

Çocukluk Çağı İnvaziv Pnömonokok Enfeksiyonlarında Klinik Tablo ve Prognoz

CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF INVASIVE PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN

Dr. Yasemin ÜSTÜNSALİH İNAN,^a Dr. Gülnar UYSAL,^a Dr. Hülya OSKOVI,^b
Dr. Mehmet Akif GÜVEN,^a Dr. Tülin Revide ŞAYLI^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ^bMikrobiyoloji Kliniği, SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışma, hastanemizde invaziv pnömonokok enfeksiyonu tanısı ile izlediğimiz çocuk hastaların klinik tabloları, prognozları ve üreyen pnömonokok suşlarının penisilin direncinin incelenmesi amacı ile gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 1997-Aralık 2002 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları servisine yatarak invaziv pnömonokok enfeksiyonu tanısı ile izlenen 57 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 4.32 ± 4.04 yıl olup, 38 olgu (%66.6) menenjit, 15 olgu (%26.3) ampiyem, 2 olgu (%3.5) sepsis, 1 (%1.8)'er olgu da osteomyelit ve septik artrit tanılarını izlendi. Menenjit tanısı ile izlenen 4, sepsis tanısı ile izlenen 2 olgu olmak üzere toplam 6 (%10.5) olgu kaybedildi. Menenjitli olgularda ölen ya da sekelli kalan olguların yaş ortalaması iyileşen olgulara göre daha düşük, öykü süresi daha uzundu, konvülsiyon daha sık görülmekte idi. Ayrıca ölen ya da sekelli olgularda kan hemoglobin düzeyi daha düşük bulundu. Üreyen pnömonokok suşlarının %37'sinde penisilin direnci orta, %3'ünde ise yüksek olarak bulundu.

Sonuç: İnvaziv pnömonokok enfeksiyonları özellikle küçük çocuklarda morbidite ve mortalite açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv pnömonokok enfeksiyonu, penisilin direnci, çocukluk çağı

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:213-218

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate clinical features, prognosis and resistance to penicillin of isolated pneumococcal strains of the children with invasive pneumococcal infection managed in our hospital.

Material and Methods: 57 children who have hospitalized with the diagnosis of invasive pneumococcal infection in the infectious disease department between January 1997 and December 2002 are studied retrospectively.

Results: The mean age of the patients was 4.32 ± 4.04 years. Thirty eight of the patients (66.6%) had the diagnosis of meningitis, 15 (26.3%) had empyema, 2 (3.5%) had sepsis, 1 had (1.8%) osteomyelitis and one had the diagnosis of septic arthritis. 6 (10.5%) of the patients died. 4 of those was meningitis and 2 sepsis. Mean age of the patients who died or had sequela was lower than the patients who recovered well. They had a longer period of anamnesis, and more often convulsions. And also they had a lower level of blood hemoglobin. Some 37% of the isolated strains of pneumococci had moderate, 3% had high resistance to penicillin. It will be effective to use conjugated vaccines including invasive strains of pneumococci in patients under two years.

Conclusion: Invasive pneumococcal infections are important for young children because of the high morbidity and mortality rate.

Key Words: Invasive pneumococcal infection, resistance to penicillin, childhood

Çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) enfeksiyonları morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisidir. *S. pneumoniae*

sıklıkla otit, sinüzit gibi lokal hastalıklara yol açarken menenjit, bakteriyemi, pnömoni, kemik-eklem enfeksiyonları gibi invaziv hastalıkların da en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.^{1,2} Ayrıca son yıllarda pnömonokok suşlarında giderek artan oranlarda penisilin ve hatta sefalosporin direnci gelişmesi de tedavide sorunlara yol açmaktadır.³

Bu çalışmada hastanemizde invaziv pnömonokok enfeksiyonu tanısı ile izlediğimiz çocuk

Geliş Tarihi/Received: 12.01.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 26.09.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülnar UYSAL
Bilkent 2, G-2 Blok No: 22
Bilkent, ANKARA
uysalgu@superonline.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13

213

hastaların klinik tabloları, prognozları ve üreyen pnömokok suşlarının penisilin direnci incelendi.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışmaya Ocak 1997-Aralık 2002 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları servisine yatarak invaziv pnömokok enfeksiyonu tanısı ile izlenen 57 çocuk olgu alındı. İnvaziv pnömokok enfeksiyonu tanısı hastalığın klinik bulguları olan çocuklarda steril vücut sıvılarından alınan örneklerde *S. pneumoniae* üremesi ile konuldu. Menenjit tanısı alan olgulara seftriakson ve ilk antibiyotik dozundan önce başlamak üzere 4 gün süre ile 0.6 mg/kg/gün dozunda deksametazon tedavisi uygulandı. Hastaneye yatışta genel durumu kötü olan 5 olguya başlangıçta vankomisin de tedaviye eklendi. Sepsisli olgulara seftriakson, ampiyem ve kemik-eklem enfeksiyonu tanısı ile izlenen olgulara ampicilin-sulbaktam ve aminoglikozid tedavisi verildi. Klinik izlemde gerekli olgularda antibiyotik değişikliği yapıldı.

Üreyen pnömokok suşlarında disk diffüzyon yöntemi ile penisilin direnci araştırıldı. Ayrıca E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) ile 38 olguda penisilin, 22 olguda seftriakson direnci incelendi. Penisilin için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ duyarlı, MİK= 0.1-1.0 $\mu\text{g/mL}$ orta dirençli, MİK ≥ 2.0 $\mu\text{g/mL}$ yüksek dirençli olarak kabul edildi. Seftriakson için menenjitli olgularda MİK < 0.5 $\mu\text{g/mL}$ duyarlı, MİK= 1 $\mu\text{g/mL}$ orta duyarlı, MİK > 2.0 $\mu\text{g/mL}$ dirençli kabul edildi.⁴

İstatistiksel analizler

Bu çalışmanın istatistik değerlendirmeleri SPSS for Windows® ver. 10.0 kullanılarak yapıldı. Sekel olan ve ölen hastalar ile sekel olmayan hastalarda değişkenler arasındaki farklar Ki-kare testi ve Student's t-test kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 57 olgunun 34 (%59.6)'ü erkek, 23 (%40.4)'ü kızdı. Ortalama yaş 4.32 ± 4.04 yıl (ortalama \pm SD) olup, 2 ay ile 14 yaş arasında değişiyordu. Olguların 26 (%45.6)'sı 2 yaş ve altın-

da idi. En sık başvuru 10 (%17.5) olgu ile Şubat ayında görüldü. 38 olgu (%66.6) menenjit, 15 olgu (%26.3) ampiyem, 2 olgu (%3.5) sepsis, 1 (%1.8)'er olgu da osteomyelit ve septik artrit tanıları ile izlendi (Tablo 1).

Tablo 2'de *S. pneumoniae* izolasyon yerleri görülmektedir.

Menenjitli olgularda en sık hastaneye başvuru semptomları ateş (%97.4), kusma (%81.6), baş ağrısı (%36.8), en sık fizik muayene bulguları ise ateş (%95), bilinç değişikliği (%78.9) ve meningeal iritasyon bulguları (%65.8) idi. Menenjitli olguların 12 (%31.6)'sinde fokal ve/veya jeneralize konvülsiyon vardı. İki olguda hemiparezi, 2 olguda kranial sinir tutulumu, bir olguda sağ kolda paralizi mevcuttu. Radyolojik incelemelerde menenjitli 4 olguda subdural effüzyon, 5 olguda serebral infarkt, 1 olguda subdural ampiyem, 2 olguda ventriküler dilatasyon, 3 olguda atrofi, 1 olguda ödem, 1 olguda abse saptandı. Menenjitli olguların 9'unda kafa travması öyküsü olup bunların 4 tanesinde rekürrent menenjit öyküsü saptandı. Ayrıca 8 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, 1 olguda da pnömoni tablosu vardı.

Tablo 1. İki yaş altı ve üstündeki hastalarda invaziv pnömokok enfeksiyonlarının dağılımı.

Klinik tablo	2 yaş altı n (%)	2 yaş üstü n (%)	Toplam n (%)
Menenjit	18 (32)	20 (35)	38 (67)
Ampiyem	6 (10)	9 (15)	15 (25)
Sepsis	1 (2)	1 (2)	2 (4)
Septik Artrit	1 (2)	-	1 (2)
Osteomyelit	-	1 (2)	1 (2)
Toplam	26 (46)	31 (54)	57 (100)

Tablo 2. Pnömokok izolasyon yerleri.

İzolasyon yeri	Sayı (%)
Bos	33 (58)
Kan	4 (7)
BOS + kan	3 (5)
Plevral sıvı	15 (26)
Eklem sıvısı	1 (2)
Kemik asp. materyali	1 (2)
Toplam	57 (100)

Tablo 3. Üreyen pnömokok suşlarında E-test ile penisilin direnci.

Tanı	Sayı n (%)	Duyarlı n (%)	Penisilin	
			Orta direnç n (%)	Yüksek direnç n (%)
Menenjit	30 (79)	17 (44)	12 (32)	1 (3)
Ampiyem	7 (18)	5 (13)	2 (5)	-
Sepsis	1 (3)	1 (3)	-	-
Toplam	38 (100)	23 (60)	14 (37)	1 (3)

Ampiyem tanısı ile izlenen olguların en sık başvuru semptomları ateş (%93.3), öksürük (%66.7) ve nefes darlığı (%60) idi. Fizik muayenelerinde %93.3'ünde solunum seslerinde azalma, %60'ında dispne, %53.3'ünde akciğerlerde kreptan raller, %40'ında ateş saptandı. Akciğer grafilerinde 10 olguda solda, 5 olguda sağda plevral effüzyon saptandı. Olguların hepsine tüp torakostomi uygulandı. İzlemde bir olguda akciğer grafisinde pnömatozel saptandı. Üç olguda bronkoplevral fistül gelişti. Ampisilin-sulbaktam ve aminoglikozid tedavisine yeterli klinik cevap alınamayan 5 olguda seftriakson tedavisine geçildi. Bir olguda tedaviye glikopeptid antibiyotik eklendi.

Disk diffüzyon yöntemi ile suşların hepsi penisiline duyarlı bulundu. Ancak E-test uygulanan 38 suşun 23 (%60)'ü penisiline duyarlı, 14 (%37)'ü orta dirençli, 1 (%3)'i yüksek dirençli idi (Tablo 3).

E-test ile seftriakson direnci araştırılan 22 olgunun hepsi de seftriaksona duyarlı bulundu. Penisiline yüksek direnç saptanan suş da seftriaksona duyarlı idi ve hasta seftriakson tedavisi ile sekelsiz iyileşti.

Menenjit tanısı ile izlenen 4, sepsis tanısı ile izlenen 2 olgu olmak üzere toplam 6 olgu kaybedildi. Ölen 6 olgunun 5'i bir yaşından küçüktü. Diğer olgu ise sepsis tanısı alan aynı zamanda ailesel akdeniz ateşi, kronik böbrek yetmezliği tanıları olan 13 yaşında bir hasta idi. Menenjitli olgularda mortalite oranı %10.5 idi. Yaşayan menenjitli olguların 6 (%17.6)'sında nörolojik sekel (2 olguda hemiparezi, 1 olguda sağ kolda paralizisi, 5 olguda motor mental retardasyon) kaldı.

Ölen ya da sekelli kalan olgularla iyileşen olgular karşılaştırıldığında ölen ya da sekelli kalanlarda anlamlı olarak yaş ortalaması daha düşük, öykü süresi daha uzundu ve konvülsiyon daha sık görülmekte idi (Tablo 4). Ayrıca ölen ya da sekelli olgularda hemoglobin anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 5). Ampiyem ve kemik eklem enfeksiyonu tanısı ile izlenen olguların hepsi iyileşti.

Tartışma

İnvaziv pnömokok enfeksiyonları normalde steril olan vücut alanlarının enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvaziv pnömokok enfeksiyonlarında serotipin invaziv özellikleri gibi mikroorganizmanın kendisi ile, 2 yaşından küçük veya 60 yaşın üzerinde olma, anne sütü almama, humoral immün yetmezlik, konjenital ya da akkiz dalak disfonksiyonu, HIV enfeksiyonu, kompleman sistemi hastalıkları, immünsüpresif tedavi, malignansi, kronik renal yetmezlik veya nefrotik sendrom, viral üst solunum yolu enfeksiyonu gibi konakla ilişkili veya kreşe gitme, kalabalık yaşam, sigara dumanına maruz kalma, mevsim, son zamanlarda antibiyotik kullanımı gibi çevresel koşullarla ilişkili risk faktörleri bulunabilir.^{1,5} Genellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerden gelen hastalarımızın da neredeyse yarısını 2 yaşından küçük çocuklar oluşturuyordu. Üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu olgularımızın %22.8 kadarında vardı. Bir olgu ailesel akdeniz ateşi, kronik böbrek yetmezliği, diğeri de neonatal kolestaz tanıları ile izleniyordu. Dokuz olguda kafa travması öyküsü vardı. Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da hastalık erkeklerde daha sık saptandı.⁵

Tablo 4. Sekeli olmayan ve ölen/sekeli olan menenjitli olguların klinik özellikleri.

	Sekeli olmayan n= 28	Ölen ve sekeli olan n= 10	p Değeri
Yaş	61.2±49.5 ay	13.1±14.0 ay	p< 0.05
≤ 2 yaş:	10 (%35.7)	8 (%80)	p< 0.05
≥ 2 yaş:	18 (%64.3)	2 (%20)	p< 0.05
Cins			
Erkek	19 (%67.9)	6 (%60)	p> 0.05
Kız	9 (%32.1)	4 (%40)	p> 0.05
Öykü Süresi			
< 2 gün	13 (%46.4)	2 (%20)	p> 0.05
2-7 gün	14 (%50)	4 (%40)	p> 0.05
> 7 gün	1 (%3.6)	4 (%40)	p< 0.05
Klinik bulgular			
Ateş	27 (%96.43)	10 (%100)	p> 0.05
Kusma	24 (%85.71)	7 (%70)	p> 0.05
Konvülsiyon varlığı	5 (%17.86)	7 (%70)	p< 0.05
Bilinç değişikliği			
Yok	5 (%17.86)	3 (%30)	p> 0.05
Var	23 (%82.14)	7 (%70)	p> 0.05

Tablo 5. Sekeli olmayan ve ölen/sekeli olan menenjitli olguların laboratuvar bulguları.

	Sekeli olmayan n= 28	Ölen ve sekeli olan n=10	p Değeri
Hematolojik			
Hemoglobin (mg/dL)	11.0 ± 1.8	9.4 ± 1.2	p< 0.05
Beyaz Küre (/mm ³)	23382 ± 10859	16632 ± 9513	p> 0.05
Trombosit (/mm ³)	341214 ± 143607	416400 ± 273680	p> 0.05
Biyokimya			
Sodyum (mmol/L)	132.7 ± 5.3	135.6 ± 4.84	p> 0.05
Potasyum (mmol/L)	4.1 ± 0.6	4.0 ± 0.6	p> 0.05
Kan şekeri (mg/dL)	115.2 ± 32.8	101 ± 38.4	p> 0.05
BOS bulguları			
Hücre sayısı (/mm ³)			
< 1000/mm ³	6 (%21.4)	5 (%50)	p> 0.05
> 1000/mm ³	22 (%78.6)	5 (%50)	p> 0.05
Protein düzeyi* (mg/dL)	180.6 ± 143.7	207 ± 106.4	p> 0.05
< 100 mg/dL	7 (%25.9)	2 (%20)	p> 0.05
> 100 mg/dL	20 (%74.1)	8 (%80)	p> 0.05
Şeker düzeyi* (mg/dL)	37.3 ± 27.4	27.8 ± 19	p> 0.05
< 20 mg/dL	9 (%33.3)	4 (%40)	p> 0.05
> 20 mg/dL	18 (%66.7)	6 (%60)	p> 0.05

* Sekeli olmayan hastalardan birinin BOS protein ve şeker düzeyi kayıtlarına ulaşılammıştır.

İnvaziv pnömokokal hastalıklar arasında en sık görülenler bakteriyemi, menenjit ve pnömonidir. Bakteriyemi genellikle 3-36 ay arası ateşli çocuklarda görülür. Persistant bakteriyemide meninglere, plevraya, kemik ve eklemlere yayılma ve şiddetli morbidite hatta ölüme yol açma

olasılığı vardır.¹ Ancak genellikle semptomları spesifik olmayan ve spontan düzelebilen bakteriyemili çocuklar daha çok acil servislerde izlenir. Çalışmamıza sadece enfeksiyon hastalıkları servisinde invaziv pnömokok hastalığı tanısı ile izlenen çocuklar alındığı için bakteriyemili hastala-

rın oranı saptanamadı. En sık saptanan hastalık %66.7 oranı ile yaşamı tehdit eden bir hastalık olan ve lomber ponksiyon gibi diagnostik girişimlerle acilen tanı konulabilen menenjit oldu. İkinci sıklıkta saptanan hastalık ise ampiyemdi. Çocuk yaş grubunda efektif balgam çıkarılamaması ve akciğer aspirasyonu gibi invaziv işlemlerin sıklıkla yapılmaması nedeni ile pnömonilerde etkenin tanımlanması güçtür. Çalışmamızda da akciğer enfeksiyonlu olgularda ancak plevral mayi gelişenlerden örnek alınabildiği için ampiyemli olgularda etken tanımlanabildi.

Çocuklarda bakteriyel kemik enfeksiyonlarının %4, eklem enfeksiyonlarının %20 kadarından *S. pneumoniae*'nin sorumlu olduğu ve tüm invaziv pnömokokal hastalıkların %3 kadarının kemik-eklem enfeksiyonu olduğu bildirilmektedir.^{6,7} Çalışmamızda da benzer şekilde kemik-eklem enfeksiyonu %3.6 olarak bulundu.

Pnömokok enfeksiyonlarında son 15 yıldır giderek artan antibiyotik direnci tedavi başarısını etkilemektedir. Fransa ve İspanya'da %50'lere varan oranlarda direnç vardır. Amerika'da da çocuklarda invaziv pnömokok enfeksiyonlarında izolatların %37'sinin penisiline, %11'inin de seftriaksona duyarlı olmadığı bildirilmektedir.^{4,8} Ülkemizde yapılan çalışmaların sonucunda da klinik izolatlarda orta derecede penisilin direncinin %30, yüksek direncin %3 civarında olduğu bildirilmektedir.⁹⁻¹¹ Çalışmamızda E-test ile bulduğumuz direnç oranları ülkemizdeki direnç oranları ile uyumlu görülmektedir. Seftriakson direnci ise çalışılabilen olguların hiçbirisinde saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda uygun antibiyotik kullanıldığında antibiyotik direncinin invaziv pnömokok enfeksiyonlarında prognozu etkilemediği görülmüştür. Çalışmamızda da E-test yapılan ve kaybedilen 5 olgunun sadece birinde penisiline orta derecede direnç saptanmış, diğerleri duyarlı bulunmuştur. Penisiline yüksek dirençli olan olgu da seftriakson tedavisi ile tamamen düzelmiştir.

Pnömokokların polisakkarit kapsülleri ana antijenik ve yapısal özelliğini oluşturur. Bu kapsül sayesinde fagositozdan korunurlar. Hücre duvarı karbonhidratları peptidoglikan ve teikoik asit; komplemanı, nötrofilleri ve monositleri aktive eder

ve sitokinlerin salınımını indükler. Hücre yüzey proteinleri ve enzimleri de mikroorganizmanın konak defansından kurtulmasında ve adherensde, kolonizasyonda ve invazyonda rol oynarlar. Pnömokokların majör toksini olan pnömolizin ise hücre membranlarının stabilizasyonunu bozar ve lizise neden olur. Pnömolizin eritrositler, lökositler, vasküler ve beyin mikrovasküler endotelial hücreleri içeren çeşitli hücrelere karşı toksiktir. Beyinde sitotoksitenin ana indükleyicisidir. Makrofajlarda TNF ve IL-1 β ve nitrik oksit üretimini de indükler. Pnömolizin ve hidrojen peroksit kombinasyonu beyin ventriküler sisteminin ependimal hücrelerindeki siliaları inhibe eder.^{12,13} Pnömokokal sepsiste bakteriyel ürünlere cevap olarak salınan sitokinler yaygın damar içi pıhtılaşma gelişiminde rol oynar. Pnömokokal menenjitte de pnömokoklar ve konak arasındaki ilişkiler meningeal inflamasyon, vasküler hasar, kan-beyin bariyerinin bozulması, vazojenik, interstisyel ve sitotoksik ödem ve BOS akımının bozulması ile sonuçlanır.^{13,14} Bu özellikleri ile pnömokok enfeksiyonlarında mikroorganizma antibiyotiklere duyarlı olmasına rağmen mortalite ve morbidite yüksek kalmaya devam etmektedir. Hastaneye yatarak invaziv pnömokok enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastalarda total mortalite %9.5-20.8 arasında, pnömokok menenjit tanısı ile izlenenlerde tüm yaş gruplarını içeren çalışmalarda %13-60, sadece çocuk yaş grubunu içeren çalışmalarda ise %4-48 arasında bildirilmiştir.^{5,15-23} Çalışmamızda total mortalite %10.5'dir. Ampiyem ve kemik-eklem enfeksiyonu tanıları ile izlenen hastaların hepsi iyileşirken sepsisli 2 hasta da kaybedildi. Menenjit tanısı ile izlenen hastalarımızda ise mortalite %10.5 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada da çocuklarda pnömokok menenjitlerinde mortalite benzer şekilde %10.8 olarak bildirilmiştir.²¹ Ma ve ark. invaziv pnömokok enfeksiyonlarında hastaneye başvuru sırasında koma, şok, mekanik ventilasyon gerektiren solunum zorluğu ve lökopeni varlığını mortalite ile ilişkili bulmuşlardır.¹⁵ Menenjitli olgularda da hastaneye başvuru sırasında koma, şok tablosu, solunum zorluğu, BOS proteininin yüksek olması, lökopeni ve hiponatremi varlığı mortaliteye eşlik eden faktörler

olarak bildirilmiştir.^{19,20} Ayrıca pnömokok menenjitlerinde nörolojik sekeller de yüksektir. Hastaneden taburcu oldukları dönemde yaşayan hastaların %16.9-52.6'sında çeşitli nörolojik sekeller kalmaktadır.^{14,15,19,20,23,24} Biz de yaşayan pnömokok menenjitli olgularımızın %17.6'sında taburcu oldukları dönemde çeşitli nörolojik sekeller saptadık. Çalışmamızda yaş ortalamasının düşük, öykü süresinin uzun olması, konvülsiyon geçirilmesi, hemogloblin düzeylerinin düşüklüğü prognoz açısından riskli faktörler olarak bulundu.

Sonuç olarak invaziv pnömokok enfeksiyonları duyarlı antibiyotiklerin varlığına rağmen hala yüksek mortalite ve morbiditeleri ile önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tan TQ. Pneumococcal infections in children. *Pediatr Ann* 2002;31:241-7.
2. Bjornson GL, Scheifele DW, Halperin SA. Population-based epidemiology of invasive pneumococcal infection in children in nine urban centers in Canada, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:947-50.
3. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald E, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:141-7.
4. Kaplan SL, Mason EO Jr. Mechanisms of pneumococcal antibiotic resistance and treatment of pneumococcal infections in 2002. *Pediatr Ann* 2002;31:250-60.
5. Dahl MS, Trollfors B, Claesson BA, Brandberg LL, Rosengren A. Invasive pneumococcal infections in southwestern Sweden: A second follow-up period of 15 years. *Scand J Infect Dis* 2001;33:667-72.
6. Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 1998; 102:538-45.
7. Bradley JS, Kaplan SL, Tan TQ, Barson WJ, Arditi M, Schutze G, et al. Pediatric pneumococcal bone and joint infections. *Pediatrics* 1998;102:1376-82.
8. Schito AM, Schito GC, Debbia E, et al. Antibacterial resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Italy and Spain: Data from the PROTEKT surveillance study, 1999-2000. *J Chemother* 2003;15:226-34.
9. Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, Klugman KP, Vasos A. Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to proposed pneumococcal vaccine coverage. *Acta Pediatr Jpn* 1998;40:437-40.
10. Şener B, Günalp A. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in Turkish hospital. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:381-4.
11. Yaman A, Taşova Y, Dündar İH, Aksungur P. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated in the Balcalı Hospital in Adana, Turkey. *J Infect* 1998;36:347-8.
12. Gray BM. Pneumococcal microbiology and immunity. *Pediatr Ann* 2002; 31: 233-40.
13. Davis LE. Pneumococcal meningitis: Antibiotics essential but insufficient. *Brain* 2003; 126: 1013-14.
14. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults. *Brain* 2003;126:1015-25.
15. Ma JS, Chen PY, Mak SC, Chi CS, Lau YJ. Clinical outcome of invasive pneumococcal infection in children: A 10-year retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:23-8.
16. Lagos R, Munoz A, Valenzuela MT, Heitmann I, Levine MM. Population-based surveillance for hospitalised and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1115-23.
17. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, Altice FL, Freidland G. Invasive pneumococcal disease: Clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 23:577-84.
18. Kirkpatrick B, Reeves DS, MacGowan AP. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994; 29:171-82.
19. Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;21:1390-7.
20. Uysal G, Özhan Z, Güven A, Oskovi H. Çocukluk çağı pnömokok menenjitlerinde klinik tablo ve prognoz. *Flora* 2001;6:95-100.
21. Somer A, Yalçın I, Salman N. Çocuklarda pnömokok menenjit: 46 olgunun değerlendirilmesi. *Flora* 1999;4: 107-13.
22. Staneck RJ, Mufsan MA. A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28: 1265-72.
23. Kellner JD, Scheifele DW, Halperin SA, Lebel MH, Moore D, le Saux N, et al. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: A nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 903-9.
24. Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, 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.