

Çocukluk Çağında Akut Bakteriyel Menenjitlerde Etyolojik Ajanlar, Klinik Tablo ve Prognoz[¶]

ETIOLOGIC AGENTS, CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS IN CHILDHOOD ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

Dr.Gülнар UYSAL*, Dr.Akif GÜVEN*, Dr.Gülşen KÖSE**,
Dr.Gülten YÜKSEL***, Dr.Selçuk YÜKSEL***, Hülya OSKOVİ****

* Uz., Sosyal Sigortalar Kurumu Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü
** Doç., Sosyal Sigortalar Kurumu Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Nöroloji Bölümü
*** Asis., Sosyal Sigortalar Kurumu Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi
**** Uz.Mikrobiyolog, Sosyal Sigortalar Kurumu Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi

Özet

Amaç: Akut bakteriyel menenjitli çocuklarda etyolojik ajanlar, klinik tablo, prognoz ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi.

Materyel ve Metod: Çalışmaya akut bakteriyel menenjit tanısı ile izlenen 125 olgu (128 atak) alındı.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı (\pm SD) 41.8 \pm 47.8 ay idi ve erkek/kız oranı 3/2 idi. En sık saptanan ajanlar Streptococcus pneumoniae (%32), Neisseria meningitidis (%23.4) ve Haemophilus influenzae (%20.3) idi. Olguların %20.3'ünde etyolojik ajan saptanamadı. Fizik incelemedeki en sık bulgular ateş (%66.4), meningeal iritasyon bulguları (%62.5) ve bilinç düzeyinde değişiklik (%53.9) idi. Olguların %25'inde konvulziyon gelişti. Oniki olgu (%9.4) kaybedildi. Bilinç düzeyinde değişiklik (konfuzyon için $p=0.035$, prekoma için $p=0.005$), septik şok ($p=0.001$), konvulziyon geçirme ($p=0.046$), hipoglisemi ($p=0.023$), beyin omurilik sıvısı şeker düzeyinin <30 mg/dl olması ($p=0.012$) ve Gram (-) enterik basil infeksiyonu ($p=0.023$) mortalite açısından önemli risk faktörleri idi. Hastaneden taburcu oldukları dönemde %9.4 olguda çeşitli nörolojik sekeller vardı. İzlemede olguların %14.9'unda (11/74) kalıcı işitme kaybı saptandı.

Sonuç: Bakteriyel menenjitlerin çocukluk çağında halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu düşünülüyor.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel menenjit, Çocukluk çağı, Mortalite

T Klin Pediatri 2001, 10:93-98

Summary

Purpose: To investigate the etiologic agents, clinical profile, prognosis, and mortality risk factors in children with acute bacterial meningitis.

Materials and Methods: One hundred twenty-five children (128 attacks) were included in the study.

Results: The mean age (\pm SD) was 41.8 \pm 47.8 months and the male/female ratio was 3/2. The most frequently detected agents were Streptococcus pneumoniae (32%), Neisseria meningitidis (23.4%), and Haemophilus influenzae (20.3%). The etiologic agent was unknown in 20.3% of cases. The most frequent physical findings were fever (66.4%), meningeal irritation (62.5%) and alteration in the level of consciousness (53.9%). Convulsions occurred in 25% of the cases. Twelve cases (9.4%) died. Significant risk factors for mortality were alterations at the level of consciousness (for confusion $p=0.035$, for precoma state $p=0.005$), septic shock ($p=0.001$), the presence of convulsion ($p=0.046$), hypoglycemia ($p=0.023$), cerebrospinal fluid glucose level <30 mg/dl ($p=0.012$), and infection with Gram (-) enteric bacilli ($p=0.023$). Various neurologic sequelae were detected in 9.4% of cases at discharge. Persistent hearing loss was present in 14.9% (11/74) at the follow-up.

Conclusion: It was thought that acute bacterial meningitis is still an important cause of mortality and morbidity in childhood.

Key Words: Bacterial meningitis, Childhood, Mortality

T Klin J Pediatr 2001, 10:93-98

Geliş Tarihi: 05.09.2000

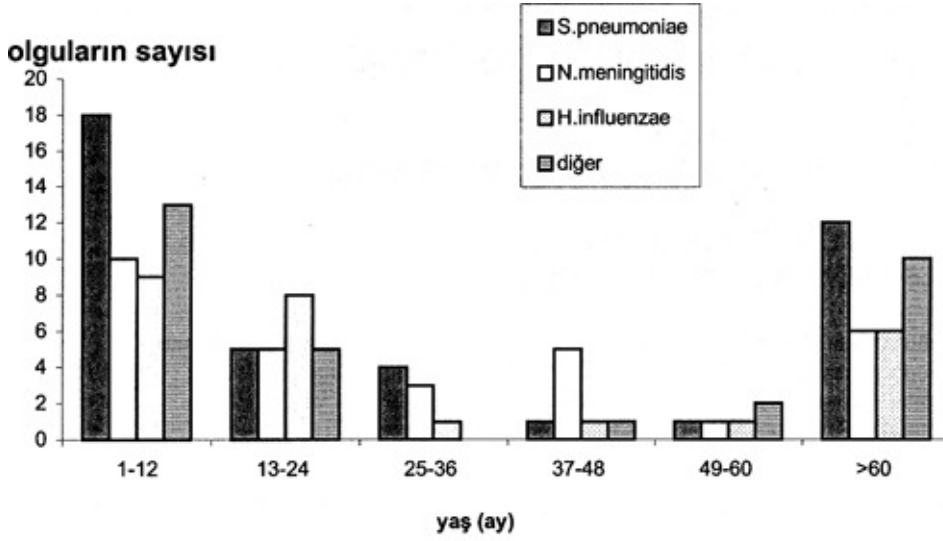
Yazışma Adresi: Dr.Gülнар UYSAL
Bilkent 2, G-2 Blok, No: 22
Bilkent, ANKARA

[¶]Bu yazı 2-5 Aralık 1999 tarihinde Bursa'da yapılan "I. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi" nde poster olarak sunulmuştur.

T Klin J Pediatr 2001, 10

Bakteriyel menenjit fatal seyirli bir infeksiyon hastalığıdır. Yenidoğan dönemi dışında çocukluk çağında mortalite %1-9 civarında olduğu gibi yaşayanların da üçde bir kadarında sağırılık ya da diğer uzun süreli nörolojik sekeller gelişmektedir (1-5). Mortalite ile ilişkili faktörlerin bilinmesi te-

93



Şekil 1. Bakteriyel menenjitli olguların yaşlara göre dağılımı.

davi düzenlemeleri açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada hastanemizde izlediğimiz bakteriyel menenjitli olgular etyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz açısından değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hastanemizde Ocak 1995-Aralık 1998 arasında bakteriyel menenjit tanısı ile izlenen yaşları 1 ay-14 yaş arasında olan 125 çocuk olgu (128 atak) çalışmaya alındı. Bakteriyel menenjit tanısı klinik olarak hastalıktan şüphelenilen çocuklarda aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı ile konuldu: 1. Bakteriyel etkenin beyin omurilik sıvısı (BOS) ve/veya kan kültürlerinden izolasyonu, BOS örneklerinin Gram boyalı preparatlarında mikroorganizmanın tespiti, veya latex partikül aglutinasyon test kiti (Wellcogen, Wellcome Diagnostics, England) ile BOS örneklerinde bakteriyel antijenin saptanması. 2. BOS örneklerinde lökositlerin artması ($>1000/\text{mm}^3$) ve en az %60'ının polimorfonükleer lökosit olması ve protein konsantrasyonunun >60 mg/dl veya glukoz konsantrasyonunun <30 mg/dl olması veya eş zamanlı kan şekere oranının <0.04 olması. Üç ayın altındaki hastalara ampisilin ve sefotaksim, üç ayın üzerindeki hastalara seftriakson tedavisi

başlandı. İlk dört gün 0.6 mg/kg/gün dozunda deksametazon, ilk dozu ilk antibiyotik dozundan önce olacak şekilde tedaviye eklendi (4,5). Şant menenjitli olan hastalara kültür sonuçları çıkana kadar seftazidim, ornidazol ve vankomisin tedavisi verildi.

Kalıcı işitme kayıplarını saptamak amacı ile hastalara taburcu olduktan en az altı ay sonra beyin sapı uyarılmış işitme potansiyelleri (BAER) testi uygulandı. Yetmiş desibel stimulusa cevap vermeyen olgularda şiddetli işitme kaybı tanısı kondu (6,7).

İstatistiksel Analizler: SPSS for Windows programı kullanıldı. Etiyolojik ajanlarla birlikte olan ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri Khi kare testi ile değerlendirildi. Birlikteliğin gücü odds ratio değerini ve %95 güvenilirlik aralığını hesaplayarak belirlendi. $P<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Olguların 85'i (%60) erkek ve 50'si (%40) kız idi. Ortalama yaş (\pm SD) 41.8 ± 47.8 ay idi. Elli olgu (%40) 1 yaşın , 94 olgu (%73.4) ise 5 yaşın altında idi (Şekil 1). Mevsimlere göre olguların

dağılımı açısından fark yoktu ($p>0.05$). Hastaneye yatışta en sık saptanan yakınmalar ateş (%89.8), kusma (%68.7) ve başağrısı (%23.4) idi. Fizik incelemede saptanan bulgular ise ateş (%66.4), meningeal iritasyon bulguları (%62.5), bilinç düzeyinde değişiklik (konfüzyon: %35.2, prekoma: %16.4, koma: %2.3), peteşiel döküntü (%15.6), kranial sinir paralizi (%5.5), hipotansiyon (%1.6), hemiparezi ve üst ekstremitte paralizi (%1.6) idi. Meningokok menenjitli 7 olguda yaygın damar içi pıhtılaşma gelişti, ayrıca iki olguda ise uygunsuz antidiüretik hormon salınımı saptandı. Ateşi olan 85 olgunun 44'ünde (%51.8) ateş kırksekiz saat içinde düştü. On günden uzun süren ateş 4 olguda görüldü. On olguda fokal, 22 olguda jeneralize olmak üzere 32 olguda (%25) konvulziyon meydana geldi. Olguların %50'sinde konvulziyonlar kırkse-kiz saat içinde kontrol altına alındı. Dokuz olguda konvulziyonlar 4 günden uzun sürdü. Kırkiki olguda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekildi ve 25'inde aşağıdaki patolojik bulgular saptandı: Subdural effüzyon (8 olguda), serebral veya serebellar infarkt (6 olguda), beyin ödemi (6 olguda), subdural ampiyem (3 olguda), hidrosefali (2 olguda). Yirmidört olguda solunum yolu infeksiyonu, 15 olguda kafa travması, 3 olguda ventrikülo-peritoneal şant, ve 1 olguda immünolojik bozukluk gibi menenjit için predispozan durumlar mevcuttu. Otuziki olgu hastaneye yatmadan önce antibiyotik kullanıyordu.

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) 41 (%32) olguda saptandı (27 olguda BOS örneklerinden izole edildi, 8 olguda BOS örneklerinin Gram boyalı preparatlarında Gram (+) diplokoklar görüldü ve 6 olguda lateks aglutinasyon test kiti kullanılarak *S. pneumoniae* antijeni saptandı). *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) 30 (%23.4) olguda saptandı (25 olguda BOS kültürlerinde izole edildi, 5 olguda BOS örneklerinin Gram boyalı preparatlarında Gram (-) diplokoklar görüldü ve/veya lateks aglutinasyon testi ile antijeni saptandı). *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 26 (%20.3) olguda sorumlu etken idi (16 olguda BOS kültürlerinde izole edildi, 10 olguda lateks aglutinasyon test kiti ile antijeni saptandı). Ayrıca 2 olguda *Klebsiella*, birer olguda ise B grubu streptokok, C grubu streptokok ve *Salmonella typhi* (*S. typhi*) üredi. Olguların

Tablo 1. Hastaneye yatışta olguların laboratuvar bulguları

Hemoglobin (mg/dl)	10.9 ± 1.9* (6.8 - 16.9)**
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	23214.8 ± 9934.8* (1500 - 46300)**
Trombosit sayısı (/mm ³)	313890.6 ± 162684* (52000 - 982000)**
Kan glukoz düzeyi (mg/dl)	114.2 ± 39* (16 - 226)**
ESR (mm/saat)	100.8 ± 36.4* (15 - 150)**
BOS hücre/mm ³ < 1000/mm ³ ***	18 (14.1%)
> 1000/mm ³ ***	110 (85.9%)
BOS protein düzeyi (mg/dl)	225.8 ± 190.6* (21 - 1500)**
BOS glukoz düzeyi (mg/dl)	28.1 ± 22.5* (0 - 90)**
Etyolojik ajanlar *** (%)	
<i>S. pneumoniae</i>	41 (32%)
<i>N. meningitidis</i>	30 (23.4%)
<i>H. influenzae</i>	26 (20.3%)
<i>Klebsiella</i>	2 (1.6%)
B grubu streptokok	1 (0.8%)
C grubu streptokok	1 (0.8%)
<i>S. typhi</i>	1 (0.8%)
Bilinmeyen	26 (20.3%)

* ortalama ± SD

** minimum ve maksimum değerler

*** olgu sayısı

26'sında etyolojik ajan saptanamadı. Olguların laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Konvulziyonların varlığı ($p=0.000$) ve uzamış konvulziyon olması ($p=0.026$), kafa travması öyküsü ($p=0.001$), yatışta prekoma tablosu ($p=0.023$) ve BOS glukoz düzeyinin <10 mg/dl olması ($p=0.025$) pnömokok menenjitlerine eşlik eden bulgularıdır. Ayrıca subdural ampiyem gelişen 3 olgunun 2'sinde ve serebral/serebellar infarktı olan 6 olgunun 5'inde de etken *S. pneumoniae* idi ve bu olguların hepsinde konvulziyon görüldü. Peteşiel döküntü olması ($p=0.000$) ve septik şok tablosu ($p=0.042$) *N. meningitidis* menenjitleri; sonbahar mevsiminde hastalanma ($p=0.033$) ise *H. influenzae* menenjitleri açısından önemli bulgularıdır.

Hastaneden taburcu oldukları dönemde 12 ol-

Tablo 2. Mortalite ile ilişkili risk faktörleri

Risk faktörleri	P değeri	Odds ratio	%95 CI*
Yaş (< 6ay)	0.544	0.76	0.15 - 3.73
Konvulziyon	0.046	3.46	1.03 - 11.64
Uzamış konvulziyon (>4 gün)	0.127	4.45	0.77 - 25.53
Konfüzyon	0.035	0.15	0.02 - 1.19
Prekoma	0.005	6.73	1.92 - 23.61
Septik şok	0.001	49.28	4.52 - 536.98
BOS glukoz düzeyi			
<30 mg/dl	0.012	8.94	1.12 - 71.51
<20 mg/dl	0.001	16.74	2.09 - 134.07
<10 mg/dl	0.015	4.61	1.35 - 15.72
Hipoglisemi (<40 mg/dl)	0.023	23.00	1.91 - 276.27
Etyolojik ajanlar			
S. pneumoniae	0.326	1.58	0.47 - 5.34
N. meningitidis	0.433	0.63	0.13 - 3.04
H. influenzae	0.252	0.33	0.04 - 2.68
Gram (-) basil	0.023	23.00	1.91 - 276.27

*%95 güvenirlilik aralığı

guda (%9.4) çeşitli nörolojik sekeller mevcuttu: Konvulzif hastalık (6 olguda), ataksi (2 olguda), motor-mental retardasyon (1 olguda), fasial paralizi ve hemiparezi (1 olguda), sağ üst ekstremitte paralizisi (1 olguda) ve strabismus (1 olguda). Ataksik olgular bir ay sonraki kontrolde normal bulundu. İşitme kaybı 74 olguda değerlendirilebildi ve 6 olguda bilateral, 5 olguda unilateral olmak üzere 11'inde (%14.9) şiddetli işitme kaybı saptandı. İşitme kaybı pnömokok menenjitlerinin %25'inde (6/24), meningokok menenjitlerinin %15'inde (3/20) saptandı. Etiyoloji bilinmeyen 2 olguda işitme kaybı saptanırken test edilen H. influenzae menenjitli olguların hiçbirisinde (0/12) işitme kaybı saptanmadı.

Oniki olgu (%9.4) kaybedildi. Mortalite açısından önemli risk faktörleri hastaneye yatışta bilinç değişikliği olması, konvulziyon varlığı, septik şok, hipoglisemi olması, BOS şeker düzeyinin <30 mg/dl olması ve Gram (-) basil enfeksiyonu idi (Tablo 2). Mortalite oranı pnömokok menenjitlerinde %12.2 (5 olgu), meningokok menenjitlerinde %6.7 (2 olgu) ve H. influenzae menenjitlerinde %3.8 idi. Kaybedilen bir olguda

etken bilinmiyordu. Ayrıca Klebsiella menenjitli 2 olgu ve C grubu streptokok menenjitli olgu da kaybedildi.

Tartışma

Bakteriyel menenjitlerde etyolojik ajanlar ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Konjüge H. influenzae aşısının yaygın kullanıldığı gelişmiş ülkelerde ilk sırayı S. pneumoniae alırken H. influenzae menenjitlerinde büyük düşüş görülmüştür (4,8). Aşının yaygın uygulanmadığı ülkelerde ise H. influenzae %47'lere çıkan oranlarla ilk ya da ikinci sırayı almaktadır (9-12). Çalışmamızda en sık saptanan etken S. pneumoniae olmakla birlikte H. influenzae da %20.3 oranı ile üçüncü sıklıkta saptanan etken olmuştur.

Olgularımızda en sık saptanan bulgulardan birisi bilinç değişikliğidir. Ayrıca olgularımızın %25'inde fokal ya da jeneralize konvulziyon gözlenmiş olup bunların %62.5'ini pnömokokkal menenjitli olgular oluşturmuştur. Literatürde de daha çok pnömokok menenjitlerinde olmak üzere bakteriyel menenjitli olguların %20-40 kadarında konvulziyonlar görüldüğü bildirilmektedir, hatta pnömokok menenjitlerinde hastaneye yatışta fenitoin kullanılması önerilmektedir (13-15). Konvulziyonların patofizyolojik tablosu karmaşıktır. Ateş, uygunsuz antidiüretik hormon salınımına bağlı hiponatremi, iskemi ve infarkt gibi serebrovasküler olaylar, beyin absesi, subdural effüzyon ya da ampiyem gibi intrakranial kitle lezyonları ve antibiyotik toksisitesi konvulziyonlardan sorumlu tutulmaktadır (5,13). Deneysel çalışmalar S. pneumoniae'nın intrasisternal inokulasyonunun BOS'da glutamat, aspartat, glisin, alanin ve taurin konsantrasyonlarını arttırdığını göstermiştir. Glutamat konsantrasyonu beyin ekstraselülüler alanlarında da artmaktadır. Bakteriyel menenjitli hastalarda da BOS'da glutamat düzeyleri artmaktadır. Glutamat veya ilişkili endojen eksitatör nörotransmitterler glutamat reseptörleri ile etkileşerek toksik olmaktadır ve eksitatör aminoasitler serebral iskemi, hipoglisemi ve status epilepticus'un patogenezi ile ilişkilidirler (16-18). Ayrıca pnömokokların hücre duvarı mikroglyalar ve astrositler üzerine direk toksik etki göstermektedir (13,15). Bu mekanizmalar olgularımızdaki bilinç değişikliği ve konvulziyonlardan sorumlu olabilir-

ler.

Bakteriyel menenjitli olgularda hastaneden taburcu oldukları dönemde %32.8 oranında nörolojik sekeller bildirilmektedir (19). Olgularımızın da %11.5'inde taburcu oldukları dönemde çeşitli nörolojik sekeller saptanmıştır. İki olguda gelişen ataksinin bir ay içinde düzeldiği gözlenmiştir. Menenjitlerde inflamasyonun subaraknoid alandan kohlear kanala yayılımını takiben gelişen labirentit, iskemiye sekonder 8. kranial sinir hasarı veya beyin sapında sinir çekirdeğinin hasar görmesi sonucu gelişen işitme kaybı en sık gelişen sekellerden birisidir. Hastalığın erken döneminde olguların %52 kadarında işitme kayıpları olduğu fakat erken tanı ve etkin tedavi ile çoğu kayıpların önlenildiği bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar başlangıçtaki şiddetli kayıpların kalıcı olduğunu, hafif ya da orta kayıpların ise genellikle reversibile olduğunu ve bir ile altı ay içinde tamamen düzeldiğini göstermiştir. Kalıcı sağırılık olguların %2.4-19 kadarında bildirilmektedir (6,7,13,20,21). İşitme kaybının sıklığı etyolojik ajanlara göre de değişmekte olup pnömokok menenjitlerinin %30'unda, meningokok menenjitlerinin %10'unda, H. influenzae menenjitlerinin ise %5-20'sinde bildirilmektedir (5). Biz de en sık pnömokok menenjitlerinde olmak üzere olgularımızın %14.9'unda şiddetli işitme kaybı saptadık. İşitme kaybı yönünden değerlendirilen H. influenzae menenjitli olguların ise hiçbirisinde işitme kaybı saptanmadı. Son yıllarda bakteriyel menenjitli olgularda inflamatuvar mediatörlerin üretimini sınırlamak amacı ile kullanılan deksametazonun özellikle Hemophilus influenzae menenjitlerinde kalıcı işitme kayıplarını önlediği, ancak diğer mikroorganizmalarla gelişen menenjitlerde deksametazonun yararının tartışmalı olduğu bildirilmektedir (7,22). Olgularımızın hepsinde deksametazon tedavisi verilmesine rağmen pnömokok menenjitli olgularda yüksek oranda saptanan işitme kaybı bu mikroorganizma ile oluşan menenjitlerde deksametazonun yararının tartışmalı olduğunu desteklemektedir. Son çalışmalarda deneysel menenjitlerde H. influenzae ve S. pneumoniae'nın farklı intraserebral mRNA sitokin patternlerini indüklediği ve tedavide farklı immünomoduluar yaklaşımların düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (22,23).

Yenidoğan dönemi dışında çocukluk çağıında bakteriyel menenjitlerde mortalite oranı %1-9 olarak bildirilmekle birlikte az gelişmiş ülkelerde %27'ye dek çıkabilmektedir (2,5,24,25). Olgunun yaşı, immünitesi, hastaneye başvuru kliniği, etyolojik ajan, uygulanan tedaviler mortalite etkilidir. Çalışmamızda mortalite oranı %9.4 olarak bulundu ve hastaneye başvurduğu dönemde olguda bilinç değişikliği, septik şok olması, konvulziyon varlığı, BOS glukoz düzeyinin <30 mg/dl olması ve Gram (-) basıl infeksiyonu mortalite açısından önemli risk faktörleri idi. İstatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte, litera-türle uyumlu şekilde pnömokok menenjitlerinde daha yüksek oranda mortalite gözlemlendi (2,5).

Sonuç olarak etkin antibiyotiklerin varlığına rağmen bakteriyel menenjitler hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın insidansı konjüge pnömokok aşısının gelişimi ve yaygın kullanımı ve serogrup B'yı de içeren meningokok aşısının geliştirilmesi ile azaltılabilecektir. Konjüge H. influenzae aşısının ülkemizde de yaygın kullanımı gerekli görülmektedir. Ayrıca farklı ajanlara karşı farklı immünomoduluar yaklaşımların geliştirilmesi daha iyi tedavi sonuçları elde edilmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: Risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998; 129: 862-9.
2. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389-94.
3. Grimwood K, Anderson VA, Bond L, Catroppa C, Hore RL, Keir EH, et al. Adverse outcomes of bacterial meningitis in school-age survivors. *Pediatrics* 1995; 95: 646-56.
4. Saez Llorens X, McCracken GH. Meningitis In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds), *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 10th ed. St Louis: Mosby, 1998: 265-79.
5. Prober CG. Infections of the central nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 15th edition Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 707-16.
6. Guiscafre H, Martinez MC, Benitez-Diaz, Munoz O. Reversible hearing loss after meningitis. Prospective assessment using auditory evoked responses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 229-32.
7. Wald ER, Kaplan SL, Mason EO, Sabo D, Ross L, Arditi M,

- Wiedermann BL, Barson W, Kim KS, Yogev R, Hofkosh D. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995; 95: 21-8.
8. Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 816-22.
 9. Al-Jurayyan NAM, Al Mazyad AS, Al-Nasser MNS, Al-Eissa YA, Abo-Bakr AM, Boohene AG, Familusi JB. Childhood bacterial meningitis in Al-Baha province, Saudi Arabia. *J Trop Med Hyg* 1992; 95: 180-5.
 10. Saha SK, Rikitomi N, Ruhulamin M, Watanabe K, Ahmed K, Biswas D, et al. The increasing burden of disease in Bangladeshi children due to *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Ann Trop Paed* 1997; 17: 5-8.
 11. Palmer A, Weber M, Bojang K, McKay T, Adegbola R. Acute bacterial meningitis in the Gambia: A four-year review of paediatric hospital admissions. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 51-3.
 12. Lehmann D, Yeka W, Rongap T, Javati A, Saleu G, Clegg A, et al. Aetiology and clinical signs of bacterial meningitis in children admitted to Goroka Base Hospital, Papua New Guinea, 1989-1992. *Ann Trop Paed* 1999; 19: 21-32.
 13. Pfister HW, Fontana A, Tauber MG, Tomasz A, Scheld WM. Mechanisms of brain injury in bacterial meningitis: Workshop Summary. *CID* 1994; 19: 463-79.
 14. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323: 1651-57.
 15. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT eds., *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 335-401.
 16. Guerra-Romero L, Tureen JH, Fournier MA, Makrides V, Tauber MG. Amino acids in cerebrospinal and brain interstitial fluid in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Res* 1993; 33: 510-3.
 17. Spranger M, Schwab S, Krempien S, Winterholler M, Steiner T, Hacke W. Excess glutamate levels in the cerebrospinal fluid predict clinical outcome of bacterial meningitis. *Arch Neurol* 1996; 53: 992-6.
 18. Tasker RC. Excitatory amino acid neurotoxicity - a broader horizon for cerebral protection? *Arch Dis Child* 1992; 67: 1327-29.
 19. Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD (eds), *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 400-29.
 20. Kapoor RK, Kumar R, Misra PK, Sharma B, Shukla R, Dwivedee S. Brainstem auditory evoked response (BAER) in childhood bacterial meningitis. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 217-25.
 21. Richardson MP, Reid A, Tarlow MJ, Rudd PT. Hearing loss during bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 134-8.
 22. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: Clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102: 1087-97.
 23. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1280-84.
 24. Ford H, Wright J. Bacterial meningitis in Swaziland: an 18 month prospective study of its impact. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 276-80.
 25. Akpede GO, Akuhwa RT, Ogiiji EO, Ambe JP. Risk factors for an adverse outcome in bacterial meningitis in the tropics: a reappraisal with focus on the significance and risk of seizures. *Ann Trop Paed* 1999; 19: 151-9.