Genetska podloga nastanka meningitisa

Sučić, Dragica

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:163993

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Dragica Sučić

GENETSKA PODLOGA NASTANKA MENINGITISA

Diplomski rad

Akademska godina
2015./2016.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ozren Polašek

Split, studeni 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Dragica Sučić

GENETSKA PODLOGA NASTANKA MENINGITISA

Diplomski rad

Akademska godina
2015./2016.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ozren Polašek

Split, studeni 2016.

Sadržaj

1. UVOD 1

1.1. ANATOMIJA 2

1.2. AKUTNI BAKTERIJSKI MENINGITIS 3

1.2.1. Uzročnici akutnog bakterijskog meningitisa 4

1.2.2. Patogeneza akutnog bakterijskog meningitisa 7

1.2.3. Patofiziološki i patogenetski mehanizmi oštećenja središnjeg živčanog sustava 8

1.2.4. Klinička slika akutnog bakterijskog meningitisa 11

1.2.5. Dijagnostika akutnog bakterijskog meningitisa 11

1.2.6. Liječenje akutnog bakterijskog meningitisa 12

1.3. AKUTNI VIRUSNI MENINGITIS 14

1.3.1. Uzročnici akutnog virusnog meningitisa 14

1.3.2. Patogeneza akutnog virusnog meningitisa 15

1.3.3. Klinička slika akutnog virusnog meningitisa 16

1.3.4. Dijagnoza akutnog virusnog meningitisa 17

1.3.5. Liječenje akutnog virusnog meningitisa 17

1.4. SUBAKUTNI I KRONIČNI MENINGITIS 18

1.5. GENETIKA ZARAZNIH BOLESTI 19

1.5.1. Povezanost meningitisa i gena 20

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 22

3. MATERIJALI I METODE 24

3. REZULTATI 27

4. RASPRAVA 30

5. ZAKLJUČCI 34

6. POPIS CITIRANE LITERATURE 36

7. SAŽETAK 40
8. SUMMARY 42
9. ŽIVOTOPIS 44

Zahvaljujem se svojoj obitelji i dečku Frani na ljubavi, strpljenju i pruženoj podršci tijekom studija.

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. dr. sc. Ozrenu Polašeku na razumjevanju, pomoći i prijateljskom pristupu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Rad je izrađen uz potporu Hrvatske zaklade za znanost (projekt 8875).

1. UVOD

Meningitis je upala moždanih ovojnica s upalnim stanicama u cerebrospinalnom likvoru koja može biti uzrokovana bakterijama, virusima, gljivicama, parazitima, a mogu je uzrokovati parainfekcijske, postinfekcijske i postvakcinalne upale središnjeg živčanog sustava (1, 2).

Upale živčanog sustava mogu zahvatiti samo moždane ovojnice što nazivamo meningitis, no osim moždanih ovojnica može biti zahvaćen i mozak što nazivamo meningoencefalitis. Ako je uz ovojnice zahvaćena i *medulla spinalis* naziva se meningomijelitisom dok ako su zahvaćene moždane ovojnice, mozak i *medulla spinalis* naziva se meningoencefalomijelitis (2).

Upala moždanih ovojnica najčešće se razvija hematogenim putem, no može nastati otvorenom ozljedom glave i *per continuitatem*; širenjem bakterija iz paranazalnih sinusa ili iz srednjeg uha (1, 2). Upala moždanih ovojnica može biti akutna, subakutna ili kronična, a može biti lokalizirana ili difuzna. Akutni meningitis je karakteriziran pojavom meningitičkih znakova nekoliko sati do nekoliko dana od njezina početka. Kronični meningitis počinje postepeno i traje najmanje 4-6 tjedana uz tendenciju pogoršanja ili perzistiranja tegoba (2, 3). Najčešći oblici akutnog meningitisa su akutni bakterijski meningitis i aseptični meningitis. Akutni bakterijski meningitis je teška bolest s gnojnim likvorom. Brzo je progresivan i bez liječenja, fatalan. Aseptični meningitis je lakša bolest koja u pravilu prolazi spontano; najčešće su uzročnici virusi, ali ponekad to mogu biti bakterije, gljivice, paraziti ili neinfektivna upala (4).

Unatoč napretku u antimikrobnoj i antivirusnoj terapiji, meningitis je infekcija koja rezultira značajnim pobolom i smrtnosti. Multidisciplinarni pristup, uključujući intenzivnu njegu, je često potreban u liječenju ove infekcije stoga je veoma važno prepoznati simptome i kliničku sliku na vrijeme (5).

1.1. ANATOMIJA

Mozak i kralježnička moždina veoma su osjetljive strukture koje su zaštićene koštanim oklopom, trima moždanim ovojnicama i cerebrospinalnim likvorom. Gledano izvana prema unutra razlikujemo; tvrdu moždanu ovojnicu, paučinastu moždanu ovojnicu i meku moždanu ovojnicu. Tvrda moždana ovojnica, *dura mater* ili *pachymeninx* je izgrađena od vezivnog tkiva. Prirasla je uz kost i potpuno oblaže mozak i kralježničku moždinu. Sastoji se od vanjskog, periostalnog lista koji oblaže unutrašnju stranu lubanjskih kostiju i bogata je živcima

i krvnim žilama i unutarnjeg, meningealnog lista koji je u izravnom odnosu s arahnoidejom preko subduralnog prostora. Kroz subduralni prostor prolaze mosne vene koje premošćuju prostor između površine mozga i venoznih sinusa. *Dura mater* u lubanjskoj šupljini služi kao periost pa je epiduralni prostor virtualan dok u području kralježničke moždine epiduralni prostor je ispunjen masnim tkivom i venskim pleksusom. Paučinasta ovojnica, *arachnoidea* tanka je elastična membrana građena od kolagenih i elastičnih vlakana koja je s obiju strana obložena endotelom. Od dure mater je odijeljena subduralnim prostorom kroz koji prolaze vezivne trabekule koje povezuju arahnoideju s pijom mater dok se ispod arahnoideje nalazi cavum subarachnoidale u kojemu se nalazi cerebrospinalni likvor. Na izbočenim mjestima arahnoideja i pia mater mjestimično su srasle dok se u području moždanih brazda razilaze jer pia mater ponire u sve sulkuse i udubine mozga dok ih arahnoideja samo premošćuje. Arahnoideja nema krvih žila i živaca. Meka ovojnica, *pia mater* unutrašnja je moždana ovojnica koja je bogato opskrbljena krvnim žilama i smještena uz samu povšinu mozga i kralježničke moždine. Pia mater je nježna membrana građena od kolagenih niti koja šalje tračke s krvnim žilama koje ulaze u tkivo mozga i kralježničke moždine (1, 6).

1.2. AKUTNI BAKTERIJSKI MENINGITIS

Bakterijski meningitis vodeći je uzrok akutnog konfuznog stanja u kojemu je rana dijagnoza veoma važna za konačni ishod zbog značajnog morbiditeta i mortaliteta koji uzrokuje (7, 8).

Akutni meningitis karakterizira gnojna upala moždanih ovojnica s perivaskularnom infiltracijom polimorfonuklearnim leukocitima i ispunjenjem subarahnoidalnog prostora serozno-upalnim eksudatom. Predisponirajući čimbenici za nastanak meningitisa su imunodeficijencije, sistemne infekcije, trauma glave, neurokirurški zahvati, malignomi, nasljedne anomalije, artificijalna drenaža likvora. Etiologija bakterijskog meningitisa osim o predispoziciji ovisi i o dobi bolesnika kao i rasnoj pripadnosti. Akutni meningitis mogu uzrokovati mnogi mikroorganizmi; bakterije, virusi, rikecije, spirohete, protozoe i helmiti, ali i brojni neinfektivni uzroci kao što su ciste, tumori mozga, kolagenoze, konvulzije, kirurške manipulacije na središnjem živčanom sustavu kao i neki lijekovi (karbamazepin, azatioprin, ranitidin, nesteroidni antireumatici, imunoglobulini) (1, 9).

1.2.1. Uzročnici akutnog bakterijskog meningitisa

Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae tip b (Hib) su najčešći uzroci akutnog bakterijskog meningitisa (1,10).

Najčešći uzročnik bakterijskog meningitisa kod djece, adolescenata, i mlađih odraslih osoba je *Neisseria meningitidis*. Recentni kliconoša ili bolesnik je izvor zaraze, prenosi se kapljičnim putem, a ulazno mjesto je sluznica nazofarinksa. Infekcija s *N. meningitidis*, također je poznata pod nazivom meningokokni meningitis, a može uzrokovati i akutni fulminantni meningitis koji predstavlja hitno stanje. Postoji 5 glavnih serotipova koji su odgovorni za većinu meningokokalnih bolesti A, B, C, Y i W-135. Infekcije uzrokovane serogrupama A i C javljaju se epidemijski dok se infekcije uzrokovane serogrupama B, C, Y i W135 javljaju endemski. Epidemije uzrokovane serogrupom A javljaju se u subsaharskoj Africi, Kini, Nepalu (10, 8).

Uz *N. meningitidis Haemophilus influenzae* je najvažniji uzročnik bakterijskog meningitisa u dječjoj dobi u zemljama u kojima se ne provodi cijepljenje djece Hib vakcinom. Najčešće oboljevaju djeca između 6.-12. mjeseca života. *H. influenzae* tip b konjugirano cjepivo dovelo je do izrazitog smanjenja incidencije meningitisa. U Hrvatskoj se konjugirano cjepivo primjenjuje u obliku zajedničkog kombiniranog cjepiva DTap-IPV-Hib. Cjepivo se preporučuje dati počevši u dobi od 2 mjeseca s nizom od 3 inokulacije s razmakom od jednog ili dva mjeseca. Nakon toga slijedi booster doza u dobi od 12-15 mjeseci života (1, 7). Preporučuje se injekciju aplicirati intramuskularno. Preporučeno mjesto aplikacije je antero-lateralna regija bedra (srednja trećina) (11). U zemljama u kojima se provodi vakcinacija Hib vakcinom učestalost meningitisa uzrokovanog *Haemophilus influenzae* smanjena je za 90% (1, 7).

Streptococcus pneumoniae je najčešći uzročnik bakterijskog meningitisa u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama. Pneumokok se prenosi kapljičnim putem, a izvor infekcije je kliconoša ili bolesnik kod kojega često prije pojave meningitisa postoje upalna žarišta u plućima, sinusima, mastoidu, srednjem uhu ili endokardu. *Streptococcus pneumoniae* je najčešći uzrok meningitisa u starijih osoba, i jedan od vodećih uzroka bakterijskog meningitisa u odraslih i djece starije od 2 mjeseca. Bolest obično nema tako brz i munjevit početak kao meningitis uzrokovan *Neisseriom meningitidis*, ali se ipak može predstaviti sa sličnim

simptomima. Ukupno je poznato 83 serotipova pneumokoka, od kojih 18 serotipova uzrokuje preko 80% slučajeva pneumokoknog meningitisa (1, 8, 10).

Infekcija *Listeriom monocytogenes* najčešće zahvaća novorođenčad i odrasle osobe starije od 60 godina s predispozicijom (alkoholizam, maligne bolesti, uzimanje kortikosteroida, stanja s visokom koncentracijom željeza, kronične bolesti jetre i bubrega, šećerna bolest). Serotipovi 1/2b i 4b uzrokuju više od 80% slučajeva. Listerioza je zoonoza i uzročnik se često nalazi u tlu, prašini, u okolini domaćih životinja. Listerioza trudnica je česta, može se očitovati asimptomatskim nosilaštvom listerije u genitalnom traktu i rektumu. Novorođenče može aktivirati infekciju na kraju trudnoće, intrapartalno prolaskom kroz porođajni kanal i postpartalno kontaktom (1, 8).

Streptococcus agalactiae ili beta hemolitički streptokok grupe B najčešći je uzročnik meningitisa novorođenčadi. Izvor zaraze je trudnica. Kolonizacija genitalnog trakta i rektuma nalazi se kod 15-35% trudnica i uglavnom je asimptomatska dok u 40% može biti kronična. Novorođenče se inficira tijekom porođaja kontaktom, aspiracijom ili ingestijom sekreta porođajnog trakta ili postpartalno kontaktom s kontaminiranom rukom osobe u okolini (10).

Escherichia coli, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Salmonella* spp. važni su uzročnici bakterijskog meningitisa u novorođenačkoj dobi. Mogu biti uzročnici meningitisa kod imunodeficijentnih bolesnika, starijih osoba, nakon neurokirurških zahvata ili trauma glave (Tablica 1, Tablica 2). Novorođenački gram negativni meningitisi najčešće su uzrokovani inkapsuliranim sojevima *E. coli* s K1 antigenom (75%), koja se kod 50 % trudnica može izolirati iz rektuma, a kod 75% novorođenčadi s intrapartalno koloniziranih vanjskih i unutarnjih površina (1).

Stafilococcus aureus je najčešći uzročnik meningitisa aktiviranog u tijeku ili neposredno nakon neurokirurškog zahvata, nakon trauma glave (35%) i tijekom endokarditisa (20%) (1).

Tablica 1. Etiologija bakterijskih meningitisa prema predispoziciji

Predispozicija	**Uzročnik**
Imunodeficijencija	*S.pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, Aerobni Gram negativni bacili, Pseudomonas aeruginosa*
Fraktura baze lubanje	*S. pneumoniae, H. influenzae, B hemolitički streptokok grupe A*
Trauma glave **Neurokirurški zahvati**	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* *Aerobni gram negativni bacili, Pseudomonas aeruginosa*
Ventrikuloperitonealni shunt	*S.epidermidis, S. aureus, Gram negativni bacili, P.aeruginosa, Propionibacterium acnes*

Tablica 2. Etiologija bakterijskih meningitisa prema dobi

Dob	**Uzročnik**
0-4 tjedna	*S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, K. pneumoniae*
1-3 mj	*S. agalactiae, E. coli, Listeria monocytogenes, S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae*
3 mj-18 godina	*H. influenzae, S. pneumoniae, N.meningitidis*
Odrasli < 50 god	*S. pneumoniae, N. meningitidis*
Odrasli > 50 god	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, Aerobni G neg. bacili*

1.2.2. Patogeneza akutnog bakterijskog meningitisa

Infekcija započinje kolonizacijom novog soja sa jednim od meningealnih patogena na mukoznoj sluznici nazofarinksa. Kolonizaciju potpomažu neki faktori virulencije meningealnih patogena kao što su fimbrije, polisaharidna kapsula i IgA proteaze**.** *Listeria monocytogenes* je izuzetak jer je ulazno mjesto infekcije sluznica probavnog trakta. Čovjek se najčešće inficira L. monocytogenes ingestijom kontaminiranim namirnica. Fimbrije omogućuju adheriranje na receptore epitelnih stanica bez cilija nazofaringealne sluznice. Na takav način se adherira *Neisseria meningitidis* koja se tada može intraepitelno transportirati s pomoću fagocitne vakuole i premjestiti s površine sluznice u submukozni međustanični prostor. Fimbrije *N. meningitidis* omogućuju prijanjanje i uz endotel kapilara središnjeg živčanog sustava. Alfa fimbrije *H. influenzae* tip b omogućuju prijanjanje u prednjem dijelu nazofarinksa, beta fimbrije u stražnjem dijelu nazofarinksa, ali ne omogućuju prijanjanje uz endotel vaskulature središnjeg živčanog sustava. *H. influenzae* prodire kroz sluznicu razaranjem veza između epitelnih stanica, intercelularno dok *N. meningitidis* prodire intracelularno. Prodor kroz sluznicu *H. influenzae* pospješuje kapsula. Između 6 inkapsuliranih serotipova, *H. influenzae* tip b sudjeluje u kolonizaciji sa samo 5%, ali uzrokuje 95% sistemskih infekcija. Kolonizaciju inhibiraju specifična sekretorna IgA protutijela, antikapsularna protutijela *N. mengitidis* i antipolisaharidna IgG protutijela pneumokoka. Najvažniji meningealni patogeni stvaraju IgA1 proteaze koje razaraju IgA.

Nakon prodora u sluznicu, limfogenog širenja i ulaska u krvotok, mikroorganizmi mogu preživjeti ako se odupru fagocitozi. Inkapsulirani mikroorganizmi se uspješno odupiru opsonizaciji i fagocitozi komplementa i neutrofila. Organizam se suprostavlja antifagocitnom djelovanju kapsule tako što kapsularni polisaharid najčešćih uzročnika bakterijskog meningitisa može aktivirati komplement indirektnim putem i na takav način donekle olakšati opsonizaciju i fagocitozu. Zbog toga su osobe s defektima komplementa osobito osjetljive, a infekcija kod njih ima teži tok (1, 12).

Brojni faktori utječu na prodor meningealnih patogena u središnji živčani sustav. Jedan od njih je bakterijemija visokog stupnja, no postoje i bakterijemije visokog stupnja u tijeku kojih ne dolazi do prodora u središnji živčani sustav. Mjesto ulaza meningealnih patogena nije točno definirano. Najvjerojatnije postoji više mjesta ulaska kao što je koronoidni pleksus,

endotel mikrovaskulature mozga i endotel krvnih žila arahnoideje. Mehanizmi prolaza bakterija kroz krvno moždanu barijeru također nisu objašnjeni (1, 12).

Nakon ulaska mikroorganizma u središnji živčani sustav, obrambeni mehanizmi nisu u stanju kontrolirati razvoj infekcije. Glavni razlog za to je funkcionalna nesposobnost neutrofilnih leukocita koja se očituje manjkavom fagocitozom, a posljedica je slabe ili odsutne opsonizacije uzročnika zbog nedostatka komplementa (C5a) i imunoglobulina. Posljedica je neograničeno razmnožavanje inkapsuliranih mikroorganizama do visokih koncentracija 10^6 ml cerebrospinalnog likvora. Koncentracija imunoglobulina u cerebrospinalnom likvoru je niska i u ranim i u kasnim fazama bakterijskog meningitisa jer velike molekule imunoglobulina teško prolaze i kroz oštećenu krvno moždanu barijeru. Omjer koncentracija IgG u serumu i cerebrospinalnom likvoru i u kasnoj fazi bakterijskog meningitisa iznosi 800:1 (1).

Način prolaza neutrofila kroz krvno moždanu barijeru nije jednoznačno definiran, no nedvojbeno je da neutrofili imaju značajnu ulogu u procesu ostećenja krvno moždane barijere. U procesu prolaženja kroz krvno moždanu barijeru vjerojatno sudjeluju i specifične adhezijske molekule i selektini (1, 12).

1.2.3. Patofiziološki i patogenetski mehanizmi oštećenja središnjeg živčanog sustava

Nakon invazije na središnji živčani sustav i nekontroliranog razmnožavanja uzročnika bakterijskog meningitisa dolazi do kompleksnih procesa koji se događaju istovremeno dovodeći do oštećenja neurona.

Patofiziološki i patogenetski mehanizmi oštećenja središnjeg živčanog sustava:

- Indukcija upalne reakcije u središnjem živčanom sustavu
- Oštećenje krvno moždane barijere
- Povišenje intrakranijalnog tlaka
- Promjena protoka krvi kroz mozak
- Oštećenja neurona (1).

Uloga indukcije upalne reakcije u središnjem živčanom sustavu je aktivacija obrambenih mehanizama kojima je cilj uništenje uzročnika infekcije te stvaranje optimalnih lokalnih uvjeta u kojem će obrambeni mehanizmi djelovati (hiperemija, povećanje propusnosti vaskulature). Obilježja upalne reakcije u središnjem živčanom sustavu, njezino trajanje i intenzitet određuju tijek i ishod bakterijskog meningitisa (1).

Oštećenja krvno moždane barijere očituju se kao mikrostrukturalna i funkcionalna oštećenja bilipidne membrane što dovodi do promjene propustljivosti krvno moždane barijere. Mikrostrukturalna oštećenja očituju se u obliku progresivne separacije intercelularnih *'tight junctions'*. Funkcionalna oštećenja manifestiraju se kao oštećenja ili promjene aktivnog transporta različitih supstancija, koje trebaju ući i izaći iz središnjeg živčanog sustava. Oštećenja krvno moždane membrane uzrokuju endotoksin i druge biološki aktivne molekule stanične stijenke bakterija direktnim djelovanjem na endotelne stanice i indirektno indukcijom oslobađanja medijatora upale. Najvjerojatnije je istodobno sinergističko djelovanje endotoksina i citokina na endotel krvno moždane barijere. Oštećenja krvno moždane barijere odgovorna su za prodiranje bakterija i ulaženje upalnih stanica (neutrofilni leukociti), aktiviranih fragmenata komplementa i medijatora upale iz krvožilnog prostora u središnji živčani sustav te za poremećaj protoka vode, poremećaj prijenosa iona i nekontrolirani prijenos molekula bjelančevina iz vaskularnog prostora u središnji živčani sustav i obrnuto. Promjene propustljivosti krvno moždane barijere kod bolesnika s bakterijskim meningitisom uzrokuju promjene sastava međustanične tekućine u mozgu i promjene sastava cerebrospinalnog likvora. Normalno koncentracija glukoze u cerebrospinalnom likvoru iznosi 60-70% koncentracije u serumu, koncentracija bjelančevina uglavnom albumina 200 puta je manja nego u serumu, a koncentracija klorida, glavnog aniona cerebrospinalnog likvora, oko 20% je viša nego u serumu. Održavanje gradijenta koncentracija moguće je zbog aktivnog transporta supstancija uz utrošak energije. Tijekom bakterijskog meningitisa u cerebrospinalnom likvoru povećava se koncentracija bjelančevina i smanjuju koncentracije glukoze i klorida (1).

Povišenju intrakranijalnog tlaka u tijeku bakterijskog meningitisa najviše pridonosi hiperemija krvnih žila središnjeg živčanog sustava, zatim razvoj edema mozga i nakupljanje upalnog eksudata u cerebrospinalnom likvoru. Hiperemija krvnih žila nastaje zbog oslobađanja upalnih medijatora, osobito prostaglandina koje stvaraju endotelne stanice nakon intracelularne inaktivacije metabolizma arahidonske kiseline. Edem mozga može biti intersticijski, citotoksični i vazogeni. Intersticijski edem nastaje zbog opstrukcije protoka cerebrospinalnog

likvora najčešće zbog oštećenja arahnoidnih resica toksičnim djelovanjem neutrofila. Citotoksični edem nastaje zbog celularnog edema stanica mozga uzrokovanog djelovanjem različitih toksičnih faktora (neutrofili i bakterije) dok vazogeni edem nastaje zbog oštećenja i povećanja propusnosti krvno moždane barijere za vodu. Razorno djelovanje povišenog intrakranijalnog tlaka proizlazi iz obrnuto proporcionalnog odnosa intrakranijalnog tlaka i protoka krvi kroz mozak, odnosno hipoksičko anostičkih učinaka pojedine regije ili mozak u cjelini (1).

Promjene protoka krvi kroz mozak u tijeku gnojnog meningitisa mogu biti posljedica razvoja vaskulitisa krvnih žila koje prolaze kroz subarahnoidalni prostor, cerebralne hiperemije i djelovanja endotelina. Vaskulitis dovodi do smanjenja promjera krvnih žila, razvoja tromboza, infrakcija i regionalnih ishemija mozga. Cerebralna hiperemija posljedica je dilatacije krvnih žila središnjeg živčanog sustava koja nastaje direktnim djelovanjem komponenata stanične stjenke bakterija na stijenke krvnih žila i kapilara ili djelovanjem oslobođenih prostaglandina i kaskade drugih upalnih medijatora. Endotelini, koji reguliraju tonus krvnih žila središnjeg živčanog sustava, oslobađaju se tijekom bakterijskog meningitisa i djeluju kao jedan od medijatora upale, s ciljem povećavanja cerebralnog krvnog protoka. U ranoj fazi bakterijskog meningitisa promjene protoka krvi kroz mozak očituju se povećanjem cerebrovaskularne rezistencije i zaostajanjem krvi u mozgu, nakon čega dolazi do porasta intrakranijalnog tlaka, smanjenja cerebrospinalnog protoka i smanjenja cerebralne perfuzije. Oni uzrokuju najprije gubitak autoregulacije krvnog protoka kroz središnji živčani sustav, a poslije toga razvoj hipoksije mozga (najčešće regionalno) i metaboličkih prolagodba koje omogućuju uporabu glukoze s pomoću anaerobne glikolize, ali s porastom koncentracije laktata i acidozom u cerebrospinalnom likvoru, koji najčešće pretkazuju razvoj hipoksične encefalopatije (1).

Smatra se da većina oštećenja neurona koja nastaju tijekom bakterijskog meningitisa uzrokuje djelovanje reaktivnog kisika, reaktivnog dušika, nekih medijatora upale koji utječu na proizvodnju reaktivnog dušika i ekscitatornih aminokiselina koje se stvaraju u središnjem živčanom sustavu. Glavni proizvođači reaktivnog kisika su neutrofilni leukociti, koji tijekom fagocitoze oslobađaju radikale kisika i različite enzime koji uzrokuju oštećenja krvno moždane barijere, razvoj vazogenog edema mozga, povišenje intrakranijalnog tlaka poremećaje protoka kroz mozak, cerebralnu ishemiju nekrozu i apoptozu neurona (1).

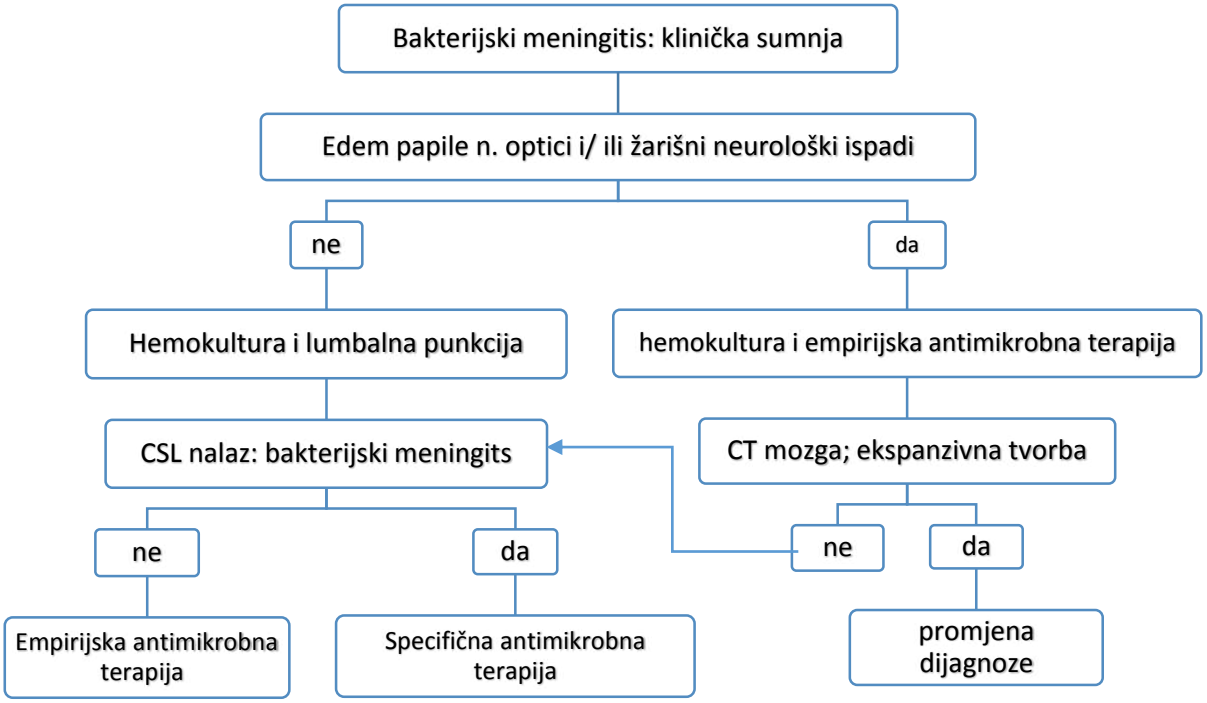
1.2.4. Klinička slika akutnog bakterijskog meningitisa

Klinički najvažniji simptomi bakterijskog meningitisa su glavobolja s mučninom, povraćanjem, hiperakuzijom i fotofobijom. Povišena je tjelesna temperatura, nalazimo encefalopatske simptome i zakočenost šije. Klasični trijas meningealnih simptoma (vrućica, glavobolja i zakočenost šije) razvija se unutar nekoliko sati ili dana (3). Pasivna fleksija vrata je ograničena i bolna, dok rotacija i ekstenzija u pravilu nisu tako bolne. U težim slučajevima, pokušaji fleksije vrata izazivaju pokret fleksije u kuku ili koljenu (Brudzinskijev znak); pružanje otpora pasivnoj ekstenziji koljena dok je kuk flektiran naziva se Kernigovim znakom. Zakočenost vrata, Brudzinskijev i Kernigov znak nazivaju se meningealnim znakovima ili meningizmom; nastaju zbog iritacije korjenova živaca za vrijeme njihovog prolaza kroz upaljene moždane ovojnice (9). Premda obično, osobito u ranom stadiju meningitisa, moždani parenhim nije zahvaćen upalom, mogu se razviti letargija, smetenost, epileptički napadi i žarišni ispadi, osobito u slučaju neliječenog bakterijskog meningitisa (4).

1.2.5. Dijagnostika akutnog bakterijskog meningitisa

Akutni meningitis je hitno medicinsko stanje koje zahtijeva brzu dijagnostiku i liječenje. Nakon uspostave intravenskog puta uzimaju se hemokulture, vrši se lumbalna punkcija koja je zlatni standard u postavljanju dijagnoze, a dobiveni likvor treba obojiti po Gramu, uraditi kulture, odrediti broj i vrstu stanica, te sadržaj bjelančevina i glukoze u likvoru. Lumbalnom punkcijom u meningitisu dobije se mutan i gnojan likvor, povišeni proteini, snižena glukoza i povišeni laktati. Ove pretrage potrebno je učiniti što je prije moguće. Međutim, kod bolesnika sa znakovima opsežnog oštećenja moždanog parenhima (npr. žarišni ispadi, edem papile, pogoršanje stanja svijesti, konvulzije), potrebno je učiniti CT mozga zbog postojanja male mogućnosti hernijacije moždanih struktura nakon lumbalne punkcije u slučaju moždanog apscesa ili nekog drugog opsežnog oštećenja (2, 4, 8).

Analiza likvora pomaže u dijagnostici meningitisa (Slika 1). Nalaz bakterija u preparatu likvora obojenom po Gramu ili njihov rast u kulturi je dokaz bakterijskog meningitisa. Bojenje po Gramu je pozitivno u oko 80% slučajeva bakterijskog meningitisa i obično se već njime mogu razlikovati uobičajeni patogeni uzročnici. Limfocitoza u likvoru te izostanak patogena upućuju na aseptični meningitis, ali se može raditi i o djelomično liječenom bakterijskom meningitisu (4).



Slika 1. Akutni bakterijski meningitis: inicijalni postupnik

1.2.6. Liječenje akutnog bakterijskog meningitisa

Ako se bolesnik ne doima teško bolesnim, a dijagnoza nije potpuno sigurna, antibiotska terapija može pričekati i potrebno je napraviti analizu likvora. Ako se bolesnik doima teže bolesnim, a ima kliničke simptome meningitisa, potrebno je započeti s antibiotskom terapijom odmah nakon uzimanja hemo i urinokulture (4, 7). Potrebno je bolesnika uputiti na CT. Ukoliko CT ne pokazuje znakove fokalnih lezija koje bi bile kontraindikacija za lumbalnu punkciju, punkcija se tada radi. Incijalno antibiotsko liječenje je empirijsko, ovisno o dobi

pacijenta i predispozicijskim faktorima. Poslije se terapija prilagođava ovisno nalazima kulture (Tablica 3, 4) (4, 7).

Tablica 3. Inicijalna antimikrobna terapija bakterijskog meningitisa

Dob ili stanje	Etiološki agens	Antibiotici izbora
Neonatusi	*Streptoccocus B, Gram negativni bacili, L.monocytgenes*	Ampicilin + Ceftriakson ili Cefotaksim
Djeca	*Streptoccocus pneumoniae,Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae*	Ceftriakson ili Cefotaksim + Vankomicin
Odrasli < 50	*Streptoccocus pneumoniae, Neisseria meningitidis*	Ceftriakson ili Cefotaksim + Vankomicin
Odrasli > 50	*Streptoccocus pneumoniae, Listeria monocytogenes, Gram negativni bacili*	Ceftriakson ili Cefotaksim + Vankomicin + Ampicilin
Trauma glave, neurokirurški zahvat	*Staphylococcus, Gram negativni bacili, Streptoccocus pneumoniae*	Vankomicin + Ceftazidim
Imunodeficijentni odrasli	*L. monocytogenes, Gram negativni bacili*	Amplicilin + Ceftazidim + Vankomicin

Tablica 4. Liječenje bakterijskog meningitisa kada je poznat uzročnik

Uzročnici:	Antibiotici izbora
Gram + koki	Vankomicin, Ceftriakson ili Cefotaksim
Gram - koki	Pencilin G
Gram + bacili	Ampicilin ili Penicilin G i Gentamicin
Gram - bacili	Ceftriakson, Cefotaksim ili Ceftazidim i Gentamicin

1.3. AKUTNI VIRUSNI MENINGITIS

Virusni meningitis je dio sindroma aseptičkog meningitisa u koji spadaju svi meningitisi infektive i neinfektivne etiologije s limfocitnom pleocitozom. Mora se razlikovati od bakterijskog meningitisa na temelju pažljivog razmatranja cerebrospinalnog likvora i fizikalnog pregleda (1, 13). Najčešći uzročnici su virusi koji se mogu dokazati u 55-70% slučajeva sindroma. Virusni meningitisi češći su od bakterijskih meningitisa (14).

1.3.1. 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, coxackievirusi B, coxackievirusi A*. Prenose se fekalno-oralnim putem, otpadnim vodama, 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, miokarditis, aseptički meningitis. Enterovirus je najčešći uzročnik aseptičkog meningitisa (1, 15).

Arbovirusi uzrokuju sindrom aseptičkog meningitisa i meningoencefalitisa diljem svijeta. S prirodnog domaćina na čovjeka ih prenose vektori. U arboviruse se ubrajaju virus sentluitskog encefalitisa, japanskog encefalitisa i krpeljnog meningoencefalitisa iz porodice

Flavivirusa. Za nas je važan virus krpeljnog meningoencefalitisa koji se pojavljuje u dvije varijante: kao virus ruskog proljetno-ljetnog encefalitisa i kao virus srednjoeuropskog encefalitisa. Osim što se prenose putem vektora *Ixoides persulcatus* i *Ixodes ricinus* mogu se prenijeti konzumacijom sirova mlijeka i sira inficiranih domaćih životinja (1).

Mumps je najčešći uzročnik virusnog meningitisa u populacijama koje nisu cjepljene protiv ovog virusa. Procjenjuje se da se javlja između 10-30% slučajeva. Muška djeca oboljevaju 2-5 puta češće od djevojčica (14).

Herpesvirusi 1 i 2 su važni uzročnici infekcija središnjeg živčanog sustava. Javlja se u svim razdobljima života sa vrhom u dvije distribucije, kod starijih od 50 godina i kod mlađih od 20 godina. 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 *VZV, CMV, EBV i HHV-6* (1, 14). Mollaretov meningitis je sindrom rekurentnog aseptičnog meningitisa koji prolazi spontano, a za koji su karakteristični veliki atipični monociti u likvoru; vjerojatno je posljedica herpes simpleks virusa tip 2 ili drugih virusa (4).

Primarna infekcija *HIV*-om važan je uzrok aseptičkog meningitisa. Aseptički meningitis može biti dio klinički manifestne primarne HIV infekcije (5-10% slučajeva), može se pojaviti kasnije, a može imati i asimptomatski tijek (1, 14).

1.3.2. 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, stanicama lamine proprije sluznice crijeva i endotelu krvnih žila. Diseminacija u vaskularna tkiva jetre, slezene, mišića i daljna 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 iz 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. 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. Virusi kao HSV šire se kroz periferene i kranijalne živce. Jednom kada su u središnjem živčanom sustavu mogu se širiti subarahnoidalnim prostorom cerebrospinalnim likvorom uzrokovajući upalni odgovor organizma. Virusi 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 celularnim oštećenjima (1, 15).

Nakon što se razvila infekcija središnjeg živčanog sustava, upalne stanice, uključujući specifično aktivirane limfocite, akumuliraju u CNS. To je popraćeno otpuštanjem upalnih citokina kao što su IL-1β, IL-6 i TNF-α i domaće proizvodnje imunoglobulina plazma stanica. Upalni odgovor dovodi do povećanja propusnosti krvno moždane barijere i dopušta ulazak cirkulirajućih imunoglobulina. Neuspješna imunosna reakcija može biti posljedica tolerancije virusa, imunosnog defekta ili sposobnosti virusa da izbjegne imunosni nadzor (1, 15).

1.3.3.Klinička slika akutnog virusnog meningitisa

Aseptični meningitis obično uslijedi nakon sindroma sličnog gripi te izaziva vrućicu i glavobolju dok nazalna kongestija i sekrecija nisu vodeći simptomi. Meningealni znakovi su obično manje izraženi i razvijaju se polakše nego u akutnom bakterijskom meningitisu. Bolesnici obično nisu u teškom stanju; najizrazitiji su sistemski ili nespecifični simptomi. Žarišnih neuroloških simptoma nema. Bolesnici s neinfektivnim meningitisom su često afebrilni (4, 15).

1.3.4. Dijagnoza akutnog virusnog meningitisa

Na aseptični meningitis treba posumnjati u svakog bolesnika s vrućicom, glavoboljom 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). Razina glukoze u likvoru je normalna, a proteina normalna ili umjereno povišena. Radi identifikacije virusnog uzročnika obično se vrši PCR likvora. Dijagnoza Mollaretova meningitisa postavlja se PCR analizom za herpes simpleks tip 2 DNK. Dijagnoza aseptičnog meningitisa uzrokovanog lijekovima postavlja se isključivanjem drugih uzročnika. Potrebno je izvršiti dijagnostičke testove na klinički sumnjive uzročnike (npr. rikecijske infekcije, sifilis) (4, 7).

Razlučiti bakterijski meningitis, koji zahtijeva specifično i brzo liječenje, od aseptičnog meningitisa koji obično ne zahtjeva specifičnu terapiju, ponekad je teško. Čak i uz nekoliko neutrofila u likvoru, koji se mogu naći u ranom stadiju virusnog meningitisa, 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. Karakteristike likvora kod TBC-a su slične onima kod aseptičnog meningitisa. Na TBC meningitis ukazivati će klinička slika, te povišeni sadržaj proteina uz blaže sniženu glukozu u likvoru (4).

1.3.5. Liječenje akutnog virusnog meningitisa

Virusni aseptični meningitis najčešće prolazi spontano. Liječi se obično simptomatski (15). 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. Medikamentni aseptični meningitis liječi se ukidanjem uzročnog lijeka. Mollaretov meningitis se može liječiti aciklovirom (4).

1.4. SUBAKUTNI I KRONIČNI MENINGITIS

Meningealna upala koja traje više od 2 tjedna je subakutni meningitis. Može imati infektivne ili neinfektivne uzroke. Infektivni uzročnici su gljivice, najčešće *Cryptococcus neoformans*, TBC, Lajmska borelioza, AIDS, aktinomices i sifilis; neinfektivni uzroci su sarkoidoza, vaskulitis, Behçetov sindrom i karcinomi kao što su limfomi, leukemija, određeni karcinomi i gliomi (osobito glioblastom) (3, 4).

U kronične meningitise svrstavaju se upale središnjeg živčanog sustava koje traju najmanje 4-6 tjedana uz tendenciju pogoršanja ili perzistiranja tegoba te prisutnost upalnih stanica u likvoru. Kronični meningitis treba razlikovati od rekurirajućeg meningitisa koji je karakteriziran rekurirajućim atakama akutnog meningitisa između kojih se nalaze razdoblja dobrog stanja bolesnika bez simptoma i znakova bolesti. U prosudbi bolesnika važni su epidemiološki podaci. Važna je izloženost tuberkulozi, kontakt sa životinjama, ugrizima krpeljima, a osobito anamneza o spolnim bolestima i seksualnim navikama. Bolest najčešće počinje postupno povišenjem temperature, glavoboljom, mučninom i kvantitativnim i kvalitativnim poremećajima svijesti (1).

Česti su glavobolja, bolovi u leđima i oštećenja moždanih ili moždinskih živčanih korjenova. Može se razviti komunikantni hidrocefalus i dovesti do demencije. Intrakranijalni tlak može ostati povišen i manifestirati se danima ili tjednima glavoboljom, povraćanjem i smanjenom budnošću. Ako se ne liječi, može dovesti do smrti unutar nekoliko tjedana ili mjeseci (npr. kod TBC–a ili tumora) ili simptomi mogu biti izraženi godinama (npr. Lajmska borelioza) (4).

Jedan od najčešćih uzročnika kroničnog meningitisa je *Mycobacterium tuberculosis*. Osim *Mycobacterium tuberculosis* u infektivne uzročnike kroničnog meningitisa spada *Cryptococcus neoformans i T. pallidum* (1). Kod djece meningitis uzrokovan *M. tuberculosis* najčešće nastaje tijekom progresivne bolesti rupturom površno smještenog intracerebralnog žarišta u subarahnoidalni prostor. Često su nazočne i ostale manifestacije tuberkuloze kao što je milijarni rasap na pluća. Kod odraslih tuberkulozni meningitis je rezultat reaktivacije latentne infekcije pa su ostale prezentacije tuberkuloze rijetko prisutne. Mikobakterijski meningitis je često prisutan u imunokompromitiranih domaćina, kao što su HIV pacijenti ili populacije beskućnika. Simptomi se razvijaju postupno tjednima uključuju glavobolju, vrućicu,

povraćanje i poremećaje svijesti, promjene ponašanja, konvulzije, gubitak tjelesne mase, općim lošim stanjem (10). Likvor je bistar, tlak povišen, izražena je blaga do srednja pleocitoza, proteini su povišeni, a glukoza je u likvoru snižena. Liječenje se provodi antituberkuloticima (izoniazid, rifampin, pirazinamid i etambutol) koje treba provoditi najmanje godinu dana (1, 7).

1.5. GENETIKA ZARAZNIH BOLESTI

Zarazne bolesti imaju značajan utjecaj na ljudsku vrstu. Karakterizirane su nizom jedinstvenih značajki. Mogu biti u potpunosti iskorijenjene, ali se isto tako mogu i pojaviti nove zarazne bolesti zbog izvanredne prilagodljivosti novim ekološkim nišama (16). Uočavaju se jake individualne razlike u ishodu zaraznih bolesti što se prepisuje genetskom profilu pojedinca. Studije o genetskom nasljeđivanju dovode do povećanog interesa u razumijevanju genetske pozadine zaraznih bolesti u dvadesetom stoljeću. Kao rezultat toga objavljene su brojne studije. Osjetljivost na infekcije i pojava drugih ljudskih bolesti kao što su dijabetes i ishemijske bolesti srca proizlazi iz složene interakcije okoliša i genetskih čimbenika domaćina. Ideja da ljudska genetika može pridonijeti našem razumijevanju osjetljivosti na zarazne bolesti nije nova. Još u 18. stoljeću vjerovalo se da je za bolesti kao što je tuberkuloza i lepra dijelom odgovorno nasljeđivanje određenog genetskog materijala.

Studije blizanaca također mogu pružiti procjenu doprinosa zajedničkih gena i okoline. Jednojajčani blizanci pokazuju povećanu podudarnost za osjetljivost na neke infekcije u usporedbi s dvojajčanim blizancima. Primjeri uključuju tuberkulozu, sinusitis, *Helicobacter pylori* specifična titar protutijela i lepru (17).

Rizik od smrti zbog zarazne bolesti posvojenog djeteta je povećan skoro šest puta, ukoliko je i njegov biološki roditelj umro zbog takve bolesti. Istovremeno, ukoliko je posvojitelj umro od zarazne bolesti, rizik za smrt djeteta nije povećan, što ukazuje na to da su genetski, a ne okolišni čimbenici važne odrednice smrtnosti od zaraznih bolesti (17).

Razumijevanje genetskog profila pojedinca mogao bi imati veoma značajnu ulogu u kliničkoj medicini posebice zbog osjetljivosti koja može nastati zbog djelomično skrivenih ili maskiranih urođenih pogrešaka ili imunološkog odgovora (18). Ovo je osnovica za razvoj individualiziranog pristupa zaraznim bolestima, koji bi trebao omogućiti bolju dijagnostiku, bolji plan liječenja, a u konačnici i dovesti do boljih ishoda liječenja. Očekuje se da će ovakav

pristup biti moguć unutar desetak godina, a u njemu će biti moguće usporediti genomski profil bolesnika s genomskim profilom uzročnika, i na taj način unaprijed predvidjeti rizik za nastanak težeg oblika kliničke slike, ili čak i smrti. Osim toga, moglo bi biti moguće predvidjeti i rizik za pojavu nuspojava liječenja, i na taj način osigurati najbolje ishode liječenja s obzirom na ove odrednice.

1.5.1. Povezanost meningitisa i gena

Neke studije su proučavale postoji li povezanosti između određenih gena i pojave meningitisa. Faktori rizika za podložnost bakterijskih meningitisa su identificirani, ali individualne razlike u osjetljivosti su u velikoj mjeri nepoznanica (Tablica 5). Najčešće analizirani geni u ovakvim istraživanjima su geni iz skupine imunološkog odgovora, koji imaju ulogu u brzom prepoznavanju i nespecifičnoj borbi protiv patogena. Najčešće su to geni za interleukine ili medijatore upale, proteine koji predočavaju antigen i pokreću upalni odgovor ili razne proteine uključene u kaskadu imunološkog odgovora. Nažalost, do sada ne postoji objavljeni sustavni pregled literature koji bi dao jednoznačan odgovor na pitanje genetske podloge nastanka meningitisa.

Tablica 5. Popis gena u objavljenim radovima u kojima se istraživala genetska podloga meningitisa

Gen		Autori
Jednonukleotidni polimorfizmi (SNPs) CCL1 gena	Povezan s razvojem različitih kliničkih oblika tuberkuloze	19
T597C polimorfizam TLR2 gena	Sklonost prema tuberkuloznom meningitisu	20
varijacije unutar CXCL1 i CARD8 gena	Osjetljivost na pneumokokni meningitis	21
jednonukleotidni polimorfizami (SNPs) u komplementu C3	Podložnost za bakterijski meningitis	22
polimorfizmi ili haplotipovi u IL1RA, SFTPA2, CEACAM3, CEACAM6 i CFH	Mogu biti povezani s meningokoknom bolesti	23
nedostatak NF-κB1	Povezan s povećanom smrtnosti tijekom pneumokoknog meningitisa	24
deficijencija gena za IL-1	Oslabljen imunološki odgovor protiv pneumokoknog meningitisa	25

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1.Cilj istraživanja

Ispitati ulogu genetske podloge ljudi koja ih čini sklonima nastanku meningitisa, na temelju podatka iz povijesti bolesti o bolničkom liječenju meningitisa te rezultata određivanja njihovih genotipova.

2.2.Hipoteza

Genetska obilježja osobe određuju sklonost za nastanak meningitisa.

3. MATERIJALI I METODE

Podatci za izradu ovog diplomskog rada korišteni su iz projekta 10,001 Dalmatinac. Ovaj projekt provodi se od 1999. godine, s posebnim interesom na izolirane otočne populacije u kojima je moguća jednostavnija detekcija gena u podlozi bolesti.

Ispitanici u ovom istraživanju potječu s otoka Visa (prvi puta uključeni u istraživanje tijekom 2003. i 2004. godine), otoka Korčule (uključeni 2007. godine) te iz grada Splita (uključeni tijekom 2008. i 2009. godine). Svi ispitanici su pozivani putem sredstava javnog informiranja ili izravnim pozivima, stvarajući uzorak od ukupno 3007 ispitanika (1026 s otoka Visa, 969 s otoka Korčule te 1012 iz Splita). Svi ispitanici su nakon odluke o sudjelovanju prvo potpisali informirani pristanak, a cijelo istraživanje odobrilo je etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (2001., 2006.), Multi-ethics Research Committee iz Edinburgha (2001.), NHS Lothian Ethics Commite (2011.) te Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (2011., 2013.).

Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podatci iz povijesti bolesti, u kojima je korišten podatak o bolničkom liječenju meningitisa. Uz ovo, koristili smo i dob i spol ispitanika, s ciljem otkrivanja genetske podloge za nastanak meningitisa. Ispitanici su uz ove podatke dali i uzorak krvi, iz kojeg su određivani uobičajeni rizici (kolesterol, razina glukoze, mokraćna kiselina, itd). Uzorak krvi korišten je i za ekstrakciju DNA. Ispitanici su nakon toga bili genotipizirani, korištenjem dva različita panela. Prvi je bio Illumina HumanHap 300 (verzija 1), kojim su ispitanici iz Visa genotipizirani s ukupno 317.058 biljega jedne baze (engl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP). Ispitanici s Korčule i iz Splita genotipizirani su Illumina CNV370 panelom, kojim smo dobili podatak o ukupno 346.812 biljega. Preklop ova dva panela iznosio je 298.473 biljega, koji su bili korišteni u analizi.

U analizi podataka korišten je pristup kandidatnog gena, u kojem se otprije poznati biljezi koriste kako bi se njihova vrijednost vrednovala u drugoj populaciji. Ovaj pristup pruža bolju mogućnost detekcije gena, jer ne zahtjeva smanjivanje razine statističke vjerojatnosti koje je potrebno u cjelogenomskoj asocijacijskoj studiji (engl. *genome-wide association study*, GWAS). U analizi je korišteno ukupno 47 biljega jednog nukleotida, koji su bili pronađeni u pet ranije objavljenih istraživanja, a bili su dostupni u korištenom genetskom panelu (Tablica 6). Ovi biljezi su pripadali u 22 gena, vezanih uz imunološki odgovor i srodne mehanizme.

Analiza podataka provedena je korištenjem hi-kvadrat testa te statističkog programa R (http://www.r-project.org), s razinom statističke značajnosti postavljenom na $P < 0,05$.

Tablica 6. Kandidatni geni povezani s pojavom meningitisa u ranije objavljenim radovima

SNP	PMID	Gen	autori
rs17525495	25799317	LTA4H	(26)
rs1800795	26870821	IL10	(27)
rs1800796	26870821	IL10	(27)
rs1800797	26870821	IL10	(27)
rs4073	26870821	IL8	(27)
rs16944	26870821	IL1B	(27)
rs1143634	26870821	IL1B	(27)
rs419598	26870821	IL1RA	(27)
rs16944	26870821	IL1B	(27)
rs1800629	21473761	TNF	(28)
rs4463407	21473761	INDO	(28)
rs2304705	21473761	KYNU	(28)
rs6743085	21473761	KYNU	(28)
rs17853193	21473761	AADAT	(28)
rs17852900	21473761	AADAT	(28)
rs1480544	21473761	AADAT	(28)
rs1024611	16991088	CCL2	(29)
rs10735810	16991088	VDR	(29)
rs1143634	16991088	IL1B	(29)
rs154410	16991088	VDR	(29)
rs16944	16991088	IL1B	(29)
rs17235409	16991088	SLC11A1	(29)
rs17235416	16991088	SLC11A1	(29)
rs1800450	16991088	MBL2	(29)
rs1800451	16991088	IL1A	(29)
rs1800587	16991088	IL1A	(29)
rs1800872	16991088	IL10	(29)
rs1800896	16991088	IL10	(29)
rs2069705	16991088	IFNG	(29)
rs2069718	16991088	IFNG	(29)
rs2114592	16991088	SP110	(29)
rs2234711	16991088	IFNG	(29)
rs2276631	16991088	TNFA	(29)
rs2393799	16991088	P2X7	(29)
rs2430561	16991088	IFNG	(29)
rs3731865	16991088	SLC11A1	(29)
rs3751143	16991088	P2X7	(29)
rs3948464	16991088	SP110	(29)
rs5030737	16991088	MBL2	(29)
rs5743708	16991088	TLR2	(29)
rs6265786	16991088	TLR2	(29)
rs731236	16991088	VDR	(29)
rs7932766	16991088	TIRAP	(29)
rs56078309	27432718	CXCL1	(30)
rs2008521	27432718	CXCL1	(30)
rs2067085	27432718	NOD2	(30)
rs4251552	27432718	NOD2	(30)

3. REZULTATI

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je ukupno 3.007 ispitanika, od čega je bilo 1.162 muškarca (38,6%) te 1.845 žena (61,4%), uz granično veći udio muškaraca u uzorku s otoka Visa (Tablica 7).

U uzorku je zabilježeno ukupno 26 slučajeva meningitisa, od kojih je najveća učestalost zabilježena u populaciji otoka Visa (Tablica 7). Prosječna dob pojave meningitisa bila je dostupna za 25 slučajeva, a također se razlikovala između analiziranih populacija. Najveća prosječna dob zabilježena je u Splitu, u kojem je raspon dobi bio najveći (Tablica 7).

Tablica 7. Prikaz obilježja tri analizirane skupine, učestalost meningitisa te analiza dobi pri pojavi meningitisa.

Varijabla	Vis	Korčula	Split	Ukupno	P
Spol; n (%)					0,038
Muškarci	422 (41,1)	345 (35,6)	395 (39,0)	1.162 (38,6)	
Žene	614 (58,9)	624 (64,4)	617 (61,0)	1.845 (61,4)	
Dob (godine; prosjek ± SD)	55,77±15,56	56,26±14,15	50,28±14,42	54,08±14,97	<0,001 VS,KS*
Meningitis; n (%)	16 (1,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	26 (0,9)	0,011
Prosječna dob pojave meningitisa; medijan (interkvartilni raspon)	11,0 (6,0)	4,50 (4,75)	12,50 (17,25)	11,00 (6,50)	0,032 VK,SK*
Raspon dobi pojave meningitisa (godine)	6-21	4-10	7-49	4-49	0,102

Analiza genetskih odrednica pojave meningitisa ukazala je na postojanje dva granično značajna rezultata, u prikazu dvadeset najznačajnijih (Tablica 8). Ova dva biljega pripadala su genu SP110, a rezultat je postojao u dvije odvojene populacije (Tablica 8).

Tablica 8. Prikaz 20 najznačajnijih rezultata iz analize podataka

Skupina	**Biljeg**	**Gen**	**P**
Vis	rs3948464	SP110	0,063
Korčula	rs2114592	SP110	0,072
Split	rs1800896	IL10	0,113
Vis	rs1800450	MBL2	0,180
Vis	rs2008521	CXCL1	0,181
Vis	rs5030737	MBL2	0,190
Vis	rs731236	VDR	0,206
Vis	rs2069718	IFNG	0,238
Korčula	rs419598	IL1RA	0,333
Vis	rs1800587	IL1A	0,344
Korčula	rs1800450	MBL2	0,350
Vis	rs1143634	IL1B	0,357
Split	rs2069718	IFNG	0,417
Korčula	rs2069718	IFNG	0,444
Vis	rs1800629	TNF	0,471
Vis	rs3751143	P2X7	0,473
Vis	rs10735810	VDR	0,496
Split	rs1800450	MBL2	0,546
Vis	rs2069705	IFNG	0,550
Split	rs3751143	P2X7	0,574

4. RASPRAVA

Rezultati ovog rada pokazali su da je gen SP110 granično i vrlo izgledno povezan s nastankom meningitisa. Rezultat je bio granično značajan u dvije odvojene populacije, na Visu i na Korčuli. Nažalost, značajnost je bila određena u dva biljega, tako da nije bilo moguće napraviti jedinstvenu meta-analizu, u kojoj bi vjerojatno značajnost gena bila i formalno zadovoljena, s obzirom da su oba značajna biljega bila unutar istog gena. Ovaj gen je član SP100/SP140 obitelji proteina, koja je u najvećoj koncentraciji zabilježena u leukocita periferne krvi, slezeni i u manjoj mjeri u mnogim drugim tkivima kao što su pluća. Funkcija SP110 nije u potpunosti razjašnjena, ali se vjeruje da imaju ulogu u indukciji diferencijacije mijeloidnih stanica i da može djelovati kao aktivator transkripcije gena. Osim toga, protein može igrati ulogu u biogenezi ribosoma (31). Gen se nalazi na dugom kraku drugog kromosoma.

Razvoj zaraznih bolesti rezultat je kompleksne interakcije između domaćina i patogena pod utjecajem okolišnih čimbenika. Neki radovi potvrđuju da su varijante u genu SP110 povezane s genetskom sklonošću za tuberkulozu (31-33). Do sada je svega nekoliko radova pokazalo vezu ovog gena s meningitisom, uključujući i rad iz kojeg smo uzeli podatak korišten u ovom istraživanju (29). Opseg dosadašnjih istraživanja nije dovoljan da bi se jednoznačno odredila uloga ovog gena i razmotrila mogućnost za korištenje u kliničkoj praksi. Kako bi se ovo omogućilo, bilo bi potrebno provesti druga istraživanja. Ukoliko bi sličan ustroj istraživanja u drugoj populaciji dao isti rezultat, trebalo bi provesti ciljano kliničko istraživanje u kojem bi se ispitala uloga ovog gena u nastanku pojedinih oblika meningitisa, ovisno o dinamici bolesti i uzročniku.

Genetska podloga meningitisa zasigurno je vrlo složena, a u nju su uključeni neki od ranije objavljenih gena. Protein kodiran IL10 genom je citokin kojeg primarno proizvode monociti, a u manjoj mjeri i limfociti. Potiskuje funkcije makrofaga i sintezu TH1 citokina i na taj način usmjerava imunoreakciju prema humoralnoj imunosti (TH2). Povećava preživljavanje B stanicama, proliferaciju i proizvodnju antitijela. Ovaj citokin može blokirati aktivnost NF-kappa B, i uključen je u regulaciju JAK-STAT signalnog puta. Mutacije u genu su povezane s povećanom osjetljivosti na HIV-1 infekcije i reumatoidni artritis (23,27).

MBL2 gen kodira manoza povezujući lektin, čiji protein prepoznaje manozu i N-acetilglukozamin na mnogim mikroorganizma te je sposoban aktivirati klasični put komplementa. Nedostaci ovog gena su bili povezani s osjetljivošću na autoimune i zarazne bolesti (23,29).

CXCL1 gen je antimikrobni gen koji kodira člana CMX podobitelji kemokina. Protein kodiran ovim genom je faktor rasta koji signalizira preko CXC receptora 2. Ovaj protein ima značajnu ulogu u upali i služi kao kemoatraktant za neutrofile. Aberantna ekspresija tog proteina je povezana s rastom i napredovanjem nekih tumora (21,30).

VDR gen kodira nuklearni hormonski receptor vitamina D3. Receptor pripada porodici trans-djelujućih transkripcijskih regulacijskih čimbenika i pokazuje sličnost sekvenci sa steroidnim i receptorima hormona štitnjače. Ciljevi ovog nuklearnog receptora hormona su uglavnom uključene u metabolizam minerala, no uključeni su i u imunološkom odgovoru (23,29).

IFNG gen kodira solubilni citokin koji je član interferona klase II. Kodirani protein izlučuju stanice prirođenog i stečenog imunološkog sustava. Aktivni protein je homodimer koji se veže na interferona gama receptor, koja potiče stanični odgovor na virusne i bakterijske infekcije. Mutacije u genu su povezane s povećanom osjetljivosti na virusne, bakterijske i parazitarne infekcije i nekoliko autoimunih bolesti (23,29).

IL1RN gen kodira protein interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA). IL-1RA u početku zvao inhibitor IL-1. IL-1RA je tvar koja se veže ne-produktivno na površinu stanice interleukin-1 receptora (IL-1R), istog receptora koji veže interleukin 1 (IL-1), sprečavajući IL-1 da šalje signal na tu stanicu. IL-1RA je član obitelji citokina interleukina 1. IL1Ra izlučuju različite vrste stanica, uključujući imunološke stanice, epitelne stanice, i adipociti. Ovaj protein inhibira aktivnosti interleukina 1, IL1A i IL1B (27).

Protein kodiran IL1A genom je član obitelji citokina interleukina 1. Ovaj citokin je uključen u različite imunološke odgovore, upalne procese i hematopoezu. Izlučuju ga monociti i makrofagi kao proprotein koji se proteolitički obrađuje i luči kao odgovor na ozljedu stanica, a time i izaziva apoptozu. Smatra se da je polimorfizam ovih gena povezan s reumatoidnim artritisom i Alzheimerovom bolesti (29).

Protein kodiran IL1B genom je član obitelji citokina interleukina 1. Ovaj citokin proizvode aktivirani makrofagi kao proprotein koji je proteolitički obrađen u svoj aktivni oblik pomoću kaspaze 1. Ovaj citokin je važan posrednik upalnog odgovora, i uključen je u razne stanične aktivnosti, uključujući proliferaciju stanica, diferencijaciju i apoptozu (27,29).

TNF gen kodira multifunkcionalni proupalni citokin koji pripada superporodici čimbenika nekroze tumora (TNF). Ovaj citokin sudjeluje u regulaciji širokog spektra bioloških

procesa, uključujući staničnu proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu, metabolizma lipida i koagulacije (28,29).

Produkt PX27 pripada porodici purinskih receptor za ATP. Ovaj receptor djeluje kao ionski kanal sa ligandima i odgovoran je za ATP-ovisne lize makrofaga preko formiranja membranske pore koja je propusna za velike molekule. Aktivacija ovog nuklearnog receptora ATP u citoplazmi može biti mehanizam kojim se stanična aktivnost može vezati na promjene u ekspresiji gena (29).

Rezultati ovog rada ukazuju na složenu prirodu genetske podloge meningitisa, uz izražen učinak gena SP110. Iako je ovo dosta ograničen uvid, čini se da bi se ovaj gen u budućnosti mogao koristiti za procjenu individualnog rizika za nastanak meningitisa, s ciljem razvoja individualizirane medicine. Na temelju njega mogao bi se procjenjivati osobni rizik, a možda i prepoznati osobe pod povećanim rizikom i na njima primjenjivati pojačane mjere nadzora i dodatno cijepljenje protiv onih uzročnika za koje postoji cjepivo.

Mane ovog istraživanja su mala veličina uzorka, ali i korištenje pristupa kandidatnog gena, koje se temelji na hipotezi. Metodološki su istraživanja bez hipoteze, poput cjelogenomskog istraživanja (engl. *genome-wide association study*) mnogo bolja, jer omogućuju cjelovitije razumijevanje genetske podloge bolesti. U budućnosti bi bilo jako zanimljivo prikupiti detaljnije informacije o tijeku bolesti i uzročniku, kako bi se možda mogli još bolje opisati slučajevi meningitisa s poznatim uzročnikom, a tako i bolje razumjeti mehanizam bolesti i preciznije odrediti osobni rizik.

5. ZAKLJUČCI

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da bi gen SP110 mogao imati vrlo važnu ulogu u nastanku meningitisa, neovisno o patogenom uzročniku. Rezultat je bio granično neznačajan u dvije odvojene populacije, što bi se moglo smatrati replikacijom rezultata. Međutim, za jasno postavljanje uloge ovog gena u nastanku meningitisa bilo bi potrebno dobiti ovakav ili snažniji rezultat iz barem još jedne neovisne populacije, a zatim isto potvrditi i u nastanku pojedinih oblika meningitisa. Na temelju takvog pozitivnog rezultata bilo bi moguće razvijati individualiziranu primjenu ovih spoznaja u procjeni osobnog rizika i stvaranju postupnika koji bi uzeo ovu informaciju u obzir.

6. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Božinović D. Infekcije središnjeg živčanog sustava. U: Begovac J, Lisić M, Barišić B, Schonwald S, i sur. Infektologija. Profil; 2008: str. 224-57.
2. Brinar V. Upalne bolesti središnjeg živčanog sustava i njegovih ovojnica. U: Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009: str.496-98.
3. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, i sur. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351(18):1849-59.
4. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, Berkwits M, i sur. Meningitis. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo d.o.o. 2010: str.1858-71.
5. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. Infect Dis Clin North Am. 2009;23(3):609-23.
6. Središnji živčani sustav. U: Krmpotić Nemanić J, Marušić A ur. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007: str.407-11
7. Greenberg D, Simon R, Aminoff M, i sur. Meningitis, Encephalitis and Sepsis. Clinical neurology. Mc Graw Hill Lange. 2012;79-83
8. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):467-92.
9. Ward MA, Greenwood TM, Kumar DR, Mazza JJ, Yale SH. Josef Brudzinski and Vladimir Mikhailovich Kernig: Signs for Diagnosing Meningitis. Clin Med Res. 2010;8(1):13-7.
10. Parikh V, Tucci V, Galwankar S. Infections of the nervous system. Int J Crit Illn Inj Sci. 2012;2(2):82.
11. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, i sur. Bacterial Meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med. 1997;337(14):970-6.
12. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 1993;6(2):118-36.
13. Ratzan KR. Viral meningitis. Med Clin North Am. 1985;69(2):399-413.
14. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. BMJ. 2008;336(7634):36-40.
15. Chadwick DR. Viral meningitis. Br Med Bull. 2005;75(1):1-14.
16. Fauci AS, Morens DM. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. N Engl J Med. 2012;366(5):454-61.
17. Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? Lancet Infect Dis. 2006;6(10):65363.
18. Patarčić I, Gelemanović A, Kirin M, Kolčić I, Theodoratou E, Baillie KJ, i sur. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis. Sci Rep. 2015;5:16119.

19. Zhao Y, Bu H, Hong K, Yin H, Zou Y-L, Geng S-J, i sur. Genetic polymorphisms of CCL1 rs2072069 G/A and TLR2 rs3804099 T/C in pulmonary or meningeal tuberculosis patients. Int J Cli Exp Pathol. 2015;8(10):12608.

20. Thuong N, Hawn T, Thwaites G, Chau T, Lan N, Quy H, i sur. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis. Genes immun. 2007;8(5):422-8.

21. Ferwerda B, Serón MV, Jongejan A, Zwinderman AH, Geldhoff M, van der Ende A, i sur. Variation of 46 innate immune genes evaluated for their contribution in pneumococcal meningitis susceptibility and outcome. EBioMedicine. 2016;10:77-84.

22. Adriani KS, Brouwer MC, Geldhoff M, Baas F, Zwinderman AH, Morgan BP, i sur. Common polymorphisms in the complement system and susceptiblity to bacterial meningitis. J Infect. 2013;66(3):255-62.

23. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, Zwinderman AH, van der Poll T, van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009;9(1):31-44.

24. Kastenbauer S, Koedel U, Weih F, Ziegler-Heitbrock L, Pfister H-W. Protective role of NF-κB1 (p50) in experimental pneumococcal meningitis. Eur J Pharmacol. 2004;498(1):315-8.

25. Zwijnenburg PJ, van der Poll T, Florquin S, Roord JJ, van Furth AM. IL-1 receptor type 1 gene-deficient mice demonstrate an impaired host defense against pneumococcal meningitis. J Immunol. 2003;170(9):4724-30.

26. Dunstan SJ, Tram TT, Thwaites GE, et al. LTA4H genotype is associated with susceptibility to bacterial meningitis but is not a critical determinant of outcome. PloS One. 2015;10:e0118789.

27. Lundbo LF, Harboe ZB, Clausen LN, i sur. Genetic Variation in NFKBIE Is Associated With Increased Risk of Pneumococcal Meningitis in Children. EbioMedicine. 2016;3:93-99.

28. de Souza FR, Fontes FL, da Silva TA, i sur. Association of kynurenine aminotransferase II gene C401T polymorphism with immune response in patients with meningitis. BMC Med Genet. 2011;12-51.

29. Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, i sur. A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. J Infect Dis. 2006;194:1127-1134.

30. Ferwerda B, Valls Seron M, Jongejan A, i sur. Variation of 46 Innate Immune Genes Evaluated for their Contribution in Pneumococcal Meningitis Susceptibility and Outcome. EbioMedicine. 2016;10:77-84.

31. Tosh K, Campbell SJ, Fielding K, Sillah J, Bah B, Gustafson P, i sur. Variants in the SP110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in West Africa. Proc Nati Acad Sci. 2006;103(27):10364-8.

32. Jamal F, Singh S, Qidwai T. Biomedical Importance of Host Genetic Factors in Infectious Diseases: INTECH Open Access Publisher. 2012.

33. Liang L, Zhao Y-l, Yue J, Liu J-f, Han M, Wang H, i sur. Association of SP110 gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis in a Chinese population. Infect Genet Evol. 2011;11(5):934-9.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je ispitati ulogu genetske podloge ljudi koja ih čini sklonima nastanku meningitisa, na temelju podatka iz povijesti bolesti o bolničkom liječenju meningitisa te rezultata određivanja njihovih genotipova.

Materijali i metode: Korišteni su podatci iz projekta 10.001 Dalmatinac, i to s otoka Visa, otoka Korčule i grada Splita. Ukupno je u istraživanje bilo uključeno 3.007 ispitanika, od kojih je za njih 26 postojao podatak o bolničkom liječenju meningitisa u njihovoj povijesti bolesti. Koristili smo dob i spol ispitanika, s ciljem otkrivanja genetske podloge za nastanak meningitisa. Ispitanici su uz ove podatke dali i uzorak krvi koji je korišten za ekstrakciju DNA. Ispitanici su nakon toga bili genotipizirani, korištenjem dva različita panela. U analizi podataka korišten je pristup kandidatnog gena, u kojem se otprije poznati biljezi koriste kako bi se njihova vrijednost vrednovala u drugoj populaciji. U analizi je korišteno ukupno 47 biljega jednog nukleotida, koji su bili pronađeni u pet ranije objavljenih istraživanja.

Rezultati: Rezultati su ukazali na granično značajan ishod za dva biljega jednog nukleotida, koji su oba pripadali genu SP110. Ostali kandidatni geni nisu bili značajno povezani s ishodom.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da bi gen SP110 mogao imati vrlo važnu ulogu u nastanku meningitisa, neovisno o patogenom uzročniku. Ovi rezultati govore u prilog osobnom riziku za nastanak meningitisa, što predstavlja osnovicu za razvoj individualiziranog pristupa određivanju rizika za nastanak meningitisa.

8. SUMMARY

Diploma Thesis Title: The role of host genetics in development of meningitis

Objectives: The aim of this study was to investigate the genetic background of meningitis risk, based on their medical history and analysis of genetic characteristics of the host.

Materials and methods: We used the data from the 10,001 Dalmatian project, originating from the island of Vis, the island of Korčula and the city of Split. There were 3,007 subjects, with 26 of them having meningitis in their medical history. Study used demographic parameters (age and gender) with the aim of discovering the genetic basis for the occurrence of meningitis. Subjects gave a blood sample that was used for the extraction of DNA. Subjects were subsequently genotyped, using two different panels. In analyzing the data, the access candidate gene was used, where previously known markers are used in order to evaluate their value in the other population. The analysis used a total of 47 single nucleotide markers that were found in the five previously published studies.

Results: The results showed borderline significance for two single-nucleotide markers, which both belonged to the gene SP110. Other candidate genes were not significantly associated with the outcome.

Conclusion: The results of this study indicate that the gene SP110 could have a very important role in the development of meningitis, regardless of the pathogens. These results support the idea of personal risk assessment, which is the basis for the development of an individualized approach to determining the risk of meningitis.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Dragica Sučić
Datum rođenja: 23.08.1990
Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska
Državljanstvo: hrvatsko
Adresa stanovanja: Špira Puovića 38, 21220 Trogir

Broj mobitela: +385 92 192 9169
E-mail: Sucic.Dragica@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1997.-2005. Osnovna škola "Petar Berislavić", Trogir
2005.-2009. Opća gimnazija "Ivan Lucić", Trogir
2009.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno znanje engleskog jezika
Poznavanje njemačkog jezika

OSTALE AKTIVNOSTI:

Demonstratorica na Katedri za anatomiju studentima medicine i dentalne medicine akademske godine 2011/2012.