
Kejadian Meningitis Bakterial pada Anak usia 6-18 bulan yang Menderita Kejang Demam Pertama

Anggraini Alam

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Kebijakan melakukan pungsi lumbal pada anak yang menderita kejang demam pertama sudah ditinggalkan di negara maju seiring dengan penurunan kejadian meningitis bakterial sebagai keberhasilan imunisasi terhadap *Haemophilus influenzae* tipe B (Hib) dan *Streptococcus pneumonia*. Namun cakupan kedua jenis imunisasi tersebut di negara berkembang masih sangat rendah, sehingga kebijakan melakukan prosedur pungsi lumbal pada penderita kejang demam pertama masih perlu dipertimbangkan.

Tujuan. Mengetahui kejadian meningitis bakterial pada pasien yang mengalami kejang demam pertama pada usia 6-18 bulan.

Metode. Penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang dilaksanakan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, dari 1 November 2007 sampai dengan 31 Desember 2010. Subjek penelitian adalah anak usia 6-18 bulan yang mengalami kejang demam pertama. Semua subjek dilakukan pungsi lumbal, diagnosis meningitis bakterial ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan likuor cerebrospinal (LCS) adalah jumlah sel >7/mm³, perbandingan kadar gula dengan serum <0,4; protein > 80 mg/dL, apus Gram ditemukan bakteri atau hasil biakan positif.

Hasil. Di antara 183 subjek penelitian, 72 (39,3%) pasien menderita meningitis bakterial yang terutama ditemukan pada kelompok umur 6-12. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok meningitis dan bukan, yaitu lama kejang ≥15 menit ($p=0,001$), frekuensi kejang/24 jam ($p=0,001$), penonjolan ubun-ubun besar ($p=0,001$), keluhan muntah, malas minum ($p=0,001$), serta pernah mendapat antibiotik sebelumnya ($p=0,001$). Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa lama kejang ≥15 menit merupakan faktor utama yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian meningitis bakterialis (OR 15,84, IK95% 4,91-51,11, $p=0,001$).

Kesimpulan. Kejadian meningitis bakterial pada kejang demam pertama usia 6-18 bulan masih cukup tinggi terutama pada usia 6-12 bulan. Lama kejang ≥15 menit secara bermakna berhubungan dengan kejadian meningitis bakterial. Disarankan pemeriksaan pungsi lumbal tetap harus dilakukan pada setiap anak usia kurang dari 18 bulan yang menderita kejang demam pertama apabila mengalami kejang lebih dari 15 menit. **Sari Pediatri** 2011;13(4):293-8.

Kata kunci: usia 6-18 bulan, kejang demam pertama, meningitis bakterial, pungsi lumbal

Alamat korespondensi:

Dr. Anggraini Alam, Sp.A(K). Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Jl. Pasteur 38. Telp. +6222-2034426, Fax. +6222-2035957

Kejang demam sering dijumpai pada anak, sering membuat panik orang tua sehingga anak dibawa ke rumah sakit, namun jarang sekali berakibat fatal.^{1,2} Insidensi kejang demam bervariasi, yaitu 2%–5% di Amerika Serikat dan Eropa Barat, 5%–10% di India, 8,8% di Jepang, dan 14% di Guam, sedangkan data dari negara berkembang lainnya sangat terbatas. Kejang demam umumnya muncul di sekitar usia 6 bulan sampai 3 tahun, dan insidensi tertinggi pada usia 18 bulan. Kejang pertama jarang disebabkan oleh meningitis,^{3–6} namun apabila disebabkan meningitis akan menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga sangat penting memastikan apakah kejang merupakan manifestasi infeksi susunan saraf pusat (SSP) atau bukan.⁷

Meningitis bakterial merupakan infeksi SSP, terutama menyerang anak usia <2 tahun, dengan puncak angka kejadian pada usia 6–18 bulan.⁸ Dibandingkan dengan beberapa dekade yang lalu, pemberian antibiotik hanya berhasil menurunkan angka kematian meningitis bakterial sekitar separuhnya, sedangkan beberapa infeksi lain dapat ditekan hingga duaratus kali.⁹ Penyebab utama meningitis pada anak adalah *Haemophilus influenzae* tipe B (Hib) dan *Streptococcus pneumoniae* (*invasive pneumococcal diseases/IPD*). Insidens meningitis bakterialis di negara maju sudah menurun sebagai akibat keberhasilan imunisasi Hib dan IPD.¹⁰ Kejadian meningitis bakterial oleh Hib menurun 94%, dan insidensi penyakit invasif oleh *S. pneumoniae* menurun dari 51,5–98,2 kasus/100.000 anak usia 1 tahun menjadi 0 kasus setelah 4 tahun program imunisasi nasional PCV7 dilaksanakan.^{11,12} Di Indonesia, kasus tersangka meningitis bakterialis sekitar 158/100.000 per tahun, dengan etiologi Hib 16/100.000 dan bakteri lain 67/100.000, angka yang tinggi apabila dibandingkan dengan negara maju.¹³

Tindakan pungsi lumbal adalah cara yang sangat penting untuk mengetahui apakah kejang demam merupakan tanda dan gejala suatu infeksi SSP,⁶ namun sejak berbagai penelitian yang dilaksanakan di negara maju memperlihatkan risiko meningitis pada anak kejang demam sederhana setara dengan anak demam tanpa kejang, yaitu <1,3%, maka tindakan invasif tersebut mulai jarang dilakukan di negara maju.^{14–18} Meningitis bakterial yang memberikan gejala pertama kejang demam terjadi pada 24% kasus anak,¹⁹ pada anak usia prasekolah angka kejadian tersebut lebih

tinggi.²⁰ Di Indonesia dengan cakupan imunisasi Hib dan IPD sangat rendah, perlu dipertimbangkan meningitis bakterial sebagai salah satu penyebab kejang demam pertama.

Penelitian bertujuan untuk mengetahui kejadian meningitis bakterial pada anak usia 6–18 bulan yang menderita kejang demam pertama.

Metode

Penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang dilaksanakan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Hasan Sadikin dari tanggal 1 November 2007 sampai dengan 31 Desember 2010. Subjek penelitian adalah anak usia 6–18 bulan yang mengalami kejang demam pertama. Semua subjek dilakukan pungsi lumbal, diagnosis meningitis bakterial ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan likuor cerebrospinal (LCS): yaitu jumlah sel >7/mm³, perbandingan kadar gula dengan serum <0,4; protein >80 mg/dL, apus LCS Gram ditemukan bakteri atau hasil kultur positif. Pasien sindrom epilepsi, kelainan neurologis kronik (palsi serebral, hidrosefalus, tumor otak), serta gangguan metabolismik dan elektrolitik, tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Variabel lama kejang, jumlah episode kejang dalam 24 jam, penonjolan ubun-ubun besar, muntah, malas minum/menetek, serta pemberian antibiotik sebelum timbul kejang demam, dibandingkan antara kelompok yang menderita meningitis bakterial dengan kelompok yang bukan meningitis bakterial dengan menggunakan uji tabulasi silang (metode kai kuadrat) dan uji Fischer exact. Variabel yang menunjukkan perbedaan yang bermakna dianalisis lebih lanjut dengan metode regresi logistik multipel.

Penelitian telah mendapat persetujuan Bagian Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin.

Hasil

Didapatkan 259 kasus kejang demam pertama anak usia 6–18 bulan berobat ke RSUP Dr. Hasan Sadikin pada periode 1 November 2007 sampai 31 Desember 2010. Sebagian besar pasien berasal dari daerah urban sekitar RSUP Dr. Hasan Sadikin dan belum pernah

mendapat imunisasi Hib maupun IPD. Enampuluhan delapan (26,3%) pasien kejang demam pertama menolak tindakan pungsi lumbal. Pungsi lumbal dilakukan terhadap 191 (73,7%) pasien yang telah menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian, namun 8 subyek tidak memiliki data LCS lengkap sehingga didapatkan 183 subyek yang dapat dianalisis (Gambar 1).

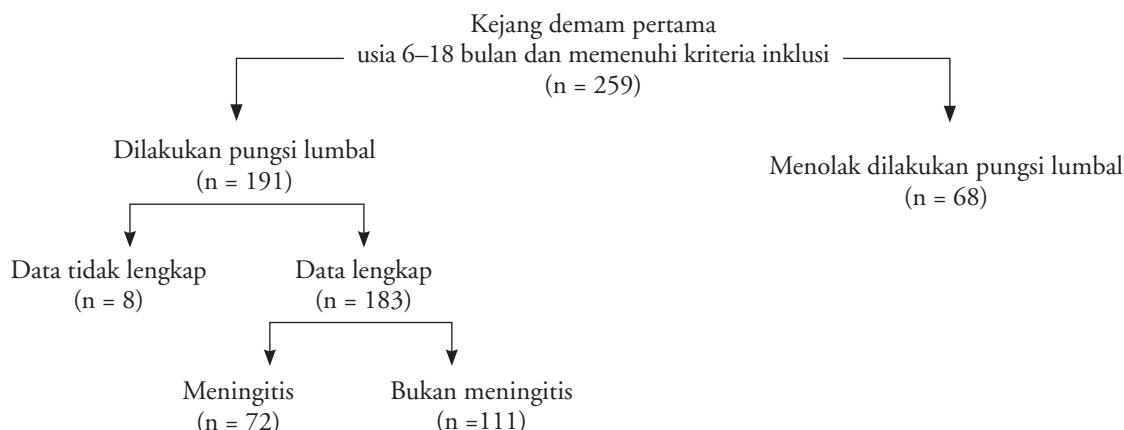
Di antara 183 subyek, 88 (48,1%) adalah laki-laki dan 95 (51,9%) bayi perempuan, rata-rata usia subyek 11,4 bulan, kisaran suhu tubuh saat masuk rawat di rumah sakit 37,7–40,5°C (median 38,7°C). Jumlah leukosit berkisar antara 3.000–54.000 (median 18.353/mm³, nilai normal untuk usia 6–18 bulan 5.000–17.500/mm³).²¹ Hasil analisis LCS tertera pada Tabel 1.

Didapatkan 72 (39,3%) pasien kejang demam pertama memenuhi kriteria meningitis bakterial sedangkan 111 (60,7%) pasien bukan meningitis. Semua subyek pada kelompok meningitis bakterial mengalami peningkatan jumlah sel di atas >7 sel/mm³, pada 37/72 (51,2%) dan 29/72 (40,3%) subyek berturut-turut disertai dengan perbandingan glukosa LCS/darah <0,4 dan peningkatan nilai protein. Hasil kultur LCS positif ditemukan pada 20/72 (27,7%) kasus meningitis, yaitu *S. pneumoniae* (1), *S.*

viridans (1), *Enterococcus sp.* (1), *K. pneumoniae* (1), *A. baumannii* (1), *S. aureus* (2), *S. hemolyticus* (2), *S. maltophilia* (2), *M. catarrhalis* (2), *E. aerogenes* (2), *S. typhi* (2), dan *B. cepacia* (2). Apus Gram LCS bakteri gram-positif kokus tersusun duplo didapat dari pasien dengan hasil kultur LCS *B. cepacia* dan *S. viridans*. Delapan (11,1%) pasien meningitis meninggal memiliki hasil kultur LCS *S. pneumoniae*, *H. influenzae* *B. S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans*, sedangkan 3 pasien tidak ditemukan pertumbuhan bakteri. Tidak ada pasien dari kelompok bukan meningitis yang meninggal.

Tabel 2 memperlihatkan kelompok usia, jenis kelamin, kondisi kejang, tanda dan gejala meningitis, serta riwayat pemberian antibiotik sebelumnya, pada pasien meningitis bakterialis dan yang bukan menderita meningitis bakterialis.

Ditinjau dari variabel usia subyek, meningitis bakterial lebih sering ditemukan pada usia 6–12 bulan (55,6% versus 36,9%, p=0,015), sedangkan pada usia 12–18 bulan dan jenis kelamin tidak menunjukkan perbedaan bermakna diantara kelompok meningitis bakterial dan non meningitis. Lama kejang ≥15 menit, frekuensi kejang >1 kali dalam 24 jam, penonjolan ubun-ubun besar, keluhan muntah, malas minum atau menetek, serta telah mendapatkan antibiotik



Gambar 1. Alur Penelitian

Tabel 1. Hasil analisis linier serobrospinal

Analisis	Rerata	n (%)	Median	Rentang
Jumlah sel (sel/mm ³)	>7	72 (39,3)	28	4–372
Perbandingan glukosa LCS : darah	<0,4	37 (20,2)	0,6	0,15–1,8
Protein (mg/dL)	>80	29 (15,8)	189	10–3.206

sebelumnya, terdapat perbedaan bermakna diantara kedua kelompok.

Untuk mengetahui faktor utama yang paling berperan dalam membedakan antara pasien meningitis dan yang bukan, dilakukan analisis regresi logistik multipel (Tabel 3).

Dari analisis tersebut, lama kejang ≥15 menit adalah faktor risiko yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian meningitis (OR 15,84, IK95% 4,91–51,11, $p=0,001$).

Pembahasan

Subyek dari penelitian ini dipilih anak usia 6–18 bulan karena memiliki insidens meningitis bakterial yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia lain. Disamping memiliki kesesuaian dengan fokus usia pada rekomendasi AAP untuk melakukan evaluasi prosedur neurodiagnostik pada anak dengan kejang demam.²⁴

Penelitian kami memperlihatkan kejadian meningitis bakterialis yang cukup tinggi pada anak dengan kejang

Tabel 2. Usia, jenis kelamin, gejala umum meningitis, dan riwayat pemberian antibiotik

Variabel	Meningitis (n=72)		Tidak meningitis (n=111)		<i>P</i>
	n	%	n	%	
Usia (bulan)					
6–<12	40	55,6	41	36,9	0,015
12–18	32	44,4	70	63,1	
Jenis kelamin					
Laki-laki	36	50,0	52	46,8	
Perempuan	36	50,0	59	53,2	0,67
Lama kejang (menit)					
<15	29	40,3	106	95,5	
≥15	43	59,7	5	4,5	0,001
Episode kejang dalam 24 jam (kali)					
1	11	15,3	71	64,0	
>1	61	84,7	40	36,0	0,001
Ubun-ubun besar menonjol					
Ada	50	69,4	6	5,4	
Tidak	22	30,6	105	94,6	0,001
Muntah-muntah					
Ya	17	23,6	4	3,6	
Tidak	55	76,4	107	63,4	0,001
Malas minum/menetek					
Ya	12	16,7	0	0,0	
Tidak	60	83,3	111	100,0	0,001
Riwayat pemberian antibiotik					
Ada	38	52,8	22	19,8	
Tidak	34	47,2	89	80,2	0,001

$p<0,05$: bermakna

Tabel 3. Faktor risiko meningitis

Faktor risiko	Koefisien regresi	SE	Wald	<i>p</i>	OR	IK95%	
						Rendah	Tinggi
Usia	-0,073	0,487	0,022	0,881	0,930	0,358	2,417
Jenis kelamin	0,540	0,537	1,012	0,314	1,717	0,599	4,920
Lama kejang ≥ 15 menit	2,763	0,598	21,371	0,000	15,843	4,911	51,113
UUB menonjol	-3,079	0,609	25,528	0,000	0,046	0,014	1,152
Malas minum/menetek	-1,239	10,239	0,012	0,911	0,820	0,012	1,001

UUB: ubun-ubun besar

demam pertama usia 6–18 bulan yaitu 39,3%. Penelitian di negara berkembang lain seperti di Pakistan, Iran, dan Nigeria, menunjukkan bahwa kejadian meningitis ditemukan pada sekitar 25%–30% dari anak yang mengalami kejang demam.^{3,20,23}

Namun berbeda apabila dibandingkan dengan di negara maju, dengan semakin baik keadaan sosioekonomi, pelayanan kesehatan, dan cakupan imunisasi Hib dan IPD, telah menurunkan kejadian meningitis bakterialis pada anak dengan kejang demam menjadi 0,4%–1,2%.²⁵

Ditinjau dari segi usia, meningitis bakterial lebih sering ditemukan pada anak usia 6–<12 bulan yang mengalami kejang demam pertama ($p<0,05$). Temuan tersebut harus mendapat perhatian khusus karena pada anak berusia muda tanda dan gejala meningitis seringkali tidak khas sehingga sulit membedakan apakah kejang demam yang terjadi merupakan tanda dan gejala meningitis atau bukan meningitis.²⁴

Lama kejang ≥ 15 menit pada kelompok meningitis bakterial ditemukan pada 59,7% subyek, lama kejang ini termasuk dalam kriteria kejang demam kompleks.²⁵ Penelitian kami menunjukkan bahwa lama kejang ≥ 15 menit merupakan faktor risiko utama untuk terjadi meningitis bakterial pada anak usia 6–18 bulan yang mengalami kejang pertama. Subyek yang mengalami kejang sama atau lebih dari 15 menit memiliki risiko lebih dari 15 kali lipat untuk mengalami meningitis bakterial dibanding dengan subyek dengan lama kejang kurang dari 15 menit. Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa meningitis bakterial dengan gejala pertama kejang demam, pada umumnya kejang demam yang terjadi berbentuk kejang demam kompleks.^{3,20,23}

Hal lain yang menarik dari hasil penelitian kami adalah pemberian antibiotik sebelum anak mengalami kejang demam pertama memiliki hubungan dengan gejala meningitis. Pemberian antibiotik sebelum terjadinya kejang demam pertama baik sistemik maupun oral tampaknya berhubungan dengan kejadian meningitis. Rosenberg dkk,²⁶ melakukan *review* terhadap pasien meningitis yang mendapat antibiotik oral sebelumnya, ternyata tanda dan gejala meningitis menjadi tidak khas yaitu hanya berupa kejang demam. Penelitian lain bahkan menunjukkan bahwa profil LCS mendekati normal dan sulit mendapatkan hasil apus Gram dan kultur apabila pasien telah mendapat antibiotik >12 jam.²⁷

Hasil penelitian kami diharapkan dapat menjadi pertimbangan para klinisi dalam mengelola pasien yang

mengalami kejang demam pertama.

Tindakan pungsi lumbal perlu dilakukan pada anak kejang demam pertama usia 6–18 bulan terutama yang mengalami kejang ≥ 15 menit, dengan mempertimbangkan pula kondisi lain seperti pemberian antibiotik sebelumnya serta status imunisasi Hib dan IPD. *The American Academy of Pediatrics* pada tahun 2011 menyatakan bahwa status imunisasi Hib dan IPD pasien merupakan salah satu kondisi yang harus diperhitungkan dalam menentukan apakah pemeriksaan neurodiagnostik seperti pungsi lumbal perlu dilakukan atau tidak.²⁴

Keterbatasan penelitian ini adalah subyek yang diambil adalah pasien yang datang ke RSUP Dr. Hasan Sadikin, rumah sakit tipe A yang merupakan rujukan untuk Propinsi Jawa Barat. Penelitian lanjutan diperlukan dengan mengikutsertakan sejauh di fasilitas kesehatan primer dan di rumah sakit kota/kabupaten untuk menggambarkan lebih baik kejadian meningitis bakterial di masyarakat.

Kesimpulan

Prinsip kewaspadaan pada tiap anak usia 6–18 bulan yang mengalami kejang demam pertama harus diterapkan terutama bila mengalami kejang ≥ 15 menit karena memiliki risiko tinggi mengalami meningitis bakterial. Tindakan pungsi lumbal perlu dilaksanakan untuk memastikan ada/tidaknya meningitis bakterial atau infeksi SSP lain. Keterlambatan penegakkan diagnosis dan tata laksana akan berbahaya bagi keselamatan pasien di samping meningkatkan kemungkinan kecacatan di kemudian hari. Penundaan tindakan lumbal pungsi tidak direkomendasikan pada anak usia 6–18 bulan yang mengalami kejang demam pertama ≥ 15 menit.

Ucapan terima kasih

Penelitian ini merupakan bagian dari *Pan-Asia Epidemiologic Surveillance Network to Assess the Burden of Invasive Pneumococcal Disease*.

Daftar pustaka

1. Hampers LC, Trainer JL, Listernick R. Setting based practice variation in the management of simple fibrile

- seizure. Acad Emerg Med 2000; 7:21-7.
- 2. Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. Arch Dis Child. 1998;78:70-8.
 - 3. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? Pediatrics 1993; 92:527-34.
 - 4. American Academy of Pediatrics, provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. Pediatrics 1996; 97:769-72.
 - 5. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. Academic Emerg Med 2001; 8:781-7.
 - 6. Rosman NP. Evaluation of the child who convulses with fever. Pediatr Drugs 2003; 5:457-61.
 - 7. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. BMJ 2007; 334: 307-11.
 - 8. Novariani M, Herini ES, SY Patria. Faktor risiko sekuel meningitis bakterial pada anak. Sari Pediatri 2008; 9:342-7.
 - 9. Feigin RD, Cutrer WB. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, penyunting. Textbook of pediatric infectious diseases. Edisi ke-6. Philadelphia. Saunders elsevier; 2009. h. 439-71.
 - 10. Golnik A. Pneumococcal meningitis presenting with a simple febrile seizure and negative blood-culture result. Pediatrics 2007; 120:c428-33.
 - 11. Suchat A, Robins K, Wenger JD. Bacterial Meningitis in The United States in 1995: Active Surveillance Team, N Engl J Med 1997;337(14):970-6.
 - 12. Black S, Shinefield A, Fireman B the Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J, 2000;19:187-95.
 - 13. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IGG, Fletcher T, Gerudug K, dkk. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type B pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. Lancet 2005; 365:43-52.
 - 14. Karande S. Febrile seizure: a review for family physician. Indian J Medicine 2007; 61:161-72
 - 15. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. Pediatrics 2009; 123:6-12.
 - 16. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, dkk. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. JAMA 2007; 297:52-60.
 - 17. Kimia AA, Bne-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. Pediatrics 2010; 126:62-9.
 - 18. Bartra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizure. Pediatr Neurol 2011; 44:35-9.
 - 19. Chang YC, Guo NW, Huang CC, Tsai JJ. Working memory of school-age children with a history of febrile convulsions: a population study. Neurology 2001; 57:37-42.
 - 20. Akpede GO, Sykes RM. Convulsions with fever as a presenting feature of bacterial meningitis among preschool children in developing countries. Dev Med Child Neurol 1992; 34:524-9.
 - 21. Pesce MA. Reference ranges for laboratory test and procedures. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-18. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2007. hlm. 2943-54.
 - 22. Bartra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizure. Pediatr Neurol 2011; 44:35-9.
 - 23. Ghotbi F, Shiva F. An assessment of the necessity of lumbar puncture in children with seizure and fever. J Pak Med Assoc 2009; 59:292-303.
 - 24. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: guideline for neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Pediatrics 2011; 127:389-94.
 - 25. National Institutes of Health. Consensus statement: febrile seizures—long-term management of children with fever-associated seizures. Pediatrics 1980; 66:1009–12.
 - 26. Rosenberg NM, Meert K, Marino D. Seizures associated with meningitis. Pediatr Emerg Care 1992; 8:67-72.
 - 27. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, dkk. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. Pediatrics 2008; 122:726-30.