu a iznosi 2%. Time je ovo istraživanje ukazalo na konzistentnost trenutnih procjena globalnog opterećenja meningitisom i upotpunilo sliku o mortalitetu podacima o morbiditetu i etiologiji meningitisa u djece. Ovo istraživanje omogućit će procjenu, plan i smjernice zdravstvenih aktivnosti na globalnoj razini za



bakterijski meningitis u predškolske djece s ciljem suzbijanja pobola i umiranja od ove bolesti.

## **8. SUMMARY**

## **Estimating total morbidity and mortality of bacterial meningitis in children younger than 5 years in the world: epidemiological modeling based on systematic review of the literature**

Over the past decade, researchers from the Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG) and the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) invested huge efforts to improve the available evidence and information on children's health, but to this day there are still no global estimates of the morbidity and mortality of viral and bacterial meningitis in children under 5 years of age.

The aim of this study is to systematically review the literature and analyse secondary data to estimate the number of children aged 0-4 years of age in the world, as well as in the six main world's regions, who developed bacterial meningitis and died of the disease, and also to estimate the contribution of specific etiological agents.

In this study, a systematic review of the literature was used to generate the estimates. The data were based on observational and descriptive studies, with clear and pre-determined criteria applied for inclusion and exclusion according to the recommended PRISMA guidelines (<http://www.prisma-statement.org>). Analyses were based on epidemiological modeling in accordance with the methods developed by the Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG) of the World Health Organization ([www.cherg.org](http://www.cherg.org)).

The incidence of purulent meningitis varies from 27.0/100 000 in the AMRO region, up to 233.5/100 000 in the AFRO region, with the global median of 55.3/100 000. The incidence of laboratory-confirmed bacterial meningitis where an etiological agent has been confirmed varies from 16.6/100 000 in the AMRO region to 143.6/100 000 in the AFRO region, with the world's median of 34.0/100 000. Lethality of bacterial meningitis varies from 3.7% in the Western Pacific region to 31.3% in the African region, with the world's median of 14.4%. Typically, the most common and important cause is *H. influenzae*, represented by 13.3% to 56.7%, followed by the meningococcus and pneumococcus (13% globally for meningococcus and 10% for pneumococcus). Other causes are much rarer and perhaps only *Salmonella* deserves a mention, which seems like a potentially important cause in the AFRO region.

The total number of deaths from meningitis in children under 5 years of age annually in the world, estimated based on incidence and lethality, was 113 906 persons, which is 1.65 %

of all child deaths in the world. This is in line with all previous estimates of the CHERG group, which were based on data on mortality and multi-causal model, and amounted to 2%. Thus, this study indicated the consistency between the current estimates of the global burden of meningitis, and also completed the picture of the interplay between mortality, morbidity and etiology data on childhood meningitis globally. This research should allow assessment, planning and provide guidance for health policies on bacterial meningitis in preschool children globally, with the aim of combating morbidity and mortality of this disease.

## **9. LITERATURA**

1. Murray CJL, Lopez AD, editors. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard School of Public Health, World Health Organization, World Bank; Boston, MA: Harvard University Press; 1996.
2. World Health Organization: Health Systems: Improving Performance. World Health Report 2000. Geneva: World Health Organization; 2000.
3. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med.* 1998;4(11):1241-3.
4. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science.* 1996;274(5288):740-3.
5. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ.* 1994;72(3):495-509.
6. World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health. New York: World Bank and Oxford University Press; 1993.
7. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990–2001. U: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors.* Washington, DC: World Bank; 2006. p. 1-13.
8. Lopez AD. The evolution of the Global Burden of Disease framework for disease, injury and risk factor quantification: developing the evidence base for national, regional and global public health action. *Global Health.* 2005;1(1):5.
9. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1269-76.
10. Lozano R, Murray CJL, Frenk J, Bobadilla JL. Burden of disease assessment and health system reform: results of a study in Mexico. *Journal of International Development.* 1995;7(3):555-63.
11. Mathers CD, Vos T, Stephenson C, Begg SJ. The Australian Burden of Disease Study: measuring the loss of health from diseases, injuries and risk factors. *Med J Aust.* 2000;172(12):592-6.
12. Barendregt JJ, Van Oortmarssen GJ, Vos T, Murray CJ. A generic model for the assessment of disease epidemiology: the computational basis of DisMod II. *Popul Health Metr.* 2003;1(1):4.

13. Murray CJL, Lopez AD. Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. U: Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease*. Boston: Harvard School of Public Health; 1996. p. 201-46.
14. Murray CJL, Lopez AD. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9062):1347-52.
15. Murray CJL, Lopez AD: Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42.
16. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer*. 1994;59(4):494-504.
17. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*. 1992;339(8804):1268-78.
18. Jamison DT, Jardel JP. Comparative health data and analyses. U: Global comparative assessments in the health sector. Disease burden, expenditures and intervention packages. Murray CJL, Lopez AD. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1994.
19. Murray CJL, Lopez AD. *Global Health Statistics: a compendium of incidence, prevalence, and mortality estimates for over 200 conditions*. Cambridge, MA: Harvard University Press on behalf of the World Health Organization and The World Bank; 1996.
20. Mahapatra P. *Estimating National Burden of Disease. The Burden of Disease in Andhra Pradesh 1990s*. Hyderabad: Institute of Health Systems; 2001.
21. Mathers C, Vos T, Stevenson C. *The burden of disease and injury in Australia*. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) cat. no. PHE 17. Canberra: AIHW; 1999.
22. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva: World Health Organization; 2004.
23. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vanderhoorn S, Murray CJL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
24. Murray CJL, Tandon A, Salomon JA, Mathers CD, Sadana R. *New approaches to enhance cross-population comparability of survey results*. U: Murray CJL, Salomon JA,

- Mathers CD, Lopez AD. Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 421-32.
25. Salomon JA, Murray CJ. A multi-method approach to measuring health-state valuations. *Health Econ.* 2004;13(3):281-90.
  26. Salomon JA, Murray CJL. The Epidemiologic Transition Revisited: Compositional Models for Causes of Death by Age and Sex. *Population and Development Review.* 2002;28(2):205–28.
  27. Snow RW, Armstrong JR, Forster D, Winstanley MT, Marsh VM, Newton CR, et al. Childhood deaths in Africa: uses and limitations of verbal autopsies. *Lancet.* 1992;340(8815):351-5.
  28. Dowell SF, Davis HL, Holt EA, Ruff AJ, Kissinger PJ, Bijoux J, et al. The utility of verbal autopsies for identifying HIV-I-related deaths in Haitian children. *AIDS.* 1993;7(9):1255-59.
  29. Blood pressure, cholesterol, and stroke in Eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet.* 1998;352 (9143):1801-7.
  30. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet.* 2003;362(9380):271-80.
  31. Lopez AD, Ahmad OB, Guillot M, Ferguson BD, Salomon J, Murray CJL, et al. World mortality in 2000: life tables for 191 countries. Geneva: World Health Organization; 2002.
  32. Murray CJL, Ferguson BD, Lopez AD, Guillot M, Salomon JA, Ahmad O. Modified logit life table system: principles, empirical validation and application. *Population Studies.* 2003;57(2):165-82.
  33. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2071-94.
  34. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197-223.
  35. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a



- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
36. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60.
  37. Kosek M, Bern C, Guerrant R. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003;81(3):197-204.
  38. Stein CE, Birmingham M, Kurian M, Duclos P, Strebel P. The global burden of measles in the year 2000-a model that uses country-specific indicators. *J Infect Dis*. 2003;187(suppl 1):S8-14.
  39. Walker N, Schwartländer B, Bryce J. Meeting international goals in child survival and HIV/AIDS. *Lancet*. 2002;360(9329):284-9.
  40. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Fat DM, Shibuya K, et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Geneva: World Health Organization; 2003.
  41. World Health Organization. World health report 2004: changing history. Geneva: World Health Organization; 2004.
  42. UNICEF. The state of the world's children 2004. New York: The United Nations Children's Fund (UNICEF); 2004.
  43. World Bank. World development indicators 2004. Washington: World Bank; 2004.
  44. United Nations Population Division. World Population Prospects: The 2002 Revision. New York: United Nations; 2003.
  45. World Health Organization. World health report 2005: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
  46. United Nations. General Assembly, 56th session. Road map towards the implementation of the United Nations Millennium Declaration - report of the Secretary-General. New York: United Nations; 2001.
  47. UN Millennium Project. Investing in Development: A Practical Plan to Achieve the Millennium Development Goals. New York: United Nations Development Programme; 2005. Dostupno na: <http://www.unmillenniumproject.org/>

48. Rudan I, Gibson J, Kapiriri L, Lansang MA, Hyder AA, Lawn J, et al. Setting priorities in global child health research investments: assessment of principles and practice. *Croat Med J.* 2007;48(5):595-604.
49. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005;365(9465):1147-52.
50. Moran M, Guzman J, Ropars AL, McDonald A, Jameson N, Omune B, et al. Neglected disease research and development: how much are we really spending? *PLoS Med.* 2009;6(2):e30.
51. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet.* 2003;361(9376):2226-34.
52. Chopra M, Mason E, Borrazzo J, Campbell H, Rudan I, Liu L, et al. Ending of preventable deaths from pneumonia and diarrhoea: an achievable goal. *Lancet.* 2013;381(9876):1499-506.
53. Bryce J, El Arifeen S, Bhutta ZA, Black RE, Claeson M, Gillespie D, et al. Getting it right for children: a review of UNICEF joint health and nutrition strategy for 2006–15. *Lancet.* 2006;368(9538):817-9.
54. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008;371(9608):243-60.
55. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013;381(9875):1405-16.
56. Bhutta ZA, Das JK, Walker N, Rizvi A, Campbell H, Rudan I, et al. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? *Lancet.* 2013;381(9875):1417-29.
57. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010;375(9730):1969-87.
58. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012;379(9832):2151-61.
59. World Health Organization. Revised Global Burden of Disease (GBD) 2002 estimates. Incidence, prevalence, mortality, YLL, YLD and DALYs by sex, cause and region, estimates for 2002 as reported in the World Health Report 2004. Dostupno na:

- [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_regional\\_2002\\_revised/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2002_revised/en/)
60. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects: The 2010 Revision, Volume I: Comprehensive Tables. New York: United Nations; 2011. Dostupno na:  
[http://esa.un.org/wpp/Documentation/pdf/WPP2010\\_Volume-I\\_Comprehensive-Tables.pdf](http://esa.un.org/wpp/Documentation/pdf/WPP2010_Volume-I_Comprehensive-Tables.pdf)
  61. Boisier P, Maïnassara HB, Sidikou F, Djibo S, Kairo KK, Chanteau S. Case-fatality ratio of bacterial meningitis in the African meningitis belt: we can do better. *Vaccine*. 2007;25(Suppl 1):A24-9.
  62. Martin M, Casellas JM, Madhi SA, Urquhart TJ, Delpont SD, Ferrero F, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):842-7.
  63. Davies EG. The immunology of neonates and children and its relation to susceptibility to infection. U: Nadel S, ed. *Infectious Diseases in the Pediatric Intensive Care Unit*. Berlin: Springer; 2008. p. 1-58.
  64. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
  65. World Health Organization. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, No. 40, 2002; 77:331-9. Dostupno na: <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7740.pdf>
  66. Stephens DS, Hoffman LH, McGee ZA. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa: attachment and entry into columnar epithelial cells. *J Infect Dis*. 1983;148(3):369-76.
  67. Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect*. 2000;2(6):687-700.
  68. Grados O, Ewing WH. Antigenic relationship between *Escherichia coli* and *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*. 1970;122(1):100-3.
  69. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Neisseria*. U: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA, editors. *Medical Microbiology*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2002. p. 256-65.
  70. World Health Organization Working Group. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition. Geneva: WHO; 1998. Dostupno na: <http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983.pdf>

71. Lapeyssonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull WHO*. 1963;28(Suppl. 1):1–114.
72. Molesworth AM, Cuevas LE, Morse AP, Herman JR, Thomson MC. Dust clouds and spread of infection. *Lancet*. 2002;359(9300):81-2.
73. Sultan B, Labadi K, Guégan JF, Janicot S. Climate drives the meningitis epidemics onset in west Africa. *PLoS Med*. 2005;2(1):e6.
74. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992–1996. *J Infect Dis*. 1999;180(6):1894-901.
75. Dyet KH, Martin DR. Clonal analysis of the serogroup B meningococci causing New Zealand’s epidemic. *Epidemiol Infect*. 2006;134(2):377-83.
76. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States: an emerging threat. *JAMA*. 1995;273(5):383-9.
77. Brooks R, Woods CW, Benjakin DK Jr, Rosenstein NE. Increased case-fatality rate associated with outbreaks of *Neisseria meningitidis* infection, compared with sporadic meningococcal disease, in the United States, 1994–2002. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):49-54.
78. Harrison LH, Pass MA, Mendelsohn AB, Egri M, Rosenstein NE, Bustamante A, et al. Invasive meningococcal disease in adolescents and young adults. *JAMA*. 2001;286(6):694-9.
79. Raghunathan PL, Jones JD, Tiendrebéogo SR, Sanou I, Sangaré L, Kouanda S, et al. Predictors of immunity after a major serogroup W-135 meningococcal disease epidemic, Burkina Faso, 2002. *J Infect Dis*. 2006;193(5):607-16.
80. Aguilera JF, Perrocheau A, Meffre C, Hahné S; W135 Working Group. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):761-7.
81. Racoosin JA, Whitney CG, Conover C, Diaz PS. Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991–1997. *JAMA*. 1998;280(24):2094-8.
82. Djibo S, Nicolas P, Alonso JM, Djibo A, Couret D, Riou JY, et al. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995–2000. *Trop Med Int Health*. 2003;8(12):1118-23.
83. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med*. 1969;129(6):1327-48.

84. Schuchat A, Hilger T, Zell E, Farley MM, Reingold A, Harrison L, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(1):92-9.
85. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):903-11.
86. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(2):302-17.
87. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Pasteurellaceae*. U: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA, editors. *Medical Microbiology*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2002. p. 317-24.
88. Moxon ER, Kroll JS. The role of bacterial polysaccharide capsules as virulence factors. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1990;150:65-85.
89. Daum RS, Granoff DM, Makela PH, Moxon ER, van Alphen L, editors. *Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Haemophilus influenzae Disease*. Veldhoven, Netherlands, 24-28 September 1990. *J Infect Dis.* 1992;165(Suppl 1):S1-206.
90. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(5):317-28.
91. Minz S, Balraj V, Lalitha MK, Murali N, Cherian T, Manoharan G, et al. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in India. *Indian J Med Res.* 2008;128(1):57-64.
92. Zaidi AK, Khan H, Lasi R, Mahesar W; Sindh Meningitis Group. Surveillance of pneumococcal meningitis among children in Sindh, southern Pakistan. *Clin Infect Dis.* 2009;48(Suppl 2):S129-35.
93. Puliyel JM, Agarwal KS, Abed Abass F. Natural immunity to *haemophilus influenza b* in infancy in Indian children. *Vaccine.* 2001;19(32):4592-4.
94. Murphy TV, White KE, Pastor P, Gabriel L, Medley F, Granoff DM, et al. Declining incidence of *Haemophilus influenzae* type b disease since introduction of vaccination. *JAMA.* 1993;269(2):246-8.

95. Wenger JD. Epidemiology of Haemophilus infl uenzae type b disease and impact of Haemophilus infl uenzae type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(9 Suppl):S132-6.
96. Adegbola RA, Usen SO, Weber M, Lloyd-Evans N, Jobe K, Mulholland K, et al. Haemophilus infl uenzae type b meningitis in The Gambia after introduction of a conjugate vaccine. *Lancet.* 1999;354(9184):1091-2.
97. Dagan R, Fraser D, Roitman M, Slater P, Anis E, Ashkenazi S, et al. Eff ectiveness of a nationwide infant immunization program against Haemophilus infl uenzae b. The Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. *Vaccine.* 1999;17(2):134-41.
98. Cowgill KD, Ndiritu M, Nyiro J, Slack MP, Chiphati S, Ismail A, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine introduction into routine childhood immunization in Kenya. *JAMA.* 2006;296(6):671-8.
99. Lewis RF, Kisakye A, Gessner BD, Duku C, Odipio JB, Iriso R, et al. Action for child survival: elimination of Haemophilus infl uenzae type b meningitis in Uganda. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):292-301.
100. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloyd-Evans N, Njie A, Usen S, et al. Elimination of Haemophilus infl uenzae type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet.* 2005;366(9480):144-50.
101. Scott JA, Mwarumba S, Ngetsa C, Njenga S, Lowe BS, Slack MP, et al. Progressive increase in antimicrobial resistance among invasive isolates of Haemophilus influenzae obtained from children admitted to a hospital in Kilifi, Kenya, from 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):3021-4.
102. de Almeida AE, de Filippis I, Abreu AO, Ferreira DG, Gemal AL, Marzochi KB. Occurrence of Haemophilus influenzae strains in three Brazilian states since the introduction of a conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(5):777-81.
103. Levine OS, Schwartz B. The rationale for population-based surveillance for Haemophilus influenzae type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(9 Suppl):S195-8.
104. Clemens J, Jodar L. Hib vaccines for all the world's children? *Lancet.* 2005;366(9480):101-3.
105. Renner LA, Newman MJ, Ahadzie L, Antwi-Agyei KO, Eshetu M. Introduction of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine into routine immunization in Ghana

- and its impact on bacterial meningitis in children younger than five years. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):356-8.
106. Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal diseases among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR-9):1-35.
  107. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009;374(9693):893-902.
  108. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci.* 2013;28(1):4-15.
  109. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL, Silvany-Neto AM, Daltro CH, Brandão MA, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol.* 2008;57(Pt 2):185-9.
  110. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(7):638-46.
  111. Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis.* 1980;142(6):923-33.
  112. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(3):144-54.
  113. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(9):253-7.
  114. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. *Microb Drug Resist.* 1997;3(2):141-6.
  115. Levine MM, Lagos R, Levine OS, Heitmann I, Enriquez N, Pinto ME, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(4):287-93.
  116. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(12):721-36.

117. Flannery B, Schrag S, Bennett NM, Lynfield R, Harrison LH, Reingold A, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *JAMA*. 2004;291(18):2197-203.
118. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007;196(9):1346-54.
119. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1424-32.
120. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(36):893-7.
121. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28(25):4192-203.
122. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(6):1017-26.
123. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press, 2009.
124. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of routine surveillance data in a high burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(3):259-63.
125. Donald P, Maher D, Qazi S; World Health Organization. A research agenda for childhood tuberculosis. Improving the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes: research priorities based on a literature review. Geneva: World Health Organization; 2007.
126. Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and



- survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):1053-61.
127. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392-402.
  128. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(5):636-47.
  129. Starke JR. Tuberculosis. U: Jenson HB, Baltimore RS, eds. *Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice, Second Edition*. Philadelphia: WB Saunders Inc.; 2002. p. 396-419.
  130. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(7):732-8.
  131. Miller FJW, Seal RME, Taylor MD. *Tuberculosis in Children. Evolution-Control-Treatment*. London, UK: J&A Churchill Ltd., 1963.
  132. Yaramış A, Gurkan F, Elevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbaş G, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics*. 1998;102(5):E49.
  133. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect*. 2000;41(1):61-8.
  134. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2(2):113-9.
  135. Styblo K, Rouillon A. Estimations concerning the world incidence of positive pulmonary tuberculosis from sputum smears. Unreliability of official totals reported on tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc*. 1981;56(3-4):129-38.
  136. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*. 1976;57(4):275-99.
  137. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1154-8.
  138. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271(9):698-702.
  139. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of *Bacillus Calmette-Guérin* vaccination of newborns and infants in the

- prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):29-35.
140. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173-80.
  141. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 1990;4(4):599-622.
  142. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(3):272-7.
  143. Ooi MH, Wong SC, Podin Y, Akin W, del Sel S, Mohan A, et al. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):646–56.
  144. Bruu AL. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses and Newer Enteroviruses. U: Haaheim LR, Pattison JR, Whitley RJ, eds. *A Practical Guide to Clinical Virology, Second Edition*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
  145. Norris CM, Danis PG, Gardner TD. Aseptic meningitis in the newborn and young infant. *Am Fam Physician*. 1999;59(10):2761-70.
  146. Lu CY, Lee CY, Kao CL, Shao WY, Lee PI, Twu SJ, et al. Incidence and case-fatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan. *J Med Virol*. 2002; 67(2):217–23.
  147. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2016-25.
  148. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.
  149. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):649-59.
  150. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired meningitis: risk stratification for adverse outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):862-9.

151. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med.* 2001;21(4):387-92.
152. Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(3):581-602, ix.
153. Löscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog Neurobiol.* 2005;76(1):22-76.
154. Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, McCoig CC, Trujillo M, Wubbel L, et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin-and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(4):876-81.
155. World Health Organization. Pneumococcal vaccines: WHO position paper – 2012. *Weekly Epidemiological Record.* 2012; 87:129–44. Dostupno na: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf>
156. World Health Organization. WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Weekly Epidemiological Record.* 2006; 81:445–52. Dostupno na: <http://www.who.int/wer/2006/wer8147.pdf>
157. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine.* 2001;19(11-12):1327-46.
158. Alexander HE, Heidelberger M, Leidy G. The protective or curative element in type B *H. influenzae* rabbit serum. *Yale J Biol Med.* 1944;16(5):425-34.
159. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med.* 1969;129(6):1307-26.
160. Edwards KM. Development, acceptance, and use of immunologic correlates of protection in monitoring the effectiveness of combination vaccines. *Clin Infect Dis.* 2001;33:(Suppl 4):S274-7.
161. Troncoso G, Sanchez S, Moreda M, Criado MT, Ferreiros CM. Antigenic cross-reactivity between outer membrane proteins of *Neisseria meningitidis* and commensal *Neisseria* species. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000;27(2):103-9.
162. Schneerson R, Robbins JB. Induction of serum *Haemophilus influenzae* type B capsular antibodies in adult volunteers fed cross-reacting *Escherichia coli* 075:K100:H5. *N Engl J Med.* 1975;292(21):1093-6.

163. Peltola H, Käyhty H, Virtanen M, Mäkelä PH. Prevention of Hemophilus influenzae type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1984;310(24):1561-6.
164. Weintraub A. Immunology of bacterial polysaccharide antigens. *Carbohydr Res.* 2003;338(23):2539-47.
165. Mäkelä PH, Käyhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2002;1(3):399-410.
166. Hobbs JR, Milner RD, Watt PJ. Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *Br Med J.* 1967;4(5579):583-6.
167. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis.* 1999;179(6):1569-72.
168. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283(21):2795-801.
169. John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(7):601-6.
170. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ.* 2003;326(7385):365-6.
171. Maiden MC, Stuart JM; UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet.* 2002;359(9320):1829-31.
172. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005;294(16):2043-51.
173. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet.* 1999;354(9195):2063-8.
174. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating Haemophilus influenzae type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis.* 2003;188(4):481-5.

175. Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, et al. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis.* 2006;194(12):1745-52.
176. McVernon J, Johnson PD, Pollard AJ, Slack MP, Moxon ER. Immunologic memory in *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure. *Arch Dis Child.* 2003;88(5):379-83.
177. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004;364(9431):365-7.
178. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(1):21-30.
179. Kelly DF, Snape MD, Clutterbuck EA, Green S, Snowden C, Diggle L, et al. CRM197-conjugated serogroup C meningococcal capsular polysaccharide, but not the native polysaccharide, induces persistent antigen-specific memory B cells. *Blood.* 2006;108(8):2642-7.
180. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis.* 1977;9(2):105-10.
181. Bernasconi NL, Traggiai E, Lanzavecchia A. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science.* 2002;298(5601):2199-202.
182. van Alphen L, Spanjaard L, van der Ende A, Schuurman I, Dankert J. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in The Netherlands with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr.* 1997;131(6):869-73.
183. Thaver D, Ali SA, Zaidi AK. Antimicrobial resistance among neonatal pathogens in developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28 (1Suppl):S19-21.
184. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet.* 2005;365(9465):1175-88.
185. World Health Organization. WHO/UNICEF coverage estimates 2012 revision, July 2013. 194 WHO Member States, Map production: Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB). Dostupno na:  
[http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/Hib\\_map\\_schedule.jpg](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/Hib_map_schedule.jpg)

186. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ, et al. Serotype 19A Is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(3):429-36.
187. Shin J, Baek JY, Kim SH, Song JH, Ko KS. Predominance of ST320 among *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates from 10 Asian countries. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1001-4.
188. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media, and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(7):602-7.
189. Högberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, Ekdahl K. Age and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3):948-52.
190. Henriques-Normark B, Blomberg C, Dagerhamn J, Bättig P, Normark S. The rise and fall of bacterial clones: *Streptococcus pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(11):827-37.
191. Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE, Pelton SI; Massachusetts Department of Public Health. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):289-93.
192. Temime L, Guillemot D, Boëlle PY. Short- and long-term effects of pneumococcal conjugate vaccination of children on penicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):2206-13.
193. Tai SS. *Streptococcus pneumoniae* protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. *Crit Rev Microbiol*. 2006;32(3):139-53.
194. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B51-63.
195. Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(1):271-6.
196. Harrison LH, Jolley KA, Shutt KA, Marsh JW, O'Leary M, Sanza LT, et al. Antigenic shift and increased incidence of meningococcal disease. *J Infect Dis*. 2006;193(9):1266-74.
197. Mayer LW, Reeves MW, Al-Hamdan N, Sacchi CT, Taha MK, Ajello GW, et al. Outbreak of W135 meningococcal disease in 2000: not emergence of a new W135

- strain but clonal expansion within the electrophoretic type-37 complex. *J Infect Dis.* 2002;185(11):1596-605.
198. Trotter CL, Greenwood BM. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):797-803.
  199. Marc LaForce F, Ravenscroft N, Djingarey M, Viviani S. Epidemic meningitis due to Group A *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: a persistent problem with an imminent solution. *Vaccine.* 2009;27(Suppl 2):B13-9.
  200. Greenwood B. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa—has anything changed? *Trop Med Int Health.* 2006;11(6):773–80.
  201. Colombini A, Bationo F, Zongo S, Ouattara F, Badolo O, Jaillard P, et al. Costs for households and community perception of meningitis epidemics in Burkina Faso. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;49(10):1520-5.
  202. Traoré Y, Njanpop-Lafourcade BM, Adjogble KL, Lourd M, Yaro S, Nacro B, et al. The rise and fall of epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup W135 meningitis in Burkina Faso, 2002–2005. *Clin Infect Dis.* 2006;43(7):817-22.
  203. LaForce FM, Konde K, Viviani S, Préziosi MP. The Meningitis Vaccine Project. *Vaccine.* 2007;25(Suppl 1):A97-100.
  204. Kshirsagar N, Mur N, Thatte U, Gogtay N, Viviani S, Préziosi MP, et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine.* 2007;25(Suppl 1):A101-7.
  205. Meningitis Vaccine Project (MVP). Dostupno na:  
<http://www.meningvax.org/timeline.php>
  206. Colombini A, Badolo O, Gessner BD, Jaillard P, Seini E, Da Silva A. Costs and impact of meningitis epidemics for the public health system in Burkina Faso. *Vaccine.* 2011;29(33):5474-80.
  207. Roine I, Peltola H, Fernández J, Zavala I, González Mata A, González Ayala S, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):1248-52.
  208. Molyneux E, Riordan FA, Walsh A. Acute bacterial meningitis in children presenting to the Royal Liverpool Children's Hospital, Liverpool, UK and the Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi: a world of difference. *Ann Trop Paediatr.* 2006;26(1):29-37.
  209. Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1582-8.

210. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1119-28.
211. Palacio A, Lopez M, Perez-Bravo F, Monkeberg F, Schlesinger L. Leptin levels are associated with immune response in malnourished infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3040-6.
212. Nau R, Brück W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci*. 2002;25(1):38-45.
213. World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
214. Ashworth A, Chopra M, McCoy D, Sanders D, Jackson D, Karaolis N, et al. WHO guidelines for management of severe malnutrition in rural South African hospitals: effect on case fatality and the influence of operational factors. *Lancet*. 2004;363(9415):1110-5.
215. Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, Cousens S, Dewey K, Giugliani E, et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*. 2008;371(9610):417-40.
216. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(5):389-94.
217. Mercer SW, MacDonald R. Disability and human rights. *Lancet*. 2007;370(9587):548-9.
218. Mont D. Measuring health and disability. *Lancet*. 2007;369(9573):1658-63.
219. Carter JA, Neville BG, Newton CR. Neuro-cognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res Rev*. 2003;43(1):57-69.
220. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet*. 1991;338(8764):406-9.
221. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(3):184-8.
222. Victora CG, Wagstaff A, Schellenberg JA, Gwatkin D, Claeson M, Habicht JP. Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. *Lancet*. 2003;362(9379):233-41.



223. Duke T, Tamburlini G, Silimperi D; Paediatric Quality Care Group. Improving the quality of paediatric care in peripheral hospitals in developing countries. *Arch Dis Child*. 2003;88(7):563-5.
224. PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. PRISMA Statement website. Dostupno na: <http://www.prisma-statement.org/>
225. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Programmes and projects. Dostupno na: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
226. Mathers CD. Uncertainty and data availability for the global burden of disease estimates 2000-2002. World Health Organization, 2005. Dostupno na: <http://www.who.int/healthinfo/publications/boduncertaintypaper2002.pdf>
227. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004;82(12):895-903.
228. Child Health Epidemiology Reference Group. Dostupno na: <http://cherg.org/main.html>
229. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004;82(12):895-903.
230. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408-16.
231. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.

## Dodatak 1 – Definicija meningitisa

Meningitis je akutna bakterijska bolest s naglim početkom i vrućicom, jakom glavoboljom, mučninom, povraćanjem, zakočenim vratom i, kod meningokoknog meningitisa, petehijalnim osipom i ružičastim makulama. Bolest mora biti laboratorijski potvrđena (pozitivan likvor ili krv) izolacijom ili pozitivnim antigenom (pozitivan test aglutinacije ili pozitivna lančana reakcija polimeraze – PCR) *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ili *Haemophilus influenzae* tip b.

*Streptococcus pneumoniae* - akutna bakterijska bolest s naglim početkom i vrućicom, jakom glavoboljom, mučninom, povraćanjem i zakočenim vratom. Bolest mora biti laboratorijski potvrđena (pozitivan likvor ili krv) izolacijom ili pozitivnim antigenom (pozitivan test aglutinacije ili pozitivna lančana reakcija polimeraze – PCR), *Streptococcus pneumoniae*.

*Haemophilus influenzae* - akutna bakterijska bolest s naglim početkom i vrućicom, jakom glavoboljom, mučninom, povraćanjem i zakočenim vratom. Bolest mora biti laboratorijski potvrđena (pozitivan likvor ili krv) izolacijom ili pozitivnim antigenom (pozitivan test aglutinacije ili pozitivna lančana reakcija polimeraze – PCR) *Haemophilus influenzae*.

*Neisseria meningitidis* - akutna bakterijska bolest s naglim početkom i vrućicom, jakom glavoboljom, mučninom, povraćanjem, zakočenim vratom, petehijalnim osipom i ružičastim makulama. Bolest mora biti laboratorijski potvrđena (pozitivan likvor ili krv) izolacijom ili pozitivnim antigenom (pozitivan test aglutinacije ili pozitivna lančana reakcija polimeraze – PCR) *Neisseria meningitidis*.

Meningokokcemija bez meningitisa – pozitivna hemokultura na *Neisseriu meningitidis* bez zahvaćanja moždanih ovojnica.

## Dodatak 2 – Biokemijske vrijednosti likvora koje ukazuju na meningitis

Boon N, Colledge N, Walker B and Hunter J (2006) *Davidson's principles and practice of medicine*, London: Churchill Livingstone.

### Virusni meningitis:

Broj limfocita: 10-2000 mm<sup>3</sup>  
Normalne konc. glukoze i proteina  
Bojanje po Gramu negativno

### Bakterijski meningitis:

Broj polimorfonukleara: 1000-5000 mm<sup>3</sup>  
Niska konc. glukoze i normalni/povišeni proteini  
Bojanje po Gramu pozitivno

### Tuberkulozni meningitis:

Broj polimorfonukleara/limfocita/miješano: 50-5000 mm<sup>3</sup>  
Niske konc. glukoze i proteina  
Bojanje po Gramu može biti negativno

### Gljivični meningitis:

Broj limfocita: 50-500 mm<sup>3</sup>  
Niske konc. glukoze i povišeni proteini  
Bojanje po Gramu može biti pozitivno ili negativno

### Meningitis zbog metastatske bolesti:

Broj limfocita: 0-100 mm<sup>3</sup>  
Niska konc. glukoze i normalni/povišeni proteini  
Bojanje po Gramu negativno

Klinička slika meningitisa –istodobna pojava visoke temperature, glavobolje, zakočenog vrata sa (npr. kod meningokoknog i nekih virusnih meningitisa) ili bez kožnog osipa. Intenzitet simptoma varira ovisno o uzročniku infekcije.

**Zlatni standard za potvrdu slučaja** – slučaj je potvrđen pozitivnom kulturom likvora (izolacija uzročnika) dobivenog lumbalnom punkcijom uz promijenjene biokemijske vrijednosti normalnog likvora (promjena broja i vrste bijelih krvnih stanica uz promijenjene vrijednosti koncentracija glukoze i proteina u likvoru).

## Dodatak 3 – MKB-10 oznake

### Upalne bolesti središnjeg živčanog sustava (G00-G09)

#### G00 Bakterijski meningitis, nesvrstan drugamo

##### Uključuje:

- arahnoiditis
- leptomeningitis
- meningitis
- pahimeningitis

##### Isključuje:

##### bakterijski:

- meningoencefalitis (G04.2)
- meningomijelitis (G04.2)

#### G00.0 Hemofilusni meningitis

Meningitis uzrokovan *Haemophilus influenzae*

#### G00.1 Pneumokokni meningitis

#### G00.2 Streptokokni meningitis

#### G00.3 Stafilokokni meningitis

#### G00.8 Drugi bakterijski meningitisi

Meningitis uzrokovan:

- *Escherichia coli*
- Friedländer bacillusom
- *Klebsiella* spp.

#### G00.9 Bakterijski meningitis, nespecificiran

Meningitis:

- purulentni nespecificiran
- piogeni nespecificiran
- supurativni nespecificiran

#### G01\* Meningitis kod bakterijskih bolesti svrstanih drugdje

##### Meningitis (uključuje):

- antraks (A22.8+)
- gonokokni (A54.8+)
- leptospirozni (A27.-+)
- listerijski (A32.1+)
- Lymeova bolest (A69.2+)
- meningokokni (A39.0+)
- neurosifilis (A52.1+)
- infekcije salmonelama (A02.2+)

sifilis:

- kongenitalni (A50.4+)
- sekundarni (A51.4+)
- tuberkulozni (A17.0+)
- tifusna groznica (A01.0+)

Isključuje: meningoencefalitis i meningomijelitis kod bakterijskih bolesti svrstani drugdje (G05.0\*)

## **G02\* Meningitis kod zaraznih i parazitaranih bolesti svrstanih drugdje**

Isključuje: meningoencefalitis i meningomijelitis kod zaraznih i parazitaranih bolesti svrstanih drugdje (G05.1-G05.2\*)

### **G02.0\* Meningitis kod virusnih bolesti svrstanih drugdje**

Meningitis (uzrokovan):

- adenovirusni (A87.1+)
- enterovirusni (A87.0+)
- herpesvirusni [herpes simplex] (B00.3+)
- infektivna mononukleoza (B27.-+)
- ospice (B05.1+)
- zaušnjaci (B26.1+)
- rubeola (B06.0+)
- varičela (vodene kozice) (B01.0+)
- zoster (B.02.1+)

### **G02.1\* Meningitis kod mikoza**

Meningitis (uključuje):

- kandida (B37.5+)
- kokcidiomikozis (coccidioidomycosis) (B38.4+)
- kriptokokni (B45.1+)

### **G02.8\* Meningitis kod drugih specificiranih zaraznih bolesti i parazitaranih bolesti svrstanih drugdje**

Meningitis zbog:

- Afričke tripanosomijaze (B56.-+)
- Chagasove bolesti (kronični) (B57.4+)

### **G03 Meningitis prouzročen ostalim nespecificiranim uzrocima**

Uključuje:

- arahnoiditis
- leptomeningitis
- meningitis
- pahimeningitis

Isključuje:

- meningoencefalitis (G04.-)
- meningomijelitis (G04.-)

### **G03.0 Nepiogeni meningitis**

Nebakterijski meningitis

#### **G03.1 Kronični meningitis**

#### **G03.2 Benigni rekurentni meningitis [Mollaret]**

#### **G03.8 Meningitis uzrokovan ostalim specificiranim uzrocima**

#### **G03.9 Meningitis, nespecificiran**

Arahnoiditis (spinalni) nespecificiran

### **G09 Posljedice upalnih bolesti središnjeg živčanog sustava**

Napomena:

Ova kategorija ukazuje na stanja čija je primarna klasifikacija G00-G08 (npr. isključuje one označene zvjezdicom(\*)) zbog slučaja sekvele, same po sebi svrstane drugdje. "Sekvele" uključuju stanja specificirana kao posljedice ili kao kasni učinci ili kao one nazočne godinu ili više nakon početka osnovne bolesti.

Izvor: World Health Organization, 2007 10th Revision, dostupno na:

<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

<http://hr.wikipedia.org/wiki/MKB-10>

[http://hr.wikipedia.org/wiki/MKB-10\\_G00-G99](http://hr.wikipedia.org/wiki/MKB-10_G00-G99)

# Životopis

Ivana Lukšić rođena je 12. rujna 1970. godine u Splitu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala 23. travnja 1996. godine. Diplomski rad "Serotipizacija *Pseudomonas aeruginosa*" izrađen je pod mentorstvom prof. dr. sc. Smilje Kalenić u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb. Tijekom studija bila je demonstratorica na Katedri za mikrobiologiju od 1993. do 1995. godine i stručno se usavršavala u Sveučilišnoj Klinici Eppendorf u Hamburgu 1993. godine. Obvezni dvogodišnji pripravnički staž obavila u Kliničkoj bolnici Dubrava (1999.-2001.), državni ispit položila 25. listopada 2001. godine. Specijalizaciju iz kliničke mikrobiologije započela je 2002. godine, specijalistički ispit položila 8. prosinca 2005. godine od kada radi kao specijalist klinički mikrobiolog na Odjelu za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije KB Dubrava. Od 2011. godine zaposlena u Poliklinici Medikol na radnom mjestu pomoćnika ravnatelja za kvalitetu zdravstvene zaštite i nadzor, a od 2012. god. u Direkciji Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje na poslovima ugovaranja bolničke i specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite. Od veljače 2013. godine radi u Zavodu za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar" na radnom mjestu voditeljice Službe za kliničku mikrobiologiju.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu završila je poslijediplomski specijalistički studij "Medicinska mikrobiologija s parazitologijom" 2005. godine, a zatim i sveučilišni znanstveni poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo" 2010. godine. U razdoblju od 2009. do danas sudjeluje u radu Hrvatskog centra za globalno zdravlje Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu na projektima o modeliranju globalnog opterećenja pedijatrijskim zaraznim bolestima. Usavršavala se i aktivno sudjelovala na znanstvenim skupovima u Londonu, Washingtonu, Helsinkiju, Baltimoreu, Budimpešti, Dubrovniku, Wiesbadenu i dr.. Od 2010. do 2012. godine završava sveučilišni znanstveni doktorski studij "Biologija novotvorina" na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

Redovita je članica Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju HLZ, ekspert Hrvatske akreditacijske agencije (HAA), recenzentica u časopisima British Medical Journal i Croatian Medical Journal. Autorica je 8 znanstvenih radova i poglavlja u sveučilišnom udžbeniku.