

UDK 616.831.9-002(497.11)"2009/2019"
COBISS.SR-ID 26266121

AKUTNI BAKTERIJSKI MENINGITISI U ZLATIBORSKOM OKRUGU

Sladana Pavić (1), Milica Jovanović (2), Miloš Božović (3), Aleksandra Pavić (4)

(1) ODELJENJE ZA INFEKTIVNE I TROPSKE BOLESTI OPŠTE BOLNICE UŽICE, UŽICE, SRBIJA; (2) KLINIKA ZA INFEKTIVNE I TROPSKE BOLESTI, BEOGRAD, SRBIJA; (3) ODELJENJE ZA OTORINOLARINGOLOGIJU I MAKSILOFACIJALNU HIRURGIJU OPŠTE BOLNICE UŽICE, SRBIJA; (4) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU, BEOGRAD, SRBIJA

SAŽETAK: Uvod: Akutni bakterijski meningitis je prisutan u celom svetu sa letalitetom i do 50%. Najčešći uzročnici su *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*. Cilj istraživanja je analiza akutnog bakterijskog meningitisa u Zlatiborskom okrugu. **Materijal i metode:** Retrogradno je ispitivano 148 bolesnika lečenih u Opštoj bolnici Užice u desetogodišnjem periodu. Analizirani su demografski podaci, faktori rizika, hematološki i biohemijski podaci iz krvi i cerebrospinalne tečnosti ili likvora (CST) i nalaz kompjuterizovane tomografije endokranijuma. Svim bolesnicima je urađena lumbalna punkcija. Etiološka dijagnoza postavljena je identifikacijom uzročnika iz kulture cerebrospinalnog likvora (CST) ili krvi u 140 (94,6%) bolesnika a bez mikrobiološke potvrde ostalo je 8 (5,4%) bolesnika. Praćen je klinički tok, a prognoza povoljnog ishoda određena prema skorom Glasgow coma skale. **Rezultati:** Od ukupnog broja bolesnika sa akutnim bakterijskim meningitisom, 92 su bili muškarci, 56 žene, prosečne starosti 55,8+/-13,1 godina. Polovina ispitanika je imala komorbiditete. Kod 42% je moguće žarište infekcije bio sinuzitis. Najčešći simptomi su bili glavobolja (100%), febrilnost (97,2%) i ukočenost vrata (95,9%). Analiza cerebrospinalne tečnosti (CST) je pokazala kod 65% bolesnika manje od 100 polimorfonuklearnih leukocita/mm³ i kod 95,3% povišene vrednosti proteina u likvoru. Leukocitozu u krvi je imalo 94,6% bolesnika, a povišen C - reaktivni protein 86,5%. Najčešće izolovana bakterija bio je *Streptococcus pneumoniae* (40,5%). 74,3% bolesnika imalo je povoljan ishod bolesti. Trećina bolesnika je ispoljila epileptične napade. Kod 16,2% bolesnika bolest se završila letalno. Faktori rizika za nepovoljan ishod bili su prisustvo komorbiditeta, *Streptococcus pneumoniae* kao uzročnik bolesti, pojava epileptičkih napada, uzrast preko 50 godina i muški pol. **Zaključak:** Najčešći uzročnik akutnog bakterijskog meningitisa kod adultne populacije Zlatiborskog okruga je *Streptococcus pneumoniae* koji je, ujedno, i najčešći uzročnik nepovoljnog ishoda bolesti. Najčešće obolevaju muškarci stariji od 50 godina sa komorbiditetima koji su i rizična grupa za nepovoljan ishod bolesti.

Cljučne reči: akutni meningitis- bakterijski; Pneumokokni meningitis; akutni meningitis- faktori rizika; akutni meningitis- klinički tok; akutni meningitis- ishod bolesti

Akutni bakterijski meningitis (ABM) je infektivno oboljenje koje ima značajan morbiditet i mortalitet u celom svetu. Smrtnost kod nelečenih pacijenata dostiže 50%, a kod lečenih 8-15%. Nakon preležane bolesti, 10-20% pacijenata ima trajne neurološke i mentalne poremećaje [1]. Etiološki agensi zavise od starosnog uzrasta i geografskog područja. Kod odraslih su najčešći uzročnici *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis* [2]. *Hemophilus influenzae* se sreće kao uzročnik bakterijskih meningitisa u svim uzrastima, iako je, pre primene obavezne vakcine, bio češći u populaciji dece do 5 godina [3]. Etiološka dijagnoza podrazumeva izolaciju uzročnika iz CST, ali je moguće meningizam uz prisustvo

bakterija u krvi [4]. Predisponirajući faktori za nastanak bakterijskog meningitisa podrazumevaju traumu glave, sinuzitis, otitis, faringitis, pneumoniju, ali i druga imunodeficientna stanja kao što su alkoholizam, splenektomija, neurološka i hematološka oboljenja.

CILJ

Cilj ovog ispitivanja je bio analiza epidemioloških karakteristika, etiologije, faktora rizika, kliničkog toka i prognoze akutnog bakterijskog meningitisa u populaciji odraslih osoba u Zlatiborskom okrugu.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 148 bolesnika lečenih na Odeljenju za infektivne bolesti i Jedinici za intenzivnu negu Opšte bolnice Užice, u periodu od 1. 1. 2009. do 31. 12. 2019. godine. Retrospektivno su prikupljeni demografski podaci, faktori rizika, hematološki i biohemijski podaci iz krvi i CST, citološki nalaz CST-i. Analiziran je klinički tok i ishod bolesti.

Hematološke i biohemijske analize iz krvi i CST-i rađene su standardnim metodama koji se primenjuju u Republici Srbiji. Etiološka dijagnoza postavljena je identifikacijom uzročnika iz kulture CST-i ili krvi, kada je kultura CST-i bila negativna ili nedostupna. Uzorci CST-i su kultivisani na pločicama sa agarima koji sadrže 5% ovčje krvi i na čokoladnom agaru, uz inkubaciju u ugljendioksidu 24-48h na 37°C. Izolati *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseriae meningitidis* preliminarno su identifikovani na osnovu tipičnih izgleda kolonija, bojenja po Gramu i optohinskog testa za *Streptococcus pneumoniae*. Za konačnu identifikaciju i testiranje antibiotske osetljivosti korišćen je Vitek sistem (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Ispitivanje minimalne inhibitorne koncentracije vršeno je E testom, prema CLSI smernicama [5]. Svim pacijentima je urađen oftalmološki pregled očnog dna i/ili kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma. Iz istraživanja su isključeni pacijenti sa tuberkuloznim meningitisom. Ishod bolesti ocenjen je na osnovu Glasgow koma skale uz sledeće vrednosti: skor 1 - smrtni ishod; skor 2 - nesposobnost bolesnika za interakciju sa okolinom; skor 3 - nesposobnost samostalnog života pacijenta, ali postoji interakcija sa okolinom; skor 4 - sposobnost samostalnog života uz poslovnu nesposobnost;

skor 5 - radna sposobnost. Povoljan ishod bolesti je definisan skorom 5, dok su skorovi od 1 do 4 označeni kao nepovoljan ishod [6].

Za statističku analizu korišćen je Statistički paket za društvene nauke SPSS (verzija 16.0). Značajnu razliku predstavljao je $P < 0.05$.

REZULTATI

Od ukupnog broja ispitanika sa akutnim bakterijskim meningitisom (148), muškaraca je bilo 92, žena 56, uzrasta od 22 do 84 godine, prosečno 55,8+/-13,1.

Značajan broj ispitanika je imao prethodne udružene bolesti. Trećina je imala šećernu bolest i kardiološka oboljenja, dok je 22,3% prekomerno konzumiralo alkohol. Kod 88,5% ispitanika moglo se pretpostaviti poreklo infekcije. Značajno najčešća bila je prethodna upala sinusa, kod 41,9%. Kod 19,6% bolesnika akutnom bakterijskom meningitisu je prethodila upala uha, a kod 12,8% upala ždrela. Svi bolesnici su pri prijemu osećali glavobolju, kod 97,2% je bila povišena telesna temperatura, 95,9% ukočenost vrata pri antefleksiji glave. Povraćanje i fotofobija su bili prisutni kod 76,3%, odnosno 75,6%. Nije bilo statistički značajne razlike između prisustva navedenih simptoma.

Svim bolesnicima je urađen oftalmološki pregled očnog dna. Kompjuterizovana tomografija endokranijuma je urađena kod 82,4%. Signifikantno najčešći je bio patološki nalaz u sinusnim šupljinama, kod 41,9%.

Epidemiološke karakteristike, komorbiditeti, moguća žarišta infekcije, simptomi i nalaz CT endokranijuma prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Epidemiološki parametri, komorbiditeti, žarište infekcije, simptomi i CT nalaz kod bolesnika sa ABM

Karakteristike		ABM No (%)	*p
Uzrast	21-30	9 (6.1)	0.00
	31-40	13 (8.8)	
	41-50	27 (18.2)	
	51-60	49 (33.1)	
	61-70	32 (21.6)	
	71-80	14 (9.5)	
	> 80	4	
Pol	Muškarci	92 (62.2)	0.003
	Žene	56 (37.8)	
	Diabetes mellitus	48 (32.4)	0.00
	HTA/CMP	50 (33.8)	
	Astma/HOBP	22 (14.9)	

Komorbiditeti	Alkoholizam	33 (22.3)	0.00
	Neurološka oboljenja	27 (18.2)	
	Psihijatrijska oboljenja	9 (6.1)	
	Ukupno	75 (50.7)	
Verovatna žarišta infekcije	Trauma glave	7 (4.7)	0.00
	Otitis	29 (19.6)	
	Sinusitis	62 (41.9)	
	Dentalne infekcije	7 (4.7)	
	Pharyngitis	19 (12.8)	
	Pneumonia	9 (6.1)	
	Nepoznato	15 (10.1)	
Simptomi pri prijemu	Glavobolja	148 (100)	0.06
	Povraćanje	113 (76.3)	
	Fotofobija	112 (75.6)	
	Ukočenost vrata	142 (95.9)	
	Febrilnost > 38o	144 (97.2)	
CT endokranijuma	Cerebralni edem	38 (21.6)	0.00
	Promene u sinusima	62 (41.9)	
	Mastoiditis	6 (4.1)	
	Hidrocephalus	2	
	Skoriji infarkt mozga	14 (9.5)	

*P - statisticka značajnost za uzorke ≥ 5

Svim bolesnicima je urađena lumbalna punkcija. Broj polimorfonuklearnih leukocita bio je signifikatno najčešće do $100/\text{mm}^3$. Kod značajne većine bolesnika (95,3%) proteini u likvoru su bili povišeni, dok je indeks glukoza u likvoru/glukoza u krvi bio snižen kod 40,5% ispitanika. Vrednost proteina u likvoru bila je od 0,22 – 6,1 g/L, prosečno 2.8 ± 2.2 g/L.

Najčešći uzročnici ABM bili su *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*, kod 40,5%, odnosno 26,3%. Drugi uzročnici su bili značajno ređi.

Serumski biohemijski parametri bakterijske infekcije, leukocitoza i povišene vrednosti CRP-a imao je signifikatno značajan broj bolesnika, 94,6%, odnosno 86,5%. Broj leukocita je bio od 5,6 do $16,2 \times 10^9/\text{L}$, prosečno $12,4 \times 10^9/\text{L}$. Interval vrednosti CRP-a iznosio je od 3,4 - 122 mg/L, prosečno $34,1 \pm 45,2$ mg/L.

Biohemijski nalazi iz krvi i likvora, citološki nalaz likvora i etiološki uzročnici akutnih bakterijskih meningitisa prikazani su u tabeli 2.

Tabela 2. Biohemijski nalazi krvi i CST-i, citološki nalaz CST-i i etiološki uzročnici ABM

Laboratorijski parametri		ABM No (%)	P
Leukociti ($\times 10^9/\text{L}$)	>10	140 (94.6)	0.00
C - reaktivni protein (mg/L)	>10	128 (86.5)	0.00
CST broj polimorfonukleara/ mm^3	< 100	96 (64.9)	0.00
	100 - 1000	40 (27)	
	> 1000	12 (8.1)	
CST proteini (g/L)	> 0.47	141 (95.3)	0.00
CST glukoza/glukoza u krvi mmol/L)	< 1/3	60 (40.5)	0.06
Izolati iz CST-i	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	60 (40.5)	0.00
	<i>Neisseria meningitidis</i>	39 (26.3)	
	<i>Hemophilus influenzae</i>	12 (8.1)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (6.8)	
	<i>Listeria monocytogenes</i>	5 (3.4)	
	<i>Escherichia coli</i>	5 (3.4)	
	Ukupno izolata iz CST-i	131 (88.5)	
Izolati iz hemokultura		9 (6.1)	0.00
Bez mikrobiološke potvrde		8 (5.4)	0.00

Klinički tok je kod značajne većine (74,3%) bolesnika završen povoljno. Epileptične napade je imala trećina bolesnika. Kod 24 (16,2%) bolesnika bolest se završila letalno

(tabela 3). Među bolesnicima sa letalnim ishodom, epileptične napade je imalo 19

(79.2%) bolesnika, što predstavlja značajnu većinu ($p = 0.00$)

Tabela 3. Klinički tok i ishod bolesnika sa ABM

Klinički tok	ABM No (%)	*P
Fokalni neurološki ispadi	2	
EPI napadi	49 (33.1)	0.001
Kardiorespiratorni poremećaji	9 (6.1)	0.00
Izmene u mentalnom statusu	4	
Glasgow koma skala pri otpustu	1	24 (16.2)
	2	2
	3	4
	4	8 (5.4)
	5	110 (74.3)

*P - statistička značajnost za uzorke ≥ 5

Dalje su ispitivani faktori rizika za nepovoljan ishod bolesti (tabela 4)

Tabela 4. Faktori rizika za nepovoljan ishod ABM

Faktori rizika	ABM povoljan ishod N (%) 110 (74.3)	ABM nepovoljan ishod No (%) 38 (25.6)	P
Uzrast > 50 godina	64 (56.4)	35 (86.8)	0.011
Muški pol	80 (52.7)	12 (31.6)	0.020
Komorbidity	46 (41.8)	29 (76.3)	< 0.01
Sinuzitis	48 (43.6)	14 (36.8)	0.458
Epi napadi	29 (26.4)	20 (52.6)	0.003
Leukociti ($\times 10^9 / L$) > 10	105 (95.5)	35 (92.1)	0.803
C - reaktivni protein (mg/L) > 10	100 (90.9)	28 (73.7)	0.180
CST broj polimorfonukleara/mm ³ < 100	68 (61.8)	28 (73.7)	0.306
CST proteini (g/L) > 0.47	105 (95.5)	36 (94.7)	0.956
Streptococcus pneumoniae	36 (32.7)	24 (63.2)	0.002

Značajni faktori za nepovoljan ishod akutnog bakterijskog meningitisa bilo je prisustvo komorbiditeta, Streptococcus pneumoniae kao uzročnik bolesti, pojava epileptičkih napada, uzrast preko 50 godina i muški pol.

DISKUSIJA

Analiza uzročnika bakterijskih meningitisa posljednjih godina ukazala je na razlike u zavisnosti od širokog raspona ispitivanih starosnih grupa [7]. U odrasloj populaciji su najčešći uzročnici Streptococcus pneumoniae i Neisseria meningitidis, dok su kod dece najčešći Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes [8]. Naše istraživanje je obuhvatilo adultnu populaciju i učestalost pojedinih uzročnika odgovara prethodno navedenom zaključku drugih istraživača. Mikrobiološka potvrda izostala je u našem ispitivanju kod 8 (5,4%) bolesnika. Pretpostavljamo da je razlog primena antibiotske terapije pre uzimanja CST-i za

analizu. S obzirom na laboratorijske parametre koji su odgovarali bakterijskoj infekciji, ovi pacijenti su dalje lečeni po protokolu za lečenje ABM nepoznatog uzročnika i svi su imali povoljan klinički tok bolesti.

Haemophilus influenzae je patogen dečjeg uzrasta, značajno ređi nakon što je vakcina postala obavezna [8]. U našem istraživanju je bio prisutan u 8,1%, što je očekivano s obzirom da je najčešći kolonizator sluznice respiratornog trakta, a posebno čest kod osoba sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća [9].

Demografski podaci su pokazali da su kod nas muškarci više obolevali, što je u skladu sa nalazima Diasa i saradnika koji su dokazali da su muškarci sa akutnim bakterijskim meningitisom imali češće traume glave i prekomerno konzumiranje alkohola kao faktore rizika [10]. Glavni faktor rizika naših ispitanika bio je sindrom srčane insuficijencije (hipertenzivno i ishemijsko oštećenje miokarda). Ovo je u skladu sa činjenicom da su naši pacijenti

u velikoj većini bili starije životne dobi. Drugi po značaju faktor rizika bio je diabetes mellitus. Šećerna bolest dovodi do izmena u imunološkoj odbrani organizma. Smanjena je funkcija polimorfonuklearnih leukocita, posebno kada je prisutna i acidoza. Takođe je izmenjena leukocitna adhezija, hemotaksija i fagocitoza, a oslabljeni su i antioksidantni baktericidni sistemi [11].

Naši ispitanici su češće od ispitanika u drugim istraživanjima imali upale sinusa i uha koje su prethodile nastanku bakterijskog meningitisa, pa su smatrane verovatnim žarištima [12]. Taj rezultat se može objasniti dokazanim visokim procentom bakterijskog sinuzitisa u odrasloj populaciji [13,14]. U prilog ovom nalazu ide i nalaz kompjuterizovane tomografije koji je najčešće ukazivao na patološki proces u sinusima. Kod 10.1% naših bolesnika nismo otkrili verovatno žarište infekcije. Ovome je doprinela i činjenica da neki bolesnici zbog kliničkog stanja (visoke febrilnosti, somnolencije i sl.) nisu mogli da daju precizne podatke o početku bolesti koji bi ukazali na žarište infekcije, niti je heteroanamnestički bilo moguće dobiti takve podatke.

Pored glavobolje, ukočenost vrata i febrilnost su bili najčešći simptomi i drugih istraživanja uz prisustvo izmene mentalnog statusa [12]. Klinički tok naših bolesnika bio je praćen pojavom epileptičnih napada kod trećine. Infekcije CNS-a kao uzrok nastanka epilepsije prisutne su kod četvrtine bolesnika sa ABM [15]. Dokazano je da epileptični napadi korelišu sa nižim vrednostima šećera i višim vrednostima proteina u CST-i [16]. Faktori rizika za nastajanje kasnijih neprovociranih napada podrazumevaju fokalno praznjenje, oštre elektroencefalografske talase i početne vrednosti glukoze u likvoru <20 mg/dl [17]. Citološki nalaz likvora sa pleocitozom uz dominaciju polinuklearnih neutrofila je standardni nalaz kod bakterijskih meningitisa, što odgovara i našim rezultatima. Povišene vrednosti proteina, prisutne kod značajne većine naših ispitanika, očekivan su nalaz kod bakterijskog meningitisa, iako se u literaturi sreću podaci da 1-10% pacijenata nema povišene vrednosti proteina u likvoru [18]. Vrednost glukoze u likvoru bila je snižena kod 40% naših ispitanika. Ovo je u skladu sa drugim podacima kod kojih se opisuje manje od 50% pacijenata sa sličnim nalazom. Rezultati upućuju

na nisku senzitivnost analize, što ovaj parametar čini nepouzdanim pri postavljanju dijagnoze bakterijskog meningitisa [19].

Serumski parametar inflamacije, C - reaktivni protein, bio je povišen kod velikog procenta naših bolesnika. Analizom ovog parametra, Brouver i saradnici su istakli njegovu nepouzdanost kod dijagnostike ABM [20]. S obzirom na rezultat povišenog C - reaktivnog proteina kod 86.5% naših bolesnika, možemo istaći visoku senzitivnost ovog inflamatornog parametra.

Nepovoljan klinički tok kod naših pacijenata manji je od opisanog [12]. Uzročnik letalnog ishoda najčešće je *Streptococcus pneumoniae*. Najznačajni faktori rizika za letalni ishod naših bolesnika su uzrast preko 50 godina i prisustvo komorbiditeta. S obzirom na naš rezultat, bilo bi opravdano da osobe starije od 50 godina koje imaju druge udružene bolesti prime vakcinopofilaksu za *Streptococcus pneumoniae*. Naš nalaz je delimično u skladu sa nalazima drugih autora koji pominju najčešći uzrast iznad 65 godina [12]. Ispitanici niških autora bili su većinom iste starosne grupe kao i naši, pri čemu su istraživači uočili da starije osobe na početku bolesti često imaju oskudniju simptomatologiju [21]. Mali procenat bakterijskih izolata iz CST-i autori objašnjavaju primenom antibiotske terapije pre uzimanja CST-i. Ovo može odložiti postavljanje dijagnoze i nepovoljno uticati na dalji klinički tok i ishod bolesti.

Interesantni su zaključci autora koji su ispitali uticaj klimatskih faktora na pojavu bakterijskog meningitisa i dobili pozitivnu korelaciju sa pojavom vetra i magle, a negativnu sa osunčavanjem [22]. Može se pretpostaviti da bi bilo korisno analizirati klimatske podatke i kod naših bolesnika.

ZAKLJUČAK

Od velike važnosti za svako geografsko područje predstavlja očekivani uzročnik bolesti kod određene populacije bolesnika. Najčešći uzročnik akutnog bakterijskog meningitisa kod adultne populacije Zlatiborskog okruga je *Streptococcus pneumoniae*, kod 40,5% bolesnika, koji je ujedno i najčešći uzročnik nepovoljnog ishoda bolesti. Druga po učestalosti je *Neisseria meningitidis* (26,3%). Najčešće obolevaju muškarci u šestoj deceniji života koji pri tom imaju teže komorbiditete. Ukoliko se u kliničkom toku ove populacije ispolje epileptički napadi, prisutni su svi rizični faktori za

nepovoljan ishod bolesti. Žarište infekcije je najčešće u sinusima ili uhu, pa je pravovremeno lečenje ovih infekcija važna preventivna mera. S obzirom da za *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseriu meningitidis* postoji vakcinoprolifaksa,

potrebno je preporučiti ovu preventivnu meru osobama starije životne dobi, posebno onima koji imaju komorbiditete.

LITERATURA:

- World Health Organization (WHO). Meningococcal meningitis: Fact sheet 2017 [updated December 2017; cited 2017 November 9]. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial Meningitis 2017 [updated January 25, 2017]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>.
- World Health Organization (WHO). Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper July 2013. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2013; 88 (Suppl 39): 413-26.
- McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect*. 2016; 72: 405-38.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, 2011 EUCAST Version 1.3. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Jennett B, Teasdale G. Management of head injuries. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis, 1981.
- Oordt-Speets AM, Boliijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018;13(6):e0198772. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198772>.
- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews*. 2010; 23 (Suppl 3): 467-92.
- Murphy TF, Brauer AL, Sethi S, Kilian M, Cai X, Lesse AJ. *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis*. 2007; 195 (Suppl 1): 81-9.
- Yerramilli A, Mangapati P, Prabhakar S, Sirimulla H, Shrivani Vanam S, Voora Y. A study on the clinical outcomes and management of meningitis at a tertiary care centre. *Neurol India*. 2017; 65 (Suppl 5):1006-12.
- Joshi N, Gregory M, Caputo, Michael R, Weitekamp, A.W. Karchmer. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 1999; 341: 1906-12.
- Beek D, Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1849-59.
- Sami AS, Scadding GK, Howarth P. A UK Community-Based Survey on the Prevalence of Rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2018;43 (Suppl 1): 76-89.
- Bhattacharyya N, Gilani S. Prevalence of Potential Adult Chronic Rhinosinusitis Symptoms in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 159 (Suppl 3): 522-5.
- Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and etiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2005; 4: 21-31.
- Chang CJ, Chang HW, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, Chang CS, Chuang YC, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang KW, Lu CH. Seizures complicating infantile and child-hood bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 165-71.
- Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *NEngl J Med*. 1990; 323: 1651-7.
- Viallon A, Botelho-Nevers E, Zeni F. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. *Open Access Emergency Medicine* 2016; 8: 7-16.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993; 328 (Suppl 1): 21-8.
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Van De Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012; 380 (9854): 1684-92.
- Ranković A, Vrbić M, Jovanović M, Popović-Dragonjić L, Đorđević-Spašić M. Meningeal syndrome in the practice of Infectious diseases. *Acta Medica Medianae* 2017; 56(2): 32-7.
- Janković Lj, Pantović V, Damjanov V. Korelacija između klime i bakterijskog meningitisa. *Medicus* 2006;7 (1):29-31.