

**TARTU ÜLIKOOL
TERVISHOIU INSTITUUT**

**KODUTEKKESE BAKTERIAALSE MENINGIIDI
EPIDEMIOLOOGIA EESTIS 2008.-2009. AASTA ANDMETEL**

Magistritöö rahvatervishoius

Marika Rosenthal

Juhendaja: dotsent Pille Taba, MD , PhD

Tartu 2010

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli Tervishoiu instituudis

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaitsmiskomisjon otsustas 17.05.2010. a. lubada väitekiri rahvatervishoiu magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: TÜ Sisekliiniku nakkushaiguste dotsent Tiina Prükk

Kaitsmine: 7. juuni 2010

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	4
LÜHIKOKKUVÕTE.....	5
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	8
1.1. Etioloogia.....	8
1.2. Epidemioloogia.....	11
1.2.1. Bakteriaalse meningiidi epidemioloogia Eestis.....	13
1.3. Diagnoosimine	15
1.4. Kliiniline sümptomatoloogia	17
1.5. Ravi.....	18
1.6. Tüsistused	20
2. EESMÄRGID	21
3. MATERJAL JA METOODIKA	22
3.1. Statistiline analüüs	23
4. TULEMUSED	24
5. ARUTELU	34
JÄRELDUSED	37
KASUTATUD KIRJANDUS.....	38
SUMMARY	41
TÄNUAVALDUSED	42

KASUTATUD LÜHENDID

BM	bakteriaalne meningiit
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CRV	C-reaktiivne valk
EUIBIS	<i>European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance</i>
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> serotüüp B
KT	kompuutertomograafia
IKR	intrakraniaalne rõhk
MRT	magnet-resonants tomograafia
OR	šansisuhe (<i>odds ratio</i>)
PCR	polümeraasi ahelreaktsioontest
SD	standardhälve
95%CI	95% usaldusvahemik

Eesti haiglate lühendid:

ITK	Ida-Tallinna Keskhaigla
LTKH	Lääne- Tallinna Keskhaigla
PERH	Põhja-Eesti Regionaalhaigla
PH	Pärnu Haigla
SA TÜK	SA TÜ Kliinikum
TLH	Tallinna Lastehaigla

LÜHIKOKKUVÕTE

Kodutekkene bakteriaalne meningiit (BM) on oluline rahvatervise probleem, sest haiguse suremusnäitajad on kõrged. Selle esinemissagedus on tähtis näitaja elanikkonna tervisliku seisundi hindamisel. Paljudes maades kuulub BM haiguste hulka, mille kohta peetakse riiklikku arvestust, samamoodi Eestis.

Käesolev töö on populatsioonipõhine prospektiivne ja paljukeskuseline uuring, et hinnata BM epidemioloogiat ja haiguse käsitlust. Kuues Eesti haiglas, kus toimus BM haigete ravi, registreeriti kõik BM haigusjuhud 31.detsembrist 2007. a kuni 31.detsembrini 2009. a. Teistest haiglatest toodi BM haiged nimetatud haiglatesse. Registreeriti kõik haigusjuhud ICD-10 koodiga G00-G05, A32.1 A39.0 ja A39.8.

BM diagnoos põhineb kliinilisel pildil, liikvori- ja vereanalüüsil. Iga BM patsiendi kohta täideti patsiendikaart, kuhu märgiti demograafilised andmed, varasemad haigused, käesoleva haigestumise algusaeg, hospitaliseerimise aeg, Glasgow koomaskaala skoor (GKS) haiglasse saabumisel ning liikvori- ja vereanalüüside tulemused. Samuti dokumenteeriti pea KT ja MRT ning kopsude röntgenülevõtte tulemused. Ravi puhul fikseeriti antibiootikumide ja kortikosteroidide kasutamine. Patsiendi lahkumisel haiglast hinnati neuroloogilist ja neuropsühholoogilist staatust ning tehti kuulmistestid.

Kokku identifitseeriti 95 BM haigusjuhtu 2 aasta jooksul. Leiti haigestumis- ja suremusnäitajad erinevates vanusegruppides. BM standarditud esmahaigestumus oli 3,5 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas ning suremus 0,6 juhtu 100 000 elaniku kohta, suremusmäär oli 19 %. Kõige levinumad BM tekitajad olid *Streptococcus pneumoniae* (32,6% juhtudest) ja *Neisseria meningitidis* (8,7%). Hib haigestumine oli madalam kui oodatud (3,3%) ja seda tänu viis aastat kestnud vaksineerimisele. Kliiniliselt esines klassikaline BM triaad 41% juhtudest, kuid mõned klassikalise BM sümptomid esinesid suurel osal haigetest: peavalu esines 86%, palavik üle 38°C 48%, kuklakangestus 76% ja teadvusehäire 76% haigetest. 31% olid haiglasse saabudes koomas ja 39% esines neuroloogiline koldeleid. Lööbe olemasolu oli meningokokk-meningiidi indikaatoriks võrreldes pneumokokk-meningiidiga (50% vs 3%, $p < 0,001$). Meningokokk-meningiiti haigestunud olid oluliselt nooremad kui pneumokokk-meningiiti haigestunud (mediaanvanus 11 vs 55, $p < 0,047$). Pneumokokk-meningiidiga haigetel oli rohkem neuroloogilisi jääknähte (44% vs 33%), kuid suremus oli kõrgem meningokokk-meningiidiga patsientidel. Ebasoodsaid ravitulemusi esines 55% juhtudest (sealhulgas nii surnud kui ka neuroloogiliste jääknähtudega patsiendid). Ebasoodsa ravitulemuse riskifaktorid olid: vanem iga, epileptiliste krampide ja krooniliste haiguste esinemine, immuunsupressivne seisund, mis on seotud alkoholismi ja narkomaaniaga, madal GKS skoor, leukotsüütide arv liikvoris ja veres ning kunstliku ventilatsiooni vajadus.

SISSEJUHATUS

BM (*community-acquired bacterial meningitis*) on bakterite poolt tekitatud primaarne haigestumine, mis põhjustab ajukelme ägedat põletikulist protsessi (1).

BM on oluline rahvatervise probleem, sest haiguse suremusnäitajad on kõrged. Selle esinemissagedus on tähtis näitaja elanikkonna tervisliku seisundi hindamisel. Paljudes maades kuulub BM haiguste hulka, mille kohta peetakse riiklikku arvestust, samamoodi Eestis.

BM on jätkuvalt maailmas levinud nakkushaigus, mis võib lõppeda letaalselt, kui seda õigesti ei diagnoosita ning viivitusega ei käsitleta; tähtsaks surma põhjuseks on see ka vastsündinutel ja lastel (2,3)

BM kahtluse korral alustatakse võimalikult kiiresti empiirilist antibakteriaalset ravi ja seda korrigeeritakse vastavalt tekitaja ravim tundlikkusele, kui etioloogiline tekitaja on kindlaks tehtud kliiniliste testidega (4).

BM võivad põhjustada erinevad mikroorganismid, kõige tavalisemad etioloogilised BM tekitajad on *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae*, sõltuvalt peamiselt vanusest, kaasuvatest haigustest ja immuunsüsteemi olukorrast. Bakteriaalse meningiidiga haigetel võivad rasketel juhtudel esineda teadvushäireid kuni koomani. Õigeaegse ravita võib BM põhjustada surma (5).

Osadel patsientidel võivad jääda püsivad neuroloogilised jääknähud: kuulmiskahjustus, halvatused, kognitiivsed häired, epileptilised hood, harvem vesipea ja vaskulaarsed tüsistused. Lisaks antibakteriaalsele ravile on raviskeemis olulised intensiivravi võtted, näiteks intrakraniaalse rõhu (IKR) korrigeerimine, epileptiline ravi jne (6).

Kuigi BM kuulub põhiliselt erakorralise meditsiini, neuroloogia ning mõnikord ka neurokirurgia valdkonda, nõuab see multidistsiplinaarset lähenemist (7).

BM haigestumine on vähenenud tänu efektiivsete vaktsiinide kasutuselevõtule.

Väikelapsed olid suure BM haigestumise riskiga, eriti kui see oli põhjustatud *Haemophilus influenzae* serotüüp B, *Streptococcus pneumoniae* ja *Neisseria meningitidis*'e poolt. Aastakümneid on kasutusel olnud polüsahhariidvaktsiin, mis vähendab küll haigestumust, kuid ei anna pikaajalist immuunsust. Konjugeeritud vaktsiinide kasutuselevõtt 20. sajandi lõpus käivitas uue ajastu vaksineerimises. *Haemophilus influenzae* serotüüp B (Hib) konjugeeritud vaktsiini kasutuselevõtmise muutis meningiidi epidemioloogilist profiili (8), vähendades selle levimust 7%-ni BM juhtudest USAs ja Lääne-Euroopas (enne vaksineerimist USAs 45-48%). Hiljuti lisati arenenud maade vaksineerimiskalendrisse ka *Streptococcus pneumoniae* ja *Neisseria meningitidis*'e serotüübi C konjugeeritud vaktsiinid (9).

Käesolevas uurimistöös keskendutakse bakterite poolt tekitatud kodutekkese BM epidemioloogiale.

Uuringu tähtsus on selle prospektiivsus ja kogu elanikkonna hõlmatus, haarates kõiki vanusgruppe, sealhulgas kõrge riskiga vastsündinuid ja eakaid.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Etioloogia

Bakterite tüübid *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* ja *Streptococcus pneumoniae* põhjustavad 80% BM juhtudest (7). Neil on omadusi, mis võimaldavad neil koloniseeruda ülemistes hingamisteedes ja sealt levida kontaktide kaudu väljapoole, kuid sobivatel tingimustel tungida läbi limaskestast vereringesse ning läbida hematoentsefaalne barjäär. BM kujunemisel tekivad palavik, meningealsündroom, teadvushäired, peamiselt põletikureaktsiooni ja IKR tõttu (10). Bakterid levivad inimeselt inimesele piisknakkuse teel (11).

BM põhjustavad bakterid on:

- *Neisseria meningitidis* ehk meningokokk;
- *Haemophilus influenzae* (serotüüp B ehk Hib);
- *Streptococcus pneumoniae* ehk pneumokokk;
- *Listeria monocytogenes*;
- B-grupi streptokokid;
- Gram-negatiivsed bakterid;
- teised vähemlevinud meningiiti põhjustavad bakterid (12).

Neisseria meningitidis

Meningokoki endeemilist infektsiooni esineb kogu maailmas, kuid epideemilist haigestumist täheldatakse peamiselt arengumaades, eriti ekvatoriaalses Aafrikas nn meningiidivöö piirkonnas. Pärast II maailmasõda ei ole laialtlevinud epideemiaid Euroopas ja Ameerika Ühendriikides täheldatud. Epideemiate teket ja kadumist mõjutavad tegurid ei ole selged, üheks arvatavaks põhjuseks võiks olla sellise serotüübi levik, mille vastu elanikkonnas antikehad puuduvad (13).

Meningokokk-nakkus ei ole Euroopas laialt levinud, kuid esineb üksikud ja väiksemaid grupiviisilisi haigusjuhte, suurem osa nendest on B-tüübi tekitatud, mille vastu vaktsiini ei ole. Nakkusallikas on haige inimene või nakkuskandja. Meningokokk-nakkus on kõrge nakkavusega ning kandub üle inimeselt inimesele piisknakkuse teel, näiteks köhimisel või aevastamisel. Meningokokk-nakkuse inkubatsiooniperiood on 2-10 päeva, keskmiselt 4-7 päeva. Paraskliimavööndi maades levib meningokokk-nakkus sesoonselt - nakatatakse hilissügisel, talvel või varakevadel, sagedamini nakatuvad väikelapsed vanuses 6-24 kuud, koolilapsed ning noored täiskasvanud, nakatumine on seotud kollektiivis viibimisega (14).

Endeemilist haigestumist USAs põhjustavad peamiselt meningokoki serotüübid B, C ja Y, kuid just serotüüp B moodustab suure osa imikute haigestumisest (15). Meningokoki kandluse levimus on USAs 5-10% mitteepideemilistes tingimustes; kinnistest populatsioonides, nagu sõjaväeosades ning ühiselamustes, võib meningokoki kandlus ulatuda 40-90%. Meningokoki transmissiooni võivad soodustada viibimine rahvarohketes kohtades, ka turism ja palverännakud, samaaegne viirushaiguste põdemine ning suitsetamine (14).

Haemophilus influenzae

Enne vaktsineerimist põhjustas *Haemophilus influenzae* USAs 45-48% BM haigusjuhtudest, kusjuures suurem osa episoodide esines lastel, kes olid nooremad kui 6-aastased (haigestumus kõrgeim 6-12-kuustel lastel); 90% *Haemophilus influenzae* haigusjuhtudest oli põhjustatud Hib (*Haemophilus influenzae* serotüüp B) poolt (16). Tänu konjugeeritud Hib vaktsiini kasutuselevõtule on antud patogeeni levimus ainult 7% meningiidi juhtudest USA-s ja Lääne-Euroopas (9). Hoolimata väga headest vaktsineerimisjärgsetest tulemustest jälgitakse teiste *Haemophilus influenzae* tüüpide levimuse muutumist. Brasiilias läbi viidud uuringus leiti *Haemophilus influenzae* tüüp A levimuse 8-kordne tõus pärast Hib vaktsiini kasutuselevõtmist (17). Ühes uuringus on kirjeldatud Hib haigestumist varem vaktsineeritute seas (18).

Streptococcus pneumoniae

Pneumokokk on BM peamine tekitaja täiskasvanutel, kuid seda esineb ka lastel (19).

Pneumokoki põhjustatud BM patsientidel on sageli anamneesis teisi varasemaid infektsioonhaigusi: kopsupõletik, kõrvapõletik, mastoidiit, sinusiit või endokardiit. Infektsiooni kulgu võivad raskendada kaasuvad immuunsüsteemi mõjutavad seisundid: asplenia, müoloom, hüpopogrammoglobulineemia, alkoholism, toitumishäired, krooniline maksa-, neeru- või kopsuhaigus, astma, HIV-infektsioon, kasvajakasv, diabeet, suitsetamine ning siirdamisjärgsed seisundid. Lastel, kellel esineb korduvaid pneumokokk-meningiite, on kirjeldatud kaasasündinud immuunglobuliini puudulikkust. Pneumokokk-meningiit võib tekkida sekundaarsena ka koljuluu murru tagajärjel, kui esineb liikvori leke (20).

Konjugeeritud pneumokoki vaktsiin on välja arendatud ja selle efektiivsus on tõestatud. Juba mõnda aega on olemas 23-valentne pneumokoki vaktsiin. USAs on soovitatud kasutada 7-valentset vaktsiini (sisaldab pneumokoki serotüüpe 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F) kõikidele alla 2-aastastele lastele. Ühes uuringus on näidatud selle vaktsiini efektiivsuseks 97,4% invasiivse pneumokoki haigestumise ärahoidmisel lastel (21). Haigestumus vähenes ka täiskasvanute hulgas 8-32% ning ka penitsilliini resistentsuse korral (vähenemine 35%) (22).

Teised bakterid

Listeria monocytogenes põhjustab USAs 8% BM juhtudest. Listeria infektsiooni esineb kõige sagedamini alla 1-kuustel imikutel (rohkem kui 10% juhtudest), täiskasvanutel üle 60-aastastel, alkohoolikutel, vähihaigetel, kortikosteroidravi saavatel ning immuunsupressiooniga patsientidel (23). Listeria infektsiooni puhanguid võib seostada saastunud toidu (toores juurvili, piimatooted, liha jt) tarbimisega, mille tõttu võib oletada bakteri tungimist organismi seedekulgla kaudu (24).

B-grupi streptokokid (ka *Streptococcus agalactiae*) esinevad tavaliselt imikutel. USAs on haigestunutest 52% alla 1-kuused imikud (25). B-grupi streptokokke on leitud 15-35% asümptomaatiliste rasedate naiste vaginaal- ja rektaalkultuuridest. B-grupi streptokokki haigestumise riskifaktorid on: vanus üle 60 eluaasta, diabeet, rasedus, sünnitusjärgne seisund, südamehaigused, vaskuliidid, maksa- või neerupuudulikkus, eelnev insult, neurogeenne põis, lamatised ning kortikosteroidravi (26).

Gram-negatiivsed bakterite (nagu *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*) osakaal meningiidi põhjustajana on kasvamas. Need bakterid võivad olla ka sekundaarse BM põhjuseks.

1.2. Epidemioloogia

BM on vaatamata antibakteriaalse ja intensiivravi arengule suure letaalsusega haigus, millesse haigestub maailmas igal aastal üle miljoni inimese (27) ning sureb ca 135 000 inimest (28).

BM kirjeldas esimest korda 1805. aastal Gaspard Vieusseux. Meningokokknakkuse tekitaja *Neisseria meningitidis*'e tegi 1887. aastal kindlaks Saksa bakterioloog Anton Weichselbaum (29).

Ajalooliselt on olnud erinevate bakterite tekitatud BM suremus 75-95% (30). Kuigi bakterivastaste seerumite kasutuselevõttuga 20. sajandi alguses langes BM haigestunute letaalsus mõnede tekitajate puhul 20-31%-ni, ulatus *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* tekitatud meningiiti suremus ulatus ikkagi 85%-ni. Eelmise sajandi 30-ndatel aastatel võeti meningiidi ravis kasutusele sulfoonamiidid, mis vähendasid BM suremust 5-15% võrra. *Haemophilus influenzae*'sse suremus vähenes 22%-ni. 50-ndatel aastatel suudeti suremust *Haemophilus influenzae*'sse vähendada 5-10% tänu ravile klooramfenikooliga, kuid ka see andis vähe tulemusi pneumokokk-meningiidi puhul, millesse suremus jäi ikkagi 45-95% vahele. Penitsilliinravi tulemusena 40-datel aastatel vähenes pneumokokk-meningiiti suremus 49%-ni. Viimasel kahel aastakümnel kasutatakse BM raviks põhiliselt penitsilliini (või ampitsilliini) ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiine kas monoterapiiana või kombinatsioonravina, kuid vaatamata arengutele antibakteriaalses ravis on meningiiti suremus jäänud kõrgeks: meningokoki suremusmäär on 10%, *Haemophilus influenzae* puhul 5%, kuid pneumokoki suremusmäär ligi 20%. Antibiootikumide kasutamise laienemisega koos on tekkinud ravimresistentsuse probleem. USAs olid 1990-ndatel 14% BM haigetest kõrge penitsilliin-resistentsusega ning vajasisid tsefalosporiinile lisaks vankomütsiinravi (30).

Vahetult enne laialdase vaksineerimise algust, 1990. aastal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) poolt avaldatud USA-s läbiviidud BM uuringus leiti, et suurem osa juhtudest on põhjustatud kolme bakteri poolt: *Haemophilus influenzae* (45%), *Streptococcus pneumoniae* (18%) ja *Neisseria meningitidis* (14%). Nendesse haigestumus oli vastavalt 2,9/100 000, 1,1/100 000 ja 0,9/100 000 elaniku kohta. Haigestumine spetsiifilise patogeeni oli sõltuv vanusest. Vastsündinutel (alla 1 kuu vanused) oli kõige levinumaks bakteriks B-grupi streptokokk, *Haemophilus influenzae* oli levinum vanusegrupis 1 kuust 4 aastani, *Neisseria meningitidis* domineeris vanematel lastel ja noortel täisealistel (5-29 aastastel) ning *Streptococcus pneumoniae* oli levinum vanemate täiskasvanute hulgas. Üldine suremusmäär oli kõrgeim *Streptococcus pneumoniae* (19%), seejärel *Neisseria meningitidis*'e (13%) ja *Haemophilus influenzae* (3%) korral, kuid see varieerus vanusegruppide kaupa. *Streptococcus*

pneumoniae suremus oli madalaim alla 5-aastaste hulgas (3%) ja kõrgeim üle 60-aastastel (31%) (31).

BM epidemioloogia on dramaatiliselt muutunud viimase 20 aasta jooksul, mis tuleneb peamiste BM põhjustavate patogeenide vastaste konjugeeritud vaktsiinide kasutuselevõtmisest. Arenenud maades on vaksineerimine muutunud rutiiniks ning seetõttu on BM muutunud rohkem täiskasvanute kui laste ja imikute haiguseks. Vaksineerimisega kaasuvaks nähtuseks oli patogeeni kandvuse vähenemine ninaneelus, mis viib immuunsuse tõusule populatsioonis (2). Vaktsiini kasutuselevõttuga vähenes Hib haigestumine USA-s 2,9-lt juhult 100 000 elaniku kohta 1986. aastal 0,2 juhule 100 000 elaniku kohta 1995. aastal, haigestumine pneumokokki oli 1,1/100 000 ja meningokokki oli 0,6/100 000; BM haigestumise mediaanvanus kasvas 15 kuult 25 aastale (32). Järgmises sarnases uuringus, kus andmeid koguti 1998-2003, vähenes haigestumus enamgi seoses pneumokoki vaktsiini kasutuselevõttuga 2000. aastal (25).

BM haigestumuskordajad on maailmas piirkonniti väga erinevad. Arenenud maades on haigestumus alates 4-6 juhtust 100 000 inimese kohta (vanemad kui 16-aastased) (7). Epideemiate ajal võib haigestumus olla tunduvalt suurem. Suurtes Aafrika epideemiates on haigestumus olnud 100-800 juhtu 100 000 inimese kohta, üksikutes kogukondades koguni 1% populatsioonist. Kasutatavad profülaktilised meetmed ja puhangu kontroll on muutnud varasemate 8-14 aastaste epideemiatsükli mustrit. Kuid samal ajal on hakanud levima *Neisseria meningitidis* 'e antibiootikumi-resistentsed tüved nii Aafrikas kui ka mujal maailmas (33).

Sõltuvalt patsiendi vanusest on tõenäoline BM tekitaja erinev (Tabel 1) (34).

Tabel 1. Tüüpiliste BM tekitajate vanuseline jaotus

Vanus	Tõenäoline tekitaja
0-12 nädalat	1. B-grupi streptokokid 2. <i>Echerichia coli</i> 3. <i>Listeria monocytogenes</i>
3 kuud-4 aastat	1. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 2. <i>Neisseria meningitidis</i> 3. B-grupi streptokokid
4 aastat – 50 aastat	1. <i>Neisseria meningitidis</i> 2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 3. <i>Haemophilus Influenzae</i> serotüüp B
>50 aasta	1. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 2. <i>Listeria monocytogenes</i> 3. Gram-negatiivsed bakterid

Haemophilus influenzae põhjustab vähem kui 10% BM juhtudest ja nüüd on alates 1 kuu vanustel imikutel kuni 5-aastastel lastel USAs peamisteks meningiidi tekitajateks *Streptococcus pneumoniae* (50%) ja *Neisseria meningitidis* (25%) (34). Arenenud riikides on haigestumus pneumokokki 1,3 juhtu 100 000 inimese kohta ja meningokokki 0,9 juhtu 100 000 inimese kohta (35). Hollandis läbiviidud uuringus põhjustas BM haigestumist 51% juhtudest pneumokokk ja 37% juhtudest meningokokk (36).

G. Tzanakaki ja P. Mastrantonio uuringus (37) on tehtud ülevaade 21 Euroopa riigi BM epidemioloogiast 1995-2005. aastal. Meningokokki haigestumus varieerus 1,4 -2,7 juhuni 100 000 elaniku kohta (EUIBIS andmetel). Alates 90-ndate algusest kuni 1998. aastani tõusis haigestumus meningokoki serotüübi C mitmete puhangute tõttu 2,7 juhuni 100 000 elaniku kohta. Kuigi tänu vaktsineerimisele järgnevatel aastatel haigestumus üldjoontes langes, põhjustas 2000. aastal väiksemat meningokokki haigestumuse tõusu meningokoki serotüüp W, mille tõid Euroopasse palverändurid Saudi Araabiast.

Pneumokoki põhjustatud haiguskoormus Euroopas on veel ebaselge, kuna andmete kogumine on Euroopa riikides erinev ning ka antibiootikumide erinev kasutamine ja erinevused diagnoosimise tavades ei anna tõest ülevaadet haigestumisest. Siiski on olemas andmed Euroopa riikide alla 5-aastaste laste haigestumisest pneumokokki: Skandinaaviamaades oli haigestumine 0,3-8,0/100 000 elaniku kohta ning kõrgeim oli Prantsusmaal 12,0/100 000 elaniku kohta (37).

Hib haigestumine on madal tänu massilisele vaktsineerimisele, mis on rakendunud enamuses Euroopa maades, on Hib haigestumine madal, varieerudes 0,01/100 000 elaniku kohta (Taani, Saksamaa) kuni 0,74 Šveitsis (37).

BM haigestumise raskus sõltub vanusest ja immuunsüsteemist. 20-25% juhtudest lõpeb haigus surmaga, eriti nõrgenenud immuunsüsteemiga haigete puhul (7).

Letaalsus varieerus sõltuvalt patsiendi vanusest ja bakteri tüübist: üle 60-aastastest pneumokokki haigestunutest suri 31% ja alla 5-aastastest lastest 3%. Üldine suremusmäär on kõrgeim pneumokokki haigestunutel (19%), seejärel Hib (13%) ja meningokokki (3%) haigestunutel (1).

1.2.1. Bakteriaalse meningiidi epidemioloogia Eestis

Ajalooliselt on BM epidemioloogiat kirjeldanud E. Tulmin 1961. a publitseeritud analüüsis, mis on tehtud Tartu Vabariiklikus Kliinilises Haiglas ravitud mädaste meningiitide etioloogia ja ravi kohta. Enne 1940. aastat, kui raviks kasutati vaid desinfitseerivaid vahendeid, oli mädase meningiidi letaalsus 64%; sõja-aastail 1941–1944, kui kasutati lisaks prontosiili, vähenes letaalsus mõne bakteri puhul 43%-ni; 1945. aastast, mil kasutusele tulid

sulfoonamiidid, esines letaalsust 58%; penitsilliini jt antibiootikumide kasutusele võtmisega kahanes mädaste meningiitide letaalsus 38%-ni (38). 1990. aastatel oli neuroanestesioloogia osakonnas ravitud BM letaalsus 29% (39).

TÜ lastekliinikus isoleeriti 1980.–1989. a BM tekitajad lastel pooltel juhtudel, neist 76% identifitseeriti *Neisseria meningitidis* ning võrdselt 9% juhtudest *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* serotüüp B, vastsündinutel sedastati tekitaja 53% juhtudest, kõige sagedamini Gram-negatiivsed bakterid (64% identifitseeritud tekitajatest) ning *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* serotüüp B kokku 28%. BM haigestumus lastel oli 23 juhtu 100000 elaniku kohta aastas, letaalsus 12% (40).

TÜ Kliinikumi neurointensiivravi osakonnas 2004.a tehtud viie aasta jooksul ravitud haigete analüüs näitas tekitajate profiili ja ravitulemusi: tekitaja isoleeriti 73% juhtudest, neist 33% olid pneumokokid ja 13% meningokokid ning neuroloogilised jääknähud tekkisid 50% haigetest ja suremus oli 29% (39).

1998-2002 a. Eestis läbiviidud *Haemophilus influenzae* uuringus leiti haigestumus 24,4 juhtu 100 000 elaniku kohta alla 5-aastastel lastel (41) - selline haigestumismäär oli enne Hib vaktsiini riiklikku immuniseerimiskavasse lülitamist 2005. a.

Aastatel 1999-2004 teostatud uuringus Põhja-Eesti Regionaalhaiglas uuriti 103 BM haigustekitajaid ja riskitegureid. Kõige sagedasemaks BM tekitajaks oli *Streptococcus pneumoniae* ja pneumokokk-meningiit oli ka sagedasimaks surma põhjuseks (42).

Vabariigi Valitsuse 2003. a määrusega on kehtestatud nende nakkushaiguste loetelu, mille kohta tuleb esitada teavet (43). Järgnevate meningiiti põhjustavate nakkuste kohta väljastatakse teatis (RHK-10) (44):

- meningokokknakkus (A39);
- pneumokokk-meningiit (G00.1);
- *Haemophilus influenzae* tekkene meningiit (G00.0);

Alates 2003. aastast on Eestis on Sotsiaalministri määrusega riiklikus immuniseerimiskavas ka *Haemophilus influenzae* serotüüp B vaktsiin. Vaktsineerimine viiakse läbi imikutel 3, 4,5 ja 6 kuuselt ning 2-aastaselt (45).

2008. a andmetel oli Eestis BM haigestumus 4/100 000, see varieerus olenevalt vanusest. Kõrgeim haigestumus oli vanusgrupis 4-aastased ja nooremad - 13,3/100 000 ning vanusgrupis 55-59 aastat – 10,7/100 000 (46).

Eestis laialdasi meningokoki serogrupilise jaotuvuse uuringuid tehtud ei ole, kuid TÜ Kliinikumi mikrobioloogia labori andmetel oli 2005. aastal kaheksast *Neisseria meningitidis* 'e tüvest ühel juhul tegemist C- ja seitsmel juhul B-serotüübiga. Pärast mõningast haigestumise kasvu 1980. aastatel on Eestis invasiivse meningokokilise infektsiooni sagedus (<1 juht 100 000 inimese kohta) olnud sarnane Lääne-Euroopa riikidega (13).

1.3. Diagnoosimine

BM diagnoos põhineb kliinilisel pildil ja bakteri identifitseerimisel. Kõigile patsientidele teostatakse vereanalüüs. Vereanalüüsis hinnatakse põletikumarkereid (leukotsütoos üle $10 \times 10^9/l$, CRV > 5 mg/l). Kiirdiagnoosimiseks kasutatakse Grami järgi värvimist ja latekstesti ning tekitaja identifitseerimine ja tundlikkuse mõõtmine toimub mikrobioloogilisel külvil (47).

Kõige tähtsam test meningiidi diagnoosi määramisel on lumbaalpunktsioonil saadud liikvori uuring (48). Diagnoos baseerub kliiniliste nähtudega patsiendi liikvori leukotsüütide arvu suurenemisel (pleotsütoos) ja valgu hindamisel ning bakterite identifitseerimisel Grami järgi värvimisel (1). Pleotsütoos ulatub BM puhul $1000-5000/mm^3$ koos neutrofiilide ülekaaluga. Väga madal liikvori valgeliblede hulk ($0-20/mm^3$) koos liikvori kõrge bakterite kontsentratsiooniga viitab halvale prognoosile. Valgu tõus BM puhul on märkimisväärne – üle 1 g/l (1). Lumbaalpunktsioon on vastunäidustatud, kui on olemas ekspansioon või abstsess ning kui esineb koljusisese rõhu tõus (IKR). Kui kahtlustatakse ekspansiooni IKR tõusuga või esineb neuroloogiline koldeleid, tehakse enne lumbaalpunktsiooni KT või MRT, et välistada ajutüve pitsumise ohtu (47). Kui lumbaalpunktsioon on vastunäidustatud, võetakse verekülvid ja alustatakse antibakteriaalset ravi (49).

BM korral on liikvor lumbaalpunktsioonil tõusnud rõhuga. Liikvori välimus – hägusus - võib viidata põletikule. Liikvori proovides uuritakse leukotsüütide hulka ja tüüpi, valgusisaldust ja glükoosi taset (49)(Tabel 2). Grami järgi värvimine annab teada bakterite olemasolust, kuid bakterite mitteesinemine ei välista meningiiti, sest baktereid leitakse 60% juhtudest. See näitaja väheneb veel 20% võrra, kui antibiootikumiravi on alustatud enne analüüsi võtmist ning ka Grami järgi värvimine on mõnede bakterite, näiteks listeria, puhul vähem usaldusväärne. Mikrobioloogiline kultuur proovist on kõrgema tundlikkusega (70-80%), kuid tulemuse saab alles 48 tunni pärast (49). Leukotsüütide tüüp veres viitab sellele, kas tegemist on bakteriaalse või viirusinfektsiooniga (49).

Glükoosi kontsentratsioon liikvoris on normaalselt 40% vere glükoosi kontsentratsioonist. Meningiidi puhul on see tüüpiliselt madalam: liikvori glükoositaset võrreldakse vere glükoosi tasemega (liikvori glükoosi ja vereglükoosi suhe). Suhe < 0,4 on BM näitajaks (48), vastsündinutel on liikvori normaalne tase kõrgem, mistõttu ebanormaalseks loetakse suhet < 0,6 (49). Liikvori kõrge laktaadi (piimhappe) tase ($31,53 \text{ mg/dL}$ ja rohkem) näitab meningiidi suuremat tõenäosust nagu ka valgete vereliblede kõrgenemine üle $500/\mu\text{L}$ (48).

Grami järgi värvimist kasutatakse laialdaselt ja sellel on kõrge spetsiifilisus (100%), kuid madal sensitiivsus (60-90% ravimata patsientidel ja 40-60% ravi alustanud patsientidel) (1). Kasutusel on veel mõned diagnoosimise markerid: kõrgenenud seerumi CRV (sensitiivsus 96%, spetsiifilisus 93%) ja suurenenud liikvori laktaadi tase (sensitiivsus 86-90%, spetsiifilisus 55–98%) (47).

Esmaseks tekitaja selgitamiseks kasutatakse kiirteste: lateks aglutinatsioonitesti tulemuse saab kiiresti - tulemused saadakse 15 minutiga. Sõltuvalt meningiidi patogeenist, on selle testi sensitiivsus kõrge: 78-100% Hib, 67-100% pneumokoki ja 50-93% meningokoki puhul (49). Polümeraasi ahelreaktsioonitesti (PCR) võimaldavad kindlaks teha *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Listeria monocytogenes*’i bakterite olemasolu liikvoris (sensitiivsus on 87-100%). Molekulaargeneetilised uurimismeetodid on vähem sensitiivsed, kuid võivad osutada mõnel juhul kasulikuks liikvoris bakteri kindlakstegemisel liikvoris (47).

Kui puuduvad võimalused liikvori laboratoorseks uurimiseks, siis saab liikvorit testida reagentribade abil, mis mõõdavad valgusisaldust ning glükoosi kontsentratsiooni ja leukotsüütide hulka uriinis (1).

BM on võimalik diagnoosida ka peale patsiendi surma. Lahangul võimalik näha laiaulatuslikku aju ning ajukelmete põletikku (50)

Tabel 2. Liikvoritestide näitajad tervetel ja meningiiti haigestunudel (1)

	Leukotsüüdid (neutrofiilide ülekaal)/mm ³	Valk (g/l)	Glükoos (mmol/l)	Bakterioloogia
Normaalne	0—4 leukotsüüti	0,15-0,45	2,9-4,6	negatiivne
BM	10 ³ leukotsüüti	kõrgenenud	madalam	positiivne

1.4. Kliiniline sümptomatoloogia

Klassikalisteks BM kliinilisteks sümptomiteks on palavik, peavalu, kuklakangestus ja teadvushäire (1), mis esinevad suurel osal patsientidest. Tugev peavalu on kõige sagedasem meningiidi sümptom – see esineb peaaegu 87% juhtudest, kuklakangestus 83%, palavik 77% ning teadvushäire 69% juhtudest. Ainult 44% juhte iseloomustab klassikaline diagnostiline triaad: palavik, kuklakangestus ja teadvusehäire. Vähemalt kaks neljast sümptomist (klassikaline triaad pluss peavalu) leidis 95% meningiidi juhtudest, 4% haigetest esines vaid üks sümptom ning mitte ühtegi 1% juhtudest (36). Võib esineda ka valguskartus ja müratundlikkus (51), mõnikord võivad esineda ärrituvus, uimasus, letargia. Septitseemia korral võivad tekkida nahalööbed, mis viitavad raskele seisundile (52). Kuni ühel kolmandikul 6-kuulistel imikutel võib esineda lõgeme väljakummumist (1). Atüüpilistest nähtudest võib esineda lastel söömiskäitumus, imemiskäitumus, kile nutt, pahurus, oksendamine, kõhulahtisus, hingamishäired, temperatuuri kõikumine hüpotermiani või naha kollasus (1).

Vanematel patsientidel (eriti diabeedi ja kardiopulmonaarsete haigustega) võivad meningiidi klassikalised nähud puududa ja avalduda letargia või koomana. Neutropeeniaga patsientidel võivad olla vähesed sümptomid ja nähud, kuna kahjustatud on võime vastata põletikulisele protsessile (1).

BM võib kiiresti progresseeruda ja kuni 50% meningokokk-meningiidi haigetel võib tekkida petehhiaalne lööve. Kuigi lööve võib ka puududa, on see siiski kõige iseloomulikum meningokokkile, aga võib harva esineda ka teiste tekitajatega (ka pneumokoki puhul) (1,53).

Kuklakangestusega koos võivad esineda ka teised meningeaalsed ärritusnähud nagu Kernigi ja Brudzinski sümptomid (2). 2002. a läbiviidud uuringus näidati nende sümptomite madalat sensitiivsust (5-30%) (54). Kraniaalnärvide kahjustust esineb 10-20% juhtudel ning 30% juhtudel esinevad epileptilised hood. Haiguse kulu jooksul võib tekkida IKR tõus koos koomaga, hüpertensioon, südame aeglane löögisagedus (bradükardia) ja pupillide laienemine. Mõnedel patsientidel, eriti pneumokoki või meningokoki korral, võib kiiresti areneda sepsis (2).

1.5. Ravi

BM on kõrge suremusega haigus ja antimikroobse raviga viivitamine võib põhjustada halva ravitulemuse (7). Enne BM tekitaja isoleerimist ja selle antibiootikumitundlikkuse identifitseerimist, mis võimaldab täpset etioloogilist ravi, alustatakse empiirilise antibakteriaalse raviga, arvestades patsiendi vanust ja immuunsüsteemi seisundit, s.o krooniliste kaasuvate haiguste ning immuunsüsteemi pärssivate seisundite esinemist (k.a alkoholism ja suitsetamine) (55). Uuringutes on leitud, et rohkem kui 6-tunnine viivitus ravi alustamisega haiglasse saabumisel on seotud kõrgema suremusega (šansisuhe (OR) 8,4 (95%CI 1,7–40,9)) (56); neuroloogilisi jääknähte oli antibakteriaalse ravi varasel alustamisel vähem (OR 0,14) (57). Faktorid, mis põhjustavad rohkem kui 6-tunnise viivituse empiirilise ravi alustamisega on: (1) liikumine erinevate raviasutuste vahel (OR 21,8); (2) patsiendi radioloogiline uurimine (OR 5,6); ja (3) klassikalise BM triadinähtude puudumine (OR 4,9) (56).

Antibakteriaalses ravis peab kasutama maksimaalsetes annustes bakteritsiidseid laia toimespektriga ning väikse toksilisusega antibiootikume, mis läbivad hästi hematoentsefaalset barjääri, et saavutada suur kontsentratsioon liikvoris (55).

Ravi valik erinevates riikides sõltub enamasti meningiidi patogeenist ning selle antibiootikumitundlikkusest (49).

Tavaliselt kasutatakse empiiriliseks ja etioloogiliseks raviks kolmanda põlvkonna tsefalosporiine nagu tsefatoksiini ja tseftriaksooni (47). Riikides, kus esineb resistentsust tsefalosporiinile, soovitatakse kasutada empiiriliseks raviks lisaks veel vankomütsiini (47).

2003. a ülevaateuuringus leiti, et kuna Eestis on pneumokoki penitsilliiniresistentsus madal, siis võib kasutada väljatöötatud ravijuhiste alusel raviks penitsilliini, kui ei ole tegemist vastsündinud, eaka või immuunsupressiooniga haigega (58). Glükokortikoidhormoonide kasutamise tõhususe üle BM korral on aastaid diskuteeritud (59). Mõnes uuringus on tõestatud, et kortikosteroididega adjuvantravi (tavaliselt deksametasoon) vähendab suremust, rasket kuulmiskahjustust ja neuroloogilisi kahjustusi täiskasvanutel, eriti kui meningiidi tekitajaks on pneumokokk. Tõenäoliseks mehhanismiks on üliägeda põletiku allasurumine (60). Ühes uuringus leiti, et vähenes ebasoodsate tulemuste arv, mille korral esinesid neuroloogilised jääknähud (15% vs 25%; $p < 0,03$) ja suremus (7% vs 15%; $p < 0,04$) deksametasooni kasutamisel (60). Teises uuringus kinnitasid pneumokokkiga patsientidest alamgrupi ravitulemused kortikosteroidravi kasulikkust väiksema neuroloogiliste jääknähtude (26% vs 52%; $p < 0,06$) ja suremuse protsendiga (14% vs 34%; $p < 0,02$). Teiste patogeenidega alamgruppides sellist kasulikkust tõestada ei õnnestunud. Deksametasooni kasutamine õigustas end ka nendel patsientidel, kellel monitooriti Glasgow koomaskaala järgi keskmine

või raske teadvusseisundi häire. Tähtis on ravi ajastamine: glükokortikoidi manustamist tuleb alustada enne antibiootikumravi või koos esimese antibiootikumiannusega. Enne ravi alustamist soovitatakse võtta verekülvid mikrobioloogiliseks uuringuks. Deksametasoonravi jätkatakse kuni nelja päeva jooksul, kui tegemist on pneumokoki või Hib-ga; muudel juhtudel võib hormooni andmise varem lõpetada (47,55).

Deksametasooni efektiivsuse kohta ei ole andmeid Gram-negatiivsete tekitajate ja stafülokokkide põhjustatud meningiitide ravis ning vastsündinutel. Glükokortikoidhormoonide kasutamisel on probleemiks ka hematoentsefaalse barjääri läbitavuse vähenemine vankomütsiinile, kuid tsefalosporiinide ja rifampitsiini farmakokineetikat nad ei mõjuta (47,55).

BM eduka ravitulemuse eelduseks on lisaks antibakteriaalsele ravile adekvaatne neuroloogiliste komplikatsioonide käsitlemine, sealhulgas IKR tõusu ja epileptilise sündroomi ravi. IKR tõus koos ajutüve pitsumisega on sagedasemaid letaalse lõppe otseseid põhjusi raske BM korral. Ravitulemuse seisukohalt on oluline IKR jälgimine ja ravi juhtimine vastavalt objektiivsetele näitudele, sest ajutüve pitsumissündroomi kliinilised nähud (pupillide laienemine) ei ole sageli piisavalt informatiivsed raviotsuste tegemiseks ning ka normaalse KT leiu korral ei ole välistatud intrakraniaalne hüpertensioon (55,61).

Epileptilist sündroomi ravitakse vastavalt üldistele antikonvulsivse ravi printsiipidele (55).

1.6. Tüsistused

Vaatamata ravivõimaluste arengule jäävad suurele osale patsientidest neuroloogilised jääknähud. Tüsistused võivad tekkida varakult haiguse alguses või kulu käigus. Ebastabiilne hemodünaamika on tavaline esimestel haiglapäevadel. Rasketel juhtudel võib tekkida üldine sepsis ja šokiseisund, nahanähud võivad areneda nekroosini. 10-15% patsientidel tekivad varakult või hiljem neuroloogilised sümptomid, sealhulgas pareesid ja nägemishäired. Kohleaar- ja kuulmisnärvi põletik võib viia taastuva või püsiva kurtuseni 5-30% juhtudest. Harvem esinevaks tüsistuseks on vesipea (52).

Kraniaalnärvide häired, sagedamini kuulmiskahjustus võivad esineda rohkem kui kolmandikul patsientidest. Haiguse järgseks tüsistuseks võib jääda ka epilepsia (52).

Hoolimata ravi arengust ei ole pikaajalise jääknähu määrad suurel määral vähenenud. Jääknähtudega laste ja täiskasvanute osakaal pärast meningiiti on umbes 15% (10% kuni >30%). Hiljem võivad tekkida õppe-, käitumisraskus- ja kognitiivsed häired (52).

2. EESMÄRGID

Käesoleva töö peamiseks eesmärgiks oli analüüsida BM epidemioloogiat Eestis kahe aasta andmete alusel. Kogutud andmetest lähtuvalt oli eesmärgiks analüüsida kliinilist sümptomatoloogiat ja laboratoorseid näitajaid ning neil baseeruvat riski ebasoodsaks ravitulemuseks: neuroloogilisteks jääknähtudeks või surmaks.

Kitsamad eesmärgid on:

- kirjeldada BM haigestumust ja suremust Eestis kõigis vanuserühmades ja võrrelda haigestumise epidemioloogilisi näitajaid Euroopa ja maailma vastavate näitajatega;
- kirjeldada BM etioloogiat Eestis ja võrrelda patsientide kliinilist sümptomatoloogiat ning kliinilisi näitajaid sõltuvalt põhilistest BM tekitajatest;
- kirjeldada BM riske ebasoodsaks ravitulemuseks sõltuvalt patsiendi vanusest, seisundist, kaasuvatest haigustest, kliinilistest sümptomitest ja laboratoorsetest näitajatest.

3. MATERJAL JA METOODIKA

Käesolev töö on populatsioonipõhine prospektiivne ja paljukeskuseline uuring, milles osalesid: Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH), Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK), Tallinna Lastehaigla (TL), Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH) ja Pärnu Haigla, kus toimus BM haigete ravi. Teistest haiglatest toodi BM haiged nimetatud haiglasse. Registreeriti kõik haigusjuhud ning lahangujuhud, kui haige suri enne hospitaliseerimist.

Andmeid koguti 2008. ja 2009. aasta kohta.

Uuringusse võeti haigusjuhud, mis vastavad RHK-10 järgnevatele koodidele (44):

- Kesknärvisüsteemi põletikulised haigused (G00-G05)
- Baktermeningiit ehk -ajukelmepõletik (G00)
- Meningiit bakterhaiguste korral (G01)
- Meningiit muude nakkus- ja parasiithaiguste korral (G02)
- Meningiit muudel ja teadmata põhjustel (G03)
- Entsefaliit ehk peajupõletik, müeliit e seljaajupõletik ja entsefalomüeliit ehk peaju-seljaajupõletik (G04)
- Entsefaliit, müeliit ja entsefalomüeliit MK haiguste korral (G05)
- Listeriameningiit ja –meningoentsefaliit (A32.1)
- Meningokokkmeningiit (A39.0)
- Muud meningokokknakkused (A39.8)

BM diagnoos põhines klassikalisel kliinilisel pildil triaadil: palavik, kuklakangestus, teadvusehäire ning liikvori ja vere uurimisel järgmiste kriteeriumite alusel:

- positiivne liikvorikülv BM tekitajale ning BM-le sobiv kliiniline pilt; või
- negatiivne liikvorikülv, pleotsütoos >10 neutrofiilse raku/ml, millega kaasneb positiivne verekülv ja/või positiivne liikvori mikroskoopia ja/või positiivne lateks-aglutinatsioonitest; või
- negatiivne liikvori- ja verekülv, kuid tüüpilised kliinilised nähud koos liikvori pleotsütoosiga >1000 neutrofiilse raku/ml.

Haiglatekkeseid või intrakraniaalsete protsessidega seotud meningiidi juhtusid uuringusse ei lülitatud. Immuunpuudulikkusega, diabeedi, aspleenia, HIV ja/või alkoholismi korral analüüsiti haigeid eraldi grupina.

Andmete kogumiseks töötati välja patsiendikaart. Patsiendikaart täideti iga haigusjuhu kohta, kuhu märgiti demograafilised andmed, varasemad haigused, käesoleva haigestumise

algusaeg, hospitaliseerimise aeg, Glasgow koomaskaala skoor (GKS) haiglasse saabumisel. GKS on rahvusvaheliselt tunnustatud ja hästi valideeritud instrument.

Analüüsides koguti saabumise päeva kliinilise vere näitajad (leukotsüütide arv, neutrofiilide protsent, hemoglobiin, trombotsüütide arv), CRV väärtus ning liikvorianalüüs (pleotsütoos leukotsütaarse valemiga, valk ja glükoos), vere- ja liikvorikülvide vastused. Uuringutest dokumenteeriti pea KT ja MRT ning kopsude röntgenülesvõtte tulemused. Ravi puhul fikseeriti antibiootikumi- ja kortikosteroidide kasutamine. Patsiendi lahkumisel haiglast hinnati neuroloogilist ja neuropsühholoogilist staatust ning tehti kuulmistestid. Patsientide surma korral dokumenteeriti lahanguleid. Patsientide andmeid analüüsiti anonüümselt.

Saadud tulemustest leiti haigestumus- ja suremusnäitajad erinevates vanusegruppides ning analüüsiti meningiidi tekitajate osakaale ning sellest sõltuvalt ka ravitulemust. Kordajate standardimisel vanuse järgi tugineti Euroopa standardrahvastikule. Uuriti BM levimust erinevates Eesti piirkondades.

3.1. Statistiline analüüs

Erinevate näitajate iseloomustamiseks kasutati kirjeldavat statistikat ja sagedustabelit. Pidevate tunnuste korral arvutati keskmine ja standardhälve, nominaalsete puhul kasutati jaotustabelit koos suhtelise sagedusega.

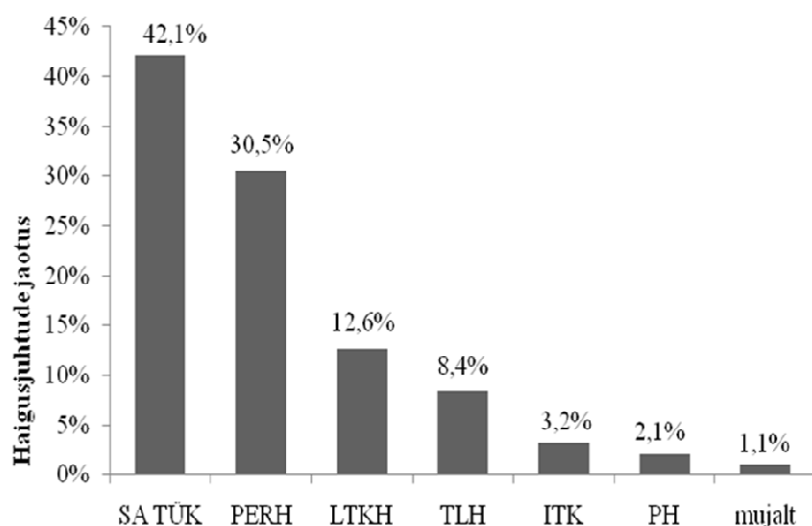
Näitajatevaheline analüüs põhineb pidevate tunnuste ning normaaljaotuse korral t-testil ja z-testil. Mittepidevate tunnuste korral kasutati χ^2 -testi või Fisheri täpset testi. Riskianalüüsiks kasutati ühe ja mitme muutuja logistilist regressiooni ja tulemuste tõenäosust. Riski näitamiseks arvutati šansisuhted (OR) ja 95% usaldusvahemikud (95%CI). Statistiliseks andmetöötluseks kasutati programmi STATA, versiooni 9.

Saadud andmetes esines ka puuduvaid väärtusi ning seetõttu koondati mõned sarnast mõjutegurit omavad näitajad ühise nimetuse alla. Meningeaalsündroomi näitaja alla koondati andmed kuklakangestuse, valguskartuse, puuetundlikkuse ja peavalu kohta. Neuroloogilise koldeleiu alla koondati sellised näitajad nagu parees, tundlikkus, afaasia, ataksia ja aniskooria. Immuunsupressiooni näitajad koondati 3 gruppi: (1) alkoholism ja narkomaania, (2) varasemad kroonilised haigused, (3) immuunvastust vähendavad ravimid ja moodustati kõike eelnimetatud hõlmav immuunsupressiooni näitaja. Loodi uued grupid kategooriate kaupa vanusest (5 gruppi: 0-3 kuuni, 4 kuust - 4 aastani, 5-14 aastani, 15-59 aastani ning 60 ja vanemad), GSK-st (normväärtus >14, teadvushäire 13-9, kooma <8), pleotsütoosi näitajatest (<100/mm³, 100-500/mm³ ja ≥500/mm³) ning kasutatud antibakteriaalsetest ravimitest (penitsilliinid, tsefalosporiinid, muud (peneemid, vankomütsiin)).

TULEMUSED

Aastatel 2008-2009 identifitseeriti 95 kodutekkese BM-i haigusjuhtu.

Haigusjuhtude jagunemine Eesti haiglates on näidatud Joonisel 1. Kõige rohkem juhte käsitleti SA TÜ Kliinikumis (SA TÜK) (42,1%) ja kõige vähem Pärnu Haiglas (PH) (2,1%). 1 juht ei jõudnud määratud haiglasse.

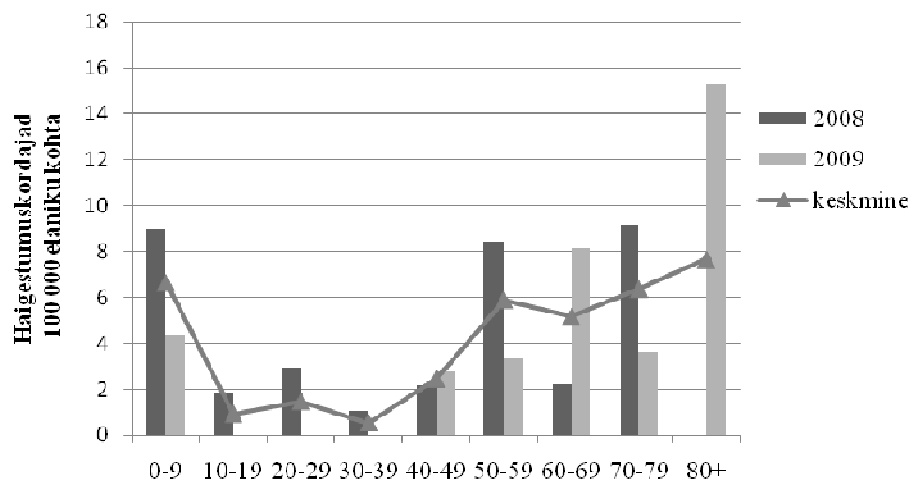


Joonis 1. Haigusjuhtude jaotus Eesti haiglate lõikes 2008.-2009. aastal

2008. a diagnoositi 55 juhtu ja 2009. a 40 juhtu. Vanuse järgi standarditud haigestumus-kordaja oli 3,5 juhtu 100 000 elaniku kohta (2008. a 4,2/100 000 ja 2009. a 2,8/100 000). Tabel 3 ja Joonis 2 annavad ülevaate vanusspetsiifilisest BM haigestumusest ja haigestumuse sagedusest 2008. ja 2009. aastal ning kahe aasta keskmiselt. Rahvusvahelises kirjanduses kasutatakse erinevaid vanusegrupe, et näidata haigestumist lastel, tööelistel ja vanuritel. 2008. aastal olid pooled haigestumusjuhud tööelistel, kuid 2009. aastal oli suhteliselt kõige suurem haigestunute grupp üle 60-aastased. Väikelaste haigestumine oli suhteliselt kõrge, kuid alates 5. eluaastast on lastel haigestumus kõige madalam. Joonisel 2 on näha, et keskmiselt oli kõige madalam haigestumus kooliealistel ja noortel täiskasvanutel. BM haigestumine hakkas tõusma 40-50. eluaastatel ja jätkas tõusu vanemas eas.

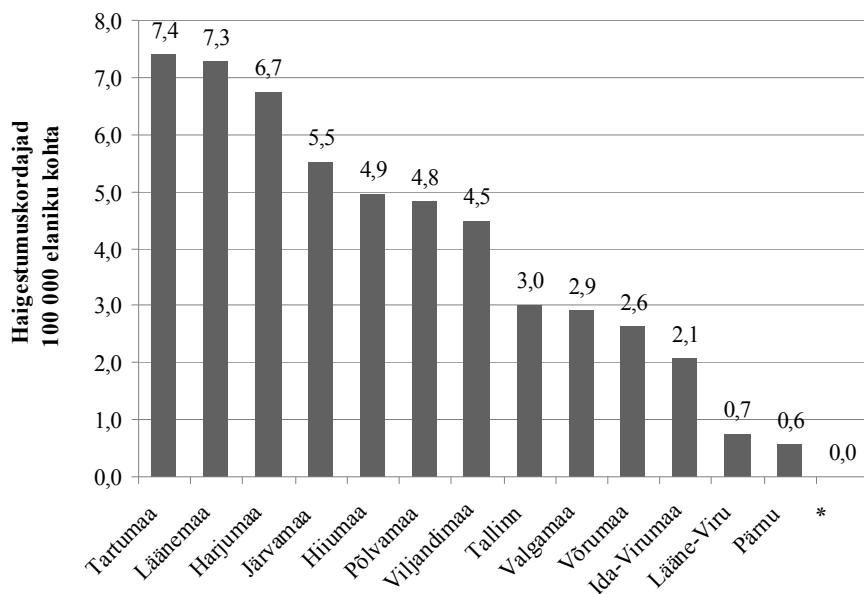
Tabel 3. Vanusspetsiifiline BM juhtude arv ja sagedus.

Vanusgrupid	2008		2009	
	Juhtude arv	%	Juhtude arv	%
0-4	10	18,2	6	15,0
5-14	4	7,3	0	0,0
15-59	28	50,9	11	27,5
60-	13	23,6	23	57,5
KOKKU	55	100,0	40	100,0



Joonis 2. Vanusspetsiifilised haigestumuskordajad 100 000 elaniku kohta 2008. ja 2009. aasta kohta ning kahe aasta keskmisena

Joonisel 3 on toodud haigestumuskordajad maakonniti. Kõige suurem oli haigestumus Tartumaal, kõrge oli haigestumus ka Lääne- ja Harjumaal. Kolmes maakonnas ei olnud ühtegi haigusjuhtu.



*Jõgeva, Rapla ja Saare maakonnas haigusjuhte polnud

Joonis 3. BM haigestumuskordajad Eestis maakonniti 2008.-2009.aastal

2008. a suri BM tagajärjel 8 ja 2009. a 10 patsienti. Tabel 4 annab ülevaate BM suremuse kohta 2008. ja 2009. aastal. Vanuse järgi standarditud suremuskordaja on 0,6 juhtu 100 000 elaniku kohta (2008. a 0,6 ja 2009. a 0,7 juhtu 100 000 elaniku kohta).

Suremusmäär oli 2008. a 14,5% ja 2009.a 25,0%. Kahe aasta keskmine suremusmäär oli 19,0%. Alla 5-aastaste laste suremusmäär oli 1,0%.

Tabel 4. Vanusspetsiifiline BM surmade arv ja sagedus.

Vanusgrupid	2008		2009	
	Juhtude arv	%	Juhtude arv	%
0-4	1	12,5	1	10,0
5-14	0	0,0	0	0,0
15-59	5	62,5	4	40,0
60-	2	25,0	5	50,0
KOKKU	8	100,0	10	100,0

BM tekitajate jaotus on toodud Tabelis 5. Kõige sagedasem tekitaja oli *Streptococcus pneumoniae*, mis põhjustas BM ligi kolmandikul juhtudel. Sageduselt järgmised olid erinevad streptokokid ja stafülokokid ning *Neisseria meningitidis* (8,7% juhtudest).

Tabel 5. BM tekitajad ja nende esinemissagedused

Bakter	Sagedus	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	32,6
B-grupi streptokokid (grupp)	26	28,3
Stafülokokid (grupp)	9	9,8
<i>Neisseria meningitidis</i>	8	8,7
<i>Aerococcus viridans</i>	5	5,4
<i>Esherichia coli</i>	4	4,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	3,3
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	3,3
Teised vähemlevinud bakterid	4	4,3

Peamised BM tekitajad vanusegrupiti on toodud Tabelis 6. Vastsündinu eas, 0-3 kuulistel olid kõige sagedasemaks BM tekitajaks B-grupi streptokokid (38%) ning võrdselt veerandil juhtudest *Esherichia coli* ja *Streptococcus pneumoniae*. Väikelastel oli sagedaseim BM tekitaja *Neisseria meningitidis* (44%), seejärel *Streptococcus pneumoniae* ja B-grupi streptokokid (mõlemad 25%). Kooliealistel lastel põhjustasid BM kõige enam B-grupi streptokokid (50%), seejärel võrdselt 25% nii *Neisseria meningitidis* ja *Streptococcus pneumoniae*. Täiskasvanutel olid ülekaalus BM tekitajatena *Streptococcus pneumoniae* (35%) ja B-grupi streptokokid (17,5%). Nagu vanusgruppide jaotusest näha, oli *Streptococcus pneumoniae* üks levinumaid BM tekitajaid peaaegu kõikides vanusegruppides. Kui nooremates vanusegruppides oli ülekaalukalt tegemist meningokokk-meningiitidega, siis täiskasvanutel ja eakamatel on peamiseks etioloogiliseks faktoriks pneumokokk.

Tabel 6. BM tekitajad vanusgrupiti Eestis 2008.-2009.a andmetel

Vanus	Peamine tekitaja (sagedus)
0-3 kuud	B-grupi streptokokid (38%) <i>Esherichia coli</i> (25%) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (25%)
4 kuud-4 aastat	<i>Neisseria meningitidis</i> (44%) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (28%)
5-14 aastat	B-grupi streptokokid (28%) B-grupi streptokokid (50%) <i>Neisseria meningitidis</i> (25%) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (25%)
15-59 aastat	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (35%) B-grupi streptokokid (18%) Stafülokoidid (13%) <i>Neisseria meningitidis</i> (8%) <i>Listeria monocytogenes</i> (8%)
60 aastat ja vanemad	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (35%) B-grupi streptokokid (29%) <i>Aerococcus viridans</i> (13%)

Haigusjuhte iseloomustavad andmed on Tabelis 7. Haigestumist soodustavaid seisundeid esines kokku 55% juhtudest. Kaasuvaid infektsioonhaigusi (otiit, sinusiit ja pneumoonia) esines 7 juhul. Immuunsupressiivseid seisundeid, sh alkoholismi, narkomaaniat ja HIV, esines 43% BM haigetest, sellele lisandus veel immuunsust langetavate ravimite kasutamine.

Klassikaline BM kliiniline sümptomatoloogia esines enamusel haigetest: peavalu 86%, kuklakangestus 76% ning teadvushäired (Glasgow kooma skaalal vähem kui 14 punkti 15 võimalikust) 81% haigetel. Klassikaline BM triaad palaviku, kuklakangestuse ja teadvushäiretega esines 41% haigusjuhtudest.

31% haigetest olid haiglasse saabudes koomas, 39% esines kergemaid teadvushäireid. 22% fikseeriti mõni neuroloogiline koldele. Epileptilised krampid esinesid 14 juhul 94st (15%).

98% patsientidel teostati lumbaalpunktsioon ja 100% vereanalüüs. 66% oli pleotsütoos üle 500 leukotsüüdi/mm³ ja 15 patsiendil (16%) oli pleotsütoos 100/mm³ ja vähem, mis viitab halvale prognoosile, neist suri 5 patsienti (p<0,001). 84% oli pleotsütoosi valemis neutrofiilide ülekaal >50%. 77% oli oluliselt kõrgeenenud valgusisaldus (rohkem kui 1 g/l). Verenäitajatest oli leukotsüütide arv normist kõrgem 68% ja CRV tõus 96%.

KT uuring teostati 75 haigel (79%), 51% haigetest esines kõrvalkaldeid, kellest 2 haigele liikvoriuuringut ei tehtud, kuna leiti pansinusiit ja abstsess pea piirkonnas. Rindkere röntgenülesvõtte tehti 81 patsiendile, kellest 21% leiti pneumoonia. MRT teostati 7 patsiendil.

Tabel 7. Haigeid iseloomustavad andmed

Näitaja	Haigusjuhud (n=95)*
Keskmine vanus (aastad)	46±26
Mehed - arv (%)	51 (54)
Haiglasse < 24 tundi - arv / koguarv (%)	32/92 (35)
Epileptilised krampid - arv / koguarv (%)	14/94 (15)
Eelnev antibiootikumi ravi - arv (%)	19 (20)
Meningeaalsündroom - arv / koguarv (%)	81/93 (83)
Soodustavad seisundid haiguse tekkeks - arv (%)	52 (55)
infektsioonhaigused - arv (%)	7 (7)
immuunsupressiivne seisund - arv (%)	37 (40)
alkoholism, narkomaania - arv / koguarv (%)	20/89 (22)
HIV- arv / koguarv (%)	3/88 (3)
eelnev ravi - arv / koguarv (%)	16/94 (17)
Eelnev sümptomaatika	
peavalu - arv / koguarv (%)	52/72 (72)
oksendamine - arv / koguarv (%)	10/19 (53)
kuklakangestus - arv / koguarv (%)	62/82 (76)
lööve - arv / koguarv (%)	9/86 (10)
kõrvavalu - arv (%)	12 (13)
süstoolne vererõhk - mmHg	133±28
diastoolne vererõhk - mmHg	77±18
Kehatemperatuur	
keskmine - C°	37,9±1,2
≥ 38 C° - arv / koguarv (%)	42/88 (48)
Glasgow kooma skaala skoor (15 kuni 1)	
keskmine	10±4
<14 (teadvushäired) - arv (%)	35 (39)
<8 (kooma) - arv (%)	29 (31)
Triaad (palavik, kuklakangestus ja teadvusehäired) - arv / koguarv (%)	30/74 (41)
Neuroloogiline koldeleid - arv (%)	37 (39)
afaasia - arv / koguarv (%)	11/43 (26)
parees - arv / koguarv (%)	11/84 (13)
kraniaalnärvide haaratus - arv / koguarv (%)	10/93 (11)
Liikvori põletiku näitajad	
leukotsüütide arv	
keskmine rakkude arv/mm ³	2128±3231
<100/mm ³ - arv / koguarv (%)	15/92 (16)
100-500/mm ³ - arv / koguarv (%)	16/92 (17)
>500/mm ³ - arv / koguarv (%)	61/92 (67)
neutrofiilide ülekaal - arv / koguarv (%)	54/69 (78)
valk - g/liiter	3,4±5,5
liikvori: vere glükoosi suhe	0,5±1,9
Positiivne vere külv - arv / koguarv (%)	40/81 (49)
Vereanalüüs	
leukotsüüdid	15,3±7,7
CRV	177,9±120,8

*keskmine ±SD

Esimestest sümptomitest kuni haiglasse jõudmiseni võttis aega keskmiselt $3,1\pm 0,4$ päeva. Kõige kauem aega kulus hospitaliseerimiseni *Listeria monocytogenes* patsientidel, keskmiselt $5,3\pm 4,4$ päeva. Haiglasse jõudmisest antibiootikumi ravini kulus keskmiselt $3,7\pm 0,5$ tundi. Kõige rohkem kulus aega ravi alustamiseni *Esherichia coli*'ga patsientidel (ei ole võimalik latekstestiga identifitseerida), keskmiselt $7,2\pm 2,3$ tundi. Keskmiselt viibisid patsiendid ravil $17,3\pm 10,7$ päeva. Kõige kauem viibisid keskmiselt haiglas *Esherichia coli*'ga patsiendid $23,7\pm 9,7$ päeva.

Antibakteriaalse ravi alustamiseks valiti esmaseks raviks 46% tsefalosporiin ja 44% penitsilliinid, 9% peneemid ja 1% vankomütsiin. Kortikosteroidravi said 67% patsientidest, keskmiselt kestis see $3,3\pm 0,5$ päeva. Kunstlikul ventilatsioonil oli 48 patsienti (51%) keskmiselt $9,6\pm 1,3$ päeva.

Tabelis 8 on toodud kahe peamise tekitaja, pneumokoki ja meningokoki kliiniliste näitajate ja sümptomite võrdlus. Hib juhtude arv (3) oli liiga väike, et analüüsi lisada.

Patsientide vanuse analüüsil seoses BM tekitajatega on näha, et penumokokki haigestunud on oluliselt vanemad kui meningokokki haigestunud (49 (mediaan 55) vs 24 (mediaan 11), $p=0,015$), kusjuures vanusejaotus ei olnud normaaljaotusega. Kuna vanuse mediaanid erinevad keskmistest vanusest, siis erinevuse hindamiseks kasutati mitteparameetrilist Mann-Whitney testi.

Immuunsupressiivsete seisunditega haigel on statistiliselt oluliselt suurem risk haigestuda pneumokokk kui meningokokk-meningiiti (70% vs 13%, $p=0,004$).

Kliinilise sümptomatoloogia esinemine oli kahe tekitaja võrdluses enamuste nähtude osas statistilise erinevusega, v.a teadvusehäire, lööve ja kõrvavalu. Kooma esines on pneumokokki haigestunudel sagedamini kui meningokokki haigestunudel (GKS<8: 50% vs 25%). Lööve oli 9 haigel, mille tekitajaks on sagedamini meningokokk (4 juhtu), *Listeria monocytogenes* (2), aga üksikjuhud ka muude tekitajate korral. BM põhjustatud löövet esines rohkem meningokoki kui pneumokoki tekitatud haigestumise puhul (30% vs 1%, $p<0,001$). Kõrvavalu esines kõige rohkem pneumokoki korral (5 juhtu). Meningokoki puhul ei esinenud neuroloogilist koldeleidu, pneumokoki puhul leiti neuroloogilisi kolde sümptomeid 33% ja B-grupi streptokokkide puhul 24% haigetel.

Röntgenoloogilist kopsupatoloogiat oli poole rohkem meningokokk-meningiidi kui pneumokokk-meningiidi puhul. KT uuringu puhul leiti muutusi poole rohkem pneumokokkiga haigetel kui meningokokkiga haigetel.

Ravimitüüpide valikus haigete esimeses ravis erinevate tekitajate korral olulist statistilist erinevust polnud.

Neuroloogilisi jääknähtusid oli rohkem pneumokoki puhul, kuid suremus oli suurem meningokokk-meningiiti haigestunudel.

Tabel 8. Kahe peamise BM põhjustava tekitaja võrdlus uuringuandmete põhjal

	Pneumokokk BM	Meningokokk BM	p väärtus
	n=30	n=8	
	arv/koguarv (%), (95%CI)		
Vanus	48±25 (39-58)*	24±23 (2-45)*	0,015
Mediaanvanus	55 (46-60)#	11 (2-54)#	0,047
Sugu (mees)	15 (50) (31-69)	2 (25) (3-65)	0,206
Epileptilised krambid	7 (23) (10-42)	1 (13) (3-53)	0,439
Alkoholism /narkomaania	8 (29) (15-49)	1 (13) (3-53)	0,357
Immuunsupressiivne seisund	21 (70) (50-85)	1 (13) (3-53)	0,004
GKS	10,2 ±3,6 (8,8-11,6)*	11,2±2,2 (9,7-13,5)*	0,302
<8	15 (50) (31-69)	2 (25) (3-65)	
9-13	8 (27) (12-46)	5 (63) (24-91)	0,101
>14	7 (23) (10-42)	1 (13) (3- 53)	
Teadvushäire	23 (77) (58-90)	7 (88)(47-100)	
Palavik	38,1±1,3 (37,6-38,6)*	37,4±0,5*	0,147
Kuklakangestus	16/22 (72) (50-89)	7 (88) (47-100)	0,351
Triaad	8/19 (42) (20-67)	3/5 (60) (15-95)	0,364
Lööve	1 (3) (0-17)	4 (50) (16- 84)	<0,001
Kõrvavalu	5 (17) (5-35)	0	
Meningeaalsündroom	25 (83) (65-94)	7 (88) (47-100)	0,785
Neuroloogiline koldeleid	10 (33) (17-53)	0	
Kraniaalnärvide haaratus	7 (23) (10-42)	0	
Esmaravim antibiootikum			
penitsilliin	15 (50) (31-69)	4 (50) (16-84)	
tsefalosporiin	12 (40) (22-59)	3 (37) (9-76)	0,977
muud (peneemid, vankomütsiin)	3 (10) (2-27)	1 (13) (3-53)	
Aeg sümptomitest haiglasse (p) ‡	3,9±5,1 (2,0-5,8)*	2,5±2,4 (0,5-45)*	0,459
Aeg antibakteriaalse ravini (t) †	2,7 ±2,7 (1,7-3,7)*	2,5±2,0 (0,8-4,2)*	0,847
Ravil oldud aeg (p) ‡	18,4±7,6 (15,6-21,2)*	15,4±12,9 (4,6-26,2)*	0,402
Rindkere röntgenoloogiline leid	8/27 (30) (15-49)	3/5 (60) (14-94)	0,117
KT leid	16/26 (62) (44-80)	1/3 (33) (1-91)	0,142
Kunstlikul ventilatsioonil	17 (57) (37-75)	4 (50) (16-84)	0,723
Neuroloogiline jääkleid	12/27 (44) (25-62)	2/6 (33) (4-77)	0,575
Surm	3 (10) (2-27)	2 (25) (3-65)	0,265
Haigestumus 100 000 elaniku kohta	1,1	0,3	
Suremus 100 000 elaniku kohta	<0,1	<0,1	

* - keskmine ±SD (95%CI);

- mediaanvanus

† - aeg tundides, välja jäetud 1 haige, kes sai ravi 96 tunni pärast; ‡ - aeg päevades

BM puhul on suureks probleemiks haiguse kõrge letaalsus ning neuroloogiliste jääknähtude suur osakaal hoolimata ravi arengust. Ebasoodsaks ravitulemuseks loetakse surmaga või neuroloogiliste jääknähtudega haiguse lõpet. Surmaga lõppes haigus 18 juhul ja neuroloogilised jääknähud jäid püsima 34 patsiendil, seega ravitulemus oli ebasoodne 55% patsientidest.

Ebasoodsate ravitulemuste riskifaktorite analüüsimiseks kasutati ühest ja mitmest logistilist regressiooni. Riskianalüüsil leiti faktorid, mis võisid mõjutada ebasoodsat ravitulemust (Tabel 9). Riske väljendati šansisuhetega (OR) ja tõenäosusväärtustega (p väärtus).

Vanuse puhul võrreldi teisi vanusegruppe 3-kuuliste kuni 4-aastaste vanusegrupiga (võrdlusgrupp OR=1,00), kuna see grupp on läbinud Hib vaktsineerimisprogrammi ja peaks seetõttu olema kõige väiksema riskiga. Riskianalüüsi tulemusena on näha, et kõige ohustatumad on üle 60-aastased eakad (OR=6,38 95% CI 1,04-39,11).

Ebasoodsa ravitulemuse riskifaktoriks on epileptiliste krampide esinemine (OR=6,00 95% CI 1,26-28,55, kohandatud analüüsil OR=10,97 95% CI 1,54-78,19).

Suur risk haigusest mitte terveneda on immuunsupressivete seisunditega haigetel, nagu alkohoolikutel ja narkomaanidel (OR=4,90 95%CI 1,49-6,18) ning ka haigetel, kellel on immuunsupressiivsed kroonilised haigused (OR=2,30 95% CI 1,33-3,99).

Kliiniline sümptomomaatika ei näita olulist erinevust lõpptulemuses, küll aga raskes teadvushäires haiglasse jõudmine (GKS<8) võrreldes teadvushäire puudumisega (OR=4,09 95% CI 1,35-12,43).

Laboratoorsetest näitajatest on ebasoodsa ravitulemuse ennustajaks CRV näitaja veres (OR=3,49 95% CI 1,00-12,24) ja madal pleotsütoos (<100/mm³) liikvoris (OR=3,49 95% CI 1,00-12,24). Röntgenoloogilise ja KT leiu järgi ei ole antud uuringu põhjal ravitulemust ette ennustada.

Antibakteriaalse ravi hindamisel tuli küll statistiliselt oluliseks riskifaktoriks tavaravist (penitsilliin ja tsefalosporiin) erineva antibiootikumi kasutamine, kuid siis on tegemist raskesti ravile alluva juhuga, millest tuleneb seos nende ravimite kasutamisega. Hormoonravi kaasamine ravimisse ei näita antud uuringus kaitsvat toimet, kuna statistiliselt on tulemus mitteoluline (p=0,151).

Kohandatud riskianalüüsil jäid olulisteks faktoriteks epileptilised krambid, immuunsupressiivsed seisundid nagu alkoholism ja narkomaania. Tähtis laboratoorne näitaja on CRV veres.

Tabel 9. Ebasoodsate tulemuste riskianalüüs

	Kohandamata riskianalüüs		Kohandatud riskianalüüs	
	OR (95% CI)	p väärtus	OR (95% CI)	p väärtus
Vanus				
0-3 kuud	1,50 (0,17-13,23)	0,715	6,53 (0,36-119,58)	0,206
3 kuud – 4 aastat	1,00		1,00	
5-14 aastat	0,63 (0,094-9,65)	0,736	0,74 (0,03-20,39)	0,856
15-59 aastat	3,02 (0,53-17,39)	0,215	1,05 (0,10-11,60)	0,965
60 + aastat	6,38 (1,04-39,11)	0,045	7,62 (0,73-80,08)	0,091
Sugu	1,59 (0,70- 3,61)	0,270		
Epileptilised krampid	6,00 (1,26-28,55)	0,024	10,97 (1,54-78,19)	0,017
Soodustavad seisundid				
alkoholism/narkomaania	4,90 (1,49- 6,18)	0,009	5,27 (1,05-26,53)	0,044
kroonilised haigused	2,30 (1,33- 3,99)	0,003	1,87 (0,82-4,26)	0,135
infektsioonhaigused	0,30 (0,05- 1,61)	0,159		
eelnev ravi	1,99 (0,63- 6,25)	0,241		
Eelnev sümptomaatika				
kuklakangestus	0,47 (0,17- 1,35)	0,161		
peavalu	0,57 (0,20- 1,63)	0,295		
lööve	0,86 (0,22- 3,47)	0,838		
kõrvavalu	1,28 (0,38- 4,30)	0,692		
GKS				
<8	4,09 (1,35-12,43)	0,013	1,62 (0,33-7,89)	0,548
9-13	2,07 (0,75- 5,69)	0,157	0,96 (0,21-4,39)	0,960
>14	1,00		1,00	
Palavik	0,70 (0,24- 1,98)	0,498		
Triaad	1,64 (0,64- 4,21)	0,301		
Meningeaalsündroom	0,50 (0,14- 1,77)	0,283		
Neuroloogiline koldeleid	1,57 (0,58- 4,19)	0,372		
Aeg sümptomitest haiglasse (päevi)	1,03 (0,94- 1,13)	0,492		
Aeg antibakteriaalse ravini (tunde)	0,99 (0,96- 1,03)	0,716		
Vererõhk				
süstoolne (S)	1,00 (0,99- 1,02)	0,837		
diastoolne (D)	0,99 (0,96- 1,01)	0,308		
Vere näitajad				
leukotsüüdid	0,95 (0,90- 1,01)	0,080		
CRV	1,00 (1,00- 1,1)	0,050	1,01 (1,00-1,01)	0,042
Liikvori näitajad				
leukotsüüdid				
pleotsütoos (<100/mm ³)	3,49 (1,00-12,24)	0,050	5,66 (0,79-40,75)	0,085
pleotsütoos (>100-<500/mm ³)	3,05 (0,95- 9,75)	0,060	2,08 (0,41-10,45)	0,374
pleotsütoos (≥500/mm ³)	1,00			1,00
neutrofiilide ülekaal	0,99 (0,96- 1,02)	0,675		
valk	1,11 (0,94- 1,31)	0,224		
liikvori: vere glükoosi suhe	0,98 (0,79- 1,21)	0,838		
Röntgenoloogiline leid	1,50 (0,50-4,49)	0,464		
KT leid	2,13 (0,82-5,50)	0,119		

	Kohandamata riskianalüüs		Kohandatud riskianalüüs	
	OR (95% CI)	p väärtus	OR (95% CI)	p väärtus
Ravi				
antibakteriaalne ravi				
penitsilliin	1,00			
tsefalosporiin	1,39 (0,59- 3,26)	0,450		
muud (peneemid, vankomütsiin)	8,80 (1,01-76,71)	0,049		
kortikosteroidid	0,51 (0,20-1,28)	0,151		
Kunstlik ventilatsioon	18,64 (6,52-53,23)	<0,001		

4. ARUTELU

Eestis registreeriti 2008.-2009.a kokku 95 BM juhtu, mille põhjal on aastane haigestumus 3,5 uut haigusjuhtu 100 000 elaniku kohta. Suremus oli 0,6 juhtu 100 000 elaniku kohta. Bakterispetsiifiline suremus on jääb Eestis alla 0,1/100 000 inimese kohta. BM haigestumus- ja suremusnäitajad Eestis on võrreldavad arenenud maade näitajatega, mis näitab, et meie epidemioloogiline situatsioon vastab Euroopas aktsepteeritavatele tingimustele (7,37). Samas on surmaga lõppenud juhtude sagedus 18% ja jääknähtude esinemissagedus 44%, mis näitab, et tegemist on raske haigusega ja olulise rahvatervise probleemiga, mille vähendamisel tuleb eelkõige mõelda meetmetele riskirühmade hulgas (vaktsineerimine, profülaktilised meetmed riskirühmades).

Eesti rahvastiku väiksusest tulenevalt on ka haigestunute arv suhteliselt väike – 95 patsienti kahe aasta jooksul kogu riigi haiglates kokku. Mõningate statistiliste näitajate leidmiseks väiksemates gruppides ei ole see piisav, kuid olulisemaid trende ja epidemioloogilisi näitajaid on võimalik välja tuua, samuti analüüsida käsitlust ja ravitulemusi. Analüüs on sooritatud 95% tõenäosuspiiriga, kuid sellise andmemahu korral oleks võinud seda piirväärtust ka alandada.

Analüüsides vanusespetsiifilist haigestumist, selgub, et suurima BM haigestumisriskiga on alla 5-aastased lapsed ning üle 60-aastased täiskasvanud. Seetõttu tuleks BM profülaktikas tähelepanu pöörata riskidele just nendele vanusrühmades. Lastest haigestuvad tõenäolisemalt just need, kellel pole immuunsus veel välja kujunenud või on jäänud vaktsineerimata. Ka täiskasvanuid saab profülaktilise meetmena vaktsineerida, mida on tehtud arenenud riikides. Kuigi haigestumuskordaja on suurim lapseas, on suremus suurem täiskasvanutel: vaatamata sellele, et risk haigestuda on väiksem, on haiguse kulg raskem ja rohkem esineb ka neuroloogilisi jääknähte haiguse läbipõdemisel. Kõige suurem risk ebasoodsaks ravitulemuseks (surm, jääknähud) on vanemate patsientide puhul. Eriti tuleb tähelepanu pöörata patsientidele, kelle anamneesis on alkoholism, narkomaania või kes põevad kroonilisi haigusi või kasutavad immuunsupressiivset ravi.

Kõige sagedasem BM tekitaja on Eesti haigetel pneumokokk nagu ka mujal maailmas. Erinevad streptokokid ja stafülokokid on sageduselt järgmised, kuid ka meningokokk on jäänud üheks sagedasemaks BM tekitajaks. Muutuseks haigustekitajate profiilis oli Hib vähene esinemine, mida saab seletada eduka vaktsineerimisstrateegiaga viimase viie aasta jooksul. Hib esines BM tekitajana kolmel juhul: haigestunud olid kaks täiskasvanut ja imik,

kes polnud veel vaksineeritud. Veel 2002.a Hib uuringus oli haigestumus 24,4 juhtu 100000 alla 5-aastase lapse kohta (41).

Patsientidel olevate tekitajate vanuseline profiil on ka erinev. Kui meningokokk-meningiiti põetakse varasemas lapse- või noorukieas (mediaanvanus 11 aastat), siis pneumokokk-meningiiti haigestuvad keskealised ja vanemad (mediaanvanus 55 aastat). Vastsündinutel ja vanemas eas olevatel haigetel on tekitajate variaabelsus suurem ja rohkem on Gram-negatiivseid tekitajaid. Muret tekitavaks probleemiks võib osutada *Listeria monocytogenes* 'e leviku suurenemine.

Oluline on tähelepanu pöörata BM haigete anamneesile, et kiiresti välja selgitada haige riskitegureid, milleks võivad olla kaasuvad haigused, immuunsupressiivsed seisundid, sagedased infektsioonid nagu sinusiit, otiit ja pneumoonia.

BM haigetel on klassikalise kliinilise triaadi esinemissagedus suhteliselt madal - 41%. Sellist esinemissagedust kirjeldatakse ka tõenduspõhises kirjanduses ka mujal maailmas (36). Klassikalise triaadi sümptomite puudumine ei välista BM diagnoosi. Seda tuleb arvesse võtta kliinilises praktikas ja mõelda võimalikule BM diagnoosile ka juhul, kui mõnda tüüpilist sümptomite ei esine. Kliiniline pilt ei pruugi välja kujuneda eelkõige vastsündinutel ja immuunsüsteemi häiretega patsientidel, kellel reaktiivsus on tagasihoidlik. Meningeaalsündroomi või kõrget palavikku ei pruugi esineda isegi juhul, kui BM on põhjustanud teadvushäirega raske seisundi. Sel juhul aitavad diagnoosi kinnitada laboratoorsed analüüsid ja uuringud.

Meningiit põhjustab raskeid teadvushäireid. Kaks kõige levinumat BM tekitajat – pneumokokk ja meningokokk - võivad põhjustada keskmisest raskemaid teadvushäireid. Pneumokokk on kõige sagedasem neuroloogiliste jääknähtude põhjustaja ning ka haiguse kulg on raskem kui teiste tekitajate korral: üle poolte pneumokokk-meningiit põdevatest patsientidest vajab kunstlikku ventilatsiooni.

Kõigile haigetele tehti vereanalüüs ja enamusele lumbaalpunktsioon. Kahel haigel jäi lumbaalpunktsioon tegemata, kuna KT uuringul selgus patoloogia, mis põhjustab IKR tõusu. BM-le on iseloomulik liikvori kõrge pleotsütoos, kuid kliinilises praktikas võib see varieeruda. 1/3 patsientidest oli see alla 500 mm³, neist omakorda pooltel alla 100, mis leukotsüütide arvu alusel ei ole iseloomulik BM indikaator. Täiendav diagnostiline väärtus on leukotsüütide valemil – ka madala pleotsütoosi väärtuse korral on enamasti tegemist neutrofiilide ülekaaluga. See kinnitab leukotsüütide valemi määramise väärtust laboratoorse BM indikaatorina. Marginaalselt madala pleotsütoosiga haigetel on prognoos oluliselt halvem. Sellest võib näha, et äge bakteriaalne kesknärvisüsteemi infektsioon ei pruugi olla

diagnoositav liikvori pleotsütoosi põhjal, mis võib olla madal tulenevalt haige immuunsüsteemi häiretest.

Üldjuhuna jõuavad BM haiged haiglasse Eestis kiiresti ja haiglas alustatakse antibakteriaalset ravi keskmiselt 3,7 tunni jooksul, mis on lähedane Euroopas aktsepteeritavatele nõuetele (56). Meie paindlik kiirabisüsteem ja erakorralise meditsiini osakonna personali teadlikkus võimaldavad enamusel juhtudest alustada ravi juba mõne tunni jooksul alates haige saabumisest.

Empiirilise antibakteriaalse ravi alustamiseks kasutatakse enamusel juhtudel tsefalosporiini või penitsilliini, mis vastavad meie ravijuhisele ja epidemioloogilisele situatsioonile vastavalt tekitaja tundlikkusele. Kortikosteroidravi sai 2/3 patsiente, kuid statistiliselt olulist erinevust ravitulemuses seoses glükokortikoidi kasutamisega ei olnud võimalik näidata.

Pooled haiged vajasisid kunstlikku ventilatsiooni. Nendel haigetel oli ravitulemus ebasoodsam: mida pikemalt vajasisid patsiendid juhivat hingamist, seda halvem oli haiguse prognoos.

Kliinilisest pildist võib välja tuua lööbe esinemise, mis annab viite haigustekitajale, kuigi kindlasti tuleb teha ka mikrobioloogilised analüüsid tekitaja identifitseerimiseks. Juhul, kui tekitajat ei ole võimalik identifitseerida, on olemas siiski kliiniline viide – lööve on kõige iseloomulik meningokokk-meningiidile.

Riskifaktorite analüüsil ilmnes, et immuunsüsteemi probleemid on olulised ebasoodsa ravitulemus mõjutajad, mis näitab, et neile on vaja tähelepanu pöörata juba alates haiguse diagnoosimisest. Probleemiks on ka alkoholism ja narkomaania, mis tekitavad immuunsupressiooni.

Mitme faktori koosmõju analüüsist võime näha, et ebasoodsa ravitulemuse statistiliselt oluliseks teguriteks on vanus üle 60 eluaasta ning alkoholism ja narkomaania. Kliinilise seisundiga seotud teguritest ennustavad ebasoodsat ravitulemust raske teadvushäire esinemine ning neuroloogilist sümptomaatikat arvestades on halb prognoos patsientidel, kelle esinevad epileptilised krampid. Tähtsaks laboriuuringute näitajaks on CRV. Seega on mitmed tegurid nii anamneesist, kliinilistest kui laboratoorsetest nähtudest, mis viitavad võimalikule ebasoodsale kulule.

JÄRELDUSED

1. BM haigestumus ja suremusnäitajate vanuseline sagedus on võrreldav arenenud maadega: haigestumuskordaja oli 3,5 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas ja suremusmäär oli 19,0%;
2. BM tekitajate levimus Eestis vanusgruppides on sarnane teaduskirjanduses esitatuga: kõige sagedasemaks tekitajaks on pneumokokk ja Hib osakaal on vähenenud seoses vaksineerimisega;
3. Haige käsitlus Eestis vastab Euroopa tunnustatud kriteeriumitele. Ravitulemus on seotud mitmete anamnestiliste ja kliiniliste faktoritega. Ebasoodsat ravitulemust mõjutavad faktorid on:
 - vanus üle 60 aasta;
 - immunvastust vähendavad tegurid nagu alkoholism ja narkomaania;
 - haiglasse saabumine raskes teadvusehäires või epileptiliste krampihoogudega;
 - laboratoorsete näitajatenä suhteliselt madal pleotsütoos ja kõrge CRV veres.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Hankey GJ. Clinical neurology. 2nd ed. London: Manson Publishing; 2008.
2. Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial Meningitis: Epidemiology, Pathogenesis and Management Update. *Drugs* 2009;69:2577-2596.
3. Cerrito P. A Casebook on Pediatric Diseases. Oak Park: Bentham Science Publishers Ltd; 2009.
4. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010;10:32-42.
5. Pfister H, Paul R, Kastenbauer S, et al. Complications and treatment of bacterial meningitis. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;154:169-173.
6. Kramer AH, Bleck TP. Neurocritical care of patients with central nervous system infections. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:201-211.
7. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53
8. Makwana N, Riordan FAI. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS drugs* 2007;21:355-366.
9. Dery MA, Hasbun R. Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:301-307.
10. Somand D, Meurer W. Central nervous system infections. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27:89-100.
11. Wilson WR, Sande MA, Drew WL. Current diagnosis & treatment in infectious diseases. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
12. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone: Elsevier; 2005.
13. Lutsar I, Metsvaht T, Tamm E. Meningokokiline infektsioon lastel ja täiskasvanutel. *Eesti Arst* 2009;88:28-39.
14. Bilukha OO, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21.
15. Makras P, Alexiou-Daniel S, Antoniadis A, et al. Outbreak of meningococcal disease after an influenza B epidemic at a Hellenic Air Force recruit training center. *Clin Infect Dis* 2001;33:48-50.
16. Schlech III WF, Ward JI, Band JD, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981: the national bacterial meningitis surveillance study. *JAMA* 1985;253:1749.
17. Ribeiro G, Reis J, Cordeiro S, et al. Prevention of H. influenzae type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. *J Infect Dis* 2003;187:109-116.
18. Garner D, Weston V. Effectiveness of vaccination for Haemophilus influenzae type b. *Lancet* 2003;361:395-396.
19. Nonviral Infections. In: Goetz CG, Pappert EJ, eds. Textbook of clinical neurology. 1st ed. Philadelphia: W B. Saunders Company; 1999.

20. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:189-194.
21. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187.
22. Tsigrelis C, Tleyjeh IM, Lahr BD, et al. Decreases in case-fatality and mortality rates for invasive pneumococcal disease in Olmsted County, Minnesota, during 1995-2007: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2008;47:1367-1371.
23. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep* 2008;10:300-306.
24. Gottlieb SL, Newbern EC, Griffin PM, et al. Multistate outbreak of Listeriosis linked to turkey deli meat and subsequent changes in US regulatory policy. *Clin Infect Dis* 2006;42:29-36.
25. Thigpen M, Rosenstein N, Whitney C, et al. Bacterial meningitis in the United States--1998-2003. 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco 2005.
26. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299:2056-2065.
27. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:1380-1385.
28. WHO Working Group. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines, 2nd ed.; 1998 (<http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983.pdf>)
29. de Souza AL, Seguro AC. Two centuries of meningococcal infection: from Vieussieux to the cellular and molecular basis of disease. *J Med Microbiol* 2008;57:1313-1321.
30. Swartz MN. Bacterial meningitis--a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004;351:1826-1828
31. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990;162:1316-1323.
32. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-976.
33. Antignac A, Boneca IG, Rousselle JC, et al. Correlation between alterations of the penicillin-binding protein 2 and modifications of the peptidoglycan structure in *Neisseria meningitidis* with reduced susceptibility to penicillin G. *J Biol Chem* 2003;278: 31529-35.
34. Bradley WG. *Neurology in clinical practice*. 5th ed. Boston: Elsevier; 2008.
35. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SGB, et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:31-44.
36. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.
37. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:621-629.
38. Tulmin E. Mädate meningiitide etioloogias ja ravist. *Nõukogude Eesti Tervishoid* 1961;5:13-17.
39. Seeman S, Taba P, Kaasik A. Bakteriaalse meninoentsefaliidi käsitlus. *Eesti Arst* 2004;83:173-179.

40. Lutsar I. Infections of the central nervous system in children (epidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects, long term outcome) [dissertation]. Tartu: Tartu University Press; 1995.
41. Torm S, Zilmer K, Urbsoo K, et al. Haemophilus influenzae b tüübi poolt põhjustatud meningiit lastel Eestis (1998–2002). *Eesti Arst* 2004;83:441-445.
42. Lindmäe A, Kullamaa S. Bakteriaalne meningoentsefaliit Põhja-Eesti Regionaalhaiglas aastatel 1999–2004. *Eesti Arst* 2006;85:494-499.
43. Nakkushaiguste esinemise ja haigestumise ohutegurite kohta teabe edastamise kord ja edastatavate andmete koosseis. 27.11.2003 RTI, 2003, 76, 512
44. RHK-10 (http://www.fut.ee/?link=icd10&key=ICD_10).
45. Immuniseerimiskava kehtestamine. 1.01.2008 RTL, 2007, 27, 491.
46. Lill M, Taba P. Bacterial meningitis in Estonia: trends and developments. 6th Baltic Congress of Neurology, Vilnius 2009:225-230.
47. Chaudhuri A, Martin P, Kennedy P, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008;15:649-659.
48. Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA* 2006;296:2012-2022.
49. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
50. Warrell D, Cox T, Firth J. Oxford textbook of medicine. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2003.
51. Thompson MJ, Harnden A, Mar CD. Excluding serious illness in feverish children in primary care: restricted rule-out method for diagnosis. *BMJ* 2009;338:b1187.
52. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361:2139-2148.
53. Theilen U, Wilson L, Wilson G, et al. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008;336:1367-1370.
54. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:46-52.
55. Taba P, Seeman S. Bakteriaalsete meningiitide ravipõhimõtted. *Eesti Arst* 2004;83:225-230.
56. Proulx N, Frechette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98:291-298.
57. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;32:566-572.
58. Tamm E, Kõljalg S, Lutsar I, et al. Pneumokokkinfektsioon lapseas. *Eesti Arst* 2003;82:464-471.
59. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010; 9:229-231.
60. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004405.
61. Grande P, Myhre E, Nordstrom C, et al. Treatment of intracranial hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:264-270.

SUMMARY

Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis in Estonia in 2008-2009

Community-acquired bacterial meningitis (BM) is a serious and life-threatening infectious disease. BM is an important problem of public health due to the high mortality. Its incidence is an important indicator for population health status assessment. In many developed countries, it is a disease that is registered in the official databases, and BM cases are reported for health care statistics also in Estonia.

We conducted a prospective population based multicenter study to evaluate epidemiology and management of BM in Estonia. From the 31st December, 2007 to the 30th December 2009, all patients with BM were registered in six Estonian hospitals. Patients with BM were transferred from other institutions to these central hospitals. We registered all the cases with ICD-10 codes: G00-G05, A32.1 A39.0, A39.8.

BM diagnosis is based on clinical picture, CSF, and blood samples. On admission to the hospital, the data was reported for each case: demographic data, medical history, time of the initial symptoms of the disease, hospitalisation time, Glasgow Coma Scale score (GCS), and results of blood and CSF samples. We reported also results of CT, MRI, and chest X-ray imaging. The used medications (antibiotics, corticosteroids) and procedures during the treatment were included. The neurological status was assessed before the patient left the hospital.

We identified 95 episodes of community-acquired bacterial meningitis. The results of morbidity and mortality values were found in the different age groups. The adjusted incidence rate for BM was 3.5 cases per 100,000 population, adjusted mortality rate was 0.6 cases per 100,000, and case fatality rate was 19%. The most common pathogens were *Streptococcus pneumoniae* (32.6% of cases), and *Neisseria meningitidis* (8.7%). The incidence for Hib was lower than expected (3.3%) that is a result of the regular vaccination which was started five years ago. The classic clinical triad was present in only 41% of cases although some of the classical clinical features were present in most of the patients: headache occurred in 86%, fever more than 38°C in 48%, neck stiffness in 76%, and altered mental status in 76% of patients. 31% of patients were comatose, and 39% had clinically focal neurologic findings. Rash was found as a strong indicator for meningococcal meningitis compared with pneumococcal meningitis (50% vs 3%, $p < 0.001$). Patients with meningococcal BM were significantly younger than with pneumococcal BM (median was 11 vs 55, $p < 0.047$ respectively). Patients with pneumococcal BM had more neurological sequelae (44% vs 33%) but mortality was higher among patients with meningococcal meningitis (25% vs 10%).

The outcome was unfavorable in 55% of cases (included both lethal cases, and cases with neurologic sequelae). Risk factors for an unfavorable outcome were advanced age, presence of epileptic seizures and chronic diseases, immunocompromise status due to alcoholism or drug addiction, low GCS score, CSF white cell count and serum white-cell count, need for mechanical ventilation, and longer time of hospitalisation.

TÄNUAVALDUSED

Pille Taba - sooviksin kogu südamest tänada oma juhendajat nõuannete ja toetuse eest;

Margit Lill - suur tänu ka raske töö tegemise eest andmete kogumisel;

Katrin Lang - suur tänu epidemioloogiliste ja vormistuslike nõuannete eest;

Ülle Kirsimägi - tänan statistika-alaste nõuannete eest.

CURRICULUM VITAE

I. Üldandmed

1. Ees- ja perekonnanimi: Marika Rosenthal
2. Sünniaeg ja koht: 1961.a Kohtla-Järve
3. Kodakondsus: Eesti
4. Perekonnaseis: abielus
5. Aadress, telefon, e-post: Raua 16, 5517180, Marika.Rosenthal@ut.ee
6. Praegune töökoht, amet: TÜ Arstiteaduskonna täienduskeskus, infospetsialist
7. Haridus (lõpetatud õppeasutused, lõpetamise aastad, omandatud kraadid, kvalifikatsioonid): TÜ 1984, bakalaureus
8. Keelteoskus: eesti, vene, inglise keel
9. Töökogemus (teenistuskäik):

2008- TÜ Arstiteaduskonna täienduskeskus, infospetsialist

1994-2008 TÜ Kliinikum Medinfo Keskus, infospetsialist

1984-1994 Tõravere Observatoorium, ökonomist

II. Teaduslik ja arendustegevus

III. Erialane enesetäiendus

1999 EAHIL Conference, Tartu

2004 EAHIL Conference, Palermo

2006 EAHIL Congress, Cluj-Napoca

IV. Ühiskondlik tegevus

Eesti Akadeemiliste Naiste Selts, juhatuse liige

V. Huvialad

Meditsiiniinfo, tõenduspõhine meditsiin

Muusika

Arvutitehnika