

# Epidemije virusnih meningitisa u Splitsko-dalmatinskoj županiji

---

**Kardum, Branimira**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:362058>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Branimira Kardum**

**EPIDEMIJE VIRUSNIH MENINGITISA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2016./2017.**

**Mentor:**

**Doc.dr.sc Dragan Ledina, dr.med**

**Split, srpanj 2017.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Branimira Kardum**

**EPIDEMIJE VIRUSNIH MENINGITISA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2016./2017.**

**Mentor:**

**Doc.dr.sc Dragan Ledina, dr.med**

**Split, srpanj 2017.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. VIRUSNI MENINGITISI.....	4
1.2. AKUTNI VIRUSNI MENINGITIS.....	5
1.2.1. Uročnici akutnog virusnog meningitisa.....	5
1.2.2. Patogeneza akutnog virusnog meningitisa.....	7
1.2.3. Klinička slika akutnog virusnog meningitisa.....	8
1.2.4. Dijagnoza akutnog virusnog meningitisa.....	8
1.2.5. Liječenje akutnog virusnog meningitisa.....	9
1.3. EPIDEMIJE ZARAZNIH BOLESTI.....	10
1.3.1. Epidemije virusnih meningitisa.....	10
1.3.2. Epidemije virusnih meningitisa izazvane enterovirusima.....	11
1.4. INFEKTIVNI UZROCI VODOOPSKRBE.....	12
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>14</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>16</b>
3.1. USTROJ SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE.....	17
3.2. NAČIN PRIKUPLJANJA PODATAKA.....	18
3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	18
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>19</b>
4.1. VIRUSNI MENINGITISI U REPUBLICI HRVATSKOJ.....	20
4.2. HOSPITALIZACIJE STANOVNIKA SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE ZBOG VIRUSNIH MENINGITISA U KBC SPLIT.....	25
4.3. RASPODJELA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA PO PODRUČJIMA SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE, 2003.-2015.....	32
4.4. RASPODJELA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA PO GRADOVIMA I OPĆINAMA.....	38
4.5. RASPODJELA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA PO EPIDEMIOLOŠKIM PODRUČJIMA (ISPOSTAVAMA) NZJZ SDŽ, 2003.-2015.....	39
4.6. RASPODJELA BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA (A87, MKB-10) PO VODOOPSKRBNIM OBJEKTIMA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI.....	44

<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>48</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>56</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....</b>	<b>59</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>64</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>67</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>70</b>
<b>11. PRILOZI.....</b>	<b>72</b>

## **ZAHVALA**

*Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj potpori i razumijevanju tijekom mog studiranja i svima koji su svojim savjetima i stručnošću pridonijeli stvaranju ovog diplomskog rada, osobito mom mentoru docentu Draganu Ledini!*

## **1. UVOD**

Meningitis je upala moždanih ovojnica s upalnim stanicama u cerebrospinalnom likvoru koja može biti uzrokovana bakterijama, virusima, gljivicama, parazitima, a mogu je još uzrokovati parainfekcijske, postinfekcijske i postvakcinalne upale središnjeg živčanog sustava, maligni procesi, neki lijekovi (1).

Pogođeni su izdvojeno ili udruženo mozak, moždane ovojnice, kralježnična moždina i periferni živci. Ako su zahvaćene samo moždane ovojnice upisuje se dijagnoza meningitis, no osim moždanih ovojnica može biti zahvaćen i mozak te se tada postavlja dijagnoza meningoencefalitis. Ako je uz moždane ovojnice zahvaćena i *medulla spinalis* radi se o meningomijelitisu no ako su zahvaćene moždane ovojnice, mozak i *medulla spinalis* koristi se dijagnoza meningoencefalomijelitis (2).

Deseta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (kratica: MKB-10) u prvom poglavlju opisuje bolesti vezane uz određene infekcijske i parazitske bolesti. Upravo u tom poglavlju virusne infekcije centralnog živčanog sustava se nalaze pod šiframa A80-A89 (3).

Virusne infekcije su klasificirane na sljedeći način:

- A80 Akutni poliomijelitis
- A81 Virusne infekcije središnjega živčanog sustava sporog tijeka (engl: slow virus infections)
- A82 Bjesnoća (rabies)
- A83 Virusni encefalitis koji prenose komarci
- A84 Virusni encefalitis koji prenose krpelji
- A85 Ostali virusni encefalitisi, nesvrstani drugamo
- A86 Nespecificirani virusni encefalitis
- A87 Virusni meningitisi
  - A87.0 Enterovirusni meningitis (G02.0\*)
  - A87.1 Adenovirusni meningitis (G02.0\*)
  - A87.2 Limfocitarni horiomeningitis
  - A87.8 Ostali virusni meningitisi
  - A87.9 Virusni meningitis, nespecificiran
- A88 Druge virusne infekcije središnjega živčanog sustava, nesvrstane drugamo
- A89 Nespecificirane virusne infekcije središnjega živčanog sustava



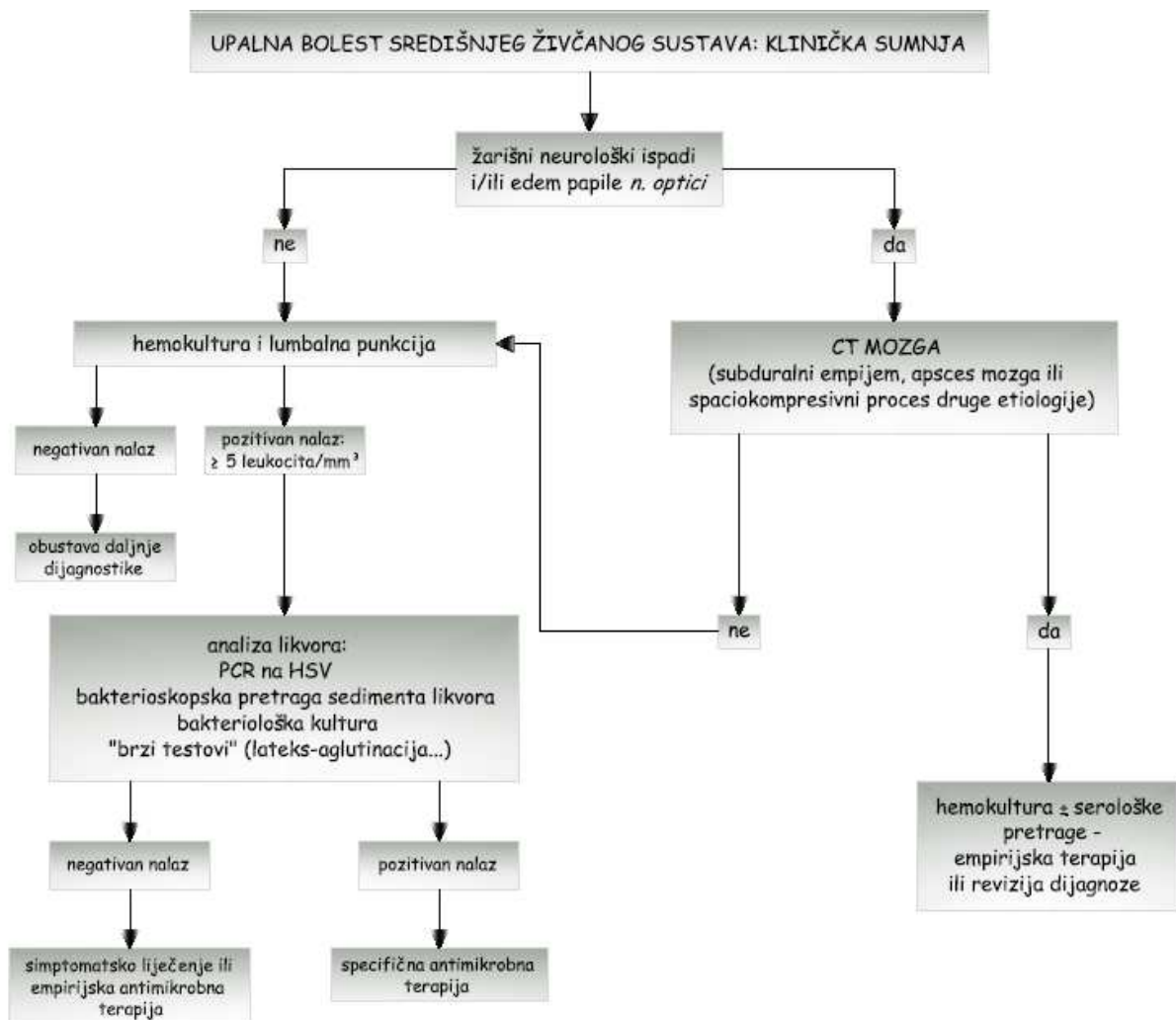
Upala moždanih ovojnica najčešće se razvija hematogenim putem (nakon kolonizacije uzročnika u nazofarinksu dolazi do invazije tkiva s razvojem bakterijemije i hematogene invazije ovojnice), no može nastati otvorenom ozljedom glave i *per continuitatem* širenjem bakterija iz paranazalnih sinusa ili iz srednjeg uha (1).

Upala moždanih ovojnica vremenski gledano može biti akutna, subakutna ili kronična, a po mjestu lokalizacije može biti lokalizirana ili difuzna. Akutni meningitis je karakteriziran pojavom meningitičkih znakova nekoliko sati do nekoliko dana od njezina početka. Kronični meningitis počinje postupno i traje najmanje 4-6 tjedana uz tendenciju pogoršanja ili zadržavanja tegoba (4).

Klinički najvažniji simptomi meningitisa su: glavobolja, mučnina, povraćanje, hiperakuzija i fotofobija te povišena tjelesna temperatura. Od kliničkih znakova najvažniji je meningealni podražaj tj. zakočenost šije (više ili manje izražena), može biti s opistotonusom i pozitivnim Brudzinskijevim i Kerningovim znakom (5).

Svi oblici meningitisa mogu biti blagi i dulje vremena proći neprepoznati jer oponašaju simptome gripe dok se kod akutnih i brzo napredujućih oblika osim simptoma povišene temperature, glavobolje, mučnine, povraćanja, ukočenog vrata mogu pojaviti smušenost, pospanost, konvulzije. Terapija je antibiotska, specifičnim antivirusnim lijekovima te simptomatska (analgetici, antipiretici). Ipak, unatoč napretku u terapiji, meningitis je infekcija koja rezultira značajnim pobolom i smrtnošću. Multidisciplinarni pristup, uključujući intenzivnu njegu, je često potreban u liječenju ove infekcije zbog čega je veoma važno prepoznati simptome i kliničke znakove na vrijeme (6).

**Tablica 1.** Početni dijagnostičko-terapijski postupak kod sumnje na upalnu bolest središnjeg živčanog sustava



## 1.1. VIRUSNI MENINGITIS

Virusni meningitis (*Meningitis viralis*, A87) nekoć poznat pod nazivom „serozni meningitis“, nije jedna bolest, nego klinički sindrom kojim se označuje negnojnu (seroznu) upalu mekih moždanih ovojnica i kralježnične moždine. Većinom ga uzrokuju raznovrsni neurotropni virusi (Enterovirusi: Poliovirusi, Echovirusi, Cocksackie A i B; Myxovirus parotitis, Epstein-Barr-virus, Varicela zoster virus, arbovirusi, adenovirusi). Tijek bolesti i neurološka simptomatika značajno je blaža nego u bakterijskom meningitisu. Pojavnost je značajno učestalija nego kod bakterijskih meningitisa. Simptomi su obilježeni postupnim

razvojem glavobolje, kočenjem šije, a u likvoru se nalazi povećan broj stanica (limfocitna pleocitoza), uz normalnu razinu glukoze (7, 8).

**Tablica 2.** Usporedba važnijih nalaza cerebrospinalnog likvora

	TLAK	IZGLED	BJELANČEVINE	ŠEĆER	BROJ STANICA
GNOJNI MENINGITIS	povišen	zamućen	jako povišene	snižen	> 300 mm <sup>3</sup>
TUBERKULOZNI MENINGITIS	umjereno povišen	bistar (mrežica)	umjereno povišene	snižen	20-300 mm <sup>3</sup>
VIRUSNI MENINGITIS	lagano povišen	bistar	lagano povišene	normalan	20-300 mm <sup>3</sup>
POLIRADIKULITIS (Guillain-Barréov sindrom)	povišen	bistar	povišene	normalan	normalan

## 1.2. AKUTNI VIRUSNI MENINGITIS

Virusni meningitis je dio sindroma aseptičkog meningitisa u koji spadaju svi meningitisi infektivne i neinfektivne etiologije s limfocitnom pleocitozom. Mora se razlikovati od bakterijskog meningitisa na temelju pažljivog razmatranja cerebrospinalnog likvora i fizikalnog pregleda. Najčešći uzročnici su virusi koji se mogu dokazati u 55-70% slučajeva (4).

### 1.2.1. Uzročnici akutnog virusnog meningitisa

Enterovirusi su najčešći uzročnici virusnih meningitisa. Uzrokuju 85-95% svih slučajeva etiološki dokazanih virusnih meningitisa. Najčešće izolirani enterovirusi su redom Echovirusi te Coxsackie A i B. Rod Enterovirusi čine 67 tipova humanih enterovirusa i najmanje 34 tipa enterovirusa izoliranih u drugih vrsta sisavaca. Pripadaju obitelji Picornavirida jednoj od najvećih i najvažnijih obitelji u humanoj medicinskoj virologiji. To su mali virusi bez vanjske lipidne ovojnice koji u središnjem dijelu virusne čestice sadrže jednolančani pozitivni lanac RNK. Prenose se fekalno-oralnim putem, vodom, dodirnom, hranom, muhama. Najčešće obolijeva osjetljivi dio populacije bez stečene specifične zaštite –

dojenčad i mala djeca. Enterovirusi uzrokuju široki spektar bolesti uključujući dječju paralizu, sindrom šaka-stopalo-usta, miokarditis, aseptički meningitis. Enterovirus je najčešći uzročnik aseptičkog meningitisa (7, 10).

Arbovirusi uzrokuju sindrom aseptičkog meningitisa i meningoencefalitisa diljem svijeta. To su žarišne zoonoze koje s prirodnog domaćina na čovjeka prenose vektori, a mogu se prenijeti nekuhanim mlijekom domaće životinje. U arboviruse se ubrajaju virus sentluiskog encefalitisa, japanskog encefalitisa i krpeljnog meningoencefalitisa iz porodice flavivirusa te virus zapadnog Nila (engl: West Nile virus) i Toscana virus (5, 9).

Mumps je najčešći uzročnik virusnog meningitisa u populacijama koje nisu cijepljene protiv ovog virusa. Procjenjuje se da se javlja između 10-30% slučajeva. Dječaci obolijevaju 2-5 puta češće od djevojčica .

Herpesvirusi 1 i 2 su važni uzročnici infekcija središnjeg živčanog sustava. Javljaju se u svim razdobljima života s vrhom u dvije dobne skupine, kod starijih od 50 godina i kod mlađih od 20 godina. Herpes simplex virusni (HSV) encefalitis pretežno izaziva HSV-1, dok meningitis češće izaziva HSV-2. Meningitis se najčešće javlja tijekom HSV-2 primoinfekcije. Bitno je razlikovati potencijalno fatalni HSV encefalitis, čija smrtnost iznosi 70% ako se ne liječi i meningoencefalitis od benignog i samoizlječivog HSV-2 aseptičkog meningitisa. Aseptički meningitis osim herpesvirusa mogu uzrokovati i Varicella zoster virus (VZV), Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) i Humani herpes virus 6 (HHV-6). (7, 8). Aseptički meningitis može biti dio klinički manifestne primarne HIV infekcije (5-10% slučajeva), može se pojaviti kasnije, a može imati i asimptomatski tijek (7).

Česti uzročnici akutnog aseptičnog meningitisa su enterovirusi, krpeljni meningoencefalitis, Herpes simplex tipa 2 te Borrelia burgdorferi. Rjeđi uzročnici aseptičkog meningitisa su mumps, HHV-6, limfocitni koriomeningitis, humani imunodeficijencijski virus, Mycobacterium tuberculosis, Leptospira spp., Mycoplasma pneumoniae, Cryptococcus neoformans i Kawasakijska bolest (oko 50% ima akutni aseptični meningitis).

Herpes simplex virus tipa 1, Varicella zoster virus, Citomegalovirus, influenza A i B, Brucella spp., Toxoplasma, sistemski eritemski lupus, Behcetova bolest, lijekovi (sulfonamidi, intravenski imunoglobulini, nesteroidni antireumatici, muronomab, citozin-arabinozid) i maligne bolesti smatraju se rijetkim uzrokom aseptičnog meningitisa.

### 1.2.2. Patogeneza akutnog virusnog meningitisa

Virusi ulaze u središnji živčani sustav putem nekoliko mehanizama. Neki virusi bez ovojnice i acidorezistentni virusi, kao što su enterovirusi ili adenovirusi umnožavaju se izvan središnjeg živčanog sustava i šire se hematogenom diseminacijom do središnjeg živčanog sustava. Prva replikacija enterovirusa događa se stanicama limfatičkog tkiva ždrijela, u Peyerovim pločama tankog crijeva, stanicama lamine proprije sluznice crijeva i endotelu krvnih žila. Vaskularna diseminacija u tkiva jetre, slezene, mišića i daljnja multiplikacija dovodi do viremije. Obrambeni mehanizmi organizma nastoje smanjiti intenzitet viremije odstranjivanjem virusa iz krvi putem retikuloendotelnog sistema, pri čemu se veći virusi odstranjuju brže. Virusi izbjegavaju odstranjivanje tako što za svoju replikaciju rabe stanice koje ih štite od fagocitoze stanica retikuloendotelnog sustava, neutralizacije s pomoću specifičnih protutijela i nespecifičnih serumskih inhibitora. Zato se HSV, virus mumpsa i virus morbila repliciraju u leukocitima (10, 11).

Neki virusi najprije inficiraju endotelne stanice, zatim se prošire na susjedne glija i ganglijske stanice, dok drugi inficiraju glija stanice, a endotelne stanice ostaju pošteđene. Neki virusi prolaze kroz barijeru u inficiranim leukocitima nakon prethodnog oštećenja krvno moždane barijere. Virusni kao HSV šire se kroz periferne i kranijalne živce. Jednom kada su u središnjem živčanom sustavu mogu se širiti subarahnoidalnim prostorom cerebrospinalnim likvorom uzrokujući upalni odgovor organizma. Virusni se također mogu širiti direktno ili preko upalnih leukocita kroz živčano tkivo do neurona i glija stanica. Klinička slika ili karakteristike bolesti središnjeg živčanog sustava ovisit ce o adheriranju i penetraciji virusa u osjetljive stanice, širenju virusa unutar središnjeg živčanog sustava, karakteristikama inducirane upalne reakcije i o proizvedenim staničnim oštećenjima (10, 11).

Nakon što se razvila infekcija središnjeg živčanog sustava, upalne stanice, uključujući specifično aktivirane limfocite, se akumuliraju u centralnom živčanom sustavu. To je popraćeno otpuštanjem upalnih citokina kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  i domaćinomom proizvodnjom imunoglobulina plazma stanica. Upalni odgovor dovodi do povećanja propusnosti krvno moždane barijere i dopušta ulazak cirkulirajućih imunoglobulina. Neuspješna imunostna reakcija može biti posljedica tolerancije virusa, imunostnog defekta ili sposobnosti virusa da izbjegne imunostni nadzor (10, 11).

### **1.2.3. Klinička slika akutnog virusnog meningitisa**

Nagli početak jake glavobolje najčešća je tegoba. Glavobolja je obično generalizirana, no može biti lokalizirana obostrano frontalno, temporalno ili okcipitalno. Fotofobija je sljedeći vrlo čest simptom, i bolesnici često zahtijevaju da im soba ostane zamračena. Također je česta zakočenost šije i difuzna mijalgija. Prilikom pregleda bolesnika treba pažljivo pregledati kožu tražeći makulopapulozni osip (vidljiv u nekih sojeva echovirusa). Pregledom očiju može se naći konjuktivitis, što je često povezano s enterovirusnom infekcijom. Značajna nuhalna ukočenost nađe se u preko polovice bolesnika s aseptičnim meningitisom. Bolesnici mogu biti blago pospani – međutim, za razliku od bolesnika s bakterijskim i gljivičnim meningitisom, rijetko doživljavaju značajniji poremećaj svijesti. U ovoj bolesti ne bi trebalo biti žarišnih neuroloških ispada (7, 12).

Meningizam se može u potpunosti razviti tek krajem druge godine života stoga se simptomi upalnih bolesti središnjeg živčanog sustava u novorođenčadi i vrlo male dojenčadi ne razlikuju od simptoma generalizirane teške infekcije. Generalizirana mlohavost, pospanost, tahipneja često su jedini simptomi, osobito u početku bolesti. Velika fontanela može, ali i ne mora biti izbočena i/ili napeta (13, 14).

Povraćanje i konvulzije su kod starije djece specifičan simptom. U starije dojenčadi i djece glavobolja, pospanost, razdražljivost, mučnina, povraćanje i fotofobija, osobito ako su udruženi s vrućicom i zakočenošću šije, upućuju na dijagnozu. Dublji poremećaji svijesti, poremećaji disanja, konvulzije te žarišni neurološki simptomi također pobuđuju sumnju na infekciju središnjeg živčanog sustava. Najveći broj simptoma koji upućuje na dijagnozu posljedica je povišenog intrakranijalnog tlaka (15, 16, 17).

### **1.2.4. Dijagnoza akutnog virusnog meningitisa**

Na aseptični meningitis treba posumnjati u svakog bolesnika s vrućicom, glavoboljom, povraćanjem i meningealnim znakovima. CT ili MR glave je potrebno učiniti prije lumbalne punkcije ako se sumnja na tumorsku masu (npr. kod žarišnog neurološkog ispada ili edema papile).

Nakon lumbalne punkcije običnom se u cerebrospinalnom likvoru (CSL) nađu pretežno limfociti, normalna glukoza i blago povišene bjelančevine. Broj leukocita u CSL obično se kreće od 100 do 1000/ $\mu$ L. U nekim oblicima virusnog meningitisa u ranoj fazi bolesti glukoza u CLS može biti snižena. Također u ranoj fazi bolesti, može prevagnuti broj

polimorfonukleara (PMN) u CSL, pa bakterijski meningitis nije moguće sa sigurnošću isključiti. Takve bolesnike se ne smije poslati kući već ih treba zaštititi empirijskom antibiotskom terapijom dok se čekaju nalazi lumbalne punkcije, hemokulture i kulture CSL. U većini slučajeva lumbalnom punkcijom ponovljenom nakon 12 do 24 sata nađe se veći postotak limfocita i bolesnika je moguće otpustiti na kućni oporavak. Međutim, u nekih bolesnika PMN mogu biti prisutni i duže od 48 sati što zahtjeva daljnje bolničko promatranje bolesnika i primjenu antibiotika. Negativna kultura CSL nakon 48 sati jako smanjuje vjerojatnost bakterijskog meningitisa (7, 18).

Razlučiti bakterijski meningitis, koji zahtijeva specifično i brzo liječenje, od aseptičnog meningitisa koji obično ne zahtijeva specifičnu terapiju, ponekad je teško. Čak i uz nekoliko neutrofila u likvoru, mora se posumnjati na rani bakterijski meningitis. Bakterijski meningitis djelomično zaliječen može imati nalaz u likvoru sličan onome aseptičnog meningitisa. *Listeria sp.* se teško otkriva bojenjem po Gramu, a može dovesti do meningitisa s likvorskom monocitozom koja je više karakteristična za aseptični nego za većinu bakterijskih meningitisa. U diferencijalnoj dijagnostici treba misliti i na tuberkulozni meningitis.

PCR za dokazivanje HSV-1 i HSV-2 u cerebrospinalnom likvoru osjetljiva je i specifična metoda. PCR na enteroviruse također je visoke osjetljivosti i specifičnosti, no nešto rjeđe dostupan. Dokaz enterovirusne infekcije u CSL omogućio bi otpuštanje bolesnika na kućno liječenje jer je, s iznimkom bolesnika koji imaju teški manjak imunoglobulina. Virusni meningitis je bolest prirodno ograničenog trajanja i obično prolazi unutar 7-10 dana bez značajnijih posljedica (7, 19).

### **1.2.5. Liječenje akutnog virusnog meningitisa**

Virusni aseptični meningitis najčešće prolazi spontano. Liječi se obično simptomatski. U većine bolesnika dijagnoza je jasna i liječenje zahtijeva samo dovoljnu hidraciju, te primjenu analgetika i antipiretika. Ako se ne mogu isključiti listerijski ili djelomično liječen raniji bakterijski meningitis, ovisno o rezultatima kultura i ponovnim analizama likvora, daju se antibiotici učinkoviti protiv bakterijskog meningitisa (4, 11).

### **1.3. EPIDEMIJE ZARAZNIH BOLESTI**

Epidemija zarazne bolesti je porast broja bolesti iznad uobičajenog broja po vremenu, mjestu i zahvaćenom stanovništvu ili neuobičajeno povećanje broja bolesnika s komplikacijama ili smrtnim ishodom, kao i pojava dvaju ili više međusobno povezanih zaraznih bolesti, koja se nikada ili više godina nisu pojavljivala na jednom području te pojava većeg broja bolesti čiji je uzročnik nepoznat, a prati ih febrilno stanje.

Zaraženo područje je ono na kojem postoji jedan izvor ili više izvora zaraze i na kojem postoje uvjeti za širenje zaraznih bolesti među stanovništvom. Ugroženo područje je područje na koje se može prenijeti zarazna bolest sa zaraženog područja i na kojem postoje uvjeti za širenje zaraze. Pojavu epidemije i određivanje zaraženog odnosno ugroženog područja proglašava ministar zdravstva na prijedlog zdravstvene ustanove i mišljenja Zavoda za javno zdravstvo Republike Hrvatske.

Među zarazne bolesti prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, "Narodne novine", broj: 79/2007 čije je sprječavanje i suzbijanje od velike važnosti spadaju meningitisi: Meningokokni meningitis, Meningokokna sepsa (Meningitis epidemica, sepsis), Meningitis bakterijski, Krpeljni meningoencefalitis, Virusni meningitis (Meningitis virosa) (20).

#### **1.3.1. Epidemije virusnog meningitisa**

Virusni meningitis, kao klinički sindrom izazivaju različiti uzročnici. Stoga ga nije moguće analizirati kao jedinstveni entitet sa sebi svojstvenim epidemijskim procesom. Zbog nedostupnosti viroloških laboratorijskih pretraga u praktičnom radu često se mora pretpostaviti uzročnik.

Kako je krivulja njegove sezonske distribucije tipična za ljetne akutne crijevne zarazne bolesti – bolesti kod kojih je dominantan fekalno-oralni mehanizam prijenosa, onda s velikom sigurnošću možemo pretpostaviti kako je najčešći uzročnik neki od enterovirusa kojima tople temperature ljetnog razdoblja pomažu lakše preživjeti u okolini te širenju u populaciji (21).

Ima nekoliko mišljenja kojima možemo objasniti pojavu epidemija virusnog meningitisa – od kontaktnog puta, kapljičnog puta širenja, širenja virusa iz sedimenata na zagađenim obalama mora i rijeka do širenja virusa hranom. Uz navedeno postoji još jedna mogućnost prijenosa virusa i masovne zaraze enterovirusima gdje je rezultat veliki broj oboljelih s kliničkim sindromom virusnog meningitisa, a to je hidrični put ili put širenja



vodom za ljudsku potrošnju. Taj put najteže je dokazati zbog teškoća oko izolacije i dokazivanja virusa u vodi gdje su oni uglavnom prisutni u malom broju.

Spomenuta mišljenja o fekalno-oralnom putu širenja virusa s teško utvrdivim mehanizmom (voda, hrana, dodir), zbog izostanka skupih i veoma zahtjevnih sanitarnih viroloških pretraga, od protuepidemijskih mjera ostavlja jedinu mogućnost primjene općih mjera u smislu provedbe osobne i zajedničke higijene tijekom trajanja epidemijskog procesa do njegovog iscrpljenja i samoregulirajućeg prestanka (22-24).

### **1.3.2. Epidemije virusnih meningitisa izazvane enterovirusima**

Neparalitični virusni meningitisi izazvani enterovirusima u odnosu na brojne druge vrste meningitisa imaju najblaži tijek, s izuzetno niskim letalitetom. Ipak nije bezazlena bolest i postoji mogućnost izvjesnih posljedica u moždanoj funkciji i funkcijama drugih unutarnjih organa. Mnoge su nepoznanice u vrstama i tipovima enterovirusa koje kriju izvjesne tajne - primjerice moguća uzročnost dijabetes mellitusa, kronične degenerativne bolesti, virusni endarteritisi, maligne bolesti i drugo (25-27).

Zbog naprijed navedenog sami mehanizam zaražavanja, zbog teško provedivih sanitarnih viroloških pretraga, rijetko se utvrđuje. Da bi se ostvarila infekcija neophodan je ulazak infektivne doze u enterocit osjetljivog, neimunog domaćina. Kako su enterovirusi isključivo paraziti čovjeka te se bolest širi s čovjeka na čovjeka (antroponoza) potrebno je nekim od mehanizama dovoljno veliku infektivnu jedinicu unijeti u područje tankog crijeva do enterocita. Virusni se mogu razmnožavati samo unutar žive stanice. Fekalnim putem iz organizma izlučeni virusi dolaze u okoliš gdje oni preživljavaju, ali se ne umnožavaju sve dok ne budu uneseni u probavni sustav novog domaćina (9, 22-24).

Za to ostvariti potrebno je da dovoljno velika infektivna doza virusa prijeđe jaku zaštitnu zapreku - veliku kiselost želučanih sokova na koju su enterovirusi osjetljivi. To znači da u organizam, u probavni trakt mora biti unesena visoka koncentracija virusa na način učinkovita savladavanja želučane barijere. Iz fiziologije je poznato da se to najlakše ostvaruje pijenjem tekućine neutralnog pH (normalne kiselosti) – najčešće vode na prazan želudac. Takav sadržaj u roku od par sekundi ulazi u tanko crijevo, prebrzo za učinkoviti mikrobicidni, virucidni učinak. To je ostvarljivije još prije kad je ta infektivna doza zaštićena anorganskim omotačem, koji se kasnije razgradi u lumenu tankog crijeva, što omogućava ulazak mikroorganizmu, u ovom slučaju virusu, u enterocit i daljnje njegovo razmnožavanje neophodno za ostvarenje patofiziološkog procesa infekcije.

Iz ovog se razvidno nameće stav kako je prevladavajući mehanizam feko-oralnog načina prijenosa enterovirusa hidrični i to najčešće vodom za ljudsku potrošnju. I drugi mehanizmi su mogući i zasigurno su zastupljeni, ali izazivanje velikih epidemijskih, naglih pojavnosti na širokom području gotovo istovremeno, kod mladih zdravih osoba sa očuvanom funkcijom obrambene želučane barijere, ne daje im prioritarno značenje u odnosu na mogućnosti hidričnog mehanizma prijenosa (22-24).

#### **1.4. INFEKTIVNI RIZICI VODOOPSKRBE**

Izgradnja vodoopskrbnih objekata, posebno vodovoda, u Hrvatskoj ima svoju tradiciju još iz antičkog razdoblja. Dioklecijanov vodovod izgrađen u 3. st poslije Krista još je u funkciji. Intenzivna izgradnja vodovoda s kraja 19. stoljeća nastavlja se u 20. stoljeću. Novi i suvremeni vodovodi su osnovni preduvjet razvoja turističkog gospodarstva. Posljednja dva desetljeća u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razvoj vodoopskrbe uložena su ogromna sredstva, posebno na području Dalmatinske zagore. Procjene su da je danas preko 98% stanovništva naše županije u sustavu vodoopskrbe iz javnih vodovoda (28).

Unatoč ulaganju na osuvremenjivanju vodoopskrbe epidemijski incidenti događaju se kako na malim vodovodima tako i na velikim vodoopskrbnim sustavima. Najčešći uzrok epidemijama su tehnički nedostaci, međutim nisu isključeni ni propusti subjektivne prirode posebno u provedbi nadzora nad sigurnošću vodoopskrbe (22,23).

Isto tako treba spomenuti i problem vode za piće u kršu, porijeklom iz kaptiranih izvora krških vrela gdje je jedina mjera dezinfekcije klorinacija. To su praktično „sirove“ vode s klorom. Cirkulacija voda u podzemlju krša ne dozvoljava mogućnost prirodne autopurifikacije od uzvodnih zagađenja. Zbog toga je lako moguće da se u kaptazama vrela nađu i brojni enterovirusi bez prisutnosti bakterija kao indikatora fekalnog zagađenja. Brojni virusi iz roda enterovirusa otporni su na uobičajene doze klora i klorinacija sama za sebe je nedovoljna metoda dezinfekcije voda u pogledu virusnih zagađenja (22-24).

U Splitsko-dalmatinskoj županiji gotovo 80% stanovništva pije površinsku vodu rijeke Cetine – rijeke Jadro i Žrnovnica su izvori ponornica čija je glavna hraniteljica Cetina. Ovo je bitno poznavati jer je, osim vodovoda Omiš i Zadvarje za Makarsku koji imaju uređaje za kondicioniranje i popravku voda (UKPV), kod svih ostalih vodovoda jedina obrada voda za ljudsku potrošnju je dezinfekcija klorom vode iz izvorske kaptaže. Dezinfekcija klorom učinkovita je mjera i prema enterovirusima pod uvjetom da se omogući izravno djelovanje klora na virus u dovoljno dugom kontaktnom vremenu (29).

To se nastoji učiniti i uglavnom se uspješno i provodi, izuzev u slučajevima kada je u kaptiranu vodu uneseno veće mnoštvo virusa „zaštićenih“ nekakvim anorganskim omotačem. Pridodajući navedenom visok stupanj hidrokonzentracije zbog sušom smanjene izdašnosti izvorišta, uz istovremenu izrazito povećanu ljetnu, turističku, poljodjeljsku potrošnju vodovodne vode za ljudsku potrošnju, što bitno skraćuje kontaktno vrijeme vode s klorom, moguće je preživljavanje virusa u infektivnim dozama dostatnim izazvati infekciju, naročito onda kada se ista doza popije na prazan želudac izravno sa slavine. Takvo pijenje vode najviše i najčešće koriste djeca predškolske i školske dobi, dječaci više, iza igre, tjelesne aktivnosti, praznih želudaca, a jako žedni (23, 24).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj rada je retrospektivnom studijom ispoljenih epidemija virusnih meningitisa u razdoblju od 2003. do 2015. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji komparativnom epidemiološkom metodom istražiti razlike pojavnosti virusnog meningitisa na područjima Splitsko-dalmatinske županije.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. USTROJ SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE

Splitsko-dalmatinska županija (SDŽ) kao jedinica područne (regionalne) samouprave je po ukupnoj kopnenoj i vodenoj površini najveća županija u R. Hrvatskoj. Po broju stanovnika je druga županija iza Grada Zagreba. Prema procjeni broja stanovnika Državnog zavoda za statistiku RH za 2015. godinu SDŽ je imala 453.155 stanovnika što je jedna desetina (10,8%) od 4.203.604 procijenjenog broja stanovnika R. Hrvatske.

Po upravno-teritorijalnom ustroju Republike Hrvatske iz 2001. godine SDŽ sadrži 55 jedinica lokalne samouprave (JLS): 16 gradova i 39 općina. U tabličnom prikazu stanovnici SDŽ podijeljeni su po JLS u tri zemljopisno, gospodarski, povijesno i kulturalno različita područja: priobalje, zagora i otoci.

**Tablica 3.** Broj stanovnika po područjima Splitsko-dalmatinske županije prema popisima 1991., 2001. i 2011. godine.

	1991.	2001.	2011.
PRIOBALJE	319.132	321.269	320.515
ZAGORA	125.756	109.177	100.741
OTOCI	33.373	33.230	33.542
SDŽ ukupno	478.261	463.676	454.798

Izvor: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. godine. Stanovništvo prema starosti i spolu po naseljima.

Dostupno na: <http://www.dzs.hr/>

U prilogu rada u tablicama br. 3. prikazan je broj stanovnika po gradovima i općinama razvrstanima u pripadajuća epidemiološka područja prema popisima 1991., 2001. i 2011. godine.

Osnovno demografsko obilježje SDŽ je kao i u cijeloj R. Hrvatskoj pad broja stanovnika kroz posljednja tri popisa stanovnika.

U Popisu 2011. godine u odnosu na Popis 1991. SDŽ imala je manje 23.463 stanovnika (4,9%). Dok područja priobalja i otoka imaju ustaljeni izmeđupopisni broj

stanovnika, područje zagore SDŽ 2011. godine bilježi pad od 25.015 stanovnika (19,89%) u odnosu na Popis 1991.

Obzirom da Državni zavod za statistiku izrađuje procjenu broja stanovnika samo do razine županije, za niže jedinice lokalne samouprave (gradovi i općine) za izračun stopa pobola korišten je prosjek broja stanovnika dobiven metodom aritmetičke sredine između popisa 2001. i 2011. godine. Za svaki grad i općinu prosječni broj stanovnika prikazan je u tablicama kroz prikaz u rezultatima i u prilogima.

### **3.2. NAČIN PRIKUPLJANJA PODATAKA**

Dva su osnovna izvora podataka rutinske zdravstvene statistike pobola od virusnih meningitisa u SDŽ:

1. Prema prijavama zaraznih bolesti iz Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (NZJZ SDŽ). To su podatci preuzeti iz godišnjih izvješća od 1994. godine do 2016. godine. Dat je broj bolesnika po epidemiološkim područjima te po gradovima i općinama bez spolne i dobne razdiobe.
2. Prema bolničkom pobolu utvrđen temeljem bolničkih otpusnih dijagnoza (BSL-listići) koji se nalaze u elektroničkom obliku Projekta eJZ NZJZ SDŽ.

Dostupno na: <http://nzjz-split.com/index.php/2013-09-26-15-51-03/baze-podataka>

Za pojedina razrješjenja korišteni su podatci iz povijesti bolesti pismohrane KBC Split. Podatci za pobol u R. Hrvatskoj preuzeti su iz edicija Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis.

### **3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA**

U ovoj retrospektivnoj studiji primijenjene su metode komparativne epidemiologije.

Statistička obrada podataka obavljena je programom STATISTICA 7.

Značajnost razlika iskazana je  $\chi^2$ -testom i Studentovim t-testom, te 95%-tnim CI (Confidence Interval).

Standardizirane stope pobola urađene su korištenjem Europske standardne populacije za 2013. godinu (ESP 2013.).

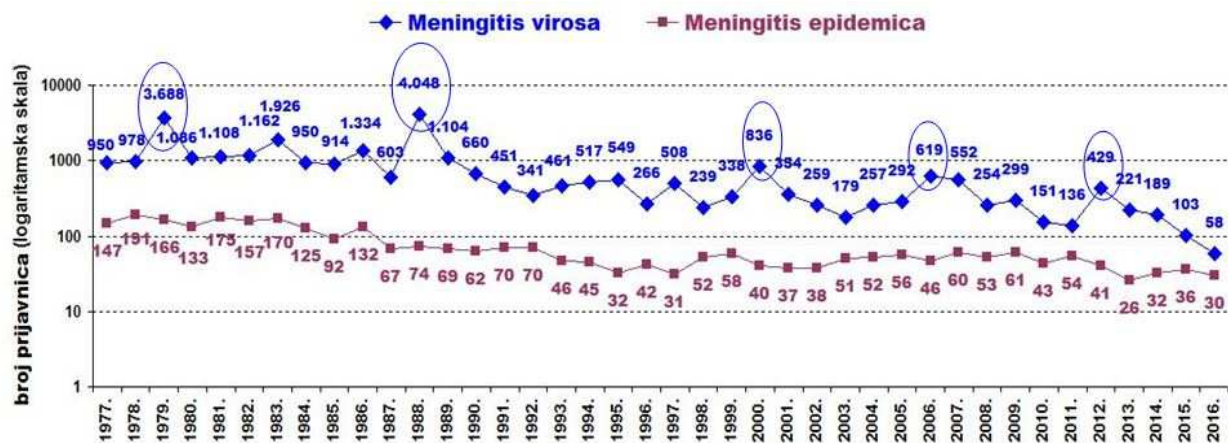


#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. VIRUSNI MENINGITISI U REPUBLICI HRVATSKOJ

Prema raspoloživim izvorima iz Republičkog zavoda za zaštitu zdravlja R. Hrvatske od 1977. Do 1990. godine dostupni su podaci o bolesnicima od Virusnog (seroznog) meningitisa samo po prijavnicama zaraznih bolesti. Na istovjetni način nastavljena je objava u godišnjem izdanju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu. Prikazan je samo broj prijavljenih bolesnika bez dobne i spolne raspodjele. Iz ta dva izvora izrađen je dijagram kretanja broja bolesnika od MV kroz protekla četiri desetljeća. Sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog stoljeća taj broj bio je u tisućama bolesnika godišnje da bi od najveće epidemijske pojavnosti 1988. godine (4.048) uslijedio pad na dvoznamenkastu vrijednost (58) 2016. godine. Pored uočljivog stalnog trenda pada broja bolesnika prisutan je i pad broj bolesnika po epidemijskim godinama: od 3.688 prijava 1979. i 4.048 prijava 1988. godine do 429 prijavljenih bolesnika u epidemijskoj 2012. godini. Skraćuje se vremenski razmak između epidemija. Dok su raniji intervali bili deset i više godina sada su epidemijske pojavnosti svakih 6-7 godina.

Usporedba prijava broja bolesnika na logaritamskoj skali od Meningitis epidemica (ME) koji je značajno manji od prijava MV, također ima trend pada, ne tako izrazit kao trend prijava MV, te su se posljednjih godina ove dvije bolesti gotovo približile (Slika 1).



Izvori:

1. Republički zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske: Pokazatelji o stanju i radu u zdravstvu SR Hrvatske 1981.-1990.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 1991.- 2017.

0 - epidemijska pojavnost

Slika 1. Prijave Meningitis virusa i Meningitis epidemica u R. Hrvatskoj, 1977.-2016.

Jedini dostupni sustavni izvor podataka o hospitalizacijama zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) za R. Hrvatsku su podatci objavljeni u elektroničkim izdanjima Svjetske zdravstvene organizacije Regionalnog ureda za Europu.

Broj hospitalizacija za sve dobi u R. Hrvatskoj uspoređen je s brojem hospitalizacija u Latviji, Luksemburgu i Švicarskoj. Dok Hrvatska i Latvija imaju trend pada broja hospitalizacija, Luksemburg i Švicarska imaju trend porasta broja hospitalizacija. Hrvatska i Latvija najveći broj hospitalizacija imale su 2006. i 2007. godine, dok je u Luksemburgu i Švicarskoj to bila 2009. godina (Tablica 4.).

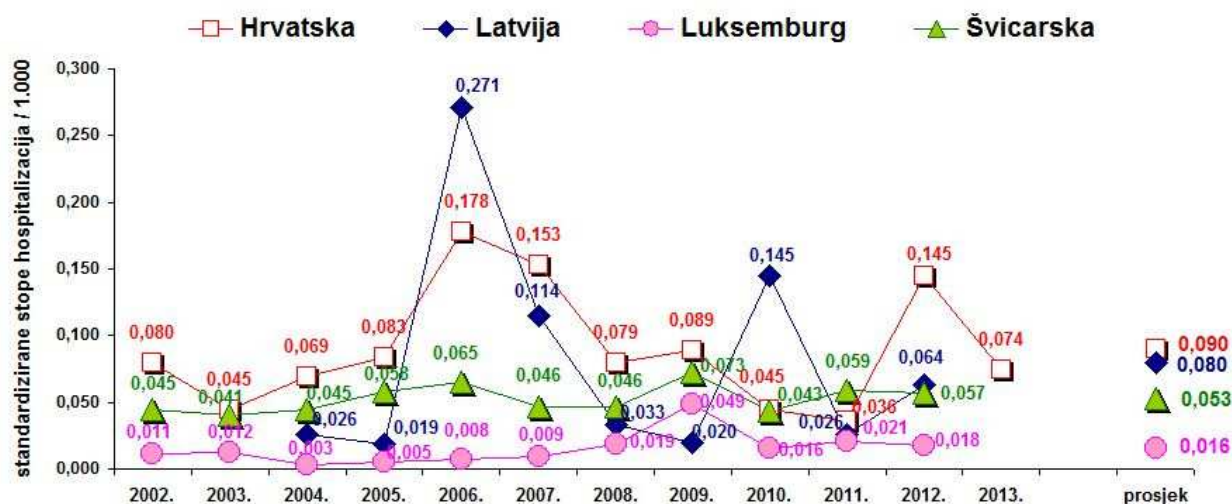
**Tablica 4.** Broj hospitalizacija oba spola svih dobi zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10).

	Hrvatska	Latvija	Luksemburg	Švicarska
2002.	306	-	5	285
2003.	182	-	5	264
2004.	302	58	1	290
2005.	304	40	2	381
2006.	640	494	4	411
2007.	537	206	4	306
2008.	278	61	8	308
2009.	307	42	21	470
2010.	166	253	7	294
2011.	136	51	9	389
2012.	490	119	8	375
2013.	247	-	-	-

Izvor: WHO Regional Office for Europe. European hospital morbidity database (HMDB) (pristupljeno lipnja 2017.)

Prosječna godišnja standardizirana stopa hospitalizacija za razdoblje 2002.-2013. godinu za R. Hrvatsku bila je 0,09/1.000 stanovnika (95% CI 0,061-0,119). Latvija, kao i Hrvatska nova je članica EU, zemlja u tranziciji, ima prosječnu godišnju stopu 0,080/1.000 (95% CI 0,015-0,145) što je bez statističke značajnosti razlika u odnosu na Hrvatsku ( $t=0,345$ ;  $p>0,05$ ).

Razvijene europske zemlje, stare članice EU, Luksemburg i Švicarska, imaju statistički značajno manje prosječne stope hospitalizacija u odnosu na Hrvatsku 0,016/1.000 (95% CI 0,007-0,024) ( $t=5,227$ ;  $p<0,001$ ) odnosno 0,053/1.000 (95% CI 0,046-0,060) ( $t=2,644$ ;  $p<0,015$ ) (Slika 2.).



**Slika 2.** Standardizirane stope hospitalizacija svih dobi zbog Meningitis virusa (A78, MKB-10).

Izvor: WHO Regional Office for Europe. [European hospital morbidity database \(HMDB\)](#) (pristupljeno lipnja 2017.)

Smrtnost od Meningitis virusa (A87, MKB-10) gotovo je zanemariva.

U Republici Hrvatskoj je u dvadesetgodišnjem razdoblju 1995.-2014. zabilježeno ukupno pet smrtnih ishoda, a od 2003.-2014. jedan smrtni ishod. U istom razdoblju u zemljama EU najveći broj umrlih imaju slabo razvijene zemlje Bugarska i Rumunjska dok Švedska ima svega tri prijave smrti zbog MV (Tablica 5., u prilogu).

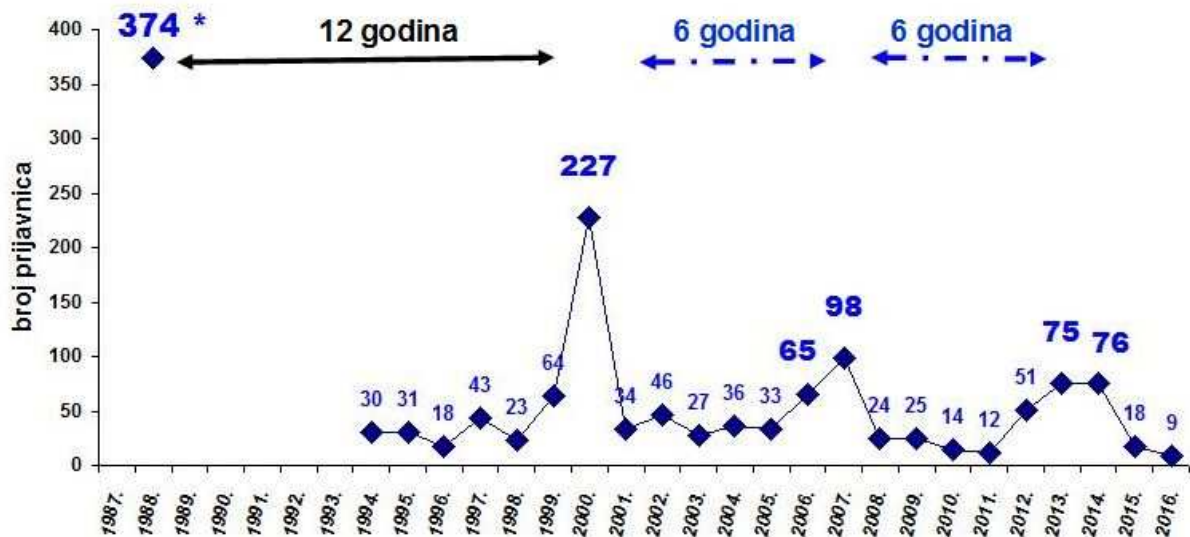
U najmlađoj dobnoj skupini do 19 godina smrtni ishodi su izuzetno rijetki. Veći broj umrlih je u starijim dobnim skupinama. U R. Hrvatskoj posljednjih 20 godina nije zabilježen smrtni ishod u dobi do 19 godina (Tablica 5.).

U Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ), koja je uspostavljena 1992. godine, uredno registriran pobol od MV prema prijavnicama zaraznih bolesti može se pratiti tek od 1994. godine (Tablica 5.).

**Tablica 5.** Prijavnice meningitis virosa, meningitis epidemica i ostali bakterijski meningitisi u Splitsko-dalmatinskoj županiji, 1994.-2016.

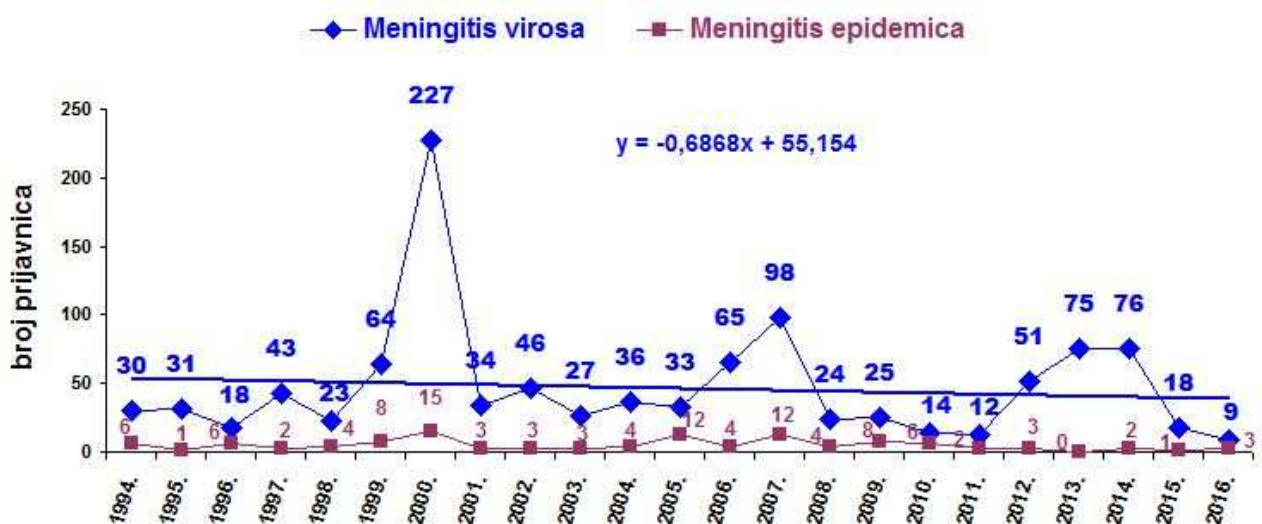
	Meningitis virosa	Meningitis epidemica	Ostali bakterijski meningitisi
1994.	30	6	17
1995.	31	1	9
1996.	18	6	7
1997.	43	2	20
1998.	23	4	15
1999.	64	8	11
2000.	227	15	14
2001.	34	3	9
2002.	46	3	14
2003.	27	3	11
2004.	36	4	7
2005.	33	12	9
2006.	65	4	4
2007.	98	12	7
2008.	24	4	11
2009.	25	8	6
2010.	14	6	6
2011.	12	2	4
2012.	51	3	3
2013.	75	0	12
2014.	76	2	5
2015.	18	1	4
2016.	9	3	3

Za prijašnje razdoblje poznato je samo da je 1988. zabilježena epidemijska pojavnost kao i u cijeloj Hrvatskoj, a od te godine kroz 12 godina do 2000. godine nije bilo epidemijske pojavnosti MV (30, 31) (Slika 3.).



**Slika 3.** Prijavnice Meningitis virosa stanovnika SDŽ u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo SDŽ, 1994.-2016. \*-broj prijavnica bez zagore SDŽ (Izvor: Institut za pomorsku medicinu).

Jednako kao i u R. Hrvatskoj u SDŽ je prisutan pad broja prijave MV dok je broj prijave ME ustaljen s oscilacijama. U SDŽ pored skraćivanja vremenskog razmaka između epidemijskih godina treba navesti činjenicu da se posljednje dvije epidemijske pojavnosti MV registriraju u trajanju kroz dvije godine 2006.-2007. i 2013.-2014. Za posljednju epidemijsku pojavnost moglo bi se reći da je trajala tri godine od 2012.-2014. (Slika 4.).



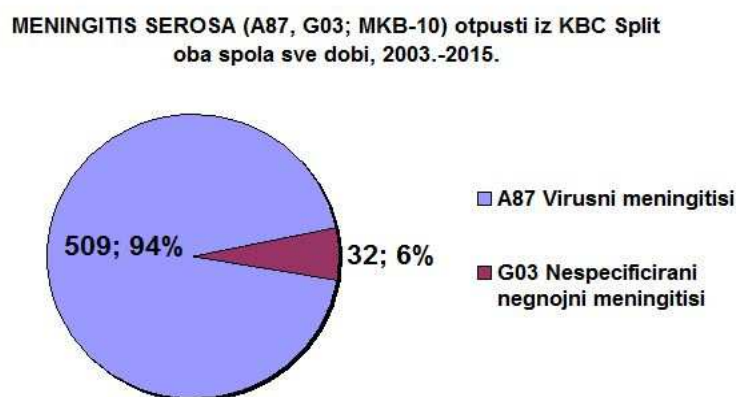
**Slika 4.** Prijavnice bolesnika od Meningitis virosa i Meningitis epidemica stanovnika SDŽ s označenim epidemijskim godinama Meningitis virosa, 1994.-2016.

#### 4.2. HOSPITALIZACIJE STANOVNIKA SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE ZBOG VIRUSNIH MENINGITISA U KBC SPLIT

Meningitis virosa je bolest s obveznom hospitalizacijom. Dijagnoza se postavlja nakon bolničke kliničke obrade. Podaci i pokazatelji temeljem bolničkih otpusta veće su pouzdanosti i značenja nego podaci iz prijavnica zaraznih bolesti.

Pod dijagnozom Meningitis virosa (A87, MKB-10) i dijagnozama Nespecificirani negnojni meningitisi (G03, MKB-10) koji zajedno čine skupinu Seroznih meningitisa ukupno je u razdoblju 2003.-2015. hospitalizirano 541 bolesnik.

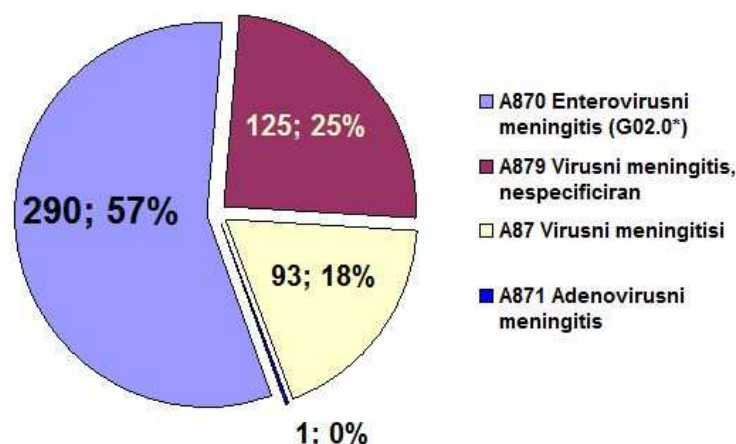
Skupini Meningitis virosa (MV) pripada 509 (94%) svih otpusta (Slika 5.).



**Slika 5.** Otpusti s bolničkog liječenja iz KBC Split stanovnika SDŽ zbog Meningitis serosa (A87, G03; MKB-10), 2003.-2015.

Kod skupine Meningitis virosa najveći broj bio je hospitaliziran zbog Enterovirusnog meningitisa (A87.0, MKB-10) ili pod MKB šifrom (G02,0; MKB-10) njih 290 ili 57,0 %. Otpusnu dijagnozu Virusni meningitis, nespecificiran (A87,9; MKB-10) imalo je 125 (25%) hospitaliziranih, a samo dijagnozu Virusni meningitis (A87) 93 (18,3 %). Samo kod jednog bolesnika postavljena je dg. Adenovirusni meningitis (A87,1; MKB-10) (Slika 6.).

**MENINGITIS VIROSA (A87, MKB-10) otusti iz KBC Split  
oba spola sve dobi, 2003.-2015.**



**Slika 6.** Postavljene otpusne dijagnoze virusnih meningitisa hospitaliziranih stanovnika SDŽ u KBC Split. 2003.-2015.

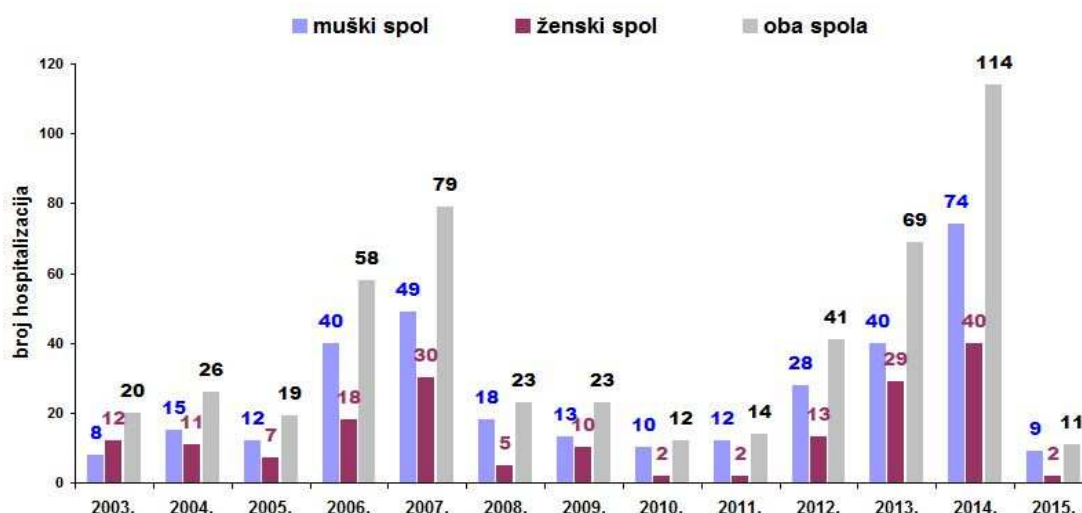
U virološkom laboratoriju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u promatranom razdoblju zaprimljen je veoma malen broj uzoraka cerebrospinalnog likvora i stolica za pretragu na Enteroviruse. Iz tog razloga jedino vrijedno je navesti koji su tipovi Enterovirusa izolirani po kalendarskim godinama:

- 2007. godina: Echovirus 6 (1 bolesnik), Echovirus 11 (3 bolesnika), Echovirus 30 (2 bolesnika) i Cocksackie virus B5 (1 bolesnik); svega 7 bolesnika
- 2013. godina Echovirus 30 – 2 bolesnika
- 2014. godina Echovirus 30 – 1 bolesnik

Politipija enterovirusa utvrđena u 2017. godini nije potvrđena u 2013. i 2014. godini kada je kroz dvije godine izoliran samo Echovirus 30, te bi se moglo govoriti o monotipiji enterovirusne infekcije.

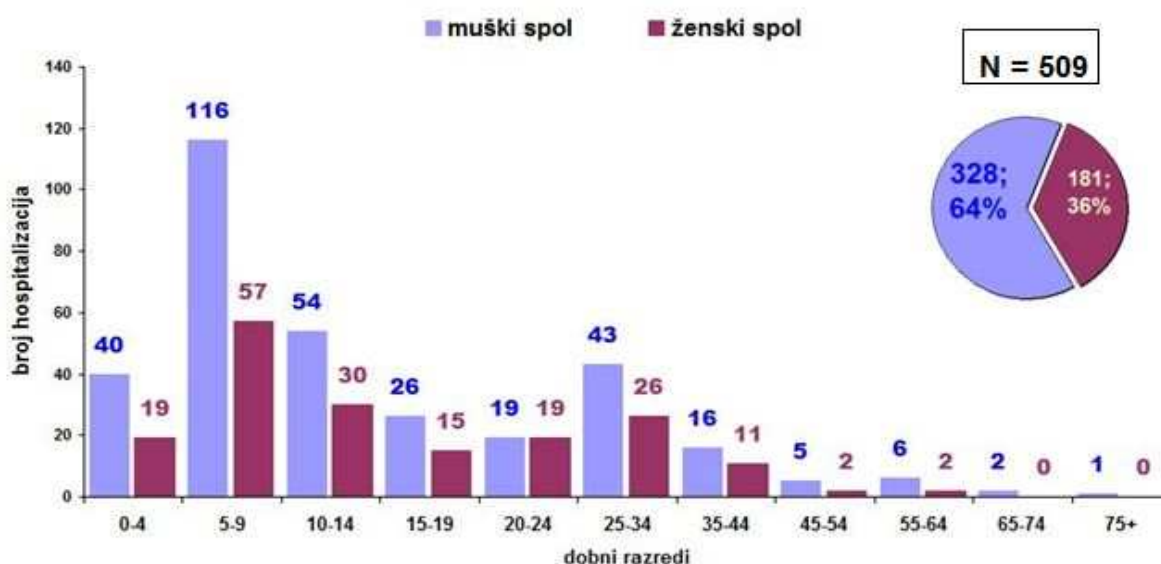
Kao kod pobola utvrđenog prijavitelja zaraznih bolesti i ovdje kod broj otpusta s bolničkog liječenja zamjetno je da godini najveće epidemijske pojavnosti prethodi godina značajnog povećanja broja hospitalizacija te se kao epidemijska pojavnost MV mora razmatrati dvogodišnje epidemijsko razdoblje: 2006.-2007., a kod posljednje epidemijske pojavnosti čak i tri godine 2012.-2014. godina (Slika 7.).





**Slika 7.** Hospitalizacije po spolu zbog Meningitis virusa stanovnika SDŽ u KBC Split.

Dobno-spolna raspodjela hospitaliziranih bolesnika od MV pokazuje značajno veći udio muškog spola (64,4%) ili 1,8:1. Bolest je značajno veće učestalosti u mlađim dobnim razredima. U dobnoj skupini do 19 godina bilo je više od dvije trećine bolesnika 356 hospitalizacija (69,9%). Prednjači broj hospitalizacija u dobnom razredu 5-9 godina, predškolska i pučko-školska dob sa 173 bolesnika ili 48,6 %, gotovo polovica bolesnika dobi do 19 godina, odnosno 34,0%, tj. jedna trećina bolesnika svih dobi. U dobnoj skupini 20-64 godine bilo je 150 (29,5%) bolesnika, dok su u dobi 65 i više godina bila svega tri hospitalizirana bolesnika muškog spola (0,6%) (Slika 8.).



**Slika 8.** Hospitalizacije u KBC Split stanovnika SDŽ po spolu i dobnim razredima zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10), 2003.-2015. godine.

Prosječna godišnja standardizirana stopa hospitalizacija za sve dobi iznosila je 8,19/100.000 (95% CI 4,12-12,25). Najveća prosječna godišnja standardizirana stopa

hospitalizacija bila je za dobnu skupinu 0-19 godina 24,74/100.000 (95% CI 10,53-38,95) što je statistički značajno više nego za ostale dobne skupine i sve dobi (Student t-test<sub>(24ss)</sub> = 2,451; p<0,0219).

U dobnoj skupini 20-64 godine prosječna godišnja standardizirana stopa hospitalizacija bila je 4,04 (95% CI 2,11-5,97). U ovoj dobnoj skupini jedina godina koja bi se mogla smatrati epidemijskom godinom MV bila je 2014. godina sa stopom hospitalizacija 13,32/100.000 (Tablica 6.).

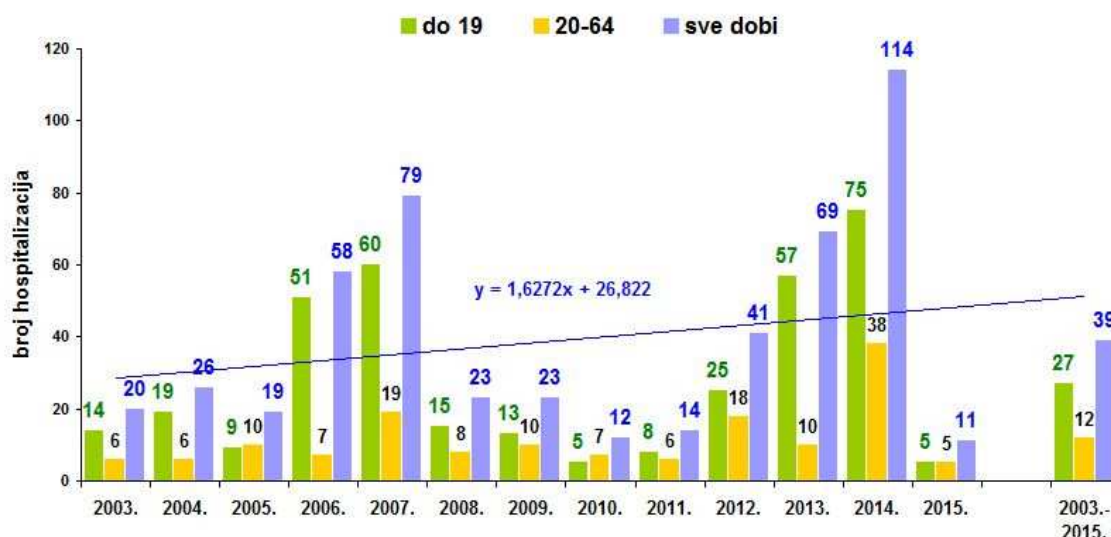
**Tablica 6.** Hospitalizacije bolesnika zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika SDŽ u KBC Split, 2003.-2015.

	sve dobi				do 19 godina				20-64 godine			
	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000
2003.	461.909	<b>20</b>	4,33	<b>3,90</b>	114.911	<b>14</b>	12,18	<b>10,53</b>	278.887	<b>6</b>	2,15	<b>2,10</b>
2004.	461.025	<b>26</b>	5,64	<b>5,21</b>	113.347	<b>19</b>	16,76	<b>14,65</b>	278.629	<b>6</b>	2,15	<b>2,10</b>
2005.	460.001	<b>19</b>	4,13	<b>3,91</b>	111.797	<b>9</b>	8,05	<b>7,12</b>	278.282	<b>10</b>	3,59	<b>3,51</b>
2006.	459.134	<b>58</b>	12,63	<b>11,54</b>	110.231	<b>51</b>	46,27	<b>41,44</b>	278.123	<b>7</b>	2,52	<b>2,45</b>
2007.	458.252	<b>79</b>	17,24	<b>15,71</b>	108.682	<b>60</b>	55,21	<b>50,05</b>	277.867	<b>19</b>	6,84	<b>6,65</b>
2008.	457.375	<b>23</b>	5,03	<b>4,81</b>	107.134	<b>15</b>	14,00	<b>12,85</b>	277.609	<b>8</b>	2,88	<b>2,80</b>
2009.	456.516	<b>23</b>	5,04	<b>4,82</b>	105.584	<b>13</b>	12,31	<b>11,45</b>	277.352	<b>10</b>	3,61	<b>3,50</b>
2010.	455.638	<b>12</b>	2,63	<b>2,63</b>	104.033	<b>5</b>	4,81	<b>4,53</b>	277.098	<b>7</b>	2,53	<b>2,45</b>
2011.	454.798	<b>14</b>	3,08	<b>3,08</b>	102.447	<b>8</b>	7,81	<b>7,45</b>	276.845	<b>6</b>	2,17	<b>2,10</b>
2012.	453.870	<b>41</b>	9,03	<b>9,03</b>	100.911	<b>24</b>	23,78	<b>23,00</b>	276.592	<b>18</b>	6,51	<b>6,30</b>
2013.	452.818	<b>69</b>	15,24	<b>14,58</b>	99.379	<b>58</b>	58,36	<b>57,17</b>	276.170	<b>10</b>	3,62	<b>3,50</b>
2014.	451.939	<b>114</b>	25,22	<b>24,78</b>	97.835	<b>75</b>	76,66	<b>76,13</b>	275.783	<b>38</b>	13,78	<b>13,32</b>
2015.	451.115	<b>11</b>	2,44	<b>2,44</b>	96.328	<b>5</b>	5,19	<b>5,23</b>	275.528	<b>5</b>	1,81	<b>1,75</b>
2003.-2015.	456.492	<b>509</b>	8,58	<b>8,19</b>	105.586	<b>356</b>	25,94	<b>24,74</b>	277.290	<b>150</b>	4,16	<b>4,04</b>
95 % CI			<b>4,12-12,25</b>				<b>10,53-38,95</b>				<b>2,11-5,97</b>	

\* - procjena broja stanovnika metodom aritmetičke sredine prema popisima 2001. i 2011. godine

ESP-standardizacija prema Europskoj standardnoj populaciji 2013.

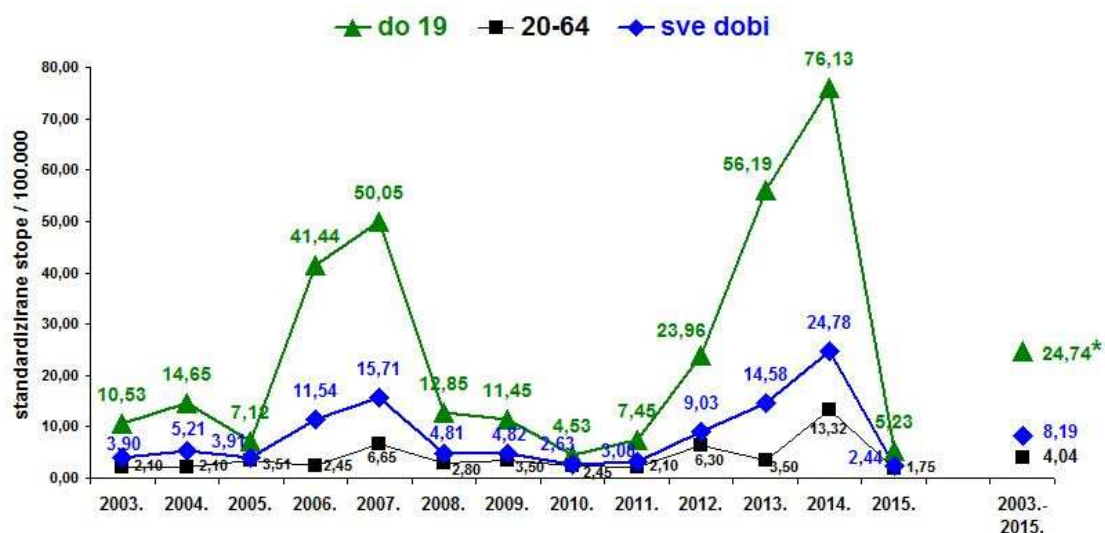
Na stubičastom dijagramu broj hospitalizacija po dobnim skupinama godine važno je uočiti trend porasta broja hospitalizacija za sve dobne skupine što je različito u odnosu na sliku br. 9. gdje ukupno od 1988. prisutan trend pada broja prijave MV (Slika 9.).



**Slika 9.** Broj hospitalizacija u KBC Split bolesnika od MV stanovnika SDŽ po dobnim skupinama.

Standardizirane stope hospitalizacija u dobi do 19 godina i u svim dobima za 2006.-2007. te za 2013.-2014. godine su iznad vrijednosti 95% CI za navedene skupine što govori u prilog potvrdi da se epidemije MV u SDŽ odvijaju kroz dvogodišnje razdoblje.

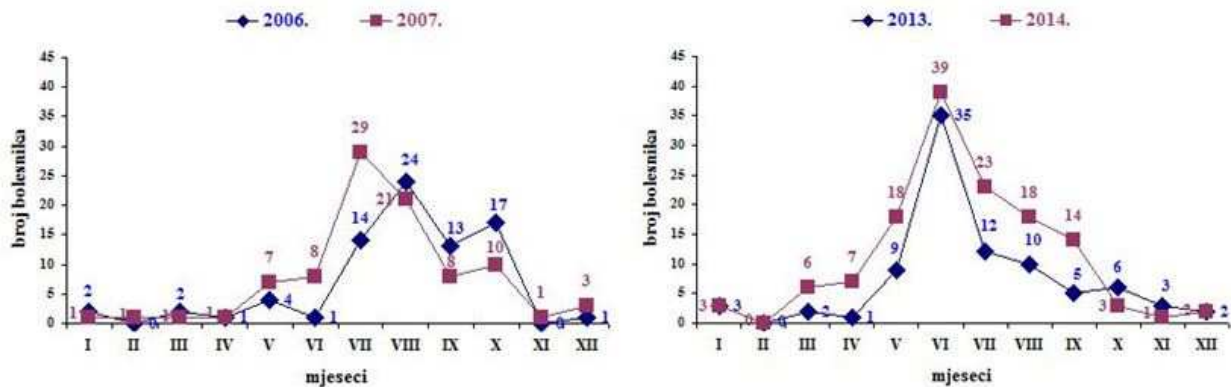
Dobna skupina 20-64 godine imala je samo u 2013. godini stopu hospitalizacije 13,32/100.000 što je dvostruko više od 95% CI 2,11-5,97 (Slika 10.).



**Slika 10.** Standardizirane stope hospitalizacija stanovnika SDŽ zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) u KBC Split po dobnim skupinama.

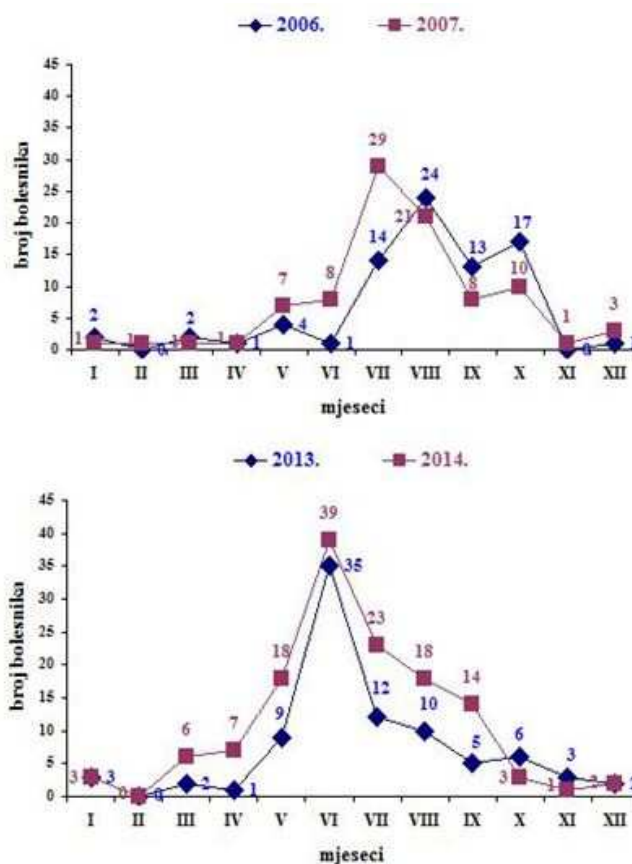
Prema prijavnicama zaraznih bolesti epidemiološkoj službi kao i prema broju hospitalizacija u KBC Split razvidna su dva dvogodišnja vala epidemija Meningitis virosa u SDŽ.

Prvi val 2006.-2007. i drugi val 2013.-2014. Usporedba sezonskih raspodjela prema broju hospitaliziranih bolesnika ukazuje na veći intenzitet epidemije 2013.-2014. u odnosu na epidemiju 2006.-2007. Prve godine epidemija, 2006. i 2013. godina, imaju manje bolesnika u odnosu na 2007. i 2014. godinu ali bez statističke značajnosti razlika (Slika 11.).



**Slika 11.** Sezonska raspodjela hospitaliziranih bolesnika od Meningitis virosa (A87, MKB-10) stanovnika Splitsko-dalmatinske županije 2006.-2007. i 2013.-2014. godine, paralelni prikaz.

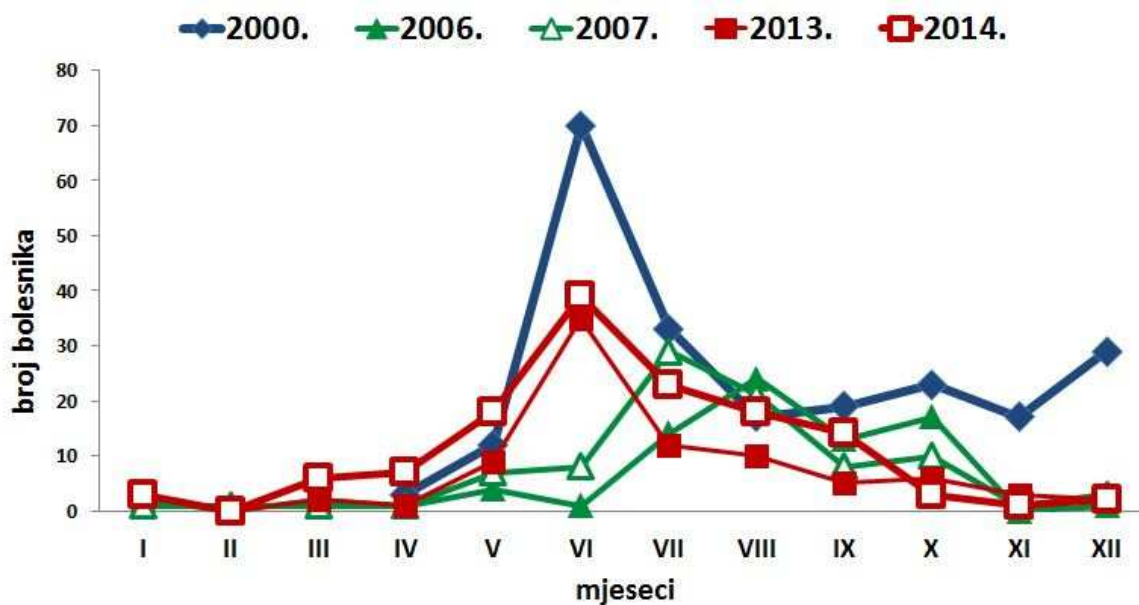
U epidemiji 2006.-2007., vrhunac bolesnika zabilježen je u mjesecu srpnju, dok je u epidemiji 2013.-2014. vrhunac u mjesecu lipnju. Epidemija 2006.-2007. traje do mjeseca listopada, dok epidemija 2013.-2014. traje do mjeseca rujna (Slika 12.).



**Slika 12.** Sezonska raspodjela hospitaliziranih bolesnika od Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika Splitsko-dalmatinske županije 2006.-2007. i 2013.-2014. godine, prikaz u seriji.

Zbirni prikaz sezonske raspodjele bolesnika hospitaliziranih zbog MV u epidemijama 2006.-2007. i 2013.-2014. uspoređen je s epidemijom 2000. godine (31).

Usporedba pokazuje da je najviše hospitaliziranih bolesnika bilo u mjesecu lipnju u svim godinama osim 2006. i 2007. kada je najveći broj zabilježen u mjesecu srpnju odnosno kolovozu za 2006. godinu. Epidemija 2013.-2014. traje do mjeseca rujna, a 2006.-2007. do mjeseca listopada. Epidemijska pojavnost 2000. godine traje do kraja godine tj. do mjeseca prosinca (Slika 13.).



**Slika 13.** Sezonska raspodjela hospitaliziranih bolesnika od Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika Splitsko-dalmatinske županije 2000, 2006, 2007, 2013 i 2014. godine.

#### **4.3. RASPODJELA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA PO PODRUČJIMA SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE, 2003.-2015.**

Priobalje SDŽ čini 70% čitavog stanovništva SDŽ. Stoga su pokazatelji ovog područja gotovo istovjetni cijeloj SDŽ te ih ne treba posebno komentirati osim činjenice da se broj hospitalizacija 2012. godine može smatrati, ako ne početkom, onda sigurnom najavom predstojećeg epidemijskog vala koji se svojom puninom ispoljio 2014. godine. Premda ukupni broj stanovnika priobalja ne pokazuje značajnih depopulacijskih promjena ipak je potrebno ustvrditi značajan pad broja stanovnika dobi do 19 godina. Po procjeni izvedenoj metodom aritmetičke sredine prema popisima 2001. i 2011. godine od 2003. godine do 2015. godine broj stanovnika je manji za 11.628 (14,7%) (Tablica 7.).

**Tablica 7.** Hospitalizacije bolesnika zbog Meningitis virosa (A87, MKB-10) stanovnika priobalja SDŽ u KBC Split.

	sve dobi				do 19 godina				20-64 godine			
	stanov- nici*	broj hospi- talizac.	na 100. 000	ESP na 100.000	stanov- nici*	broj hospi- talizac.	na 100. 000	ESP na 100.000	stanov- nici*	broj hospi- talizac.	na 100. 000	ESP na 100.000
2003.	321.121	<b>15</b>	4,67	<b>4,17</b>	78.843	<b>11</b>	13,95	<b>12,22</b>	198.184	<b>4</b>	2,02	<b>1,92</b>
2004.	321.047	<b>20</b>	6,23	<b>5,58</b>	77.862	<b>17</b>	21,83	<b>19,35</b>	198.235	<b>3</b>	1,51	<b>1,45</b>
2005.	320.958	<b>14</b>	4,36	<b>4,05</b>	76.890	<b>6</b>	7,80	<b>7,00</b>	198.286	<b>8</b>	4,03	<b>3,85</b>
2006.	320.888	<b>36</b>	11,22	<b>10,22</b>	75.919	<b>32</b>	42,15	<b>38,30</b>	198.336	<b>4</b>	2,02	<b>1,93</b>
2007.	320.813	<b>59</b>	18,39	<b>17,11</b>	74.950	<b>43</b>	57,37	<b>52,80</b>	198.387	<b>16</b>	8,07	<b>7,69</b>
2008.	320.739	<b>15</b>	4,68	<b>4,40</b>	73.980	<b>10</b>	13,52	<b>12,60</b>	198.437	<b>5</b>	2,52	<b>2,40</b>
2009.	320.663	<b>19</b>	5,92	<b>5,61</b>	73.008	<b>11</b>	15,07	<b>14,23</b>	198.487	<b>8</b>	4,03	<b>3,84</b>
2010.	320.588	<b>9</b>	2,81	<b>2,68</b>	72.035	<b>2</b>	2,78	<b>2,67</b>	198.536	<b>7</b>	3,53	<b>3,36</b>
2011.	320.515	<b>7</b>	2,18	<b>2,12</b>	71.066	<b>4</b>	5,63	<b>5,46</b>	198.584	<b>3</b>	1,51	<b>1,44</b>
2012.	320.444	<b>30</b>	9,36	<b>9,67</b>	70.099	<b>17</b>	24,25	<b>23,83</b>	198.634	<b>13</b>	6,54	<b>6,23</b>
2013.	320.179	<b>54</b>	16,87	<b>16,05</b>	69.134	<b>45</b>	65,09	<b>64,81</b>	198.507	<b>9</b>	4,03	<b>4,31</b>
2014.	320.108	<b>102</b>	31,86	<b>31,68</b>	68.167	<b>70</b>	102,69	<b>103,68</b>	198.416	<b>31</b>	15,62	<b>14,87</b>
2015.	319.866	<b>7</b>	2,19	<b>2,19</b>	67.215	<b>2</b>	2,98	<b>3,05</b>	198.416	<b>4</b>	2,02	<b>1,92</b>
2003.- 2015.	320.610	<b>387</b>	9,29	<b>8,89</b>	73.013	<b>270</b>	28,45	<b>27,23</b>	198.419	<b>115</b>	4,46	<b>4,25</b>
95 % CI			<b>3,778-13,996</b>				<b>9,576-45,809</b>				<b>2,006-6,488</b>	

sivo – epidemijske godine; \* - procjena broja stanovnika metodom aritmetičke sredine

Stanovništvo zagore SDŽ čini 22,4% ukupnog stanovništva SDŽ. Depopulacijski trend najviše je izražen kod stanovnika zagore zbog smanjenja broja stanovnika svih dobnih skupina. Najveće je smanjenje u dobnj skupini do 19 godina 2.646 (9,1%) te u dobnj skupini 20-64 godine 2.468 (4,0%). Za sve dobi smanjenje je 9.989 stanovnika ili 9,3%.

Prosječne godišnje stope hospitalizacija zbog MV stanovnika zagore niže su od prosječnih stope za cijelu županiju i priobalje. Prema Studentovom t-testu razlika proporcija nema statističke značajnosti razlika (t-test = 1.103;  $p > 0,2811$ ).

Za razliku od cijele SDŽ i priobalja SDŽ kod zagore SDŽ epidemija 2012.-2014. traje samo jednu godinu 2013. godinu (Tablica 8.).

**Tablica 8.** Hospitalizacije bolesnika zbog Meningitis virosa (A87, MKB-10) stanovnika zagore SDŽ u KBC Split.

	sve dobi				do 19 godina				20-64 godine			
	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000
2003.	107.491	4	3,72	3,16	28.946	3	10,36	8,27	61.338	1	1,63	1,69
2004.	106.648	5	4,69	4,50	28.506	2	7,02	5,64	60.928	2	3,28	3,39
2005.	105.696	4	3,78	3,41	28.069	2	7,13	5,77	60.417	2	3,31	3,42
2006.	104.865	18	17,16	14,30	27.617	16	57,94	47,32	60.105	2	3,33	3,43
2007.	104.026	18	17,30	14,80	27.179	15	55,19	45,44	59.695	3	5,03	5,17
2008.	103.189	7	6,78	5,91	26.740	5	18,70	15,52	59.286	2	3,37	3,47
2009.	102.370	4	3,91	3,61	26.301	2	7,60	6,36	58.876	2	3,40	3,49
2010.	101.532	3	2,95	2,46	25.862	3	11,60	9,79	58.470	0	0,00	0,00
2011.	100.741	5	4,96	4,76	25.398	2	7,87	6,71	58.067	3	5,17	5,29
2012.	99.847	4	4,01	3,61	24.965	3	12,02	10,33	57.659	1	1,73	1,77
2013.	99.010	13	13,13	11,61	24.534	11	44,84	38,90	57.250	2	3,49	3,56
2014.	98.168	8	8,15	7,74	24.103	4	16,60	14,53	56.848	4	7,04	7,17
2015.	97.502	3	3,08	2,67	23.684	3	12,67	11,19	56.367	0	0,00	0,00
2003.-2015.	102.391	96	7,21	6,35	26.300	71	20,77	17,37	58.870	24	3,14	3,22
95 % CI			3,687-9,011				7,980-26,754					1,995-4,443

sivo – epidemijske godine; \* - procjena broja stanovnika metodom aritmetičke sredine

Epidemijska pojavnost MV na otocima je najslabije izražena, gotovo da ju nije ni bilo. Malobrojnost stanovnika otoka SDŽ sa svega 7,3% ukupnog stanovništva SDŽ, poglavito dječje dobi 5,9% od svih dobi do 19 godina u SDŽ, je jedan od uzroka slabijoj epidemijskoj pojavnosti MV koja je poznato bolest mlađih dobi.

U izvanepidemijskoj 2012. godini na otoku Braču zabilježen je najveći broj hospitalizacija sa sedam bolesnika od kojih je pet bilo iz male općine Selca. Stoga se ta pojavnost ne može pribilježiti kao epidemijska niti otoku Braču, kamo li svim otocima, već ju treba izolirano promatrati (Tablica 9.).

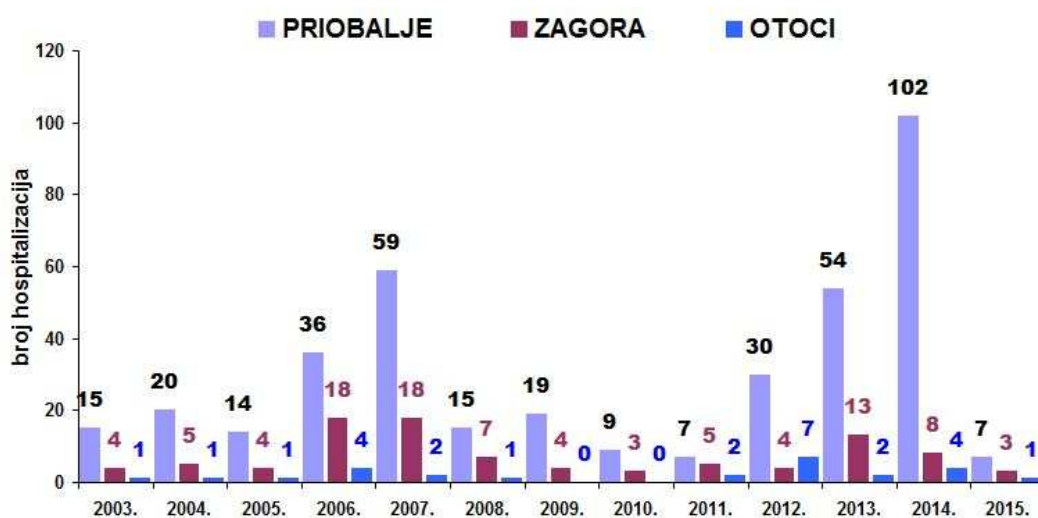


**Tablica 9.** Hospitalizacije bolesnika zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika otoka SDŽ u KBC Split.

	sve dobi				do 19 godina				20-64 godine			
	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizac.	na 100.000	ESP na 100.000
2003.	33.297	1	3,00	3,00	7.122	0	0,00	0,00	19.365	1	5,16	5,24
2004.	33.330	1	3,00	3,00	6.979	0	0,00	0,00	19.466	1	5,14	5,19
2005.	33.347	1	3,00	3,00	6.838	1	14,62	15,33	19.579	0	0,00	0,00
2006.	33.381	4	11,98	12,58	6.695	3	44,81	48,03	19.682	1	5,08	5,08
2007.	33.413	2	5,99	6,58	6.553	2	30,52	33,46	19.785	0	0,00	0,00
2008.	33.447	1	2,99	2,99	6.414	0	0,00	0,00	19.886	1	5,03	4,99
2009.	33.483	0	0,00	0,00	6.275	0	0,00	0,00	19.989	0	0,00	0,00
2010.	33.518	0	0,00	0,00	6.136	0	0,00	0,00	20.092	0	0,00	0,00
2011.	33.542	2	5,96	7,16	5.983	2	33,43	40,29	20.194	0	0,00	0,00
2012.	33.579	7	20,85	23,23	5.847	4	68,41	84,46	20.299	3	14,78	14,41
2013.	33.629	2	5,95	7,43	5.711	2	35,02	44,32	20.413	0	0,00	0,00
2014.	33.663	4	11,88	12,48	5.565	1	17,97	23,36	20.519	3	14,62	14,12
2015.	33.747	1	2,96	2,96	5.429	0	0,00	0,00	20.745	1	4,82	4,61
2003.-2015.	33.490	26	5,97	6,49	6.273	15	18,39	22,25	20.001	11	5,50	4,13
95 % CI			2,592-10,394				6,173-38,327				1,044-7,208	

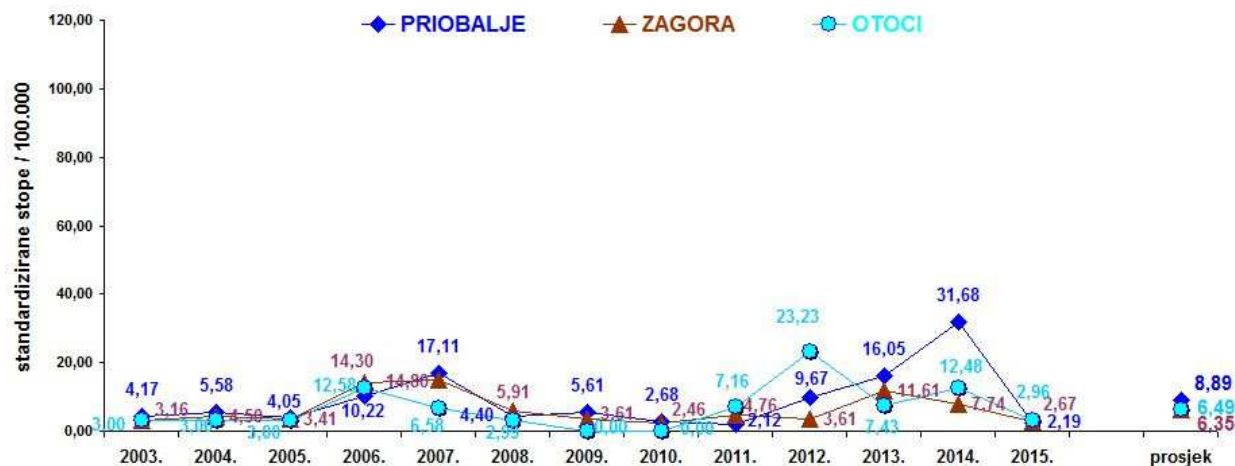
sivo – epidemijske godine; \* - procjena broja stanovnika metodom aritmetičke sredine

Raspodjela hospitaliziranih bolesnika zbog MV po područjima SDŽ očekivano pokazuje najveći broj hospitalizacija kod stanovnika priobalja SDŽ 387 (76,0%), zatim zagore SDŽ 96 (18,9%) i najmanje kod stanovnika otoka SDŽ 26 (5,1%). Na epidemijску pojavnost MV 2006.-2007. i 2013.-2014. godine najviše utiče broj hospitalizacija bolesnika priobalja, značajno manje broj hospitalizacija bolesnika zagore SDŽ, dok mali broj bolesnika s otoka SDŽ gotovo nema utjecaja na epidemijску pojavnost MV (Slika 14.).



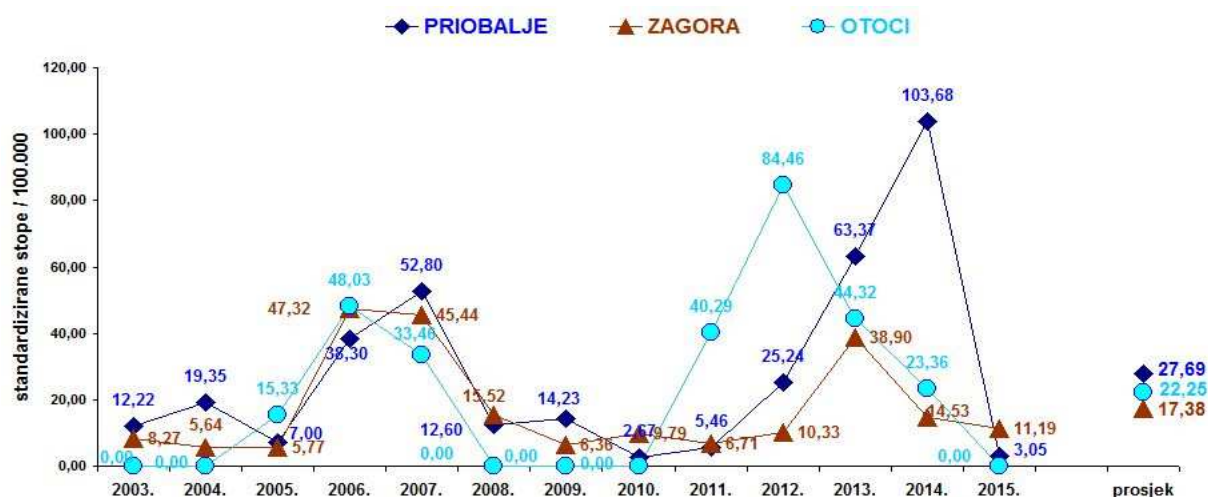
**Slika 14.** Hospitalizacije bolesnika Meningitis virusa (A87, MKB-10) po područjima SDŽ.

Premda priobalje SDŽ kroz razdoblje 2003.-2015. godine ima prosječnu standardiziranu stopu hospitalizacija zbog MV za sve dobi veću od stanovnika zagore i otoka nema statističke značajnosti razlika. Treba uočiti da je na otocima najveća stopa hospitalizacija bila u 2012. godini izvan razdoblja epidemijske pojavnosti (Slika 15.).



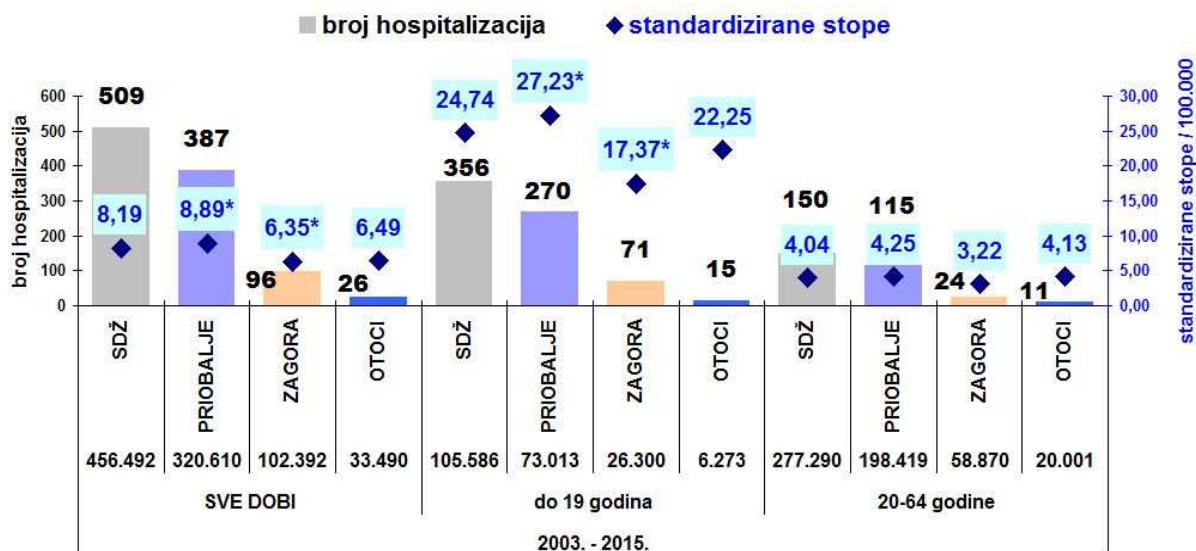
**Slika 15.** Standardizirane stope hospitalizacija zbog MV u KBC Split stanovnika svih dobi po područjima SDŽ.

Krivulje stopa hospitalizacija u dobi do 19 godina po područjima SDŽ gotovo je preslika krivulja za sve dobi samo s većim stopama. Ni ovdje Studentovim t-testom razlika proporcija nije utvrđena statistička značajnost razlika između područja. U oba primjera razvidan je trend porasta stopa hospitalizacija od 2003. godine (Slika 16.).



**Slika 16.** Standardizirane stope hospitalizacija zbog MV u KBC Split stanovnika svih dobi po područjima SDŽ.

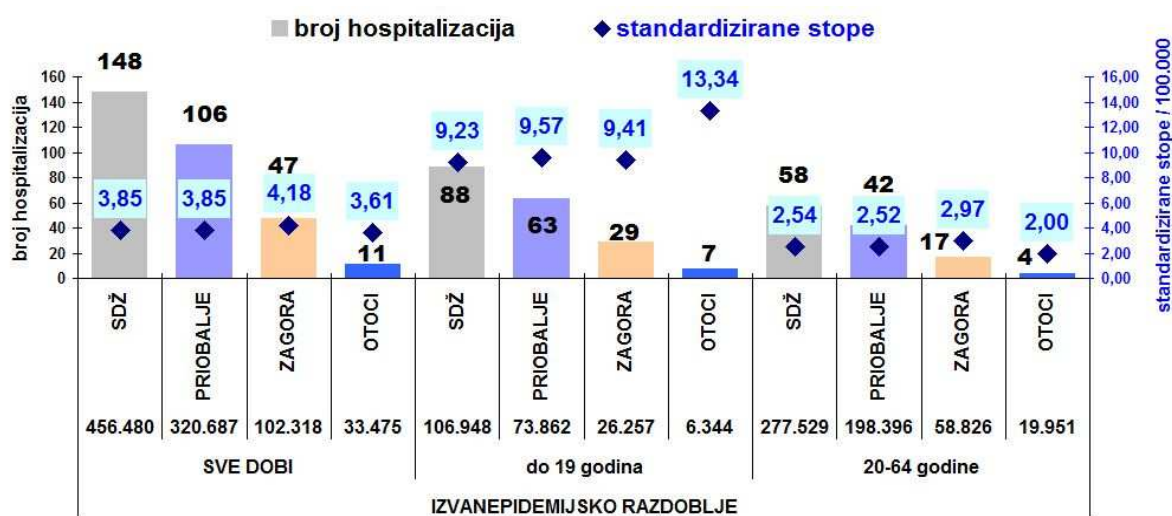
Usporedba prosječnih godišnjih standardiziranih stopa hospitalizacija po područjima SDŽ pokazuje da slabo izražena statistička značajnost razlika utvrđena  $\chi^2$ -testom na stupnju pouzdanosti  $p < 0,05$  postoji samo u nižim stopama hospitalizacija kod bolesnika od MV zagore SDŽ u odnosu na priobalje i to za sve dobi i dob do 19 godina (Slika 17.).



\*- statistička značajnost razlika  $p < 0,05$

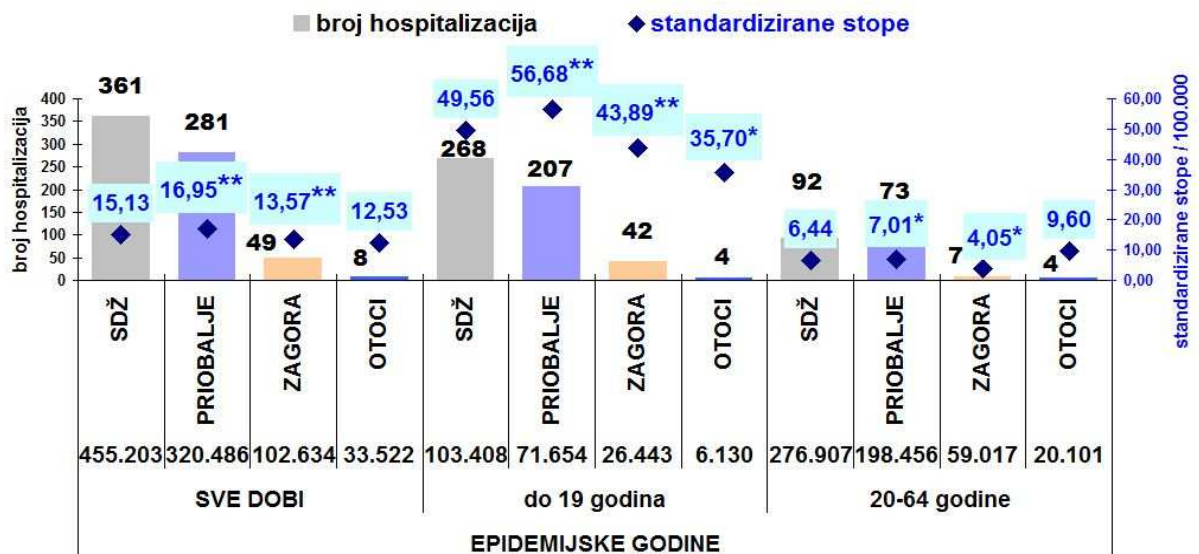
**Slika 17.** Ukupni broj hospitalizacija zbog MV i prosječne godišnje standardizirane stope hospitalizacija po područjima SDŽ i dobnim skupinama oba spola, 2003.-2015.

U izvanepidemijskom razdoblju prema godinama označenim u tablicama od 2003.-2005., 2008.-2012. i 2015. godine između područja SDŽ nema statističkih značajnosti razlika stopa hospitalizacija od MV ni u jednoj dobnj skupini (Slika 18.).



**Slika 18.** Ukupni broj hospitalizacija zbog MV i prosječne godišnje standardizirane stope hospitalizacija po područjima SDŽ i dobnim skupinama oba spola u izvanepidemijskom razdoblju 2003.-2005., 2008.-2012. i 2015. godina.

U epidemijskim godinama 2006.-2007. i 2012.-2014. između područja priobalja SDŽ i zagore SDŽ  $\chi^2$ -testom utvrđena je izrazito značajna statistička razlika stopa hospitalizacija zbog MV ( $p < 0,001$ ). Statistički izrazito značajno najveće stope hospitalizacija imaju stanovnici priobalja kod svih dobi 16,95/100.000 vs. 13,57/100.000 ( $\chi^2=15,40$ ;  $p < 0,001$ ) i dobi do 19 godina 56,68/100.000 vs. 43,89/100.000 ( $\chi^2=12,40$ ;  $p < 0,001$ ). Između stanovnika zagore SDŽ i stanovnika otoka SDŽ nema značajnosti razlika u stopama hospitalizacije zbog MV (Slika 19.).



\*\* - izrazita statistička značajnost razlika ( $p < 0,001$ )

**Slika 19.** Ukupni broj hospitalizacija zbog MV i prosječne godišnje standardizirane stope hospitalizacija po područjima SDŽ i dobnim skupinama oba spola u epidemijskim godinama 2006.-2007. i 2013.-2014.

#### 4.4. RASPODJELA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA PO GRADOVIMA I OPĆINAMA SDŽ

Ukupno za sve godine u razdoblju 2003.-2015. gradovi SDŽ imaju veće stope hospitalizacija od općina SDŽ po svim dobnim skupinama ali bez statističke značajnosti razlika ( $p > 0,05$ ).

U epidemijskim godinama (2006.-2007. i 2013.-2014.) gradovi SDŽ također imaju veće stope hospitalizacija od općina u svim dobnim skupinama bez statističke značajnosti razlika ( $p > 0,05$ ).

U neepidemijskim godinama razlika stopa hospitalizacija između gradova i općina po dobnim skupinama i ukupno je minimalna, praktički zanemariva (Tablica 10.).

**Tablica 10.** Hospitalizacije zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) u gradovima i općinama Splitsko-dalmatinske županije u epidemijskim godinama (2006.-2007. i 2013.-2014.) i neepidemijskim godinama (2003.-2005; 2008.-2012. i 2015. godini).

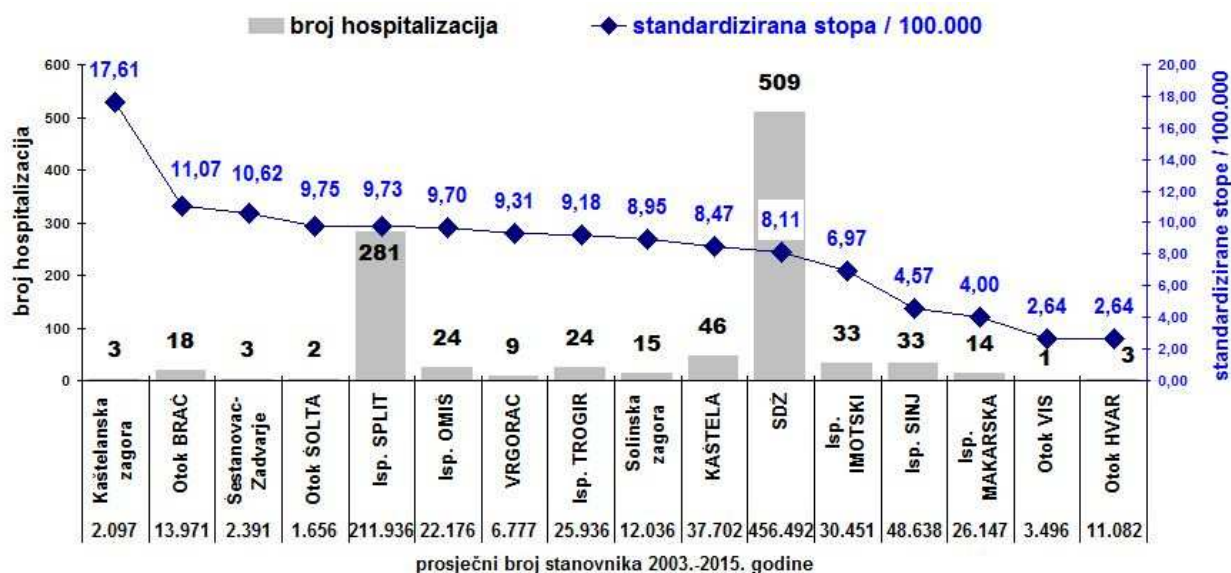
		sve dobi			do 19 godina			20-64 godine			≥65
		stanovnici*	broj hospitalizacija	na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizacija	na 100.000	stanovnici*	broj hospitalizacija	na 100.000	broj hospitalizacija
Epidemijske godine	<b>GRADOVI</b>	351.013	<b>259</b>	18,45	80.210	<b>195</b>	60,78	215.906	<b>63</b>	7,29	<b>1</b>
	<b>Općine</b>	104.523	<b>61</b>	14,59	23.822	<b>49</b>	51,42	61.080	<b>12</b>	4,91	<b>0</b>
	SDŽ	455.536	<b>320</b>	17,56	104.032	<b>244</b>	58,64	276.986	<b>75</b>	6,77	<b>1</b>
Ne-epidemijske godine	<b>GRADOVI</b>	351.724	<b>144</b>	4,55	81.867	<b>86</b>	11,67	216.123	<b>56</b>	2,88	<b>2</b>
	<b>Općine</b>	105.192	<b>45</b>	4,75	24.410	<b>26</b>	11,38	61.301	<b>19</b>	3,44	<b>0</b>
	SDŽ	456.916	<b>189</b>	4,60	106.277	<b>112</b>	11,71	277.424	<b>75</b>	3,00	<b>2</b>
ukupno 2003.-2015.	<b>GRADOVI</b>	351.506	<b>403</b>	8,82	81.359	<b>281</b>	26,57	216.058	<b>119</b>	4,24	<b>3</b>
	<b>Općine</b>	104.986	<b>106</b>	7,77	24.227	<b>75</b>	23,81	61.233	<b>31</b>	3,89	<b>0</b>
	SDŽ	456.492	<b>509</b>	8,58	105.586	<b>356</b>	25,94	277.291	<b>150</b>	4,16	<b>3</b>

\* prosječni godišnji broj stanovnika

#### 4.5. RASPODJELA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA PO EPIDEMIOLOŠKIM PODRUČJIMA (ISPOSTAVAMA) NZJZ SDŽ, 2003.-2015.

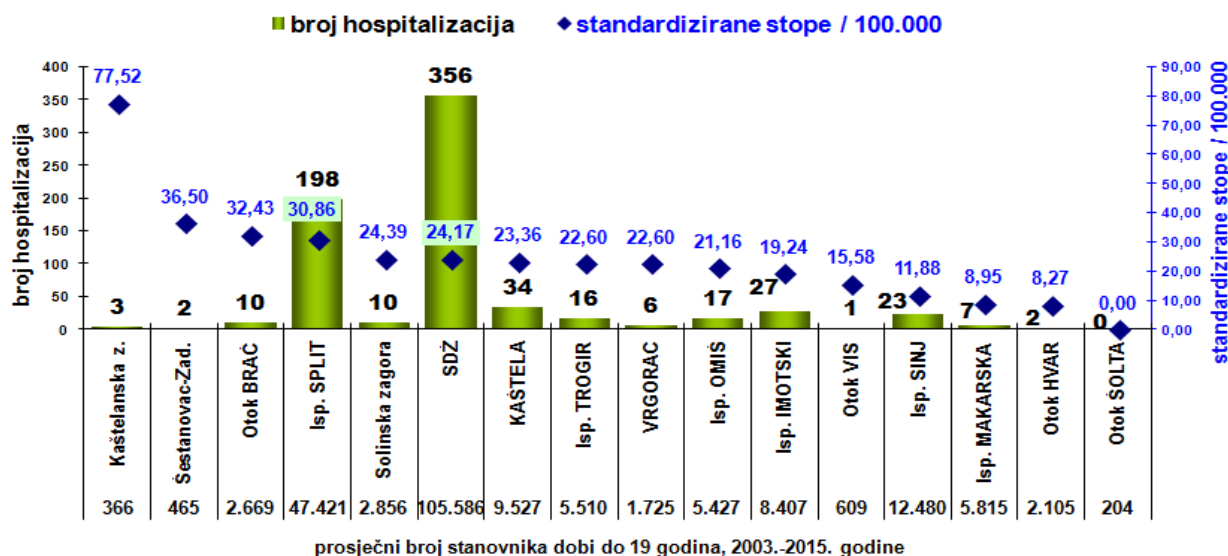
Kroz čitavo razdoblje 2003.-2015. za sve dobi kada se izuzmu stanovništvom malobrojna područja Kaštelanske zagore, Šestanovca i otoka Šolte, najveću stopu hospitalizacija zbog MV imaju stanovnici otoka Brača te iza njega stanovnici Ispostave Split koju čine gradovi Split i Solin te općine Podstrana. Iznad županijske prosječne standardizirane stope 8,11/100.000 su Isp. Omiš, Vrgorac, Isp. Trogir, Kaštelanska zagora i Kaštela. Ispod županijskog prosjeka su stanovnici Isp. Imotski, Isp. Sinj, Isp. Makarske te otoka Visa i Hvara koji imaju za razliku od otoka Brača najmanje standardizirane stope hospitalizacija. Standardizirana stopa hospitalizacija stanovnika Isp. Makarska 4,00/100.000 je statistički značajno manja od županijskog prosjeka ( $\chi^2=7,15$ ;  $p<0,01$ ). Isp. Makarska također ima statistički značajno manje stope od Isp. Split ( $\chi^2=11,12$ ;  $p<0,001$ ), Grada Kaštela ( $\chi^2=7,00$ ;  $p<0,01$ ), Otoka Brača ( $\chi^2=5,57$ ;  $p<0,05$ ). Nema statističke značajnosti u odnosu na Isp. Trogir ( $\chi^2=2,21$ ), dok je razlika u odnosu na Isp. Omiš značajna ( $\chi^2=3,897$ ;  $p<0,05$ ).

Između Isp. Imotski i prosjeka SDŽ nema statističke značajnosti razlika ( $\div_c=0,05$ ;  $p>0,05$ ), dok je između Isp. Sinj i prosjeka SDŽ razlika statistički značajna ( $\chi^2=7,41$ ;  $p<0,01$ ). Između Isp. Sinj i Isp. Makarska nema značajnosti razlika ( $\chi^2=0,35$ ). Ispostava Split u odnosu na prosjek SDŽ ima statistički značajno veću stopu hospitalizacija ( $\chi^2=5,27$ ;  $p<0,05$ ). Nema značajnosti razlika između Isp. Split i Grada Kaštela ( $\chi^2=0,20$ ), Solinske zagore ( $\chi^2=0,01$ ), Trogira ( $\chi^2=2,59$ ),



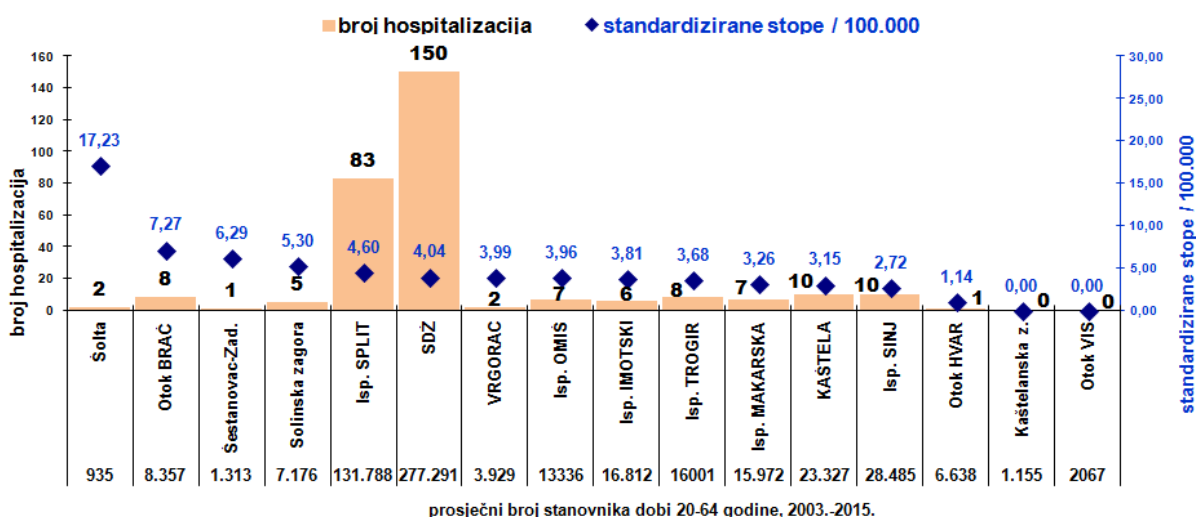
**Slika 20.** Broj i prosječne godišnje standardizirane stope hospitalizacija zbog Meningitisa (A87, MKB-10) svih dobi po epidemiološkim područjima NZJZ SDŽ, 2003.-2015.

Jednako kao za sve dobi i u dobi do 19 godina Isp. Makarska uz otoke Hvar, Vis i Šoltu, te Isp. Sinj imaju najmanje stope hospitalizacija zbog MV u razdoblju 2003.-2015. godina. U odnosu na prosjek SDŽ 24,17/100.000 razlika stope Isp. Makarska (8,95/100.000) je statistički značajna ( $\chi^2=7,32$ ;  $p<0,01$ ) kao i Isp. Sinj 11,88/100.000 ( $\chi^2=7,68$ ;  $p<0,01$ ). Stope hospitalizacija Grada Kaštela te ispostava Trogir, Omiš, Imotski i Vrgorca su bez značajnosti razlika. Isp. Split ima statistički značajno veću stopu 30,86/100.000 od županijskog prosjeka ( $\chi^2=5,64$ ;  $p<0,05$ ) (Slika 21.).



**Slika 21.** Broj i prosječne godišnje standardizirane stope hospitalizacija zbog Meningitisa virusa (A87, MKB-10) dobi do 19 godina po epidemiološkim područjima NZJZ SDŽ, 2003.-2015.

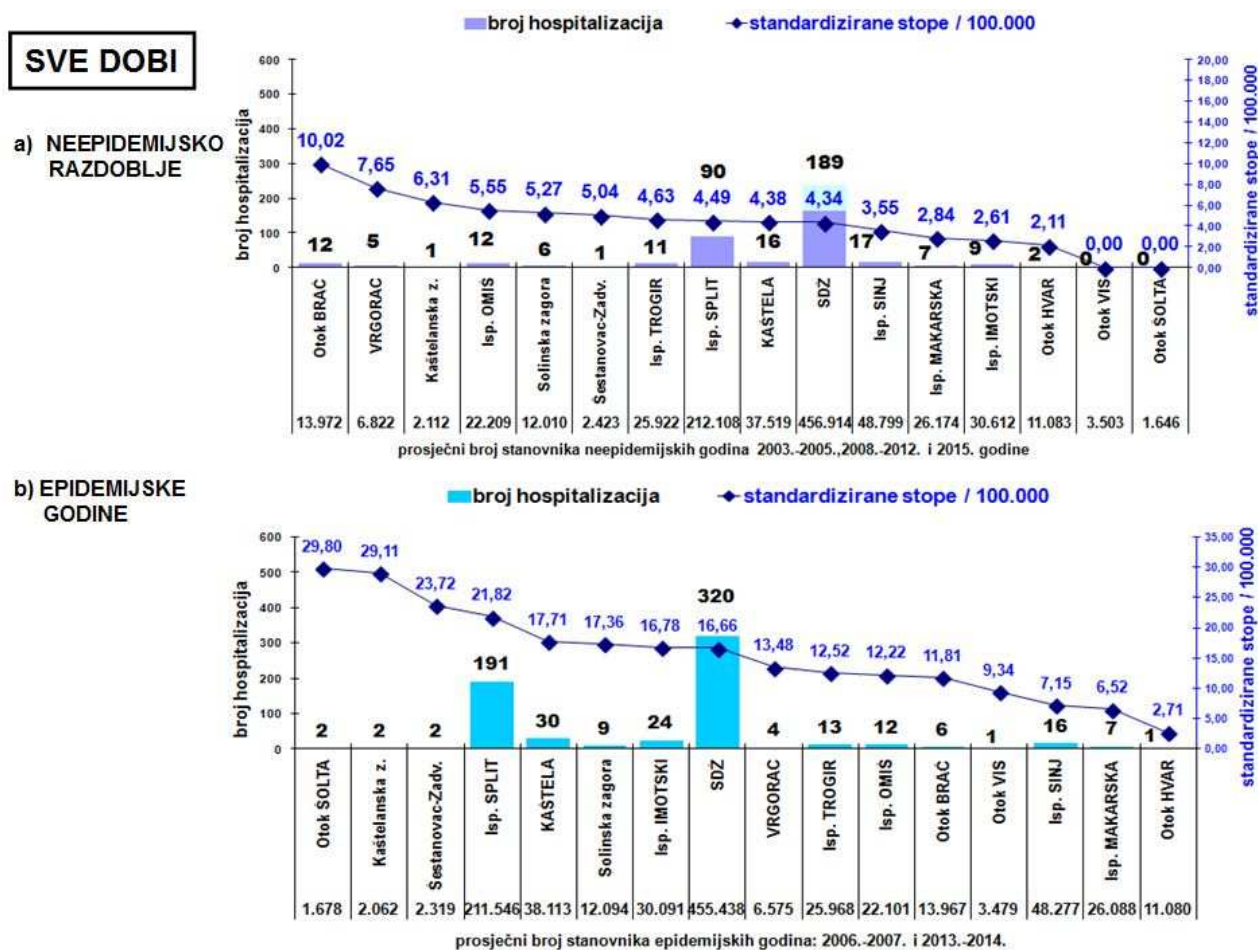
Kod dobi 20-64 godine standardizirane stope hospitalizacija bolesnika od MV po epidemiološkim područjima su značajno niže nego u dobi do 19 godina. Nema izraženih razlika između epidemioloških područja NZJZ SDŽ. I u ovoj dobnoj skupini Grad Split i otok Brač imaju prosječnu godišnju stopu veću od županijskog prosjeka bez statističke značajnosti razlika. Između pojedinih epidemioloških područja također nema statističkih značajnosti razlika ( $p > 0,05$ ) (Slika 22.).



**Slika 22.** Broj i prosječne godišnje standardizirane stope hospitalizacija zbog Meningitisa virusa (A87, MKB-10) dobi 20-64 godine po epidemiološkim područjima NZJZ SDŽ, 2003.-2015.

U odnosu na neepidemijsko razdoblje epidemijske godine imaju višestruko povećane standardizirane stope hospitalizacija MV. Županijski prosjek je povećan 3,8 puta. Najveće povećanje imaju stanovnici Isp. Split 4,9 puta. Najmanje povećanje je na otoku Braču od 1,2 zbog visoke stope u neepidemijskom razdoblju. Statistički značajno manje stope hospitalizacija od županijskog prosjeka imaju stanovnici otoka Hvara, Makarskog primorja ( $\chi^2=6,23$ ;  $p<0,05$ ), Isp. Sinj ( $\chi^2=8,47$ ;  $p<0,01$ ), dok su manje stope kod stanovnika otoka Brača, Isp. Omiš, Isp. Trogir i Vrgorca bez značajnosti razlika.

Stanovnici Isp. Split sa stopom hospitalizacija u epidemijskom razdoblju 21,82/100.000 su statistički značajno više obolijevali od županijskog prosjeka ( $\chi^2=7,308$ ;  $p<0,01$ ). Veće stope hospitalizacija od županijskog prosjeka imaju još stanovnici Isp. Imotski, Solinske zagore i Grada Kaštela bez statističke značajnosti razlika (Slika 23.).

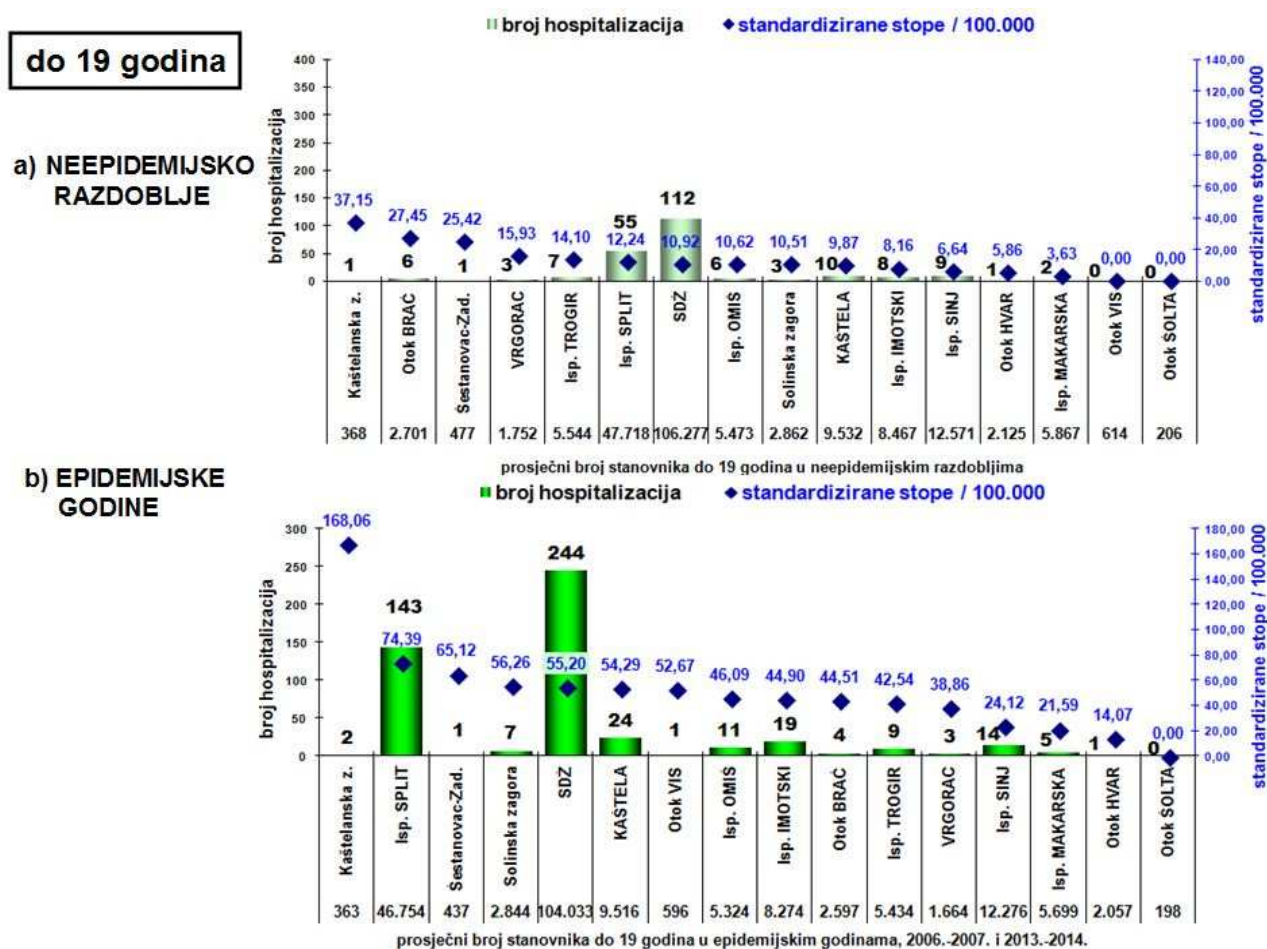


**Slika 23.** Usporedba broja i standardiziranih stopa hospitalizacija bolesnika svih dobi od Meningitis virusa (A87, MKB-10) po epidemiološkim područjima NZJZ SDŽ u neepidemijskom razdoblju s epidemijskim godinama.



U dobnj skupini do 19 godina, koja ima najveće stope pobola od MV, najmanje stope hospitalizacija u epidemijskim godinama imaju stanovnici otoka Hvara, Makarskog primorja i Isp. Sinj čije su stope statistički značajno manje od županijskog prosjeka 55,20/100.000. Manje stope od županijskog prosjeka na epidemiološkim područjima Vrgorca, Isp. Imotski, otoka Brača, Isp. Trogir, otoka Visa, Isp. Omiš i Grada Kaštela su bez statističke značajnosti razlika.

Stanovnici Isp. Split imaju prosječnu stopu za epidemijske godine 74,39/100.000 statistički značajno veću od županijskog prosjeka ( $\chi^2=6,13$ ;  $p<0,05$ ), dok je veća stopa stanovnika Solinske zagore bez statističke značajnosti (Slika 24.).



**Slika 24.** Usporedba broja i standardiziranih stopa hospitalizacija bolesnika dobi do 19 godina od Meningitis virusa (A87, MKB-10) po epidemiološkim područjima NZJZ SDŽ u neepidemijskom razdoblju s epidemijskim godinama.

#### 4.6. RASPODJELA BOLESNIKA OD MENINGITIS VIROSA (A87, MKB-10) PO VODOOPSKRBNIM OBJEKTIMA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI

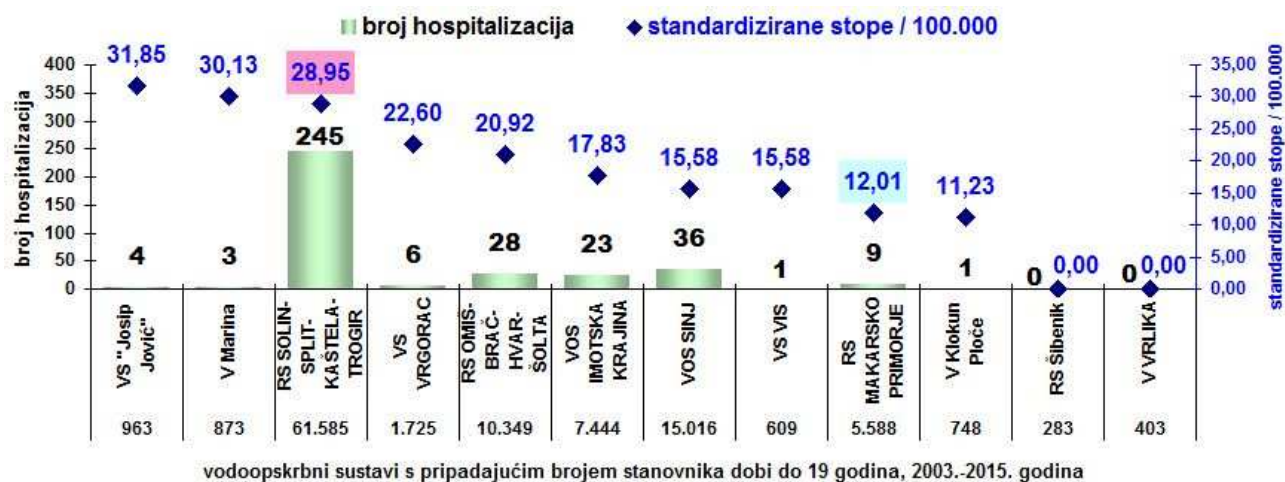
U razdoblju 2003.-2015. standardizirane stope hospitalizacija zbog MV (A87, MKB-10) u SDŽ po vodoopskrbnim sustavima najveće su bile kod stanovnika Regionalnog sustava (RS) vodoopskrbe Solin-Split-Kaštela-Trogir s izvora rijeke Jadro 9,35/100.000, dok su najmanje stope kod stanovnika RS Makarsko primorje 4,43/100.000 s vodozahvata površinske vode rijeke Cetine kod Zadvarja ( $\chi^2=8,326$ ;  $p<0,01$ ). Statistički značajno manju stopu hospitalizacija imaju stanovnici RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta s vodozahvata površinske vode rijeke Cetine Zagrad 7,29/100.000 ( $\chi^2=3,389$ ;  $p<0,05$ ). Manje stope od RS Solin-Split-Kaštela-Trogir ali bez statističke značajnosti imaju stanovnici VOS Sinj sa vodozahvata Šilovka, Kosinac i Ruda 6,74/100.000 ( $\chi^2=2,666$ ;  $p>0,05$ ), stanovnici VS Imotska krajina s vodocrpilišta Opačac 7,02/100.000 ( $\chi^2=0,293$ ;  $p>0,05$ ). Zbog malog broja bolesnika i stanovnika na vodoopskrbnim objektima na ostalim objektima nije rađena usporedba (Slika 25.).



**Slika 25.** Broj i standardizirane stope hospitalizacija zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika SDŽ svih dobi po vodoopskrbnim objektima, 2003.-2015.

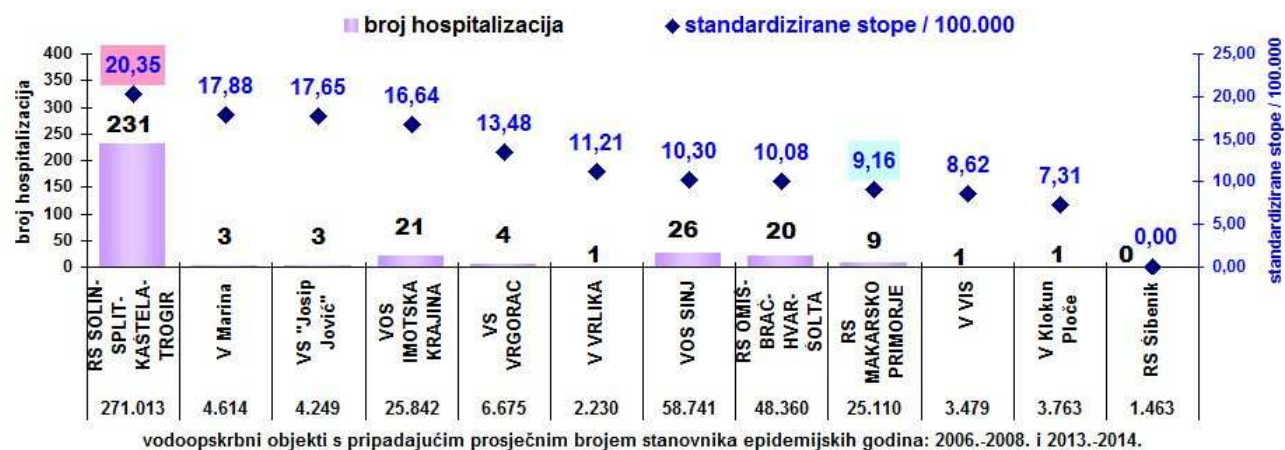
U dobi do 19 godina kada se isključe područja malog broja stanovnika na VS „Josip Jović“ i Vodovodu Marina opet stanovnici s RS Solin-Split-Kaštela-Trogir imaju najveću standardiziranu stopu hospitalizacija zbog MV u SDŽ za razdoblje 2003.-2015. godine 28,95/100.000. Ponovno stanovnici s područja RS Makarsko primorje imaju najmanju stopu hospitalizacija u SDŽ 12,01/100.000 ( $\chi^2=6,993$ ;  $p<0,01$ ). Manje stope od RS Solin-Split-Kaštela-Trogir imaju stanovnici VOS Sinj 15,58/100.000 ( $\chi^2=7,783$ ;  $p<0,01$ ), VOS Imotska

krajina 17,83/100.000 bez statističke značajnosti ( $\chi^2=1,136$ ;  $p>0,05$ ) i RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta 20,92/100.000 također bez statističke značajnosti razlika ( $\chi^2=3,467$ ;  $p>0,05$ ) (Slika 26.).



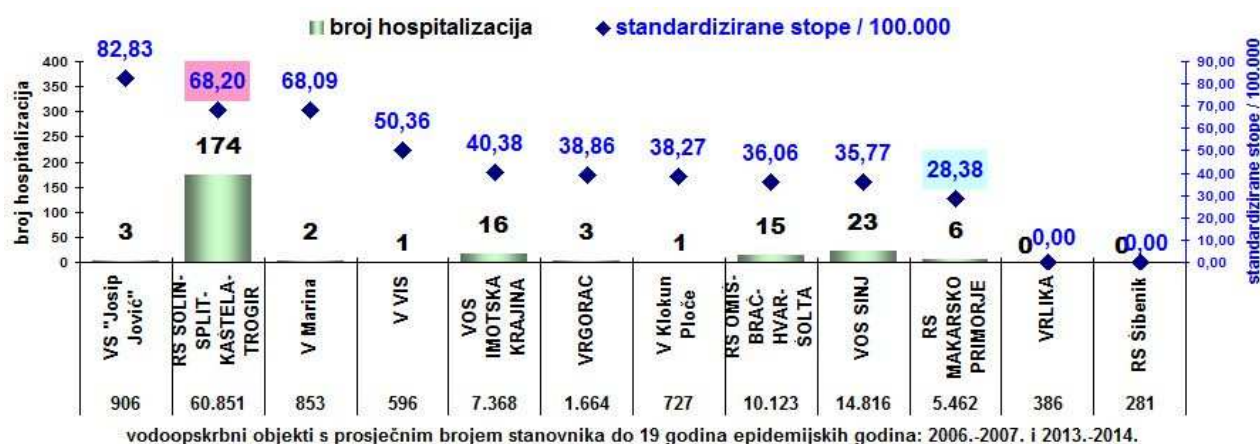
**Slika 26.** Broj i standardizirane stope hospitalizacija zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika SDŽ dobi do 19 godina po vodoopskrbnim objektima, 2003.-2015.

Promatrajući samo epidemijske godine 2006.-2007. i 2013.-2014. stope hospitalizacija za stanovnike svih dobi opet su najveće kod stanovnika RS Solin-Split-Kaštela-Trogir 20,35/100.000, a najmanje kod stanovnika RS Makarsko primorje 9,16/100.000 što je statistički značajna razlika ( $\chi^2=6,327$ ;  $p<0,01$ ). Niže stope imaju još stanovnici RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta 10,08/100.000 ( $\chi^2=9,511$ ;  $p<0,01$ ), stanovnici VOS Sinj 10,30/100.000 ( $\chi^2=9,888$ ;  $p<0,01$ ) i stanovnici VOS Imotska krajina 16,64/100.000 ( $\chi^2=0,010$ ;  $p>0,01$ ) (Slika 27.).



**Slika 27.** Broj i standardizirane stope hospitalizacija zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika SDŽ svih dobi po vodoopskrbnim objektima u epidemijskim godinama 2006.-2007 i 2013.-2014.

U epidemijskim godinama 2006.-2007. i 2013.-2014. za najmlađu dobnu skupinu do 19 godine najveće stope hospitalizacija zbog MV, kada se zbog malobrojnosti isključi VS „Josip Jović“, su kod stanovnika RS Solin-Split-Kaštela-Trogir 68,20/100.000. Stanovnici RS Makarsko primorje imaju najmanju stopu 28,38/100.000 ( $\chi^2=5,109$ ;  $p<0,05$ ). Manju stopu od RS Solin-Split-Kaštela-Trogir imaju još stanovnici VOS Sinj 35,77/100.000 ( $\chi^2=7,344$ ;  $p<0,01$ ), stanovnici RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta 36,06/100.000 ( $\chi^2=5,695$ ;  $p<0,01$ ) i stanovnici s VOS Imotska krajina 40,38/100.000 ali bez statističke značajnosti razlika ( $\chi^2=0,886$ ;  $p>0,05$ ) (Slika 28.).



**Slika 28.** Broj i standardizirane stope hospitalizacija zbog Meningitis virusa (A87, MKB-10) stanovnika SDŽ dobi do 19 godina po vodoopskrbnim objektima u epidemijskim godinama 2006.-2007 i 2013.-2014.

Zbirni prikaz hospitalizacija zbog MV iz prethodnih dijagrama raspodjele hospitalizacija po vodoopskrbnim objektima pokazuje da stanovnici s vodoopskrbnih objekata koji raspolažu uređajima za kondicioniranje i popravku voda (UKPV) u promatranom razdoblju imaju statistički značajno manje stope hospitalizacija za sve dobi 6,37/100.000 vs. 9,23/100.000 ( $\chi^2=7,13$ ;  $p<0,01$ ) kao i za dob do 19 godina 17,86/100.000 vs. 27,37/100.000 ( $\chi^2=5,796$ ;  $p<0,05$ ) (Tablica 11.).

**Tablica 11.** Zbirne stope hospitalizacija zbog Meningitis virosa (A87, MKB-10) po vodoopskrbnim objektima sa i bez uređaja za kondicioniranje i popravku voda (UKPV), 2003.-2015. godine

	sve dobi					do 19 godina				
	stano vnici	broj hospita lizacija	standar dizirane stope / 100.000	$\chi^2$ - test	<i>P</i>	stano vnici	broj hospita tlizacija	standar dizirane stope / 100.000	$\chi^2$ - test	<i>P</i>
sa UKPV	73.622	61	6,37	7,13	<0,01	15.937	37	17,86	5,80	<0,05
bez UKPV	373.429	448	9,23			89.649	319	27,37		

U epidemijskim godinama 2006.-2007. i 2013.-2014. godine statističke značajnosti razlika su još izraženije. Stanovnici svih dobi s vodoopskrbnih objekata s UKPV imaju skoro dvostruko manje stope hospitalizacija 9,87/100.000 vs. 19,04/100.000 ( $\chi^2=11,30$ ;  $p<0,001$ ).

U dobi do 19 godina razlike su također statistički značajne. Stanovnici s vodoopskrbom iz RS sa UKPV imaju stope hospitalizacija 33,69/100.000 u odnosu na stanovnike bez UKPV 63,03/100.000 ( $\chi^2=7,31$ ;  $p<0,01$ ) (Tablica 12.).

**Tablica 12.** Zbirne stope hospitalizacija zbog Meningitis virosa (A87, MKB-10) po vodoopskrbnim objektima sa i bez uređaja za kondicioniranje i popravku voda (UKPV) u epidemijskim godinama 2006.-2007. i 2013.-2014. godine.

	sve dobi					do 19 godina				
	stano vnici	broj hospita lizacija	standar dizirane stope / 100.000	$\chi^2$ - test	<i>P</i>	stano vnici	broj hospita tlizacija	standar dizirane stope / 100.000	$\chi^2$ - test	<i>P</i>
sa UKPV	73.470	29	9,87	11,30	<0,001	15.585	21	33,69	7,31	<0,01
bez UKPV	382.069	291	19,04			88.448	223	63,03		

## **5. RASPRAVA**

Virusni meningitis (meningitis virosa - MV), ranije korišten naziv serozni meningitis, a koji se još uvijek pogrešno koristi kao sinonim jer je on širi pojam od MV, je virusima izazvana bolest koju predstavlja klinički sindrom upale moždanih ovojnica. Za razliku od epidemičnog (meningokoknog) meningitisa i drugih gnojnih meningitisa, MV unatoč svom dramatičnom početku, kojeg uz febrilnost čine znakovi upale moždanih ovojnica zbog kojih je obvezna hospitalizacija, u konačnici predstavlja blagu bolest benignog tijeka s povoljnim ishodom ozdravljenja bez trenutno vidljivih posljedica. Već sami dijagnostički zahvat lumbalne punkcije zna dovesti do brzog vidnog poboljšanja. Smrtni ishodi su izuzetno rijetki. U Europi smrti zbog MV bilježe se u nešto većem broju samo u higijenski slabije razvijenim zemljama poput Bugarske i Rumunjske. U Hrvatskoj je u razdoblju 1995.-2014. umrlo ukupno pet bolesnika od MV, a u dobi do 19 godina nije zabilježen smrtni ishod. Svi umrli pripadaju dobi 20 i više godina. Iz razloga izuzetno niske smrtnosti i benignog tijeka bolesti ova bolest ne predstavlja posebni javno-zdravstveni problem osim u epidemijskim godinama povećanog pobola mladih naraštaja (32, 33).

Virusni meningitis epidemijski ne pogađa istovremeno niti jednakim intenzitetom sva područja. Do 2000. godine MV epidemijski se u Hrvatskoj pojavljivao svakih deset do dvanaest godina najčešće kod mladih dobnih razreda do dvadesete godine života. Najviše obolijevaju djeca predškolske i pučko-školske dobi (dobni razred 5-9 godina). Najčešći uzročnici su virusi iz roda Enterovirusi, virusi za koje je prevladavajući fekalno-oralni put prijenosa između ljudi, rijetko od životinja iz skupine sisavaca. Periodičnost u izbijanju epidemija objašnjava se vremenskim uvjetima toplih razdoblja ljeta i rane jeseni kao i velikom broju novopridošlih neprokuženih mladih naraštaja osjetljivih na infekciju (21). Epidemijska pojavnost je češća i intenzivnija u područjima loših higijensko-sanitarnih uvjeta naročito po pitanju higijenski ispravne vodoopskrbe vodovodnom vodom za ljudsku potrošnju i preko onečišćenih voda za rekreaciju te zbog nehigijenskog uklanjanja ljudskih izlučevina.

U R. Hrvatskoj, kao i u Splitsko-dalmatinskoj županiji, kroz posljednja četiri desetljeća zamijećeno je postupno stalno smanjenje broja bolesnika od MV kao i smanjenje broja bolesnika po epidemijskim godinama. Od godišnjeg broja bolesnika iskazivanog u tisućama posljednjih godina bilježi se tek dvoznamenkasti broj oboljelih od MV. Također je uočeno smanjivanje vremenskog razmaka između epidemijskih godina čiji se interval od prethodnih 10-12 godina smanjio na šest godina.

Obrazloženje za takvu pozitivnu promjenu smanjenja broja bolesnika je u činjenici da je u R. Hrvatskoj po pitanju sanitacije javne vodoopskrbe posljednje tri decenije urađeno

mnogo kao i u sanitaciji uklanjanja ljudskih izlučevina. Od 44%-tne pokrivenosti stanovništva vodom za ljudsku potrošnju javnom vodoopskrbom 1971. godine, u 1995. godini pokrivenost je narasla na 68,4%, a 2014. godine 87,7%. U Splitsko-dalmatinskoj županiji pokrivenost javnom vodoopskrbom je 2014. godine iznosila visokih 98,1% (28).

Također, nije bez značenja uvođenje programa edukacijskog projekta Plava zastava u R. Hrvatsku 1993. godine te njegova sustavna provedba od 1998. u cijeloj R. Hrvatskoj. Uvedeno je stalno sustavno praćenje zdravstvene sigurnosti na plažama kroz praćenje mikrobiološke čistoće rekreacijskih voda. Stalno se povećava broj plaža na moru, rijekama i jezerima koje su nositelji Plave zastave, europskog znaka mikrobiološki čiste plaže zdravstveno sigurne za rekreacijske aktivnosti u vodi (34).

Koliko je prethodno obrazloženje prihvatljivo kao objašnjenje smanjenja broja bolesnika iz ekoloških razloga, isto ne može biti obrazloženje skraćivanja razmaka između epidemija na gotovo pola vremena od intervala prethodnih razdoblja, osobito u SDŽ.

Zbog nedostatne etiološke virološke dijagnostike bolesnika od MV u SDŽ, a što predstavlja ukupno nedostatak ove retrospektivne studije, ne može se dati utemeljeni odgovor uzroka ovakve promjene. Može se pretpostaviti da je zbog povećanih migracija, putovanja domaćeg stanovništva, također zbog velikog povećanja broja dolaska turista iz svih krajeva svijeta proteklih dvije decenije, te zbog migracija izazvanih ratnim zbivanjima na Bliskom istoku, uvelike izmijenjena virusna crijevna flora na tlu Europe, R. Hrvatske pa tako i SDŽ. Iz tog razloga češći su susreti neprokužene, na infekcije osjetljive populacije stanovnika najmlađih dobnih razreda s novim tipovima uzročnika crijevnih infekcija fekalno-oralnog puta prijenosa gdje spadaju i neurotropni non-polio enterovirusi uzročnici MV (35-38).

Pored ukupnog dugoročnog trenda smanjenja broja bolesnika kroz posljednjih četrdeset godina ipak je važno istaknuti zamijećeni porast broja bolesnika posljednjih desetak godina u razdoblju 2003.-2012. u razvijenim zemljama Europe (Švicarska, Luksemburg) u odnosu na slabije razvijene zemlje gdje je prisutan trend pada broja hospitalizacija (Latvija, Hrvatska) (Tablica 4., Slika 2.). Kao i u Luksemburgu u Splitsko-dalmatinskoj županiji, koja je približno jednakog broja stanovnika, također je zamjetan trend porasta broja bolesnika od MV od 2002. godine dok se ista pojava u cijeloj R. Hrvatskoj ne uočava. I u ovom primjeru bez valjanih rezultata viroloških analiza nemoguće je objasniti uzrok tog pojavi. Može se pretpostaviti da su sada u cirkulaciji novi tipovi neurotropnih non-polio enterovirusa koji su uneseni povećanim turističkim migracijama na imitivnim turističkim područjima SDŽ što predstavlja stalni pritisak unosom novih tipova enterovirusa.



U SDŽ u razdoblju od 2003.-2015. godine ukupno je epidemiološkoj službi NZJZ SDŽ bilo prijavljeno 554 bolesnika od MV. U istom razdoblju s bolničkog liječenja otpušteno je 509 hospitaliziranih bolesnika. Veći broj bolesnika po prijavnica u odnosu na broj hospitalizacija čine bolesnici koji ne pripadaju skupini virusnih meningitisa već su to bolesnici iz šire skupine serozni meningitis.

U epidemiološkoj raščlambi u ovom istraživanju korišten je broj bolesnika po bolničkim otpustima tj. hospitalizacijama kao pouzdaniji izvor podataka. Prosječna godišnja standardizirana stopa hospitalizacija za sve dobi u razdoblju od 2003.-2015. godine iznosila je 8,19/100.000 (95% CI 4,12-12,25).

Klinička dijagnoza enterovirusni meningitis (A87.0; MKB-10) postavljena je kod 290 bolesnika što je više od polovine hospitaliziranih bolesnika od MV (57,0 %). Samo kod jednog bolesnika utvrđen je Adenovirus (A87.1; MKB-10) kao uzrok meningitisa. Kod 218 (42,8 %) bolesnika nije specificiran uzročnik.

Zbog male praktične kliničke koristi od viroloških laboratorijskih pretraga koje se provode samo u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Zagrebu iste se rijetko koriste. Virološke analize tipova enterovirusa postoje samo za 2007., 2013. i 2014. godinu. Jedino što se iz premalog broja izolata (ukupno kod deset bolesnika od MV) može zaključiti da je u epidemijskoj godini 2007. godine bila politipija enterovirusa najviše iz skupine Echovirusi (tipovi 6, 11, 30) i Cocksackie virus B5, dok su epidemijskih godina 2013. i 2014. izolirani samo Echovirusi tip 30 što bi moglo ukazivati na monotipiju virusa u cirkulaciji uzročnika MV.

Značajno je veći broj hospitalizacija kod muškog spola 328 (64%). Jednaki spolni dimorfizam 1,8 : 1 uočen je i kod drugih autora koji su istraživali Non-polio enterovirusne infekcije u Hrvatskoj (39).

Najveća prosječna godišnja dobno-specifična standardizirana stopa hospitalizacija bila je za dobnu skupinu 0-19 godina 24,74/100.000 (95% CI 10,53-38,95). U toj dobnoj skupini 173 bolesnika pripadaju dobnom razredu 5-9 godina (48,6%). Trećinu (34,0%) bolesnika svih dobi čine djeca dobi 5-9 godina.

Iz dobne skupine 20-64 godine, radno sposobnog dijela stanovništva, bilo je hospitalizirano 150 bolesnika. Prosječna godišnja standardizirana stopa hospitalizacija bila je 4,04/100.000 (95% CI 2,11-5,97). Kroz čitavo razdoblje 2003.-2015. godine za ovu dobnu skupinu kao epidemijska godina može se razmatrati samo 2014. godina sa stopom 13,32/100.000.

U dobnoj skupini 65 i više godina kroz čitavo razdoblje 2003.-2015. godina zabilježena su samo tri hospitalizirana bolesnika muškog spola zbog MV (2 iz Grada Kaštela i 1 iz Grada Vrgorac).

Statistički značajno veći broj bolesnika od MV iznad prosjeka u SDŽ zabilježen je u dvije izdvojene epidemije kroz dvogodišnja razdoblja 2006.-2007. godine i 2013.-2014. godine. Više bolesnika bilo je u drugom razdoblju 2013.-2014. godine, 183 vs. 137 što je statistički značajna razlika ( $\chi^2=6,97$ ;  $p<0,01$ ).

U R. Hrvatskoj epidemijske pojavnosti nisu zabilježene 2006.-2007. niti 2013.-2014. godine. Isto tako epidemijska pojavnost 2012. koja je zabilježena u R. Hrvatskoj tek je zamijećena laganim povećanjem broja bolesnika u SDŽ.

U ljetnom razdoblju 2006. godine u SDŽ bila je epidemija nespecifičnih, najvjerojatnije enterovirusnih enterokolitisa. Ta epidemija, nikada službeno obznanjena, ne može se isključiti iz sprege s pojavnošću većeg broja bolesnika od MV koja se nastavlja s još većim brojem bolesnika u 2007. godini. Virološki utvrđena politipija enterovirusa potvrda je unosa novih tipova enterovirusa iz različitih područja svijeta u neprokuženo domicilno stanovništvo. Kao u 2006. godini povećani pobol od akutnog enterokolitisa u SDŽ nastaje od 2010. do 2015. godine što je također popraćeno većim brojem bolesnika od MV 2012.-2014. Malim brojem provedenih viroloških pretraga utvrđen je samo jedan tip enterovirusa Echovirus 30 koji je zabilježen i 2007. godine.

Sezonska raspodjela bolesnika pokazuje da je prva epidemija 2006.-2007. imala vrhunac u kolovozu za 2006. godinu, a u mjesecu srpnju za 2007. s trajanjem do mjeseca listopada, dok je druga epidemija 2013.-2014. svoj vrhunac za obje godine imala u lipnju i završila je u mjesecu rujnu. Epidemija MV 2000. godine također je imala vrhunac u lipnju, ali kraće trajanje. Završetak je bio u kolovozu. Međutim, zaostao je jedan „poslijeepidemijski rep“ većeg broj bolesnika sve do mjeseca prosinca. Takav oblik epidemije s naglim, gotovo „eksplozivnim“ početkom u prvoj dekadi mjeseca lipnja, kratkim trajanjem i poslijeepidemijskim repom ukazivao bi na unos novog tipa virusa u osjetljivu populaciju neimunih mladih osoba koji se kasnije širio drugim područjima. Virološke pretrage utvrdile su da su uzročnici bili Enterovirusi roda ECHO 11 i Cocksackie 4. Za prethodnu epidemiju 1988. godine kao i u čitavoj Hrvatskoj okrivljeni su bili virusi ECHO 4, Cocksackie 5 i Cocksackie 9 (31).

Prostorna raspodjela bolesnika od MV u SDŽ suprotno očekivanom značajno veću učestalost ispoljila je na području priobalja SDŽ nego na području zagore SDŽ, dok na otocima SDŽ nema epidemijske pojavnosti. Kod stanovnika zagore SDŽ statistički je

značajno manje bilo bolesnika kako u čitavom razdoblju još izraženije u epidemijским godinama. Očekivana veća učestalost u higijenski manje razvijenom području zagore SDŽ je izostala.

Također je izostala očekivana veća učestalost po općinama koje su područja ruralnih obilježja nego po gradovima SDŽ. Gradovi imaju veću učestalost MV od općina u čitavom razdoblju promatranja kao i u epidemijским godinama, ali bez statističke značajnosti razlika. U neepidemijским godinama nema razlika u stopama hospitalizacija.

Raspodjela bolesnika od MV po epidemiološkim područjima NZJZ SDŽ gotovo je identična raspodjeli bolesnika od akutnog enterokolitisa (22-24).

Višegodišnji ustaljeni najmanji pobol je kod stanovnika na Makarskom primorju, otocima Hvaru, Visu i Šolti i na području Sinjske krajine nego na područjima priobalja: Ispostava Split, Ispostava Trogir, Grad Kaštela. Najveća učestalost MV za čitavo razdoblje za stanovnike svih dobi je na području Ispostave Split, Otoka Brač, Vrgorca, Ispostave Trogir. Jednako tako u epidemijским godinama najveća učestalost u najmlađoj dobnoj skupini do 19 godina je na području Ispostave Split, Solinske zagore i Grada Kaštela. Otok Brač, koji ima ukupnu visoku učestalost u cijelom promatranom razdoblju, ima značajno manju učestalost u epidemijским nego u izvanepidemijским godinama. Razlog tome je izolirana pojava većeg broja bolesnika na području samo jedne JLS Općine Selca gdje je u izvanepidemijским godinama zabilježeno sedam bolesnika: 2011. dvoje bolesnika i 2012. pet bolesnika od MV.

Obzirom na činjenicu da su infekcije enterovirusima posljedica prevladavajućeg fekalno-oralnog puta prijenosa gdje se pored drugih mehanizama prijenosa, prijenos vodom za ljudsku potrošnju mora zasebno razmatrati, urađena je raspodjela bolesnika od MV po vodoopskrbnim objektima u SDŽ za razdoblje 2003.-2015. godina.

Za čitavo razdoblje 2003.-2015. godine i za sve dobne skupine najveće prosječne godišnje stope hospitalizacija od MV zabilježene su kod stanovnika s Regionalnog sustava (RS) vodoopskrbe Solin-Split-Kaštela-Trogir s izvora rijeke Jadro 9,35/100.000, dok su najmanje stope kod stanovnika RS Makarsko primorje 4,43/100.000 s vodozahvata površinske vode rijeke Cetine kod Zadvarja ( $\chi^2=8,326$ ;  $p<0,01$ ). Stanovnici na području RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta s vodozahvata površinske vode rijeke Cetine Zagrad također imaju statistički značajno manju stopu hospitalizacija od stanovnika RS Solin-Split-Kaštela-Trogir 7,29/100.000 ( $\chi^2=3,389$ ;  $p<0,05$ ). Manje stope hospitalizacija imaju stanovnici VOS Sinj sa vodozahvata Šilovka, Kosinac i Ruda 6,74/100.000 ( $\chi^2=2,666$ ;  $p>0,05$ ) te stanovnici VOS Imotska krajina s vodocrpilišta Opačac 7,02/100.000 ( $\chi^2=0,293$ ;  $p>0,05$ ) ali bez statističke značajnosti razlika.

Razlike su još izraženije kod stanovnika u dobi do 19 godina s opaskom da stanovnici VOS Sinj imaju statistički značajno manju stopu hospitalizacija 15,58/100.000 ( $\chi^2=7,783$ ;  $p<0,01$ ) od stanovnika RS Solin-Split-Kaštela-Trogir 28,95/100.000. I ovdje stanovnici Makarskog primorja imaju statistički značajno najmanju stopu hospitalizacija u SDŽ 12,01/100.000 (Slika 22.).

U godinama epidemijske pojavnosti 2006.-2007. i 2013.-2014. stanovnici svih dobi s RS Solin-Split-Kaštela-Trogir ponovno imaju statistički značajno veće stope hospitalizacija 20,35/100.000 od stanovnika RS Makarsko primorje 9,16/100.000 ( $\chi^2=6,327$ ;  $p<0,01$ ), RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta 10,08/100.000 ( $\chi^2=9,511$ ;  $p<0,01$ ), VOS Sinj 10,30/100.000 ( $\chi^2=9,888$ ;  $p<0,01$ ), dok u odnosu na VOS Imotska krajina nema značajnosti razlika 16,64/100.000 ( $\chi^2=0,010$ ;  $p>0,05$ ) (Slika 21.).

Uz istovjetan raspored učestalosti stopa hospitalizacija razlike su također statistički značajne kod stanovnika najmlađe dobne skupine do 19 godina. Ponovno stanovnici RS Solin-Split-Kaštela-Trogir imaju najveću stopu hospitalizacija 68,20/100.000, a stanovnici RS Makarsko primorje najmanju stopu 28,38/100.000 ( $\chi^2=5,09$ ;  $p<0,05$ ). Statistički značajno manju stopu hospitalizacija imaju stanovnici VOS Sinj 35,77/100.000 ( $\chi^2=7,344$ ;  $p<0,01$ ) i stanovnici RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta 36,06/100.000 ( $\chi^2=5,695$ ;  $p<0,01$ ). Manja stopa kod stanovnika VOS Imotska krajina 40,38/100.000 je bez statističke značajnosti razlika ( $\chi^2=0,886$ ;  $p>0,05$ ).

Cijela ova raščlamba raspodjele po vodoopskrbnim objektima neupitno svjedoči da najmanje stope hospitalizacija od MV imaju stanovnici s vodoopskrbnih objekata s vodozahvata površinskih voda rijeke Cetine (Zagrad za RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta, Zadvarje za RS Makarsko primorje) koji imaju uređaje za kondicioniranje i higijensku obradu voda za ljudsku potrošnju (UKPV) (29).

Zahvaljujući tim uređajima zdravstveni rizik infekcije preko vode za ljudsku potrošnju svodi se na manju mjeru u odnosu na vodoopskrbne objekte koji imaju samo kloriranje vode kao mjeru dezinfekcije vode za ljudsku potrošnju (23).

Ova raspodjela po stopama hospitalizacija od MV urađena po vodoopskrbnim objektima istovjetna je raspodjeli bolesnika od akutnog enterokolitisa u SDŽ 2005.-2014. godine što je razumljivo jer jednima i drugima je fekalno-oralni put prijenosa prevladavajući, a mehanizam preko vode za ljudsku potrošnju je najčešće prisutan (24).

Ne zanemarujući druge mehanizme fekalno-oralnog puta prijenosa: hranom, dodirrom, preko predmeta, ipak najveći epidemijski potencijal je u mehanizmu vodom za ljudsku potrošnju.

Spolno-dobna raspodjela bolesnika mlađih dobnih skupina gdje izrazito prevladava broj bolesnika muškog spola poglavito u dobnom razredu 5-9 godina kada dječaci iza igre izvan kuće nekontrolirano piju vodu sa slavina žedni i na prazan želudac, češće nego to rade djevojčice, je objašnjenje ove razlike. Isto tako mali broj bolesne djece do tri godine koja piju tekućinu pod nadzorom su objašnjenje manjeg broja bolesnika i manje dobno-spolne razlike.

Sezonska raspodjela većeg broja bolesnika u toplim ljetnim razdobljima tumačena je od različitih autora svojstvima virusa koji navodno preferiraju veće temperature okoliša. Međutim, pri tom se zaboravlja činjenica da se virusi ne umnožavaju izvan živih stanica bez obzira na temperaturu okoliša. Možda virusi na većim temperaturama okoliša lakše preživljavaju i zadržavaju infektivna svojstva. Ipak, važnija od toga je činjenica da u ljetnim razdobljima zbog manjih količina oborina nastupa sušnija razdoblje bitno smanjene izdašnosti vode u izvorima, a time veće hidrokonzentracije potencijalnih uzročnika infekcija poglavito u vodama krša koje su osjetljive na uzvodna fekalna onečišćenja sa svojih slivnih područja, a sa slabim mogućnostima autopurifikacije u geološkoj strukturi krša. Iz tog razloga su u sušnim ljetnim razdobljima veće mogućnosti popiti infektivnu dozu virusa pogotovo kad se radi o pijenju vode odmah sa slavine na prazan želudac (41-43). Narodna iskustvena mudrosnica: „Ne pij mali topal vodu, puntat će te!“ nije bez utemeljenosti (44).

Ne smije se zanemariti mehanizam prijenosa preko voda za rekreaciju (41). Ispravnim uklanjanjem otpadnih i kanalizacijskih voda kao što je to dobrim dijelom urađeno za Makarsko primorje, dok je za Omišku rivijeru to tek u planovima, mogući su uzrok većih stopa pobola od MV u Gradu Omišu i Općini Dugi Rat nego na Makarskoj rivijeri.

Također je dobar primjer kod stanovnika Kaštelanskog zaljeva. Premda kanalizacijski sustav Projekta EKO-Kaštelanski zaljev nije u cijelosti dovršen ipak su poboljšanja u tom pogledu rezultirala većom sigurnošću vodoopskrbe kao i manjim onečišćenjima plaža i manjim pobolom od MV kao što je to uočeno kod akutnog gastroenteritisa (22-24).

Razmatrajući ukupno problem virusnih infekcija, u ovom radu infekcije enterovirusima, nameće se potreba boljeg epidemiološkog nadzora virusnih infekcija. U nedostatku kultivacije i izolacije virusa od velike koristi su nove tehnologije PCR detekcije virusa kako u kliničkoj praksi jednako u sanitarnoj virologiji okoliša koje bi trebale što skorije naći svog mjesta u rutinskoj dijagnostici kao što to razvijene zemlje odavno provode (41).

## **6. ZAKLJUČAK**

1. U promatranom razdoblju 2003.-2015. u Kliničkom bolničkom centru Split zbog MV hospitalizirano je bilo 509 bolesnika 8,19/100.000 (95% CI 4,12-12,25).

2. Unatoč sekularnom trendu pada broja bolesnika proteklih četiri-pet desetljeća trend je porasta broja bolesnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) u promatranom razdoblju.

3. Hospitalizirani muškog spola su prevladavali 328 (64,4%) ili 1,8 : 1.

4. Najveći broj bolesnika pripadao je dobnoj skupini do 19 godina 356 hospitalizacija (69,9%), dobno-specifična stopa 24,74/100.000 (95% CI 10,53-38,95).

5. Najveća dobno-specifična stopa pobola bila je 56,24/100.000 u dobnom razredu 5-9 godina sa 173 bolesnika ili jedna trećina (34,0%) od bolesnika svih dobi.

6. Etiološka, virološka, potvrda dijagnoze provedena je kod malog broja bolesnika. Ipak, mali broj izolata ukazuje da je epidemija 2006.-2007. godine imala politipiju enterovirusa kao uzročnika epidemije (Echovirus 6, 11 i 30, Coxsackievirus B5) dok je u epidemiji 2013.-2014. izoliran samo Echovirus 30.

7. U cijelom promatranom razdoblju nije bilo statističkih značajnosti razlika u pobolu između stanovnika priobalja, otoka i zagore, premda su stanovnici priobalja neočekivano imali veću stopu hospitalizacija nego stanovnici zagore.

8. Epidemijska pojavnost MV ispoljila se u trajanju po dvije godine 2006.-2007. te nakon šest godina 2013.-2014.

9. Sezonska raspodjela bila je tipična za epidemije VM u toplim i sušnim ljetnim mjesecima, ali sa značajno manjim vršnim brojem bolesnika nego u epidemijama 2000. i ranijih godina.

10. Zbirne stope hospitalizacija MV u epidemijskim godinama 2006.-2007. i 2013.-2014. bile su statistički značajno veće na području priobalja nego na području zagore za sve dobi i za dob do 19 godina. Kod stanovnika otoka SDŽ gotovo nije ni bilo epidemijske pojavnosti MV.

11. Između gradova i općina nije bilo statističkih značajnosti razlika u stopama hospitalizacija premda su suprotno očekivanom stope hospitalizacija u općinama bile niže.

12. Raščlamba stopa hospitalizacija po epidemiološkim područjima pokazala je da su statistički značajno najveće stope hospitalizacija zabilježene kod stanovnika Ispostave Split, a najmanje kod stanovnika Makarskog primorja i otoka.

13. U odnosu na način javne vodoopskrbe statistički značajno manje stope hospitalizacija od MV u epidemijskom i izvanepidemijskom razdoblju imali su stanovnici s regionalnih sustava vodoopskrbe koji koriste površinsku vodu rijeke Cetine koja se higijenski obrađuje u uređajima za kondicioniranje i popravku voda (UKPV) u odnosu na vodovode koji imaju samo dezinfekciju klorom na izvorima zahvaćene vode bez ikakve dodatne higijenske obrade.

14. Učestalija epidemijska pojavnost MV svakih šest godina i ukupni trend porasta broja hospitalizacija naročito na turističkim područjima priobalja ukazuje na povećani pritisak zbog unosa novih tipova enterovirusa u osjetljivu dječju populaciju.

15. Ove spoznaje zahtijevaju uvođenje RT PCR metoda dijagnostike virusnih infekcija u rutinsku kliničku praksu kao i na polju sanitarne virologije voda.



## **7. LITERATURA**

1. Brinar V. Upalne bolesti središnjeg živčanog sustava i njegovih ovojnica. U: Brinar V, i suradnici. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. Lušić I. Sinopsis: Upalne bolesti živčanog sustava i njegovih ovojnica. Medicinski fakultet Split; 2016.
3. WHO International Classification Diseases (ICD-10, Version 2016).
4. Beers M, Porter R, Jones T i sur. Meningitis. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo d.o.o.; 2010.
5. Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. New York; 2014.
6. Demarin V, Bašić Kes V. Sekundarne glavobolje. U: Demarin V, Bašić Kes V, i sur. Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb, 2011.
7. Southwick F. Infekcije središnjeg živčanog sustava. U: Southwick F, Ivić I, Infektivne bolesti (kratki klinički tečaj). Split: Placebo d.o.o.- Split; 2017.
8. Božinović D, Barišić B. Infektivne bolesti središnjeg živčanog sustava. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Zagreb; 2008.
9. Bakašun V. Bolesti koje se prenose putem probavnog sustava. U: Ropac D, Puntarić D, Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb; 2010.
10. Božinović D. Infekcije središnjeg živčanog sustava. U: Begovac J, Lisić M, Barišić B, i sur. Infektologija; Zagreb; 2008.
11. Chadwick DR. Viral meningitis. Br Med Bull; 2005.
12. Vrebalov Cindro V. Neurološka propedeutika. U: Hozo I, i sur. Internistička propedeutika s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini. Split; 2013.
13. Oberiter V. Glava. U: Oberiter V, Od simptoma do dijagnoze u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
14. Božinović D. Infekcije središnjeg živčanog sustava. U: Barišić N, i sur. Pedijatrijska neurologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
15. Barišić N. Bolesti središnjeg živčanog sustava i mišića. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
16. Fabečić-Sabadi V, Hajnžić T. Neurološke bolesti. U: Fabečić-Sabadi V, Hajnžić T, i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
17. Tešović G. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
18. Samoščanec K. Likvorska dijagnostika akutnih neuroloških stanja (CFS diagnosis of acute neurologic states). Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine; 1997.

19. Greenberg D, Simon R, Aminoff M, i sur. Meningitis, Encephalitis and Sepsis. Clinical neurology. Mc Graw Hill Lange; 2012.
20. Hrvatski sabor. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Narodne novine 79/2007.
21. Aleraj B, Kružić V, Borčić B. Epidemiologija enterovirusnih meningitisa u Republici Hrvatskoj 1958-1988. s posebnim osvrtom na veliku epidemiju 1988; 1990.
22. Smoljanović A, Carev, Tandara, i sur. Crijevne zaraze ponovno prijete - potreban preustroj higijensko - epidemiološkog nadzora. Hrvatski časopis za javno zdravstvo; 2012. (citirano 2017 Jun 25). Dostupno na: <http://www.hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/46/60>.
23. Smoljanović M, Smoljanović A. Infektivni rizici vodoopskrbe u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Zbornik radova 2. znanstvene-stručne konferencije s međunarodnim sudjelovanjem Zaštita voda u kršu. Mostar; 2015.
24. Luetić A. Suvremeni pogledi na infekcije hidričnog puta prijenosa. Medicinski fakultet, Sveučilišta u Splitu; 2016.
26. Roivainen M, Ylipaasto P, Savolainen C, Galama J, Hovi T, Otonkoski T. Functional impairment and killing of human beta cells by enteroviruses: the capacity is shared by a wide range of serotypes, but the extent is a characteristic of individual virus strains. Diabetologia; 2002.
27. Laitinen HO, Honkanen H, Pakkanen O. and all. Coxsackievirus B1 is associated with induction of  $\beta$ -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. Diabetes, 2014.
28. Lovrić E, Dadić Ž, Šobot S, Gereš D, Ujević M. Javna vodoopskrba u proteklom desetljeću. U X. znanstveno-stručni skup Voda i javna vodoopskrba, 3.-6. listopada 2006. Starigrad-Paklenica.
29. Hrvatske vode, (2008), Vodoopskrbni plan Splitsko-dalmatinske županije, 2008. godina. (citirano 2017 Jun 25). Dostupno na:  
Na adresi: <http://www.dalmacija.hr/Portals/0/docs/Skupstina/2011/24/12a.%20vodplanst.pdf>.
30. Smoljanović M. Izvješće o epidemiji virusnih meningitisa na priobalju 1988. godine. Institut za pomorsku medicinu, 1989.
31. Korda P. Epidemija virusnog meningitisa 2000. godine u županiji Splitsko-dalmatinskoj. Specijalistički rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004.
32. WHO Regional Office for Europe. European hospital morbidity database (HMDB) (pristupljeno lipnja 2017.)
33. WHO Regional Office for Europe. European detailed mortality database (DMDB) (pristupljeno lipnja 2017.)

34. Smoljanović M. Plava zastava i promjene higijensko-sanitarnih prilika - izazov hrvatskom turizmu. Suvremeni pogledi o zdravstvenoj sanitaciji u Republici Hrvatskoj, simpozij Malinska otok Krk; 1993.
35. WHO Regional Office for Europe, Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance guidelines. Guidelines for enterovirus surveillance in support of the Polio Eradication Initiative; 2015.  
(citirano 2017 Jun 25). Dostupno na:  
<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/enterovirus-surveillance-guidelines.-guidelines-for-enterovirus-surveillance-in-support-of-the-polio-eradication-initiative>.
36. Janes VA, Minnaar R, Koen G, and all. Presence of human non-polio enterovirus and parechovirus genotypes in an Amsterdam hospital in 2007 to 2011 compared to national and international published surveillance data, 2014.  
(citirano 2017 Jun 25). Dostupno na:  
<http://www.eurosurveillance.org>.
37. Milia MG, Cerutti F, Gregori G and all. Recent outbreak of aseptic meningitis in Italy due to Echovirus 30 and phylogenetic relationship with other European circulating strains. J Clin Virol; 2013.
38. Klement C, Kissova R, Lengyelova V. Human enterovirus surveillance in the Slovak Republic from 2001 to 2011. Epidemiol. Infect.; 2013.
39. Cordey S, Schibler M, L'Huillier AG and all. Comparative analysis of viral shedding in pediatric and adult subjects with central nervous system-associated enterovirus infections from 2013 to 2015 in Switzerland; 2017.  
(citirano 2017 Jun 25). Dostupno na:  
[http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(17\)30023-9/fulltext](http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(17)30023-9/fulltext).
40. Ljubin-Sternak S, Vilibić-Čavlek T, Kaić B, i sur. Non-polio enterovirusne infekcije u Hrvatskoj tijekom desetogodišnjeg razdoblja (2000-2009.): virološke i epidemiološke značajke. Acta Med Croatica; 2011.
41. Bosch A. Human enteric viruses in the water environment: a minireview; 1998.  
(citirano 2017 Jun 25). Dostupno na:  
<http://www.im.microbios.org/03setember98/04%20bosch.pdf>.
42. Rzesutka A, Cook N. Survival of human enteric viruses in the environment and food; 2004.  
(citirano 2017 Jun 25). Dostupno na:  
<https://academic.oup.com/femsre/articlelookup/doi/10.1016/j.femsre.2004.02.001>.

43. Harvala H, Calvert J, Van Nguyen D and all. Comparison of diagnostic clinical samples and environmental sampling for enterovirus and parechovirus surveillance in Scotland, 2010 to 2012. Euro Surveill; 2014.

(citirano 2017 Jun 25). Dostupno na:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20772>.

44. Smoljanović M. Povijest kao alat u rješavanju epidemioloških problema: Od usmene predaje do genetike. Klio u medicinskoj praksi, Rasprave i građa za povijest znanosti, Zagreb; 2007.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Retrospektivnom studijom epidemija virusnih meningitisa u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) u razdoblju od 2003. do 2015. godine utvrditi razlike pojavnosti virusnog meningitisa.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno kod stanovnika petnaest epidemioloških područja i sa dvanaest sustava javne vodoopskrbe (VOS) na tri zemljopisno, kulturalno i gospodarski različita područja SDŽ: priobalje, otoci i zagora. U radu je korišten komparativni epidemiološki metod temeljem broja hospitalizacija MV u Kliničkom bolničkom centru Split. Stope hospitalizacija izračunate su za stanovnike svih dobi, dobi do 19 godina i dobi 20-64. Prikazane su u stopama na 100.000 stanovnika, a statistička značajnost izračunata je  $\chi^2$ -testom i Studentovim t-testom. Značajnost razlika iskazana je na stupnju pouzdanosti  $<0,05$ ;  $<0,01$  i  $<0,001$ .

**Rezultati:** U razdoblju 2003.-2015. godine hospitalizirano je 509 bolesnika, standardizirana prosječna godišnja stopa 8,19/100.000 (95% CI 4,12-12,25) uz trend porasta broja bolesnika. Muški spol je prevladavao 328 (64,4%) ili 1,8 : 1. U dobi do 19 godina bilo je 356 hospitalizacija (69,9%), dobno specifična stopa 24,74/100.000 (95% CI 10,53-38,95). Najviše bolesnika bilo je u dobnoj razredi 5-9 godina 173 bolesnika (34,0% svih dobi).

Stanovnici svih dobi priobalja SDŽ imali su najveće stope hospitalizacija 8,89/100.000 (95% CI 3,78-14,00), zatim stanovnici otoka SDŽ 6,49/100.000 (95% CI 2,59-10,39) te stanovnici zagore SDŽ 6,35/100.000 (95% CI 3,69-9,01). U dobi do 19 godina: priobalje 27,23/100.000 (95% CI 9,58-45,81), otoci 22,25 (95% CI 6,17-38,33), zagora 17,37 (95% CI 7,98-26,75).

Suprotno očekivanju stanovnici općina imaju manje stope hospitalizacija od stanovnika gradova kako za stanovnike svih dobi 7,77/100.000 vs. 8,82/100.000 tako i za dob do 19 godina 23,82/100.000 vs. 26,57/100.000.

Epidemije 2006.-2007. i 2013.-2014. imaju tipičnu sezonsku raspodjelu s vrhuncima u toplijem ljetnom razdoblju. Stanovnici svih dobi priobalja SDŽ imali su statistički značajno veću stopu hospitalizacija 16,95/100.000 od stanovnika zagore SDŽ 13,57/100.000 ( $\chi^2=15,40$ ;  $p<0,001$ ), kao i u dobi do 19 godina 56,68/100.000 vs. 43,89/100.000 ( $\chi^2=12,40$ ;  $p<0,001$ ).

Po epidemiološkim područjima statistički značajno veće stope hospitalizacija bile su kod stanovnika Ispostave Split i statistički značajno najmanje kod stanovnika Makarskog primorja i na otocima kod kojih gotovo nije bilo epidemijske pojavnosti.

Prema raspodjeli bolesnika po sustavima javne vodoopskrbe stanovnici RS Makarsko primorje i RS Omiš-Brač-Hvar-Šolta, koji raspolažu uređajima za kondicioniranje i popravku voda (UKPV), u odnosu na ostale koji nemaju UKPV, imaju statistički značajno manji rizik

infekcija kako u izvanepidemijskim godinama 6,37/100.000 vs. 9,23/100.000 ( $\chi^2=7,13$ ;  $p<0,01$ ) tako i u epidemijskim godinama 9,87/100.000 vs. 19,04/100.000 ( $\chi^2=11,31$ ;  $p<0,001$ ).

Mali broj urađenih viroloških izolata ukazuje da je epidemija 2006.-2007. godine imala politipiju enterovirusa (Echovirus 6, 11 i 30, Coxsackievirus B5) dok je u epidemiji 2013.-2014. izoliran samo Echovirus 30.

**Zaključak:** trend porasta hospitalizacija zbog MV stanovnika u razdoblju 2003.-2015. godine posljedica je povećanog unosa novih tipova uzročnika MV poglavito virusa iz roda enterovirusa. Zbog nedostatne virološke kliničke i sanitarne dijagnostike može se samo neizravno procijeniti da je prevladavajući mehanizam prijenosa virusa vodom za ljudsku potrošnju i rekreacijskim vodama. Potvrda tome su statistički značajno manje stope hospitalizacija s područja RSS vodoopskrbe koji raspolažu UKPV kao i kanalizacijom poboljšano uklanjanje ljudskih izlučevina.



## **9. SUMMARY**

**Research Goals:** The goal of this thesis was to examine and explore the differences in the epidemic outbreak of viral meningitis in geographically and economically different areas of Split-Dalmatia County, on the coast, hinterlands and the islands from 2003 until 2015.

**Methods:** A comparative epidemiological method was used in this paper based on the number of MV hospitalizations in Split Clinical Hospital Center. Hospitalization rates are calculated for residents of all ages, up to the age of 19 and age 20-64. They are presented in rates per 100,000 inhabitants, and statistical significance is calculated by  $\chi^2$ -test and Student's t-test. The significance of the difference is expressed in the degree of reliability  $<0.05$ ;  $<0.01$  and  $<0.001$ .

**Results:** During the examined period between 2003 and 2015, 509 patients have been hospitalized with a standard yearly rate of 8,19/100 000 (95% CI 4,12-12,25). Males were more affected with 328 patients (64,4%) or 1,8:1. In the 0 to 19 age range there were 356 cases of hospitalization (69,9%), with the age-specific rate 24,74/100 000 (95% CI 10,53-38,95). Most patients belonged to the 5-9 age group, 173 patients (34,0% of all ages).

Residents of all ages in the coastal part of Split-Dalmatia County had the largest hospitalization rate 8,89/100 000 (95% CI 3,78-14,00), followed by the island residents 6,49/100.000 (95% CI 2,59-10,39) and the hinterlands residents of Split-Dalmatia County 6,35/100.000 (95% CI 3,69-9,01), with no statistical significance. In the 0 to 19 age range there are no statistical significances between the regions of Split-Dalmatian County as well: coastal part 27,23/100.000 (95% CI 9,58-45,81), islands 22,25 (95% CI 6,17-38,33), hinterlands 17,37 (95% CI 7,98-26,75).

Contrary to expectations, municipal residents have lower hospitalization rates than city residents both for groups of all ages 7,77/100.000 vs. 8,82/100.000 as well as the 0-19 age range 23,82/100.000 vs. 26,57/100.000. Epidemics in the period between 2006-2007. and 2013-2014. had a typical seasonal distribution, peaking in the warmer, summer months of the year. The County's coastal residents had a statistically significant larger hospitalization rate 16,95/100 000 than those residing in the hinterlands 13,57/100 000 ( $\chi^2=15,40$ ;  $p<0,001$ ). In the 0-19 age range that difference is statistically significant as well 56,68/100.000 vs. 43,89/100.000 ( $\chi^2=12,40$ ;  $p<0,001$ ). The rate of hospitalizations according to water supply systems show statistically significant differences. The residents of the Makarska Riviera, Omiš-Brač-Hvar-Šolta regions and Sinj water supply system have statistically significant lower hospitalization rates for the 2003-2015 period as a whole as well as for the epidemic years, both for all age groups and for 0-19 age range as well. The statistically largest hospitalization rates are in Solin-Split-Kaštela-Trogir region. It is important to note that

Makarska Riviera and Omiš-Brač-Hvar-Šolta regions, who have water intakes from the surface waters of Cetina river, are the only ones who have water conditioning and purification systems. In other words, total hygienic water processing with chlorination at the end as a disinfection measure, while other water supply systems have only chlorination without hygienic water processing. The virological laboratory confirmation of the diagnosis has been given to a minor number of patients. However, a small number of isolates shows that the 2006-2007 outbreak had a polytypic enterovirus (Echovirus 6, 11 i 30, Coxsackievirus B5) as the cause, while in the 2013-2014 outbreak only the Echovirus 30 was isolated.

**Conclusion:** From the results of this research it can be concluded that the rising trend of hospitalization of residents of Split-Dalmatian County due to viral meningitis during 2003-2015 is a consequence of growing tourist migrations and increased intake of new causes of viral meningitis, primarily of the enterovirus strain. Due to insufficient virological clinical diagnostics and sanitary-virological tests, it is only indirectly through epidemiologic breakdown that it can be concluded that the prevailing method of transmission is through water for human consumption as well as recreational waters. Evidence of that can be seen in statistically significant lower hospitalization rates in water supply areas with water conditioning and purification systems, in other words, total hygienic processing of water for human consumption as well as a improved method of disposing human waste.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

*Ime i prezime:* Branimira Kardum

*Datum i mjesto rođenja:* 8. Studenog 1991. godine, Split, Republika Hrvatska

*Državljanstvo:* Hrvatsko

*Adresa stanovanja:* Kneza Branimira 4A, 21204 Dugopolje

*E-mail:* [branimira.kardum@gmail.com](mailto:branimira.kardum@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

1998. - 2006., Osnovna škola „Dugopolje“, Dugopolje

2006. - 2010., III. Gimnazije Split, Split

2010. - 2017., Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivni član kulturno umjetničkog društva „Pleter“

Pjevanje u crkvenom zboru

Volonter u Udruzi „Dar“, Dugopolje

Sudjelovala na Festivalu znanosti u Splitu kao demonstratorica anatomije (2013. i 2014. godine).

Demonstrator na katedri za Kliničku mikrobiologiju i parazitologiju (2014. i 2015. godine).

Vozačka B kategorije

## **11. PRILOZI**

PRILOG

BROJ STANOVNIKA PO PODRUČJIMA SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE

**Tablica 1.** Broj stanovnika u općinama i gradovima priobalja Splitsko-dalmatinske županije po popisima 1991., 2001. i 2011. godine razvrstani po epidemiološkim područjima.

epidemiološko područje	GRAD / općina	1991.	2001.	2011.
Ispostava MAKARSKA	Baška Voda	2.173	2.924	2.775
	Brela	1.684	1.771	1.703
	Gradac	3.024	3.615	3.261
	MAKARSKA	13.718	13.716	13.834
	Podgora	2.230	2.884	2.518
	Tučepi	1.684	1.763	1.931
	ukupno	24.513	26.673	26.022
Ispostava OMIŠ	OMIŠ	15.630	15.472	14.936
	Dugi Rat	6.544	7.305	7.092
	ukupno	22.174	22.777	22.028
Ispostava SPLIT	SPLIT	200.459	188.694	178.102
	SOLIN	15.410	19.011	23.926
	Podstrana	5.240	7.341	9.129
	ukupno	221.109	215.046	211.157
KAŠTELA	KAŠTELA	29.168	34.103	38.667
Ispostava TROGIR	TROGIR	13.124	12.995	13.192
	Marina	4.417	4.771	4.595
	Okrug	1.640	2.980	3.349
	Seget	4.627	4.904	4.854
	ukupno	23.808	25.650	25.990
PRIOBALJE SDŽ		319.132	321.269	320.515

**Tablica 2.** Broj stanovnika u općinama i gradovima zagore Splitsko-dalmatinske županije po popisima 1991., 2001. i 2011. godine razvrstani po epidemiološkim područjima.

epidemiološko područje	GRAD / općina	1991.	2001.	2011.
Ispostava IMOTSKI	Cista Provo	5.105	3.674	2.335
	IMOTSKI	10.708	10.213	10.764
	Lokvičići	-	1.037	807
	Lovreć	3.590	2.500	1.699
	Podbablje	5.884	4.904	4.680
	Proložac	5.438	4.510	3.802
	Runovići	-	2.643	2.416
	Zagvozd	2.295	1.642	1.188
	Zmijavci	6.032	2.130	2.048
	ukupno	39.052	33.253	29.739
Ispostava SINJ	Dicmo	2.840	2.657	2.802
	Hrvace	5.296	4.116	3.617
	Otok	6.574	5.782	5.474
	SINJ	25.985	25.373	24.826
	TRILJ	13.894	10.799	9.109
	VRLIKA	5.621	2.705	2.177
	ukupno	60.210	51.432	48.005
Solinska zagora	Dugopolje	-	3.120	3.469
	Klis	7.425	4.367	4.801
	Muč	4.567	4.074	3.882
	ukupno	11.992	11.561	12.152
Kaštelanska zagora	Kaštelanska zagora	3.118	-	-
	Lećevica	-	740	583
	Prgomet	-	797	673
	Primorski Dolac	-	839	770
	ukupno	3.118	2.376	2.026
Šestanovac-Zadvarje	Šestanovac	3.610	2.685	1.958
	Zadvarje	277	277	289
	ukupno	3.887	2.962	2.247
VRGORAC	VRGORAC	7.497	7.593	6.572
ZAGORA SDŽ		125.756	109.177	100.741



**Tablica 3.** Broj stanovnika u općinama i gradovima otoka Splitsko-dalmatinske županije po popisima 1991., 2001. i 2011. godine razvrstani po epidemiološkim područjima.

epidemiološko područje	GRAD / općina	1991.	2001.	2011.
Otok BRAČ	Bol	1.507	1.661	1.630
	Milna	1.759	1.100	1.034
	Nerežišća	1.013	868	862
	Postira	1.495	1.553	1.559
	Pučišća	2.393	2.224	2.171
	Selca	2.333	1.977	1.804
	SUPETAR	3.324	3.889	4.074
	Sutivan	641	759	822
	ukupno	14.465	14.031	13.956
Otok HVAR	HVAR	4.002	4.138	4.251
	Jelsa	3.802	3.656	3.582
	STARI GRAD	2.884	2.817	2.781
	Sučuraj	771	492	463
	ukupno	11.459	11.103	11.077
Otok VIS	KOMIŽA	2.255	1.677	1.526
	VIS	2.106	1.960	1.934
	ukupno	4.361	3.637	3.460
Otok ŠOLTA	Šolta	1.448	1.479	1.700
Otok ČIOVO	Okrug	1.640	2.980	3.349
OTOCI SDŽ		33.373	33.230	33.542

**Tablica 4.** Umrli svih dobi od Meningitis virusa (A87, MKB-10) u Republici Hrvatskoj i nekim europskim zemljama.

	Hrvat ska	Aus trija	Bugar ska	Češka R.	Franc uska	Mađa rska	Nizoze mska	Njema čka	Rumu njska	Srbija	Španj olska	Šved ska
1995.	0			0								
1996.	0			0		0	6					
1997.	0			1		0	0					0
1998.	0			0		2	1	11		0		0
1999.	1			0		0	3	5	7	0	9	0
2000.	1			1	9	0	1	6	7	0	13	1
2001.	1			1	10	0	1	3	9	0	10	0
2002.	1	1		0	15	0	0	3	7	0	10	0
2003.	0	1		0	9	0	2	4	6	0	8	0
2004.	0	0		0	19	0	1	11	10	1	15	1
2005.	0	0	7	0	11	0	1	3	2	1	6	0
2006.	0	1	4	3	13	1	3	3	4	0	8	1
2007.	0	1	4	1	6	0	1	4	4	0	7	0
2008.	0	1	6	2	8	0	5	9	8	1	11	0
2009.	1	0	4	1	11	0	1	4	8	1	9	1
2010.	0	1	7	1	13	0	1	6	7	1	7	0
2011.	0	2	3	2	6	0	1	3	6	0	6	0
2012.	0	0	1	2	12	0	2	6	6	2	3	0
2013.	0	2	3	1	3	2	1	2	1	1	10	0
2014.	0	1		1		2		5	6	1	8	0

Izvor: WHO Regional Office for Europe. European detailed mortality database (DMDB)  
(pristupljeno lipnja 2017.)

**Tablica 5.** Umrli u dobi do 19 godina od Meningitis virusa (A87, MKB-10) u Republici Hrvatskoj i nekim europskim zemljama.

	Hrvatska	Austrija	Bugarska	Češka R.	Francuska	Mađarska	Nizozemska	Njemačka	Rumunjska	Srbija	Španjolska	Švedska
1995.	0			0								
1996.	0			0		0	3					
1997.	0			1		0	0					0
1998.	0			0		0	0	2		0		0
1999.	0			0		0	0	0	1	0	1	0
2000.	0			0	0	0	1	0	3	0	0	1
2001.	0			0	0	0	0	1	5	0	0	0
2002.	0	0		0	1	0	0	1	5	0	0	0
2003.	0	0		0	0	0	1	0	2	0	0	0
2004.	0	0		0	1	0	1	2	1	0	1	0
2005.	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0
2006.	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0
2007.	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
2008.	0	0	4	0	0	0	1	0	3	0	1	0
2009.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2010.	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2011.	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2012.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2013.	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
2014.	0	0		0		0		0	1	0	0	0

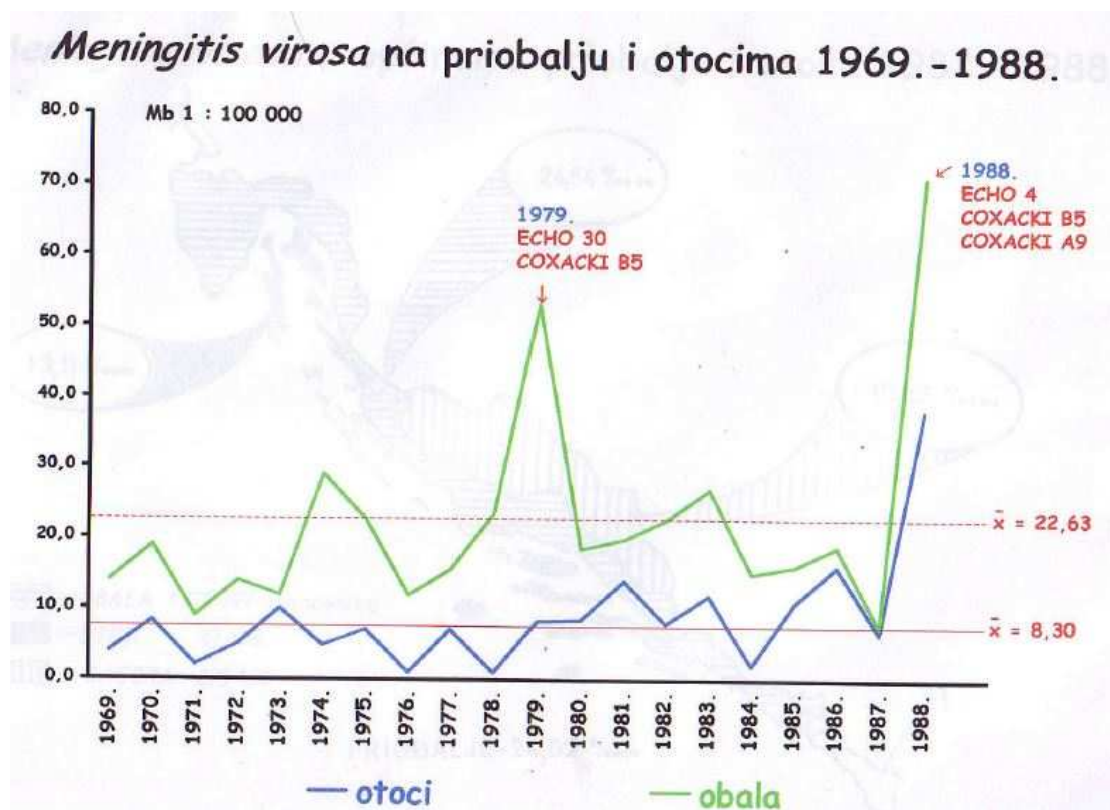
Izvor: WHO Regional Office for Europe. European detailed mortality database (DMDB) (pristupljeno lipnja 2017.)

**Tablica 6. MENINGITIS VIROSA - oboljeli prema općinama priobalja i otoka, 1988.**

Redni broj	PODRUČJE	Broj stanovnika 1988. god.	Broj oboljelih	Morbiditet 1:100 000 1988. god	Rang 1	Godišnji prosjek Mb 1982.-1988.	Rang 2
01.	GZO SPLIT	251 300	290	115,40	3	26,55	4
02.	RIJEKA	199 400	73	36,61	14	16,82	9
03.	ZADAR	199 629	34	28,42	18	16,67	10
04.	ŠIBENIK	81 900	82	100,12	4	27,74	2
05.	PULA	79 600	19	23,87	19	7,83	23
06.	DUBROVNIK	67 800	26	38,35	12	9,42	17
07.	BOKA KOTORSKA	59 200	86	145,27	2	48,93	1
08.	OPATIJA	29 100	15	51,55	9	10,28	16
09.	LABIN	25 700	5	19,46	21	15,98	12
10.	OMIŠ	24 900	41	164,66	1	16,30	11
11.	METKOVIĆ	21 207	9	42,44	12	3,14	27
12.	BUJE	21 100	1	4,74	28	19,93	8
13.	POREČ	20 600	1	4,85	27	7,38	24
14.	TROGIR	21 300	19	93,60	5	10,99	14
15.	PAZIN	19 500	2	10,26	25	13,72	13
16.	ROVINJ	18 700	2	10,70	24	8,09	22
17.	MAKARSKA	18 600	9	48,39	11	23,75	6
18.	KORČULA	18 400	6	32,61	16	2,72	28
19.	CRIKVENICA	17 700	14	79,10	7	24,37	5
20.	BIOGRAD n/m	16 500	3	18,18	22	10,61	15
21.	KRK	13 300	4	30,08	17	21,27	7
22.	BRAČ	13 000	9	69,23	8	27,19	3
23.	PLOČE	12 000	10	83,33	6	8,57	21
24.	HVAR	11 100	4	36,04	15	8,96	19
25.	CRES - LOŠINJ	10 500	1	9,52	26	4,78	26
26.	SENJ	9 500	Ø	-	29	8,71	20
27.	RAB	9 000	2	2,22	20	9,29	18
28.	BUZET	7 300	1	13,70	23	6,87	25
29.	PAG	7 000	Ø	-	30	Ø	29
30.	VIS	3 900	2	51,28	9	Ø	30
31.	LASTOVO	1 000	Ø	-	31	Ø	31
<b>UKUPNO</b>		<b>1 228 736</b>	<b>770</b>	<b>63,48</b>		<b>15,79</b>	

Preuzeto iz: Smoljanović M. Izvješće o epidemiji virusnih meningitisa na priobalju 1988. godine. Institut za pomorsku medicinu Split. 1989.

Slika 1. Meningitis virosa na priobalju i otocima



Preuzeto iz: Korda P. Epidemija virusnog meningitisa 2000. godine u županiji Splitsko-dalmatinskoj. Specijalistički rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2004.