

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2000-2005 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZE BAŞVURAN  
MENİNGOKOKSİK HASTALIKLI OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR.GAYE Z. ÖZDAL

**TEZ YÖNETİCİSİ**

PROF. DR. M. ALİ TAŞ

DİYARBAKIR 2006

## KISALTMALAR

BOS	Beyin omurilik sıvısı
PBP 2	Penisilin bağlayıcı protein 2
LPS	Lipopolisakkarit
IL 1	İnterlökin 1
TXA2	Tromboksan A2
ELAM 1	Endotel lökosit adezyon molekülü 1
ICAM 1	İntraselüler adezyon molekülü 1
TNF $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
DIC	Dissemine intravasküler koagulasyon
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C reaktif protein
PAF	Platelet aktive edici faktör
Omp	Dış membran proteini
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör faktör
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
IgA	İmmünglobulin A
IgM	İmmünglobilin M
IgG	İmmünglobulin G

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	.....	5
2. GENEL BİLGİLER	.....	7
1. GİRİŞ	.....	7
2. N.MENİNGİTİDİS	.....	8
3. EPİDEMİYOLOJİ	.....	12
4. PATOGENEZ	.....	15
5. KLİNİK	.....	19
6. TANI	.....	23
7. TEDAVİ	.....	24
8. KOMPLİKASYONLAR	.....	26
9. KORUNMA VE AŞI	.....	27
10. PROGNOZ	.....	28
3. MATERYAL METOD	.....	30
4. BULGULAR	.....	33
5. TARTIŞMA	.....	51
6. SONUÇ	.....	56
7. ÖZET	.....	58
8. SUMMARY	.....	59
9. KAYNAKLAR	.....	60

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Prof.Dr.M. Ali TAŞ' a, Prof.Dr. Kenan HASPOLAT' a, Prof.Dr.Celal DEVECİOĞLU' na , Prof.Dr.M.Fuat GÜRKAN' a, Prof.Dr.Aydın ECE' ye, Prof.Dr.Murat SÖKER' e, Doç.Dr.Mehmet BOŞNAK' a, Doç.Dr.Bünyamin DİKİCİ' ye, Doç.Dr.Ahmet YARAMIŞ' a, Doç.Dr.Mehmet KERVANCIOĞLU' na, Yrd.Doç.Dr.Fatma ÇELİK' e, Yrd.Doç.Dr.Selahattin KATAR' a, Yrd.Doç.Dr.Sultan ECER' e, Yrd.Doç.Dr.M.Nuri ÖZBEK' e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Yetişmemde büyük emeği olan aileme ve ihtisasım süresince ve tezimin hazırlanmasında bana büyük destek sağlayan sevgili eşim, Dr.Bülent ÖZDAL' a ayrıca teşekkür ederim.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meningokoklar tüm dünyada endemik olarak görülebilen meningokoksemi ve menenjit gibi önemli klinik durumlara yol açarlar. Diğer birçok infeksiyon hastalıklarında mortalitenin çok düşük olduğu ülkelerde bile meningokoksik hastalıklarda mortalite oranları %10' a ulaşabilmektedir. Tahmin edilebileceği gibi az gelişmiş ülkelerde bu oran çok daha fazla olabilmektedir.

İnsidansı tüm dünyada yüzbinde 1.2-2.9 arasında değişmektedir. Vakaların %60' ı pediatrik yaş grubundadır. Mortalite %4-27 arasında değişmektedir. Mortalite düşük yaş grubunda daha fazladır. Sadece menenjiti olanlarda hastalık daha selim seyirli iken sepsiste prognoz kötüleşebilmektedir.

Mortalitenin azaltılması şüphesiz erken tanı ve tedavi ile ilişkilidir. Doğru klinik değerlendirme için prognostik skora sistemleri geliştirilmiştir. İlk defa Stiehm hipotansiyon, purpura, lökosit sayısı, menenjit varlığı ve sedimentasyon düzeyine göre bir skora sistemi geliştirmiş takiben yeni skora sistemleri oluşturulmuştur. Mortaliteye etki eden faktörler bugün dahi araştırma konusu olmaya devam etmektedir, zira hastalık geçen yıllara rağmen önemini korumaktadır. Başvurudaki klinik bulgular hastalığın prognozu hakkında değerli bilgiler içermektedir.

Ülkemizde de meningokoksik hastalıklar özellikle pediatrik yaş grubunun önemli bir sorunudur. Son 10 yıl içinde bölgemizde, mortalite ve morbidite oranlarını, prognozu ve prognozu etkileyen faktörleri araştıran çok fazla çalışma olmamasını göz önüne alarak bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmada son 6 yılda hastanemiz Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde ve Yoğun Bakım ünitesinde takip edilen meningokoksik hastalıklı olgular retrospektif olarak değerlendirilerek epidemiyolojik veriler elde edilmiş ve bu veriler literatürle

kıyaslanmıştır. Çalışmamızın gelecekte yapılacak prospektif çalışmalara katkı sağlaması yanında mortalite ve insidans azaltımı konusunda da önemli katkıları olacağını ummaktayız.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Giriş

Leptomeninkslerin ve hemen altında yer alan subaraknoid boşluğun, bir diğer ifade ile, beyin-omurilik sıvısının (BOS) inflamasyonu olarak tanımlanan menenjit, antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye rağmen ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (1). İlk defa tanımlandığı 1805'ten itibaren yüksek mortalitesi nedeni ile korkulan enfeksiyon hastalıklarının başında yer alan hastalığın klinik öneminin artarak devam etmesindeki diğer neden de, klasik antimikrobiyal ajanlara dirençli mikroorganizmaların daha sık olarak izole edilmesidir (2, 3). Özellikle etkili tedavi başlanmasının geciktiği hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu düşünüldüğünde, erken tanının diğer enfeksiyonlardan daha da önemli olduğunun belirtilmesi önemlidir. Ancak özellikle küçük çocuklarda klasik semptom ve bulguların netleşmeden hastalığın ortaya çıkabileceği ve hastaların çok farklı şikayetlerle doktora başvurabileceği düşünülürse, tanı konulması için şüphe eşiğinin düşük tutulması gerekliliği açıktır.

Çok farklı etkenler leptomeningeal enflamasyona neden olabilir. Ancak gerek morbiditesi gerekse mortalitesi nedeni ile ilk dikkate alınması gereken etkenler bakterilerdir (4). Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 6000 toplum kaynaklı bakteriyel menenjit vakası görülmektedir (5). Tüm bunların ışığında, öncesinde sağlıklı olan kişiler için en tehlikeli enfeksiyon olarak kabul edilen menenjit şüphesinde, sağlık hizmeti veren doktorların, bakteriyel menenjit olasılığını değerlendirmesi ve hızla tanıya yönelmesi, olası etkenleri içeren ampirik tedaviye derhal başlaması, klasik tedavi yaklaşımlarında değişikliklere neden olan direnç olasılığını göz önünde bulundurması, uygun vakalarda anti-inflamatuar ve/veya nöron koruyucu tedavi yaklaşımlarına da tedavi planı içerisinde yer vermesi gereklidir.

Pürülan menenjit vakalarının büyük kısmından üç bakteri sorumludur: Haemophilus influenzae (H. influenzae tip B aşısının rutin uygulanmadığı toplumlarda çocukluk çağı menenjit vakalarının %45'i), Streptococcus pneumoniae (%18) ve Neisseria meningitidis (%14) (6). Spesifik patojenlerinin sıklığı yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde beş yaşın altında her yıl 426.000 çocuk menenjit geçirmektedir ve bu çocuklardan 85.000'i kaybedilmektedir.

## 2.2. N.Meningitidis

Neisserialar, Neisseriaceae familyası içerisinde yer alan, diplokok şeklinde gram negatif koklardır. Neisseria cinsi organizmalar insanda kommensal olarak buldukları gibi, patojen türleri de mevcuttur.

Patojen Neisseria'lar adi ortamlarda ya üremezler veya çok az ürerler. Neisseria gonorrhoeae ve Neisseria meningitidis insanlar için patojen olan iki önemli Neisseria türüdür. Üremeleri için zenginleştirilmiş besiyerine gereksinim gösterirler. Fermentasyon kabiliyetleri azdır. Bazı türleri sarımtırak pigment yaparak ürerler. Neisseria türleri genel olarak aerobiktirler. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitif, indol negatiftirler. Nitratları nitrite çeviremezler (7).

Neisseria grubunun ilk üyesi N. Gonorrhoeae 1879'da Neisser tarafından gonoreli bir hastanın üretral ve konjonktival akıntısında tarif edilmiş ve 1885'te Bumm tarafından izole edilmiştir. Aslında gonorenin, cinsel yolla bulaşan bir hastalık olduğu 13. yüzyıldan beri bilinmekteydi. Ancak 19. yüzyılın ortalarına kadar sifilizden farklı bir hastalık olduğu anlaşılamamıştı. Neisseria cinsinin ikinci patojen üyesi N.meningitidis ise 1884' de Marchiofava ve Celli tarafından meningeal eksudada tanımlanmış, 1887' de Weichselbaull tarafından menenjitli bir hastanın beyin omurilik sıvısından izole edilmiştir. 1896' da Kiefer, 1901' de Albrecht sağlıklı kişilerde meningokok taşıyıcılığını ortaya atmışlardır (8).



### 2.2.1. Meningokokların Bakteriyolojik Özellikleri

Meningokoklar 0.6-0.8 mikron büyüklüğünde, hareketsiz, gram negatif diplokokal bakterilerdir (Resim 1). Kanlı agar ve çukulatamsı besiyerlerinde 37 °C'da 24-48 saatte çoğalırlar. Aerobik olarak ürerler. Kuruluğa karşı dayanıksızdırlar. Oda ısısında üç saat, 55°C' da ise sadece beş dakika canlı kalabilirler. Enfekte materyalden yapılan incelemede çoğunlukla polimorfonükleer lökositler içinde görülür.



Resim 1. N.meningitidis

Meningokokun zarı diğer gram negatif bakterilerde olduğu üzere dış ve iç zar ve bunların arasındaki peptidoglikan tabakadan oluşur. Gram boyası almaz. Diğer gram negatif bakterilerden farklı olarak meningokokkal lipopolisakkaritlerde O somatik antijenik yan zinciri yoktur.

İç zar fosfolipid ve proteinden oluşmaktadır. Dış zar ise fosfolipid ve protein tabaka ve ek olarak bunların üzerinde yerleşen lipopolisakkarit tabakadan meydana gelmiştir. Bu lipopolisakkarit tabaka endotoksin karakterindedir. LPS tabaka

makrofajlarla karşılaştığında bir dizi immünolojik olaylara neden olur.

N.meningitidis hücre yüzeylerinde pili adı verilen tüy benzeri protein polimerlerinden meydana gelmiş yapılara sahiptir. Pililer organizmanın mukozal yüzeylere tutunmasını sağlar. Meningokoklar pilileri ile nazofarenks mukozasına tutunabilirler. BOS' taki meningokoklarda da pililer gösterilmiştir. Ancak meningeal pililerin rolü bilinmemektedir.

Virulan N.meningitidis suşları polisakkarit bir kapsüle sahiptir. 13 farklı kapsüller serogrup tanımlanmıştır. Kapsül, özellikle opsonize edici antikorların yokluğunda organizmayı fagositozdan korur. N meningitidis'in dış membranında bazı protein antijenleri vardır. LOS antijenleri tipe spesifik antijenisiteden, polisakkarit kapsül gruba spesifik antijenisiteden sorumludur. N meningitidis'in dış membran proteinleri molekül ağırlıklarına göre 5 sınıfa ayrılır; Sınıf 1; 44-47 kDa, Sınıf 2; 40-42 kDa, Sınıf 3; 37-39 kDa, Sınıf 4; 33-34, Sınıf 5; 26-30kDa. Bu proteinlerin tümü dış membran yüzeyinde bulunur ve moleküler ağırlığına ilaveten tripsin ve deoksikolata duyarlılıkları, ve ısı ile denatürasyonları da farklıdır. Bütün meningokoklar ya sınıf 2 ya da sınıf 3 Omp' a (outer membrane protein) sahiptir. Fakat asla ikisi birden bulundurmazlar. Bu proteinler dış membranın predominant proteinlerdir. Porin proteinleri olarak iş görürler ve serotipe spesifiktir. Sınıf 1 ve 5 proteinler meningokokların çoğunda bulunur. Meningokokların epidemiyolojik çalışmalarında kullanılan tiplendirme sistemi sınıf 2 veya sınıf 3 proteinleri ve LOS determinantlarındaki antijenik farklılıklarla beraber polisakkarit grup antijeni esas alınarak yapılır. Protein 1 ve 5' de bulunan antijenik determinantlar eğer mevcutsa, subserotiplendirmede kullanılır. Örneğin, meningokok serotip C:2b; P1.3; P5.2; L3,7 denildiğinde, grup C meningokok, serotip b sınıf 2 protein, serotip 3 sınıf 1 protein, serotip 2 sınıf 5 protein, ve LOS tip 3 ve 7 olduğu ifade edilmektedir.

Patojenik Neisseria suşlarında virulansa katkıda bulunan başka faktörler de vardır. Gonokoklar ve meningokoklar, hümorale ve sekretuar IgA' nın etkisini ortadan kaldıran IgA proteaz meydana getirirler. Meningokokal IgA proteaz immünojenik olup asemptomatik nazofaringeal taşıyıcılarda ve infeksiyon sırasında bu enzime karşı antikor gelişir. N. meningitidis serogrup B' nin kapsüller materyali immünojenik olarak, insan santral sinir sisteminde bulunan nöraminik asitten ayırdedilemez. Dolayısı ile bu organizmanın kapsülü insan immün sistemi tarafından yabancı olarak tanımlanmaz ve tam olarak nonimmünojeniktir.

N.gonorrhoeae ve N. meningitidis zor üreyen mikroorganizmalar olup,

zenginleştirilmiş besiyerlerine gereksinim vardır.

Meningokokal hastalıklarda örnekler, beyin omurilik sıvısı, kan, nazofaringeal, orofaringeal sürüntü ve biyopsi örnekleridir. Alınan örnekler gonorede olduğu gibi zenginleştirilmiş besiyerlerine ekilir ve aynı şekilde inkübe edilir (7).

Başta beyin omurilik sıvısı olmak üzere klinik örneklerden hazırlanmış gram boyalı preparatlarda polimorfonükleer hücrelerin içinde ve dışında gram negatif diplokoklar şeklinde görülür. Kapsüllü olan bakterilerin etrafında pembe bir halo görülebilir. İnflamatuvar hücrelerin varlığı prognostik değere sahip olduğundan ve bakteri yoğunluğu hakkında fikir verdiği için gram yayma çok önemlidir. Gram boya ve kültüre ilaveten meningokokal kapsüller polisakkaritleri için direk antijenik test yapılabilir. Kapsüller antijenler A, B, C, Y ve W135 için direk antijen testleri mevcuttur. Pozitif testler erken tanı için önemli olmakla birlikte negatif sonuçlar tanıdan uzaklaştırmamalıdır. Sonuçlar kültür ve gram boya ile doğrulanmalıdır.

Meningokoklar, kanlı ve çikolata agarda selektif besiyederindeki kadar iyi ürerler. BOS örnekleri seçici olmayan besiyerlerine ekilmelidir. Fakat orofarinks veya nazofarinksten alınan örnekler, diğer bakterilerin üremesini engellemek için seçici besiyerlerine ekilmelidir. Petriyerler % 5-7 CO<sub>2</sub>' li ortamda 35 °C' de inkübe edilmeli ve 24, 48 ve 72 saat sonra incelenmelidir.

Meningokokların identifikasyonunda en iyi sonuçlar çikolata ve kanlı agar yapılan 18-24 saatlik taze subkültürlerden inoküle edildiğinde elde edilir. Glukoz negatif, maltoz negatif ve asakkarolitik meningokok suşları izole edilmiştir. Biyokimyasal testlerde karmaşık sonuçlar alındığında kromojenik ve slide-aglutinasyon testleri ile doğrulamaya gidilmelidir.

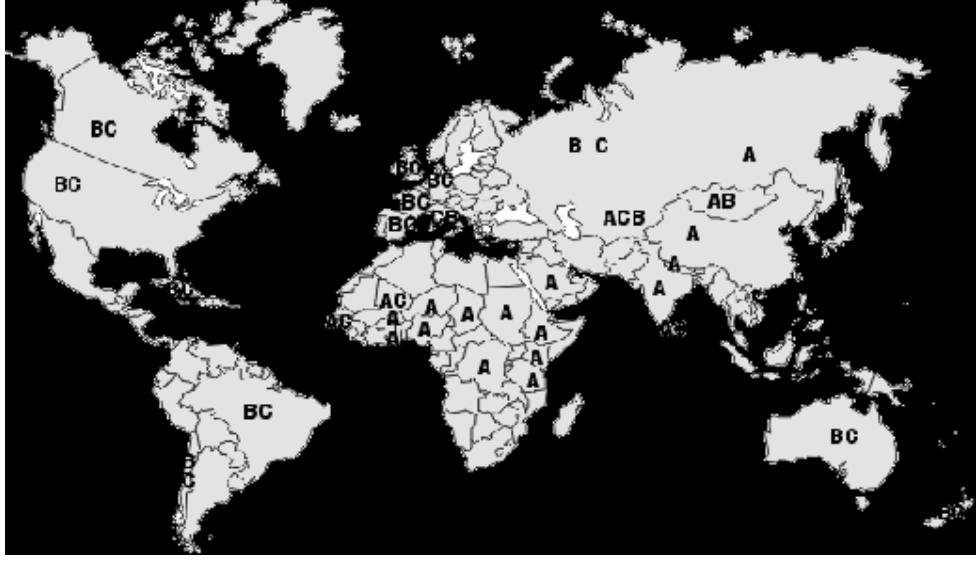
Slide-aglutinasyon testi meningokokların serogruplaması için en yaygın kullanılan testtir. Serogruplamaya ilaveten, meningokok izolatları dış membran proteinlerine ve LOS antijenlerine göre de serotiplendirilebilir ve subserotiplendirilebilir. Bu teknikler esas olarak endemik hastalığın epidemik ve sporadik salgınlarında kullanılır ve rutin mikrobiyolojik tetkikler değildir. Bu serolojik tetkiklere ilaveten moleküler teknikler de meningokokların tanısında kullanılır. Multilokus enzim elektroforez , rRNA prob teknolojisi, PCR ve pulse field jel elektroforez tanıda kullanılan moleküler tekniklerdir.

### **2.2.2. N. meningitidis'te antibiyotik direnci**

Meningokoklarda, penisilin duyarlılığı devam ettiğinden duyarlılık testi yapılması rutin değildir. Ancak 1983'te Dilton ve grubu  $\beta$ -laktamaz meydana getiren meningokok suşları izole etmişlerdir. 1988'de Güney Afrika'da iki menenjitli hastada ve İspanya'dan  $\beta$ -laktamaz meydana getiren meningokok bildirimleri yapılmıştır. Daha sonra  $\beta$ -laktamaz meydana getirmeyen, ancak penisiline duyarlılığı azalmış meningokoklar İspanya' dan ve İngiltere' den bildirilmiştir. Bu direnç PBP 2'ye penisilinlerin bağlanmasında azalma sonucunda ortaya çıkmış olup pen A geni ile kontrol edilmektedir. Penisiline duyarlı meningokokların MIC değeri 0.05 pg/ml veya altında iken relatif olarak dirençli suşlarda MIC 0.10-1 pg/ml arasındadır. PBP2' ye azalmış afinite diğer Neisseria türlerinde de gösterilmiştir. Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen meningokal infeksiyonlarda  $\beta$ -laktamaz testi yapılmalı ve kolay bir yöntem olan E test ile duyarlılık araştırılmalıdır (7,9).

### **2.3. Epidemiyoloji**

Neisseria generi içinde N. meningitidis ve N. gonorrhoeae dışında normal şartlarda insanlarda hastalık nedeni olmayan saprofit birçok neisseria nazofarinks florasında bulunur. Şart olmamakla birlikte N. meningitidis' in A grubu epidemilerin çoğundan; B, C, Y grubu ise sporadik olgulardan sorumludur. Son yıllarda meningokoksik hastalıklardan en sık sorumlu suşun serogrup B olduğu bildirilmiştir. ancak serogrup C' de de progresif bir artış görülmektedir (10,11,12,13,14,15). Meningokok menenjitine dünyanın her ülkesinde rastlanır, her mevsimde görülürse de ilk bahar, kış mevsimlerinde insidansı artar. Meningokok menenjitinin diğer adı "Epidemik Menenjit" tir. Epidemilerde hastalığın en sık görüldüğü yaş 2 ay ile 2 yaş arasındadır. Ancak askeri birlikler, okul yatakhaneleri ve hapishane gibi toplu yaşanan yerlerde lokal epidemiler çıkabilir. Kreş, okul ve askeri birliklerde taşıyıcılık oranının artması ile menenjit insidansının sıklığı arasında bir paralellik bulunmadığını bildirenler olmuşsa da bunun geçerli olması akla ters düşer. Çünkü taşıyıcılar her infeksiyonda olduğu gibi bu mikroorganizma için de bir kaynaktır.



Resim 2. Dünyanın çeşitli bölgelerinde en sık görülen N.meningitidis serogruları

Nijerya'da 1950 de 93000 kişinin infekte olduğu bildirilen büyük bir epidemide 14000 hasta hayatını kaybetmiştir (16). Bakteri, genel olarak taşıyıcı ve hastaların öksürük aksırıkları ile çıkarttıkları tükürük damlacıklarının yakın çevrelerince solunması sonucu alınır. Bakterilerin ilk yerleşim yeri nazofarinkstir. Bakteriyi alanların büyük bir kısmı aylarca asemptomatik taşıyıcı kalır. Meningokok menenjitli hastalardan doktor ve hemşirelere direkt bulaş sonucu menenjit görülmesi son derece enderdir. Buna rağmen hastanın yakın çevresindekilere ve doktor ve hemşireye profilaksi uygulamak önerilir.

N.meningitidis insandan insana damlacık enfeksiyonu ile bulaşır. (26,81,84,95). Bulaşma, meningokoklar kuruluğa 3-4 saatten fazla dayanamadığı için yakın temas ile olur. Kalabalık ortamlarda infeksiyon hızla yayılır. Bu nedenle büyük şehirlerde, sosyoekonomik seviyenin düşük olduğu yerlerde hastalık endemiktir. Savaşlar, büyük afetler, göçler sırasında infeksiyon kolaylıkla yayılarak epidemiler oluşturur (17,18,19,20).

Meningokoklar nazofarenkse yerleşerek taşıyıcılığa neden olur.Taşıyıcılar öksürük, hapşırık, öpme, yakın temasla hastalığın yayılmasında önemli rol oynarlar (20).

İklim: Meningokokkal hastalıklar kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülür (18,20,21). Bu mevsimlerde iklimin soğuk ve nemli olması ve kreş, büro, sanayi

işyerleri, kışlalar, okul gibi kalabalık, kapalı yaşam tarzının hakim olması sebebiyle hastalık insidansı artmaktadır (18,20,22).

Yaş: Meningokoksik hastalıklar toplumda çocuklar arasında daha sık görülüp, en çok 5-15 yaş grubunu tutar (23). ABD'de yıllık atak hızı 20 yaşından büyükler için yüzbinde 0.3 iken bu oran 1 yaş altındakilerde 14.4, 1-4 yaş arasındakilerde 4.6, 5-9 yaş arasındakilerde 1.0, 10-19 yaş arasındakilerde ise 0.8' dir (10). Sonuçlar değerlendirildiğinde yaş arttıkça insidansın azaldığı görülmektedir. Bazı yazarlar tüm meningokok hastalarının % 60'ının 15 yaşın altındaki çocuklarda oluştuğunu bildirmiştir (24,25).

Cinsiyet: Değişik yayınlarda erkeklerin bu enfeksiyona karşı eğilimli olduğu bildirilmiş ancak istatistiksel olarak iki cins arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (10,26).

Taşıyıcılık insidansı, bölgelere göre değişmekle birlikte %2-5 arasında olup, epidemi sırasında %90'lara çıkmaktadır (21).

### **2.3.1. Meningokoksik hastalıkların insidansı:**

Meningokoksik hastalıkların (M.sepsisi ve M.menenjit) insidansı yüzbinde 1-5 arasında değişmektedir (21). Hastalık dünyanın hemen her yerinde endemiktir (20,21).

Büyük şehirler ve sosyoekonomik seviyenin düştüğü yerlerde hastalık insidansı, kırsal kesimler ve gelişmiş bölgelere göre daha yüksektir (20,21). Epidemilerde insidans 20-50 kat artar (13,14,21,27,28). Tablo 1' de çeşitli ülkelerdeki meningokokkal hastalık insidansları görülmektedir.

Meningokoksik hastalıklar yüksek mortalite oranına sahiptir. Değişik ülke ve bölgelerden bildirilen verilere göre mortalite % 4-26 arasındadır. Gelişmiş ülkelerde mortalite daha düşüktür. Örneğin, Almanya'da mortalite %5-7 civarında iken Gambia' da bu oran %30'lara varabilmektedir.

ÜLKE	İNSİDANS(YÜZBİNDE)	DÖNEM
Türkiye(İstanbul)	2.1	1985-1990
İtalya	1.6	1985
Finlandiya	2.0	1976-1989
İngiltere	1.0	1970-1989
Almanya	2.1	1966-1985
ABD	1.1	1975-1988
Hollanda	1.3	1960-1983
Kuveyt	3.2	1989
Tunus	38(epidemi)	1986
Faroe Adaları	70(epidemi)	1977-1983
Sudan	1679(epidemi)	1988
Nepal	103(epidemi)	1983

Tablo 1. Dünyanın çeşitli bölgelerinde menigokokal hastalık insidansı

## 2.4. Patogenez

Bakteriyel menenjitin gelişmesi için patojen mikroorganizmaların subaraknoid boşluğa kadar ulaşması gereklidir. Genellikle bakterilerin, korunma mekanizmalarının oldukça sınırlı olduğu bu vücut boşluğuna gelişleri, hematogen yolla olur (5). Özellikle nazofarenkste kolonize olan bakterilerin çeşitli nedenlerle (sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra) dolaşıma geçişleri ile hematogen yayılımları gerçekleşir . Menenjit gelişimi için mikroorganizmaların dört önemli aşamayı gerçekleştirmesi gereklidir. Bunlar kolonizasyon ve mukozal invazyon, dolaşıma geçtikten sonra vücut savunma mekanizmalarından kurtulma, kan-beyin engelini geçiş, BOS içinde yaşamını sürdürme ve çoğalmadır. Bu basamaklara karşı avantajlı morfolojik veya fonksiyonel özelliği olan mikroorganizmalar daha sık menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır

N. meningitidis, sağlıklı çocukların ve yetişkinlerin nazofarenksinde herhangi bir şikayete veya bulguya neden olmadan uzun süre kolonize olabilir (5). Bu

kolonizasyon dönemi sırasında, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi herhangi bir nedenle mukozal zedelenmenin gelişmesi, ciddi patojen mikroorganizmalar olabilen bu ajanların kan dolaşımına geçişleri ile sonuçlanabilir.

Mukozal epitele tutunma ve dolaşıma geçiş için bakterilerin, sekretuar IgA'nın etkisinden korunması, silier temizlik mekanizmasından kurtulması, apikal yüzeye tutunması gereklidir (29). Özgün olmayan mukozal savunma mekanizmalarından birisi olan sekretuar IgA bakterilerin dış yüzeylerine tutunarak doğrudan veya kompleman aracılığıyla yıkımlarına neden olur. N. meningitidis gerek kapsül yapısı ile sekretuar IgA'ın etkisinden korunurken, gerekse yapısında bulundurduğu IgA proteaz ile IgA'nın prolinden zengin "menteşe" kısmı olarak adlandırılan bölgesinden parçalayarak fonksiyon göremez hale getirir (30,31). Bu şekilde sekretuar IgA'nın etkisinden kurtulmuş olan N. meningitidis pillileriyle mukozal epitele daha sıkı bağlanır; bu bağlanma hem siliyer aktivitenin etkisinden kurtulmayı hem de kolonizasyonu kolaylaştırır (29).

Kolonizasyon sonrasında, N. meningitidis, endositoz aracılığı ile oluşan fagositik vakuoller şeklinde mukozal epitel içerisine girerek bazal yüzeye ulaşır ve dolaşıma geçer(32).

Mikroorganizma intravasküler alanda kapsüllü yapısı sayesinde klasik kompleman sisteminin etkisinden korunur. Ayrıca kapsül , fagositer hücrelerin etkili fagositozuna da engel olarak mikroorganizmaların dolaşımında canlı kalmalarını sağlar. Bu nedenle mikroorganizmaya karşı sadece alternatif kompleman sistemi ile özgün olmayan cevap verilebilir. Ancak N. meningitidis'in kapsüler yapısında bulunan sialik asit, faktör H' nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli olan faktör B ile C3b bağlanmasını engeller ve böylece, alternatif kompleman sisteminin etkisinden N. meningitidis korunmuş olur (33). Bu yollarla mikroorganizmanın intravasküler alanda sağ kalımını sağlanmaktadır. Ayrıca bakteriyemi dönemleri göreceli olarak kısa olduğu için özgün antikor gelişimi gerçekleşmeden ajanlar hedeflerine ulaşmış olurlar.

Bugün için menenjit patogenezinde en az bilinen basamak, bakterilerin kan-beyin engelini geçip BOS'a ulaşmalarıdır (30). Kan-beyin engeli özellikle koroid pleksus içerisinde yer alan epitel hücrelerinin fenestrasyon gösteren yapıda olması nedeniyle koroid pleksus geçişin en uygun olduğu bölge haline gelir.



Santral sinir sistemi içerisinde vasküler yapıların en yoğun bulunduğu ve kanlanmanın en fazla olduğu bölge olan koroid pleksus bu özelliği ile BOS yapımının gerçekleştiği alandır. Fonksiyonel yapısı ile bir bakıma böbrek yapısını ve fonksiyonlarını çağrıştırır (34). Dolaşımda bulunan mikroorganizmalar kolaylıkla bu bölgede yoğunlaşabilir. Ayrıca son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, koroid pleksus ve serebral vasküler dokuda yer alan hücrelerin bakteriler için reseptör görevi yapan yapılar içerdikleri de gösterilmiştir(35). Kısaca koroid pleksus, çok yoğun kan akımı, delikli yapıdaki epitel hücreleri ve mikroorganizmalar için reseptör görevi görebilen yapısı ile bakterilerin geçişi için bir kapı gibidir. Genel olarak mikroorganizmaların BOS'a geçişi, giriş yerine ve geçiş özelliklerine göre ayrı ayrı değerlendirilebilir. Mikroorganizmalar, koroid pleksus epitelinden doğrudan BOS'a veya, santral sinir sistemi vasküler endotelinden beyin parankimine geçebilir. Geçiş özelliklerine göre, yukarıdaki her iki bölgeden doğrudan geçiş olabilir, ayrıca mikroorganizmalar endotel hücrelerinin, glial hücrelerin veya bazal membran hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak veya lökositlerin içerisinde direkt invazyonla BOS içerisine geçebilirler.

Endotel veya epitel hücrelerinden direkt geçiş; hücrenin içinden veya hücreler arasından geçiş şeklinde olabilir. Hücre içinden geçiş de patojen tarafından indüklenen vakuol içine alınma veya pinositik taşıyıcıların oluşumu ile gerçekleşebilir.

Patojen mikroorganizmalar BOS'a geçtikten sonra, savunma mekanizmalarının hemen hemen bulunmadığı, zengin kaynakların bol olduğu bir ortama girmiş olur. Subaraknoid aralıkta nötrofiller ve diğer kan hücreleri, kompleman komponentleri ve immünglobülinler olmadığı için bakteri BOS içine girdiğinde menenjit kaçınılmazdır (36,37). BOS' taki lokal antikor düzeyi ve kompleman aktivitesi oldukça düşüktür. Bu ortamda logaritmik olarak artan mikroorganizmalar, lökositlerin artışına ve enflamatuar cevaba neden olurlar. Bakteriyel menenjitte N. meningitidis gibi gram negatif bakterilerin kapsülünün bir komponenti olan lipopolisakkarid (LPS) bakterinin BOS içinde çoğalması sırasında üretilir veya bakterisidal antibiyotik tedavisi sırasında bakteri yıkımı gerçekleştiğinde BOS içine artan miktarda salınır (36,38). Deneysel bakteriyel menenjit modellerinde gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridlerinin ve gram pozitif bakterilerin peptidoglikan-teikoik asidininin meningeal enflamasyonun en kuvvetli indükleyicileri olduğu gösterilmiştir (39,40). Her ne kadar bunların santral sinir sistemine toksik etkileri kısıtlı ise de, monositleri/ makrofajları, astrositleri ve mikrogliaları yerel enflamatuar cevabın

mediatörleri ve tetikleyicisi olarak rol oynayan farklı sitokin ve kemokinlerin sentez ve salınmalarını sağlamak üzere stimüle ederler(41). LPS en önemli endotoksindir, monositler üzerinde bulunan ve CD14 olarak adlandırılan bir proteine bağlanır ve aralarında tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interk $\alpha$ kin-1 (IL-1), IL-6, IL-10, ve IL-12'nin olduğu çok sayıda sitokin ve kemokin sentezini tetikler<sup>36</sup>. fMLP (N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine) bakteri lizisi sırasında üretilir, etkin bir kemoatraktan ve gran $\alpha$ losit aktivatördür. Gran $\alpha$ lositlerin bakteriyel enfeksiyon bölgelerine infiltrasyonuna katkıda bulunur(41). Hayvanlarda intrasisternal uygulanan endotoksin ile oluşturulan menenjitte BOS'ta TNF- $\alpha$  aktivitesinin ilk bir saatten önce saptandığı bildirilmiştir(42). TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$  üretimini takiben, diğer enflamatuar mediatörler (diğer interlökinler, kemokinler, IL-6, IL-8, (PAF), prostaglandinler, matriks metalloproteinazları, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikalleri) BOS'ta tespit edilir (36,38). Salınan sitokin ve kemokinler serebral damar endotel hücreleri ve nötrofiller üzerindeki birbirlerine karşı adezyon moleküllerini aktive eder (35,36). Sitokinler, kemokinler ve diğer kemotaktik uyarılar ve cevap olarak nötrofiller kandan BOS içine geçerek belirgin pleositoz gelişir (35).

Kandaki nötrofillerin BOS'a geçişi; üç aşamada olur; selektin grubundan olan endotelial lökosit adezyon molek $\alpha$ lü-1 (ELAM-1) aktive damar endotel hücrelerinin yüzeyinde, L selektin ise lökositlerin üzerinde eksprese edilir, endotel hücreleri üzerindeki ICAM-1 (CD 54) ve lökositler üzerindeki CD 11/18 integrinin etkileşimi ile endotel hücrelerine adezyon sağlanır, başlıca kemokinlerin oluşturduğu kemotaktik etki ile damar duvarlarından transendotelial migrasyon olur (35,36). Bu arada özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1'in etkisi ile kan-beyin engelindeki zedelenme artar (43). Deneysel hayvan menenjit modellerinde BOS içine intrasisternal TNF- $\alpha$  verildikten bir saat, IL-1 verildikten iki saat, pnömokok verildikten dört saat sonra BOS' ta pleositoz başlamaktadır (43). Deneysel menenjitlerde lökositlerin beyin dokusunda zedelenme gelişimine katkıda bulunduğu ve lökosit adezyonunun inhibisyonunun beyin ödemi, kan-beyin engelinin bozulmasını, intrakranial basınç artımını, bölgesel kan akımı artımını ve lökositlerin BOS içinde birikmesini önlediği veya azalttığı gösterilmiştir (44,45). Bakteriyel menenjitte BOS içindeki lökositler reaktif oksijen metabolitleri, proteolitik enzimleri, sitokinleri ve kemokinleri üreterek beyin zedelenmesine katılmaktadır(36). Reaktif oksijen metabolitleri bakteri ürünleri veya TNF- $\alpha$  tarafından stimüle edilen nötrofiller, makrofajlar ve mikroglialar tarafından üretilir. Hücre ve doku zedelenmesi, büyük damarlarda vazospazm ve tromboza, sonuçta fokal perf $\alpha$ zyon

bozukluğuna ve kan-beyin engelinde bozulmaya neden olur(36). Sitokin veya bakteri komponentleri ile indüksiyondan sonra makrofajlarda, nötrofillerde, damar düz kas hücrelerinde ve glial hücrelerde üretilen nitrik oksit sitotoksitate ve serebral kan akımında değişikliğe neden olur(36). Matriks metallo-proteinazları, çinko bağımlı bir endopeptidaz'dır. TNF- $\alpha$  lökositler ve beyindeki endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, nöronlar, astrositler ve mikroglial hücreler içindeki matriks metallo-proteinazları indükler. Matriks metalloproteinazları, kan-beyin engelinin subendotelyal bazal laminasının majör komponentleri olan kollajen IV ve kollajen V' i yıkar. Kan-beyin engelinden lökosit migrasyonunu kolaylaştırır(36). Oluşan enflamatuvar cevap sırasında kompleman sistemi aktive olur, araşidonik asit metabolizması artar, granülosit ve trombosit-lerin aktivasyonu artar(36). Kan-beyin engelinin geçirgenliğinin artması serum proteinleri, makromoleküller, nöronal zedelenmeye neden olan eksitator amino asitler (glutamat) ve diğer zararlı moleküllerin santral sinir sistemine ulaşmasına neden olur. Bu olaylar intrakranial basınç artımı, serebral kan akımında azalma ve nöronal zedelenme ile sonuçlanır. Gelişen hipoksemi, anaerobik metabolizma ile glukoz kullanımının ve laktat konsantrasyonunun artmasına neden olur. Normalde glukoz kandan BOS'a koroid pleksus ve subaraknoid kapiller damarlardan transportla geçer. Kan-beyin engeli bozulduğunda glukoz transportu bozulur (36). Santral sinir sisteminde ki bu değişiklikler hastanın klinik bulgularının ortaya çıkışına neden olur.

## **2.5. Klinik**

Menigokoksik hastalıklar 3 gruba ayrılır (46).

- 1.Meningokoksik menenjit
- 2.Meningokoksik sepsis
- 3.Meningokoksemi

### **1.Meningokoksik menenjit**

Meningokokların meninkslere yerleşerek inflamasyona neden olması sonucu ortaya çıkan hastalık tablosudur.

Meningial enflamasyon sonucu intrakranial basınç artar, bu da baş ağrısı ve kusmaya yol açar. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski testleri pozitif olur. Bebeklerde fontanel kabarık, gergin ve pulsatildir (21,47,48). Bilinç hiç etkilenmeyebileceği gibi letarji ve komaya dahi ilerleyebilir.

Kanda lökosit ve nötrofil sayısı çoğunlukla normalden yüksektir. ESH ve CRP yüksektir. BOS pürülan karakterdedir. Basınç artmıştır. Çoğunlukla sayılamayacak kadar fazla hücre mevcuttur. Hücreler ağırlıklı olarak polimorfonükleer lökositlerdir(21,47,48).

## **2.Meningokoksik sepsis**

Nazofarenkste yerleşmiş meningokoklar, travma yada viral infeksiyonlar sonucu tahrip olan mukozayı geçerek kan dolaşımına katılırlar (49). 2-10 gün içinde kanda hızla çoğalırlar ve birçok doku ve organa dağılırlar.

Meningokoksik sepsisin başlıca klinik tablolar, ateş, peteşi, purpura ve DIC, Waterhouse Friderichsen Sendromu, hipotansiyon ve şok, metabolik asidoz, bilinç değişiklikleri ve komadır .

Ateş, pirojenik etkili olan LPS, TNF- $\alpha$  ve IL-1'in hipotalamustaki ateş merkezini uyarmasıyla gelişir (50,51,52). Eger şok sırasında periferik vazokonstrüksiyon ve dolaşım yetmezliği gelişirse bu sefer hipotermi gelişir ki bu da çok kötü bir bulgudur (53).

Kanama-pıhtılaşma bozuklukları ve DIC:

TNF- $\alpha$  ve IL-1 etkisiyle endotel ve nötrofiller arasında etkileşme olur. Bu sırada yine aynı sitokinlerin etkisi ile salınan PAF trombositleri aktive ederek tromboxan A2 salınımına neden olur. TXA2'nin etkisi ile trombosit ve nötrofillerin endotel yüzeyine agregasyonu sonucu önce küçük bir trombus olur. Pıhtılaşma faktörleri de trombusa katılınca trombus damar içinde giderek büyür ve kan akımının azalmasına, hatta tam damar tıkanmasına sebep olabilir (53,54,55). Eğer cilt damarları tutulursa, nekrotik alanlar klinikte peteşi ve purpura şeklinde gözlenir. Damar içi pıhtılaşma birçok damarı tutarsa yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olur. Çok kötü bir klinik tablo

olan DIC özellikle beyin,böbrek ve sürrenallerde ciddi infarktlara yolaçar (21,53,56). Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) sırasında pıhtı oluşumuna katılan elemanlar aşırı miktarda kullanılır. Bunlar trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve nötrofillerdir. Aşırı tüketim sonucu trombositopeni, faktör yetersizlikleri (özellikle faktör I,II,V,VIII) ve nötropeni gelişir. Konak bu durumu önlemek için protein C ve antitrombin III yoluyla tromboplastinin trombine dönüşümünü engellemeye çalışır. Ancak meningokoksemik sepsiste hızlı ve yoğun pıhtılaşmadan dolayı aşırı protein C ve AT-III kullanımı olur, yerlerine de yenisi hemen yapılamaz. Bu iki faktörün serum seviyeleri hızla düşer, sonuçta hızlı pıhtılaşma durdurulamaz (21,53,54,56,57,58). Fizyolojik şartlarda fibrin plasminle parçalanarak pıhtı ortadan kaldırılır. Ancak meningokoksik sepsiste yüksek PAI salınımı olur. PAI plasminogenin plasmine dönüşümünü engelleyerek fibrinin parçalanmasını durdurur. Bu durumda pıhtı daha da hızlı büyüyerek damar içi kan akışını engelleyecek konuma gelir (55,59). Aşırı pıhtılaşma ve pıhtının parçalanamaması sonucu ortaya çıkan tüketim koagülopatisi, pıhtılaşma yetersizliklerine neden olur. Kanama ve pıhtılaşma zamanı, PTT uzar. Masif organ kanamaları gelişir. Özellikle beyin, akciğer, böbrek, sürrenal ve gastrointestinal sistem kanamaları ciddi sonuçlara yol açar. Aşırı kanamalar organ fonksiyon bozuklukları ve nekrozlarına, dehidratasyon ve anemiye sebep olur (21,47,48,55).

### ***Waterhouse-Friderichsen Sendromu:***

Meningokoksik sepsiste sürrenal bezlerde infarkt ve kanamalar sonucu ortaya çıkan akut sürrenal yetmezliği tablosudur. Yetmezlik sonucu sürrenalden adrenalin, dopamin ve hidrokortizon salınımı çok azalır. Adrenalin ve dopamin yetersizliğinde periferik vasküler direnç artırılamaz. Mediatörlerin (PGE2, PAF, Histamin) etkisiyle oluşan vazodilatasyon sistemik dolaşıma hakim olur. Kalbin verimli çalışması, adrenalin ve dopamin eksikliğinde bozulur. Tüm bu olayların sonucunda arteryel tansiyon hızla düşer ve periferik dolaşım bozukluğu gelişir (21,53,60). Sürrenallerden salgılanan diğer hormon olan hidrokortizon eksikliğinde, organizmanın antienflamatuar cevabı bozulur. İnflamasyon daha şiddetli gelişir. Hücre zarlarının stabilitesi azalır, prostaglandin, histamin ve kininlerin, parçalayıcı enzimlerin salınımı artar. Kan şekeri yükseltilemez, damar geçirgenliği artar, kanamalar durdurulamaz. Aşırı inflamasyon sonucu ağır doku yıkımı olur, prognoz çok kötüleşir (21,53,60,61).

İnflamasyon bölgesindeki makrofajlar, endotel hücreleri, trombositler ve mast hücrelerinden PGE2, PAF, histamin, bradikin, kinin gibi vazodilatatör etkili mediatörler

yoğun miktarda salınır. Özellikle Histamin, PGE2 ve bradikinin küçük damar ve kapillerlerde kuvvetli vazodilatasyon ve geçirgenlik artışına neden olur. Bölgeye kan akımı artar ve perivasküler ödem gelişir (21,53,59). Klinikte bu durum kendini hiperemi ve sıcaklık artışı ile gösterir. Küçük damarlar ve kapillerlerdeki vazodilatasyon sonucu kan periferik alanda göllenir. Kalbe dönen kan miktarı azalır, tansiyon hızla düşer, nabız filiform ve taşikardiktir, dehidratasyon ve anüri meydana gelir. Bu olaylar sonucu ortaya çıkan tabloya sıcak şok denir. Zamanında müdahale edilirse reversibldir (21,53,59,62). Hipotansiyon sürrenalenden katekolamin salınımını uyarır. Adrenalin ve dopamin etkisiyle kalpte pozitif inotrop etki ve periferik vazokonstrüksiyon gelişir. Ancak periferik alanda göllenen kanın sistemik dolaşıma katılamayışı nedeniyle dokulara gelen kan akımı azalır, hipotermi ve hipoksi gelişir. Septik şokun ilk döneminde hiperperfüzyon hakim iken, ilerleyen dönemde hipoperfüzyon olur, oksijen alışverişi bozulur. Hipoksik ortamda anaerobik glikoliz yapılır, pH düşer, laktik asit artar. Oksijen saturasyonu ve bikarbonat azalır, metabolik asidoz meydana gelir. Hipoksi ve metabolik asidoz sonucunda hücre ve doku harabiyeti gelişir. Beyin, böbrek, karaciger ve akciğer gibi önemli organlarda fonksiyon yetersizlikleri olur. Soğuk septik şok olarak adlandırılan bu dönemde şuur bozulur ve koma gözlenir. Solunum ve dolaşım merkezinin daha da kötü etkilenmesi durumu apne, hipopne ve aritmi sonucu ağır solunum yetmezliğine yol açar. Tablo genellikle irreversibl olup ölümlü sonuçlanır (21,52,53,62).

Meningokoksik sepsiste bir çok patolojik olay bilinç değişikliklerine neden olur. Çok yüksek ateş, şok ve asidoz, serebral infarkt ve kanamalar beyin hücrelerinde yapı ve fonksiyon bozukluklarına yol açar. Önce ajitasyon ve oryantasyon bozukluğu şeklinde kendini gösteren bilinç değişiklikleri, patolojik değişiklikler arttıkça dalgalılık, uykuya meyil, somnolans ve letarji gelişir. En sonunda şuur tamamen kapanır ve komaya yol açar. Koma ağır bir klinik durumdur ve prognozu kötü yönde etkiler. İyileşen hastalarda komplikasyon gelişme riski yüksektir.

Lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayısı yüksektir. Bazen normal sınırlar içinde olabilir (5-10 bin/mm<sup>3</sup>). Lökosit sayısının 10 bin/mm<sup>3</sup> ten düşük bulunması genellikle kötü prognozu gösterir ( 23,60,61,63,64) . Sedimentasyon çoğunlukla yüksektir. Bazı araştırmacılar sedimentasyonun 10 mm/saatten düşük olmasını kötü bir bulgu olarak değerlendirir (23,60). M.Sepsiste CRP pozitifdir. Şeker genellikle düşüktür. DIC ile seyreden olgularda trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonu düşüktür. Kanama, pıhtılaşma zamanı uzar. Masif kanama ve pıhtılaşmalar sonucu anemi

gelişebilir. Hemoglobin ve hematokrit düşer. Ancak dehidratasyon gelişmişse, hematokrit ve hemoglobin seviyesi yüksek olarak tespit edilir. Dehidratasyon genellikle izotonik tiptedir (21,53,62,65). M.Sepsiste BOS'ta hücre sayısı  $100/\text{mm}^3$  ten azdır. Bazen M.Sepsis ve M.Menenjit birlikte görülebilir. M.Sepsiste BOS, şeker ve protein düzeyi değişmez.

### **3.Meningokoksemi**

Klinik bulgu olmaksızın kanda meningokokların bulunması halidir. Bakteriyemidir. Ateş gözlenebilir. Klinik bir çalışmada kan kültürlerinde N.meningitidis üretilen üç çocuğun hiçbir antibiotik almadan iyileştiği gösterilmiştir (66).

## **2.6. Tanı**

Meningokoksik hastalıklarda kesin tanı, meningokokların mikroskopik inceleme ile görülmesi ve kültürde üretilmesi ile konur. Son zamanlarda kullanımı artan serolojik testler de hızlı ve kolay yöntem olarak tanıya yardımcı olurlar.

### **Kültür ve Direkt Yayma:**

Kan ve BOS örneklerinden yapılan yaymada meningokokların görülmesi veya kültürde üretilmesi tanı için yeterlidir (20,21,26,67). N.meningitidis, ısı, soğuk ve gün ışığına karşı dayanaksızdır. Uzun süre bekletilmekle BOS ve kanda kendiliğinden otoliz olur. Tanı örneği antibiotik tedavisinden önce alınır. Mümkün olduğu kadar çabuk çukulatamsı besiyeri veya kanlı agara ekilirler. Leufler' in serum veya Goron' un trypagen yöntemleri de tercih edilebilir. Besiyeri bir gün  $37^{\circ}\text{C}$ 'de inkübe edilir. Daha sonra kültür örneği gram boyası ile boyanarak incelenir (20,21,26). BOS, kan ve peteşi örneklerinde yapılan frottilerinde %80 olasılıkla meningokoklar görülebilir. Meningokoklar periferde dağılmış veya lökositler tarafından fagosite edilmiş olarak görülür. Meningokoklar gram boyası dışında metilen mavisi veya wright boyası ile de boyanabilirler. Ancak bu yöntemler ile Gram negatiflik veya pozitiflik ayırt

edilemez (67). Kültür ve direkt yayma metodlarının oluşturduğu mikrobiyolojik yöntemler %70-80 oranda pozitif sonuç verir (68).

### **Serolojik testler:**

Kapsüldeki polisakkarit antijeninin tanınmasını esas alan hızlı ve kolay yöntemlerdir. Pahalı oldukları için fazla yaygınlaşmamıştır (26). Lateks aglütinasyon testi (LA) rutine girmeye başlamıştır. %70-80 oranda pozitif sonuç verir. Counter immun electrophoresis (CIE), lateks aglütinasyondan daha duyarlıdır (24,26). Lymulus asetat assay testi ise, nonspesifik olup gram(-) bakterilerin lipopolisakkaritinin tespitine dayanan serolojik testtir. %90 oranda pozitifdir (24,26).

## **2.7. Tedavi**

Meningokoksik hastalıkların tedavisi hastalık tipi ve hastanın klinik durumuna göre düzenlenir. Tedavide bazen sadece antibiotik kullanımı yeterli olduğu gibi, bazen de yoğun bakım tedavisi gerekebilir. Özellikle mortalite oranı çok yüksek olan sepsis, DIC ve septik şok varlığında hastanın çok yakından takibi ve tedavisi gerekir.

### **1- Antimeningokokkal antibiotik tedavisi:**

Tanı kesinleşinceye kadar penisilin ve kloramfenikol kombinasyonu başlanır. Tanı kesinleştiğinde penisilin kristalize tedavisi yeterlidir (21,69,24,70,71). Doz, kristalize penisilin için 300-500 bin Ü/kg/gün olup 4-6 doza bölünerek verilir. Kloramfenikol 100 mg/kg/gün (maks. 2 gr) 4-6 doza bölünüp verilir. Son yıllarda beta laktam grubundan olan 3. grup sefalosporinler başarıyla kullanılmıştır (21,24,53,69,70,73,74). Cefotaxim ve cefuroximin dozu 200 mg/kg/gün 4 defada, Ceftriaxon ise 100-150 mg/kg/gün iki defada verilir (21,70,74). Penisilin allerjisi olanlara kloramfenikol veya 3. kuşak sefalosporin verilir (21,24,69,73). Sulfonamide dirençli suşların sık görülmesi nedeni ile kullanımı pek önerilmemektedir (21,70,72,73). Yenidoğanlarda tanı kesinleşmemişse diğer bakterilerin de etken olabileceği düşünülüp ampisilin ve 3. grup sefalosporin tercih edilir (21,69,70). Tekrarlayan meningokok menenjitisi olgularında ampisilin ve 3. grup sefalosporin



uygulanır (70). Son zamanlarda serogrup B ve C'nin bazı suşlarının penisiline dirençli olduğu bildirilmiştir. Penisiline dirençli suşların neden olduğu hastalık insidansı oldukça azdır ve tedavisinde penisilin veya ampisilin dozlarının artırılmasının yeterli olduğu bildirilmektedir (71,75,76,77). Beta laktam grubu antibiotikler bakteri duvarını parçalayarak bakteriyolizise neden olurlar (20,59). Özellikle yüksek dozda verildiklerinde meningokoklar hızlı ve yoğun olarak parçalanır. Kloramfenikol ise ribozomlarda protein sentezini inhibe ederek bakteriostatik etki gösterir. Penisilin-Kloramfenikol kombinasyonunda; kloramfenikol bakteriostatik etkisi ile meningokokların büyümesini engeller. Büyümesi duran bakterilere penisilin etkisi azalır. Bu olay yüksek doz penisilin sebep olduğu yoğun meningokok parçalanmasını, dolayısıyla da seruma aşırı LPS (endotoksin) salınımı frenler (72,73). Aşırı endotoksinin sebep olacağı immunopatolojik değişimleri de bu yolla engelleyerek hastanın korunduğu öne sürülmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, sadece penisilin ile tedavi edilenlerin penisilin-kloramfenikol kombinasyonu ile tedavi edilenlerden daha yüksek mortalite oranı olduğu görülmüştür (73). Yüksek doz penisilin yoğun endotoksin salınımına neden olacağı ve bunun da prognozu kötüleştireceği düşünülerek yapılan bir çalışmada, yüksek doz penisilin alan hastalarda, düşük doz penisilin alanlara göre daha yüksek mortalite olduğu gösterilmiştir (73). Bu çalışmaların sonucu olarak da penisilin ve kloramfenikolün birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir.

## **2- Antienflamatuvar tedavi:**

Steroidlerin birçok yol ile inflamasyonu baskılayan güçlü antiinflamatuvar ilaçlar olduğu bilinir. Son yıllarda deksametazonun TNF- $\alpha$ 'nın yapımını ve salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (78). Bakterisid etkili antibiotiklerin kullanımı sonucu açığa çıkan LPS'nin TNF- $\alpha$  yapımını uyarmasının deksametazon kullanımı ile baskılanabileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, antibiotik tedavisinden önce deksametazon verilen çocukların TNF- $\alpha$  ve IL-1 seviyeleri plasebo alanlardan düşük bulunmuştur (52,79). Kortizon tedavisinin meningokoksik sepsisler de dahil, gram (-) bakterilerin sepsislerindeki etkilerini araştırmak için geniş seri çalışmaları yapılmıştır. Yüksek doz kortizon (metil prednisolon 20 mg/kg/gün) kullanımında mortalite farkı olmadığı gözlenmiştir. Ancak kortizon alanlarda 72-140. saatlerde mortalite oranının plasebo alanlara göre düşük olduğu ve bu durumun da

hastaya zaman kazandırdığı söylenmiştir. Bu çalışmalarda kortizon tedavisinin etkilerinin istenildiği kadar olmamasının nedeni şu faktörlere bağlanmıştır:

- 1- Hastaların klinik durumlarının çok kötü olması,
- 2- Kardiovasküler fonksiyonların çok kötü olması,
- 3- Kortizon tedavisine geç başlanması (80,81).

İndometazin ve pentoksifilin meningokoksik hastalıklarda antiinflamatuvar etki amacı ile kullanımı için deneysel çalışmalar yapılmaktadır (52).

## **2.8. Komplikasyonlar**

Meningokoksik sepsis ve menenjitin komplikasyonları non-allerjik ve allerjik olarak ikiye ayrılır.

### **2.8.1. Non-Allerjik Komplikasyonlar:**

Meningokokların direkt invazyonu sonucu oluşurlar. Kafa çiftlerinin tutulumu, görme ve işitme hasarı, hidrosefali, serebral apse, primer artrit, myokardit, perikardit, peritonit ve konjiktivit bu gruba girer (82,83,84).

İşitme sinirinin tutulumu ve işitme kaybı en sık gözlenen komplikasyondur. %3-5 oranda görülür. Tek veya çift taraflı olabilir. Çoğunlukla geçici olabildiği gibi kalıcı sağırılığa da yolaçabilir (83). 3,4,6 ve 7. sinirlerin tutulumuna bağlı şaşılık, görme azalması, göz ve yüz paralizileri görülebilir. Hidrosefali ve subdural ampiyem diğer etkenlerin sebep olduğu menenjitelere göre daha az oranda görülür. Göz tutulumu endoftalmi, panoftalmi, iridokoroitis, konjiktivitis şeklinde olabilir. Bazı olgularda körlük gelişebilir (21,82,83). Özellikle 4-5 yaşlarındaki çocuklarda oluşan serebellit, klinikte ataksi, dismetri, Romberg bulgusu ile kendini gösterir(83) Meningokok sepsisi olanlarda kalp tutulabilir. Perikardit ve myokardit gelişir. Klinikte siyanoz, hipotansiyon,aritmi EKG'de T düzleşmesi görülür (83). Periton ve üretra tutulumu çok nadirdir. Primer artrit, meningokokların sinovyaya yerleşmesi ile menenjit ve sepsis tablosu olmadan da gelişir, daha çok erkeklerde gözlenir. En çok diz eklemlerini tutar. Prognozu genellikle iyidir (83,84).

## **2.8.2. Allerjik komplikasyonlar:**

Serolojik reaksiyonlar sonucu gelişir, en sık artrit ve vaskülit şeklinde kendini gösterir. Primer hastalıktan 7-10 gün sonra görülür. Artralji, eritem, ödem ve hareket kısıtlılığı görülür. Tedavisinde aspirin yeterlidir. Vaskülit nötrofilden zengindir. Subkutan nodüller olarak da görülebilir, kültürde meningokok görülmez. 8-10 günde iyileşirler (24,83).

## **2.9. Korunma ve aşılama**

### **1- Profilaksi:**

Meningokoksik hastalıklardan korunmak için önerilen antibiotik rifampisindir. Rifampisin lipofilik özellikte olması nedeniyle tüm dokulara, sıvılara ve seröz boşluklara kolayca yayılır. Özellikle solunum sistemi, nazofarenks, BOS ve göze yüksek oranda geçer. Makrofaj ve granülositlerin hücre içine sızar, bu özellikleri ile meningokokların vücuttan eradike edilmesinde önemli rol oynar (21,59,85,86). Doz çocuklarda 10 mg/kg 2-4 dozda, erişkinlerde iki defa 600 mg 'dır. Yenidoğanda 5 mg/kg 4 dozda uygulanır. Kullanma süresi 3 gün olup %80-90 oranında etkilidir (21). Son yıllarda rifampisine dirençli suşlar bildirilmiştir (17). Seksenli yıllara kadar sık kullanılan sülfodiazin yüksek oranda direnç geliştiği için kullanılmamaktadır (21,59,85,86). Minosiklin profilaktik etkisi olmasına rağmen yan etkileri nedeni ile pediatrie kullanılmaz (21,59). Ciprofloxacın ve ceftriaxon profilaktik amaçla başarıyla kullanılmıştır(78,85) .

### **2- Meningokok Aşılıarı:**

Meningokok aşılıarı opsonik ve bakterisidal etkili IgG tipi antikor yapımını uyarırlar. Avrupa ve ABD'de dört çeşit meningokok aşısı kullanılmaktadır. Bunlar monovalan A, monovalan C, bivalan A ve C, quadrivalan A, C, Y ve W-135 aşılıarıdır. Meningokok aşılıarı polisakkarit aşılıardır (19,21,24,28). Koruyuculuk süreleri ortalama üç yıldır. A grubu aşılıarın 3 aylıktan küçük, C grubu aşılıarın ise 18-24 aylıktan küçüklere etkisiz olduğu bildirilmiştir (19,24,28,53). Meningokok aşılıarı rutin aşı programında olmayıp, genellikle epidemiler veya bu bölgelere seyahat edenler için kullanılır, (18,19,28). Endemik bölgelerde sık görülen B grubu meningokoklara karşı

istenilen düzeyde etkili aşı geliştirilememiştir. B grubu meningokokların dış zarındaki polisakkarit insanda beyin hücrelerindeki polisialosil glikopeptid molekülüne çok benzer. İmmün sistem bu nedenle B grubu meningokokların polisakkaritini yabancı olarak tanımaz ve IgG tipi antikor geliştirmez. Sadece kısa süre etkili IgM tipi antikorlar oluşur (19,28,69). B grubu meningokoklara karşı antikor oluşumunu uyarıcı ve güçlendirici aşular aranmaktadır. Antijen olarak dış zar proteini (outer membran protein, OMP)-polisakkarit kompleksi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle 2-6 hafta arasında oluşan antikorlar IgG ve IgM yapısındadır (19,87). E. Colinin K-1 suşunun kapsül polisakkariti ile meningokokların polisakkariti arasında ortak bir antijen olduğu saptanmıştır. Bu ortak antijen kullanılarak yeni bir meningokok aşısı geliştirilmeye çalışılmaktadır (85,88).

## 2.10. Prognoz

Yüksek mortalite oranına sahip meningokoksik hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu nedenle özellikle durumu kötü, konvansiyonel tedavi ile başarı umudu olmayan olguları prognostik açıdan değerlendirmek ve tedavide geç kalmamak için kötü klinik ve basit laboratuvar bulguları içeren risk faktörleri saptanmıştır. Bu faktörler puanlanarak prognostik değerlendirme yapılmıştır (17,46,60,63,89). İlk kez 1966'da Stiehm'in yayınladığı prognostik risk faktörlerine daha sonra bazı değişiklikler ve ilaveler olmuştur. Hipotansiyon, şuur değişikliği ve koma, BOS'ta hücre reaksiyonu olmaması, lökopeni, trombositopeni, hızlı gelişen yoğun peteşi-purpura ve metabolik asidozun kötü prognostik faktörler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (17,60,63,82,89,90,91,92). Yüksek TNF- $\alpha$  ve LPS seviyeleri kötü prognostik faktörler olup, daha çok araştırma yöntemleri olarak kullanılmaktadır (93,94,95,96,97). Düşük sedimentasyon hızı ve yüksek ateşin kötü risk faktörü olması tartışmalıdır. Araştırmacılar bu faktörleri bir puanlama sistemi ile değerlendirmektedirler. Daha sonra da puanları toplayarak hastanın prognozunu belirlemeye çalışmaktadırlar.

Stiehm; hipotansiyon, yoğun purpura, lökopeni, menenjitin olmaması, düşük sedimentasyon hızını birer puan ile değerlendirmiş olup, (veya 5 puan alanlarda

mortalite riskinin %100, 3 puan alanlarda %85, 2 puandan düşük alanlarda ise %10 olduğunu bildirmiştir(60).

Niklasson ise hipotansiyon, yoğun peteşi, menenjitin olmaması, 40°C'den yüksek ateş, lökopeni ve trombositopeniden oluşan skorlamasında 4 puan ve üzerinde puan alan hastaların mortalite riskinin %100 olduğunu bildirmiştir (98). Bu güne kadar birçok prognostik skorlama bildirilmişken, herkes tarafından kabul edilen standart prognostik skorlama tablosu olmamıştır. Prognostik skorlama ile %100 ölüm riski olan hastalara lökoferezis, plazmaferezis, kan değişimi, yüksek doz kortizon, AT-III, dopamin ve dobutamin, FFP, anti-alfa-TNP gibi tedaviler uygulanarak başarılı sonuçlar alınmıştır (51,57,58,62,91,99,100) .

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, 1.1.2000 ile 31.12.2005 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' na başvuran meningokoksik hastalık tanısı konmuş 143 hasta alındı. Araştırma tipi, retrospektif tanımlayıcı kayıt çalışması idi.

Kayıtlar D.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Acil Servis dosyaları ve yatan hasta dosyalarından birbirleri ile karşılaştırılıp kontrol edilerek alındı.

Araştırmaya katılan 143 hastada tanı yöntemi olarak, klinik bulgular ve BOS sonuçları kullanıldı.

Olguların epidemiyolojik açıdan dökümü ve değerlendirilmesinde, hastaların yıllara, yaş gruplarına, yaşlarına, cinsiyetlerine göre ayrı ayrı dağılımı yapıp, bunlar arasındaki anlamlı farklar araştırıldı. Ayrıca yatan hastaları dağılım gruplarındaki mortalite oranları da göz önüne alındı.

Olguların mevsimlere ve aylara göre dağılımı incelendi. Yıl içindeki Aralık, Ocak, Şubat ayları Kış; Eylül, Ekim, Kasım ayları Sonbahar; Haziran, Temmuz, Ağustos ayları Yaz; Mart, Nisan, Mayıs ayları da İlkbahar olarak değerlendirmeye alındı.

Ayrıca mevsimlere göre mortalite de araştırıldı. Sosyoekonomik ve kültürel özellikler ise hastanın geldiği yerin durumuna göre (kırsal alan yada kent) belirlenmeye çalışıldı.

Tüm bu değerlendirmelerde kaynak, hasta yakınlarından yada hastalardan anamnez esnasında alınan bilgilerdir.

BOS, kan ve peteşial örnekler lam üzerine yayılarak metien mavisi ve gram boyası ile boyanarak incelendi.

Laboratuvar bulgusu tespit edilemeyen hastalarda tanı için klinik değerlendirmeden yararlanıldı.

Klinik değerlendirmede doktor ve hemşire gözlem dosyaları incelenmiş, bulgular saatlik olarak takip edilmiştir.

Fizik muayenede, 1-3 gün içinde gelişen yüksek ateş, peteşial döküntü, bilinç değişiklikleri , menenjit bulguları, septik şok ve DIC varlığı meningokoksik hastalık lehine yorumlandı.

Trombositopeni, hemostaz sorunları, lkozlar, böcek ısırıkları, MSS hastalıkları ve diğer menenjitlerle ayırıcı tanı yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda, meningokoksemi, meningokoksik sepsis ve meningokoksemik menenjit olmakzerec hastalık tablosu saptandı.

Meningokoksik sepsiste, ateş, hipotansiyon, taşıkardi, dehidratasyon bulgularına ilave olarak kanda meningokoklarc uretilmişti.

Meningokoksik menenjitte ise BOS' ta  $100/mm^3$ ' ten fazla hücre tespit edilmişti.

#### Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Bilinç değişiklikleri Glasgow koma skorlaması kullanılarak yapılmıştır.

1 yaşcstc çocuklarda arteriyel tansiyonun 70 mmHg' dan düşük bulunması hipotansiyon olarak yorumlanmıştır.

Sayılamayacak kadar çok ve birbiriyle birleşme eğilimi bulunan peteşi, purpura alanları, yoğun peteşi ve purpura olarak yorumlanmıştır.

Meningial irritasyon bulguları değerlendirmesinde , ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları ile bebeklerde fontanel kabarıklığı ve pulsatil olması durumları kullanılmıştır.

Laboratuarda ise, lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, BOS' ta hücre sayısı, trombosit sayısı, PTZ seviyeleri kontrol edilmiştir.

Hastalar verilen antibiyotik tedavisine göre iki farklı gruba ayrıldı( Pen G+Kloramfenikol ve Seftriakson). Doz Penicilin için 400-500 bin/c/kg, Kloramfenikol için 100 mg/kg ve Seftriakson için 100 mg/kg olarak hesaplandı.

Klinik durumlarına göre hastalara, durumu ağır olanlara daha yüksek doz olmakzere Metil Prednisolon verildi (0,5-10 mg/kg/gün). Bir kısım hastaya ise hiç Metil Prednisolon verilmedi.

Ağır sepsis, şok, dehidratasyon ve anemi gelişen hastalara kan ve plazma replasmanı yapıldı.

DIC gelişen hastalara ise heparin tedavisi verildi.

Hastaların klinik durumuna göre %0.9 NaCl, %5 Dekstroz solüsyonları yada bunların karışımı uygulandı.

Elde edilen sonuçlar başka çalışmalarla karşılaştırıldı.

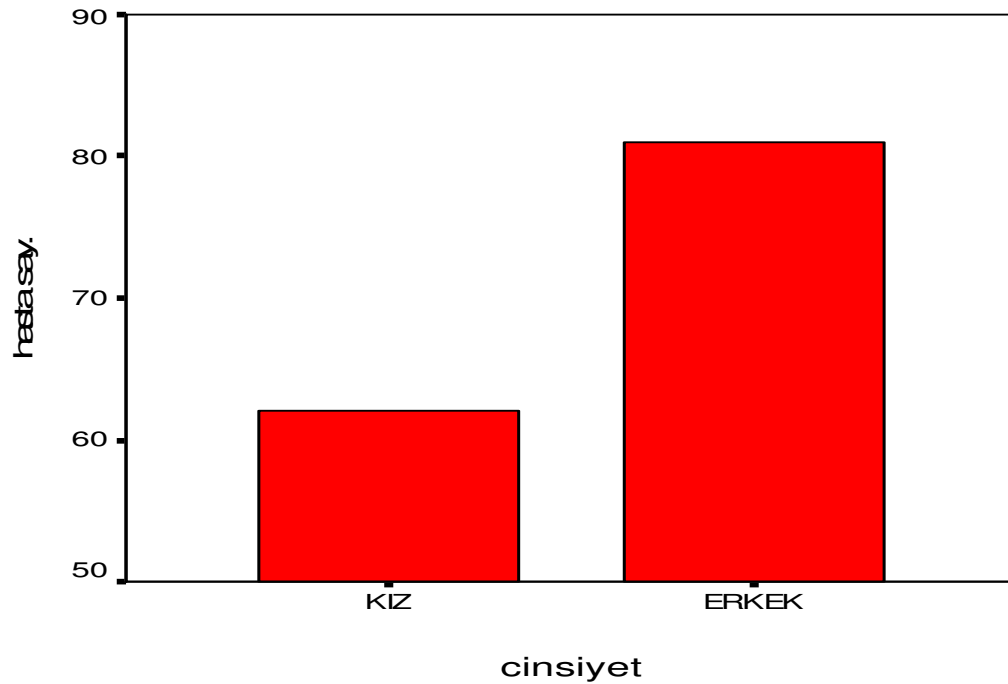
Çalışmada elde edilen veriler “Bağımsız gruplarda iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi” ve “Ki-kare testi” kullanılarak değerlendirildi.  $P < 0.05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

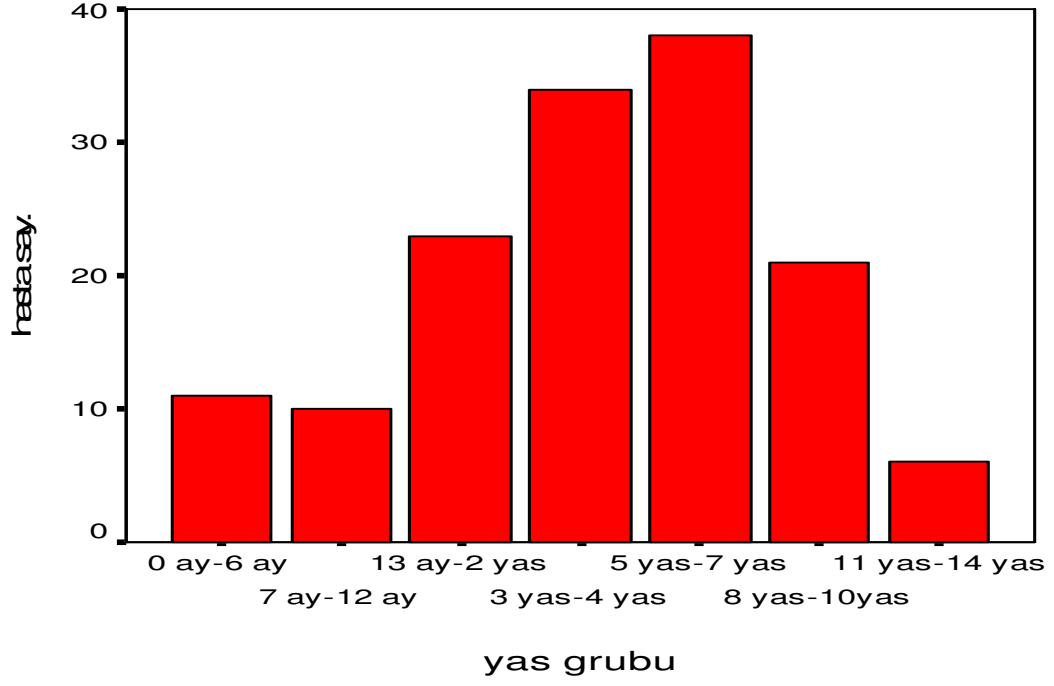
2000-2005 yıllarını kapsayan 6 yıllık değerlendirmede, DÜTF Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı' nda takip edilen meningokoksik hastalık tanılı 143 hastanın dosyası incelenmiştir.

143 hastanın %43,4' ü kız, %56,6' sı ise erkek idi. Cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ )(Grafik 1).

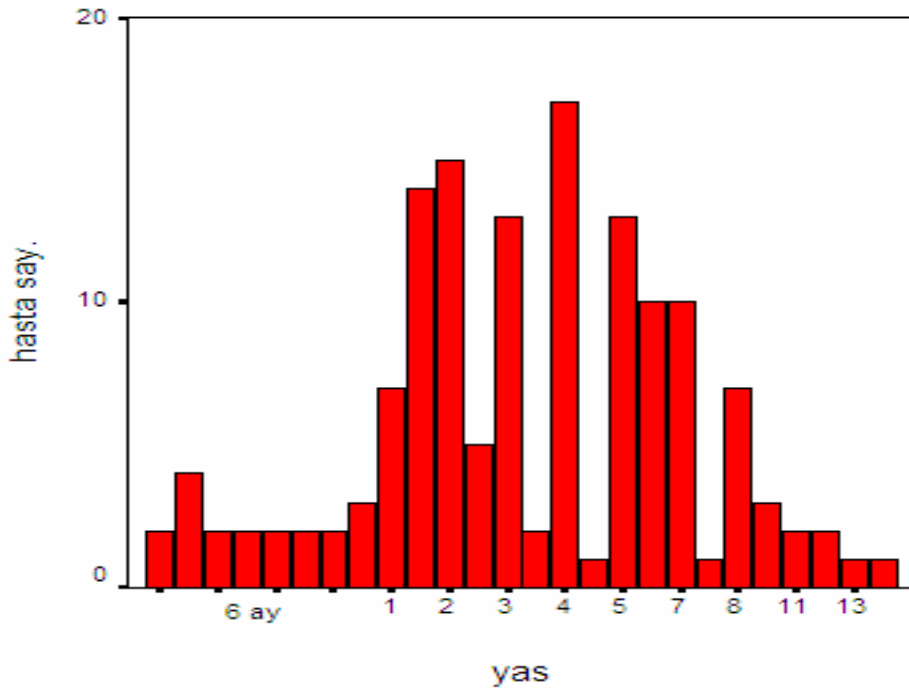


Grafik 1. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Hastaların yaş ve yaş gruplarına göre dağılımları Grafik 2 ve 3'te de gösterilmiştir.

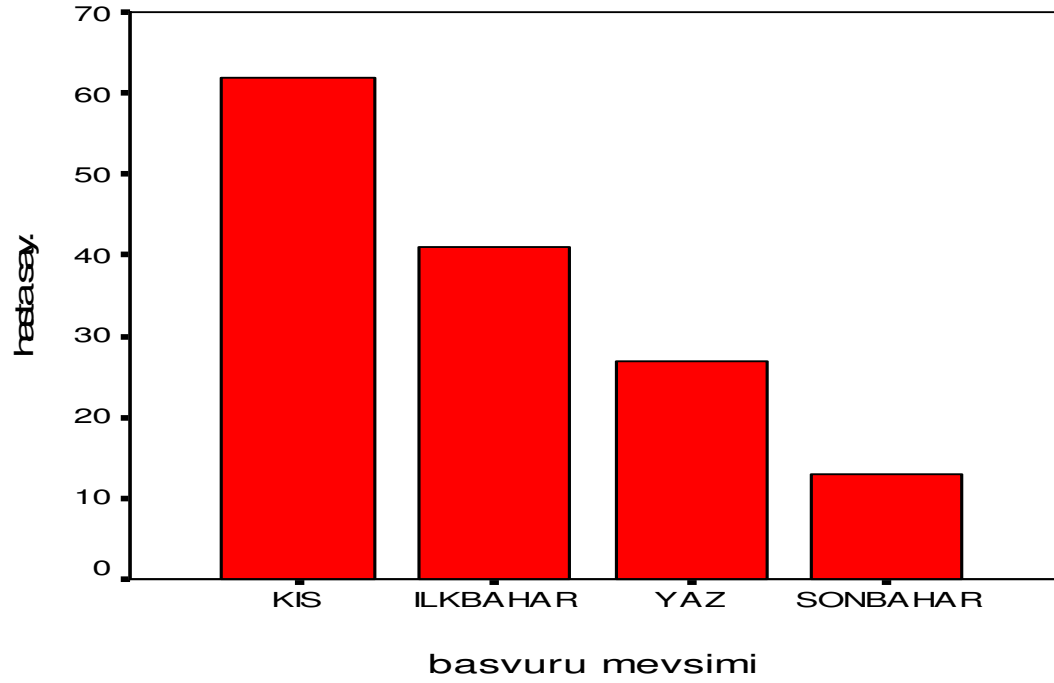


Grafik 2. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları

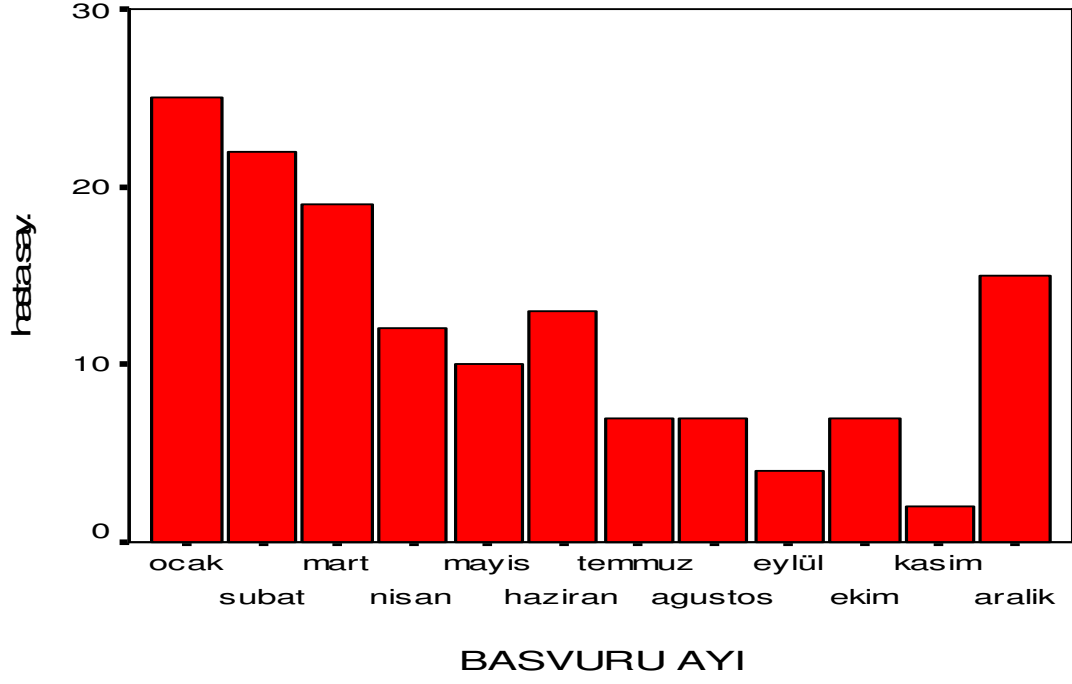


Grafik 3. Hastaların yaşlarına göre dağılımları

Hastaların başvuru mevsimleri ve başvuru aylarına göre dağılımları yapıldı. (Grafik 4, 5). Nemli, soğuk ve sıkışık yaşam tarzının hakim olduğu Aralık-Mart aylarında Nisan-Kasım dönemine göre hastalık sıklığı anlamlı derecede fazla idi( $P<0.03$ ).

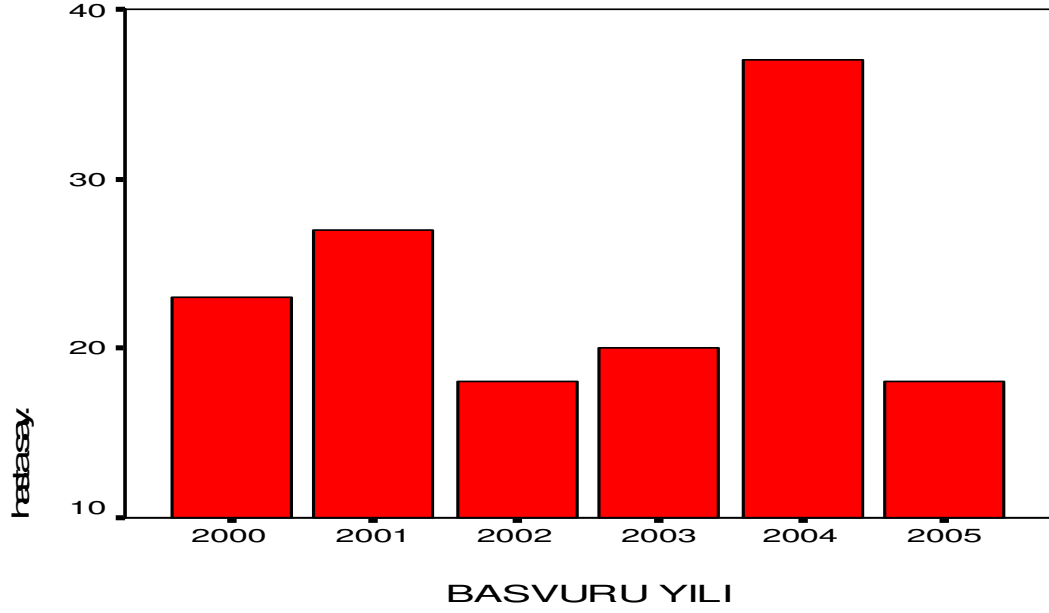


Grafik 4. Hastaların başvuru mevsimlerine göre dağılımları



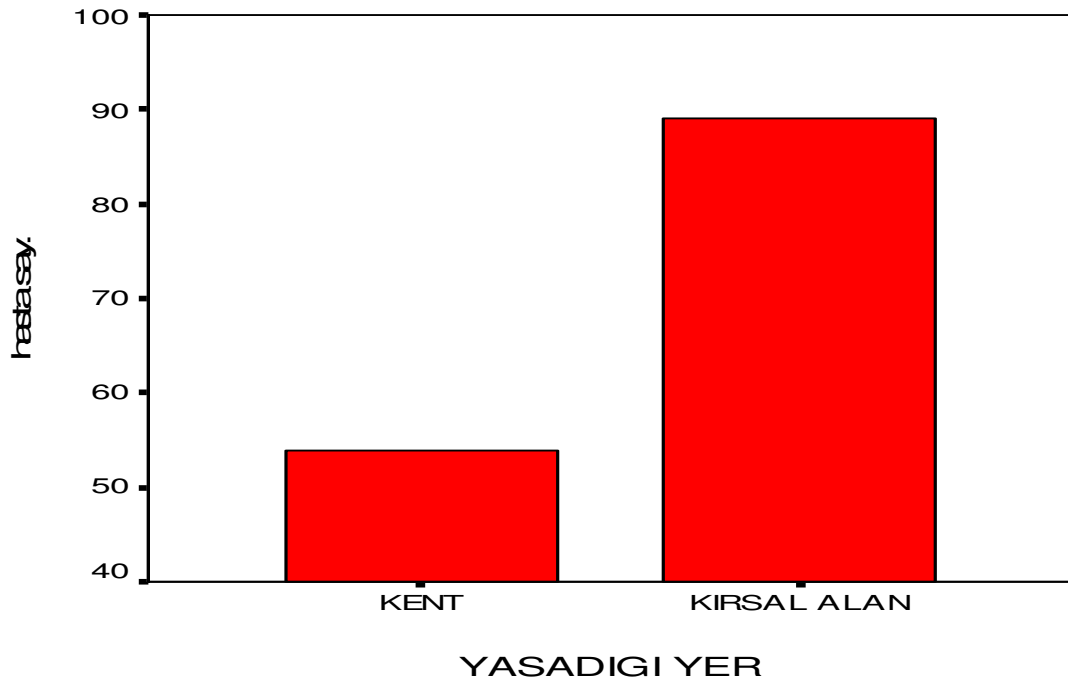
Grafik 5. Hastaların başvuru ayına göre dağılımları

2000-2005 arasında en fazla meningokokkal hastalık 2004 yılında saptandı (Grafik 6).



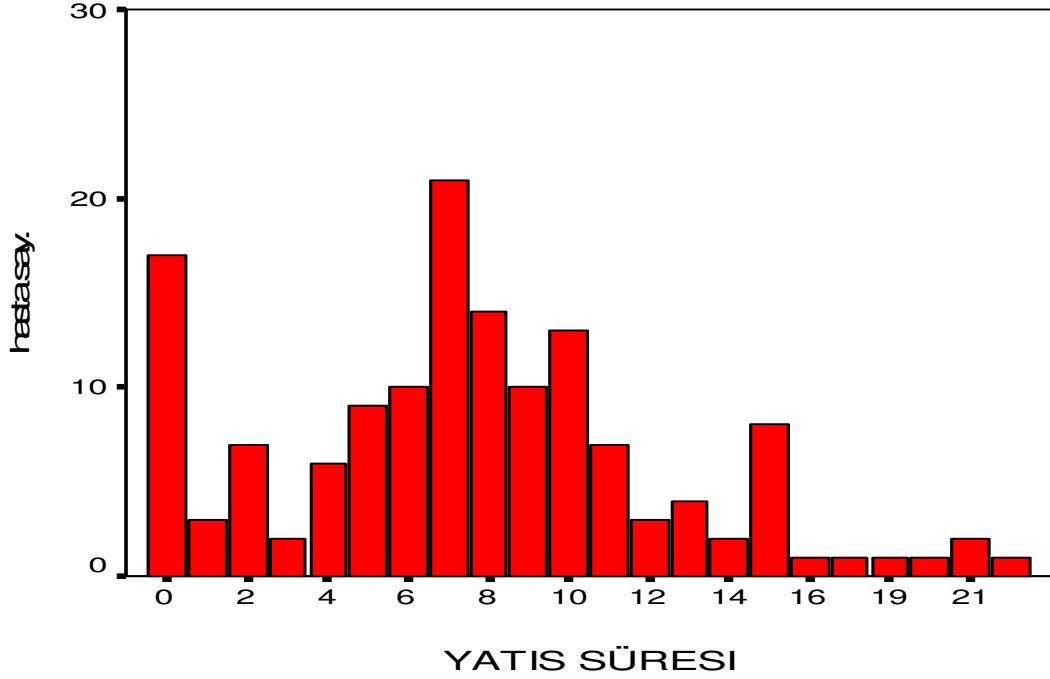
Grafik 6. Yıllara göre hastaların dağılımı

Kırsal alanda yaşayanlarda hastalık insidansı kentlerde yaşayanlara göre anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $P < 0.05$ ) (Grafik 7).



Grafik 7. Hastaların yaşadıkları yere göre dağılımı

Hastalar yatış sürelerine göre sınıflandırıldı. Maksimum yatış süresi 30 gündü (Grafik 8).



Grafik 8. Hastaların yatış süreleri

Başvuru anındaki bilinç durumuna göre hastalar gruplara ayrıldı (Tablo 2).

BİLİNÇ DURUMU	Hasta Sayısı	Yüzde
açık	48	33,6
konfüze	72	50,3
kapalı	23	16,1
Total	143	100,0

Tablo 2. Başvuru anındaki bilinç durumuna göre hastalar

Çalışmaya alınan hastaların %95.8' inde ateş 38°C ve üzerinde saptandı (Tablo 3).

ATEŞ	Hasta sayısı	Yüzde
<38.0	6	4,2
≥38.0	137	95,8
Total	143	100,0

Tablo 3. Ateş durumuna göre hastalar

Başvuruda hastaların %17.5' inde konvülsiyon mevcuttu (Tablo 4). Ayrıca %59.4'ünde kusma vardı (Tablo 5). Peteşi ve purpura ise hemen tüm hastalarda vardı (Tablo 6) . Yine hastaların yarısından fazlası hipotansifti (Tablo 7).

KONVULSİYON	Hasta sayısı	Yüzde
konvülsiyon yok	118	82,5
konvülsiyon var	25	17,5
Total	143	100,0

Tablo 4. Hastalarda konvülsiyon oranları

KUSMA	Hasta sayısı	Yüzde
kusma yok	58	40,6
kusma var	85	59,4
Total	143	100,0

Tablo 5. Hastalarda kusma oranları

PETEŞİ	Hasta sayısı	Yüzde
peteşi-purpura yok	2	1,4
peteşi-purpura var	141	98,6
Total	143	100,0

Tablo 6. Hastalarda cilt bulgularının durumu

HİPOTANSİYON	Hasta sayısı	Yüzde
hipotansiyon yok	66	46,2
hipotansiyon var	77	53,8
Total	143	100,0

Tablo 7. Hastalarda tansiyon durumu

Muayenede Hastaların önemli bir bölümünde meninjal iritasyon bulgusu mevcuttu (Tablo 8).

MIB	Hasta sayısı	Yüzde
MIBG(-)	57	39,9
MIBG(+)	86	60,1
Total	143	100,0

Tablo 8. Hastalarda menenjit varlığı

Laboratuar bulguları belli sınırlara ayrılarak değerlendirildi. Hastaların lökosit ve trombosit sayıları, PTZ-INR değerleri, sedimentasyon değerleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 9, 10, 11, 12).

LOKOSİT SAYISI	Hasta sayısı	Yüzde
<4000	12	8,4
4000-11000	21	14,7
11001-20000	56	39,2
>20000	53	37,1
Çalışılmadı	1	,7
Total	143	100,0

Tablo 9. Hastalarda lökosit sayıları



TROMBOSİTOPENİ	Hasta sayısı	Yüzde
trombositopeni yok	110	76,9
trombositopeni var	32	22,4
Çalışılmadı	1	,7
Total	143	100,0

Tablo 10. Trombositopeni açısından hastaların gruplandırılması

PTZ-INR	Hasta sayısı	Yüzde
INR normal	72	50,3
INR yüksek	69	48,3
çalışılmadı	2	1,4
Total	143	100,0

Tablo 11. Protrombin zamanına göre hastalar

SEDİMENTASYON	Hasta sayısı	Yüzde
<10mm/h	14	9,8
10-30mm/h	45	31,5
>30mm/h	83	58,0
sedim bilinmiyor	1	,7
Total	143	100,0

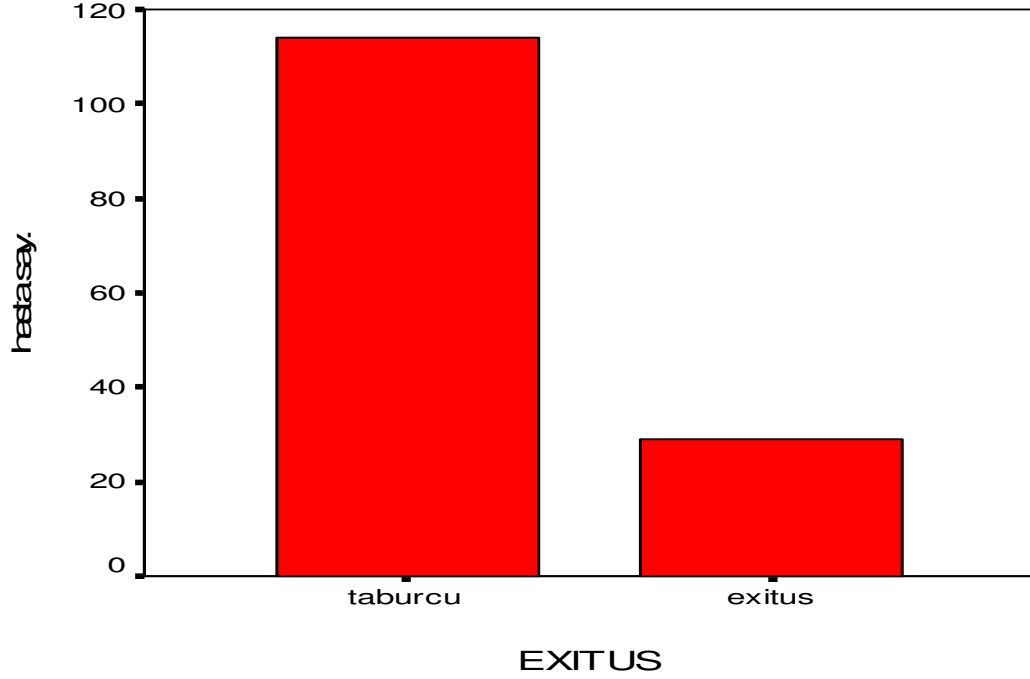
Tablo 12. Hastalarda sedimentasyon düzeyleri

BOS incelemesi hastaların dörtte üçünde yapılırken bir kısım hastalardan BOS alımı mümkün olmadı (Tablo 13).

BOS' ta hücre	Hasta sayısı	Yüzde
BOS(-)	30	21,0
BOS(+)	77	53,8
LP yapılamadı	36	25,2
Total	143	100,0

Tablo 13. BOS' ta hücre düzeyleri

Kliniğimizde takip edilen meningokokkal hastalığı bulunan hastalarda mortalite oranı %20.3 idi (Grafik 9).

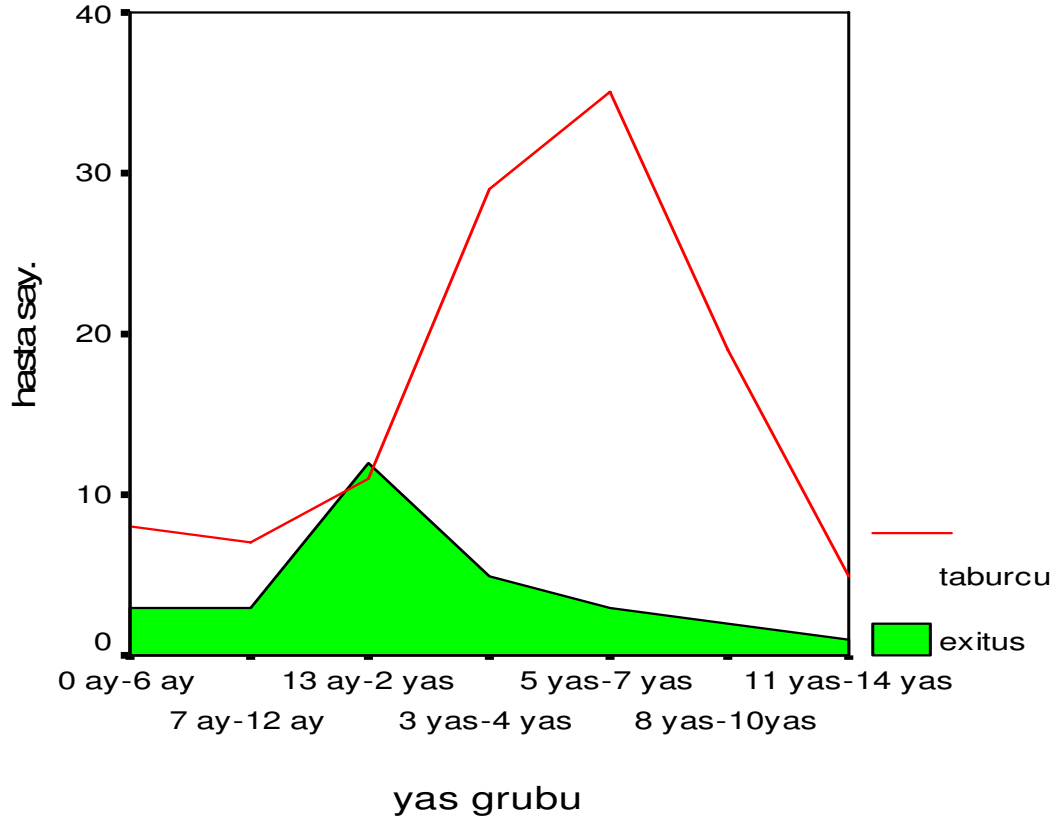


Grafik 9. Kliniğimizde meningokokkal hastalık mortalite oranları

Hastalar, yaş, cinsiyet, yaş grubu, başvuru zamanı, klinik bulgular ve laboratuvar bulgular açısından incelendikten sonra mortaliteye etkili faktörler incelendi.

Hasta yaşı, cinsiyeti, hastanın sosyoekonomik koşulları, yatış süreleri ve başvuru anındaki klinik bulgularla mortalite oranları ilişkilendirilmeye çalışıldı. Ayrıca verilen antibiyotik rejiminin etkinliği de araştırıldı.

Yaşı 2 ve altında olan hastalarda mortalite anlamlı olarak fazla bulundu ( $p < 0.03$ ) (Grafik 10, Tablo 14). Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı fark bulunmazken, kırsal alandan gelen hastalarda mortalite kentlerde yaşayanlara göre daha fazla idi ( $P < 0.05$ ) (Tablo 15, 16).



Grafik 10. Yaşa göre exitus oranları

Y.GRUBU	Taburcu	exitus	
0 ay-6 ay	8	3	11
7 ay-12 ay	7	3	10
13 ay-2 yaş	11	12	23
3 yaş-4 yaş	29	5	34
5 yaş-7 yaş	35	3	38
8 yaş-10yas	19	2	21
11 yaş-14 yaş	5	1	6
	114	29	143

Tablo 14. Yaş gruplarına göre exitus oranları

CİNS	Taburcu	exitus	
Kız	50	12	62
Erkek	64	17	81
	114	29	143

Tablo 15. Cinsiyete göre exitus oranları

Y.YER	taburcu	exitus	
Kent	47	7	54
Kırsal alan	67	22	89
	114	29	143

Tablo 16. Çevre koşulları ve mortalite

Ölen hastaların aylar, mevsimler ve yıllara dağılımı incelendi (Tablo 17, 18, 19).

AY	taburcu	exitus	
Ocak	18	7	25
Subat	18	4	22
Mart	16	3	19
Nisan	8	4	12
Mayıs	9	1	10
haziran	11	2	13
temmuz	7		7
ağustos	5	2	7
Eylül	4		4
Ekim	5	2	7
Kasım	1	1	2
Aralık	12	3	15
	114	29	143

Tablo 17. Aylara göre exitus oranları

MEVSİM	taburcu	exitus	
Kış	48	14	62
İlkbahar	33	8	41
Yaz	23	4	27
Sonbahar	10	3	13
	114	29	143

Tablo 18. Mevsimlere göre exitus oranları

	taburcu	exitus	
2000	20	3	23
2001	22	5	27
2002	17	1	18
2003	14	6	20
2004	27	10	37
2005	14	4	18
	114	29	143

Tablo 19. Yıllara göre exitus oranları

Mortalite yatış sonrası ilk iki gün içinde anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0.02) (Tablo 20).

GÜN	taburcu	exitus	
0		17	17
1		3	3
2		7	7
3	2		2
4	5	1	6
5	9		9
6	10		10
7	21		21
8	14		14
9	9	1	10
10	13		13
11	7		7
12	3		3
13	4		4
14	2		2
15	8		8
16	1		1
17	1		1
19	1		1
20	1		1
21	2		2
30	1		1
	114	29	143

Tablo 20. Yatış süresi ile mortalite arasındaki ilişki

Cilt bulgusu saptanan, ateşi yüksek olan, bilinç kapalı olarak başvuran ve başvuruda hipotansiyonu olan hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksekti (p<0.05) (Tablo 21, 22, 23, 24).

	taburcu	exitus	
Peteşi- purpura yok	2		2
Peteşi- purpura var	112	29	141
	114	29	143

Tablo 21. Cilt bulgularıyla mortalite arasındaki ilişki

°C	taburcu	exitus	
<38.0	5	1	6
≥38.0	109	28	137
	114	29	143

Tablo 22. Ateş ve mortalite arasındaki ilişki

BİLİNÇ	taburcu	exitus	
Açık	46	2	48
Konfüze	65	7	72
Kapalı	3	20	23
	114	29	143

Tablo 23. Bilinç durumu ile mortalite arasındaki ilişki

	taburcu	exitus	
hipotansiyon yok	63	3	66
hipotansiyon var	51	26	77
	114	29	143

Tablo 24. Hipotansiyon ile mortalite arasındaki ilişki

Menenjit bulgusu olanlarda ise mortalite anlamlı olarak daha düşüktü ( $P<0.05$ ).  
Kusma ile ise mortalite arasında bir bağlantı yoktu ( $P>0.05$ ) (Tablo 25, 26).

	taburcu	exitus	
MIBG(-)	37	20	57
MIBG(+)	77	9	86
	114	29	143

Tablo 25. Menenjit bulgusu olanlarda mortalite

	taburcu	Exitus	
kusma yok	45	13	58
kusma var	69	16	85
	114	29	143

Tablo 26. Kusma bulgusu ile mortalite arasındaki ilişki

BOS incelemesi durumu ağır olan hastalarda değerlendirilemedi. Lökopeni ve trombositopeni ile gelen hastalarda mortalite anlamlı derecede fazla idi ( $P<0.01$ ) (Tablo 27, 28, 29).

	taburcu	exitus	
BOS(-)	26	4	30
BOS(+)	74	3	77
LP yapılmadı	14	22	36
	114	29	143

Tablo 27. BOS bulgularıyla mortalite arasındaki ilişki

Mm3	taburcu	exitus	
<4000	3	9	12
4000-11000	17	4	21
11001-20000	49	7	56
>20000	45	8	53
çalışılmadı		1	1
	114	29	143

Tablo 28. Lökosit düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki



	taburcu	exitus	
trombositopeni yok	98	12	110
trombositopeni var	16	16	32
çalışılmadı		1	1
	114	29	143

Tablo 29. Trombositopeni ile mortalite arasındaki ilişki

Sedimentasyonu yüksek hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek bulundu( $P<0.02$ )(Tablo 30). Ayrıca protrombin zamanı yüksek olanlarda da mortalite fazla idi ( $P<0.01$ ) (Tablo 31)

	taburcu	exitus	
<10mm/h	11	3	14
10-30mm/h	42	3	45
>30mm/h	61	22	83
sedim bilinmiyor		1	1
	114	29	143

Tablo 30. Sedimentasyon ile mortalite arasındaki ilişki

	taburcu	exitus	
INR normal	68	4	72
INR yüksek	46	23	69
çalışılmadı		2	2
	114	29	143

Tablo 31. PTZ ile mortalite arasındaki ilişki

Hastalara iki farklı antibiyotik rejimi uygulandı. Penicilin G+ Kloramfenikol alan grupla Seftriakson alan grup arasında mortalite açısından bir farklılık saptanmadı ( $P<0.05$ ) (Tablo 32).

	taburcu	exitus	
Pen G + Kemisetin	53	13	56
Seftriakson	61	16	87
	114	29	143

Tablo 32. Tedavi protokolü ile mortalite arasındaki ilişki

## 5. TARTIŞMA

Meningokoksemi ve meningokoksik menenjit, yüksek ölüm oranı nedeniyle acil tanı ve tedavi açısından önemini korumakta, şüpheli hastaların çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada da, 6 yıllık süre içinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında bu tanıyla yatırılarak tedavi edilen hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar incelemeleri yapılmış, özellikle mortalite açısından pek çok faktör incelenerek, bunların etkileri ortaya konmaya çalışılmıştır.

Bu dönemdeki meningokokkal hastalıklı toplam 143 hastadan 81 'i erkek, 62' si kızdır. Her ne kadar literatür bilgileri ile uyumlu olarak erkek çocuklarda daha fazla ortaya çıktığı gözlenirse de( 103, 119, 120, 121, 123), istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Cinsiyete göre mortalite oranı arasında da anlamlı fark yoktur. Berger ve ark. 1988'de Almanya' da (103), Tesara ve ark. 1991 'de Amerika'da (125) yaptıkları çalışmalarda cinsiyete bağlı mortalite oranında fark saptamamışlardır.

Yıllara göre dağılımı incelediğimizde 2004 yılında toplam olgu sayısının diğer yıllardan yüksek olduğunu görürüz. Bu durum, meningokoksik hastalığın zaman zaman daha sık görülmesi ve bazı yıllarda insidansın artmasıyla açıklanabilir.

Yaş gruplarına göre hasta dağılımında ise anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum literatürle uyumlu değildi. Literatürde olguların süt çocukluğu çağında daha fazla görüldüğü bildirilmekteydi (101, 102, 110, 120, 122, 123). Yaş grupları arasında mortalite oranları ilişkisini gözden geçirmek amacıyla hastalar 7 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında mortalite açısından anlamlı farklar bulunmaktadır. 0-24 ay arasındaki hastaların mortalite oranı ile 24 aydan büyük tüm hastaların mortalite oranı karşılaştırıldığında anlamlı çıkmaktadır ( $p<0,0.1$ ). İlk 2 yaş içinde mortalite oranı diğer yaş gruplarına göre yüksektir. 4 yaş üzerinde hastaların daha küçük yaş gruplarıyla karşılaştırılmasında mortalite oranının daha düşük olduğu görülmektedir ( $p<0,03$ ). Bu bulgulara göre, yaşın prognoz üzerinde etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Vaughn ve ark. (Louisiana, 1987), Bryan ve ark. (Brezilya,1990) da küçük yaş grubunda mortaliteyi yüksek bulmuşlardır.

Olguların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak (109, 113, 116, 123) insidansın kış ve ilkbahar aylarında arttığı, yaz sonu ve sonbaharda ise azaldığı görülmektedir. İstatistiksel olarak değerlendirmede, mevsimsel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). 6 yıllık sürede en çok olgu kış mevsiminde görülmüştür. İkinci sırada ilkbahar mevsimi gelmektedir. Ocak ayı en sık olgu saptanan aydır. Buna göre, özellikle kış-ilkbahar mevsimlerinde meningokoksemi olgularına karşı uyanık olmak gerekmektedir.

Yatan hastaların sosyoekonomik ve kültürel durumları, ailelerin verdiği bilgilere dayanarak sınıflandırılmıştır. Buna göre, hastaların büyük çoğunluğunun sosyoekonomik düzeyi orta ve kötü olarak nitelendirilen gruba girmektedir. Böylece, hastalığın sosyoekonomik açıdan düşük durum ve kalabalık ortamlarda daha, kolay taşınacağı ve yayılacağı düşünülebilir. Bu elde edilen sonuçlar da, genel bilgilerle uyumludur (104, 109, 113, 115, 116). Almanya'da yapılan bir çalışmada, Brettschneider ve ark.( 1990), yüksek riskli populasyon, genelde yoğun nüfuslu ve düşük sosyal yapıdaki Türk çocukları olduğu saptamıştır (104).

Olguların hastanede yatış süreleri incelendiğinde ,exitus olan olguların ilk 2 gün içinde kaybedildikleri görülmektedir. Bu da, 48 saati aşan yaşama süresinin iyi prognoz göstergesi olduğunun delilidir (101, 102, 117). Hastalar genellikle 10 gün civarında tedavi görmüşlerdir. Komplikasyon gelişen hastalar 10 günden fazla süre ile yatırılmıştır. Sadece bir hasta 30 gün süre ile klinikte takip edilmiştir.

Yatan hastaların başvuru anındaki ateşlerinin incelenmesi ile alt gruplar oluşturulmuş ve bunların mortalite ile ilgisi araştırılmıştır. Bunun için hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Ateşi yüksek olan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P<0.02$ ). Bu sonuçlar da, literatürle uyumludur (117, 125).

Hastalar cilt döküntüleri açısından incelendiğinde, en çok peteşial ve purpurik tip döküntü olduğu gözlenmektedir. Ancak, 2 hastada görülmüş olduğu gibi, atipik maküler, makülopapüler veya döküntüsüz klinik görünüm olabileceği unutulmamalıdır. Hastaların öncelikle döküntüleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Purpurik döküntüsü olan hastaların diğer hastalarla mortalite oranları karşılaştırıldığında, döküntü görülen hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P<0.001$ ). Bu sonuçlara göre, ekimotik-hemorajik lezyonlar

gösteren olguların prognozlarının daha kötü olacağını söyleyebiliriz. Literatürde de bu bulgu prognoz skorlarında yer almaktadır (107, 117, 118, 121). Bunun tersine, makülopapüler döküntülü ve döküntüsüz grupların prognozu daha iyi görünmektedir. Literatürde de çalışmalarda bu yönde sonuçlar elde edilmiştir( 106, 114, 121).

Olgulardan BOS bulgularına göre menenjit varlığı gösterenler ve göstermeyenler ile, gelişte meningeal irritasyon bulguları gösterenler ve göstermeyenleri gruplayarak karşılaştırdık. BOS bulguları pozitif olan hastalarda mortalite daha düşüktü, ancak hastaların önemli bir kısmında BOS incelemesi yapılamamıştı. Menenjit bulunan ve bulunmayan olgular arasında mortalite istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ( $p<0,02$ ) ve menenjit yokluğunun kötü bir prognoz gösterdiğini doğrular nitelikteydi(101, 107, 117, 118, 121, 124). Bu sonuçlara göre, menenjit bulunan klinik tipin gidişinin daha iyi olacağını söyleyebiliriz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da (1987'de Sinclair ve ark., Glasgow; 1989'da Vos GD ve ark., Hollanda; 1990'da Gedde-Dahl TW ve ark., Norveç ) bu yönde sonuçlar alınmıştır.

Hastaların gelişte periferik kandaki lökosit sayısına göre gruplanması ve mortalite oranlarının bulunması sonucu, lökopenili olarak kabul edebileceğimiz  $\text{mm}^3$ ' te 4000 veya daha az lökosit sayımına sahip olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu gördük. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0.01$ ). Buna göre, literatürdeki çalışmalar ve skorlama kriterlerine uygun olarak lökopeninin kötü bir gidiş göstergesi olabileceği kabul edilebilir (101, 107, 112, 117, 121, 125). Buna karşılık lökositoz ile mortalite ilişkilendirilememiştir. Trombositopeni de mortaliteyi anlamlı olarak artırmaktadır ( $P<0.01$ ). Literatürde de durum böyledir.

Hastalarda görülen komplikasyonların incelenmesinde, en sık görülen komplikasyon septik şoktur. Meningokoksemi olgularında en önemli ve fatal komplikasyonlardan birinin septik şok (özellikle de Waterhouse Friderichsen sendromu ve DIC) olduğu bilinmektedir. Gelişte veya kısa süre içinde gelişen şok, kötü prognoz göstergesi kabul edilebilir (102, 111, 117, 118, 121, 124, 125). Hastalardan 25 tanesinde fokal veya jeneralize konvülziyonlar gözlenmiş, 9 tanesi exitus olmuştur. Literatürde konvülsiyonların da kötü bir prognoza işaret edebileceği bildirilmektedir (112, 125 ).

Cilt komplikasyonları, meningokoksemik lezyonların oluşturduğu komplikasyonlardır. Toplam 7 hastada görülmüş, çeşitli vücut bölgelerinde ve çeşitli derecelerde büller, ülsere lezyonlar, nekrotik ve iltihaplı lezyonlar oluşmuştur.

Kliniğimizdeki meningokoksik hastalıklı olgularının tedavisinde, klasik tedavi protokolü uygulanmaktadır. Kristalize penicillin G ile tedaviye başlanmakta ve spektrumu genişletmesi açısından Chloramphenicol de başlangıç tedavisine genellikle eklenmektedir. Bir grup hastada ise Seftriakson kullanılmıştır. Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre daha sonra gerekirse antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılabilmekte, gereken antibiyotikler tedaviye alınmaktadır. Bunun dışında, olguların klinik durumuna göre gerektirdiği destek tedavi uygulanmaktadır.

Aile fertlerine, yakın temaslı olgulara ve sağlık personeline 2 gün Rifampin kemoproflaksisi uygulanmaktadır. Her iki antibiyotik rejimi arasında mortaliteye etki açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ( $P<0.05$ ).

143 hasta içinde exitus olan 29 hasta vardır ve bunların yıl, yaş ve cinse göre dağılımları yapılmıştır. Mortalite oranı % 20.27' dir ve oldukça yüksektir. Ancak, bugün meningokoksik hastalığın gelişmekte olan ülkeler kadar en gelişmiş endüstriyel ülkelerde de sorun olduğunu ve bu gelişmiş ülkelerdeki mortalite oranının da yaklaşık % 10 civarında olduğunu (çeşitli kaynaklarda % 5-15 arası, meningokok sepsisinde daha yüksek olabilmektedir) (101, 102, 105, 108, 113, 121, 125) belirtmekte yarar vardır.

İncelemeye aldığımız olguların sosyoekonomik ve kültürel düzeylerinin istenen düzeyde olmadığını göz önüne alırsak, bu koşulların hastalığın yayılımını kolaylaştırdığını ve ayrıca bilgisizlik ve ihmal sonucu hastaların en erken dönemde hastaneye getirilmelerinin geciktirildiğini düşünebiliriz.

Meningokokseminin acil tedavisinde saatlerin, hatta dakikaların önemli olduğu gözönüne alınırsa, bu faktörlerin önemi kabul edilebilir. Ayrıca, gelişmiş birçok merkezde ağır durumdaki olgular yoğun bakım ünitelerine alınarak, her türlü monitorizasyonları çok düzenli ve rahat bir şekilde yapılabilmekte, hastaları izleme açısından birçok ekstra olanak sunulmaktadır.

Meningokoksik hastalıklar, gerek gelişmiş, gerek gelişmekte olan ülkelerde hala hızlı ve fatal gidiş dolayısıyla, önemli bir sorun olmaya devam etmektedir; Hastalık özellikle 3 ay-3 yaş arası çocuk popülasyonunda en yüksek insidansı göstermekte ve özellikle ilk 2 yaş içinde en yüksek mortalite oranına ulaşmaktadır. Bu grupta menenjit bulguları atipik olabileceği ve değerlendirme güçlüğü nedeniyle, şüpheli olgular dikkatle izlenmeli ve gözden kaçırılmamaya çalışılmalıdır. Hastalığın yüksek mortalitesi nedeniyle erken tanı ve tedavinin önemi ön plana çıkmaktadır. Bu konuda hiçbir tanı gecikmesine ve atlanmasına yol açmayacak kadar dikkatli - hatta

şüpheli - davranmakta yarar vardır. Tanı yanlışları hastanın aleyhinde değil, ancak lehinde olacak şekilde davranılmalıdır. Küçük sağlık merkezlerinde, şüphelenilen olgulara olanak varsa, hastaneye veya büyük merkezlere sevk edilmeden önce gerekli dozda parenteral penisilin uygulanmasının bile yaşam kurtarıcı olabileceği belirtilmiştir. Bu konuda saatler-dakikalar önem taşımaktadır. Çocuk hastalıkları veya infeksiyon hastalıkları alanında uzman olmayan diğer hekimler ve pratisyen hekimler de bu konuda bilgilendirilmeli ve şüpheli olgularda hasta sevkinden önce mümkünse bu acil müdahalenin yapılması sağlanmalıdır. Tanı yanlışlığı olsa bile bu müdahalenin hastaya zararı olmayacak, tersi durumda yaşam kurtarılacaktır. Ailelerin bu konuda eğitimi ve profilaksi de önemli faktörler arasındadır.

Kötü hijyen ve sıkışık yaşama koşullarının düzeltilmesi belki giderek bu hastalığın kolayca yayılmasını önleyecektir.

Yakın temasta olanların, aynı ailedeki kişilerin, özellikle de çocuk ve genç erişkinlerin kemoprofilaksisi çok önemlidir. Bu konuda aile ısrarla sorgulanmalı ve gereken tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca, rutinde olmasa bile risk grubu olarak kabul edilen kişilerin ve grupların epidemiler sırasında aşılması yararlı olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz ve literatürle de genelde uyumlu olan kötü prognoz kriterleri ve belirtilen skorlama sistemleri, acil tedavi birimlerindeki hekimler için yol gösterici olabilir. Hastalar çeşitli klinik laboratuvar bulguları açısından değerlendirilerek, prognoz hakkında fikir sahibi olunabilir. Genel tedavi prensipleri de, ilk andan itibaren buna göre düzenlenebilir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz ve daha önce tartıştığımız kriterleri özetlersek:

Cinsler arasında insidans ve mortalite açısından fark saptanmamıştır.

Hastaların yaşı, insidans ve mortalite üzerine etkili bulunmuştur. Yaş küçüldükçe insidans ve mortalite oranı artmaktadır.

Mevsimsel olarak hasta dağılımı farklıdır, kış ve ilkbahar aylarında insidansın daha fazla olduğu görülmüştür.

Ailelerin eğitim ve sosyoekonomik düzeylerinin araştırılmasında, genellikle eğitim düzeyinin oldukça geri ve sosyoekonomik düzeyin de düşük olduğu belirlenmiştir. Kırsal alandan başvuran hasta sayısı belirgin olarak fazladır.

Hastaneye başvuru ve hospitalizasyondan sonra 48 saati aşan yaşama süresinin iyi bir prognoz göstergesi olduğu ve bu süreden sonra exitus oranının düştüğü görülmüştür.

Döküntü varlığı ve tipinin mortaliteyle ilgili olabildiği ve ekimotik lezyonları olan hastaların prognozunun genelde kötü, makülopapüler döküntülü veya döküntüsüz hastaların prognozunun ise daha iyi olduğu saptanmıştır.

Menenjit bulunan olguların mortalitesi daha düşük, bulunmayan olguların ise mortalitesi yüksek dolayısıyla prognozu daha iyi bulunmuştur.

Başvuru anında alınan periferik kandaki lökopeni ve trombositopeni mortalite ile ilişkisi açısından kötü kriterler olarak kabul edilmiştir. Buna karşın normal veya fazla lökosit sayımı daha iyi bir gidiş göstermektedir.

Gelişte ve daha sonra, septik şok ve DIC komplikasyonu gelişen olguların prognozu oldukça kötüdür, büyük bir kısmı exitus olmaktadır.

Özellikle tekrarlayan konvülsiyonları olan hastalarda da mortalite oranı yüksek bulunmuştur.



Tüm bunların ışığında alınabilecek önlemler şöyle özetlenebilir:

Polikliniklerde şüpheli tüm döküntülü hastaların (tek-tük bile olsa) araştırılması ve gözlenmesi erken tanı açısından önemlidir.

Hastalara tanı konduğu andan itibaren çok acil müdahale, çok sıkı gözlem ve uygun tedavi uygulanması gerekmektedir.

Septik şok ve DIC ile ilgili skorlar hem hasta geldiğinde, hem de daha sonra gözlem sırasında sık sık yapılmalıdır. Dakikalar bile hastanın durumunun değişmesinde önemli olabilir.

Özellikle kötü prognoz riski taşıyan (küçük yaş, purpurik lezyonlar, lökopeni, konvülsiyon, şok vb...) hastalara çok daha özel bakım ve tedavi uygulanmalıdır.

Ailelerin bilinçlendirilmesi ve eğitiminde kitle iletişim araçları basın ve özellikle televizyon yayınları (aşı kampanyaları ve AIDS örneklerinde olduğu gibi) etkili biçimde kullanılabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi, yakın temaslı kişilere uygun doz ve sürede kemoprofilaksi uygulanması taşıyıcılığı önlemede önemlidir. Gerekli durumlarda risk gruplarına aşı uygulaması yapılabilir.

Yaşam koşullarının iyileştirilmesi ve eğitim ise profilaksi açısından en önemli faktörler olarak kabul edilebilir.

## 7. ÖZET

Meningokoksik hastalıklar tüm dünyada görülen ve yüksek mortalite oranlarıyla seyreden hastalıklardır. Ülkemizde de meningokoksik hastalıklar özellikle çocuk yaş grubunun önemli sorunudur.

Meningokokların neden olduğu hastalıklarda mortalite ve mortaliteye etkili faktörleri araştırmak amacıyla retrospektif bir çalışma planladık. Çalışmaya son 6 yıl içinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde meningokoksik hastalık tanısıyla izlenen 143 hasta dahil edildi. Hastaların %43,4' ü kız, %56,6' sı erkekti. Ortalama yaş  $3,89 \pm 2,93$  tü.

Hastalar epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından incelendi. Prognoz ve prognoza etki eden faktörler araştırıldı. Yaşamın ilk iki yılında mortalitenin daha fazla olduğu tespit edildi. Ateş, menenjit yokluğu, lökopeni, trombositopeni, peteşial döküntü varlığı, bilinç durumu, sedimentasyon yüksekliği gibi kriterlerin mortalite ile ilişkileri saptandı ve literatürle karşılaştırıldı. Kliniğimizde takip edilen hastalarda mortalite % 20,3 civarındaydı.

Mevsimsel dağılım, sosyoekonomik ve kültürel durumun hastalığın sıklığı ile ilişkisi gösterildi.

Yüksek mortalite oranı nedeniyle erken tanı ve tedavinin önemine değinildi ve alınabilecek önlemler tartışıldı.

## 8. SUMMARY

Meningococcal diseases are widely seen throughout the world and highly mortal. It is also an important health issue in Turkey especially in childhood.

We have planned a retrospective study in order to determine the mortality and the factors affecting mortality for the diseases caused by meningococcus sp. 143 patients admitted for meningococcal diseases in the Pediatrics ward of Dicle University Medical Faculty Hospital between years 2000-2005 were evaluated. 43.4% of the patient were female and 56.6 were male. Mean age was  $3.89 \pm 2.93$  years.

Patients were evaluated for epidemiological, clinical and laboratory findings. Prognosis and the factors affecting the prognosis were searched. Mortality was found higher for the patients in the first two years of life. Criteria like fever, absence of meningitis, leukopenia, trombocytopenia, presence of petechial rash, consciousness, high levels of sedimentation were related with mortality and the findings were compared with previous research reports. Mortality in our patients were 20.3%.

Seasonal distribution, socioeconomical and cultural factors were found to be related with the prevalence of the disease.

Importance of early diagnosis and treatment of the disease was mentioned because of the high mortality and possible precaution measures were discussed.

## 9. KAYNAKLAR

1. De Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-1556.
2. Gessner BD. Worldwide variation in the incidence of Haemophilus influenzae type b meningitis and its association with ampicillin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 79-87.
3. Cunha BA. Clinical relevance of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 204-214.
4. Philips EJ, Simor AE. Bacterial meningitis in children and adults. *Postgrad Med* 1998; 103: 102-117.
5. Aronin SI, Quagliarello VJ. New perspective on pneumococcal meningitis. *Hosp Pract* 2001; 2: 43-6, 49-50, 51.
6. Booy R, Kroll S. Bacterial meningitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 29-35.
7. Koneman EW., Allen SD., Janda WM. etal. Neisseriae species and M Catarrhalis. *Diagnostic Microbiology*. Lippincott, NY; 5th ed. 1997:491
8. Fazlı ŞA. Neisseria ve Brahmanella.Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.Güneş Kitabevi ,1999;371.
9. Ropp PA., Nicholas RA,. Cloning and charecterisation of the pon A gene encoding peicillin-binding protein 1 from Neisseria meningitidis. *J Bacteriol* 1997; 179: 2783.
10. Band JD., Chamberlain ME.: Trends in meningococcal disease in United States, 1975-1980, *The J.of Infect. Disease* , 1983;148(4):754-8.
11. Berger U., Sonntag HG., Ulbrich C.: Epidemiology of meningococcal infections in the Federal Republic of Germany, 1966-1984, *Zentralbl Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A.*, 1988 (march) vol:268 (1):83-102

12. Munro R., Dorman D., Dalay D.: Meningococcal groups in New South Wales, 1977-1987. *Med.J.Australia* ,1998;149(7):360-2.
13. Poolman JT., Lind I., Jonsdotr K.: Meningococcal serotypes and serogroups B disease in North-West Europe, *The Lancet*,Sept, 1986; 6:555-7.
14. Pousse H., Ben Mubarek R.: Meningococcosis in Tunusia. *Med.Trop.Mars.* , 1999; 49(4):357-63.
15. Valmari P., Kataja M., Peltola H.: Invasive hemophilus influenza and meningococcal infections in Finland. *Scand. J.Infect.Dis.* , 1987; 19(1):19-27.
16. Horn DW.The Epidemic of cerebrospinal fever in the northen provinces of Nigeria 1949-50.*J.R.Saint Inst*, 1951;71,573-88.
17. Cooper RE., Ellison RT., Smith G.: Rifampin resisted meningococcal disease a contact patient given prophylactic rifampin. *The J.of Pediatrics*, 1986; 108(1):93-5.
18. Stuart JM., Cartwright AV., Dowson JA.: Risk factors for meningococcal disease:a case control study in South West. England. *Community Medicine*, 1988; 10(2):139-46.
19. Stites OP., Stobo JO., Wells JV.: *Basic and clinical immunology* 6. edition, Appletion and Lange, Middle East Edition, 1987, Beirut.
20. Unat EK.: *Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi*. 1.Baskı; Dergah yayınları, Istanbul 1982.
21. Behrman MD, Vaughan VC, Nelson w.: *Nelson textbook of pediatrics*. 13. edition, 1987, Saunders company, Philadelphia.
22. Bhavsar BS., Saxena MD., Kantharia SL.: Meningococcal meningitis in an industrial area adjoining Surat City. *J.Commun. Dis.* , 1989; 2(27):96-106.
23. Deorari AK., Verma IC., Maheshwari MC.: Prognostic factors related to mortality in meningococcal disease.*Indian, J.Med. Des.* , 1987; 86 212-17.
24. Duerden BI.: Meningococcal infection. *J.Med.Microbiol* , 1988; 26:161-87.
25. Miche MB., Manogue KR., Springs DR.: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin adminastrion. *The New England J.of Medicine* , 1988; 318:1481-86.
26. Paul VK., Verma IC., Deorari AK.: Clinical apaspects of meningococcal infections *Indian Journal of pediatrics* ,1988; 55:207-17.
27. Cochi SL, Marcowitz LE., Joshi DD.: Control of epidemic group A meningococcal meningitidis in Nepal. *Int.J. Epidemiology*.16(1):91-7,1987.
28. Saunders Company, *Haematology/oncology clinics of North America* , 1999.

29. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-166.
30. Kilian M, Husby S, Host A, Halken S. Increased proportions of bacteria capable of cleaving IgA1 in the pharynx of infants with atopic disease. *Pediatr Res* 1995; 38: 182-186.
31. Kilian M, Reinholdt J, Lomholt H, Poulsen K, Frandsen EV. Biological significance of IgA proteases in bacterial colonization and pathogenesis: critical evaluation of experimental evidence. *APMIS* 1996; 104: 321-338.
32. McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH, Schlech WF 3rd, Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 (Suppl. 4): 708-S714.
33. Van Deuren M, Brandtzaeg P, vander Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-166.
34. Levine S. Choroid plexus: target for systemic disease and pathway to the brain. *Lab Invest* 1987; 56: 231-233.
35. Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. *FEMS Microbiol Rev* 1996; 18: 289-299.
36. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13: 527-548.
37. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-872.
38. Tauber MG, Shibl AM, Hackbarth CJ, Larrick JM, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental *Escherichia coli* meningitis in rabbits. *J Infect Dis* 1987; 156: 456-462.
39. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis: relation to the inflammatory response. *J Exp Med* 1989; 170: 1859-1867.

40. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis* 1985; 151: 859-868.
41. Tauber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: biology and clinical implications. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1-12.
42. Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, et al. Tumor necrosis factor in mediating experimental haemophilus influenzae type b meningitis *J Clin Invest* 1989; 84: 1253-1259.
43. Saukkonen K, Sande S, Cioffi C, et al. The role of cytokines in generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med* 1990; 171: 439-448.
44. Tuomanen EI, Saukkonen K, Sande S, Cioffi C, Wright SD. Reduction of inflammation, tissue damage, and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibodies against adhesion-promoting receptors of leukocytes. *J Exp Med* 1989; 170: 959-968.
45. Weber JR, Angstwurm K, Burger W, Einhaupl KM, Dirnagl U. Anti-ICAM-1 (CD54) monoclonal antibody reduces inflammatory changes in experimental bacterial meningitis. *J Neuroimmunol* 1995; 63: 63-68.
46. Niklasson M., Lundbergh P., Strandell T.: Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand. Infections dis.vol:3:17-25, 1971.*
47. Neyzi, O., Ertuğru1 TY.: *Pediatrici, 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2002.*
48. Ziai M.: *Bedside Pediatrics, diagnostic evaluation of the children. Little Brown and Company, Boston. 1.Edition, 1983.*
49. Paul VK., Verma IC., Deorari AK.: *Clinical aspects of meningococcal infections Indian Journal of pediatrics,1988; 55:207-17.*
50. Anak S., Bilgen H., Gedikoğlu G.: *Tumor Nekrozis Faktör (TNF). İstanbul Tıp Fak. Mecmuası. , 1989; 52(2):431-8.*
51. Fourrier F., Lestave1 P.: *Meningococemia and purpura fulminans in adults: acut deficiencie early treatment with antitrombin III concentrates;Intensive care medicine , 1990; 16:121-4.*
52. Saez-Lorens X., Ramilo O., Mustafa M.: *Moleculer pathophysiology of bacterial meningitidis: Current concepts and the therapeutic implications J .of Pediatrics, 1990; 116(5): 671-81.*

53. Saunders Company. The pediatric Clinics of North America Pediatric Intensive Care, 1990; 37(3).
54. Blanco A., Guisaso1a A.: Fibrinonectin in meningococcal sepsis. Acta Pediatr.Scand. , 1990; 79:73-6.
55. Brandtzaeg P., Bruslebo B., Kierulf P.: Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin plasminogen and endotoxin 1evels in systemic meningococcal disease.
56. Berkarda B., MüftUoğlu AÜ., Ulutin O.: Kan Hastalıkları 2. Baskı CTF Yayınları, Istanbul 1981.
57. Lecler A., Hazelzet B., Hofhuis W.: Protein C and S deficiency in severe infections purpura of Childhood. A collabarative study of 40 cases. Intensive care Medicine Supplement , 1990;73.
58. Powars DR., Rogers ZR.: Purpura fulminans in meningococemia: association with acquaired deficiensis of protein C and S. The New England J.Medicine Vol:317(9)571-2.
59. Kayaalp O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 4. baskı. Toraman ve Ulucan Matbaası, Ankara 1987.
60. Stiehm ER., Damrosch DS.: Factors in the prognosis of meningococcal infection, Journal of Pediatrics ,1996; 300(22):1277.
61. Lewis LS.: Prognostic factors in acute meningococemia. Arc. of Dis. in Childhood, 1979; 54:44-8.
62. Mercier JC., Beufills, Hartman.JF., Azerna D.: Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. Critical care medicine, , 1988; 16(1):27-33.
63. Kahn A., Blum O.: Factors for poor prognostic in fulminating meningococemia. Clinical Pediatrics ,1978; 17(9):680-7.
64. Tesoro LJ., Selbst SM.: Factors affecting outcome in meningococcal infections AJDC, , 1991; 145:218-20.
65. Vik-Mo H, Late K., Nord A.: Dissemine Intravascular coagulation in patients with meningococcal infections in Finland. Scand.J.Infect Dis. , 1987; 10:187-91.
66. Sullivan TO, Lascala LJ.: Neisserria meningitidis bacteriemia in children quantitation of bacteriemia and spontaneus clinical recovery without antibiotic therapy Pediatrics, 1994; 80(1):63-7.
67. Young EJ., Cardela TA.: Meningococemia diagnosed by peripheral blood smear. JAMA, 1992; 260(7):992.



68. Bjortvatn B., Bjortnaes L., Fadres H.: Meningococcal septicemia treated with combined plasmapheresis or with blood exchange, *British Med.Jour.* , 1984; 288:439-41.
69. Avery ME., Lewis RF.: *Pediatric Medicine*, Williams and Williams Baltimore, 1988.
70. Gellis S., Kagan BM.: *Current Pediatric Therapy-13* Saunders Company, Philadelphia 1990.
71. Turner P.: Treatment failure in meningococcal meningitis. *The Lancet* March 1990; 24:732-3.
72. Andersen BM.: Mortality in meningococcal disease, *infections. Scand. J. of Infect. Dis.* ,1978; 10:277-82.
73. Histensen A., Vollset SE: : Antimicrobial therapy and case fatality in meningococcal disease. *Scand. J.of Infect. Dis.* , 1987; 19:403-377.
74. Leroy E., Mallet E., Lamelland JP.: Pürülan menenjitli çocuklarda seftiaksonun farmakokinetik ve klinik değerlendirilmesi. 5. Akdeniz kemoterapi kongresi 26-Ekim-1 Kasım 1986, Kahire, Roche Yayınları,
75. Jones DM.: Meningococci with reduced susceptibility to penicillin *The Lancet* (Apr.7) , 1990; 335:863-41.
76. Jones DM., Sutcliff EM.: Penicillin-intensive meningococci in the UK. *The Lancet* March 1988; 19:675-8.
77. Round A., Hamilton w.: Penicillin and meningococci. *The Lancet*, March, 1988; 26:349-52.
78. Gaunt PN.: Ciprofloxacin vs ceftriaxone for eradication of meningococcal carriage, *The Lancet* ,1988; 11:218-9.
79. Andersen BM, Soldberg O., Bryn K.: Endotoxin liberation from neisseria meningitidis isolated from carriers and clinical cases. *Scandinavian.J.infect. dis.* ,1987;19:409-19.
80. Sprung CL., Candis PV., Marcial EH.: The effect of High dose corticosteroids in patients with septic shock. *The New Eng. Journal of Medicine* , 1994; 311:1137-42.
81. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group; Effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis.*The New Eng J. of Med* ,1997; 317(11):659-65.
82. Al-Mut1aq F., Byrene K., Tabbara KF.; Neisseria meningitidis conjunktivitis in children, *American J. Ophtalmology* sep.15 1987; 104(3):280-2.

83. Edwards MS., Baker CJ.: Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *The J. of Pediatrics* 1999;540-45
84. Hay PE., Murpy SM., Chinn RJ.: Acute urethritis due to neisseria meningitis group A acquired by orogenital contact: case report, *Genitourin Med.* Aug 1989; 651(4):285-6.
85. Raman GV.: Meningococcal septicemia and meningitis: a rising tide *British Med. Journal* , 1988; 296:1141,2.
86. Smith H.: Chemoprophylaxis of meningitis. *Arch.of Dis. in Childhood*, 1986; 61:4-5,.
87. Rosenquist E., Harthug S., Froholm LO.: Antibody responses to serogroup B meningococcal outer membrane antigens after vaccination and infection. *J.Clinical Microbiology* ,1998; 26(8):1543-8.
88. Raff HV., Deverux D., Shufard W.: Human monoclonal antibody with protective activity for E.Coli K1 and Neisseria meningitidis group B infections. *J.Infect.Dis.* Jan 1988; 157(1):118-26.
89. Gardlund B.: Prognostic evaluation in meningococcal disease, *Intensive Care Medicine* , 1987; 12:302-7.
90. Ramilo O., Mustafa M., Porter J.: Detection of interleukin-1 beta but not tumor necrosis factor-alfa in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis. *AJDC* May 1990; 144:349-52.
91. Scharfmann WB., Tillotsan JR., Taft EG.: Plasmapheresis for meningococemia, with disseminated intravascular coagulation. *The Lancet*, 1996; 300(22):1277.
92. Tracey KJ., Vlassara V., Cerami A.: Cachectin/tumor necrosis factor. *The Lancet* , 1999; 20: 1122-25.
93. Andersen BM., Soldberg O., Baryn K.: Endotoxin liberation with growth encapsulation and virulence on meningitidis. *Scand. J. of Infect Dis*, 1988; 20: 21-31.
94. Brandtzaeg P., Kierulf P., Gausta P.: Systemic meningococcal disease: a model infection to study acute endotoxemia in man. *Progressiv Clinical Biological Research* , 1998; 272:263-71.
95. Girardin E., Grav EG., Dayers M.: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of the children with severe infections purpura. *The New England J.of Medicine* , 1988; 319(7):397-400.

96. Velicangil S.,: Biyoloji, Tıp, Diş Hekimliği ve Eczacılık bilimlerinde Biyoistatistik. 1.Baskı, Filiz kitabevi, İstanbul 1994.
97. Waage A., Halstensen A., Ezpevik T.: Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *The Lancet* 1991; 14:355-57.
98. Mathiasse B., Weihe PM.: Meningococcal disease in Faroe Islands during the period 1978-85. *Ugeskr Lager* , 1990;152(19):1360-2.
99. Mustafa MM., Lebel MH., Ramilo O.: Correlation of interleukin-1 beta and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *The J. of Pediatrics* , 1989; 8:208-13.
100. Westendorp RGJ., Brandt A.: Experiences with plasma and leucopheresis in meningococcal septicemia. *Intensive Care Medicine*, Supplement:102, 1990.
101. Behrman RE, Kliegman R (eds): *Nelson Essentials of Pediatrics* Philadelphia, W.B. Saunders Comp. 1990: 325-327.
102. Behrman RE, Kliegman R: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders Comp (14th ed) 1992: 713-716.
103. Berger U, Sontag HG, Ulbrich C: Epidemiology of meningococcal infections in the Federal Republic of Germany, 1966-1984. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg A* 1988,268(1): 83-102.
104. Brettschneider V, Eichenlaub D: Epidemiologic studies of various forms of meningitis based on public health reports in West Berlin from 1981 to 1985. (Eng.Abst.) *Off Gesundheitswes* 1990, 52: 648-652
105. Bryan JP, de Silva HR, Tavares A et al: Etiology and mortality of bacterial meningitis in northeastern Brazil. *Rev. Infect. Dis.* 1990, 12 (1): 128- 135.
106. Fallon RJ: Benign meningococcaemia: a rash diagnosis. *Lancet* 1991,337 (8741): 610.
107. Gedde-Dahl TW, Bjark P, Hoby EA et al: Severity of meningococcal disease: assesment by factors and scores and implications for patient management. *R, ev. Infect. Dis.* 1990, 12(6): 973-982.
108. Havens PL, Garland JS, Brook MM: Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989, 8( 1): 8- 11.
109. Hoeprich PD: *Infectious Diseases - A Modern Treatise of Infectious Processes*, Maryland. Harper&Row Publishers (2 nd ed) 1977: 889-901.

110. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM: Infectious Diseases of Children. St Louis, C.V. Mosby Comp. (8 th led) 1985: 174-191; 454-461.
111. Leclerc F, Hue V, Martinot A et al: Scoring systems for accurate prognosis of patients with meningococcal infections . Am.J. Dis. Chi. 1991, 145 (10): 1090-1091.
112. Loscertales AM, Ruiz EA, Ibarra RI et al: Meningococcal sepsis in our area. Study of the disease severity factors and therapeutic management over a 10 year period. An.Esl; Pediatr. 1991, 34(5): 349-354.
113. Martinez de la L, Montero Perez FJ, Fernandez-Crehuet NR: An epidemiological study of meningococcal disease in the province of Cordova (1983-1987). Aten.Primaria. 1990,7(6): 426-43
114. Marzouk O, Thomson AP, Sills JA et al: Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash. Arch.Dis.Child.1991, 66(4): 485-487.
115. Olivares R, Hubert B: Epidemiologie des infections a meningocoque et principes de prevention des cas secondaries. Ann. Pediatr. 1990,37(4): 209-218.
116. Onul, Behiç: İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi (Beşinci baskı) 1974: 573.
117. Raman GV: Meningococcal septicemia and meningitis: arising tide. BMJ (Clin. Res.) 1988,296 (6630): 1141- 1142.
118. Sindair JF, Skeoch CH, Hallworth D: Prognosis of meningococcal septicaemia. Lancet 1987, 2 (8549): 38.
119. Stroffolini T, Congru ME, Occhionero M et al: Meningococcal disease in Italy. J.Infect. 1989, 19(1): 69-74.
120. Stroffolini T, Rosmini F, Curiano CM: A one year survey of meningococcal disease in Italy. Eur.J.Epidemiol. 1987,3(4): 399-403.
121. Tesoro LJ, Selbst SM: Factors affecting outcome in meningococcal infections. Child. 1991, 145(2): 218-220.
122. Varughese PV: Meningococcal disease in Canada: Surveillance Summary to 1987. Can. Med. Assoc.J. 1989, 14 (6): 567-569.
123. Vaughn JB, Forti TJ, Banta JE et al: Meningococcal disease. in Louisiana .1978- 1985. J.Community Health 1987, 12 (2-3): 73:9
124. Vos GO, Wiegman A, Romijn JA et al: Not meningitis but septic shock as the killer in acute meningococcal disease (Eng.Abst.) Ned. TijdschL Geneesk. 1989, 133 (15): 772-775.

125. Wong VK, Hitchcock W, Mason WH: Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr. Infect. Dis.J.* 1989, 8(4): 224-227.