

MENENGOKOK İNFEKSİYONLARINDA SONUCU BELİRLEYEN PROGNOSTİK GÖSTERGELER

Necdet KUYUCU, Benal KUNAK, Aysel YÖNEY, Tunç FIŞGIN

ÖZET

Menengokok infeksiyonları halen tüm dünyada yaygın görülen ve olgu-fatalite oranları yüksek olan infeksiyonlardır. Başvurudaki bazı bulgular klinik gidişi tahmin etmede prognostik faktörler olarak kullanılmaktadır. Hastanemizde üç yıllık süre içerisinde menengokok infeksiyonu tanısı alan 43 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek mortalite için belirleyici olabilecek bulgular araştırılmıştır. Değerlendirilmeye alınan 43 hastadan 9'u (%21) ilk 24 saatte eksitus olmuştur. Yaşın 12 ay ve altında olması, başvuruda dalgınlık şikayeti, klinik bulgulardan purpura, hipotansiyon ve şok, laboratuvar bulgularından trombositopeni, PT ve PTT'de uzama ve menenjit olmadan menengokoksemi fatal sonuçla ilişkili prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Bu bulguların başvuruda değerlendirilerek yüksek riskli hastaların saptanmasının ve bu hastaların yoğun bakım şartlarında izlenmesinin prognozu düzeltereği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Prognostic indicators of the outcome of meningococcal infections.

Meningococcal infections are still occur throughout the world with high case-fatality rates. Some clinical and laboratory findings on admission have been used as prognostic factors for the clinical outcome. In this study, 43 patients who had been diagnosed as meningococcal infection within the last three years in our hospital were evaluated retrospectively, in order to determine the factors indicative of fatal outcome. Nine patients (21%) of the study population had died within the first 24 hours of admission. Age under one year, lathery as a complaint, purpura, hypotension and shock as clinical findings, thrombocytopenia and prolongation of PT-PTT as laboratory findings and meningococcemia without meningitis were determined as prognostic factors associated to fatal outcome. Recognition of high-risk patients by determination of these prognostic factors on admission and management of them with intensive care facilities may improve the poor outcome of these infections.

GİRİŞ

Menengokok infeksiyonları, ciddi bir sağlık problemi olarak tüm dünyada hâlâ karşılaşılan bir sorundur (10). Menengokok infeksiyonlarında olgu-fatalite oranı %5-16 olarak bildirilmektedir. Son zamanlarda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve hasta bakımı ile imkanların daha da gelişmiş olmasına rağmen olgu-fatalite oranlarında belirgin bir düzelme olmamıştır (3,8).

Menengokok infeksiyonlu bir hastada ilk başvurudaki bazı klinik bulgular klinik gidişin sonucunu tahmin etmede prognostik faktörler olarak kullanılmaktadır (1,6,9,12). Fatal sonuçla ilişkili parametrelerin belirlenmesi ile ağırsif tedaviye ihtiyacı olan hastaların erken dönemde tanımlanması bu hastaların prognozlarını iyi yönde etkilemektedir.

Bu çalışmada, klinik ve/veya kültür sonucu ile tanı alan menengokok infeksiyonlu hastalarda, başvurudaki bulgularla hastalığın sonucu arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenerek prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1993-Aralık 1996 arasında Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları Servisine menengokok infeksiyonu tanısı ile yatan 0-12 yaş grubundaki 56 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. 56 olgudan 13'ü yeterli dosya bilgilerine ve laboratuvar incelemelerine sahip olmadığından değerlendirmeye katılmamıştır. 43 olgunun başvuru şikayeti, başvurudan önceki döküntü süresi, başvurudaki klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek bu bulgularla prognoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Menengokoksemi, ateş veya hipotermi ile birlikte tipik purpurik döküntülerin varlığında uygun klinik görünüm veya kan kültüründe ya da BOS kültüründe *N.meningitidis* üremesi ile birlikte purpurik döküntülerin varlığı olarak tanımlanırken, menengokokal menenjit pozitif BOS kültürü veya purpura ile birlikte BOS'da pleositoz olarak tanımlanmıştır. Ateş: koltuk altı vücut ısısı >37.9 °C; hipotansiyon: sistolik kan basıncının dört yaş altında <75 mm Hg, dört yaş üstünde <85 mm Hg; lökopeni: beyaz kürenin <4000 mm³; lökositoz: beyaz kürenin >15000 mm³; trombositopeni: trombosit sayısının <100000 mm³; uzamış PT: >13 saniye; uzamış PTT: >33 saniye; ve şok: hipotansiyonla birlikte hipoperfüzyonun, bilinç değişikliğinin varlığı ve vazopressör tedaviye gereksinim duyulması olarak tanımlanmıştır.

Veriler istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher'in kesi-kare testi kullanılmıştır. Ayrıca her değişkenin ölümüne neden olma riski için Odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı hesaplanmıştır. Odds oranının 1'in üzerinde bulunması söz konusu değişkenin ölüm riskini artırması bakımından anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Menengokokal infeksiyon tanısıyla değerlendirilmeye alınan 43 hastadan 23'ü (%53) kız, 20'si (%46) erkekti. Dokuz hasta ilk 24 saatte (6'sı ilk 12 saatte) eksitus olmuştur (olgu-fatalite oranı %21). Olguların belirlenen değişkenlere göre fatalite ve olgu-fatalite oranlarının dağılımı ve ölümüne sebep olma bakımından söz konusu değişkenin risk etkeni olarak bulunma sıklığı (Odds oranı) ve % 95 güven aralığı tablo 1'de sunulmuştur.

Fatalite için anlamlı risk etkenleri olarak bir ve daha küçük yaş (OR: 11.3), dalgınlık (OR: 16.7), purpura (OR: 13.5), hipotansiyon (OR: 30.8) ve şok (OR: 115.5), trombositopeni (OR: 115.5), PT ve PTT'de uzama (OR: 32.0) ile menenjit olmadan menengokoksemi (OR: 7.3) saptanmıştır.

Tablo 1. Belirlenen değişkenlere göre fatalite, olgu-fatalite oranı, Odds oranı ve %95 güven aralığının dağılımı.

Deęişken	Fatal olgu sayısı/total	Fatal olgu oranı (%)	Total olgu oranı (%)	Odds oranı	%95 güven aralığı
Yaş					
0-≤ 1	7/15	46.7	34.9	11.34	1.95-66.11
2-12	2/28	7.1			
Cinsiyet					
Erkek	4/20	20.0	46.5	0.90	0.21-3.94
Kız	5/23	21.7	53.5		
Başvurudan önce döküntü süresi					
≤ 24 saat	7/39	17.9	90.7	0.22	0.03-1.83
> 24 saat	2/4	50.0	9.3		
Başvuru şikayeti					
Ateş	7/41	17.1	95.3	0.17	0.08-0.34
Dalgınlık	8/19	42.1	44.2	16.7	1.85-150.9
Döküntü	8/39	20.5	90.7	0.77	0.07-8.47
Konvulsiyon	-/7	-	9.3		
Klinik bulgular					
Ense sertliği	-/29	-	67.4		
Hipotansiyon	8/15	53.3	34.9	30.86	3.29-289.53
Purpura	7/14	50.0	32.6	13.5	2.28-79.88
Şok	7/8	87.5	18.6	115.5	9.15-1457.5
Laboratuvar bulguları					
Lökopeni	1/5	20.0	11.6	0.94	0.09-9.60
Lökositoz	5/28	17.9	65.1	0.60	0.13-2.67
Trombositopeni	7/8	87.5	18.6	115.5	9.15-1457.5
PT ve PTT uzama	6/8	75.0	18.6	32.0	4.37-234.2
Menengokoksemi + menenjit					
	4/33	12.1	76.7	0.14	0.03-0.70
Menengokoksemi					
	5/10	50.0	23.3	7.3	1.43-36.7

Cinsiyet, başvurmadan önceki döküntü süresi, lökopeni veya lökositoz veya menengokoksemi ile birlikte menenjitin olması risk etkeni olarak saptanmamıştır. Kız ve erkekler eksitus olma oranı bakımından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.1). Yirmidört saatten daha az bir süredir döküntüye sahip 39 olgudan (% 91) yedisi eksitus olurken, 24 saatten daha uzun bir süredir döküntüye sahip dört olgudan ikisi eksitus olmuştur. Bu olguların eksitus olma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.18). Ayrıca döküntü şikayeti ile başvuran 39 olgudan yalnız 14'ünde (%33) bu döküntü purpura olarak değerlendirilmiştir ve bunlardan yedisi eksitus olmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada menengokok infeksiyonlu hastaların başvurudaki şikayet, klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın sonuçlanma şekliyle ilişkisi incelenmiştir. Bir ve daha küçük yaş, dalgalılık, purpura, hipotansiyon, şok, trombositopeni, PT ve PTT'de uzama ve menenjit olmadan menengokokseminin kötü prognoz bulguları oldukları saptanmıştır.

Stiehm ve Domrosch'un (11) 1966 yılında 63 menengokok infeksiyonlu hastada yaptıkları çalışmada, hastaneye başvurmadan önceki 12 saat içinde başlayan purpura, şok, normal veya düşük lökosit sayısı, normal veya düşük eritrosit sedimentasyon hızı ve menenjit olmaması kötü prognoz bulguları olarak saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, döküntünün süresi değil ancak ilk başvuruda döküntü olması, şok ve düşük lökosit sayısı kötü prognoz bulguları olarak bulunmuş, ancak menenjit yokluğunun mortaliteyi belirleyen bir prognoz faktörü olmadığı tesbit edilmiştir (5,9,12). Sonuçlarımızın genel olarak bu çalışmalarda saptanan bulgularla uyumlu olmasına karşılık, çalışmamızda da Stiehm ve Domrosch (11)'un çalışmasında olduğu gibi menenjit yokluğu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Bu prognostik faktörün anlamı açıklığa kavuşturulamamıştır. Daha sonraki çalışmalarda da kötü prognoz faktörü olarak saptanmaması nedeniyle önemsiz bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Antilla (4), bakteriyel menenjitte olumlu klinik prognoz kriteri olarak menenjial bulguların varlığının önemini vurgulayarak kendi hastalarının %80'inde bu bulguların olduğunu ve iyileştiğini, Cubells ve arkadaşları (5) menengokok menenjitli hastalarında %62.4 oranında menenjial bulguların var olduğunu ve bu bulgunun mortalite ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda ise başvuruda ense sertliği saptadığımız 29 hastadan hiç birinde eksitus gelişmediği, ayrıca menenjiti olan 33 hastadan sadece dördünün eksitus olduğu saptanmıştır. Bu veriler ışığında, başvuruda menenjiti olmayan hastalarda menenjial tutulumun enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına fırsat vermeden ağır bir menengokok sepsisiyle hızlı bir seyirle eksitus geliştiği düşünülmüştür.

Başvuruda şok varlığı, diğer birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da kötü prognoz faktörü olarak saptanmıştır. Ancak şok gelişmeden tek başına hipotansiyon kötü prognoz faktörü olduğuna yalnız bir çalışmada dikkat çekilmiştir (9). Bu çalışmayla uygun olarak çalışmamızda da hipotansiyonun önemli bir prognoz faktörü olduğu belirlenmiş ve şok bulguları olmayan hastalarda hipotansiyon varlığında dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda lökopeni veya lökositoz varlığının, diğer çalışmaların aksine, kötü prognoz faktörü olmadığı saptanmıştır. Buna karşılık, trombositopeni ve PT ve PTT'de uzamanın kötü prognoz açısından anlamlı bulgular olduğu belirlenmiştir. Az sayıda çalışmada trombositopeniye, yaygın damariçi pıhtılaşmanın erken belirtisi olması nedeniyle dikkat çekilirken, PT ve PTT'de uzamanın önemi vurgulanmamıştır (6,8,9). Oysa sonuçlarımızla, bu iki bulgunun bir arada varlığının yaygın damar içi pıhtılaşma göstergesi olarak sadece trombositopeniye göre daha anlamlı olduğu kanısına varılmıştır.

Menengokok infeksiyonlarında mortalitenin özellikle gelişmiş ülkelerde %5-16 arasında olduğu, epidemiler sırasında %20-40'a kadar yükseldiği bildirilmektedir (3,7). Ülkemizde, menengokok epidemiyolojisi ile ilgili iki farklı bölgede yapılan çalışmada 0-6 ay çocuklarda mortalite %33.3 (13) ve %18.6 (2) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda mortalite %21 olarak bulunmuştur. Bu yüksek olgu-fatalite oranının

hastalarımızın başvurudaki durumlarının ağır olması ve yaşlarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Olgularımızın altısı ilk 12 saatte, tümü ise ilk 24 saatte eksitus olmuştu ve eksitus olanlardan yedisi bir yaşından küçüktü.

Sonuç olarak menengokok infeksiyonlu bir hastada: bir veya daha küçük yaş, dalgınlık şikayeti, klinik bulgulardan purpura, hipotansiyon ve şok, laboratuvar bulgularından trombositopeni, PT ve PTT'de uzama ve menenjit olmadan menengokoksemi hastalığın prognozunu belirleyen önemli bulgular olarak belirlenmiştir. Bu bulguları taşıyan hastalar hızla yoğun bakım ünitelerine sevk edilerek erken dönemde agresif bir tedavi almaları sağlanmalıdır. Bu şekilde kötü prognoz faktörleri düzeltilerek mortalite azaltılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ: Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children, *Crit Care Med* 21: 447 (1993).
- 2- Alhan E, Bozdemir N, Yüksel B, Önenli N, Kocabaş E, Aksaray N: Epidemiology of meningococcal infections in children in midsouthern part of Turkey, *Eur J Epidemiol* 11: 393 (1995).
- 3- Andersen BM: Mortality in meningococcal infection, *Scand J Infect Dis* 10: 227 (1978).
- 4- Antilla M: Clinical criteria for estimating recovery from childhood bacterial meningitis, *Acta Paediatr* 83: 63 (1994).
- 5- Cubells CL, Garcia JGG, Martinez JR, Otin CL: Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital, *Acta Paediatr* 86: 26 (1997).
- 6- Fakhir S, Ahmad SH, Ahmad P: Prognostic factors influencing mortality in meningococcal meningitis, *Ann Trop Paediatr* 12: 149 (1992).
- 7- Greenwood BM, Bradley AK, Smith AW, Wall RA: Mortality from meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa, *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 8: 536 (1987).
- 8- Havens PL, Garland JS, Brook MM, et al.: Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987, *Paediatr Infect Dis J* 8: 8 (1989).
- 9- Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA, et al.: Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients, *J Med Microbiol* 45: 16 (1996).
- 10- Schwartz B, Moore PS, Broome CV: Global epidemiology of meningococcal disease, *Clin Microbiol Rev* 2 (Suppl): 118 (1989).
- 11- Stiehm ER, Domrosch DS: Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patients, *J Paediatr* 68: 457 (1966).
- 12- Tesoro LJ, Selbst SM: Factors affecting outcome in meningococcal infections, *Am J Dis Child* 145: 218 (1991).
- 13- Tüysüz B, Özlü İ, Erginel A: Meningokok hastalıklarının epidemiyolojisi: 140 hastalık bir çalışma, *İst Çocuk Klin Derg* 27: 32 (1992).