

*Originalni članci/
Original articles*

KLINIČKE I LABORATORIJSKE
KARAKTERISTIKE MENINGITISA
IZAZVANOG VIRUSOM MUMPS-A U TOKU
EPIDEMIJE U REPUBLICI SRPSKOJ

CLINICAL AND LABORATORY
CHARACTERISTICS OF MUMPS
MENINGITIS IN THE COURSE OF THE
EPIDEMIC IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Correspondence to:

Dr **Tatjana Roganović**,
Bulevar Desanke Maksimović 20
78 000 Banja Luka
mob. tel. 065 657 305,
e- mail: tanja-roganovic@blic.net

Tatjana Roganović^{1,3}, Zdravka Kezić^{1,3},
Dragana Roganović², Janja Bojanić^{3,4},
Biljana Mijović^{5,6}

¹ Klinika za infektivne bolesti, Univerzitetska bolnica Klinički centar Banja Luka, BiH

² Javna zdravstvena ustanova Dom zdravlja Banja Luka

³ Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitet u Banjoj Luci, BiH

⁴ JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banja Luka, BiH

⁵ Medicinski fakultet Foča, Univerzitet Istočno Sarajevo, Foča, Banja Luka, BiH

⁶ Zavod za javno zdravlje Užice, Užice, Republika Srbija

Sažetak

Ključne reči

mumps, meningitis, epidemija

Key words

mumps, meningitis, epidemic

Uvod. Mumps je sistemska virusna infekcija koju karakteriše otok pljuvačnih žlijezda, najčešće parotidnih, a često zahvata i gonade, moždane ovojnice, gušteraču i druge organe. Cilj rada je bio poređenje kliničke slike i ispitivanje citohemijskog sastava likvora kod ispitanika oboljelih od mumps meningitisa i ispitanika oboljelih od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne etiologije, kao i da se analiziraju razlike u navedenim karakteristikama mumps meningitisa između oboljelih prethodno različitog vakcinalnog statusa. **Metode.** Studija je dizajnirana kao klinička serija slučajeva. Uključeno je 175 pacijenata liječenih od meningitisa u Klinici za infektivne bolesti, Univerzitetske bolnice Klinički centar u Banjaluci. Poređene su dvije grupe ispitanika. Prvu grupu je činilo 140 pacijenata oboljelih od mumps meningitisa koji su liječeni tokom epidemije mumps od oktobra 2011. do decembra 2012. godine. Drugu grupu ispitanika je činilo 35 pacijenata oboljelih od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne, etiologije, koji su liječeni u periodu od juna do oktobra 2010. godine. **Rezultati.** Nisu uočene razlike u prisustvu vodećih simptoma meningitisa između oboljelih ispitivanih grupa. Kod 43.57% oboljelih prve grupe meningealni znakovi nisu bili pozitivni, za razliku od oboljelih druge grupe kod kojih je taj procenat iznosio 11.76% ($p < 0.001$). Srednje vrijednosti pleocitoze ($1192.0/\text{mm}^3$) i bjelančevina u likvoru (0.7 g/l) kod oboljelih od mumps meningitisa su bile značajno više ($p < 0.001$) od navedenih vrijednosti ($650.0/\text{mm}^3$; 0.3 g/l) kod oboljelih od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne, etiologije. Ni za jedan od analiziranih parametara nije uočena statistički značajna razlika između oboljelih prve grupe sa prethodno različitim vakcinalnim statusom. **Zaključak.** Mumps meningitis se po kliničkoj slici nije razlikovao od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne, etiologije. Odsustvo pozitivnih meningealnih znakova kod sumnje na mumps meningitis nije kriterijum na osnovu koga treba odlagati lumbalnu punkciju u cilju postavljanja dijagnoze meningitisa. Vrijednosti pleocitoze i bjelančevina u likvoru kod oboljelih od mumps meningitisa su bile značajno više od navedenih vrijednosti kod oboljelih od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne.

UVOD

Mumps je akutna, kontagiozna, sistemska virusna infekcija koju karakteriše otok jedne ili više pljuvačnih žlijezda, najčešće parotidnih, a često zahvata i gonade, moždane ovojnice, gušteraču i druge organe [1,2]. Incidenca bolesti je najveća u kasnu zimu i rano proljeće [3]. Čovjek je jedini prirodni domaćin za mumps virus, koji je vrlo zarazan i kapljičnim putem se prenosi sa osobe na osobu [4,5]. Nakon inkubacije, koja se kreće u rasponu 7-25 dana, javlja se prodromalni stadij koji traje tri do pet dana i manifestuje se opštim infektivnim sindromom [6,7]. Dalja klinička slika zavisi od toga koji organ je zahvaćen infekcijom, a u 20-30% oboljelih infekcija je asimptomatska [4]. I osobe bez manifestnih simptoma mogu prenijeti bolest [8]. Zaraznost oboljelog traje od dva dana prije, do devet dana nakon pojave parotitisa [9]. Preboljela infekcija ostavlja doživotni imunitet [6].

Mumps virus je, prije uvođenja vakcinacije, bio vodeći uzrok seroznog meningitisa [10]. Izrazito je neurotropan pa je zahvaćenost centralnog nervnog sistema (CNS) najčešća ekstrasalivarna manifestacija koja se manifestuje kao serozni meningitis, rjeđe kao encefalitis (0.5%) [4,11].

Meningitis izazvan virusom mumpsa može nastati prije, u toku (oko 50% pacijenata), nakon (u intervalu od tri dana pa do čak i tri sedmice od pojave parotitisa) ili u odsustvu parotitisa (15% pacijenata) kao jedina klinička manifestacija bolesti i kao takav se klinički ne može razlikovati od drugih virusnih meningitisa [1,6,7,12]. U nekomplikovanim slučajevima traje sedam do deset dana [13,14].

Dijagnoza mumpsa je klinička [6]. Laboratorijska potvrda je potrebna u slučaju mumps virusne infekcije bez parotitisa kao kliničke manifestacije bolesti [15], na početku epidemije, u sporadičnim slučajevima ili slučajevima mumpsa kod prethodno vakcinisane djece [7,16]. Koriste se serološki testovi (mumps specifična IgM i IgG antitijela), metode izolacije virusa u kulturi i lančana reakcija polimerizacije - *polymerase chain reaction* - PCR) [7,17].

Kod mumps virusne infekcije CNS-a neophodna je hospitalizacija uz primjenu simptomatskih mjera [18]. Ne postoji specifična antivirusna terapija [19].

Uprkos razvijenom programu obavezne vakcinacije protiv mumpsa (koja se u Republici Srpskoj sprovodi preko trovalentne morbili, mumps, rubeola (MMR) vakcine u periodu od navršenih 12 mjeseci do navršenih 15 mjeseci života uz revakcinaciju prilikom upisa u osnovnu školu), kod nas se i dalje, kao i širom svijeta, javljaju pojedinačni slučajevi obolijevanja od ove bolesti, ali i epidemije. I osobe koje su prethodno bile vakcinisane mogu biti inficirane divljim sojem virusa [7]. U posljednjoj epidemiji koja je trajala od juna 2011. do kraja 2012. godine u Republici Srpskoj je registrovano 7813 oboljelih od mumpsa. Diferencijalna dijagnoza ekstraparotidnih manifestacija mumpsa je veoma značajna sa stanovišta posmatranja epidemiološke situacije, adekvatnog liječenja i prognoze bolesti. S tim u vezi je i diferencijalna dijagnoza meningitisa izazvanog virusom mumpsa u odnosu na druge akutne serozne meningitise, a posebno enterovirusne kao danas najčešće. Cilj našeg istraživanja je bio poređenje kliničke slike i ispitivanje cito-

hemijskog sastava likvora kod ispitanika sa meningitisom izazvanim virusom mumpsa i ispitanika sa seroznim meningitisom druge, najvjerovatnije enterovirusne, etiologije, kao i da se analiziraju razlike u navedenim karakteristikama meningitisa izazvanog virusom mumpsa između oboljelih prethodno različitog vakcinalnog statusa.

Prema raspoloživim podacima, do danas na teritoriji Republike Srpske nije bilo istraživanja na ovu temu.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao retrospektivno-prospektivna opservaciona studija. Ova klinička serija slučajeva je obuhvatila je 175 pacijenata liječenih zbog meningitisa u Klinici za infektivne bolesti, Univerzitetske bolnice Klinički centar u Banjaluci. Pacijenti su podjeljeni u dvije grupe. Prvu grupu je činilo 140 pacijenata oboljelih od meningitisa izazvanog virusom mumpsa koji su liječeni tokom epidemije mumpsa od oktobra 2011. do decembra 2012. godine, a drugu grupu 35 pacijenata oboljelih od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne, etiologije koji su liječeni u periodu od juna do oktobra 2010. godine. Dijagnoza meningitisa kod oboljelih iz prve grupe je postavljena na osnovu epidemioloških podataka, kliničke slike, toka bolesti, laboratorijskih analiza krvi i likvora uz dodatno provođenje seroloških pretraga (mumps specifična IgM i IgG antitijela) kao i PCR-a za mumps virus, a kod oboljelih iz druge grupe na osnovu epidemioloških podataka, kliničke slike, toka bolesti, laboratorijskih analiza krvi i likvora, uz pretpostavku da se radi o enterovirusnom meningitisu na osnovu broja i uzrasta većine oboljelih kao i godišnjeg doba pojave bolesti a uz odsustvo simptoma koji bi upućivali na drugu moguću etiologiju. Etiološka dijagnostika enterovirusne infekcije u to doba u našoj ustanovi nije bila moguća.

Poredili smo kliničke i laboratorijske karakteristike oboljelih u ispitivanim grupama. Dodatno su analizirane razlike u navedenim karakteristikama meningitisa izazvanog virusom mumpsa između oboljelih prethodno različitog vakcinalnog statusa (korektno vakcinisani, nepotpuno vakcinisani i nevakcinisanih protiv mumpsa).

Kliničke karakteristike su dobijene uvidom u medicinsku dokumentaciju i kliničkim praćenjem svakog pacijenta i predstavljene podacima o: utisku o težini bolesti kod ispitanika na prijemu u Kliniku, pojavi i vremenu pojave kliničke slike parotitisa prije meningitisa, prisustvu vodećih simptoma meningitisa (glavobolja, povraćanje, povišena tjelesna temperatura), pozitivnosti meningealnih znakova, dužini hospitalizacije, prisustvu parotitisa prije meningitisa. Laboratorijske karakteristike su predstavljene rezultatima: citohemijske analize likvora (broj i vrsta ćelijskih elemenata, vrijednosti šećera i bjelančevina u likvoru), hematološko-biohemijskih analiza krvi (sedimentacija eritrocita, leukociti, limfociti, C reaktivni protein), serološkog testa na prisustvo mumps specifičnih IgM i IgG antitijela, mumps *Realtime* PCR ispitivanja. Navedene citohemijske analize likvora i hematološko-biohemijske analize krvi su rađene u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku a serološki testovi u Imunološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti Univerzitetske bolnice Klinički centar u Banjaluci. Mumps *Realtime* PCR ispitivanje je rađeno u Institutu za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ u Beogradu.

Za statističku analizu podataka je korišten SPSS 16.0 for Windows; MS Office Word 2007 i MS Office Excel 2007. Kvalitativni podaci su prikazani kroz broj pojava i procentualnu zastupljenost. Za prikaz kvantitativnih podataka korišteni su pokazatelji deskriptivne statistike. Za upoređivanje razlika u učestalosti posmatranih obilježja prema grupi ispitanika korišten je χ^2 test kontigencije. Normalnost raspodjele kod posmatranih obilježja je testirana Kolmogorov-Smirnov-im testom normalnosti. Kod podataka koji imaju normalnu raspodjelu kao značajan pokazatelj korištena je aritmetička sredina i 95%-tni interval povjerenja (CI) a za upoređivanje srednjih vrednosti obilježja Student-ov t test za nezavisne uzorke. Kod korištenja Student-ovog t testa za nezavisne uzorke, značajnost razlike u varijansama posmatranih obilježja testirana je F testom. Kod podataka koji nemaju normalnu raspodjelu kao relevantan pokazatelj srednje vrijednosti korištena je medijana i interkvartilni interval (IQ - od prvog do trećeg kvartila), a za poređenje srednjih vrijednosti obilježja neparametarski Mann-Whitney U test za dva nezavisna uzorka. Kao statistički značajne uzimane su vrijednosti u kojima je $p < 0.05$.

REZULTATI

Oko 80% oboljelih u ispitivanim grupama je na prijemu u Kliniku ostavilo utisak srednje teškog pacijenta, a utisak teškog pacijenta se stekao kod nešto više od 2% oboljelih obje grupe. Razlike između prve i druge grupe po ovom pitanju nisu bile statistički značajne ($p=0.359$), kao ni

Tabela 1. Utisak o težini bolesti kod oboljelih od mumps meningitisa na prijemu u Kliniku prema vakcinalnom statusu

Utisak o pacijentu na prijemu	Vakcinacija					
	Korektno vakcinisani		Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija)		Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija)	
	n	%	n	%	n	%
Lak	0	0.00	9	26.47	4	16.67
Srednje težak	10	100.00	25	73.53	19	79.17
Težak	0	0.00	0	0.00	1	4.17
Ukupno	10	100.00	34	100.00	24	100.00

između oboljelih prve grupe sa prethodno različitim vakcinalnim statusom (Tabela 1.).

Od 140 oboljelih prve grupe, njih 75.71% je na prijemu u Kliniku imalo i parotitis kao kliničku manifestaciju bolesti za koji su navodili da se javio u intervalu od 0 do 14 dana ranije. Srednja vrijednost vremenskog perioda pojave parotitisa prije meningitisa je bila 5.0 dana (3.0-7.0; IQ) prije dolaska u Kliniku.

Tabela 2. Vodeći simptomi meningitisa kod oboljelih ispitivanih grupa

Vodeći simptomi meningitisa	Mumps meningitis (140 ispitanika)	Drugi meningitis (35 ispitanika)	p
Glavobolja	97.86%	100%	0.382
Povraćanje	75.71%	74.29%	0.861
Povišena tjelesna temperatura	97.86%	97.14%	0.800

Razlike u prisustvu vodećih simptoma kliničke slike meningitisa između oboljelih ispitivanih grupa nisu bile statistički značajne (Tabela 2.), kao ni među oboljelim prve grupe sa prethodno različitim vakcinalnim statusom (Tabela 3.).

Tabela 3. Vodeći simptomi meningitisa kod oboljelih od mumps meningitisa prema vakcinalnom statusu

Vodeći simptomi meningitisa kod oboljelih od mumps meningitisa	Vakcinacija			P
	Korektno vakcinisani (10 ispitanika)	Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija) (34 ispitanika)	Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija) (24 ispitanika)	
Glavobolja	100%	100%	91.67%	0.151
Povraćanje	80%	67.65%	83.33%	0.602
Povišena tjelesna temperatura	100%	100%	100%	0.367

Kod 43.57% oboljelih prve grupe meningealni znakovi nisu bili pozitivni, za razliku od oboljelih druge grupe kod kojih je taj procenat iznosio 11.76% ($p<0.001$). Među oboljelim prve grupe sa prethodno različitim vakcinalnim statusom nije uočena statistički značajna razlika ($p=0.144$) u pozitivnosti meningealnih znakova.

Kod oboljelih prve grupe dužina hospitalizacije je u prosjeku bila 7.0 dana (6.0-9.0; IQ), a kod oboljelih druge grupe 6.0 dana (5.0-7.0; IQ), što je statistički utvrđeno kao značajna razlika ($p<0.001$). Dužina hospitalizacije među oboljelih prve grupe sa prethodno različitim vakcinalnim statusom se nije statistički značajno razlikovala (Tabela 4.).

Tabela 4. Dužina hospitalizacije oboljelih od mumps meningitisa prema vakcinalnom statusu

Dužina hospitalizacije	Vakcinacija			p	
	Korektno vakcinisani (10 ispitanika)	Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija) (34 ispitanika)	Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija) (24 ispitanika)		
Medijana	7.0	7.0	8.0	0.319	
IQ	Q1	7.0	6.0		7.0
	Q3	9.0	9.0		9.0
Par				0.601	
Korektno vakcinisani :					
Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija)					
Korektno vakcinisani :					
Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija)				0.063	
Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija) :					
Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija)					

Svi oboljeli prve grupe su imali povoljan klinički tok i ishod bolesti.

Srednje vrijednosti polimorfonukleara, mononukleara, pleocitoze (zbir polimorfonukleara i mononukleara) i bjelančevina u likvoru kod oboljelih ispitivanih grupa te statističke značajnosti razlika između tih vrijednosti su navedene u Tabeli 5. Broj oboljelih prve grupe koji su imali povišene vrijednosti bjelančevina u likvoru je statistički značajno veći ($p<0.001$) u odnosu na oboljele iz druge grupe (86.43% : 28.57%), a maksimalna vrijednost bjelančevina u likvoru je kod jednog oboljelog iz prve grupe bila čak 3.1 g/l.

Tabela 5. Srednje vrijednosti polimorfonukleara (PMN), mononukleara (MN), pleocitoze (zbir PMN i MN) i bjelančevina u likvoru (BUL) kod oboljelih ispitivanih grupa

Parametri	Srednja vrijednost		p
	Mumps meningitis	Drugi meningitis	
Broj PMN u likvoru (/mm ³)	288.0 (128.0-592.0; IQ)	296.0 (102.0-576.0; IQ)	p=0.861
Broj MN u likvoru (/mm ³)	844.0 (400.0-1384.0; IQ)	163.0 (52.0-368.0; IQ)	p<0.001
Pleocitoza u likvoru (/mm ³)	1192.0 (583.0-1976.0; IQ)	650.0 (177.0-988.03; IQ)	p<0.001
BUL (g/l)	0.7 (0.5-1.0; IQ)	0.3 (0.3-0.5; IQ)	p<0.001

Nije uočena statistički značajna razlika (p=0.662) između oboljelih ispitivanih grupa koji su prema referentnim vrijednostima šećera u likvoru (1/2 - 2/3 vrijednosti glikemije) imali vrijednosti ispod normale (9.29% oboljelih iz prve i 11.76% iz druge grupe).

Srednje vrijednosti brzine prvog sata sedimentacije eritrocita, broja leukocita u krvi, CRP-a kod oboljelih ispitivanih grupa te statističke značajnosti razlika između tih vrijednosti su navedene u Tabeli 6. u kojoj se takođe uočava da navedene vrijednosti ni u jednoj grupi ni za jedan od parametara nisu klinički značajnije odstupale od referentnih vrijednosti.

U diferencijalnoj krvnoj slici nije uočena statistički značajna razlika (p=0.064) u vrijednosti limfocita u odnosu na referentne vrijednosti između oboljelih ispitivanih grupa.

Tabela 6. Srednje vrijednosti brzine prvog sata sedimentacije eritrocita (SE), broja leukocita u krvi i C-reaktivnog proteina (CRP) kod oboljelih ispitivanih grupa

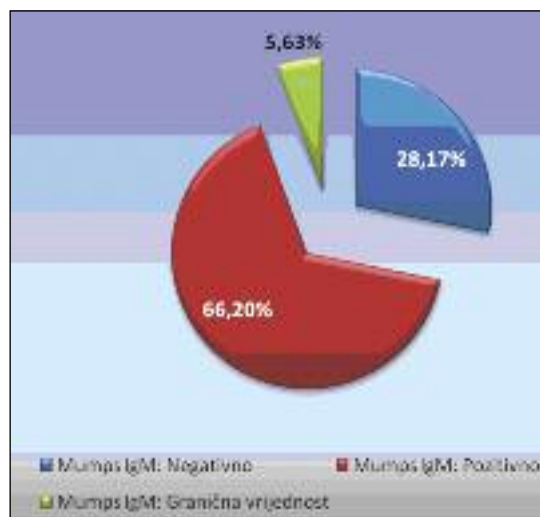
Parametri	Referentne vrijednosti	Srednja vrijednost		p
		Mumps meningitis	Drugi meningitis	
brzina prvog sata SE (mm/h)	4-20	10.0 (5.0-13.0; IQ)	11.0 (7.0-21.0; IQ)	p=0.114
Broj leukocita u krvi (x 10 ⁹ /l krvi)	3.44-9.36	7.2 (5.1-8.6; IQ)	9.6 (6.9-11.3; IQ)	p<0.001
CRP (mg/l)	0-8	1.8 (0.7-7.5; IQ)	12.4 (3.8-26.1; IQ)	p<0.001

Tabela 7. Srednje vrijednosti polimorfonukleara (PMN) i mononukleara (MN) u likvoru kod oboljelih od mumps meningitisa prema vakcinalnom statusu

	Vakcinacija						
	Korektno vakcinisani (10 ispitanika)		Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija) (34 ispitanika)		Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija) (24 ispitanika)		
Medijana	296.0	710.0	396.0	928.0	344.0	880.0	
IQ	Q1	120.0	176.0	192.0	688.0	160.0	560.0
	Q3	576.0	2496.0	640.0	1276.0	1088.0	1559.0
Par					p	p	
Korektno vakcinisani : Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija)					0.441	0.614	
Korektno vakcinisani : Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija)					0.405	0.882	
Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija) : Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija)					0.825	0.943	

Srednje vrijednosti polimorfonukleara i mononukleara u likvoru (Tabela 7.) kao i pleocitoze i bjelančevina u likvoru (Tabela 8.) između oboljelih prve grupe sa prethodno različitim vakcinalnim statusom se nisu statistički značajno razlikovale.

Serološki test na prisustvo mumps specifičnih IgM antitijela je rađen kod 71 oboljelog iz prve grupe i pozitivne vrijednosti je imalo 66.20% od njih (Grafikon 1.). Serološki test na prisustvo mumps specifičnih IgG antitijela je rađen takođe kod 71 oboljelog iz prve grupe i svi su imali pozitivne vrijednosti.



Grafikon 1. Serološki test na prisustvo mumps specifičnih IgM antitijela

Od 71 oboljelog prve grupe kod kojih je rađen serološki test na prisustvo mumps specifičnih IgM antitijela kod njih 35 su bili dostupni podaci i o prethodnom vakcinalnom statusu. Nije uočena statistički značajna razlika (p=0.408) u pozitivnosti mumps specifičnih IgM antitijela između oboljelih prve grupe sa prethodno različitim vakcinalnim statusom.

Mumps Realtime PCR ispitivanje je, iz tehničkih razloga, rađeno samo kod dvoje oboljelih iz prve grupe i nalaz je bio pozitivan kod jednog od njih.

DISKUSIJA

Meningitis izazvan virusom mumpsa se može javiti prije parotitisa, u odsustvu parotitisa, ali se najčešće javlja unutar prve sedmice od pojave parotitisa [1,4,15], što je bio slučaj i u našem istraživanju.

Klinička slika meningitisa izazvanog virusom mumpsa je nespecifična i ne razlikuje se od meningitisa enterovirusne etiologije [20], što je potvrđeno i u našem istraživanju. Prisustvo drugih kliničkih manifestacija mumpsa odnosno enterovirusne infekcije je vrlo korisno u smislu lakšeg postavljanja etiološke dijagnoze, pogotovo kod oboljelih van epidemije [12,14,21].

Tabela 8. Srednje vrijednosti pleocitoze (zbir PMN i MN) i bjelančevina (BUL) u likvoru (BUL) kod oboljelih od mumps meningitisa prema vakcinalnom statusu

	Vakcinacija						
	Korektno vakcinisani (10 ispitanika)		Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija) (34 ispitanika)		Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija) (24 ispitanika)		
	pleocitoza	BUL	pleocitoza	BUL	pleocitoza	BUL	
Medijana	930.0	0.6	1264.0	0.8	1480.0	0.6	
IQ	Q1	416.0	0.5	896.0	0.6	840.0	0.5
	Q3	2896.0	0.9	2096.0	1.0	1912.0	0.9
Par					p	p	
Korektno vakcinisani : Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija)					0.773	0.294	
Korektno vakcinisani : Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija)					0.326	0.970	
Nekorektno vakcinisani (1 vakcinacija) : Nekorektno vakcinisani (bez vakcinacija)					0.740	0.165	

Među oboljelim sa meningitisom izazvanim virusom mumps, a u zavisnosti od broja prethodno primljenih doza vakcine protiv mumps, nije nađena statistički značajna razlika u prisustvu vodećih simptoma meningitisa kao ni u utisku o težini bolesti koji su ostavljali na prijemu u Kliniku, što je u skladu sa podacima iz literature [22,23].

Značajan broj oboljelih iz prve grupe, za razliku od oboljelih iz druge grupe, nije imao pozitivne meningealne znake, bez obzira i na prethodni vakcinalni status. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora. Naročito su rijetko pozitivni Kernigov znak i znak Brudžinskog [24].

Meningitis izazvan virusom mumps u nekomplikovanim slučajevima traje sedam do deset dana [13,14], dok je trajanje enterovirusnog meningitisa obično kraće od sedam dana [14]. Prosječna dužina hospitalizacije oboljelih u našem istraživanju je bila u skladu sa navedenim podacima. Trajanje meningitisa izazvanog virusom mumps se ne razlikuje značajno između vakcinisanih i nevakcinisanih pacijenata [22], što je takođe dokazano i u našem istraživanju.

Svi oboljeli prve grupe su imali povoljan klinički tok i ishod bolesti, smrtnih ishoda nije bilo, što je bio slučaj i u mnogim drugim epidemijama širom svijeta [25,26].

Kod meningitisa izazvanog virusom mumps pleocitoza u likvoru ima širok raspon i kreće se od 10-2000/mm³ [4], a opisani su slučajevi sa pleocitozom i iznad 5000/mm³ [20], što je potvrđeno i u našem istraživanju gdje se raspon pleocitoze kretao od 25-6095/mm³. Predominacija mononukleara kod oboljelih od meningitisa izazvanog virusom mumps je uobičajeni nalaz [4,24], što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja. Kod meningitisa enterovirusne etiologije u likvoru se nalazi umjerena pleocitoza 100-1000/mm³ [14].

Podaci iz literature pokazuju da se snižene vrijednosti šećera u likvoru češće nalaze kod oboljelih od meningitisa izazvanog virusom mumps nego u toku virusnih meningitisa druge etiologije [20], ali to u našem ispitivanju nije dokazano.

Povišene vrijednosti bjelančevina u likvoru se prema literaturi uočavaju kod 60-70% oboljelih sa meningitisom izazvanim virusom mumps [15], u našem istraživanju kod

86.43%. Vrijednosti bjelančevina u likvoru su uglavnom lagano povišene [4,27], ali mogu biti i veoma visoke [1,20]. Bjelančevine u likvoru kod oboljelih od enterovirusnog meningitisa su najčešće u granici normale, a povremeno se može naći i blaze povišena vrijednost bjelančevina u likvoru [14]. Navedeni podaci su u skladu sa rezultatima našeg istraživanja.

Rezultati rutinskih laboratorijskih analiza nisu specifični za mumps [6], kao ni za enterovirusne infekcije [28]. Sedimentacija eritrocita (SE), CRP i broj leukocita u krvi su kod oboljelih od mumps i enterovirusnih infekcija obično u referentnim vrijednostima, a može se vidjeti i blaži porast vrijednosti [12,20], što je potvrđeno i u našem istraživanju.

Serološki test na prisustvo mumps specifičnih IgM antitijela je rađen kod 71 pacijenta prve grupe i bio je pozitivan kod njih 66.20%. Kod pacijenata kod kojih serološki test nije rađen ili je bio negativan na prisustvo IgM antitijela dijagnoza bolesti je postavljena klinički čemu je pomoglo prisustvo parotitisa kao kliničke manifestacije bolesti i činjenica da je epidemija mumps u toku, o čemu govore i podaci iz literature [6]. Negativan serološki test, posebno kod vakcinisanih osoba, ne može isključiti dijagnozu mumps s obzirom na to da test nije dovoljno senzitivna da bude pozitivan kod svih oboljelih [29]. Mogućnost otkrivanja mumps specifičnih IgM antitijela je slaba kod vakcinisanih osoba (detektuju se u manje od 20% slučajeva) [1,8].

Mumps specifična IgG antitijela se detektuju jednu sedmicu od pojave simptoma bolesti, titar je maksimalan nakon tri sedmice i perzistira tokom života [1,7]. Parni uzorci seruma (uzeti u vrijeme postavljanja kliničke dijagnoze i dvije do četiri sedmice kasnije) se uzimaju za otkrivanje značajnog (četverostrukog) porasta titra mumps specifičnih IgG antitijela. Parne uzorke seruma smo zbog nedostatka testova radili samo kod manjeg broja pacijenata. Kod vakcinisanih osoba i ovaj odgovor može izostati [13,30].

Mumps *Realtime* PCR ispitivanje se preferira kao dijagnostička metoda u slučaju sumnje na mumps virusnu infekciju kod prethodno vakcinisanih osoba [8]. Iz tehničkih razloga (pretraga se ne radi u Republici Srpskoj, visoka cijena) samo kod dvoje naših ispitanika prve grupe je rađen PCR i nalaz je bio pozitivan kod jednog od njih. Mogući razlog negativnog nalaza kod drugog našeg ispitanika je, prema podacima iz literature, loš kvalitet uzorka (nekvalitetno uzet bris, problemi u vezi sa transportom) kao i kasno uzimanje uzorka. PCR metodom virus se, kod osoba koje nisu ranije vakcinisane, može izolovati najkasnije do devet (a najbolje do pet) dana od pojave simptoma bolesti. Kod prethodno vakcinisanih osoba PCR je obično negativan već nakon tri dana od pojave simptoma bolesti [30].

ZAKLJUČAK

Meningitis izazvan virusom mumps se, po kliničkoj slici samog meningitisa, nije razlikovao od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne, etiologije, a prisustvo parotitisa prije ili u toku meningitisa je bilo vrlo korisno u smislu lakšeg postavljanja etiološke dijagnoze. Ni među oboljelim od meningitisa u toku mumps virusne infekcije nije bilo razlike u kliničkoj slici u odnosu na prethodni vakcinalni status oboljelih. Odsustvo pozitivnih meningealnih

znakova kod sumnje na meningitis izazvan virusom mumpsa nije kriterijum na osnovu koga treba odlagati lumbalnu punkciju u cilju postavljanja dijagnoze meningitisa. Zaključeno je i da su vrijednosti pleocitoze i bjelančevina u likvoru kod oboljelih od meningitisa izazvanog virusom mumpsa bile značajno više od navedenih vrijednosti kod oboljelih od seroznog meningitisa druge, najvjerovatnije enterovirusne, etiologije što nam može pomoći u postavljan-

ju sumnje na ovo oboljenje, koju ćemo dodatnim dijagnostičkim metodama potvrditi ili isključiti. Visina pleocitoze i bjelančevina u likvoru kod oboljelih od meningitisa u toku mumps virusne infekcije se nisu značajno razlikovale između oboljelih sa prethodno različitim vakcinalnim statusom.

Abstract

Introduction. Mumps is a systemic viral infection characterized by swelling of salivary glands, especially the parotid glands. Gonads, meninges, pancreas and other organs may also be affected. The aim of this study was to compare clinical picture and to examine biochemical composition of liquor in patients with mumps meningitis and in patients with serous meningitis of other etiology, probably enteroviral, as well as to analyze the differences in these characteristics of mumps meningitis in patients with previously different vaccinal status.

Methods. The study was designed as clinical cases series. The study included 175 patients treated for mumps meningitis in Infectious Diseases Clinic of the University Hospital Clinical Center Banja Luka. We compared two groups of patients. The first group consisted of 140 patients with mumps meningitis who were treated during the mumps epidemic from October 2011 until December 2012. The second group consisted of 35 patients with serous meningitis of other etiology, probably enteroviral, treated from June 2010 to October 2010.

Results. There was no difference in the presence of leading symptoms of meningitis between patients in these two groups. Meningeal signs were negative in 43.57% of patients in the first group, and in 11.76% of patients in the second group ($p < 0.001$). Average value of pleocytosis ($1192.0/\text{mm}^3$) and proteinorachya (0.7 g/l) in patients with mumps meningitis was significantly higher ($p < 0.001$) than in patients with serous meningitis of other, probably enteroviral, etiology ($650.0/\text{mm}^3$ and 0.3 g/l , respectively). There was no statistically significant difference for any of analyzed parameters among patient in the first group with previously different vaccination status.

Conclusion. Mumps meningitis did not differ in clinical picture from serous meningitis of other, probably enteroviral, etiology. If mumps meningitis is suspected, the absence of positive meningeal signs is not a criteria for lumbar puncture delay. Values pleocytosis and proteinorachya in patients with meningitis caused by mumps virus were significantly higher than in patients with serous meningitis of other, probably enteroviral, etiology.

LITERATURA

1. Rubin S, Carbone KM. Mumps. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo I, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition. New York: Mc-Graw-Hill; 2011. p. 3265-71.
2. Hindiyeh MY, Aboudy Y, Wohoush M, et al. Characterisation of Large Mumps Outbreak among Vaccinated Palestinian Refugees. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 560-5.
3. Hrynash Y, Nadraga A, Dashi M. Effectiveness of a vaccination program against mumps in Ukraine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 1171-6.
4. Defendi GL. Mumps. Last updated: Feb 6, 2012. Available from: <http://reference.medscape.com/article/966678-overview> (last accessed 16.02.2014.)
5. Merch J. Mumps. Last updated: May 3, 2012. Available from: <http://www.medicinenet.com/mumps/article.htm> (last accessed 16.02.2014.)
6. Shanley JD. The resurgence of mumps in young adults and adolescents. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 42-6.
7. Choi KM. Reemergence of mumps. *Korean J Pediatr.* 2010; 53: 623-8.
8. Centers for Disease Control and Prevention web site. Mumps Outbreak on a University Campus - California 2011. *MMWR* 2012; 61: 986-9. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6148a2.htm> (last accessed 16.02.2014.)
9. Mackenzie DG, Craig G, Moore J. Mumps in a boarding school: description of an outbreak and control measures. *Br J Gen Pract.* 2006; 56: 526-9.
10. Sauder C, Zhang CX, Ngo L, Werner K, Lemon K, Duprex WP, et al. Gene-Specific Contributions to Mumps Virus Neurovirulence and Neuroattenuation. *J. Virol.* 2011; 85: 7059-69.
11. Rubin SA, Amexis G, Pletnikov M, Li Z, Vanderzanden J, Mauldin J, et al. Changes in Mumps Virus Gene Sequence Associated with Variability in Neurovirulent Phenotype. *J. Virol.* 2003: 11616-24.
12. Vince A. Virus mumps. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S. *Infektologija.* Zagreb: Profil international, 2006: 465-70.
13. Centers for Disease Control and Prevention web site. Viral Meningitis. Last updated: March 15, 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/meningitis/viral.html> (last accessed 16.02.2014.)
14. Božinović D. Akutni meningitis. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S. *Infektologija.* Zagreb: Profil international 2006: 228-32.
15. Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005; 330: 1132-5.
16. Kyaw MH, Bellini WJ, Dayan GH. Mumps surveillance and prevention: Putting mumps back on our radar screen. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 13-5.
17. Vaishampayan J, Dailey L, Cusick J, Galleos-Jackson E, Penning L, Stoll P. Mumps Outbreak on a University Campus-California, 2011. *JAMA* 2013; 309: 650-3.
18. Dulović O. Parotitis epidemica. U: Božić M, i dr. *Infektivne bolesti.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID-Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost, 2004: 140-2.
19. Stock I. Mumps-infectious disease with various faces. *Med Monatsschr Pharm.* 2007; 30: 249-56.
20. Nikolić S. Akutni virusni meningitis. U: Šašić M, i dr. *Infekcije nervnog sistema.* Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000: 43-66.
21. Wan C. Viral meningitis. Last updated: Sep 19, 2013. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1168529-overview> (last accessed 16.02.2014.)
22. Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhere RM. Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for New Thinking of Mumps Vaccines. *CID* 2007; 45: 459-66.
23. Kanra G, Özen M, Kara A, et al. Mumps hydrocephalus ameliorated with external drainage. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 397-9.
24. Duszczyk E, Krynicka-Czech B, Talarek E, Popielska J. Mumps-an underestimated disease. *Przegl Epidemiol.* 2006; 60: 99-104.
25. Hukić M, Ravlija J, Dedeić Ljubović A, Moro A, Arapčić S, Muller CP, et al. Ongoing large mumps outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, Bosnia and Herzegovina, December 2010 to July 2011. *Euro Surveill.* 2011; 16:p=19959.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf> (last accessed 16.02.2014.)
27. Johnstone JA, Ross CAC, Dunn M. Meningitis and Encephalitis Associated with Mumps Infection. *Archives of Disease in Childhood* 1972; 47: 647.
- Centers for Disease Control and Prevention web site. Mumps Epidemic-Iowa. *MMWR* 2006; 55: 366-8. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5513a3.htm> (last accessed 16.02.2014.)
28. Benić B. Coxsackievirusi, echovirusi i noviji enterovirusi. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S. *Infektologija.* Zagreb: Profil international 2006: 509-19.
29. Centers for Disease Control and Prevention web site. Mumps. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* Updated October 30, 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pink-book/mumps.html> (last accessed 16.02.2014.)
30. California Department of Public Health-September 2010. Laboratory Testing: Mumps. Available from: <http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Documents/Mumpsabtesting.pdf> (last accessed 16.02.2014.)