

PURPURA FULMİNANS İLE SEYREDEN İKİ MENİNGOKOKSEMİ OLGUSU

M. Bülent ERTUĞRUL*, Serhan SAKARYA*, İbrahim KURT**, Pelin GENÇER*,
Barçın ÖZTÜRK*, Mete EYİĞÖR***, Kamil YAVAŞ****, Serkan ÖNCÜ*

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

**Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, AYDIN

***Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

****Aydın İl Sağlık Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü, AYDIN

ÖZET

Biri menenjit tablosu ile seyreden iki meningokoksemiye bağlı purpura fulminans olgusu ve olguların geldiği yörede yapılan saha taraması literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: meningokoksemi, purpura fulminans

SUMMARY

Two Purpura Fulminans Cases due to Meningococemia

Two purpura fulminans cases due to meningococemia, one of which was presented with meningitis, were evaluated in the light of literature and regional aspects of the places where the patients live.

Keywords: meningococemia, purpura fulminans

GİRİŞ

Neisseria meningitidis'e bağlı hastalıklar genellikle sporadik olgular veya minör epidemiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakteri çok sayıda insanı etkileyerek epidemik menenjit yapabilen tek etken olması nedeniyle diğer menenjit etkenlerinden ayrılır ve pek çok ülkede önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir⁽²⁰⁾. Yalnız insanda enfeksiyon etkenidir ve patogenezdaki en önemli adım nazofarengeal kolonizasyondur⁽¹⁷⁾. Kolonizasyon asemptomatik olabileceği gibi mukoza invazyonu sonrasında meningokoksemi ve/veya menenjite de neden olabilir. Hastaların % 30-50'sinde menenjit olmaksızın meningokoksemi mevcuttur ve uygun tedavi uygulanması durumunda bile mortalitesi % 10 civarındadır. Erken tanı konulamaması ve-

ya uygunsuz tedavi durumunda mortalitesi % 50'ye kadar çıkmaktadır^(5,6). Özellikle hastalığın ani başlaması, infekte olan kişilerde fulminan seyri, morbidite ve mortalitesi bu enfeksiyondan aşırı korku ve endişenin başlıca nedenidir. Veri yetersizliği nedeniyle enfeksiyonun ülkemizdeki sıklığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Purpura fulminans, sıklıkla bir bakteriyel enfeksiyonun seyri sırasında veya enfeksiyonun ardından ortaya çıkan veya homozigot protein C eksikliğine bağlı akut olarak gelişen, genellikle fatal seyirli, şok, anemi, alt ekstremitelerde ani ve hızla yayılan simetrik deri kanamaları ile seyreden, sıklıkla ekstremitelerde trombozla ve gangrenle karakterize bir hastalıktır. Lezyonlar lokalize, keskin kenarlı, irregüler sınırlıdır ve genellikle simetriklerdir. Daha çok ekstremitelerde

Yazışma adresi: M. Bülent Ertuğrul, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

Tel.: (0256) 444 12 56

e-posta: bulentertugrul@hotmail.com

Alındığı tarih: 23.11.2006, revizyon kabulü: 22.12.2006

lerde ve basınca maruz kalan bölgelerde oluşurlar. Olguların çoğu yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) sonucu şoktan veya infeksiyondan kaybedilir. Yaşayan olguların bir kısmında ise geniş doku kaybı nedeniyle, amputasyon ve/veya greft gerekebilir^(12,15,19).

Bu makalede aynı yurttaki kalmakta olan ve purpura fulminans tablosu ile seyreden iki meningokoksemitik olgusu literatür bilgileri eşliğinde tartışılmış, olguların geldiği yörede yapılan tarama çalışmaları sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Son iki gündür halsizlik ve ateş yakınmaları olan 15 yaşındaki erkek hasta vücudunda, özellikle kollarında ve ayaklarında morarmaların olması, bilincinin bozulması üzerine yakınları tarafından devlet hastanesi acil polikliniğine getirilmiş. Burada yapılan muayenesi ve incelemeleri sırasında hastanın genel durumunun saatler içinde kötüleşmesi üzerine hastanemiz acil polikliniğine sevk edilmiş. Hastanın yapılan muayenesinde bilincinin açık ancak koopere olmadığı görüldü. Ateşi 37.4°C, arteriyel kan basıncı 80/40 mmHg, nabız sayısı 131 atım/dakika ve solunum sayısı 24 soluk/dakika olarak ölçüldü. Baş boyun muayenesinde konjonktivaları hemorajikti ve hemorajik postnazal akıntısı vardı. Kardiyak muayenesinde kalp taşikardikti ve apekte 2/6 sistolik üfürümü duyuluyordu. Gastrointestinal sistem muayenesinde karaciğer kot altını 1-2 cm geçmiş olarak palpe edildi. Solunum sistemi ve genitoüriner sistem muayenelerinde patolojik bulgusu yoktu. Nörolojik muayenesinde ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulgularına rastlanılmadı. Hastanın gövdesinde ve tüm ekstremitelerinde yaygın, birleşmeye eğilimli purpurik döküntüleri vardı (Fotograf). Başvurusu sırasında laboratuvar değerlerinde hastanın beyaz küre sayısı 8600/mm³, Hb: 16 g/dL, Hct: % 48, trombosit sayısı: 38000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 1 mm/saat, CRP: 56.6 mg/dL, INR: 3.18 olarak ölçüldü. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu 160 mm, dalak boyutu üst sınırdaki

(120 mm), her iki böbrek boyutu ve parankim ekojenitesi artmış olarak görüldü. Yapılan periferik yaymasında % 66 polimorf nüveli lökosit, % 20 lenfosit, % 10 monosit, % 4 miyelosit sayıldı, trombositleri tekli olarak görüldü ve nötrofillerde toksik granülasyonu vardı. Tüm bu bulgular ile değerlendirildiğinde hastada ön tanı olarak meningokoksemitik ve buna bağlı purpura fulminans düşünüldü ve kan kültürü alındıktan sonra (ateşinin olmamasına karşın) seftriakson 2 x 2 g tedavisine başlandı ve hasta yoğun bakıma alındı. Hastaya destek tedavilerinin verilmesi ve oksijen desteğine karşın bir gün sonra hastanın bilinci tamamen kayboldu ve solunum sıkıntısı gelişti. Hasta entübe edilerek Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalına devredildi ve izolasyon uygulanan tek kişilik odaya alındı. İlk gün alınan kan kültüründe üreme olması ve yapılan Gram yaymasında Gram negatif diplokokların görülmesi üzerine hastanın antibiyotik tedavisi 6 x 4 milyon ünite kristalize penisilin ile değiştirildi. Üreyen bakteri Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında BD Crystal™ Test Kiti ile yapılan adlandırılma testleri sonucunda, *N.meningitidis* olarak adlandırıldı. Daha sonrasında yapılan gruplandırma çalışmasında bakteri serogrup B olarak tanımlandı. Genel durumu kötü olan hastaya sıvı elektrolit desteğinin yanı sıra metilprednizolon (Prednol-L®) 20 mg/gün, taze donmuş plazma 20 mg/kg/gün, ekstremiteler iskemileri için 50 ml dekstran 40 (Rheomacrodex®) içinde 500 mg pentoksifilin (Trental®) başlandı. Tedavisinin 10. günü solunumu düzelen hasta ekstübe edildi. On dördüncü günde ise sıvı destek tedavile-

Resim: İlk olguda alt ekstremitelerde oluşan purpura fulminans (Tedavinin 5. günü).

rinin dışında antibiyotik tedavisi de dahil diğer tüm tedavileri sonlandırıldı. Tedavi sırasında hastanın sağ ayak 1. 2. ve 3. falanksı ve sol ayak 1. ve 2. falanksı dışında ekstremitelerde iskemileri düzeldi. Hastayı izleyen bölümlerin değerlendirilmesi sonrasında hasta rekonstrüksiyon ve rehabilitasyon amacı ile başka bir merkeze sevk edildi.

Olgu 2

Ateş, şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve tüm vücudunda morarma ve bilinç bulanıklığı yakınmaları olan hasta birinci olgunun geldiği bölgeden ve bu olgunun hastanemize başvurusundan 2 gün sonra hastanemiz acil polikliniğine yakınları tarafından getirildi. Hastanın tüm yakınmalarının hastanemize baş vurduğu günün sabahında başladığı ve gün içinde hızla arttığı öğrenildi. Hastanın yapılan muayenesinde bilincinin açık ancak koopere olmadığı görüldü. Ateşi 37.2°C, arteriyel kan basıncı 90/60 mmHg, nabız sayısı 132 atım/dakika ve solunum sayısı 28 soluk/dakika olarak ölçüldü. Baş boyun muayenesinde konjonktivaları hemorajikti, burun kanaması ve post nazal hemorajik akıntısı vardı. Kardiyak muayenesinde kalp taşikardikti. Nörolojik muayenesinde ense sertliği vardı ve diğer meningeal irritasyon bulguları pozitif. Tüm gövdede ve özellikle ekstremitelerinde birleşmeye eğilimli purpurik döküntüleri vardı. Başvurusu sırasında laboratuvar değerlerinde hastanın beyaz küre sayısı 7000/mm³, Hb:15.4 g/dL, Hct: % 47.4, trombosit sayısı: 35000/mm³, ESH: 1 mm/saat olarak ölçüldü. Tüm bu bulgularla ön tanı olarak hastada meningokoksik menenjit ve buna bağlı olarak gelişen purpura fulminans tanısı düşünüldü. Bunun üzerine hastaya kan ve beyin omurilik sıvılarının kültür için örnekleri alınır alınmaz kristalize penisilin tedavisi başlandı. Ayrıca 40 mg metilprednizolon (Prednol-L®) yapılarak sıvı ve elektrolit destek tedavilerine başlandı. Başvurusunun 1. saatinde hastada solunum aresti gelişti. Resüsitasyona yanıt alınan hasta entübe edilerek yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Ancak bir saat sonra tüm mukozal yüzeylerden kanamaları başlayan hasta yeniden arest oldu. Yapılan resüsitasyona yanıt alınamadı ve hasta, hastaneye başvurusun-

dan 2.5 saat sonra kaybedildi. İki gün sonra hastanın başvurusu sırasında alınan kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinden üretilen bakteri Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında BD Crystal™ Test Kiti ile yapılan adlandırılma testleri sonucunda, *N.meningitidis* olarak adlandırıldı. Daha sonrasında yapılan gruplandırma çalışmasında bakteri serogrup B olarak tanımlandı.

Saha taraması

İlk olgunun başvurusundan iki gün sonra İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü ile kurulan ilişki sonrasında hastanın kaldığı yurt ve okuduğu okulda tarama yapılması amacıyla İl Sağlık Müdürlüğü'nün oluşturduğu bir ekip ile beraber bu bölgeye gidildi. Olgunun kaldığı yurttaki 5 çalışan ve 13 öğrenci ile yine olgunun okuduğu okulda olgu ile yakın teması olan 145 öğrenci ve 16 öğretmen taramaya alındı. İkinci olgunun başvurusunun erte- si günü de aynı ekip ile hastanın yaşadığı köye gidilerek hasta ile birlikte yaşayan ailesinin 6 üyesi ve yakın arkadaşı olan 4 kişi daha tarama grubuna alındı. Nazofarinks ve farenks sürüntüleri standart yöntemle saha çalışmasına katılan enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı tarafından alındı. Örnekler alınır alınmaz çukulatamsı agara ekildi. Alınan örnekler 35°C'de 48 saat inkübe edildikten sonra üremeler içinden oksidaz pozitif suşlar Gram boyama yöntemi ile boyanarak Gram negatif diplokoklar identifikasyon için ayrıldı. Yapılan identifikasyon sonucunda tarama sırasında alınan örneklerin hiç birinde *N.meningitidis* izole edilmedi.

TARTIŞMA

N.meningitidis yalnız insanda enfeksiyon etkenidir; insan nazofarinks bilinen tek rezervuarıdır ve insandan insana, direkt temasla veya solunum yollarından damlacıklarla bulaşır. Meningokokseminde hastanın geldiği ilk anda ortaya çıkan bulgular klinik gidişi ön görmede prognostik faktörler olarak kullanılmaktadır. Başvuru sırasında şok tablosunun olması, 12 sa-

at içinde başlayan döküntünün bulunması, menenjitin olmayışı veya düşük eritrosit sedimentasyon hızının olması kötü prognoz belirteçleri olarak düşünülmüş ancak son yıllarda menenjitin olmaması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmemiş ve lökosit sayısının düşük olması kötü prognoz kriteri olarak bulunmuştur^(3,9,14,21). Başvuru sırasındaki muayene bulguları ve laboratuvar bulguları dikkate alındığında, her iki hastamızın da kötü prognostik faktörlere sahip olduğu görülmektedir. Her ikisinin de döküntü yakınmaları başvuru günü başlamış, hatta ikinci olgunun döküntüleri 3-4 saatlik bir süre içinde çok hızlı bir ilerleme göstermiştir. Ölçülen ESH'ları 1 mm/saat olarak bulunmuş, lökosit düzeyleri de normal sınırlar içinde ölçülmüştür. Bu durum olguların bize geldiklerinde yüksek mortalite hızına sahip olduklarının göstergesidir. Ayrıca her iki hastanın hemoglobülin ve hematokrit değerlerinin yüksekliği hastalarda şok tablosuna bağlı hemokonsantrasyonu düşündürmektedir. Tüm bunlar dışında, meningokok infeksiyonlarına yatkınlık ile komplemanın geç dönem komponentlerinin eksikliği arasındaki ilişki bilinmektedir. Ancak merkezimizde bu incelemeler için olanak bulunmadığından ilişki ortaya konamamıştır.

Meningokokseminin yol açtığı damar hasarı, endotelin bakteri ile invazyonu, vaskülit ve pıhtılaşma dizisinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Perfüzyon doku gereksinimlerini karşılamada yetersiz kaldığında, iske mi ve gangren oluşur. Her iki olgumuzda da yaygın purpurik döküntülerin olması bu mekanizma ile açıklanabilir. Ancak ikinci hastamızda hızlı ilerleyen süreç ile hasta kaybedildiğinden ekstremitte iskemileri gelişmemiştir. Birinci hastada ise ekstremitte iskemileri ve beraberinde ayak parmaklarının bazılarında gangrenöz lezyonları gelişmiştir. Bu hastanın tedavisine yanıt alınabildiğinden, hastanın yatışının ilerleyen günlerinde iskemik lezyonların büyük ölçüde gerilediği klinik olarak da gözlenmiştir.

Meningokoksemi ve buna bağlı purpura fulminans tedavisinde en önemli noktalar antibiyotik tedavisi ve hastaya uygulanacak destek tedavileridir. Antibiyotik tedavisinde penisilin kullanımı dışında değişiklik olmamakla beraber

destek tedavileri ve gelişen septik şok ve buna bağlı yaygın damar içi pıhtılaşmaya karşı kullanılacak ajanlar konusunda son 10 yılda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Günümüzde bu hastalara prostosiklin, heparin, protein C, antitrombin III ve rekombinant doku plazminojen aktivatörünün kullanımı ile morbidite ve mortalite oranlarında düşme sağlandığını bildiren çalışmalar ve olgu sunumları vardır^(10,11,15,16). Bu destek tedavileri içinde protein C kullanımı önemli yer tutmaktadır. Çünkü hastalığın seyri sırasında bazı hastalarda ciddi purpura fulminans tablosunun gelişiminin nedeni olarak, bu hastalarda protein C düzeylerindeki düşüklük sorumlu tutulmaktadır. Ancak yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu hastalarda protein C kullanımı hastalığın erken döneminde yarar sağlamaktadır^(10,11). Birinci olgumuzda kısa sürede elde edemediğimizden, ikinci olgumuzda ise kullanıma fırsat kalmadan hastamızı yitirdiğimizden her iki olgumuzda da protein C kullanılamamıştır.

N.meningitidis insandan insana geçmesi ile epidemik menenjit yapan tek menenjit etkenidir ve bildirimi zorunlu hastalıklar arasındadır. Bu nedenle hastalığın görülmesi ile birlikte gerek hastalığın ortaya çıktığı toplum gerekse hastaya tıbbi girişimde bulunan sağlık personelinin hastalıktan korunması önemlidir. Bu amaçla öncelikle yakın temasta bulunanların profilaktik antibiyotik tedavisi alması önerilmektedir⁽⁴⁾. Bu amaçla önerilen antibiyotikler rifampisin, siprofloksasin ve seftriaksondur. Ayrıca hastalığın ortaya çıktığı bölgede genel bir tarama yapılması, taşıyıcılık oranının ortaya çıkarılması ve gerekiyorsa aşılama yapılması da bu hastalığın yayılmasının engellenmesinde önemlidir. Bu amaçla ilk olgunun gelişinin hemen ardından İl Sağlık Müdürlüğü ile iletişim kurularak hastanın geldiği yurt ve okulunda bir tarama yapılması gerektiği düşünülmüş, İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi'nin hazırladığı materyal ve ekip ile sahada tarama çalışması yapılmıştır. Bu tarama sırasında ikinci olgu da hastanemize başvurmıştır. Yapılan çalışmada ikinci olgunun da ilk olgunun kaldığı yurttan kaldığı, ancak yurttan kısa bir süre önce ayrılarak ailesinin yanına gittiği öğrenilmiştir. Tara-

ma yapılması amacı ile ilk olarak her iki olgunun okuduğu okula ve kaldıkları yurda gidilerek yakın temas düşünülen kişilerden nazofarinks sürüntü kültürleri alınmıştır. Ancak kültür sonuçlarında meningokok taşıyıcılığına rastlanmamıştır. Bu durum literatür bulgularıyla uyumsuzdu. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda asemptomatik taşıyıcılık oranı % 21 ile % 28 arasında değişmektedir^(2,13). Yurtdışında yapılan çalışmalarda ise taşıyıcılık oranı çoğunlukla % 10'un altındadır^(1,8). Hiç taşıyıcı bulamamamızdaki en önemli etken gideceğimiz bölgede bulunanların hastalığın yayılacağı endişesi ile tarama çalışması öncesinde siprofloksasin almış olmaları olabilir. Çünkü daha sonra yaptığımız araştırmada gerek hastaları hastaneye getiren yakınlarının, gerekse bu bölgede yaşayan pek çok insanın endişelenerek sağlık ocağına başvurduğu ve buradan önerilen siprofloksasini kullandıkları öğrenilmiştir. Bunun üzerine yine Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla bölgede, hastalığa ilişkin halk toplantısı yapılarak halkın bu konudaki endişeleri giderilmeye çalışılmıştır. Benzer durumun hastanemiz içinde de olduğu ve hastane personelinin hastalığa karşı korunmak amacıyla siprofloksasin almaya başladığını öğrenmemiz üzerine, hastalık ile ilgili bilgileri içeren ve personelin bu konudaki endişelerini gidermeye yönelik hastane toplantısı yapılmıştır.

Her iki olgumuzda üretilen etkenin serogrup B olması ülkemiz verileri ile uyumludur. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda hastalığı oluşturan etkenin büyük oranda serogrup B olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Benzer şekilde yurt dışında da hastalığın en önemli etkeni serogrup B'dir⁽¹⁸⁾. Ülkemizde *N.meningitidis*'e yönelik aşılama programı içinde uygulanan aşılar da bulunan serogruplar A, C, Y ve W135'dir ve serogrup B için güvenle kullanılabilecek bir aşı bulunmamaktadır.

Hastanemize başvuran purpura fulminanslı iki meningokoksemi olgusunun biri tedavi edilebilmiş, diğeri ise tedaviye başlanılmasına karşın çok kısa bir sürede kaybedilmiştir. Ancak hastaların geldiği yörede yapılan saha taraması önceden antibiyotik kullanımı nedeniyle yararlı olmamıştır. Bunun dışında, gerek hasta-

ların geldiği bölgede ortaya çıkan endişe, gerekse hastanemiz personelinin korunma konusunda yeterli bilinçle davranmamış olması, aslında epidemik bir hastalığa karşı hazırlıklarımızın yeterli olmadığını, bu ve benzeri epidemik hastalıklar konusunda aydınlatıcı toplantıların belirli aralıklarla yapılmasının ve saha çalışmalarına daha fazla önem verilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

TEŞEKKÜR

Gerek hastalardan üretilen suşların serogrublarının belirlenmesinde, gerekse saha taraması sonrasında toplanan materyallerin değerlendirilmesinde bize destek veren Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Ünitesi'ne katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Block C, Raz R, Frasch CE et al: Re-emergence of meningococcal carriage on three-year follow-up of a kibbutz population after whole-community chemoprophylaxis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12(7):505-11.
2. Coşkun S, Yanıkürek S, Ağzitemiz M: İzmir ilinde görülen epidemik menenjitin epidemiyolojik karakterlerinin ortaya konmasına yönelik alan çalışması, *İnfeksiyon Derg* 1990;4(3):431-5.
3. Ersoy B, Aydoğan A, Altıhan F, Serçin B: Meningokoksemi hastalarda prognostik faktörler, *İnfeksiyon Derg* 1995;9(4):379-81.
4. Gardner P: Clinical practice. Prevention of meningococcal disease, *N Engl J Med* 2006;355(14):1466-73.
5. Giraud T, Dhainaut JF, Schremmer B et al: Adult overwhelming meningococcal purpura. A study of 35 cases, 1977-1989, *Arch Intern Med* 1991;151(2):310-6.
6. Havens PL, Garland JS, Brook MM, Dewitz BA, Stremski ES, Troshynski TJ: Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987, *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(1):8-11.
7. Kılıçturgay K: Menenjitler, "Söyletir G, Willke Topçu A, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s.869-79, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
8. King WJ, MacDonald NE, Wells G, Manion D, Chan F, Allen UD: Relationship between parental occupation and children's oropharyngeal colonization with *Neisseria meningitidis*, *J Pediatr* 1995;126(6):937-9.
9. Leclerc F, Beuscart R, Guillois B et al: Prognostic factors of severe infectious purpura in children, *Intens Care Med* 1985;11(3):140-3.

10. Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Martinot A, Fourier C: Protein C concentrate and recombinant tissue plasminogen activator in meningococcal septic shock, *Crit Care Med* 2000;28(5):1694-7.
11. Leclerc F, Leteurtre S, Cremer R, Fourier C, Sadık A: Do new strategies in meningococemia produce better outcomes? *Crit Care Med* 2000;28(9 Suppl):S60-3.
12. Powars D, Larsen R, Johnson J et al: Epidemic meningococemia and purpura fulminans with induced protein C deficiency, *Clin Infect Dis* 1993;17(2):254-61.
13. Punar M, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S, Dilmener M: İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı, *Klinik Derg* 2001;14(1):17-8.
14. Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D: Prognosis of meningococcal septicaemia, *Lancet* 1987;2(8549):38.
15. Smith OP, White B: Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment, *Br J Haematol* 1999;104(2):202-7.
16. Smith OP, White B, Vaughan D et al: Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans, *Lancet* 1997;350(9091):1590-3.
17. Stephens DS, Farley MM: Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*, *Rev Infect Dis* 1991;13(1):22-33.
18. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K: Meningococcal disease: public health burden and control, *World Health Stat Q* 1997;50(3-4):170-7.
19. Ümit MS, Aytemiz G: Purpura fulminans, *Katkı Pediatri Derg* 2001;22:212-7.
20. 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(1):144-66.
21. van Nguyen Q, Nguyen EA, Weiner LB: Incidence of invasive bacterial disease in children with fever and petechiae, *Pediatrics* 1984;74(1):77-80.