Tampereen yliopisto

Olli Mäkelä

CITROBACTER KOSERI JA VASTASYNTYNEEN MENINGIITTI

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen opinnäytetyö
Marraskuu 2023

TIIVISTELMÄ

Olli Mäkelä: Citrobacter koseri ja vastasyntyneen meningiitti
Syventävien opintojen opinnäytetyö
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto
Marraskuu 2023

Meningiitti eli aivokalvojen tulehdus on vakava infektio, joka voi johtaa neurologiseen vammautumiseen ja jopa kuolemaan. Erityisesti bakteeriperäiset meningiitit aiheuttavat vakavia taudinkuvia. Niitä esiintyy kaikissa ikäryhmissä, mutta vastasyntyneillä bakteerimeningiitit ovat yleisempiä kuin muissa ikäryhmissä ja kuolleisuus on korkealla tasolla. Eräs vastasyntyneille hyvin vakavia meningiittitapauksia aiheuttava bakteeri on tässä työssä erityisesti käsiteltävä Citrobacter koseri. Se on gram-negatiivinen enterobakteereihin kuuluva sauva, jota esiintyy mm. maaperässä, vedessä, ruoansulatuskanavassa ja virtsateissä ja sillä on taipumus muodostaa abskesseja aivokalvon tulehduksen yhteydessä. Citrobacter koserin aiheuttama vastasyntyneen meningiitti johtaa yleensä pysyviin neurologisiin vaurioihin tai kuolemaan.

Bakteerien lisäksi tyypillisiä meningiitin aiheuttajia ovat virukset, mutta virusperäiset meningiitit ovat yleensä lievempiä kuin bakteeriperäiset. Meningiitin oirekuva voi siis vaihdella lievästä hyvin vakavaoireisiin. Tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi kuume, niskajäykkyys, päänsärky ja tajunnantason häiriöt. Vastasyntyneillä oirekuva voi olla epäspesifisempi. Meningiitin diagnostiikassa tärkeässä roolissa on aivoselkäydinnestenäyte, josta voidaan saada selville taudinaiheuttaja. Usein meningiitti esiintyy samanaikaisesti sepsiksen kanssa, joten veriviljelynäytteestä on myös apua diagnostiikassa.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Citrobacter koseri –infektion tyypillistä oirekuvaa sekä vakavalle infektiolle altistavia ja ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä. Tutkimus toteutettiin etsimällä systemaattisella kirjallisuushaulla tapausselostuksia Citrobacter koserin aiheuttamista vastasyntyneen meningiittitapauksista ja koostamalla niistä aineisto, jota analysoitiin tilastollisin menetelmin.

Tutkimuksen tuloksista nähdään, että ennenaikaisuus ja monisikiöraskaus lisäävät riskiä kuolla Citrobacter koserin aiheuttamaan meningiittiin. Sitä vastoin syntymäpainolla, synnytystavalla, aivoselkäydinnesteen glukoosipitoisuudella eikä veren leukosyyttitasoilla havaittu olevan merkitsevää yhteyttä kuolleisuuteen. Suurimmassa osassa tapauksista on raportoitu myös poikkeavia aivojen kuvantamislöydöksiä, mutta merkitseviä yhteyksiä niiden esiintymisen ja taudin ennusteen välillä ei tutkimuksessa havaittu. Lisäksi tulokset osoittavat, että vastasyntyneen Citrobacter koseri -meningiitin oirekuva on hyvin moninainen. Yleisin yksittäinen oire on kuume, mutta sitä ei aina esiinny. Kuolemaa ennustavia oireita ovat poikkeava uneliaisuus, hengityskatkokset ja kohtausoireet.

Avainsanat: Meningiitti, Citrobacter koseri, vastasyntynyt

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

Sisällys

1 JOHDANTO 1

2 TAUSTA JA TAVOITTEET 2

2.1 TAUSTA 2

2.1.1 Meningiitti 2

2.1.2 Vastasyntyneen meningiitti 3

2.1.3 Bakteerimeningiitin patogeneesi 4

2.1.4 Meningiitin diagnostiikka 4

2.1.5 Meningiittiä aiheuttavat bakteerit 6

2.1.6 Citrobacter koseri 7

2.2 TAVOITTEET 8

3 MATERIAALI JA MENETELMÄT 9

3.1 MATERIAALI 9

3.2 MENETELMÄT 9

3.3 TUTKIMUKSEN ETIIKKA 10

4 TULOKSET 11

5 POHDINTA 14

6 LÄHTEET 17

7 LIITTEET: 20

7.1 LIITE 1, ARTIKKELIT, JOISSA ANALYSYYSEISSA MUKANA OLEVAT TAPAUSSELOSTUKSET ON JULKAISTU. 20

7.2 LIITE 2, KIRJALLISUUSHAUN TULOKSISSA MUKANA OLEVAT ARTIKKELIT, JOISSA EI OLE KRITEERIEN MUKAISIA TAPAUKSIA. 21

7.3 LIITE 3, KIRJALLISUUSHAUSSA MUKANA OLLEET ARTIKKELIT, JOISSA VÄÄRÄ KIELI. 26

7.4 LIITE 4, KIRJALLISUUSHAUSSA MUKANA OLEVAT ARTIKKELIT, JOIHIN EI OLLUT LUKUOIKEUKSIA. 27

1 JOHDANTO

Meningiitti eli aivokalvojen tulehdus on vakava infektio, johon liittyy korkea sairastuvuus ja kuolleisuus (1). Sen aiheuttajia ovat monet virukset ja erilaiset bakteerit (2,3). Bakteeriperäinen meningiitti voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita ja pysyviä neurologisia vaurioita. Virusperäisen meningiitin taudinkuva on lievempi, eikä se yleensä aiheuta pysyviä neurologisia vaurioita (4). (5)

Virus- ja bakteerimeningiittien oireet ovat samankaltaisia, mutta viruksen aiheuttama tauti on yleensä hyvälaatuisempi (2). Erityisesti virusmeningiitin alkuoireet voivat olla virusinfektioille tyypillisiä lieviä yleisoireita (4). Etiologiasta riippumatta yleisiä meningiitin oireita ovat esimerkiksi kuume, niskajäykkyys, päänsärky ja silmien valonarkuus. Vakavissa, yleensä bakteeriperäisissä tapauksissa esiintyy sekavuutta, tajunnan tason laskua sekä kouristelua. Vastasyntyneillä meningiitin oireet ovat epäspesifisempiä kuin vanhemmilla. (5,6)

Meningiittiä ilmenee paljon useammin vastasyntyneisyyskaudella kuin millään muulla ikäkaudella (1). Se on tavallinen neonataalisepsiksen komplikaatio ja jopa 10–15 % vastasyntyneen sepsistapauksista aiheuttaa komplikaationa meningiitin (7). Neonataalisepsikselle ja -meningiitille altistavina tekijöinä pidetään muun muassa ennenaikaisuutta, äidin *Streptococcus Agalactiae* -kantajuutta, ennenaikaista sikiökalvojen puhkeamista sekä äidin korioamnioniittia (8).

Tässä syventävien opintojen opinnäytetyössä tutkitaan *Citrobacter koserin* aiheuttamaa vastasyntyneen meningiittiä laatimalla kattava kirjallisuuskatsaus julkaistuista C.koseri tapausselostuksista. *Citrobacter koserin* aiheuttama meningiitti vastasyntyneellä on harvinainen, mutta erittäin vakava ja huonoennusteinen infektio, minkä vuoksi valitsimme sen tarkastelun kohteeksi. Se johtaa vastasyntyneen kuolemaan noin 30 %:ssa tapauksista ja keskushermoston vaurioihin noin 50 prosentissa tapauksista (9). Tarkoituksena on selvittää C. koseri –infektion tyypillistä klininstä kuvaa ja tulosten pohjalta pohtia, löytyykö *Citrobacter koseri* -meningiitin taustalta tekijöitä, joiden avulla voitaisiin tunnistaa hankalat tautitapaukset ja ennaltaehkäistä itse tautia ja sen aiheuttamia komplikaatioita.

2 TAUSTA JA TAVOITTEET

2.1 Tausta

2.1.1 Meningiitti

Meningiitti eli aivokalvojen tulehdus on vakava infektio, johon liittyy korkea sairastuvuus ja kuolleisuus (1). Meningiitin aiheuttajia ovat monet virukset, kuten entero- ja Herpes simplex -virukset sekä erilaiset bakteerit (2,3). Viruksen aiheuttamaa meningiittiä kutsutaan myös aseptiseksi meningiitiksi ja bakteeriperäistä purulentiksi meningiitiksi (4). Aseptisen meningiitin harvinaisena aiheuttajana voi joskus olla esimerkiksi jokin lääkeaine (4). Bakteeriperäinen meningiitti on tavallisin vastasyntyneillä ja pikkulapsilla sekä vanhuksilla ja immuunipuutteisilla, mutta sitä esiintyy kaikissa ikäryhmissä (5).

Maailmanlaajuisesti bakteerimeningiitin ilmaantuvuudeksi on esitetty 0,25–0,61 tapausta 1000:a elävänä syntynyttä lasta kohti (10). Alueellinen vaihtelu sairastavuudessa ja kuolleisuudessa niin koko väestössä kuin vastasyntyneiden joukossa on suurta. Bakteerimeningiittiä esiintyy eniten Saharan eteläpuolisessa Afrikassa. Kehitysmaissa vastasyntyneen kuolleisuus on 40–58 % ja kehittyneissä maissa 10 %. Suomessa kuolevuus bakteeriperäiseen meningiittiin on alle 5 %, mutta se voi kuitenkin aiheuttaa vakavia komplikaatioita, joista esimerkkejä ovat kehitysvammaisuus, kuulohermon vauriot sekä häiriöt motoriikassa tai aivoselkäydinnestekierrossa. (5,11)

Meningiitin oireet voivat taudinaiheuttajasta riippumatta olla samankaltaisia, mutta viruksen aiheuttama taudinkuva on yleensä hyvälaatuisempi ja sen oireet ovat lievempiä ja ohimeneviä (2). Yleisiä meningiitin oireita ovat kuume, niskajäykkyys, ärtyneisyys, päänsärky ja silmien valonarkuus. Bakteeriperäisissä, vakavissa tapauksissa ilmenee sekavuutta, tajunnan tason laskua sekä kouristelua. Myös virusmeningiitti voi kehittyä vakavaksi, jopa kuolemaa aiheuttavaksi infektioksi, jos aivokalvojen lisäksi aivokudos infektoituu eli kehittyy meningoenkefaliitti. Tuolloin voi ilmaantua fokaalisia neurologisia puutosoireita, halvausoireita, tajunnan tason laskua sekä kouristelua. (5)

Meningiitti esiintyy usein samanaikaisesti sepsiksen kanssa tai se voi kehittyä sepsiksen seurauksena. Kirjallisuudessa esitetään eri lähteiden mukaan, että jopa 23–30 %:lla vastasyntyneistä, joilla on bakteremia eli joiden verestä voidaan todeta bakteerikasvua, on samanaikaisesti meningiitti (12,13). Lisäksi vastasyntyneen sepsiksessä ja meningiitissä esiintyy usein samankaltaisia oireita. (6,7).

2.1.2 Vastasyntyneen meningiitti

Meningiittiä ilmenee paljon useammin neonataalikaudella kuin millään muulla ikäkaudella (1). Vastasyntyneet ovat erityisen alttiita infektioille, sillä heti syntymän jälkeen humoraaliset, sellulaariset sekä fagosyyttiset immuunitoiminnot eivät ole vielä täysin kypsyneet. Toisaalta vastasyntynyttä suojaa ensimmäisen kuuden kuukauden ajan jonkin verran äidiltä istukan kautta saadut vasta-aineet (14). On myös esitetty, että vastasyntyneiden veri-aivoesteen läpäisevyys ja aivoverisuonten vaurioherkkyys ovat erilaiset kuin aikuisella. Näin ollen vastasyntyneet ovat erityisen alttiita infektioiden aiheuttamille neurologisille vaurioille. (10)

Meningiitti on tavallinen neonataalisepsiksen komplikaatio. Jopa 10–15 % vastasyntyneen sepsistapauksista aiheutuu komplikaationa meningiitti (7). Neonataalisepsikselle ja meningiitille altistavina tekijöinä pidetään muun muassa ennenaikaisuutta, äidin *Streptococcus Agalactiae* -kantajuutta, ennenaikaista kalvojen rupturoitumista, äidin korioamnioniittia, alhaista sosioekonomista statusta, miessukupuolta, invasiivista monitorointia ja elvytystä (8).

Vastasyntyneillä meningiitin oireet ovat epäspesifisempiä kuin vanhemmilla (5). Vastasyntyneillä bakteeriperäisen meningiitin oireista kuume tai vajaalämpöisyys ovat yleisiä, mutta silti niitä ei välttämättä aina esiinny. Muita oireita voivat olla esimerkiksi letargia, hypotonia, hermostuneisuus, uneliaisuus, ruokahaluttomuus, ripuli, hengityskatkokset, keltaisuus ja yleinen heikkous. Lisäksi 15–34 %:lla imeväisistä on kohtauksia mutta niskajäykkyyttä esiintyy harvoin. Joskus voi olla havaittavissa turvotusta päälaella etuaukileen alueella. (15)

Vastasyntyneiden systeemiset bakteeri-infektiot voidaan luokitella varhaisiin (early-onset) ja myöhäisiin (late-onset) infektioihin. Varhain alkanut bakteerimeningiitti määritellään monissa tutkimuksissa infektioksi, joka ilmaantuu 72 tunnin kuluessa syntymästä, mutta joihinkin määritelmiin sisällytetään vielä kuudentena elinpäivänä alkavat meningiitit. Tyypillisiä early-onset-infektion aiheuttajia ovat *Streptococcus Agalactiae, Esterichia Coli* ja *Listeria monocytogenes*. Late-onset-infektiolle tyypillisiä aiheuttajia ovat näiden edellä mainittujen lisäksi myös stafylokokit, *Streptococcus pneumoniae* ja gram-negativiiset bakteerit, kuten *Citrobacter koseri*. Varhainen bakteerimeningiitti assosioituu synnytyksen komplikaatioihin. (8,10,16)

2.1.3 Bakteerimeningiitin patogeneesi

Akuutti bakteeriperäinen meningiitti on vakava aivokalvojen ja subaraknoidaalitilan tulehdus, joka vaatii välitöntä huomiota ja lääkehoitoa. Se voi aiheuttaa vasospasmia ja tromboosia aivojen valtimoissa ja laskimoissa. Lisäksi siitä voi aiheutua painetta aivohermoissa ja hermosolujen nekroosia. Vastasyntyneellä immuunijärjestelmä on vielä kypsymätön. Soluvälitteinen immuniteetti kypsyy nopeasti, mutta vasta kolmen ensimmäisen elinkuukauden aikana (14). Vastasyntyneen veri-aivoeste on läpäisevämpi ja aivoverisuonet vaurioherkempiä kuin aikuisella (10). (13,15)

Bakteerit leviävät aivokalvoihin verenkierrosta, trauman avaamasta yhteydestä tai paikallisten tulehdusten leviämisestä. Taudinaiheuttajat käyttävät erilaisia mekanismeja, joiden avulla ne pääsevät verestä veriaivoesteen läpi aivoselkäydinnesteeseen (13). Näitä mekanismeja on esimerkiksi transsellulaarinen liike endoteelisolujen läpi, parasellulaarinen liike soluvälilliitoksen läpi ja kuljetus fagosyyttien mukana (13). Meningiitissä bakteerit kasvavat selkäydinnesteessä subaraknoidaalitilassa ja leviävät myös lukinkalvoon. Tulehdussolut, eksudaatti ja bakteerit leviävät jonkin verran myös penetroivien verisuonten ympärillä lukinkalvonalaisesta tilasta eteenpäin, mutta eivät kuitenkaan läpäise pia mater -aivokalvoa, eivätkä näin ollen yleensä pääse varsinaiseen aivokudokseen.(5)

Joskus tulehdus leviää araknoidaalikalvon läpi subduraalitilaan, mikä on harvinaista. Vielä harvinaisempaa on tulehduksen leviäminen kallon sisällä epiduraalitilaan eli duuran ja kallon väliseen tilaan, koska kovakalvo, dura mater on tiukasti kiinni kallon luissa. Sen sijaan selkäytimen alueella tulehdus leviää helpommin, sillä siellä epiduraalitila muodostuu löyhästä sidekudoksesta. Tällöin tulehdus voi päästä etenemään nikamanvälisten aukkojen kautta myös pleuraan tai retroperitoneaaliseen tilaan. Erityisen vahingollisia ovat ne bakteerimeningiitit, joissa infektion seurauksena syntyy absesseja, kuten tässä työssä käsiteltävän *Citrobacter koserin* aiheuttamissa infektioissa. (5,9,17)

2.1.4 Meningiitin diagnostiikka

Vastasyntyneen meningiitin kliininen kuva on vaihteleva ja taudinaiheuttajia on eri bakteerien lisäksi myös mm. virukset. Tyypillisiä kliinisiä merkkejä on lueteltu taulukossa 1(13). Diagnoosin vahvistamiseen tarvitaan likvor- eli aivoselkäydinnestenäyte, joten on tehtävä lumbaalipunktio. Taulukossa 2 esitellään laboratoriokokein likvornäytteestä saatavia tyypillisiä löydöksiä, jotka auttavat erottamaan, onko kyseessä virus- vai bakteerimeningiitti (4). Näytteestä tehtävän bakteerimäärityksen avulla pyritään selvittämään, mikä bakteeri on kyseessä ja millä sitä kannattaa hoitaa. (13)

Taulukko 1, Vastasyntyneen meningiitin tyypillisiä kliinisiä löydöksiä, mukailtu artikkelin kuvasta (13)

Vastasyntyneen meningiitin kliinisiä löydöksiä	
Kuume	Bradykardia
Hypotermia	Hypotensio
Ärtyvyys	Kohtaus
Letargia	Pullottava etuaukile
Ruokahaluttomuus	Niskajäykkyys
Oksentelu	Keltaisuus
Hengitysvaikeus	Hypo- tai hyperglykemia
Hengityskatkokset	Ripuli

Taudinaiheuttajaa voidaan likvornäytteestä selvittää bakteeriviljelyn avulla, mutta nykyisin käytetään myös polymeraasiketjureaktioon (PCR) perustuvaa nukleiinihapon osoitukseksi kutsuttua menetelmää. Siinä selkäydinnestenäytteestä pyritään osoittamaan tietyille taudinaiheuttajille tyypillisiä nukleiinihappoja. Näin voidaan saada selville keskushermostoinfektion taudinaiheuttaja, vaikka kyseessä olisi esimerkiksi virus, kuten Herpex simplex, enterovirus tai *Borrelia burgdorferi*. Elimistön tuottamia vasta-aineita aiheuttajamikrobeja kohtaan voidaan myös tutkia selkäydinnesteestä. Lisäksi viime aikoina on tutkittu mahdollisuuksia hyödyntää erilaisten elimistön tulehdusvasteen seurauksena likvoriin päätyvien biomarkkereiden, syto- ja kemokiinien analysoimista bakteeri- ja virusmeningiitin erotusdiagnostiikan apuna (18). (19,20)

Lumbaalipunktion ottamisen indikaatiot ovat hieman kiistanalaisia. Aiemmin selkäydinnestenäyte on ollut rutiininomaista vastasyntyneiden sepsisdiagnostiikassa. Myöhemmin on alettu kyseenalaistaa lumbaalipunktion merkitystä alkuvaiheen diagnostiikassa. Asiaa monimutkaistaa myös synnytyksen aikainen antibioottien käyttö, minkä vuoksi veren bakteeriviljelyn tulokset voivat olla epäluotettavia. (8)

Meningiitti esiintyy komplikaationa 10–15 % sepsikseen sairastuneista vastasyntyneistä. Toisaalta kirjallisuudessa esitetään kuitenkin, että vastasyntyneillä, joilla verinäytteen bakteeriviljelyn tulos on positiivinen, jopa 30 %:lla on samanaikaisesti positiivinen aivoselkäydinnestenäyte (13). Joidenkin hoitosuositusten mukaan kaikilta vastasyntyneiltä, joille tehdään sepsiksen diagnostiikkaa, on tutkittava myös selkäydinnestenäyte riippumatta veriviljelyn tuloksesta mahdollisen meningiitin diagnosoimiseksi.

Tätä tukee se, että tutkimusten mukaan jopa 38 %:ssa vahvistetuista vastasyntyneen meningiittitapauksista verinäytteen bakteerimäärityksen tulos on ollut negatiivinen (21,22). (7)

Selkäydinnestenäytteen ottaminen onkin perusteltua erityisesti silloin, jos äiti on saanut mikrobilääkeprofylaksian ennen synnytystä ja vastasyntyneellä epäillään sepsistä. Toisaalta pidetään perusteltuna myös sellaista hoitokäytäntöä, jossa selkäydinnestenäyte otetaan vain veriviljelypositiivisissa tapauksissa, jos on käytettävissä luotettava veriviljely, koska vastasyntyneen varhainen, veriviljelynegatiivinen meningiitti on erittäin harvinainen. (7)

Kuitenkin lumbaalipunktio olisi hyvä ottaa kaikilta niiltä vastasyntyneiltä, joiden veriviljelyn tulos on positiivinen, kliininen kuva tai muut laboratoriokokeet herättävät vahvan epäilyn bakteerisepsiksestä tai joiden vointi heikkenee antibioottihoidosta huolimatta (22). Lisäksi on huomioitava, että vaikka aivoselkäydinnestenäyte on luotettava tapa diagnosoida meningiitti, voi se joskus olla taudin alkuvaiheessa negatiivinen. Vasta myöhemmin otettu lumbaalipunktio voi osoittaa taudinaiheuttajan, minkä vuoksi näyte on perusteltua ottaa toistetusti, jos oireet jatkuvat (23).

Taulukko 2, Tyypillisiä löydöksiä likvornäytteestä, mukailtu taulukosta. (4)

	ASEPTINEN MENINGIITTI	**BAKTEERIPERÄINEN MENINGIITTI**
ULKONÄKÖ	Kirkas	Usein samea
SOLUKKUUS (VALKOSOLUT)	Lievästi koholla	Selvästi koholla
VALKOSOLUJEN ERITTELY	Lymfosyyttejä	Granulosyyttejä
BAKTEERIVÄRJÄYS	Negatiivinen	Usein positiivinen
PROTEIINI	Lievästi koholla (500-800mg/l)	Selvästi koholla (>1000mg/l)
GLUKOOSI	Normaali tai lievästi alentunut (2-4 mmol/l)	Alentunut, alle 2 mmol/l
LAKTAATTI	Normaali	Koholla

2.1.5 Meningiittiä aiheuttavat bakteerit

Merkittävimmät vastasyntyneiden meningiittiä aiheuttavat bakteerit ovat *Streptococcus agalactiae* ja *Escerichia coli K1*. Ne aiheuttavat ainakin kaksi kolmasosaa vastasyntyneiden kuolemaan johtaneista meningiiteistä Euroopassa. Muita aiheuttajia ovat esimerkiksi *Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes* sekä gram-negatiiviset bakteerilajit, kuten *Klebsiellat, Enterobakteerit, Serratiat* ja tässä työssä käsiteltävät *Citrobakteerit*. (10)

Erot bakteerien soluseinän rakenteessa jakaa ne kahteen pääluokkaan, grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Soluseinän rakenteen ominaisuuksista johtuen ne värjäytyvät bakteerivärjäyksessä eri värisiksi. Värjäysmenetelmää kutsutaan gramvärjäykseksi. Grampositiiviset bakteerit värjäytyvät siinä tumman sinivioleteiksi ja gramnegatiiviset vaaleanpunaisiksi. (24)

Grampositiivisten bakteerien soluseinässä peptidoglykaanikerros on paljon paksumpi, sillä siinä on useita kymmeniä kerroksia päällekkäin. Gramnegatiivisten bakteerien soluseinässä kerroksia on vain 1-3. Peptidoglykaanikerros on se soluseinän osa, johon esimerkiksi penisilliini ja sen johdannaiset vaikuttavat. Gramnegatiivisilla bakteereilla on grampositiivista poiketen peptidoglykaanikerroksen ulkopuolella vielä lipidi-kaksoiskalvo, ulkomembraani. Se estää haitallisia aineita pääsemästä bakteerin sisään ja tekee gramnegatiiviset bakteerit resistenteiksi monille sellaisille lääkkeille, jotka ovat tehokkaita grampositiivisia bakteereja vastaan. (24)

Ulkomembraanin keskeisenä rakenneosana on lipopolysakkaridi (LPS), joka osaltaan estää haitallisten aineiden läpipääsyä. Lisäksi sillä on toksinen vaikutus useimpiin soluihin ja elimiin, minkä vuoksi siitä käytetään myös nimitystä endotoksiini. Sen vaikutuksia ovat esimerkiksi kuume, verenkiertojärjestelmän ja veren hyytymisjärjestelmän häiriöt, leukosytoosi, lisämunuaisvaurio ja hypotoninen vaskulaarinen sokki. Nämä voivat aiheuttaa endotoksiinisokiksi kutsutun tilan gramnegatiivisen bakteerin aiheuttamassa sepsiksessä. (24)

Taulukko 3, Hallitsevat vastasyntyneen bakteerimeningiitin aiheuttajat. (8)

Gram -positiiviset	**Gram -negatiiviset**
Streptococcus Agalactiae	*Escherichia coli*
Listeria monocytogenes	Klebisellat
Staphylococcus aureus	Enterobakteerit
Enterococcus	Serratiat
Koagulaasi -negatiiviset stafylokokit	Citrobakteerit

2.1.6 Citrobacter koseri

Citrobacter koseri, joka on aiemmin tunnettu nimillä *Citrobacter diversus* ja *Levinea malonatica*, on gram-negatiivinen sauva, joka kuuluu *Enterobacteriaceae* -heimoon ja *Citrobactereae* -sukuun. Se on anaerobi, mutta kykenee myös elämään aerobisissa olosuhteissa. Citrobakteerit kataboloivat glukoosia ja muita

hiilihydraatteja tuottamalla happoa ja kaasua. C. koseri esiintyy yleensä yksittäisinä tai pareina ja pystyy liikkumaan värekarvallisten flagellojen avulla. (16)

CItrobakteereja esiintyy vedessä, maaperässä, ruoassa, suolistossa sekä naisen sukupuoli- ja virtsateissä. Ei tiedetä varmasti, saavatko vastasyntyneet infektion aiheuttavan tartunnan yleensä äidiltään vai muualta ympäristöstä. Citrobakteerit eivät yleensä ole patogeenisiä, mutta kuitenkin C.koseri on opportunistisesti patogeeninen. Se aiheuttaa vastasyntyneillä meningiittiä ensimmäisten kahden elinkuukauden aikana. On esitetty, että muutaman kuukauden ikäisellä saattaa olla jokin kehityksellinen suoja, minkä vuoksi sitä vanhemmilla ei juurikaan C.koserin aiheuttamaa meningiittiä esiinny. Lisäksi on viitteitä siitä, että ennenaikaisesti syntyneillä vastasyntyneillä on mahdollisesti suurempi alttius kehittää C.koseri -meningiitti. (9,25,26)

Citrobacter koserilla on virulenssitekijöitä, joiden avulla se kykenee tunkeutumaan ja selviytymään epiteelisolujen sisällä. Tutkimuksissa on havaittu, että se kykenee ainakin elimistön ulkopuolella tunkeutumaan ja selviytymään myös tulehdussolujen, makrofagien sisällä (27). Lisäksi sillä on taipumus muodostaa absesseja. Nämä ominaisuudet vaikeuttavat tehokkaan antibioottihoidon toteuttamista, mikä lisännee C.koseri -meningiitin aiheuttamaa kuolleisuutta.(9)

2.2 Tavoitteet

Tämän syventävien opintojen opinnäytetyön tavoitteena on tutkia *Citrobacter koserin* aiheuttamaa vastasyntyneen meningiittiä laatimalla kattava PubMed-kirjallisuuskatsaus julkaistuista C.koseri tapausselostuksista. Tutkimuskysymyksinä on selvittää, millainen on C. koseri –infektion tyypillinen kliininen kuva, ja millaisia ovat vakavalle infektiolle altistavat ja ennusteen vaikuttavat tekijät. Tulosten perusteella on mahdollista pohtia, löytyykö *Citrobacter koseri* -meningiitin taustalta tekijöitä, joiden avulla voitaisiin tunnistaa hankalat tautitapaukset ja ennaltaehkäistä itse tautia ja sen aiheuttamia komplikaatioita.

3 MATERIAALI JA MENETELMÄT

3.1 Materiaali

Tässä työssä tehtiin tilastollista analyysia 38 tapauksesta, joissa Citrobacter koseri oli aiheuttanut meningiitin vastasyntyneelle. Analysoidut tapaukset kerättiin PubMed-tietokannan artikkeleista löytyvistä tapausselostuksista. Tutkimusaineisto koottiin suorittamalla systemaattinen kirjallisuushaku käyttämällä hakua: ”citrobacter AND meningitis AND (infant OR newborn OR neonate)”. Tällä haulla saatiin siis tulokseksi kaikki artikkelit, jotka sisälsivät sanat “citrobacter” ja “meningitis” ja jonkin sanoista “infant”, “neonate” tai “newborn”. Hakukone otti huomioon kaikista näistä sanoista myös monikko- ja eräät muut taivutusmuodot sekä niihin liittyvät MESH-termit. Alla on kuva (Kuva 1) tehdystä hausta sekä sen selityksestä. Haku toteutettiin 9.3.2022 ja sillä saatiin 140 tulosta.

Näistä tuloksista valittiin mukaan kaikki ne artikkelit, jotka täyttävät seuraavat kriteerit: 1. Artikkelin tulee sisältää tapausselostus tai -selostuksia Citrobacter koseri -meningiitistä alle 3kk ikäisellä lapsella, 2. olla englanninkielinen ja 3. olla luettavissa Tampereen yliopiston lisensseillä. Tutkimuksen ulkopuolelle rajattiin myös tapausselostukset, joissa meningiittiä edeltää jokin likvor-tilaa kajoava toimenpide kuten shuntin asennus. Kriteerit täyttäviä artikkeleita on 26 (Liite 1) ja niissä esitellään yhteensä 38 tapausta, jotka kaikki otettiin mukaan analyyseihin. Kirjallisuushaun tuloksista 114 artikkelia rajautuu tutkimuksen ulkopuolelle. Niistä suurimmassa osassa (90) ei esitellä sopivia tapausselostuksia (Liite 2). Väärän kielen vuoksi sopimattomia artikkeleita on 9 (Liite 3). Artikkeleita, joiden sisältö jää lukuoikeuden puuttumisen vuoksi näkemättä on 15 (Liite 4).

3.2 Menetelmät

Kriteerit täyttävien artikkeleiden tapausselostuksissa annetut tiedot kerättiin manuaalisesti yhteen tietotaulukkoon, jonka avulla tapauksia analysoitiin tilastollisin menetelmin. Tilastolliset analyysit suoritettiin SPSS-ohjelmiston versiolla 28. Analyyseissa selvitettiin raskauden keston, sukupuolen, synnytystavan, monisikiöisyyden, syntymäpainon, sairastumisiän sekä erilaisten raportoitujen oireiden ja statuslöydösten yhteyttä kuolleisuuteen. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa $p < 0{,}05$. Tulokset -kappaleessa on tulosten yhteydessä mainittu tarkemmin, millä tilastollisen analyysin keinolla kyseinen tulos on saatu.

3.3 Tutkimuksen etiikka

Tutkimukseen ei tarvita erityisiä tutkimuslupia. Kyseessä ei ole kokeellinen tutkimus, vaan aineiston analysointi. Käytetty aineisto kerättiin tapausselostuksista, jotka on esitetty tieteellisissä julkaisuissa luettavissa olevissa artikkeleissa. Aineistossa ei ole sairauskertomustietoja tai muita salassa pidettäviä potilastietoja tai tietoja, joiden käyttämiseen tarvittaisiin erityinen lupa joltakin taholta.

#1 ••• Search: **citrobacter AND meningitis AND (infant OR neonate OR newborn)** Sort by: **Most Recent** 140

("citrobacter"[MeSH Terms] OR "citrobacter"[All Fields] OR "citrobacters"[All Fields]) AND ("meningeal"[All Fields] OR "meninges"[MeSH Terms] OR "meninges"[All Fields] OR "meninge"[All Fields] OR "meningism"[MeSH Terms] OR "meningism"[All Fields] OR "meningisms"[All Fields] OR "meningitis"[MeSH Terms] OR "meningitis"[All Fields] OR "meningitides"[All Fields]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant s"[All Fields] OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatals"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "newborns"[All Fields] OR "newborn s"[All Fields]))

Translations

citrobacter: "citrobacter"[MeSH Terms] OR "citrobacter"[All Fields] OR "citrobacters"[All Fields]
meningitis: "meningeal"[All Fields] OR "meninges"[MeSH Terms] OR "meninges"[All Fields] OR "meninge"[All Fields] OR "meningism"[MeSH Terms] OR "meningism"[All Fields] OR "meningisms"[All Fields] OR "meningitis"[MeSH Terms] OR "meningitis"[All Fields] OR "meningitides"[All Fields]
infant: "infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] OR "infants"[All Fields] OR "infant's"[All Fields]
neonate: "infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatals"[All Fields] OR "neonate's"[All Fields]
newborn: "infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields] OR "newborns"[All Fields] OR "newborn's"[All Fields]

Kuva 1, Kirjallisuushaku

4 TULOKSET

Aineistoissa oli yhteensä 38 vastasyntynyttä, poikavauvoja oli enemmän kuin tyttövauvoja, 50 % vastasyntyneistä raportoitiin syntyneen alateitse ja 6 vastasyntyneistä oli syntynyt monisikiöisestä raskaudesta (taulukko 4). Monisikiöisistä lapsista 5 oli tyttöjä, 1 oli poika, ja tässä ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero Khii-neliö testillä tutkittaessa, X^2 (1,38) =5,737, p=0,017, Cramer´s V=0,389. Raskauden keston mediaani oli 36 viikkoa ja syntymäpainon mediaani oli 2006,5 grammaa (taulukko 6). Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkittäviä sukupuolten välisiä eroja verrattaessa Citrobacter koseri -taudin aiheuttaman kuoleman yleisyyttä, raskauden kestoa, syntymäpainoa sekä C.koseri -meningiittiin sairastumisikää.

Taulukko 4, Sukupuolijakauma, synnytystapa ja sikiöiden lukumäärä

	N	%
Sukupuoli		
Nainen	15	39,5
Mies	23	60,5
Synnytystapa		
Alatie	19	50,0
Sektio	11	28,9
Ei tiedossa	8	21,1
Sikiöiden lukumäärä		
Yksi (tai ei raportoitu)	32	84,2
Kaksi	5	13,2
Kolme	1	2,6

Raskauden keston havaittiin olevan yhteydessä sairauden aiheuttamaan kuolleisuuteen. C.koseri meningiitin aikana kuolleet vastasyntyneet olivat syntyneet varhaisemmilla raskausviikoilla kuin elossa taudista selvinneet. Kuolleiden raskauden kesto oli keskimäärin 32,9 viikkoa ja elossa selvinneiden 35,9 viikkoa, keskiarvojen välillä on tilastollisesti merkitsevä ero Mann-Whitney-U testillä määritettynä, U(30)=146,50, Z=2,213,p=0,027.

Syntymäpainolla, synnytystavalla ja sikiöiden lukumäärällä ei havaittu olevan vaikutusta kuolleisuuteen. Samoin veriviljelypositiivisuudella tai -negatiivisuudella eikä leukopenialla tai -sytoosilla havaittu olevan yhteyttä lisääntyneeseen kuolleisuuteen.

Tapauksista raportoitujen oireiden ja kuolleisuuden välillä havaittiin tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä Khiin neliötestillä. Kuolema oli yleisempää niiden vastasyntyneiden joukossa, joilla raportoitiin letargiaa, X^2

(1,38)=6,842,p=0,009, Cramer´s V=0,424, hengityskatkoksia, X^2 (1,38)=10,474, p=0,001, Cramer´s V=0,525 tai kohtausoireita, X^2 (1,38)=6,842, p=0,009, Cramer´s V= 0,424. Yleisin raportoitu oire oli kuume, jota raportoitiin 55,3 %:lla tapauksista. Taulukossa 5 on esitelty 10 yleisintä oiretta sekä niiden esiintyvyys aineiston tapauksissa.

Taulukko 5, 10 yleisintä oiretta, niiden esiintyvyys ja yhteys kuolleisuuteen.

Raportoitu oire	N	%	P (yhteys kuolleisuuteen)
Letargia	10	26,3	0,009
Kohtausoireet	10	26,3	0,009
Hengityskatkokset	8	21,1	0,001
Kuume	21	55,3	EM (Ei tilastollista merkitsevyyttä)
Käsittelyarkuus / Ärtyvyys	13	34,2	EM
Ruokahaluttomuus	12	31,6	EM
Hengitysvaikeus	5	13,2	EM
Keltaisuus	5	13,2	EM
Hydrokefalus	5	13,2	EM
Oksentelu	3	7,9	EM

Tutkitussa aineistossa infektion aikaisilla poikkeavilla pään kuvantamistutkimuksilla (CT, MRI, UÄ ja RTG) ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa kuoleman tai taudista elossa selviämisen, sairastumisiän, syntymäpainon, ennenaikaisuuden, monisikiöisyyden, raskauden keston tai early vs. late-onset meningiitin välillä. Kuitenkin 71,1 % tapauksista oli havaittu taudin aikana jokin poikkeava kuvantamislöydös aivoissa eri kuvantamismenetelmillä.

Likvorin glukoosipitoisuudella eikä veren leukosyyttitasoilla havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää yhtyettä kuoleman todennäköisyyteen. Tyttöjen ja poikien, eikä mono- ja monisikiöraskauksista syntyneiden vastasyntyneiden välillä havaittu merkitsevää eroa sairastumisiässä, joka tässä katsottiin olevan se elinpäivä, jolloin potilaalla raportoitiin olleen ensimmäiset oireet.

Varhain alkaneen (early-onset, alle 7 vrk iässä, N=11, 30,6 %) ja myöhään alkaneen (late-onset, yli 7 vrk iässä, N=25, 69,4 %) meningiittejä vertailtaessa late-onset meningiittejä oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän yhden otoksen Khii-neliön testillä tutkittuna, X^2 (1, N=36)=5,44, p=0,02. Early-onset meningiitti-ryhmässä Khii-neliön testillä tutkittuna oli tyttövauvoja (7, 50 % vs. 4, 18,2%) tilastollisesti merkitsevästi enemmän, X^2 (1,36)=4,083, p=0,043, Cramer´s V=0,337. Raskauden kestolla, sikiöiden lukumäärällä, synnytystavalla, syntymäpainolla, neurologisella vammautumisella, kuvantamislöydöksillä, kuolemaan johtavilla meningiiteillä tai veriviljelypositiivisuudella ei ole todettavissa tilastollisesti merkitseviä eroja early-onset ja late-onset meningiittien välillä.

C. koseri veriviljelypositiivisuutta tutkittaessa meningiittipotilailla tutkimusaineistossa oli veriviljelypositiivisia 47,2 prosenttia ja negatiivisia 52,8 prosenttia. Sairastumisikä, monisikiöisyys, early- ja late-onset meningiitti sekä kuolemaan johtava tauti eivät eronneet veriviljelypositiivisuuden suhteen tilastollisesti merkitsevästi. C.koseri veriviljelypositiivisuus (mediaani=34 raskausviikkoa, n=17 vs mediaani=38 rv, n=19) liittyi tilastollisesti merkitsevästi raskauden lyhyempään kestoon Mann-Whitneyn testillä tutkittuna, U(34)=58,50, Z=-2,623, p=0,009. Samoin kun verrattiin keskosina (alle 37 raskausviikolla) syntyneillä (n=13, 76,5%) oli todettavissa C. koseri veriviljelypositiivisuus Khiin-neliön testillä tilastollisesti merkitsevästi useammin kuin yli 37 raskausviikolla syntyneillä (n=4, 23,5 %), $X^2(1,32)=6,026$, p=0,014, Cramer´s V=0.434.

Neurologista vammautumista sairastetun meningiitin jälkeen oli elossa selvinneistä noin 31 prosentilla, kuolleita oli 8 eli 21,1 % ja taudista elossa selvinneistä 69 % oli neurologisesti oireettomia. Aineistossa ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja verrattaessa vammautumista ja tarkasteltavia muuttujia toisiinsa.

Taulukko 6, Raskauden kesto ja syntymäpaino

	Raskauden kesto (vk), N=32	**Syntymäpaino (g), N=26**
Mediaani	36,00	2006,5
Keskihajonta	4,32	821,7
Minimi	23	580
Maksimi	40	3636
Persentiilit		
25	32,25	1663,5
50	36,00	2006,5
75	39,00	2873,0

5 POHDINTA

Tutkimuksessa todettiin raskauden keston ja kuolleisuuden välillä tilastollisesti merkitsevä yhteys. Lapsen ennenaikainen syntymä lisäsi kuoleman todennäköisyyttä sairauden aikana. Kirjallisuudessa on vastaavasti todettu myös muiden bakteerien aiheuttamien meningiittien osalta, että ennenaikaisuus lisää vastasyntyneen meningiitin esiintyvyyttä sekä kuolleisuutta (28). Aineistossa oli late-onset meningiittejä tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin early-onset meningiittejä, mikä viittaa siihen, että C. koseri ei todennäköisesti aiheuta niin usein meningiittiä heti syntymän jälkeen. Mielenkiintoinen löydös oli toisaalta se, että C.koseri veriviljelypositiivisuus liittyi tilastollisesti merkitsevästi raskauden lyhyempään kestoon, mikä voi vahvistaa sitä, että se voi keskoslapsilla olla todellinen riski vakavaan infektioon, vaikka ei heti syntymän jälkeen tautia aiheuttaisikaan.

Citrobacter koseri -meningiitti voi aiheuttaa laajasti erilaisia vakavia oireita, joiden esiintyvyys vaihtelee paljon eri tapausten välillä. Tähän tutkimukseen kerätyssä aineistossa käsitellään 25 erilaista oiretta, joista useimmat esiintyivät vain muutamilla tapauksista. Näin ollen on vaikea kuvata C.koseri -meningiitille tyypillistä taudinkuvaa. Toisaalta aineisto on kerätty tapausselostuksista ja on mahdollista, ettei niissä ole raportoitu kaikkia potilaalla ilmenneitä oireita, mikä voi vääristää tuloksia eri oireiden yleisyydestä. Kirjallisuuden mukaan kuumetta ei vastasyntyneen meningiitissä välttämättä esiinny, mikä pätee saamiemme tulosten mukaan myös *C.* koseri -meningiittiin. Kuume on yleisin yksittäinen raportoitu oire aineistossamme. Sitä oli 55,3 % tapauksista. Sen esiintyvyys on samaa luokkaa kuin Okike ym. tutkimassa 263 bakteerimeningiittiin sairastuneen vastasyntyneen (<90 päivää) joukossa, jossa kuumetta esiintyi 54 %:lla sairastuneista (29). Seuraavaksi yleisimmiksi oireiksi havaittiin käsittelyarkuus/ärtyvyys (34,2 %) sekä ruokahaluttomuus (31,6 %).

Ennustetta huonontaviksi oireiksi tutkimuksessamme osoittautuivat letargia, eli poikkeava uneliaisuus, kohtausoireet ja hengityskatkokset, joita kaikkia esiintyi yli 20 %:lla tapauksista. Kuolleisuus oli suurempi niiden vastasyntyneiden joukossa, joilla oli jokin näistä oireista. Edellä mainitussa yleisesti bakteerimeningiittejä käsitelleessä Okike ym. tutkimuksessa ruumiinlämmön vaihtelut sekä kohtausoireet ennustivat vakavia keskushermostovaurioita ja ennenaikaisuus, matala syntymäpaino sekä kooma assosioituivat kuolemaan, jota myös tämän tutkimuksen tulokset tukevat melko hyvin (29).

Tutkimuksessa todettiin, ettei vastasyntyneen sukupuolella eikä sillä, onko kyseessä ollut mono- vai monisikiöraskaus ole merkitystä C. koseri -meningiittiin sairastumisikään eikä sen aiheuttamaan kuolleisuuteen. Kuitenkin voidaan todeta, että aineistossamme monisikiöraskaudesta syntyneiden vastasyntyneiden osuus, 15,8 % on suuri. Monisikiöraskauksien esiintyvyys vaihtelee eri maiden välillä ollen

Farmer ym. tekemän katsauksen mukaan 0,7 %-3,34 % (30). Tutkimassamme aineistossa monisikiöraskauksista syntyneitä oli moninkertaisesti enemmän kuin kaikkien vastasyntyneiden joukossa yleensä. Tämä antaa aiheen hypoteesiin siitä, että monisikiöisyys voi altistaa vastasyntyneen C.koseri -meningiitille. Osittain tämä voi olla seurausta myös monisikiöraskauden aiheuttamasta ennenaikaisuudesta. Tätä tukee myös aiemmissa tutkimuksissa monisikiöraskauteen yhdistetty, ensisijaisesti kypsymättömyydestä aiheutuva kohonnut sairastumisen ja kuoleman riski vastasyntyneisyyskaudella.(31)

Tutkimusta rajoitti se, että tehdyt tutkimukset ja löydösten raportointitapa vaihtelevat eri tapausselostusten välillä paljon. Useissa artikkeleissa mainitaan ainoastaan poikkeavia löydöksiä, mikä voisi vääristää tuloksia esimerkiksi poikkeaviin laboratoriotuloksiin liittyen. Raportoiduista laboratoriotuloksista analysoitiin veriviljelypositiivisuutta, likvorin glukoosipitoisuutta ja veren leukosyyttitasoja. Tutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä analysoitujen laboratorioarvojen ja kuoleman todennäköisyyden välillä.

Analyysissämme todettiin 71,1 % tapauksista jokin poikkeava kuvantamislöydös, mutta niillä ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä kuolleisuuteen. Toisaalta kuvantamismenetelmien saatavuus on vaihdellut eri tapausten ajankohtien ja tapahtumapaikkojen välillä, sillä ne ovat eri vuosikymmeniltä ja eri puolilta maailmaa. Näin ollen artikkelien välillä oli suurta vaihtelua käytetyissä kuvantamismenetelmissä ja löydösten raportointitavassa. Tämä vaikeuttaa luotettavien johtopäätösten tekemistä.

Aineiston avulla ei kyetty luotettavasti analysoimaan eri lääkehoitojen tehoa meningiitin hoidossa, sillä käytössä ei ollut riittävän yksityiskohtaista tietoa käytettyjen lääkkeiden määristä ja käyttöajoista. Lisäksi useimmissa tapauksissa oli käytetty runsaasti erilaisia antimikrobilääkkeiden kombinaatioita, joita oli myös useasti muokattu hoitojakson aikana. Antimikrobilääkehoitojen vertailua hankaloittaa myös lisääntyvä, alueittain vaihteleva resistenssitilanne. Alueellista vaihtelua kuvaa se, että esimerkiksi vuonna 2019 antibioottiresistenssiin yhdistettyjä kuolemia raportoitiin eniten läntisessä Saharan eteläpuolisessa Afrikassa, jossa todettiin 27,3 kuolemaa per 100000, kun taas Autralaasiassa vastaava luku oli vain 6,5.(32)

Tutkittaessa keinoja, joilla C.koseri -meningiittiä voidaan ennaltaehkäistä voitaneen hyödyntää kokemuksia ja tutkimustietoa antibioottiprofylaksian käytöstä muiden taudinaiheuttajien kohdalla. Esimerkiksi Streptococcus Agalactian aiheuttamaa vastasyntyneen meningiittiä on pyritty ennaltaehkäisemään äidille annettavalla profylaktisella antibiootilla. Sen tehosta on näyttöä early-onset-meningiitin ilmaantuvuuden vähentämisessä, mutta vastaavaa vaikutusta ei ole havaittu late-onset-infektioiden kohdalla. Nyt tutkitaan muun muassa mahdollisuutta käyttää antibioottiprofylaksian sijaan rokotteita estämään näitä vakavia infektioita. (33,34)

Citrobacter koserin aiheuttaman vastasyntyneen meningiitin oirekuva osoittautui tutkimuksessamme monimuotoiseksi. Se johtaa toisinaan kuolemaan tai neurologiseen vammautumiseen. Tässä aineistossa kuolleita oli noin viidesosa ja taudista elossa selviytyneistä noin 70 % oli neurologisesti moitteettomia. Nämä luvut olivat parempia kuin C. koserin yhteydessä on aiemmin kuvattu (11). Laboratoriokokeista ei näyttänyt tässä materiaalissa löytyvän ratkaisua diagnoosin nopeuttamiseksi. Ehkäpä selkäydinnesteen analytiikassa, esimerkiksi polymeraasiketjureaktioon (PCR) perustuvassa mikrobin nukleiinihapon osoituksella voisi diagnoosia nopeuttaa, jolloin olisi mahdollista hoitaa heti kaikkein sopivimmilla lääkkeillä hankalaa tautia. Tulevaisuudessa tarvittaisiin lisää tietoa siitä, kuinka voitaisiin löytää tehokkaammin sairastumisriskissä olevat vastasyntyneet ja ennaltaehkäistä ja hoitaa C.koseri -meningiittiä, jotta taudin ennustetta saataisiin kohennettua.

6 LÄHTEET

1. El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, Toye J, Ting J, Yoon EW, et al. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2019 May;38(5):476–80. Saatavilla: https://journals.lww.com/00006454-201905000-00007
2. Hartikainen P, Hokkanen L. Aivojen ja aivokalvojen tulehdussairaudet. Muistisairaudet. Duodecim; 2015.
3. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. J Clin Virol. 2017 Sep;94:110–4.
4. Häppölä O. Aseptinen meningiitti, Enkefaliitti [Internet]. Soinila S, Kaste M, editors. Vol. Neurologia. Duodecim; 2014 [Luettu 9.10.2023]. Saatavilla: https://www.oppiportti.fi/op/neu00278/do
5. Mäkinen M, Arola J, Kholová I, Kronqvist P, Leivo I, Mäyränpää M, et al. Patologia [Internet]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; [Luettu 7.9.2023]. Saatavilla: https://www.oppiportti.fi/op/pat00781/do
6. Roos KL. Acute Bacterial Meningitis. Semin Neurol. 2000;20(3).
7. Luoto R, Holmberg K, Ruuskanen O, Lehtonen L. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2014 [Luettu 26.10.2022]. p. 675–82 Vastasyntyneen sepsis. Saatavilla: https://www.duodecimlehti.fi/duo11584
8. Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. Semin Neonatol [Internet]. 2001 [Luettu 26.10.2022];6(2):157–72. Saatavilla: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/11483021/
9. Agrawal D, Mahapatra AK. Vertically acquired neonatal citrobacter brain abscess - Case report and review of the literature. Journal of Clinical Neuroscience. 2005;12(2):188–90.
10. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simoes LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. J Med Microbiol. 2013 Dec;62(Pt 12):1781–9.
11. Barichello T, Rocha Catalão CH, Rohlwink UK, Kuip M van der, Zaharie D, Solomons RS, et al. Bacterial meningitis in Africa. Front Neurol [Internet]. 2023 [Luettu 29.9.2023];14. Saatavilla: /pmc/articles/PMC9972001/
12. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2014 [Luettu 5.1.2023];27(1):21–47. Saatavilla: https://journals.asm.org/journal/cmr
13. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowiez M. Bacterial Meningitis in the Infant. Clin Perinatol [Internet]. 2015 Mar 1 [Luettu 14.10.2022];42(1):29. Saatavilla: /pmc/articles/PMC4332563/
14. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune Responses in Neonates. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2014 [Luettu14.8.2023];10(9):1171. Saatavilla: /pmc/articles/PMC4407563/

15. Davis LE. Acute Bacterial Meningitis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology [Internet]. 2018 Oct;24(5):1264–83. Saatavilla: http://journals.lww.com/00132979-201810000-00004
16. Doran TI. The role of Citrobacter in clinical disease of children: Review. Clinical Infectious Diseases. 1999;28(2):384–94.
17. Vaz Marecos C, Ferreira M, Ferreira MM, Barroso MR. Sepsis, meningitis and cerebral abscesses caused by Citrobacter koseri. BMJ Case Rep. 2012;
18. Caragheorgheopol R, Țucureanu C, Lazăr V, Florescu S, Lazăr D, Caraș I. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis. Exp Ther Med [Internet]. 2023 Mar 22 [Luettu 24.4.2023];25(5):204. Saatavilla: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.libproxy.tuni.fi/37090083/
19. Seiskari T. Fimlab. 2020 [Luettu 14.8.2023]. Laboratoriotiedote 35/2020. Saatavilla: https://fimlab.fi/ajankohtaista/tiedotteet/tutkimus-23052-li-mikrnho-mikrobit-nukleiinihappo-kval-likvori-otetaan-kayttoon-30-3-2020-2
20. McGuire JL, Tuite N V., Swami SK, Avery RA. Assessment of Diagnostic Yield of Nonculture Infection Testing on Cerebrospinal Fluid in Immune-Competent Children. JAMA Netw Open. 2019;
21. Garges HP, Anthony Moody M, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? Pediatrics. 2006 Apr 1;117(4):1094–100.
22. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics [Internet]. 2012 May 1 [Luettu 22.4.2023];129(5):1006–15. Saatavilla: /pediatrics/article/129/5/1006/73781/Management-of-Neonates-With-Suspected-or-Proven
23. Ponnampalam A, de Sousa P, Carroll W. Case Report: Recognising early meningitis: a missed opportunity to diagnose meningitis. BMJ Case Rep [Internet]. 2016 Aug 11 [Luettu 18.10.2022];2016. Saatavilla: /pmc/articles/PMC4986138/
24. Skurnik M, Vuopio J. Bakteerin soluseinä. In: Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vapalahti O, Vuopio J, editors. Mikrobiologia. 978th-951st-656th-896th–9th ed. Duodecim; 2020.
25. Ekwanzala MD, Dewar JB, Kamika I, Momba MNB. Genome sequence of carbapenem-resistant Citrobacter koseri carrying blaOXA-181 isolated from sewage sludge. J Glob Antimicrob Resist. 2020;20:94–7. Saatavilla: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519301778
26. Ward HH, Lauber P, Laubach LT, Fishbein J, Greenberg MR. Citrobacter koseri meningitis with cerebral edema and pneumocephalus in a neonate. Radiol Case Rep [Internet]. 2021 Mar 1 [Luettu 9.3.2022];16(3):528–30. Saatavilla: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33384749

27. Townsend SM, Pollack HA, Gonzalez-Gomez I, Shimada H, Badger JL. Citrobacter koseri brain abscess in the neonatal rat: survival and replication within human and rat macrophages. Infect Immun. 2003 Oct 1 71(10):5871–80.
28. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al. Incidence, Etiology, and Outcome of Bacterial Meningitis in Infants Aged <90 Days in the United Kingdom and Republic of Ireland: Prospective, Enhanced, National Population-Based Surveillance. 2014 [Luettu 5.1.2023]; Saatavilla: https://academic.oup.com/cid/article/59/10/e150/2895279
29. Okike IO, Ladhani SN, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Poor Outcome in Infants Less Than 90 Days of Age With Bacterial Meningitis in the United Kingdom and Ireland. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2018;37(9). Saatavilla: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2018/09000/Clinical_Characteristics_and_Risk_Factors_for_Poor.1.aspx
30. Farmer N, Hillier M, Kilby MD, Hodgetts-Morton V, Morris RK. Outcomes in intervention and management of multiple pregnancies trials: A systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021 Jun 1;261:178–92.
31. Song D, Jelks A, Narasimhan SR, Jegatheesan P. Cord management strategies in multifetal gestational births. Semin Perinatol. 2023 Jun 1;47(4):151743.
32. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629–55.
33. Absalon J, Simon R, Radley D, Giardina PC, Koury K, Jansen KU, et al. Advances towards licensure of a maternal vaccine for the prevention of invasive group B streptococcus disease in infants: a discussion of different approaches. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(1). PMC9009955
34. Tavares T, Pinho L, Andrade EB. Group B Streptococcal Neonatal Meningitis. Clin Microbiol Rev. 2022 Apr 1;35(2). PMC8849199

7 LIITTEET:

7.1 Liite 1, Artikkelit, joissa analysyyseissa mukana olevat tapausselostukset on julkaistu.

1. Agrawal, D., & Mahapatra, A. K. (2005). Vertically acquired neonatal citrobacter brain abscess - Case report and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, *12*(2), 188–190. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.03.010
2. Aller, S. C., & Chusid, M. J. (2002). Citrobacter koseri pneumonia and meningitis in an infant [2]. *Journal of Infection*, *45*(1), 65–67. https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1018
3. Alviedo, J. N., Sood, B. G., Aranda, J. V., & Becker, C. (2006). Diffuse pneumocephalus in neonatal Citrobacter meningitis. *Pediatrics*, *118*(5). https://doi.org/10.1542/peds.2006-1224
4. Arthur, J. D., & Pierce, J. R. (1984). CITROBACTER DIVERSUS MENINGITIS AND BRAIN ABSCESS ASSOCIATED WITH BACTEROIDES MELANINOGENICUS. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *3*(6), 592. https://doi.org/10.1097/00006454-198411000-00023
5. Baumeister, F. A. M., Hofer, M., Küster, H., & Belohradsky, B. H. (2000). CSF interleukin-6 in neonatal Citrobacter ventriculitis after meningitis. *Infection*, *28*(4), 243–245. https://doi.org/10.1007/s150100070046
6. Cuadros, E. N., Castilla, C. Y., Algarra, C. M., Pérez, D. M., López, B. R., Martín, F. J. G., & Cardona, A. U. (2014). Medical and neurosurgical management of Citrobacter koseri, a rare cause of neonatal meningitis. *Journal of Medical Microbiology*, *63*(Pt 1), 144–147. https://doi.org/10.1099/jmm.0.063586-0
7. Enzenauer, R. W., Basilio, F. S., Ettinger, D., Pettett, P. G., Michels, G. N., & Brown, J. (1982). Neonatal Meningitis Caused by Citrobacter Diversus: Case Report. *Military Medicine*, *147*(5), 377–379. https://doi.org/10.1093/milmed/147.5.377
8. Feferbaum, R., Diniz, E. M. A., Valente, M., Giolo, C. R., Vieira, R. A., Galvani, A. L. S., Ceccon, M. E. J., Araujo, M. C. K., Krebs, V. L. J., & Vaz, F. A. C. (2000). Brain abscess by Citrobacter diversus in infancy: Case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *58*(3 A), 736–740. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000400023
9. Ferrer, F. A., Herndon, C. D., & McKenna, P. H. (1999). Citrobacter diversus urosepsis and cerebral abscess in a child with antenatal hydronephrosis. *Urology*, *54*(6), 1097. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00360-x
10. Finn, A., Talbot, G. H., Anday, E., Skros, M., Provencher, M., & Hoegg, C. (1988). Vertical transmission of citrobacter diversus from mother to infant. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *7*(4), 293–294. https://doi.org/10.1097/00006454-198804000-00012
11. Gwynn, C. M., & George, R. H. (1973). Neonatal citrobacter meningitis. *Archives of Disease in Childhood*, *48*(6), 455–458. https://doi.org/10.1136/adc.48.6.455
12. Haimi-Cohen, Y., Amir, J., Weinstock, A., & Varsano, I. (1993). The use of imipenem-cilastatin in neonatal meningitis caused by Citrobacter diversus. *Acta Pædiatrica*, *82*(6–7), 530–532. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12744.x
13. Hewitt, M. K., Klowak, J. A., Pernica, J. M., & Leung, J. (2021). Citrobacter koseri meningitis and septicemia in a neonate with borderline fever at home. *CMAJ*, *193*(41), E1592–E1594. https://doi.org/10.1503/cmaj.210285
14. Leggiadro, R. J. (1996). Favorable outcome possible in Citrobacter brain abscess. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *15*(6), 557. https://doi.org/10.1097/00006454-199606000-00026
15. Levine, R. S., Rosenberg, H. K., Zimmerman, R. A., & Stanford, A. N. (1983). Complications of Citrobacter neonatal meningitis: assessment by real-time cranial sonography correlated with CT. *American Journal of Neuroradiology*, *4*(3), 668–671.
16. Martínez-Lage, J. F., Martínez-Lage Azorín, L., Almagro, M. J., Bastida, M. E., Reyes, S., & Tellez, C. (2010). Citrobacter koseri meningitis: A neurosurgical condition? *European Journal of Paediatric Neurology*, *14*(4), 360–363. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.08.002

17. McPherson, C., Gal, P., & Ransom, J. L. (2008). Treatment of Citrobacter koseri infection with ciprofloxacin and cefotaxime in a preterm infant. *The Annals of Pharmacotherapy*, *42*(7), 1134–1138. https://doi.org/10.1345/aph.1L008
18. Meier, A., Chusid, M. J., & Sty, J. R. (1998). Neonatal Citrobacter meningitis: Neurosonographic observations. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *17*(6), 399–401. https://doi.org/10.7863/jum.1998.17.6.399
19. Rais-Bahrami, K., & Short, B. L. (2000). Citrobacter sepsis and severe newborn respiratory failure supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Perinatology*, *20*(4), 265–266. https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200356
20. Ribeiro, C. D., Davis, P., & Jones, D. M. (1976). Citrobacter koseri meningitis in a special care baby unit. *Journal of Clinical Pathology*, *29*(12), 1094–1096. https://doi.org/10.1136/jcp.29.12.1094
21. Rodrigues, J., Rocha, D., Santos, F., & João, A. (2014). Neonatal Citrobacter koseri Meningitis: Report of Four Cases. *Case Reports in Pediatrics*, *2014*, 195204. https://doi.org/10.1155/2014/195204
22. Shenoi, A. N., Shane, A. L., Fortenberry, J. D., Abramowsky, C., & Kamat, P. (2013). Spontaneous pneumocephalus in vertically acquired, late-onset neonatal Citrobacter meningitis. *The Journal of Pediatrics*, *163*(6), 1791. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.010
23. Tavora, L., & Antunes, J. L. (1987). Brain abscesses and ischemic necrotic lesions during early childhood. *Neurosurgery*, *21*(6), 923–927. https://doi.org/10.1227/00006123-198712000-00025
24. Vaz Marecos, C., Ferreira, M., Ferreira, M. M., & Barroso, M. R. (2012). Sepsis, meningitis and cerebral abscesses caused by Citrobacter koseri. *BMJ Case Reports*. https://doi.org/10.1136/bcr.10.2011.4941
25. Vogel, L. C., Ferguson, L., & Gotoff, S. P. (1978). Citrobacter infections of the central nervous system in early infancy. *The Journal of Pediatrics*, *93*(1), 86–88. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80611-8
26. Ward, H. H., Lauber, P., Laubach, L. T., Fishbein, J., & Greenberg, M. R. (2021). Citrobacter koseri meningitis with cerebral edema and pneumocephalus in a neonate. *Radiology Case Reports*, *16*(3), 528–530. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.12.039

7.2 Liite 2, Kirjallisuushaun tuloksissa mukana olevat artikkelit, joissa ei ole kriteerien mukaisia tapauksia.

1. All meningitis is not alike. (1980). *Southern Medical Journal*, *73*(6), 767. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7394604
2. Altmann, G., Sechter, I., Braunstein, I., & Gerichter, C. B. (1984). Citrobacter koseri isolated in Israel, 1972-83. *Israel Journal of Medical Sciences*, *20*(11), 1056–1060.
3. Anderson, R. L., Graham, D. R., & Dixon, R. E. (1981). Rapid presumptive identification of Citrobacter diversus as an aid in controlling infections. *Journal of Clinical Microbiology*, *14*(2), 161–164. https://doi.org/10.1128/jcm.14.2.161-164.1981
4. Anoop, P., Anjay, M. A., Vincent, J., & Girija, B. (2003). Fulminant citrobacter meningitis with multiple periventricular abscesses in a three-month-old infant. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, *7*(6), 429–432. https://doi.org/10.1590/S1413-86702003000600013
5. Arimasu, O., Meguro, H., Hiruma, F., Sugie, N., & Abe, T. (1989). Clinical and pharmacokinetic study on cefodizime, a new cephalosporin antibiotic, in the pediatric infections. *The Japanese Journal of Antibiotics*, *42*(6), 1293–1305. https://doi.org/10.11553/antibiotics1968b.42.1293
6. Ariza-Prota, M. A., Pando-Sandoval, A., García-Clemente, M., Fernández, R., & Casan, P. (2015). Community-Acquired Pneumonia and Empyema Caused by Citrobacter koseri in an Immunocompetent Patient. *Case Reports in Pulmonology*, *2015*, 670373. https://doi.org/10.1155/2015/670373
7. Ashbaugh, J. A., & Blake, J. M. (1982). Clinicopathological Conference. Neonate with jaundice and leukopenia. *South Dakota Journal of Medicine*, *35*(5), 17–21.

8. Badger, J. L., Stins, M. F., & Kim, K. S. (1999). Citrobacter freundii invades and replicates in human brain microvascular endothelial cells. *Infection and Immunity*, *67*(8), 4208–4215. https://doi.org/10.1128/iai.67.8.4208-4215.1999
9. Barriere, S. L., & Flaherty, J. F. (1984). Third-generation cephalosporins: A critical evaluation. *Clinical Pharmacy*, *3*(4), 351–373. https://doi.org/10.1093/ajhp/41.8.1652
10. Benca, J., Ondrusova, A., Rudinsky, B., Bauer, F., & Kovac, M. (2007). Nosocomial meningitis caused by Enterobacteriaceae: Risk factors and outcome in 18 cases in 1992-2007. *Neuroendocrinology Letters*, *28*(SUPPL. 2), 27–29.
11. Bernal, C. L., Berkowitz, V. E., Cahill, J. L., Rasche, E. S., & Kuty Everett, G. F. (2015). Complete Genome Sequence of Citrobacter freundii Myophage Michonne. *Genome Announcements*, *3*(5). https://doi.org/10.1128/genomeA.01134-15
12. Bonasoni, M. P., Comitini, G., Pati, M., Russello, G., Vizzini, L., Bardaro, M., Pini, P., Marrollo, R., Palicelli, A., Dalla Dea, G., & Carretto, E. (2022). Second Trimester Fetal Loss Due to Citrobacter koseri Infection: A Rare Cause of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM). *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *12*(1). https://doi.org/10.3390/diagnostics12010159
13. Chen, C., Chen, Y., Wu, P., & Chen, B. (2014). Update on new medicinal applications of gentamicin: Evidence-based review. *Journal of the Formosan Medical Association*, *113*(2), 72–82. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.10.002
14. Chen, D., & Ji, Y. (2019). New insights into Citrobacter freundii sepsis in neonates. *Pediatrics International*, *61*(4), 375–380. https://doi.org/10.1111/ped.13715
15. Christo, G. G., Mathai, J., Nalini, B., Baliga, M., & Venkatesh, A. (1990). Neonatal citrobacter sepsis : Clinical and epidemiological aspects. *The Indian Journal of Pediatrics*, *57*(6), 781–784. https://doi.org/10.1007/BF02722277
16. Chuang, Y. C., Chang, W. N., & Lu, C. H. (1999). Adult Citrobacter freundii meningitis: Case report. *Chang Gung Medical Journal*, *22*(4), 649–653.
17. Cisneros-García, N., Rodríguez-Balderrama, I., Morales-Velázquez, E., Rodríguez-Bonito, R., Tamez-Pérez, S. R., & Zarate-Gómez, M. (1993). Acute gastric distension due to sepsis in a newborn infant. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, *50*(6), 406–409.
18. Cohen-Wolkowiez, M., & Laufer, M. (2005). Enhanced culture detection of Citrobacter koseri from cerebrospinal fluid in BacTec [4]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *24*(8), 750. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000173612.86495.99
19. Davoren, A., Saving, K., McFarland, J. G., Aster, R. H., & Curtis, B. R. (2004). Neonatal neutropenia and bacterial sepsis associated with placental transfer of maternal neutrophil-specific autoantibodies. *Transfusion*, *44*(7), 1041–1046. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03410.x
20. D'Inzeo, T., Menchinelli, G., De Angelis, G., Fiori, B., Liotti, F. M., Morandotti, G. A., Sanguinetti, M., Posteraro, B., & Spanu, T. (2020). Implementation of the eazyplex® CSF direct panel assay for rapid laboratory diagnosis of bacterial meningitis: 32-month experience at a tertiary care university hospital. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *39*(10), 1845–1853. https://doi.org/10.1007/s10096-020-03909-5
21. Doran, T. I. (1999). The role of Citrobacter in clinical disease of children: Review. *Clinical Infectious Diseases*, *28*(2), 384–394. https://doi.org/10.1086/515106
22. Dyer, J., Hayani, K. C., Janda, W. M., & Schreckenberger, P. C. (1997). Citrobacter sedlakii meningitis and brain abscess in a premature infant. *Journal of Clinical Microbiology*, *35*(10), 2686–2688. https://doi.org/10.1128/jcm.35.10.2686-2688.1997
23. Fujimoto, T., Suenobu, S., Yamada, K., Maruoka, T., Hayakawa, S., Hayakawa, H., Sueyoshi, K., Hashimoto, N., Yuge, K., & Yamashita, F. (1994). Pharmacokinetic, Bacteriological And Clinical Studies On Cefozopran In The Pediatric Field. *The Japanese Journal of Antibiotics*, *47*(11), 1589–1611. https://doi.org/10.11553/antibiotics1968b.47.1589
24. George, R. H. (1973). Neonatal meningitis caused by Citrobacter koseri. *Journal of Clinical Pathology*, *26*(7), 552. https://doi.org/10.1136/jcp.26.7.552-c
25. Giacoia, G. P., & West, K. (1989). Sepsis with Citrobacter Diversus in Sick Newborns. *American Journal of Perinatology*, *6*(1), 49–54. https://doi.org/10.1055/s-2007-999544

26. Gill, M. A., & Schutze, G. E. (1999). Citrobacter urinary tract infections in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *18*(10), 889–892. https://doi.org/10.1097/00006454-199910000-00010
27. Graham, D. R. (1984). How can we stop the Citrobacter? *New York State Journal of Medicine*, *84*(5), 223–224. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6588309
28. Graham, D. R., Anderson, R. L., Ariel, F. E., Ehrenkranz, N. J., Rowe, B., Boer, H. R., & Dixon, R. E. (1981). Epidemic nosocomial meningitis due to citrobacter diversus in neonates. *Journal of Infectious Diseases*, *144*(3), 203–209. https://doi.org/10.1093/infdis/144.3.203
29. Graham, D. R., & Band, J. D. (1981). Citrobacter diversus Brain Abscess and Meningitis in Neonates. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *245*(19), 1923–1925. https://doi.org/10.1001/jama.1981.03310440023017
30. Greene, G. R., Heitlinger, L., & Madden, J. D. (1983). Citrobacter ventriculitis in a neonate responsive to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clinical Pediatrics*, *22*(7), 515–517. https://doi.org/10.1177/000992288302200711
31. Gross, R. J., & Rowe, B. (1983). Citrobacter koseri (syn. C. diversus): Biotype, serogroup and drug resistance patterns of 517 strains. *Journal of Hygiene*, *90*(2), 233–239. https://doi.org/10.1017/S0022172400028904
32. Gross, R. J., Rowe, B., & Easton, J. A. (1973). Neonatal meningitis caused by Citrobacter koseri. *Journal of Clinical Pathology*, *26*(2), 138–139. https://doi.org/10.1136/jcp.26.2.138
33. Hayani, K. C. (1997). Citrobacter koseri osteomyelitis in an infant. *Pediatrics International*, *39*(3), 390–391. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1997.tb03762.x
34. Hess, P., Altenhöfer, A., Khan, A. S., Daryab, N., Kim, K. S., Hacker, J., & Oelschlaeger, T. A. (2004). A Salmonella fim homologue in Citrobacter freundii mediates invasion in vitro and crossing of the blood-brain barrier in the rat pup model. *Infection and Immunity*, *72*(9), 5298–5307. https://doi.org/10.1128/IAI.72.9.5298-5307.2004
35. Ho, N. K., Low, Y. P., & See, H. F. (1989). Septic arthritis in the newborn--a 17 years' clinical experience. *Singapore Medical Journal*, *30*(4), 356–358.
36. Huang, S. H., Stins, M. F., & Kim, K. S. (2000). Bacterial penetration across the blood-brain barrier during the development of neonatal meningitis. *Microbes and Infection*, *2*(10), 1237–1244. https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)01277-6
37. Joaquin, A., Khan, S., Russell, N., & Al Fayez, N. (1991). Neonatal meningitis and bilateral cerebellar abscesses due to citrobacter freundii. *Pediatric Neurosurgery*, *17*(1), 23–24. https://doi.org/10.1159/000120561
38. Joseph, S., Hariri, S., Masood, N., & Forsythe, S. (2013). Sialic acid utilization by Cronobacter sakazakii. *Microbial Informatics and Experimentation*, *3*(1), 3. https://doi.org/10.1186/2042-5783-3-3
39. Kaplan, A. M., Itabashi, H. H., Yoshimori, R., & Weil, M. L. (1977). Cerebral abscesses complicating neonatal Citrobacter freundii meningitis. *Western Journal of Medicine*, *127*(5), 418–422.
40. Kaplan, S. L. (1990). Serious pediatric infections. *The American Journal of Medicine*, *88*(4 SUPPL. 1). https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90323-6
41. Kaplan, S. L., & Patrick, C. C. (1990). Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram–negative enteric organisms. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *9*(11), 810–814. https://doi.org/10.1097/00006454-199011000-00006
42. Kline, M. W. (1988a). Citrobacter meningitis and brain abscess in infancy: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *The Journal of Pediatrics*, *113*(3), 430–434. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80623-1
43. Kline, M. W. (1988b). Pathogenesis of brain abscess caused by citrobacter diversus or enterobacter sakazkii. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *7*(12), 891–892. https://doi.org/10.1097/00006454-198812000-00021
44. Kline, M. W., Kaplan, S. L., Hawkins, E. P., Mason, E. O., & Kline, M. W. (1988). Pathogenesis of brain abscess formation in an infant rat model of citrobacter diversus bacteremia and meningitis. *Journal of Infectious Diseases*, *157*(1), 106–112. https://doi.org/10.1093/infdis/157.1.106
45. Kline, M. W., Mason, E. O., & Kaplan, S. L. (1989). Epidemiologic marker system for Citrobacter diversus using outer membrane protein profiles. *Journal of Clinical Microbiology*, *27*(8), 1793–1796. https://doi.org/10.1128/jcm.27.8.1793-1796.1989

46. Kline, M. W., Mason, E. O., Kaplan, S. L., & Kline, M. W. (1988). Characterization of citrobacter diversus strains causing neonatal meningitis. *Journal of Infectious Diseases*, *157*(1), 101–105. https://doi.org/10.1093/infdis/157.1.101
47. Komine, M., Massa, A., Moon, L., & Mullaney, T. (2014). Citrobacter koseri septicaemia in a Holstein calf. *Journal of Comparative Pathology*, *151*(4), 309–313. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.07.005
48. Lecour, H., Seara, A., Miranda, A. M., Cordeiro, J., & Sarmento, J. (1984). Treatment of 160 cases of acute bacterial meningitis with cefotaxime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *14*(SUPPL. B), 195–202. https://doi.org/10.1093/jac/14.suppl_b.195
49. Li, J., Musser, J. M., Beltran, P., Kline, M. W., & Selander, R. K. (1990). Genotypic heterogeneity of strains of Citrobacter diversus expressing a 32-kilodalton outer membrane protein associated with neonatal meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, *28*(8), 1760–1765. https://doi.org/10.1128/jcm.28.8.1760-1765.1990
50. Lin, F. Y. C., Devoe, W. F., Morrison, C., Libonati, J., Powers, P., Gross, R. J., Rowe, B., Israel, E., & Morris, J. G. (1987). Outbreak of neonatal Citrobacter diversus meningitis in a suburban hospital. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *6*(1), 50–55. https://doi.org/10.1097/00006454-198701000-00013
51. Lipsky, B. A., Hook, E. W., Smith, A. A., & Plorde, J. J. (1980). Citrobacter infections in humans: experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of the literature. *Reviews of Infectious Diseases*, *2*(5), 746–760. https://doi.org/10.1093/clinids/2.5.746
52. Liu, H. W., Chang, C. J., & Hsieh, C. T. (2015). Brain abscess caused by Citrobacter koseri infection in an adult. *Neurosciences*, *20*(2), 170–172. https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140749
53. Liu, S., & Kielian, T. (2009). Microglial Activation by Citrobacter koseri Is Mediated by TLR4- and MyD88-Dependent Pathways . *The Journal of Immunology*, *183*(9), 5537–5547. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900083
54. Liu, S., & Kielian, T. (2011). MyD88 is pivotal for immune recognition of Citrobacter koseri and astrocyte activation during CNS infection. *Journal of Neuroinflammation*, *8*. https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-35
55. Lok-Ming, T., Sien-Tsong, C., & Tai-Ngar, L. (1994). Citrobacter meningitis in adults. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *96*(1), 52–57. https://doi.org/10.1016/0303-8467(94)90030-2
56. Malik, G. K., Yadav, A., Trivedi, R., Srivastava, A., Prasad, K. N., & Gupta, R. K. (2009). Temporal alterations in brain water diffusivity in neonatal meningitis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *98*(9), 1426–1432. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01353.x
57. Monson, M. H., Wachsmuth, I. K., & Hadfield, T. L. (1985). An outbreak of antibiotic-resistant salmonella enteritidis in liberia, west africa. *Journal of Infectious Diseases*, *151*(5), 790–795. https://doi.org/10.1093/infdis/151.5.790
58. Morgenstern Isaak, A., Bach Faig, A., Martínez, S., Martín-Nalda, A., Vázquez Méndez, E., Pumarola Segura, F., & Soler-Palacín, P. (2015). Recurrent meningitis due to anatomical defects: The bacteria indicates its origin. *Anales de Pediatria*, *82*(6), 388–396. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.09.008
59. Morris, J. G., C. Lin, F. Y., Morrison, C. B., Gross, R. J., Khabbaz, R., Maher, K. O., Rowe, B., Israel, E., Morris, J. G., C. Lin, F. Y., Morrison, C. B., Gross, R. J., Khabbaz, R., Maher, K. O., Rowe, B., Israel, E., Libonati, J. P., Morris, J. G., C. Lin, F. Y., … Libonati, J. P. (1986). Olecular epidemiology of neonatal meningitis due to citrobacter diversus: A study of isolates from hospitals in maryland. *Journal of Infectious Diseases*, *154*(3), 409–414. https://doi.org/10.1093/infdis/154.3.409
60. Morris, J. G., Tall, B. D., Kotloff, K. L., & Sechter, I. (1988). Carriage of Citrobacter diversus among young children in Baltimore. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *7*(4), 394–396.
61. Motohiro, T., Tanaka, K., Koga, T., Shimada, Y., Tomita, N., Sakata, Y., Fujimoto, T., Nishiyama, T., Ishimoto, K., Tominaga, K., & Yamashita, F. (1984). Fundamental and clinical studies of sulbactam/cefoperazone in the pediatric field. *Japanese Journal of Antibiotics*, *37*(10), 1898–1918. https://doi.org/10.11553/antibiotics1968b.37.1898
62. Mukhopadhyay, C., Dey, A., & Bairy, I. (2008). Citrobacter freundii infection in glutaric aciduria type 1: Adding insult to injury. *Journal of Postgraduate Medicine*, *54*(1), 35–36. https://doi.org/10.4103/0022-3859.39189
63. Musoke, R. N. (1997). Rational use of antibiotics in neonatal infections. *East African Medical Journal*, *74*(3), 147–150.

64. Neu, H. C. (1984). Do we need the third-generation cephalosporins? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *14*, 1–12. https://doi.org/10.1093/jac/14.suppl_B.1
65. Nour, M., & Alaidarous, A. (2018). Clinical usefulness and accuracy of polymerase chain reaction in the detection of bacterial meningitis agents in pediatric cerebrospinal fluid. *Current Research in Translational Medicine*, *66*(1), 15–18. https://doi.org/10.1016/j.retram.2018.01.001
66. Okura, K. E., Yamamoto, H., Yamaoka, K., Kubo, K., Mitsuyoshi, I., Haruta, T., & Kobayashi, Y. (1988). Clinical evaluation of ceftriaxone in the treatment of neonatal infections. *The Japanese Journal of Antibiotics*, *41*(2), 152–164. https://doi.org/10.11553/antibiotics1968b.41.152
67. Parry, M. F., Hutchinson, J. H., & Brown, N. A. (1980). Gram-negative sepsis in neonates: A nursery outbreak due to hand carriage of Citrobacter diversus. *Pediatrics*, *65*(6), 1105–1109. https://doi.org/10.1542/peds.65.6.1105
68. Plakkal, N., Soraisham, A. S., & Amin, H. (2013). Citrobacter freundii brain abscess in a preterm infant: a case report and literature review. *Pediatrics and Neonatology*, *54*(2), 137–140. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.10.004
69. Prais, D., Nussinovitsch, M., Harel, L., & Amir, J. (2003). Citrobacter koseri (diversus) meningitis in an otherwise healthy adolescent. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *35*(3), 202–204. https://doi.org/10.1080/0036554021000027020
70. Rae, C. E., Fazio, A., & Rosales, J. P. (1991). Successful treatment of neonatal citrobacter freundii meningitis with ceftriaxone. *Annals of Pharmacotherapy*, *25*(1), 27–29. https://doi.org/10.1177/106002809102500106
71. Raia, D. D., Barbareschi, M., & Veraldi, S. (2015). Citrobacter koseri folliculitis of the face. *Infection*, *43*(5), 595–597. https://doi.org/10.1007/s15010-015-0734-5
72. Ramos, O. M., Kaplan, S. L., Mason, E. O., Denson, S., & Pickering, L. K. (1982). Successful moxalactam therapy for gram-negative bacillary meningitis in neonates. *Southern Medical Journal*, *75*(5), 632–633. https://doi.org/10.1097/00007611-198205000-00040
73. Rodriguez, W. J., Khan, W. N., Puig, J., Feris, J., Harmon, S., Gold, B. G., Ahmad, S., Rodriguez, W. J., Khan, W. N., Puig, J., Feris, J., Harmon, S., Gold, B. G., Ahmad, S., Rodriguez, W. J., Khan, W. N., Puig, J., Feris, J., Harmon, S., … Ahmad, S. (1986). Sulbactam/ampicillin vs. Chloramphenicol/ampicillin for the treatment of meningitis in infants and children. *Reviews of Infectious Diseases*, *8*, 620–629. https://doi.org/10.1093/clinids/8.Supplement_5.S620
74. Schaad, U. B., McCracken, G. H., Loock, C. A., & Thomas, M. L. (1980). Pharmacokinetics and bacteriological efficacy of moxalactam (LY127935), netilmicin, and ampicillin in experimental gram-negative enteric bacillary meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *17*(3), 406–411. https://doi.org/10.1128/AAC.17.3.406
75. Segev, S., Rosen, N., Joseph, G., Alpern Ehran, H., & Rubinstein, E. (1990). Pefloxacin efficacy in gram-negative bacillary meningitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *26*, 187–192. https://doi.org/10.1093/jac/26.suppl_B.187
76. Shen, D. xin, Du, J., & Feng, Z. chun. (2004). Rapid diagnosis of common pathogenic bacteria infection in newborn infants by 16SrDNA oligonucleotide array. *Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chinese Journal of Pediatrics*, *42*(9), 668–672.
77. Soriano, A. L., Russell, R. G., Johnson, D., Lagos, R., Sechter, I., & Morris, J. G. (1991). Pathophysiology of Citrobacter diversus neonatal meningitis: Comparative studies in an infant mouse model. *Infection and Immunity*, *59*(4), 1352–1358. https://doi.org/10.1128/iai.59.4.1352-1358.1991
78. Stins, M. F., Badger, J., & Sik Kim, K. (2001). Bacterial invasion and transcytosis in transfected human brain microvascular endothelial cells. *Microbial Pathogenesis*, *30*(1), 19–28. https://doi.org/10.1006/mpat.2000.0406
79. Straussberg, R., Harel, L., & Amir, J. (2001). Long-term outcome of neonatal Citrobacter koseri (diversus) meningitis treated with imipenem/meropenem and surgical drainage. *Infection*, *29*(5), 280–282. https://doi.org/10.1007/s15010-001-1136-4
80. Townsend, S. M., Gonzalez-Gomez, I., & Badger, J. L. (2006). fliP influences Citrobacter koseri macrophage uptake, cytokine expression and brain abscess formation in the neonatal rat. *Journal of Medical Microbiology*, *55*(12), 1631–1640. https://doi.org/10.1099/jmm.0.46596-0

81. Townsend, S. M., Pollack, H. A., Gonzalez-Gomez, I., Shimada, H., & Badger, J. L. (2003). Citrobacter koseri brain abscess in the neonatal rat: Survival and replication within human and rat macrophages. *Infection and Immunity*, *71*(10), 5871–5880. https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5871-5880.2003
82. Tullus, K., Olsson-Liljequist, B., Lundstrom, G., & Burman, L. G. (1991). Antibiotic susceptibility of 629 bacterial blood and CSF isolates from Swedish infants and the therapeutic implications. *Acta Paediatrica Scandinavica*, *80*(2), 205–212. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11835.x
83. Unhanand, M., Mustafa, M. M., McCracken, G. H., & Nelson, J. D. (1993). Gram-negative enteric bacillary meningitis: A twenty-one-year experience. *The Journal of Pediatrics*, *122*(1), 15–21. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83480-8
84. Williams, W. W., Mariano, J., Spurrier, M., Donnell, H. D., Breckenridge, R. L., Anderson, R. L., Wachsmuth, I. K., Thornsberry, C., Graham, D. R., & Thibeault, D. W. (1984). Nosocomial meningitis due to Citrobacter diversus in neonates: new aspects of the epidemiology. *The Journal of Infectious Diseases*, *150*(2), 229–235. https://doi.org/10.1093/infdis/150.2.229
85. Wilson, D. A., Nguyen, D. L., & Marshall, K. (1988). Sonography of Brain Abscesses Complicating Citrobacter Neonatal Meningitis. *American Journal of Perinatology*, *5*(1), 37–39. https://doi.org/10.1055/s-2007-999650
86. Wiswell, T. E., Baumgart, S., Gannon, C. M., & Spitzer, A. R. (1995). No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: Will meningitis be missed? *Pediatrics*, *95*(6), 803–806.
87. Woods, C. R., Mason, E. O., & Kaplan, S. L. (1992). Interaction of Citrobacter diversus strains with HEp-2 epithelial and human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Infectious Diseases*, *166*(5), 1035–1044. https://doi.org/10.1093/infdis/166.5.1035
88. Wright, P. F., Kaiser, A. B., Bowman, C. M., McKee, K. T., Trujillo, H., & McGee, Z. A. (1981). The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycoside administered into the cerebral ventricles in neonates: Implications for further evaluation of this route of therapy in meningitis. *Journal of Infectious Diseases*, *143*(2), 141–147. https://doi.org/10.1093/infdis/143.2.141
89. Yuan, C., Yang, P., Wang, J., & Jiang, L. (2019). Myo-inositol utilization by Citrobacter koseri promotes brain infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *517*(3), 427–432. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.07.112
90. Yuan, C., Yin, Z., Wang, J., Qian, C., Wei, Y., Zhang, S., Jiang, L., & Liu, B. (2019). Comparative Genomic Analysis of Citrobacter and Key Genes Essential for the Pathogenicity of Citrobacter koseri. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 2774. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02774

7.3 Liite 3, Kirjallisuushaussa mukana olleet artikkelit, joissa väärä kieli.

1. Busygina, N. G., & Gal'chenko, L. G. (1975). Gnoĭnyĭ meningit u grudnogo rebenka, vyzvannyĭ bakteriiami roda Citrobacter. *Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva*, *20*(11), 83–84.
2. Cavalieri, S., & Piacentini, I. (1968). Sopra un caso di meningite purulenta neonatale da Citrobacter. *Il Fracastoro*, *61*(1), 37–46.
3. Duhamel, M., Cuvelier, A., Cousin, J., & Fournier, A. (1975). Septicémie et méningite néo-natales à Levinea malonatica. *La Nouvelle Presse Medicale*, *4*(6), 428.
4. Handrick, W., Spencker, F. B., & Bergmann, L. (1982). PERINATALE INFEKTIONEN DURCH SELTENE ERREGER. V. CITROBACTER. *Padiatrie Und Grenzgebiete*, *21*(2), 145–150.
5. Ignjatović, M. (2001). Bakterijski uzrocnici meningitisa kod novoredjencadi. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, *129 Suppl 1*, 36–41.
6. Kokrdová, Z., & Janouch, J. (2011). Fatální průběh neonatální infekce citrobakterem a jeho právní posouzení. *Ceska Gynekologie*, *76*(1), 68–71.
7. Nezhoda, I. I. (1999). Kliniko-morfolohichna kharakterystyka sal'monel'ozu typhimurium u ditei. *Likars'ka Sprava / Ministerstvo Okhorony Zdorov'ia Ukraïny*, *1*, 101–103.

8. Ollier, V., Farfour, E., Charara, O., Marque Juillet, S., Mirand, A., Chalouhi, C., & Foucaud, P. (2014). Infection sévère à paréchovirus de type 3chez un nourrisson de 6semaines. *Archives de Pediatrie*, *21*(4), 399–401. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.01.011
9. Zouari, A., Guibert, M., & Dehan, M. (1986). MENINGITE ET ABCES DU CERVEAU A LEVINEA MALONATICA CHEZ UN NOUVEAU-NE. *Archives Francaises de Pediatrie*, *43*(1), 69.

7.4 Liite 4, Kirjallisuushaussa mukana olevat artikkelit, joihin ei ollut lukuoikeuksia.

1. Chahar, C. K., Shekhawat, V., Goyal, K., & Mathur, H. C. (1983). Citrobacter meningitis. *Journal of the Indian Medical Association*, *80*(9–10), 143–144. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6644052
2. Curless, R. G. (1980). Neonatal intracranial abscess: Two cases caused by citrobacter and a literature review. *Annals of Neurology*, *8*(3), 269–272. https://doi.org/10.1002/ana.410080308
3. Eppes, S. C., Woods, C. R., Mayer, A. S., & Klein, J. D. (1993). Recurring Ventriculitis Due to Citrobacter diversus: Clinical and Bacteriologic Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, *17*(3), 437–440. https://doi.org/10.1093/clinids/17.3.437
4. Foreman, S. D., Smith, E. E., Ryan, N. J., & Hogan, G. R. (1984). Neonatal Citrobacter meningitis: Pathogenesis of cerebral abscess formation. *Annals of Neurology*, *16*(6), 655–659. https://doi.org/10.1002/ana.410160606
5. Jain, K., Prabhakar, K., Ayyagiri, A., & Kumar, L. (1980). Citrobacter meningitis (case report and review). *Indian Pediatrics*, *17*(4), 380–382. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7461832
6. Kline, M. W., & Kaplan, S. L. (1987). Citrobacter diversus and neonatal brain abscess. *Pediatric Neurology*, *3*(3), 178–180. https://doi.org/10.1016/0887-8994(87)90089-0
7. Levy, R. L., & Saunders, R. L. (1981). Citrobacter meningitis and cerebral abscess in early infancy: Cure by moxalactam. *Neurology*, *31*(12), 1575–1575. https://doi.org/10.1212/WNL.31.12.1575
8. Lin, W.-J., Wang, C.-C., Lo, W.-T., Chu, M.-L., & Lee, C.-M. (2005). Dizygotic twins discordant for early-onset Citrobacter koseri and group B streptococcal sepsis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, *104*(5), 367–369. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15959606
9. Marcus, M. G., Atluru, V. L., Epstein, N. E., & Leggiadro, R. J. (1984). Conservative management of Citrobacter diversus meningitis with brain abscess. *New York State Journal of Medicine*, *84*(5), 252–254. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6588321
10. Pooboni, S. K., Mathur, S. K., Dux, A., Hewertson, J., & Nichani, S. (2004). Pneumocephalus in neonatal meningitis: diffuse, necrotizing meningo-encephalitis in Citrobacter meningitis presenting with pneumatosis oculi and pneumocephalus. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, *5*(4), 393–395. https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000129136.45258.af
11. Rathi, S., Jain, K., & Jain, S. (1989). Neonatal Citrobacter meningitis. *Indian Pediatrics*, *26*(2), 175–177. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2753536
12. Rose, S. J. (1979). Neonatal meningitis due to Citrobacter koseri. *Journal of Perinatal Medicine*, *7*(5), 273–275. https://doi.org/10.1515/jpme.1979.7.5.273
13. Shahar, E., Brand, N., & Barzilay, Z. (1981). Fatal neonatal central nervous system infection caused by Citrobacter diversus. *Israel Journal of Medical Sciences*, *17*(5), 370–371. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7263196
14. Tamborlane, W. V., & Soto, E. V. (1975). *Citrobacter diversus* Meningitis: A Case Report. *Pediatrics*, *55*(5), 739–741. https://doi.org/10.1542/peds.55.5.739
15. Tse, G., Silver, M., Whyte, H., & Jay, V. (1997). Neonatal meningitis and multiple brain abscesses due to Citrobacter diversus. *Pediatric Pathology and Laboratory Medicine*, *17*(6), 977–982. https://doi.org/10.1080/107710497174426