

Analiza likvora u dijagnostici meningitisa neurokirurških bolesnika

Knežević, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:711132>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Knežević

**Analiza likvora u dijagnostici meningitisa
neurokirurških bolesnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis i objašnjenje kratica

cm H₂O	- centimetara vode; mjerna jedinica za tlak
CRP	- C-reaktivni protein
CSF	- cerebrospinalna tekućina, likvor (engl. <i>cerebrospinal fluid</i>)
CT	- kompjuterizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i>); dijagnostička metoda
DSA	- digitalna suptrakcijska angiografija; dijagnostička metoda
E	- eritrociti
EDH	- epiduralni/ekstraduralni hematom
eng.	- engleski
ESBL	- beta-laktamaza proširenog spektra (engl. <i>extended-spectrum β-lactamase</i>)
g	- gram; mjerna jedinica za masu
GCS	- Glasgowska skala kome (engl. <i>Glasgow Coma Scale</i>); bodovni sustav za vrednovanje razine svijesti
grč.	- grčki
HIV	- virus humane imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i>)
ICH	- intracerebralno krvarenje (engl. <i>intracerebrall hemorrhage</i>)
KBC	- Klinički bolnički centar
L	- leukociti
lat.	- latinski
mL	- mililitar; mjerna jedinica za volumen
mL/dan	- mililitar po danu; mjerna jedinica za brzinu
mL/min	- mililitar po minuti; mjerna jedinica za brzinu

- MR** - magnetska rezonancija; dijagnostička metoda
- PCR** - metoda lančane reakcije polimeraza (engl. *polymerase chain reaction*); dijagnostička metoda
- SAH** - subarahnoidalno krvarenje (engl. *subarachnoid hemorrhage*)
- SDH** - subduralni hematom
- SŽS** - središnji živčani sustav
- tzv.** - takozvani

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. UVOD	1
1.1. Moždane ovojnice	2
1.1.1. Dura mater	2
1.1.2. Arachnoidea mater.....	3
1.1.3. Pia mater	4
1.2. Cerebrospinalna tekućina	4
1.2.1. Stvaranje.....	5
1.2.2. Cirkulacija	6
1.2.3. Funkcije.....	7
1.3. Krvarenja u središnji živčani sustav	7
1.3.1. Epiduralno (ekstraduralno) krvarenje	7
1.3.2. Subduralno krvarenje	8
1.3.3. Subarahnoidalno krvarenje	9
1.3.4. Intracerebralno krvarenje	11
1.4. Meningitis	11
1.4.1. Virusni meningitis.....	12
1.4.2. Bakterijski meningitis	12
1.4.3. Gljivični meningitis	13
2. CILJEVI RADA	14
3. MATERIJAL I METODE	15
3.1. Materijal	15
3.2. Metode	15
3.2.1. Statističke metode.....	16
4. REZULTATI	17
5. RASPRAVA	38
6. ZAKLJUČAK	42
7. ZAHVALE	44
8. LITERATURA	45
9. ŽIVOTOPIS	50

Sažetak

Analiza likvora u dijagnostici meningitisa neurokirurških bolesnika

Petra Knežević

Uvod: Meningitis nakon neurokirurških postupaka rijetka je, ali vrlo ozbiljna komplikacija koja zahtjeva trenutno djelovanje. Profilaktička primjena antibiotika, krvarenje i upala u SŽS-u te nedovoljna specifičnost i osjetljivost kliničkih znakova u takvih pacijenata otežava postavljanje dijagnoze.

Cilj rada: Cilj rada ovog istraživanja je procijeniti dijagnostičku vrijednost citoloških, biokemijskih i mikrobioloških parametara nalaza analize likvora.

Materijal i metode: U ovoj retrospektivnoj presječnoj studiji, nakon provođenja kriterija uključivanja i isključivanja, bilo je uključeno 40 pacijenata koji su boravili na Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških bolesnika, od toga 19 žena (47,5%) i 21 muškarac (52,2%), prosječne dobi 60,73 godina sa standardnom devijacijom 16,19. Prikupljeni i analizirani su podaci iz elektroničke baze podataka, uvidom u povijest bolesti, laboratorijske pretrage i sestrinske liste. Podaci su statistički obrađeni u programu IBM SPSS Statistics.

Rezultati: Od kliničkih znakova, temperatura je bila povišena tek u 45% pacijenata, no uočena je značajna ($p=0,026$) razlika u vrijednostima temperature neposredno nakon operacije i u trenutku najlošijih nalaza likvora. Mikrobiološki nalazi su bili pozitivni u svega 13,33%. Uočena je leukocitoza u većine pacijenata (95%) sa značajnom ($p=0,008$) razlikom u razini leukocita u odnosu na prvi postoperativni nalaz. Formule za korekciju broja leukocita smanjile su postotak nalaza koji se smatraju leukocitozom, ali su dovele do značajne ($p=0,006$ i $p=0,003$) razlike od prvog nalaza nakon operacije. Dokazana je i značajna ($p=0,003$) razlika u razinama CRP u krvi. Snižena glukoza, povišeni proteini i laktat javljali su se u većine pacijenata, no bez značajne razlike u vrijednostima između ta dva nalaza.

Zaključak: Klinički znakovi i mikrobiološka analiza likvora rijetko mogu pomoći pri dijagnozi meningitisa u neurokirurških bolesnika. Od citoloških i biokemijskih parametara javljaju se leukocitoza, snižena glukoza, povišeni ukupni proteini i laktat u likvoru te leukocitoza i povišena razina CRP u krvi u većine pacijenata.

Ključne riječi: likvor, meningitis, neurokirurški pacijenti

Summary

Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of meningitis in neurosurgical patients

Petra Knežević

Introduction: Postneurosurgical meningitis is a rare, but serious complication that requires rapid interventions. Prophylactic use of antibiotics, blood and inflammation in the CNS, insufficient specificity and sensitivity of clinical signs in such patients make diagnosis difficult.

Aim: To evaluate the diagnostic value of cytological, biochemical and microbiological parameters of cerebrospinal fluid analysis findings.

Materials and methods: This retrospective cross-sectional study included 40 patients who stayed in the Neurosurgical intensive care unit. There were 19 women (47.5%) and 21 men (52.2%), mean age 60.73 years with standard deviation 16.19. Data from the electronic database (medical history, laboratory tests and nursing lists) were collected, analyzed and statistically processed in IBM SPSS Statistics.

Results: Fever was present in only 45% of patients, but a significant ($p = 0.026$) difference in temperature values was observed immediately after surgery and at the time of the worst cerebrospinal fluid findings. Microbiological findings were positive in only 13.33%. Cerebrospinal fluid leukocytosis was observed in most patients (95%) with a significant ($p = 0.008$) difference in the level of leukocytes compared to the first postoperative finding. Leukocyte count correction formulas reduced the percentage of findings considered leukocytosis, but led to a significant ($p = 0.006$ and $p = 0.003$) difference in values from the first postoperative finding. A significant ($p = 0.003$) difference in blood CRP levels was also discovered. Hypoglycorachia, elevated protein and lactate concentrations were present in most patients, but without significant differences in values between the two findings.

Conclusion: Clinical signs and microbiological analysis of cerebrospinal fluid can rarely help in the diagnosis of postneurosurgical meningitis. Leukocytosis, hypoglycorachia, elevated protein and lactate concentrations in the cerebrospinal fluid, leukocytosis and elevated CRP levels in the blood are often found in these patients.

Key words: cerebrospinal fluid, meningitis, neurosurgical patients

1. UVOD

Meningitis nakon neurokirurških postupaka javlja se u 0,3%-8,9% pacijenata i vrlo je ozbiljna komplikacija koja zahtjeva trenutno djelovanje jer može rezultirati produljenim boravkom u bolnici i značajnim povišenjem stope mortaliteta koja kod takvih pacijenata može iznositi 20%-50%. (1–3) Neurokirurškim pacijentima profilaktički se daju antibiotici jer takav postupak značajno smanjuje stopu incidencije meningitisa. (4,5) No, primjena profilaktičkih antibiotika otežava postavljanje dijagnoze postneurokirurškog bakterijskog meningitisa jer smanjuje stopu pozitivnih bakterioloških kultura likvora. Također je otežano razlikovanje nalaza analize likvora bakterijskog od aseptičnog meningitisa, koji nastaje kao posljedica upalnog odgovora na samu operaciju, induciran produktima hemolize, koštanom prašinom, komadićima otkinutog tkiva ili kirurškim implantatima. (6,7) Klasični klinički znakovi meningitisa, poput vrućice, glavobolje i meningealnih znakova, u neurokirurških bolesnika mogu biti maskirani osnovnim stanjem i nisu dovoljno specifični niti osjetljivi za postavljanje sumnje na meningitis. (3,8,9) Zbog toga je potrebna dijagnostička metoda pomoću koje se dovoljno brzo i točno može postaviti dijagnoza meningitisa, kako bi se što ranije započelo s adekvatnom terapijom i poboljšao ishod. (7,9) Nekoliko studija pokazalo je da je broj leukocita u krvi i likvoru, posebice udio polimorfonuklearnih stanica, značajno veći u bakterijskom, nego u aseptičkom meningitisu. (7,8,10,11) Prisutnost krvi u likvoru kao posljedica krvarenja u središnjem živčanom sustavu zbog određene patologije ili samog neurokirurškog zahvata može biti uzrok povećanog broja leukocita u likvoru. Stoga kad se u likvoru nalaze i eritrociti kao znak krvarenja, mogu se primjeniti razne korekcijske formule za procjenu stvarnog broja leukocita koji nisu posljedica krvarenja, nego mogu poslužiti za postavljanje dijagnoze meningitisa. (12) No, ove formule se nisu pokazale potpuno pouzdane za isključivanje dijagnoze meningitisa i nekoliko studija pokazalo je da mogu rezultirati samo graničnim povećanjem specifičnosti, ali s gubitkom osjetljivosti. (12–14) Druge pak studije izvjestile su o tome kako je dijagnostička točnost i rutinskih pretraga krvi i likvora relativno mala u postneurokirurškom bakterijskom meningitisu, te da nalazi koji se smatraju prediktivnima za tu dijagnozu, poput pleocitoze, hipoglikorahije i povišene razine proteina u likvoru, mogu biti uzrokovani i brojnim neinfektivnim stanjima. (6,15–17) Novija istraživanja ukazuju na koncentraciju laktata u likvoru kao

na jedan od dijagnostičkih testova koji bi mogao biti dovoljno učinkovit u ranom otkrivanju bakterijskog meningitisa u neurokirurških bolesnika, posebice jer na njega ne utječe prisutnost krvi u likvoru. (6,7,9,11,18) Unatoč visokoj osjetljivosti i specifičnosti, mogući su lažno pozitivni rezultati te normalna razina laktata ne mora u potpunosti isključivati bakterijsku infekciju. (15,18)

1.1. Moždane ovojnice

Središnji živčani sustav okružen je trima membranskim opnama, moždanim ovojnicama, koje pružaju potporu, stabilnost i zaštitu mozgu i kralježničnoj moždini. Tri moždane ovojnice, od vanjskog prema unutrašnjem sloju, jesu tvrda moždana ovojnica (lat. *dura mater*), paučinasta ovojnica – arahnoideja (lat. *arachnoidea mater*) i meka moždana ovojnica (lat. *pia mater*). Dura mater znatno je najčvršća moždana ovojnica, stoga se ponekad naziva i pahimeninga (grč. *pachymeninx*; od grčke riječi *pachy*, što znači gusto, debelo). Za razliku od dure, arahnoideja i pija su tanke i nježne, pa ih se ponekad zajedno naziva leptomeningama (grč. *leptomeninges*; od grčke riječi *lepto*, što znači tanko, fino). (19,20) Dura je pričvršćena na unutaraju površinu kostiju lubanje, arahnoideja čvrsto pranja na unutrašnju površinu dure, a pija je blisko uz mozak, slijedeći sve njegove obrise, tako da se između arahnoideje i pije nalazi prostor koji nazivamo subarahnoidalni prostor, a ispunjen je cerebrospinalnom tekućinom. Ista tri sloja moždanih ovojnica kontinuirani su kaudalno, okružujući kralježničnu moždinu, ali imaju nešto drukčije uređenje. (19)

1.1.1. Dura mater

Kranijalna dura je gusta, čvrsta, neelastična kolagena membrana koja je građena od dva sloja, vanjskog periostealnog sloja koji je čvrsto priljubljen uz unutrašnju površinu kostiju lubanje, i unutarnjeg meningealnog sloja. Meningealni sloj je čvrsto spojen s periostealnim slojem, osim na određenim mjestima, gdje meningealni sloj stvara duralne nabore koji razdvajaju dijelove mozga. (19,21,22) Dva velika duralna nabora protežu se u kranijalnu šupljinu, i to su srpolika pregrada mozga (lat. *falx cerebri*) i šator malog mozga (lat. *tentorium cerebelli*). Falx cerebri zauzima longitudinalnu fisuru i odvaja dvije moždane polutke. Sprijeda je pričvršćen za etmoidnu kost, a

straga se stapa s tentorium cerebelli. Tentorium cerebelli odvaja gornju površinu malog mozga od okcipitalnog i temporalnog režnja velikog mozga, dijeleći lubanjski svod na supratentorijalni i infratentorijalni dio. Straga je pričvršćen uglavnom za okcipitalnu kost. Na mjestima gdje su duralni nabori pričvršćeni za kost, dva sloja dure su razdvojeni i na tim mjestima nastaju trokutasti duralni venski sinusi, u koje se izlijevaju moždane vene. Na mjestu gdje je falx cerebri pričvršćen za kost, nalazi se superiorni sagitalni sinus, na mjestu gdje je pričvršćen tentorium cerebelli nalaze se lijevi i desni transverzalni sinusi, a na mjestu spajanja falx cerebri i tentorium cerebelli je ravni sinus. (19,20) U normalnim okolnostima, s obje strane kranijalne dure nema slobodnog prostora, jer je s jedne strane pričvršćena na kosti lubanje, a s druge strane na arahnoideju, međutim to su potencijalni prostori koji mogu postati stvarne šupljine ispunjene tekućinom u određenim patološkim stanjima, najčešće kao posljedica krvarenja. Epiduralni ili ekstraduralni prostor odnosi se na prostor između kostiju lubanje i periostealnog sloja dure. Subduralni prostor je prostor između meningealnog sloja dure i arahnoideje, te može sadržavati tanki sloj tekućine. Slojevi kranijalne dure se na razini velikog otvora (lat. *foramen magnum*) razdvajaju, periostealni sloj se nastavlja oko vanjske strane lubanje, a meningealni sloj se nastavlja kao jednoslojna spinalna dura. Spinalna dura odvojena je od vertebralnog periosteuma pravim epiduralnim prostorom u kojem se nalaze masno vezivno tkivo i venski pleksusi. (19)

1.1.2. Arachnoidea mater

Arahnoideja je tanka, avaskularna, fibrocelularna membrana koja se proteže pričvršćena uz duru. Budući da je arahnoideja čvrsto prislonjena na unutarnju površinu dure, prateći oblik mozga, ali ne uranjajući u svaki žlijeb poput pije koja u potpunosti prati cijelu površinu mozga, između arahnoideje i pije postoji subarahnoidalni prostor koji je ispunjen cerebrospinalnom tekućinom. (19) Stanice arahnoideje povezane su čvrstim međustaničnim spojevima (engl. *tight junctions*), kako bi izolirale likvor iz subarahnoidalnog prostora od krvi iz krvnih žila dure, stvarajući tako krvno-moždanu barijeru. (20,23) Kroz subarahnoidalni prostor, između arahnoideje i pije protežu se brojna tanka vlakna vezivnog tkiva, građena od spljoštenih, nepravilnih fibroblasta, koja povezuju te dvije moždane ovojnice i održavaju stabilnost mozga, a nazivaju se arahnoidne trabekule. Vanjski sloj arahnoideje stvara fine izdanke, mikroskopske arahnoidne vilije i makroskopske

arahnoidne granulacije, koji probijaju duru do venskih sinusa i imaju važnu ulogu u reapsorpciji likvora. Središte svake vilije i granulacija je u kontinuitetu sa subarahnoidalnim prostorom, obavijene su slojem stanica arahnoideje koje graniče s durom, a njih prekriva kapsula građena od stanica dure koje graniče s arahnoidejom. (19,22,23) Područja gdje je subarahnoidalni prostor proširen nazivaju se subarahnoidalne cisterne, primjerice cerebelomedularna cisterna (lat. *cisterna magna*) koja se nalazi između malog mozga i produljene moždine ili lumbalna cisterna koja okružuje lumbalne i sakralne korijenove spinalnih živaca ispod razine završetka kralježnične moždine, a koristi se kao ciljno mjesto za provedbu lumbalne punkcije. (19,21,24) Kranijalna arahnoideja prelazi u spinalnu u potpunosti bez prekida, a posljedično tome, cerebralni i spinalni subarahnoidalni prostori izravno su kontinuirani jedan s drugim. (22)

1.1.3. Pia mater

Kao i arahnoideja, pija je tanka, fibrocelularna membrana, ali ona, za razliku od arahnoideje, čvrsto priliježe uz površinu mozga i kralježnične moždine, te ulazeći u svaku brazdu u potpunosti prati njihove obrise. (19,20,22) Pija je odvojena od mozga, odnosno sloja astrocitnih nožica na moždanoj površini (lat. *glia limitans*) bazalnom membranom, a mjestimično i subpijalnim prostorom. (22,23) Ondje gdje krvne žile prodiru u moždano tkivo, za sobom povlače i stanice pije te se taj prostor u moždanom tkivu naziva perivaskularni prostor, odnosno Virchow-Robinov prostor, a u kontinuitetu je sa subpijalnim prostorom. (20,22,25) Stanična komponenta pije propusna je te omogućava difuziju i izmjenu tvari između cerebrospinalne tekućine i izvanstanične tekućine moždanog tkiva. (20) Spinalna pija u kontinuitetu je s kranijalnom, ali je relativno deblja te stvara ligamentum dentatum s obje strane kralježnične moždine koji ju fiksiraju za duru. Zatim od kaudalnog kraja kralježnične moždine (lat. *conus medullaris*) izdanci pije stvaraju filum terminale internum koji ga pričvršćuje za kaudalni kraj spinalne duralne vreće koji je potom za kokcigealnu kost pričvršćen filum terminale externumom. (19,20,22)

1.2. Cerebrospinalna tekućina

Tekućina koja ispunjava ventrikularni sustav mozga i subarahnoidalni prostor koji

okružuje vanjske površine mozga i kralježnične moždine, naziva se cerebrospinalna tekućina, odnosno likvor. (23,24) Likvor je bistra, bezbojna tekućina, s malo stanica i proteina, koja je po svom ionskom sastavu slična plazmi, ali s postojećim razlikama u njihovim koncentracijama, a to ukazuje da se ne radi samo o ultrafiltratu plazme, već da se prilikom proizvodnje odvija i aktivna sekrecija. (23,26,27) U usporedbi s plazmom, likvor ima veću koncentraciju natrijevih, kloridnih i magnezijevih iona, a manju koncentraciju glukoze (oko 60% koncentracije u plazmi), proteina (manje od 0,5% koncentracije u plazmi), aminokiselina, urične kiseline, kalijevih, kalcijevih, bikarbonatnih i fosfatnih iona. (24,26–28) Količina likvora razlikuje se kod djece, u kojih iznosi 40-100 mL, i kod odraslih, u kojih iznosi 120-150 mL, od čega se otprilike 20% (30 mL) nalazi u ventrikularnom sustavu, a 80% (120-125 mL) u subarahnoidalnom prostoru. (21,23,24,27,28)

1.2.1. Stvaranje

Većinu cerebrospinalne tekućine stvara koroidni pleksus, no manju količinu također izlučuju endotel, arahnoidna pija i moždane kapilare. (26,27) Koroidni pleksus je struktura lokalizirana u ventrikularnom sustavu mozga, a građen je od stanica pije, pripadajućih kapilara te specijaliziranih epitelnih stanica. (21,23,26) Koroidne epitelne stanice specijalizirane su endotelne stanice, kuboidnog oblika koje na svojoj apikalnoj (ventrikularnoj) površini imaju mikrovilije i cilije, a međusobno su povezane čvrstim spojevima (engl. *tight junctions*; lat. *zonula occludens*), što sprječava slobodnu difuziju tvari i predstavlja krvno-moždanu barijeru. (21,23,28) Za razliku od kapilarnog endotela drugih moždanih krvnih žila, čije su stanice također povezane čvrstim spojevima, endotel kapilara koroidnog pleksusa nema čvrste međustanične spojeve, nego je fenestriran, što omogućuje filtraciju tekućine u stromu koroidnog pleksusa, iz koje se potom odabrani sastojci aktivno transportiraju preko epitelnih stanica u ventrikularni sustav, stvarajući likvor. (26–28) Brzina proizvodnje likvora iznosi 0,35-0,40 mL/min, odnosno 400-600 mL/dan, što znači da se ukupni volumen likvora od 120-150 mL tijekom dana izmjeni i više od tri puta. (21,23,24,26–28) Unutar ventrikularnog sustava, koroidni pleksus nalazi se na četiri lokacije – u parnim lateralnim ventrikulima, trećem i četvrtom ventrikulu. Najveći su lateralni ventrikuli koji su smješteni simetrično unutar moždanih hemisfera, a koroidni pleksus unutar njih nalazi se uz unutarnji radijus, protežući se od donjeg (temporalnog) roga do središnjeg dijela. (23,24,27) Krvna opskrba koroidnog pleksusa tijela lateralnih

ventrikula dolazi od stražnje i prednje koroidalne arterije, dok koroidni pleksus donjih (temporalnih) rogova lateralnih ventrikula opskrbljuju gornja i stražnja donja cerebelarna arterija. (27) Oba lateralna ventrikula komuniciraju preko dva interventrikularna otvora (lat. *foramina Monro*) s trećim ventrikulom, koji se nalazi u središnjoj liniji diencefalona, između dva dijela talamusa, a čiji koroidni pleksus leži uz krov ventrikula. (23,24) Koroidni pleksus trećeg ventrikula prima krv od stražnje i prednje koroidalne arterije. (27) Treći ventrikul pomoću moždanog akvedukta (lat. *aqueductus Sylvii*) komunicira s četvrtim ventrikulom, najkaudalnijim dijelom ventrikularnog sustava, koji je omeđen malim mozgom s gornje strane te ponsom i produljenom moždinom s donje strane, a kaudalno se nastavlja na središnji kanal kralježnične moždine. Koroidni pleksus četvrtog ventrikula nalazi se samo uz manji dio krova ventrikula, a opskrbljuju ga gornja i stražnja donja cerebelarna arterija. (23,24,27)

1.2.2. Cirkulacija

Cerebrospinalna tekućina izlazi iz ventrikularnog sustava i ulazi u subarahnoidalni prostor kroz tri otvora u četvrtom ventrikulu – središnji otvor (lat. *foramen Magendie*) i dva lateralna otvora (lat. *foramina Luschka*). (23,24,26,28) Na kretanje cerebrospinalne tekućine kroz ventrikularni sustav i subarahnoidalni prostor utječe nekoliko čimbenika. Na samom mjestu nastanka cerebrospinalne tekućine, koroidnom pleksusu, stvara se hidrostatski tlak od 15 cm H₂O te nastaje gradijent tlaka između mjesta stvaranja i mjesta apsorpcije likvora te se stvara protok. Zatim cilije na ependimalnim stanicama ventrikula stvaraju struju koja pokreće likvor prema četvrtom ventrikulu i u subarahnoidalni prostor. I konačno, pulzacije moždanih arterija, respiratorni pokreti i ostale aktivnosti koje dovode do suptilnih pokreta mozga i kralježnične moždine dodatno pridonose cirkulaciji cerebrospinalne tekućine. (27,28) Cirkulacija likvora završava reapsorpcijom preko arahnoidalnih granulacija ili vilija u venske sinuse. Intrakranijski arahnoidalni viliji smješteni su unutar duralnog zida koji stvara superiorni sagitalni sinus, a spinalni arahnoidalni viliji nalaze se u duralnom zidu koji čini sinusoide uz dorzalne spinalne živčane korijenove. Tradicionalno se smatra da se 85% do 90% reapsorpcije likvora odvija intrakranijalno, a 10% do 15% spinalno, ali novija istraživanja ukazuju na ulogu limfnih puteva i komunikacije likvora s intersticijskom tekućinom moždane tvari u reapsorpciji likvora. (27,29) Razlika tlaka između tlaka cerebrospinalne tekućine koji iznosi oko 15 cm H₂O i tlaka venskih

sinusa oko 9 cm H₂O, stvara gradijent tlaka od oko 6 cm H₂O, što omogućava protok likvora iz subarahnoidalnog prostora preko arahnoidalnih vilija i granulacija u venske sinuse. (27) Za razliku od brzine reapsorpcije likvora u venske sinuse, koja ovisi o tom gradijentu tlaka, odnosno o tlaku cerebrospinalne tekućine, brzina stvaranja likvora neovisna je o tlaku likvora. (23,24)

1.2.3. Funkcije

Jedna od važnijih funkcija likvora jest zaštita moždanog tkiva od mehaničkih ozljeda. Zbog niske relativne gustoće likvora (1,007) u odnosu na mozak (1,040), plutajući u likvoru, smanjuje se efektivna masa mozga od 1400 g, na manje od 50 g. Mehanička zaštita koju pruža likvor uvelike smanjuje rizik od akceleracijsko-deceleracijskih ozljeda. (21,23,27) Volumen cerebrospinalne tekućine može se prilagođavati kako bi se stabilizirao intrakranijalni tlak. Primjerice, ako se poveća intrakranijalni tlak, koji je ekvivalentan tlaku cerebrospinalne tekućine, selektivno se poveća i reapsorpcija likvora, tako da apsorpcija premašuje stvaranje te se na taj način smanjuje volumen, a posljedično i tlak cerebrospinalne tekućine i intrakranijalni tlak. (21,23) Druga vrlo važna uloga cerebrospinalne tekućine jest njezina metabolička funkcija. Cerebrospinalna tekućina održava stabilni, konstantni i precizni kemijski okoliš potreban za moždane stanice, bez obzira na to što se koncentracije određenih supstrata u plazmi neprestano mijenjaju. Pruža hranjive tvari moždanim stanicama, odvodi neželjene metaboličke produkte te djeluje kao intracerebralni prijenosnik neurotransmitera. (21,27)

1.3. Krvarenja u središnji živčani sustav

Pojam intrakranijalno krvarenje odnosi se na krvarenje unutar lubanjske šupljine. Kada krvarenje prouzroči nakupljanje krvi na određenom mjestu, to se naziva hematom. Može se dogoditi na moždanoj površini ili unutar samog mozga, pa ovisno o lokalizaciji, razlikujemo četiri tipa – epiduralno ili ekstraduralno, subduralno, subarahnoidalno i intracerebralno krvarenje. (21)

1.3.1. Epiduralno (ekstraduralno) krvarenje

Epiduralni hematom nakupina je krvi između dure i unutarnje površine kostiju lubanje.

Obično nastaje traumatski, kao posljedica frakture lubanje i kidanja meningealnih krvnih žila, najčešće arterija, ali može nastati i zbog ozljede vena. Najčešće se razvija zbog frakture kostiju u temporo-parijetalnom području i razdora srednje meningealne arterije. Neposredno nakon zatvorene ozljede glave, pacijenti mogu imati kratkotrajni gubitak svijesti, a nakon toga slijedi „lucidni interval“ u kojem dolazi do povratka svijesti i prividnog poboljšanja stanja, što može biti vrlo uvjerljivo. Ako razderane krvne žile i dalje propuštaju krv, nastali epiduralni hematoma se može dalje širiti, te nakon određenog vremena dovesti do kompresije moždanog tkiva i naglog pogoršanja kliničkog stanja sve do kome. (19,30–32) Kompresija moždanog tkiva dovodi do porasta intrakranijskog tlaka, a to može potaknuti autonomni živčani sustav na aktivaciju Cushingovog refleksa, koji rezultira povišenim krvnim tlakom, bradikardijom i iregularnom respiracijom. (19,21) Konačna dijagnoza epiduralnog hematoma postavlja se na temelju CT nalaza koji prikazuje karakterističnu sliku, hiperdensnu bikonveksnu sjenu između kosti i moždanog tkiva koja ne prelazi linije kranijalnih sutura, ali mogu prelaziti preko venskih sinusa. Karakterističan oblik i lokalizacija pomažu pri razlikovanju od subduralnog hematoma koji nije ograničen kranijalnim suturama, ali je ograničen hvatištima duralnih nabora jer se nalazi između dure i arahnoidne. Ponekad inicijalni CT nalaz može biti normalan, a tada je od ključne važnosti pomno i redovito promatranje pacijentovog neurološkog statusa i razine svijesti te ponavljanje CT pretrage pri svakoj kliničkoj promjeni. Nakon što se utvrdi dijagnoza, potrebna je hitna kirurška evakuacija hematoma. Prognoza epiduralnog hematoma uglavnom je dobra, pod uvjetom da se pravodobno prepozna i odredi terapija, a u suprotnome, ishod može biti i poguban. (19,30)

1.3.2. Subduralno krvarenje

Subduralni hematoma nalazi se između dure i arahnoidne i nastaje češće nego epiduralni hematoma. (30,32) Isto kao i epiduralni hematoma, obično nastaje traumatski, kada tijekom akceleracijsko-deceleracijskih pokreta glave dolazi do trganja moždanih vena koje idu od korteksa mozga prema duralnim sinusima. (19,21,31) Neki subduralni hematomi su akutni i proizvode simptome slične onima kod epiduralnog hematoma, a drugi su kronični i mogu napredovati vrlo sporo i postati iznimno veliki prije nego što proizvedu simptome. (19) Akutni subduralni hematoma klinički se obično prezentira unutar 48 sati od moždane ozljede. Klinička slika je određena težinom i lokalizacijom ozljede, a varira od neurološki

nepromijenjenih do teško narušenih mentalnih stanja, glavobolje i različitih poremećaja u neurološkom statusu. Kronični subduralni hematomi češće se javlja kod starijih ljudi zbog atrofije mozga i kod pacijanata s koagulopatijama, bilo urođenim ili induciranim antiagregacijskim ili antikoagulacijskim lijekovima, koji su skloniji krvarenjima i pri manjim traumama. Zbog atrofije moždanog tkiva, moždane vene koje se protežu od korteksa do venskih sinusa rastegnute su, a mozak ima dodatni prostor unutar kojeg se može kretati, što dovodi do kidanja moždanih vena i krvarenja. (21,30,31) Inicijalno akutno krvarenje, koje može nastupiti spontano ili nakon relativno male traume glave, rijetko je simptomatsko. Nastali hematomi perzistiraju i razgrađuju se tjednima te se oko njega stvara membrana kroz koju se navlači tekućina i hematomi se sve više povećavaju. Ovaj proces može se razvijati vrlo polagano, tako da može doći do značajnog pomaka središnje linije moždanog tkiva s vrlo malo neuroloških znakova. No isto tako, klinički tijek je varijabilan i nije predvidljiv. CT nalaz pokazuje hiperdensnu sjenu, konkavnu na unutarnjoj površini, čiji opseg nije ograničen kranijalnim suturama. Kod akutnih subduralnih hematoma, kirurška intervencija potrebna je kod velikih hematoma i kod postojećih neuroloških simptoma. Kronične subduralne hematome sa značajnim pomakom središnje linije potrebno je drenirati. (30,32)

1.3.3. Subarahnoidalno krvarenje

Subarahnoidalno krvarenje odnosi se na krvarenje u subarahnoidalnom prostoru, između arahnoidne i pije. Može biti traumatske i netraumatske etiologije. (33,34) Traumatsko subarahnoidalno krvarenje je najčešća vrsta intrakranijalnog krvarenja koje nastaje kao posljedica ozljede glave i obično je povezano s dodatnim intrakranijalnim lezijama. (30) Najčešći uzrok netraumatskog subarahnoidalnog krvarenja je ruptura intrakranijalne sakularne (bobičaste) aneurizme. Ostali uzroci mogu biti vaskularne anomalije poput arteriovenskih malformacija ili kavernoma, tumori, infektivna i upalna stanja. (31–33) Srednja dob pri kojoj se javlja ruptura bobičaste aneurizme je 55 godina, iako obiteljske aneurizme mogu rupturirati i ranije. Čimbenici rizika uključuju ženski spol, pozitivnu obiteljsku anamnezu, policističnu bolest bubrega, pušenje, hipertenziju i alkoholizam. (31–33) Intrakranijalne aneurizme karakteristično se javljaju na mjestima grananja glavnih cerebralnih arterija. Otprilike 85% aneurizmi nalazi se u prednjoj, a 15% u stražnjoj cirkulaciji. Najčešće lokalizacije su prednja komunikantna arterija, stražnja komunikantna

arterija i bifurkacija srednje cerebralne arterije. (31–33) Većina ljudi s aneurizmama nema simptome dok ne dođe do rupture i mnogo se intrakranijalnih aneurizama otkrije kao slučajni nalaz kada se mozak slikovno obrađuje iz drugih razloga. (32) Klasičan simptom rupture intrakranijalne aneurizme je iznenadni početak glavobolje jakog intenziteta koja vrlo brzo, unutar jedne minute, doseže vrhunac (engl. *thunderclap headache*). Pacijenti ju često opisuju kao „najgoru glavobolju koju su ikad imali“. Glavobolja može biti praćena mučninom, povraćanjem, fotofobijom, meningizmom, neurološkim ispadima i promjenom mentalnog statusa u rasponu od blage dezorijentacije do kome. (31–34) Do 50% bolesnika umre zbog rupture aneurizme i subarahnoidalnog krvarenja, 10%-15% i prije dolaska u bolnicu, a 25% unutar 24 sata od rupture. Od preživjelih, više od 50% ima smanjenu kvalitetu života zbog posljedica rupture. (33,34) Za potvrdu dijagnoze subarahnoidalnog krvarenja koristi se CT. Pretragu je potrebno provesti što ranije nakon postavljanja dijagnoze jer osjetljivost opada kako prolazi vrijeme od pojave glavobolje. Na snimkama se vidi hiperdenzna tvar unutar bazalnih cisterni. Ako je CT nalaz negativan, a postoji klinička sumnja na subarahnoidalno krvarenje, potrebno je napraviti lumbalnu punkciju, ali samo pacijentima kojima je na temelju CT nalaza isključen pomak središnje linije moždanog tkiva, zbog opasnosti od daljnje hernijacije. Ako analiza likvora iz tri uzastopno uzorkovane epruvete pokaže ksantokromiju cerebrospinalne tekućine, koja je rezultat lize eritrocita s razgradnjom produkata hema u bilirubin u likvoru, to ukazuje na dijagnozu subarahnoidalnog krvarenja. Nakon što se potvrdi dijagnoza, CT-om ili lumbalnom punkcijom, potrebno je naći izvor krvarenja. Iako se CT i MR angiografija često koriste za otkrivanje lokalizacije rupture aneurizme jer su neinvazivni, a dovoljno osjetljivi, DSA i dalje ostaje zlatni standard jer pruža veću razinu informacija o anatomskim pojedinostima aneurizme koja je potrebna za planiranje terapije i posjeduje mogućnost istodobne provedbe liječenja aneurizme kad je to prikladno. (32–34) Rizik za ponovno krvarenje najveći je unutar 24 sata od rupture, a zatim postupno opada, dostižući stopu od 3% do 5% godišnje. Ponovno krvarenje iz aneurizme glavni je uzrok smrtnosti nakon rupture aneurizme, stoga je glavni cilj početnog liječenja sprječavanje ponovnog krvarenja, odnosno potrebno je aneurizmu isključiti iz cirkulacije. To se može postići na dva načina, endovaskularno s angiografijom (engl. *coiling*) ili kraniotomijom s izravnom vizualizacijom (engl. *clipping*). (32,33) Oko 25% pacijenata razvije akutni hidrocefalus, pa je potrebno postaviti vanjsku ventrikularnu drenažu. (30,33,34)

1.3.4. Intracerebralno krvarenje

Intracerebralno krvarenje rezultira intraparenhimskim hematomom, nakupinom krvi u moždanom parenhimu. Može nastati traumatski ili spontano. Približno jedna četvrtina (25%) bolesnika s traumatskom ozljedom glave razvije intraparenhimske hematome. Najviše (90%) intracerebralnih hematoma nastaje u frontalnom i temporalnim režnjevima, a često su praćeni istodobnim subduralnim ili epiduralnim krvarenjima. (30) Spontana (netraumatska) krvarenja nastaju obično zbog rupture malih krvnih žila. Najčešći uzrok ruptуре je hipertenzija i tada su hematomi najčešće lokalizirani u bazalnim ganglijima, talamusu, ponsu i malom mozgu. Ostali uzroci uključuju rupturu sakularne (bobičaste) aneurizme ili arteriovenske malformacije. (31,32) Klinički se može različito prezentirati. Ako zahvaća vrlo mala područja moždanog tkiva, može proći klinički nezapaženo. Može se prezentirati naglim nastupom glavobolje, mučnine, povraćanja i žarišnih neuroloških simptoma koji se mogu pripisati određenom moždanom području. Ako zahvaća velike dijelove mozga ili se proširi u ventrikularni sustav s razvojem opstruktivnom hidrocefalusa, može imati klinički razorne posljedice. (31,34) Kod pacijenata s dubokim ili malim krvarenjima obično se pristupa medikamentnom liječenju i kontroli krvnog tlaka. Kirurško liječenje indicirano je kod velikih površinskih hematoma u vidu evakuacije hematoma ili postavljanje vanjske ventrikularne drenaže kod razvoja hidrocefalusa. (30,34) Stopa smrtnosti varira od 25% do 75% u bolesnika s intraparenhimskim krvarenjima. (30)

1.4. Meningitis

Leptomeningitis, ili češće samo meningitis, upalni je proces koji zahvaća meke moždane ovojnice, arahnoidnu i piju unutar subarahnoidalnog prostora. (22,31) Iako se naziv meningitis obično odnosi na upalno stanje infektivne etiologije, on se koristi i za neinfektivna stanja poput kemijskog meningitisa, uzrokovanog iritansima, ili karcinomatозnog meningitisa, uzrokovanog širenjem metastatskih stanica karcinoma u subarahnoidalni prostor. Infektivni meningitis može biti bakterijski, virusni ili gljivični. (31,35) Uzročnici mogu doći do živčanog sustava na nekoliko načina. Prvi i najčešći način je hematogeno širenje arterijskom krvlju iz udaljenih žarišta. Drugi način je direktna implantacija mikroorganizama iz okoliša kroz nastalu traumatsku penetrantnu ozljedu, tijekom dijagnostičkog postupka, poput lumbalne punkcije, ili

kirurškog zahvata. Treći način je lokalno širenje infekcije iz neposredne blizine, primjerice iz kostiju lubanje ili kralježnice, sinusa ili zuba. Kao četvrti način opisuje se širenje perifernim živcima, što je karakteristično za određene viruse, poput herpes virusa. (31)

1.4.1. Virusni meningitis

Za virusni meningitis često se koristi i naziv aseptični meningitis, pojam koji opisuje upalni proces moždanih ovojnica, s negativnim preparatom metode bojanja po Gramu i negativnom bakteriološkom kulturom likvora. Virusi su najčešći uzročnici meningitisa stečenog u zajednici, a među njima su na prvom mjestu eneterovirusi. (36) Češće se javlja u djece i mlađih odraslih. Klinički tijek puno je blaži nego kod bakterijskog meningitisa i obično je samoograničavajući. Prezentira se akutnom pojavom glavobolje, vrućice i razdražljivosti, s brzim razvojem meningizma, a fokalni neurološki poremećaji vrlo su rijetki (37) Dijagnoza se postavlja provedbom lumbalne punkcije i analizom likvora. Nalazi obično pokazuju limfocitozu, normalne do umjereno povišene proteine i normalnu razinu glukoze. (31,37) Nema specifične terapije te se provodi samo simptomatsko liječenje. Simptomi se obično povuku kroz tjedan dana, a pacijenti se u potpunosti oporave bez trajnih posljedica. (22,37)

1.4.2. Bakterijski meningitis

Ovisno o brzini napredovanja bolesti, bakterijski meningitis može biti akutni, subakutni ili kronični. Uvođenjem cjepiva protiv bakterijskih uzročnika, incidencija bakterijskog meningitisa drastično je smanjena u razvijenim zemljama. Najčešći uzročnici variraju ovisno o zemljopisnom području i dobi pacijenta. U djece najčešći uzročnici su *Escherichia coli* i streptokoki grupe B (*Streptococcus agalacticae*). U adolescenata i mladih odraslih najčešći uzročnik je *Neisseria meningitidis*, a u starijih odraslih *Streptococcus pneumoniae* i *Listeria monocytogenes*. (22,31,36) Miješana infekcija je rijetka, ali može se pojaviti nakon neurokirurških zahvata, penetrantne ozljede glave, širenja osteomijelitisa ili intraventrikularne rupture moždanog aspcesa. (36) Neke bakterije, poput mikobakterija ili spiroheta mogu uzrokovati kronični meningitis. (31) Klasični trijas simptoma, vrućica, zakočen vrat i izmijenjen mentalni status, nije čest u svih pacijenata, ali ih većina ima barem dva od ova četiri simptoma: glavobolja, vrućica, zakočen vrat i izmijenjen mentalni status. (38)

Meningizam, odnosno znakovi podražaja moždanih ovojnica, poput kočenja vrata (otpor pri pasivnoj fleksiji vrata), Brudzinskijev znak (nevoljna fleksija u kuku i koljenu pri pasivnoj fleksiji vrata) i Kernigov znak (otpor pasivnoj ekstenziji koljena dok je kuk flektiran pod 90 stupnjeva), obično su prisutni, ali njihova odsutnost ne isključuje dijagnozu meningitisa, a također mogu biti pozitivni u nekim drugim stanjima, poput subarahnoidalnog krvarenja. (34,36,37) Simptomi i znakovi meningitisa mogu se lako previdjeti u dojenčadi, starijih i komatoznih pacijenata te ih je kod njih potrebno aktivno tražiti i pregled dopuniti dijagnostičkim pretragama. (36) Nakon što se postavi klinička sumnja na bakterijski meningitis, potrebno je dijagnozu potvrditi lumbalnom punkcijom te analizom i kulturom likvora. U praksi se gotovo uvijek prije lumbalne punkcije izvodi CT glave. Novije istraživanje povezuje raniji početak terapije i povoljniji ishod s izvođenjem lumbalne punkcije bez prijašnjeg CT nalaza kod pacijenata koji nemaju kliničkih znakova koji ukazuju na postojeću intrakranijalnu masu ili predstojeću hernijaciju. (39) Nalazi analize cerebrospinalne tekućine pokazuju neutrofiliju, povišenu razinu proteina i sniženu razinu glukoze. (31,37) Preparati metode bojenja po Gramu i kultura likvora mogu omogućiti identifikaciju uzročnika pomoću PCR metode. Hemokulture također mogu biti pozitivne. Neliječeni bakterijski meningitis ima visoku stopu smrtnosti, stoga je potrebno brzo djelovanje. Pacijentima se odmah daju empirijski antibiotici i kortikosteroidi. Nakon identifikacije uzročnika i antibiograma, ako je potrebno, antibiotska terapija se može korigirati. (37)

1.4.3. Gljivični meningitis

Gljivični meningitis obično se javlja kod imunosuprimiranih bolesnika kao oportunistička infekcija, posebice kao komplikacija HIV infekcije. Najčešći uzročnik je *Cryptococcus neoformans*, a među ostalim uzročnicima su *Candida albicans*, *Aspergillus spp*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*. (22,31) Razvijaju kliničku sliku kroničnog meningitisa, s polaganim početkom i dugim tijekom, karakteriziranu glavoboljom, vrućicom, razdražljivošću, anoreksijom i povraćanjem. (22,35) Dijagnoza se potvrđuje lumbalnom punkcijom i analizom likvora uz dokaz uzročnika. (22,37) Liječi se dugotrajno, visokim dozama i kombinacijom antimikotika. (40)

2. CILJEVI RADA

Primarni cilj rada ovog istraživanja bio je ispitati dijagnostičku vrijednost citoloških, biokemijskih i mikrobioloških parametara analize likvora, poput nekorigiranog i korigiranog broja leukocita, razine glukoze, ukupnih proteina i laktata u likvoru te kulture likvora u neurokirurških pacijenata.

Sekundarni ciljevi rada ovog istraživanja bili su:

- analizirati demografske podatke, kao što su spol, dob i ulazna dijagnoza za pacijente koji su bili uključeni u ovo istraživanje prema navedenim kriterijima uključivanja i isključivanja,
- analizirati prosječno vrijeme nakon operacije kada dolazi do pogoršanja nalaza analize likvora,
- analizirati kliničke simptome, kao što su temperatura i poremećaj svijesti,
- analizirati ostale parametre nalaza likvora, kao i krvne nalaze.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Materijal

U ovoj retrospektivnoj presječnoj studiji bilo je uključeno 65 pacijenata koji su boravili na Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških bolesnika Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb, u razdoblju od 21. listopada 2016. do 2. siječnja 2018. Od 65 pacijenata, 35 bilo je ženskog spola (53,9%), a 30 muškog (46,1%). Prosječna dob ispitanika iznosila je 56,54 godina sa standardnom devijacijom 18,32, a medijan je bio 57. Najmlađi pacijent imao je 6 godina, a najstariji 91 godinu. Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su da su pacijenti imali krvarenje u središnji živčani sustav; da su bili podvrgnuti neurokirurškoj operaciji; da im je postavljena ekstraventrikularna ili vanjska lumbalna drenaža. Kriterij za isključivanje bio je nedostatak nalaza laboratorijske analize likvora i krvi te kliničkog statusa u bazi podataka. Nakon analize podataka, 40 je ostalo uključeno (61,5%), a 25 bilo je isključeno (38,5%) iz istraživanja te konačna veličina uzorka iznosila je 40 pacijenata, od toga 19 žena (47,5%) i 21 muškarac (52,2%), prosječne dobi 60,73 godina sa standardnom devijacijom 16,19, medijan je bio 61,5 godina. Najmlađi pacijent imao je 31 godinu, a najstariji 91 godinu.

3.2. Metode

U razdoblju od 5. studenog 2019. do 22. studenog 2019., na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KBC-a Zagreb, prikupljeni su podaci iz elektroničke baze podataka unutar bolničkog informacijskog sustava. Uvidom u povijest bolesti, laboratorijske pretrage i sestrinske liste analizirani su demografski podaci, kao što su dob, spol i ulazna dijagnoza pacijenata, zatim njihovi citološki, biokemijski i mikrobiološki nalazi analize likvora i krvi te prisutnost kliničkih znakova meningitisa, poput temperature i promjene stanja svijesti (engl. *Glasgow Coma Scale*). Kao pomoćnu metodu pri analizi upalnih stanica u likvoru, koristili smo formule za korekciju broja leukocita s obzirom na prisutnost krvarenja u središnjem živčanom sustavu. Jedna od formula koja se koristi je indeks stanica, omjer leukocita i eritrocita u CSF podijeljen s omjerom leukocita i eritrocita u krvi. Ova formula se temelji na pretpostavci da su u odsutnosti upale, leukociti i eritrociti jednako raspodjeljeni u CSF-u i perifernoj krvi, a značajni porast indeksa (veći od 5) ukazuje

na infekciju. (41,42) Druga metoda temelji se na utvrđenom prosječnom omjeru od 500 ili 1000 eritrocita na 1 leukocit, što znači da za svakih 500 ili 1000 eritrocita u likvoru može biti 1 leukocit. Korištenjem ove formule, od izmjerenog broja leukocita u likvoru oduzme se „dopušteni“ broj leukocita s obzirom na eritrocite u likvoru i dobije se korigirani broj leukocita za interpretaciju nalaza. (12) Još jedan način je izračun predviđenih leukocita s obzirom na prisutnost krvi u likvoru prema formuli leukociti(CSF) = eritrociti(CSF) x (leukociti(krv)/eritrociti(krv)). Zatim se od izmjerenih leukocita mogu oduzeti predviđeni leukociti i dobije se korigirani broj leukocita za interpretaciju nalaza ili se može izračunati omjer izmjerenih i predviđenih leukocita, a rezultat 1 ili >1 upućuje na meningitis. (43) Odabrani nalazi za statističku analizu bili su na dan kad je najviše citoloških i biokemijskih parametara nalaza analize likvora bilo poremećeno, te su od tog dana prikupljeni i nalazi analize krvi, mikrobiološki nalazi te kliničko stanje pacijenata (temperatura i GCS). Vrijednosti tih parametara nalaza bolesnika uspoređivane su s referentnim vrijednostima. Od 40 pacijenata, njih 22 (55%) imalo je podatke prvog nalaza analize likvora nakon operacije dostatne za usporedbu s odabranim danom, gdje se promatralo postoji li statistički značajna razlika između ta dva nalaza.

3.2.1. Statističke metode

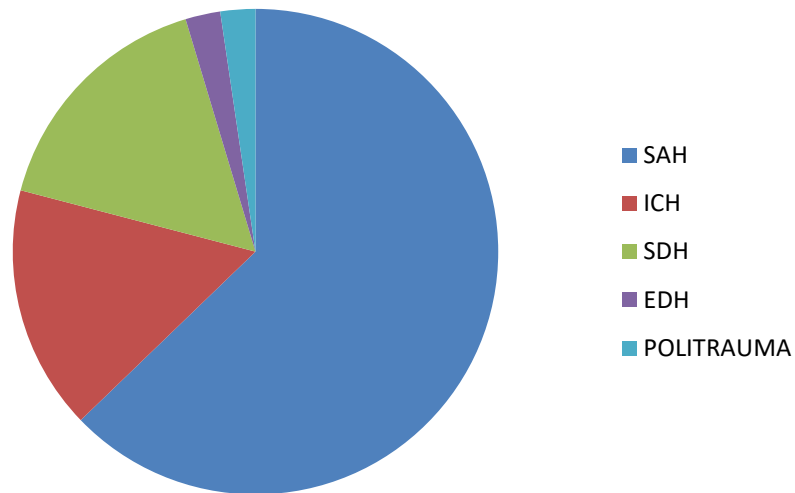
Za izradu tablica korišten je program Microsoft Excel 2010. Za statističku obradu podataka korišten je program IBM SPSS Statistics. Za usporedbu vrijednosti nalaza s referentnim vrijednostima korištene su metode deskriptivne statistike te su izračunate frekvencije, postotci, aritmetičke sredine, medijani te pripadajuće mjere raspršenja (standardne devijacije, minimum i maksimum). Prilikom istraživanja postoji li značajna razlika između prvog nalaza i tzv. najlošijeg nalaza, testirana je normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnov testom. Distribucija varijabli odstupa značajno od normalne, tako da su se za računanje razlika u vrijednostima prvog i najlošijeg nalaza koristili neparametrijski testovi (Wilcoxon signed-rank test). Rezultat se smatrao statistički značajnim kada je p-vrijednost iznosila manje od 5% ($p < 0,05$), što je ustaljen nivo značajnosti.

4. REZULTATI

Tablica 1. Pacijenti uključeni u istraživanje (spol, dob, dijagnoza, dan najlošijih nalaza)

Pacijent	Spol	Dob	Dijagnoza	Dani nakon operacije
1.	Ž	60	SAH	15
2.	Ž	63	SAH	10
3.	M	76	SAH	5
4.	Ž	72	ICH	2
5.	M	64	ICH	1
6.	M	65	SAH	2
7.	Ž	84	SAH, ICH	5
8.	Ž	53	SAH	3
9.	M	58	SAH	4
10.	Ž	67	SAH	1
11.	M	72	SDH	2
12.	M	34	ICH	3
13.	M	42	SAH	2
14.	Ž	84	SDH	5
15.	M	44	SAH	9
16.	Ž	74	SAH	4
17.	Ž	33	ICH	3
18.	M	32	SAH, SDH, EDH	23
19.	M	91	SDH	7
20.	M	82	SDH	5
21.	Ž	80	SDH	5
22.	M	87	SDH	3
23.	M	57	SAH	6
24.	M	31	POLITRAUMA	2
25.	M	59	SAH	6
26.	Ž	58	SAH	26
27.	Ž	47	SAH	3
28.	Ž	44	SAH	6
29.	Ž	51	SAH	2
30.	M	55	SAH	1
31.	Ž	57	SAH	5
32.	M	68	SAH	14
33.	Ž	69	SAH	9
34.	M	49	SAH	1
35.	Ž	34	SAH	1
36.	M	79	SAH	9
37.	M	68	ICH	3
38.	Ž	55	SAH	3
39.	M	67	SAH, ICH	3
40.	Ž	64	SAH	11

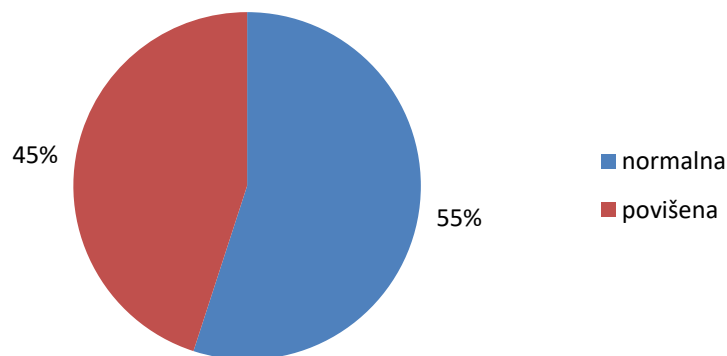
Od 40 pacijenata, 27 imalo je dijagnozu subarahnoidalnog krvarenja (67,5%), 7 intracerebralnog krvarenja (17,5%), 7 subduralnog hematoma (17,5%), 1 epiduralnog hematoma (2,5%) i 1 politraume (2,5%). Među njima je troje imalo istovremeno više od jedne dijagnoze (7,5%).



Slika 1. Dijagnoze pacijenata

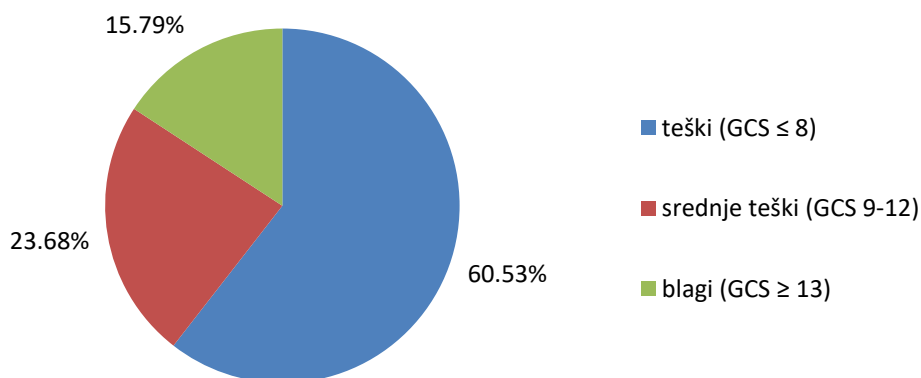
Najlošiji nalazi bili su prosječno 5,75 dana nakon operacije, u rasponu od jednog dana (minimum) do 26 dana (maksimum) nakon operacije.

Od kliničkih znakova pratili smo temperaturu i promjenu stanja svijesti prema GCS. Od 40 pacijenata, 18 njih (45%) imalo je povišenu temperaturu ($>37,3^{\circ}\text{C}$), a 22 njih (55%) nije imalo povišenu temperaturu ($<37,3^{\circ}\text{C}$). Temperature su bile u rasponu između $36,5^{\circ}\text{C}$ (minimum) i $39,5^{\circ}\text{C}$ (maksimum). Prosječna vrijednost temperature iznosila je $37,4^{\circ}\text{C}$, a medijan $37,0^{\circ}\text{C}$.



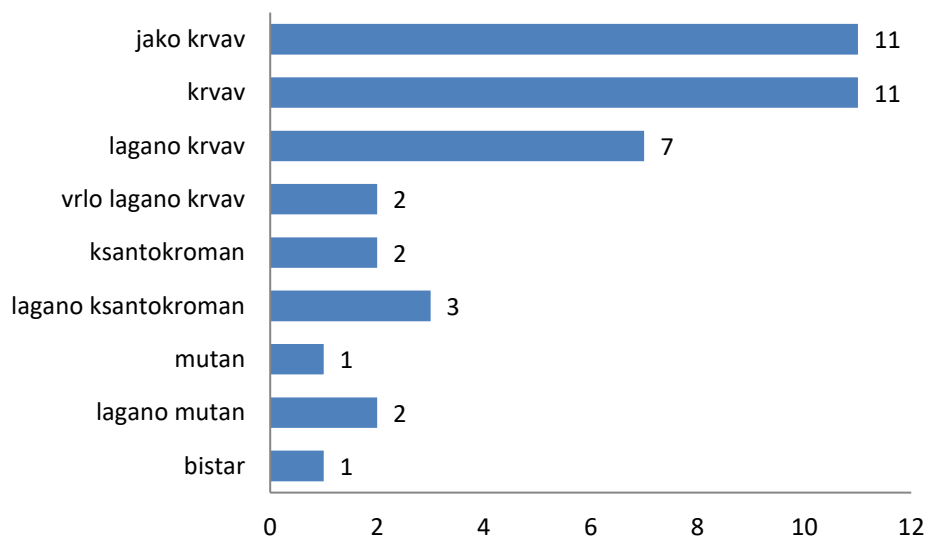
Slika 2. Temperatura pacijenata

Prema GCS, 38 pacijenata (95%) imalo je premećaj svijesti ($\text{GCS}<15$), a samo 2 pacijenta (5%) bilo je uredne svijesti ($\text{GCS}=15$). Među pacijentima poremećene svijesti, najviše, 23 pacijenta (60,53%), ih je bilo s teškim poremećajem svijesti ($\text{GCS} \leq 8$), zatim 9 pacijenata (23,68%) sa srednje teškim poremećajem svijesti ($\text{GCS} 9-12$) i najmanje, 6 pacijenata (15,79%), s blagim poremećajem svijesti ($\text{GCS} \geq 13$).

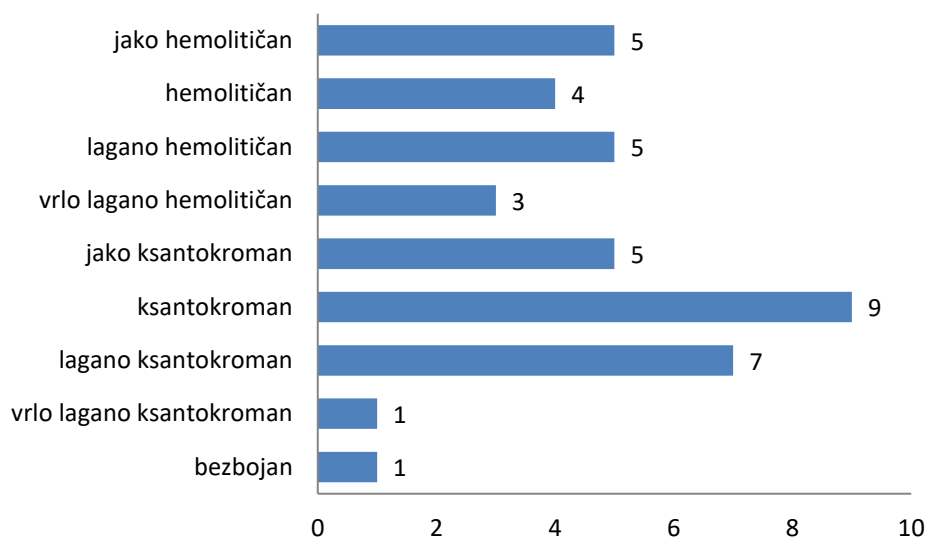


Slika 3. Poremećaj svijesti (GCS) u pacijenata

Izgled i boja likvora pojavljivali su se u rasponu od bistrog do jako krvavog izgleda te od bezbojne do jako hemolitične boje, s najvećom učestalošću krvavog i jako krvavog izgleda likvora te ksantokromne i lagano ksantokromne boje.

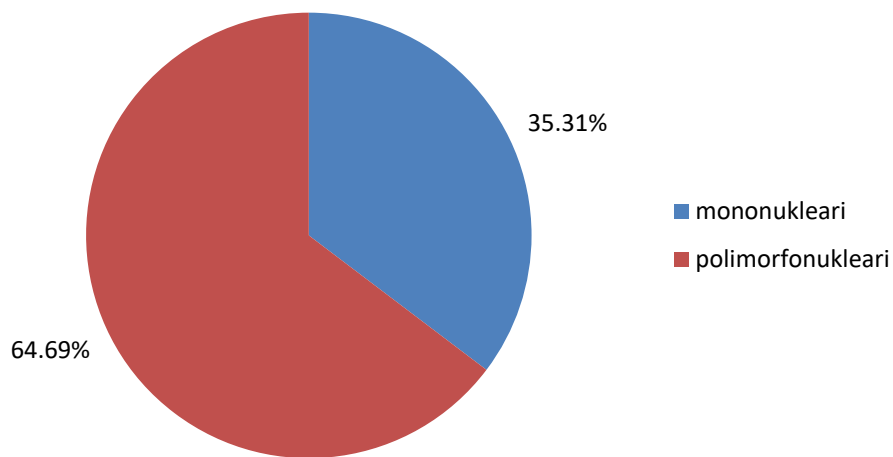


Slika 4. Izgled likvora



Slika 5. Boja likvora

Kod svih 40 pacijenata (100%) eritrociti u likvoru bili su povišeni iznad referentnih vrijednosti (do $15/3 \times 10^6/L$). Leukociti u likvoru bili su povišeni iznad referentnih vrijednosti (do $15/3 \times 10^6/L$) u 38 pacijenata (95%), a u 2 pacijenta nisu (5%). Prosječna vrijednost leukocita iznosila je $9234/3 \times 10^6/L$, medijan $1979/3 \times 10^6/L$, a vrijednosti su se nalazile u rasponu od $6/3 \times 10^6/L$ (minimum) do $84477/3 \times 10^6/L$ (maksimum). Udio polimorfonukleara od ukupnih leukocita varirao je od 0% do 100%, prosječno je iznosio 64,69% uz medijan od 71,53%. Udio mononukleara također je bio u rasponu od 0% do 100% te je prosječno iznosio 35,31% uz medijan od 28,47%.



Slika 6. Prosječan udio polimorfonukleara i mononukleara u likvoru

Tablica 2. Stanice u likvoru

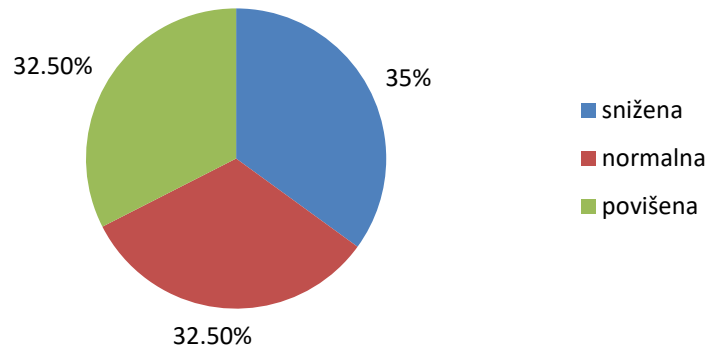
Pacijent	E (/3x10⁶/L)	L (/3x10⁶/L)	polimorfonukleari (%)	mononukleari (%)
1.	1545000	4689	61,36	38,64
2.	261000	84477	83,16	16,84
3.	555000	13194	66,19	33,81
4.	3484200	7071	85,28	14,70
5.	9000	14127	71,12	28,88
6.	1986000	13503	80,16	19,84
7.	261900	2316	46,37	53,63
8.	979800	15984	82,81	17,19
9.	834560	10760	76,21	23,79
10.	315600	8037	89,77	10,23
11.	380	8	62,50	37,50
12.	960000	1641	68,74	31,26
13.	120	190	41,05	58,95
14.	87000	1695	61,42	38,58
15.	568	373	0,27	99,73
16.	363000	7104	68,50	31,50
17.	432000	1743	71,94	28,06
18.	496	4377	92,69	7,31
19.	1754700	33366	54,77	45,23
20.	9200	58	79,31	20,69
21.	24000	1485	61,62	38,38
22.	282000	2136	86,38	13,62
23.	43000	880	94,89	5,11
24.	531000	1821	79,57	20,43
25.	295666	2710	56,68	43,32
26.	4200	51828	95,35	4,65
27.	38400	56	78,57	21,43
28.	428	23	0,00	100,00
29.	418800	5769	92,77	7,23
30.	12076000	62376	76,11	23,89
31.	32100	978	73,31	26,69
32.	16380	6	100,00	0,00
33.	51000	270	24,44	75,56
34.	2169000	8295	85,32	14,68
35.	219000	669	59,64	40,36
36.	3400	479	49,90	50,10
37.	1707900	3843	83,68	16,32
38.	231000	420	26,43	73,57
39.	288	99	14,14	85,86
40.	130	511	5,28	94,72

Tablica 3. Biokemijski nalazi likvora

Pacijent	glukoza (mmol/L)	laktat (mmol/L)	ukupni proteini (g/L)	CRP (mg/L)	mikrobiološki nalaz (POZITIVAN/NEGATIVAN)
1.	1,9	6,31	5,31	1,42	NEGATIVAN
2.	0,65	11,8	1,46	1,63	POZITIVAN
3.	1,91	6,74	3,82	1,71	NEGATIVAN
4.	8,24	5,72	4,02	3,94	NEGATIVAN
5.	<0,11	13,86	1,29	2,08	POZITIVAN
6.	1,97	6,04	8,8	16,09	NEGATIVAN
7.	1,79	5,28	3,72	2,63	/
8.	6,24	2,03	3,47	8,85	/
9.	3,73	5,76	6,63	7,22	/
10.	4,56	4,39	4,47	0,72	NEGATIVAN
11.	6,12	2,39	0,16	<0,3	/
12.	4,46	2,68	0,7	0,68	/
13.	4,18	3,58	0,99	0,8	/
14.	3,68	2,4	2,97	3,34	NEGATIVAN
15.	2,68	2,64	0,91	<0,3	NEGATIVAN
16.	2,74	3,9	1,94	1,15	NEGATIVAN
17.	2,93	5,14	3,37	2,43	NEGATIVAN
18.	1,06	8,69	3,64	0,64	NEGATIVAN
19.	1,14	14,63	21,9	22,06	NEGATIVAN
20.	5,79	3,08	0,41	1,51	NEGATIVAN
21.	3,11	3,39	2,48	2,7	NEGATIVAN
22.	4,36	4,55	5,6	7,75	/
23.	2,25	4,61	1,2	1,73	NEGATIVAN
24.	3,61	2,72	0,48	0,38	NEGATIVAN
25.	0,18	15,27	7,5	8,13	/
26.	0,00	16,52	7,4	1,32	POZITIVAN
27.	4,26	4,66	5,9	5,14	NEGATIVAN
28.	2,9	2,55	0,85	<0,3	NEGATIVAN
29.	5,91	2,8	2,22	1,66	/
30.	1,8	20,33	31,2	8,23	NEGATIVAN
31.	5,19	3,34	0,5	0,5	NEGATIVAN
32.	3,55	4,02	0,87	<0,3	NEGATIVAN
33.	1,06	6,97	0,86	<0,3	POZITIVAN
34.	4,12	4,84	3,83	<0,3	/
35.	3,67	3,05	14,5	27,25	NEGATIVAN
36.	2,11	5,9	1,43	0,54	NEGATIVAN
37.	3,17	5,57	2,85	1,59	NEGATIVAN
38.	4,02	3,17	0,34	<0,3	NEGATIVAN
39.	3,14	3,96	0,98	0,74	NEGATIVAN
40.	2,85	2,59	0,74	<0,3	NEGATIVAN

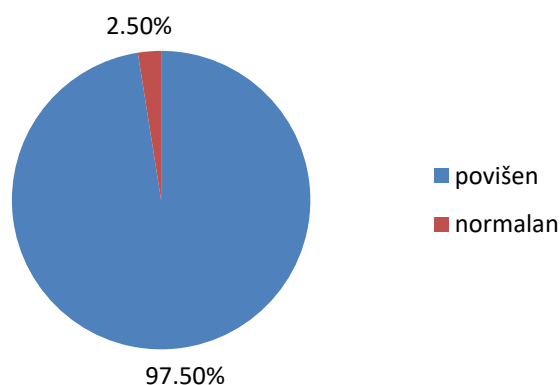
Od biokemijskih nalaza likvora promatrali smo glukozu, laktat, ukupne proteini i CRP.

Glukoza je bila snižena kod 14 pacijenata (35%), unutar referentnih vrijednosti (2,67-3,95 mmol/L) kod 13 pacijenata (32,5%) te povišena kod 13 pacijenata (32,5%). Vrijednosti glukoze kretale su se od 0 mmol/L (minimum) do 8,24 mmol/L (maksimum), prosječna vrijednost iznosila je 3,18 mmol/L, a medijan 3,13 mmol/L.



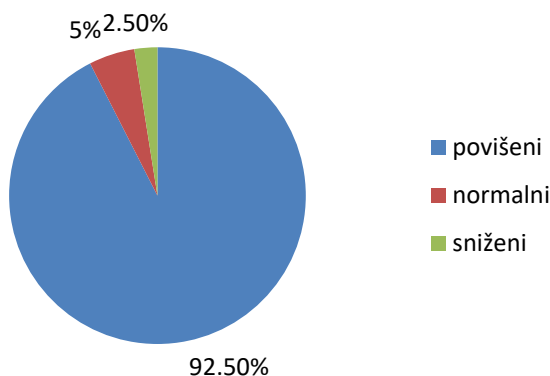
Slika 7. Glukoza u likvoru

Laktat je bio povišen u 39 pacijenata (97,5%), a unutar referentnih vrijednosti (1,2-2,1 mmol/L) kod samo jednog pacijenta (2,5%). Vrijednosti laktata bile su između 2,03 mmol/L (minimum) i 20,33 mmol/L (maksimum), prosječne vrijednosti 5,95 mmol/L, medijana 4,58 mmol/L.



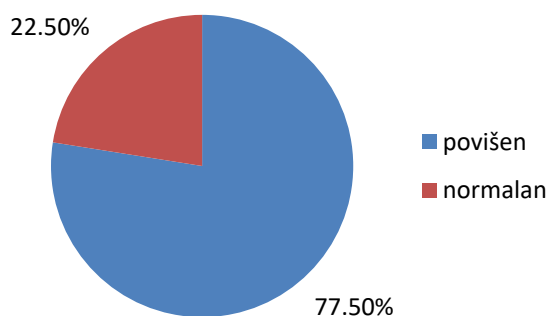
Slika 8. Laktat u likvoru

Ukupni proteini bili su povišeni kod 37 pacijenata (92,5%), unutar granica referentnih vrijednosti (0,17-0,42 g/L) kod 2 pacijenta (5%) te sniženi kod jednog pacijenta (2,5%). Vrijednosti proteina bile su između 0,16 g/L (minimum) i 31,20 g/L (maksimum), s prosječnom vrijednošću od 4,29 g/L i medijanom od 2,67 g/L.



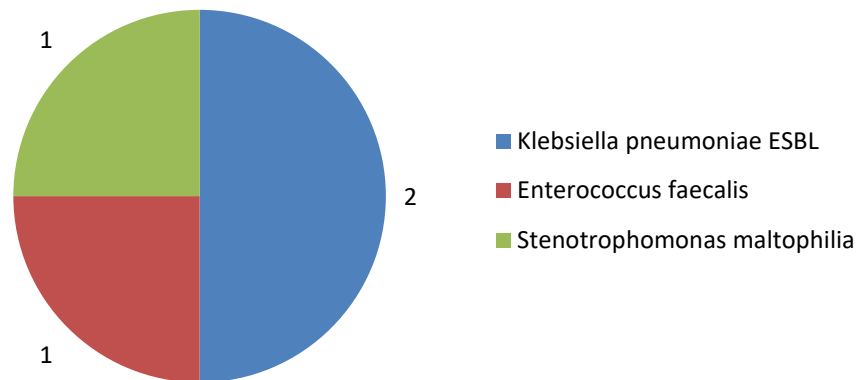
Slika 9. Ukupni proteini u likvoru

CRP u likvoru bio je povišen u 31 pacijenta (77,5%), a u 9 pacijenata (22,5%) nije bio iznad referentnih vrijednosti (<0,5 mg/L). Kretao se od 0 mg/L (minimum) do 27,25 mg/L. Prosječna vrijednost iznosila je 3,66 mg/L, a medijan 1,55 mg/L.



Slika 10. CRP u likvoru

30 pacijenata (75%) imalo je i mikrobiološke nalaze likvora, no u samo njih 4 (13,33%) kultura likvora bila je pozitivna. Među izoliranim mikrobiološkim organizmima našli su se dva puta *Klebsiella pneumoniae* ESBL, jednom *Enterococcus faecalis* i jednom *Stenotrophomonas maltophilia*.



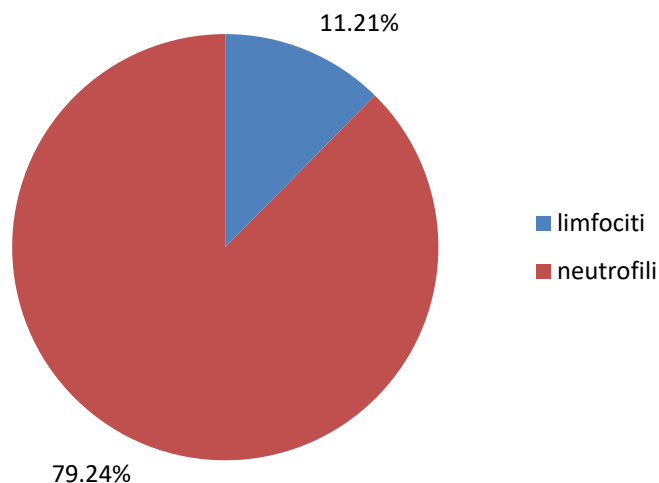
Slika 11. Izolirani mikroorganizmi

Kod pacijenata s pozitivnim mikrobiološkim nalazom, razina leukocita bila je povišena u 100% pacijenata s prosječnom razinom $37675/3 \times 10^6/L$, a u pacijenata s negativnim mikrobiološkim nalazom leukociti su bili povišeni kod 96,16% s prosječnom razinom $6495/3 \times 10^6/L$. Snižena razina glukoze bila je prisutna u svega 30,77% pacijenata s negativnom kulturom, prosječne vrijednosti 3,24 mmol/L te kod svih pacijenata s pozitivnom kulturom likvora (100%), s prosječnom razinom 0,46 mmol/L. Ukupni proteini su bili povišeni u 100% pacijenata s izoliranim uzročnikom, prosječne vrijednosti 2,75 g/L, a u pacijenata bez izoliranog uzročnika u 92,36% s prosjekom od 4,84 g/L. Razina laktata bila je iznad referentnih vrijednosti kod 100% pacijenata s pozitivnim mikrobiološkim nalazom i to prosječne razine 12,29 mmol/L, a u pacijenata sa sterilnom kulturom likvora u također u 100%, no s prosječnom vrijednošću 5,37 mmol/L.

Tablica 4. Krvni nalazi

Pacijent	E (x10¹²/L)	L (x10⁹/L)	neutrofili (%)	limfociti (%)	CRP (mg/
1.	3,17	12,5	85,6	8,5	15,7
2.	3,12	9,3	78	12	97,3
3.	3,73	10,85	81,8	8,4	61,4
4.	3,66	12,31	80,1	6,4	89,6
5.	3,09	6,1	81	16	153,4
6.	3,78	6,49	75	15,8	159,8
7.	2,43	10,25	77,1	11,3	35,4
8.	3,84	11,5	83,3	7,5	148,3
9.	2,4	9,1	80,3	11,6	67,9
10.	4,68	20,27	83,2	7,2	16,9
11.	4,69	9,6	79,4	11,8	80,7
12.	3,56	11,8	80,6	9,5	63,2
13.	4,96	25,1	89,8	4,9	325,4
14.	3,23	10,2	83,1	7,5	131,1
15.	3,81	17,4	73,7	15,2	17,1
16.	2,94	11	76,5	13,8	110,4
17.	2,95	10,7	77,6	11,6	108,8
18.	3,21	10,5	70	19	8,3
19.	2,82	10,4	76,4	8,6	68,1
20.	2,79	8,9	84,2	7,9	271,2
21.	2,89	8,2	69,1	13,7	110
22.	3,28	18,8	89	6,3	171,4
23.	3,01	15	84,3	5,3	208,7
24.	3,83	8,23	67,5	22	76,1
25.	2,82	7,84	74,7	16,7	55,3
26.	5,1	9,4	83,5	11,3	14,2
27.	3,24	5,9	77,7	12,3	63,2
28.	2,93	8,4	76,7	12	53,6
29.	4,06	16,6	90,2	4	26,6
30.	3,67	9,68	/	/	37,2
31.	3,76	20,9	88	4	246,7
32.	4,12	13,3	59,5	22,4	0,5
33.	4,66	17,3	81,5	10,8	10,4
34.	3,8	19,7	92	5	39,1
35.	4,42	13,83	85,3	7,4	67
36.	3,34	12,93	84,5	6,1	52,8
37.	3,57	12,32	81,3	12,7	361,4
38.	3,43	10,23	74	13,8	111
39.	2,51	8,56	68,9	12	82,5
40.	3,69	11,9	66,1	24,7	8,6

U krvnim nalazima, eritrociti su bili sniženi kod 34 pacijenta (85%), a u granicama referentnih vrijednosti ($4,34-5,72 \times 10^{12}/L$) kod 6 pacijenata (15%). Vrijednosti eritrocita bile su između $2,40 \times 10^{12}/L$ (minimum) i $5,10 \times 10^{12}/L$ (maksimum), prosječne vrijednosti $3,52 \times 10^{12}/L$, medijana $3,50 \times 10^{12}/L$. Leukociti su povišeni u 26 pacijenata (65%), a u granicama referentnih vrijednosti ($3,4-9,7 \times 10^9/L$) u 14 pacijenata (35%). Vrijednosti su se kretale od $5,90 \times 10^9/L$ (minimum) do $25,10 \times 10^9/L$ (maksimum). Prosječna vrijednost leukocita iznosila je $12,08 \times 10^9/L$, a medijan $10,78 \times 10^9/L$. Udio neutrofila bio je u rasponu od 59,50% (minimum) do 92% (maksimum), prosječna vrijednost bila je 79,24%, a medijan 80,30%. Udio limfocita se kretao između 4,00% (minimum) do 24,70% (maksimum), a prosječna vrijednost iznosila je 11,21%, a medijan 11,30%.



Slika 12. Prosječan udio neutrofila i limfocita u krvi

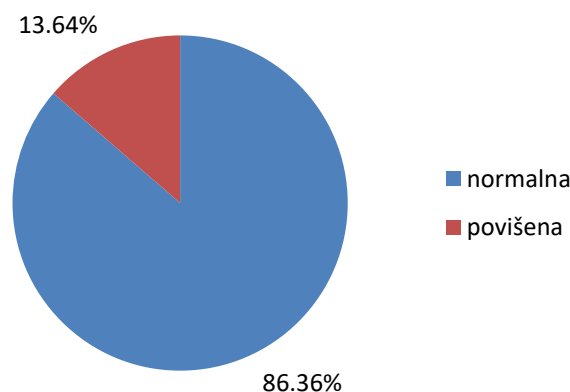
Od biokemijskih nalaza promatrali smo CRP. Kod 39 pacijenata (97,5%) CRP vrijednost je bila povišena, a kod samo jednog pacijenta (2,5%) vrijednost je bila unutar referentnih vrijednosti ($<5 \text{ mg/L}$). Najmanja vrijednost bila je $0,5 \text{ mg/L}$, a najveća $361,40 \text{ mg/L}$. Prosječna vrijednost iznosila je $95,66 \text{ mg/L}$, a medijan $68,00 \text{ mg/L}$.

Prema indeksu stanica, formuli za korekciju leukocita u likvoru, leukociti su bili povišeni u 19 pacijenata (47,5%), a nisu u 21 pacijenta (52,5%). Prema korekciji po pravilu 500:1, kod 35 pacijenata (87,5%) su leukociti povišeni, a kod 5 (12,5%) nisu. Pravilo 1000:1 pokazuje da je u 38 pacijenata (95%) povišen broj leukocita, a u 2 pacijenta (5%) nije. Omjer izmjerenih i predviđenih leukocita pokazuje povišenu vrijednost leukocita kod 31 pacijenta (77,5%), a kod 9 pacijenata (22,5%) ne. Nakon korekcija broja leukocita tako da se od izmjerenih leukocita oduzmu tzv. dozvoljeni leukociti, povišen broj ostao je kod 30 pacijenata (75%), a nije bio povišen kod 10 pacijenata (25%).

Usporedba nalaza prvog dana i najlošijeg dana

Prvi nalaz analize likvora napravljen je prosječno 1,36 dana nakon operacije. Minimum je bio nulti dan, odnosno na dan same operacije, a maksimum je bio šesti dan nakon operacije. Prosječan broj dana između prvog nalaza nakon operacije i tzv. najlošijeg nalaza iznosio je 5,5 dana, s medijanom od 4 dana, najmanjim razmakom od jednog dana i najvećim od 20 dana.

Temperatura na dan prvih nalaza nakon operacije bila je povišena kod 3 pacijenata (13,64%), a kod 19 pacijenata (86,36%) bila je normalna. Vrijednosti temperature bile su između 36,0°C (minimum) i 38,3°C (maksimum). Prosječna vrijednost iznosila je 36,8°C, a medijan 36,7°C. Prilikom ispitivanja razlike između prvog i najlošijeg nalaza dobivena je p-vrijednost 0,026.

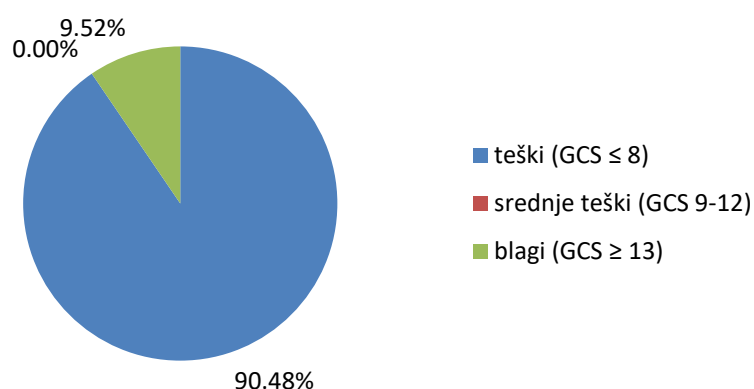


Slika 13. Temperature pacijenata

Tablica 5. Prosječne vrijednosti temperature

	temperatura (°C)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	36,8	0,026
NAJLOŠIJI NALAZ	37,2	

Prema GCS, 21 pacijent (95,45%) imao je poremećaj svijesti (GCS<15), a samo jedan pacijent (4,55%) bio je uredne svijesti (GCS=15). Među poremećajima svijesti, najčešće se radilo o teškom poremećaju svijesti (GCS ≤ 8), kod 19 pacijenata (90,48%), dok je dvoje pacijenata (9,52%) imalo blagi poremećaj svijesti (GCS ≥ 13), a nijedan pacijent (0,00%) nije imao srednje teški poremećaj svijesti (GCS 9-12). P-vrijednost dobivena testiranjem razlike prvog i najlošijeg nalaza bila je 0,297.

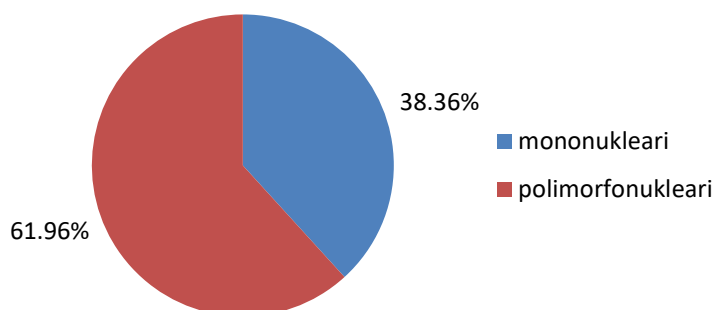
**Slika 14.** Poremećaj svijesti (GCS) u pacijenata

Leukociti u likvoru bili su povišeni u svih 22 pacijenata (100%). Vrijednosti su bile u rasponu od $17/3 \times 10^6/L$ (minimum) do $5112/3 \times 10^6/L$ (maksimum). Prosječna vrijednost iznosila je $1450/3 \times 10^6/L$, a medijan $58/3 \times 10^6/L$. Testiranjem razlike između nalaza leukocita između prvog i najlošijeg dana, dobivena p-vrijednost iznosi 0,008.

Tablica 6. Prosječne vrijednosti leukocita u likvoru

	L ($/3 \times 10^6/L$)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	1450	0,008
NAJLOŠIJI NALAZ	12068	

Udio polimorfonukleara od ukupnih leukocita varirao je od 8% do 94%, prosječno je iznosio 61,96% uz medijan od 68,23%. Dobivena p-vrijednost prilikom ispitivanja postojanja razlike između prvog i najlošijeg nalaza iznosila je 0,067.

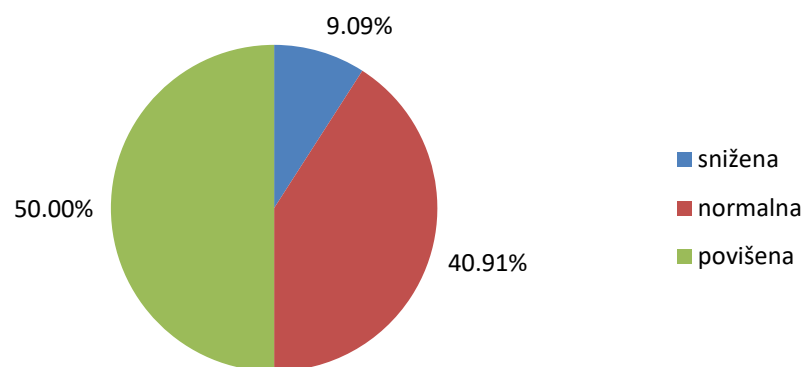


Slika 15. Prosječni udio polimorfonukleara i mononukleara u likvoru

Tablica 7. Prosječni udio polimorfonukleara u likvoru

	polimorfonukleari (%)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	61,96	0,067
NAJLOŠIJI NALAZ	71,55	

Glukoza u likvoru bila je snižena u 2 pacijenta (9,09%), u granicama referentnih vrijednosti u 9 pacijenata (40,91%), a povišena u 11 pacijenata (50%). Vrijednosti su bile između 1,99 mmol/L (minimum) i 10,05 mmol/L (maksimum), prosječna vrijednost 4,60 mmol/L, a medijan 3,94 mmol/L. Testiranjem razlike prvog i najlošijeg nalaza, dobivena je p-vrijednost 0,067.

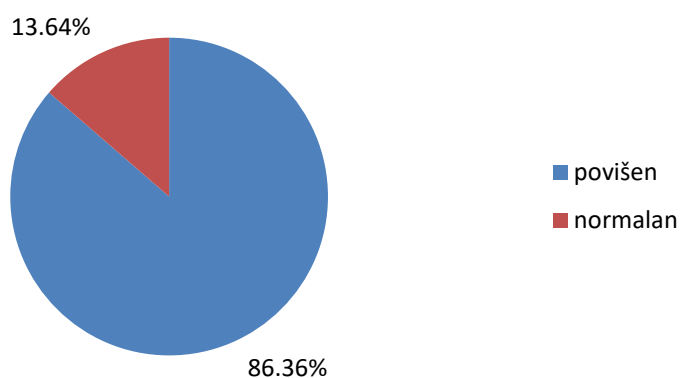


Slika 16. Glukoza u likvoru

Tablica 8. Prosječna vrijednost glukoze u likvoru

	glukoza (mmol/L)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	4,60	0,067
NAJLOŠIJI NALAZ	3,07	

Laktat je bio povišen u 19 pacijenata (86,36%), a u granicama referentnih vrijednosti u 3 pacijenta (13,64%). Vrijednosti laktata bile su od 1,36 mmol/L (minimum) do 8,07 mmol/L (maksimum). Prosječna vrijednost iznosila je 4,16 mmol/L, a medijan 4,10 mmol/L. P-vrijednost dobivena testiranjem razlika između prvog i najlošijeg dana iznosila je 0,062.

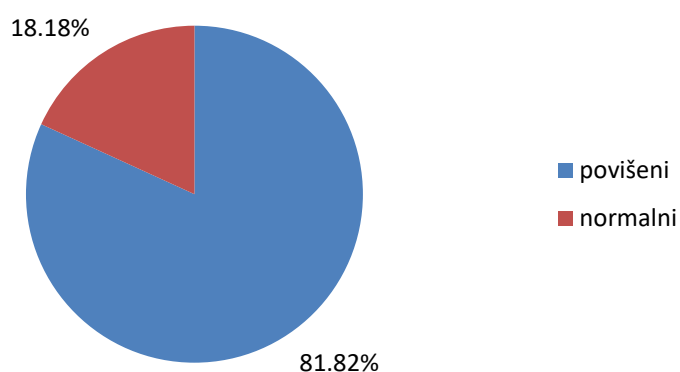


Slika 17. Laktat u likvoru

Tablica 9. Prosječne vrijednosti laktata u likvoru

	laktat (mmol/L)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	4,16	0,062
NAJLOŠIJI NALAZ	6,63	

Ukupni proteini u likvoru povišeni su kod 18 pacijenata (81,82%), a normalni kod 4 pacijenta (18,18%). Vrijednosti se nalaze u rasponu od 0,19 g/L (minimum) do 21,60 g/L (maksimum). Prosječna vrijednost je 3,32 g/L, a medijan 1,90 g/L. Prilikom ispitivanja razlike između prvog i najlošijeg dana dobivena p-vrijednost iznosila je 0,615.

**Slika 18.** Ukupni proteini u likvoru**Tablica 10.** Prosječne vrijednosti proteina u likvoru

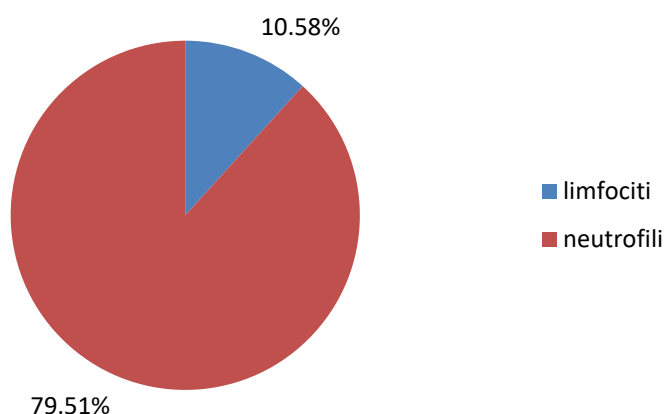
	ukupni proteini (g/L)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	3,32	0,615
NAJLOŠIJI NALAZ	3,94	

U krvnim nalazima, razina leukocita bila je povišena u svih 22 pacijenata (100%). Vrijednosti su se kretale od $7,26 \times 10^9/L$ (minimum) do $25,30 \times 10^9/L$ (maksimum). Prosječna vrijednost bila je $12,49 \times 10^9/L$, a medijan $10,88 \times 10^9/L$. Dobivena p-vrijednost za razliku između prvog i najlošijeg dana bila je 0,284.

Tablica 11. Prosječne vrijednosti leukocita u krvi

	L ($\times 10^9/L$)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	12,49	0,284
NAJLOŠIJI NALAZ	11,25	

Udio neutrofila u krvi prosječno je iznosio 79,51%, s medijanom 82,50%, a bio je u rasponu od 58,90% do 89,60%. Testiranjem razlike između prvog i najlošijeg nalaza dobivena je p-vrijednost 0,455.



Slika 19. Prosječni udio limfocita i neutrofila u krvi

Tablica 12. Prosječni udio neutrofila u krvi

	neutrofili (%)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	79,51	0,455
NAJLOŠIJI NALAZ	78,70	

CRP u krvi bio je povišen u 19 pacijenata (86,36%), a normalan u 3 pacijenta (13,64%). Vrijednosti su se kretale u rasponu od 0,60 mg/L (minimum) do 78,30 mg/L (maksimum). Prosječna vrijednost iznosila je 35,39 mg/L, a medijan 39,70 mg/L. Prilikom usporedbe razine CRP prvog i najlošijeg nalaza dobivena je p-vrijednost od 0,003.

Tablica 13. Prosječne vrijednosti CRP u krvi

	CRP (mg/L)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	35,39	0,003
NAJLOŠIJI NALAZ	92,44	

Korekcija leukocita u likvoru prema formuli indeks stanica u prvim nalazima nakon operacije pokazala je da je u 19 pacijenata (86,36%) normalan broj leukocita u likvoru, a da je u 3 pacijenata (13,64%) povišen. Ispitivanjem razlike između prvog i najlošijeg nalaza dobivena je p-vrijednost 0,006.

Tablica 14. Udio nalaza s povišenim leukocitima nakon korekcije indeksom stanica

	(%)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	13,64	0,006
NAJLOŠIJI NALAZ	47,50	

Korištenjem pravila 500:1, u prvim nalazima broj leukocita se smatra povišenim kod 16 pacijenata (72,73%), a normalnim kod 6 pacijenata (27,27%). Dobivena p-vrijednost ispitivanjem razlika iznosi 0,003.

Tablica 15. Udio nalaza s povišenim leukocitima nakon korekcije pravilom 500:1

	(%)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	72,73	0,003
NAJLOŠIJI NALAZ	87,50	

Korištenjem pravila 1000:1, leukociti su povišeni kod 19 pacijenata (86,36%), a normalni kod 3 pacijenta (13,64%). P-vrijednost dobivena ispitivanjem razlika iznosi 0,003.

Tablica 16. Udio nalaza s povišenim leukocitima nakon korekcije pravilom 1000:1

	(%)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	86,36	0,003
NAJLOŠIJI NALAZ	95,00	

Omjer izmjerenih i predviđenih leukocita pokazuje povišenu vrijednost leukocita kod 14 pacijenta (63,64%), a kod 8 pacijenata (36,36%) ne. Testiranjem razlika između prvog i najlošijeg nalaza dobivena je p-vrijednost 0,006.

Tablica 17. Udio nalaza s povišenim leukocitima nakon korekcije omjerom izmjerenih i predviđenih leukocita

	(%)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	63,44	0,006
NAJLOŠIJI NALAZ	77,50	

Nakon korekcije broja leukocita tako da se od izmjerenih leukocita oduzmu tzv. dozvoljeni leukociti, povišen broj leukocita ostao je kod 12 pacijenata (54,55%), a nije bio povišen kod 10 pacijenata (45,45%). Ispitivanjem postojanja razlike između prvog i najlošijeg nalaza dobivena je p-vrijednost 0,003.

Tablica 15. Udio nalaza s povišenim leukocitima nakon korekcije izmjereni –
predviđeni

	(%)	P-vrijednost
PRVI NALAZ	54,55	0,003
NAJLOŠIJI NALAZ	75,00	

5. RASPRAVA

Kao jedan od kriterija za uključivanje u istraživanje bio je da su pacijenti imali krvarenje u središnji živčani sustav. Njačešća dijagnoza bila je subarahnoidalno krvarenje, koje je od 40 pacijenata imalo njih 27, što čini 67,5%. Iduće dijagnoze bile su intracerebralno krvarenje i subduralni hematoma s jednakom učestalošću od 17,5% svaka. Troje pacijenata (7,5%) istovremeno je imalo više od jedne dijagnoze. Dvoje od njih istovremeno je imalo subarahnoidalno i intracerebralno krvarenje, a jedan pacijent je uz subarahnoidalno krvarenje imao subduralni i epiduralni hematoma.

Drugi kriterij bio je da su pacijenti bili podvrgnuti neurokirurškoj operaciji, a pretragom nalaza iz bolničkog informacijskog sustava izdvojeni su nalazi analize likvora u kojima je najviše parametara bilo premećeno, a to je u prosjeku bilo 5,75 dana nakon operacije. Izdvojeni su i prvi nalazi nakon operacije, kod pacijenata koji su ih imali (22 od 40 pacijenata, 55%), koji su u prosjeku bili 1,36 dana nakon zahvata. Prosječan broj dana između prvog nalaza nakon operacije i tzv. najlošijeg nalaza iznosio je 5,5 dana.

Kako klinički znakovi meningitisa nisu uvijek prisutni, posebice u stanjima gdje već postoji poremećaj svijesti, primjerice u komatoznih pacijenata nakon operacije, a isto tako mogu biti prisutni u drugim stanjima, poput subarahnoidalnog krvarenja, smatra se da oni samostalno nisu dostatni za postavljanje dijagnoze postneurokirurškog meningitisa. (34,36,37) Na dan najlošijih nalaza, 55% pacijenata nije imalo povišenu temperaturu, a kod 45% pacijenata temperatura je bila povišena. Temperatura na dan prvih nalaza nakon operacije bila je normalna kod većine pacijenata (86,36%), a povišena u svega 13,64%. Ipak razlika dobivena statističkom obradom podataka je značajna ($p < 0,05$). Na dan prvih nalaza nakon operacije, pacijenti imaju značajnije nižu prosječnu temperaturu ($36,8^{\circ}\text{C}$) nego na dan najlošijih nalaza ($37,2^{\circ}\text{C}$). Poremećaj svijesti prisutan oba dana u oko 95% pacijenata. Većinom se radilo o teškom poremećaju svijesti ($\text{GCS} \leq 8$), a testiranjem razlike između stupnja poremećaja svijesti na dan prvog i najlošijeg nalaza nije pronađena značajna statistička razlika ($p > 0,05$). Rezultati nam govore u prilog dosad poznatoj činjenici da klinički znakovi meningitisa nisu dovoljno specifični ni osjetljivi za postavljanje dijagnoze.

Kultura likvora i izolacija uzročnika dosta je nepouzdana s obzirom na široko primjenjivanu profilaktičku primjenu antibiotika prije neurokirurških operacija te primjenu antibiotika i kortikosteroida prije provedbe lumbalne punkcije u pacijenata s kliničkom sumnjom na meningitis. (6,7,17) Rezultati i ovog istraživanja u skladu su s tim saznanjima obzirom na to je od 30 pacijenata kojima je napravljena mikrobiološka analiza likvora, samo kod njih 4 (13,33%) izoliran uzročnik. Među izoliranim mikroorganizmima su *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Enterococcus faecalis* i *Stenotrophomonas maltophilia*.

S obzirom da su svi pacijenti imali prisutno krvarenje u središnji živčani sustav, ne čudi činjenica da je izgled likvora najčešće bio krvav (27,5%) ili jako krvav (27,5%), boja ksantokromna (22,5%) ili lagano ksantokromna (17,5%) te da su kod svih pacijenata (100%) eritrociti u likvoru bili iznad referente granice od $15/3 \times 10^6/L$.

Nekoliko studija pokazalo je da je broj leukocita u likvoru i krvi, posebice udio polimorfonuklearnih stanica značajno veći u bakterijskom, nego u aseptičkom meningitisu, koji u ovoj situaciji može nastati kao upalni odgovor na samu operaciju. (7,8,10,11) Ipak, stvarna dijagnostička točnost rutinskih krvnih pretraga, poput razine leukocita, do sada nisu opsežno procjenjeni. (6) Leukociti u likvoru bili su povišeni u 38 od 40 pacijenata (95%), a u prvim nalazima nakon operacije bili su povišeni u svih 22 pacijenata (100%). Međutim, razina leukocita u prvom i najlošijem nalazu značajno se razlikuje. Na prvom nalazu nakon operacije pacijenti imaju u znatnoj mjeri manji prosječni broj leukocita ($1450/3 \times 10^6/L$) u odnosu na najlošiji nalaz kada je prosječni broj leukocita veći ($12068/3 \times 10^6/L$). Udio polimorfonukleara od ukupnih leukocita je veći nego mononukleara te na najlošijem nalazu prosječno je iznosio 71,55%, a na prvom nalazu 61,96%, no nije pronađena značajna statistička razlika između ta dva nalaza ($p > 0,05$). U najlošijim nalazima, leukociti u krvi bili su povišeni u svega 26 od 40 pacijenata (65%), dok su u prvim nalazima bili povišeni kod svih 22 pacijenata (100%). No, ispitivanjem razlike između prosječnih razina leukocita u krvi u najlošijim nalazima ($11,25 \times 10^9/L$) i u prvim nalazima ($12,49 \times 10^9/L$) nije pronađena značajna razlika ($p > 0,05$). Udio neutrofila na najlošijem nalazu prosječno je iznosio 78,70%, a na prvom nalazu 79,51%, te nije pronađena značajna statistička razlika ($p > 0,05$). Prema navedenim rezultatima iz ovog istraživanja, iako jesu povišeni, nema statistički značajnih razlika između udjela polimorfonukleara u krvi i

likvoru, niti u razini leukocita u krvi, već samo u razini leukocita u likvoru, koja je značajnije veća u najlošijim nalazima nego u prvim nalazima nakon operacije.

Uzrok leukocitoze u likvoru može biti i samo krvarenje, stoga se koriste formule za korekciju broja leukocita, no određena istraživanja pokazuju kako te formule mogu povećati specifičnost, ali na račun osjetljivosti. (12–14) U ovom istraživanju, korištenjem svih 5 prijašnje navedenih formula za korekciju broja leukocita, smanjen je udio nalaza koji se smatraju leukocitozom, što možemo prokomentirati kao povećanje specifičnosti, a dokazana je i statistički značajna ($p < 0,05$) razlika s uveliko značajno većim brojem leukocita u likvoru u najlošijem nalazu u odnosu na prvi nalaz kada je razina leukocita, iako povišena, mnogo manja.

Od upalnih parametara krvnih nalaza, na dan najlošijih nalaza analize likvora, razina CRP u krvi bila je povišena u 39 od 40 pacijenata (97,5%), te na dan prvih nalaza također kod većine pacijenata, u 19 od 22 (86,36%). Međutim, postoji statistički značajna ($p < 0,05$) razlika između razine CRP. Na dan najlošijih nalaza likvora, pacijenti imaju značajno veću prosječnu razinu CRP (92,44 mg/L) u odnosu na dan prvih nalaza likvora nakon operacije (35,39 mg/L).

Među klasične nalaze meningitisa pri analizi cerebrospinalne tekućine, uz pleocitozu, ubrajaju se i snižena koncentracija glukoze te povišena razina proteina. (31,37) Međutim neka istraživanja pokazuju njihovu ograničenu vrijednost, posebice u dijagnostici postneurokirurškog meningitisa. (3,16,38) U ovom istraživanju na najlošijem nalazu hipoglikorahija bila je prisutna u 35,00% pacijenata, a na prvim nalazima, u tek 9,09% pacijenata. Može se primjetiti da je snižena razina glukoze učestalija u najlošijim nalazima u odnosu na prve nalaze (35,00% naspram 9,09%). Što se tiče razlike u razini glukoze, nije dokazana statistički značajna razlika ($p > 0,05$). Ukupni proteini u likvoru bili su povišeni u 92,5% pacijenata na najlošijem nalazu, no također su bili povišeni i kod 81,82% pacijenata na prvom nalazu. Statistički značajna razlika između razine proteina kod ta dva nalaza nije pronađena.

Novije studije upućuju na dijagnostičku vrijednost laktata kod meningitisa. (6,9) U jednoj studiji potvrđena je vrijednost određivanja razine laktata u likvoru za potrebe razlikovanja bakterijskog od virusnog meningitisa u slučajevima kada su mikrobiološki nalazi likvora negativni. (17) U ovom istraživanju, u najlošijim nalazima laktat je bio povišen u 39 od 40 pacijenata (97,5%), a u prvim nalazima kod 86,36%

pacijenata. Iako je prosječna razina laktata bila viša u najlošijim nalazima (6,63 mmol/L) nego u prvim nalazima (4,16 mmol/L), nije utvrđena statistički značajna razlika ($p > 0,05$). U jednoj studiji, koja je također potvrdila dijagnostičku korisnost laktata, navodi se da granična vrijednost od 4 mmol/L upućuje na dijagnozu meningitisa, a u ovom istraživanju su bile korištene referentne vrijednosti laktata 1,2-2,1 mmol/L. (3)

Kod svih (100%) pacijenata s pozitivnim mikrobiološkim nalazima bili su prisutni leukocitoza, snižena razina glukoze te povišene razine proteina i laktata u likvoru. Leukocitoza te povišene razine proteina i laktata u likvoru bile su također prisutne u visokom postotku kod pacijenata sa sterilnom kulturom likvora, dok se može primjetiti veća razlika u postojanju hipoglikorahije koja je prisutna u svega 30,77% tih pacijenata. Također se mogu primjetiti i razlike u prosječnim vrijednostima određenih parametara. Razina leukocita je u veća pozitivnih pacijenata i prosjeno iznosi $37675/3 \times 10^6/L$, a u negativnih pacijenata $6495/3 \times 10^6/L$. Prosječna razina glukoze u likvoru bila je izražajnije snižena u pacijenata s dokazanim uzročnikom (0,46 mmol/L), nego kod onih bez (3,24 mmol/L). Proteini u likvoru bili su prosječno viših razina u pacijenata sa sterilnom kulturom likvora (4,84 g/L), nego kod onih s pozitivnom (2,75 g/L). Vrijednost laktata isto je viša u pacijenata s pozitivnim mikrobiološkim nalazom (12,29 mmol/L) u odnosu na one s negativnim (5,37 mmol/L).

Ovo istraživanje ima nekoliko nedostataka. Opći nedostaci su mali broj ispitanika (pacijenata), retrospektivan pristup, mogućnost propusta i grešaka prilikom prikupljanja podataka i unosa varijabli za statističku obradu. Specifičan nedostatak je nedosljednost u razmaku dana između operacije i prvog nalaza analize likvora nakon operacije, koji se kretao od dana same operacije, pa sve do šestog dana nakon operacije, kada postoji mogućnost da je već nastala bakterijska infekcija te uzrokovala poremećaj parametara nalaza analize likvora. Buduće bi istraživanje trebalo biti prospektivno, obuhvaćati puno veći broj pacijenata te dosljedno i redovito provođenje analize likvora.

6. ZAKLJUČAK

Povišena temperatura, kao klinički znak meningitisa, nije bila prisutna u značajnog broja bolesnika, no ipak više nego u vrijeme prvog nalaza nakon operacije (45% naspram 13,64%). Potvrđena je i statistički značajna razlika ($p=0,026$) u razinama vrijednosti temperature, što znači da je prosječna vrijednost temperature u trenutku lošijih nalaza značajnije viša nego ubrzo nakon operacije. Poremećaj svijesti prisutan je u komatoznih pacijenata nakon neurokirurških operacija te ne može služiti kao parametar za procjenu nastanka postneurokirurškog meningitisa.

Mikrobiološki nalazi likvora vrlo rijetko (13,33%) mogu pomoći u postavljanju dijagnoze meningitisa jer su zbog profilaktičkih postupaka primjene antibiotika u većini slučajeva sterilni.

Povišena razina leukocita u likvoru nalazi se u većine bolesnika i odmah nakon operacije, što može biti odraz upalnog odgovora, no razine leukocita u prvom i najlošijem nalazu značajno se razlikuju ($p=0,008$) tako da je prosječna razina leukocita u velikoj mjeri viša u najlošijim nalazima ($12068/3 \times 10^6/L$) nego u prvim nalazima ($1450/3 \times 10^6/L$), što govori u prilog razvoju upale. Udio polimorfonukleara veći je nego mononukleara u oba slučaja te nema značajne razlike između vrijednosti koja bi pridonosila zaključku o naknadnom razvoju bakterijske infekcije.

Kako leukociti u likvoru mogu biti povišeni zbog krvarenja u središnjem živčanom sustavu kao posljedica prvotne dijagnoze ili samog zahvata, koriste se razne korekcijske formule. Nakon toga se smanjuje broj nalaza koji se interpretiraju kao leukocitoza, te se pronalazi statistički značajna razlika između vrijednosti leukocita ubrzo nakon operacije i prilikom sumnje na meningitis ($1450/3 \times 10^6/L$ naspram $12068/3 \times 10^6/L$). Može se zaključiti da takve formule mogu povećati specifičnost dijagnostike, no ostaje pitanje kako djeluju na osjetljivost.

Razine leukocita u krvi također su povišene u oba slučaja, kao i udio polimorfonukleara (oko 80%), bez značajnije razlike u razinama vrijednosti, što nam govori o postojanju upale, moguće bakterijske etiologije. O sigurnom naknadnom nastanku upale govori nam značajno ($p=0,003$) viša prosječna razina CRP u trenutku najlošijih nalaza likvora (92,44 mg/L) u odnosu na prve nalaze (35,39 mg/L).

Od biokemijskih nalaza likvora, snižena glukoza, povišeni ukupni proteini i laktat pojavljuju se u većine pacijenata, no nema značajne razlike između razine vrijednosti u prvom i najlošijem nalazu, što znači da osim postneurokirurškom infekcijom mogu biti izazvani i drugim čimbenicima koji uzrokuju upalu. No, u pacijenata koji su imali pozitivne mikrobiološke nalaze, biokemijski parametri analize likvora su u svih pacijenata (100%) pokazivali više razine leukocita, niže razine glukoze i više razine laktata u likvoru o odnosu na pacijente sa sterilnom kulturom.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću na povjerenju, stručnom vodstvu i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji koja mi je bila podrška i oslonac tijekom cijelog studiranja.

Hvala i svim mojim prijateljima na potpori i savjetima.

8. LITERATURA

1. McClelland S, Hall WA. Postoperative Central Nervous System Infection: Incidence and Associated Factors in 2111 Neurosurgical Procedures. *Clin Infect Dis.* 2007.;45(1):55-59.
2. Chen C, Zhang B, Yu S, Sun F, Ruan Q, Zhang W, i sur. The Incidence and Risk Factors of Meningitis after Major Craniotomy in China: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul [pristupljeno 04.05.2020.];9(7):e101961. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0101961>
3. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following Neurosurgery. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):69-74.
4. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, i sur. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *AM J Health Syst Pharm.* 2013;70(3):195-283.
5. Alotaibi AF, Hulou MM, Vestal M, Alkholifi F, Asgarzadeh M, Cote DJ, i sur. The Efficacy of Antibacterial Prophylaxis Against the Development of Meningitis after Craniotomy: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2016;90:597-603.
6. Zhang Y, Xiao X, Zhang J, Gao Z, Ji N, Zhang L. Diagnostic accuracy of routine blood examinations and CSF lactate level for post-neurosurgical bacterial meningitis. *Int J Infect Dis.* 2017;59:50-54.
7. Maskin LP, Capparelli F, Mora A, Hlavnicka A, Orellana N, Díaz MF, i sur. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1820-1825.
8. Tavares WM, Machado AG, Matushita H, Plese JPP. CSF markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3A):592-595.
9. Xiao X, Zhang Y, Zhang L, Kang P, Ji N. The diagnostic value of cerebrospinal

- fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: A meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):483.
10. Choi SH, Choi SH. Predictive Performance of Serum Procalcitonin for the Diagnosis of Bacterial Meningitis after Neurosurgery. *Infect Chemother.* 2013;45(3):308–314.
 11. Julián-Jiménez A, Morales-Casado MI. Usefulness of blood and cerebrospinal fluid laboratory testing to predict bacterial meningitis in the emergency department. *Neurol.* 2019;34(2):105–113.
 12. Greenberg RG, Smith PB, Cotten CM, Moody MA, Clark RH, Benjamin DK. Traumatic lumbar punctures in neonates: Test performance of the cerebrospinal fluid white blood cell count. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(12):1047–1051.
 13. Bonsu BK, Harper MB. Corrections for Leukocytes and Percent of Neutrophils Do Not Match Observations in Blood-Contaminated Cerebrospinal Fluid and Have No Value Over Uncorrected Cells for Diagnosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):8–11.
 14. Novak RW. Lack of Validity of Standard Corrections for White Blood Cell Counts of Blood-Contaminated Cerebrospinal Fluid in Infants. *Am J Clin Pathol.* 1984;82(1):95–97.
 15. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt–Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):73–82.
 16. Chow E, Troy SB. The Differential Diagnosis of Hypoglycorrhachia in Adult Patients. *Am J Med Sci.* 2014;348(3):186–190.
 17. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin A, Guyomarch S, i sur. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care.* 2011;15(3):R136.

18. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, i sur. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):e34–e65.
19. Vanderah TW, Gould DJ. Meningeal Coverings of the Brain and Spinal Cord. U: Vanderah TW, Gould DJ, ur. *Nolte's The Human Brain*. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2020. Str. 81–98.
20. Mtui E, Gruener G, Dockery P. Meninges. U: Mtui E, Gruener G, Dockery P, ur. *Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience*. 7. izd. Oxford: Elsevier Limited; 2016. Str. 40–49.
21. Pentland B. The nervous system. U: Naish J, Court DS, ur. *Medical Sciences*. 3. izd. London: Elsevier Limited; 2019. Str. 327–392.
22. Haines DE. The Meninges. U: Haines DE, Mihailoff GA, ur. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. Str. 107-121.el.
23. Ransom BR. The Neuronal Microenvironment. U: Boron WF, Boulpaep EL, ur. *Medical Physiology*. 3. izd. Philadelphia: Elsevier; 2017. Str. 275-294.el.
24. Koeppen BM, Stanton BA. The Nervous System: Introduction to Cells and Systems. U: Koeppen BM, Stanton BA, ur. *Berne and Levy Physiology*. 7. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. Str. 52–64.
25. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*. 1990;170:111-123.
26. Vanderah TW, Gould DJ. Ventricles and Cerebrospinal Fluid. U: Vanderah TW, Gould DJ, ur. *Nolte's The Human Brain*. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2020. Str. 99–118.
27. Artru AA. Cerebrospinal Fluid. U: Cottrell JE, Patel P, ur. *Cottrell and Patel's Neuroanesthesia*. 6. izd. USA: Elsevier; 2017. str. 59-73.
28. Corbett JJ, Haines DE. The Ventricles, Choroid Plexus, and Cerebrospinal

- Fluid. U: Haines DE, Mihailoff GA, ur. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. Str. 93-106.el.
29. Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8(4):840-856
 30. Eissa K, David CA, Arle JE. Trauma to the Brain. U: Srinivasan J, Scott BJ, Small JE, ur. *Netter's Neurology*. 3. izd. Philadelphia: Elsevier; 2020. Str. 230–241.
 31. Kumar V, Abbas, AK, Aster JC. Central Nervous System. U: Kumar V, Abbas A, Aster JC, ur. *Robbins Basic Pathology*. 10. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. Str. 849–888.
 32. Myles L, Brennan PM. Neurosurgery. U: Garden OJ, Parks RW, ur. *Principles and Practice of Surgery*. 7. izd. Edinburgh: Elsevier; 2018. Str. 461–486.
 33. Lerner DP, Ramineni A, Adix, M, Kaminsky I, Burns JD. Subarachnoid Hemorrhage. U: Srinivasan J, Scott BJ, Small JE, ur. *Netter's Neurology*. 3. izd. Philadelphia: Elsevier; 2020. Str. 206–219.
 34. Lerner DP, Ramineni A, Burns JD. Neurological Emergencies and Neurocritical Care. U: Srinivasan J, Scott BJ, Small JE, ur. *Netter's Neurology*. 3. izd. Philadelphia: Elsevier; 2020. Str. 132-148.
 35. Zammit N, O'Brien A. Neurology. U: Zammit N, O'Brien A, ur. *Essentials of Kumar and Clark's Clinical Medicine*. 6. izd. London: Elsevier; 2018. Str. 717–806.
 36. Nath A. Meningitis: Bacterial, Viral, and Other. U: Goldman L, Schafer, AI, ur. *Goldman-Cecil Medicine*. 26 izd. New York: Elsevier; 2020. Str 2442-2458.e2
 37. Leach JP, Davenport RJ. Neurology. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izd. Edinburgh: Elsevier; 2018. Str. 1061–1146.
 38. Van De Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-1859.

39. Glimåker M, Sjölin J, Åkesson S, Naucler P. Lumbar Puncture Performed Promptly or after Neuroimaging in Acute Bacterial Meningitis in Adults: A Prospective National Cohort Study Evaluating Different Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):321-328.
40. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, i sur. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1291-1302.
41. Beer R, Pfausler B, Schmutzhard E. Management of nosocomial external ventricular drain-related ventriculomeningitis. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):363–367.
42. Hussein K, Bitterman R, Shofty B, Paul M, Neuberger A. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):621–628.
43. Bonadio WA, Smith DS, Goddard S, Burroughs J, Khaja G. Distinguishing Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Children With Bacterial Meningitis and Traumatic Lumbar Puncture. *J Infect Dis*. 1990;162(1):251–254.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. rujna 1995. godine u Našicama. Od 2002. do 2010. pohađala sam Osnovnu školu Dore Pejačević u Našicama. Paralelno sam pohađala i Osnovnu glazbenu školu Kontesa Dora te završila glazbeno obrazovanje za klarinet. Nakon završetka osnovne škole, upisala sam prirodoslovno – matematičku gimnaziju u Srednjoj školi Isidora Kršnjavoga u Našicama te ju pohađala od 2010. do 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./2015. Tijekom studija bila sam članica Međunarodne udruge studenata medicine, CroMSIC i demonstratorica na Katedri za pedijatriju. Izvrsno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.