

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MENİNGOKOKSEMİ*

Fadıl ÖZTÜRK, Nuran GÜRSES, Özlem YILDIRIM

ÖZET

Eylül 1981 - Şubat 1997 tarihleri arasında hastanemiz Pediatrik Enfeksiyon Servisi'nde izlenerek meningokoksemi tanısı almış 73 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları ve klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, uygulanan antibiyotik rejimleri ve sonuçları sunulmuştur. Meningokosemi tanısı, hastalığın tipik klinik seyrine dayanılarak konulmuştur. Hastalar en sıklıkla yüksek ateş (%100) ve kusma (%74) yakınmalarıyla başvururken ilk fizik incelemede olguların 71'inde (%97) peteşiyal ve/veya purpurik döküntü saptanmıştır. Lomber ponksiyon yapılan 63 olgunun 53'ünde menenjit (BOS incelemesinde nötrofil $> 20/mm^3$) saptanmıştır. Tedavi olarak 39 hastaya penisilin veya penisilin+kloramfenikol, 34 hastaya ise seftriakson verilmiştir. Total mortalite hızı %21 olarak bulunmuştur. Penisilin/kloramfenikol grubunda 7 (%18), seftriakson grubunda ise 8 (%23) hasta eksitus olmuştur ($p > 0.05$). İki grup arasında ilaç yan etkisi, komplikasyon gelişimi ve hastanede yatış süreleri bakımından da anlamlı fark bulunamamıştır. Mortalite riskini artıran faktörler; genç yaş, peteşiyal döküntünün başvurudan önce 12 saatten daha kısa sürede ortaya çıkmış olması, hipotansiyon ve trombositopeni olarak saptanmıştır.

SUMMARY

Meningococemia in childhood.

We reviewed the records of 73 pediatric patients with meningococemia treated at the Department of Pediatrics, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, between September, 1981, and February, 1997. Clinical presentations of patients, results of laboratory tests, antimicrobial regimens used, and outcomes of patients are presented. The diagnosis of meningococemia was made clinically by the typical clinical course of the disease. All of the 73 patients had a history of fever. Physical examination revealed characteristic petechial or purpuric rash in 71 patients (97%). Of the 63 patients who underwent lumbar puncture 53 had meningitis. Thirty-nine patients received penicillin G alone or penicillin G and chloramphenicol, and 34 patients received ceftriaxone. The overall mortality rate was 21%. Seven patients died in penicillin/chloramphenicol group, and 8 patients in ceftriaxone group ($p > 0.05$). There were also no differences between two groups for complications and length of hospital stay. Findings that are associated with increased risk of mortality have been young age, the presence of petechia for $< 12h$ before admission, hypotension, and thrombocytopenia at presentation.

* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.

GİRİŞ

Meningokoksemi ve meningokoksik menenjit, meningokokların oluşturduğu hastalıklar arasında en sık rastlanan iki klinik formdur. Yoğun bakım tekniklerinde önemli gelişmeler ve yeni antibiyotiklerin uygulamaya girmesine rağmen, geçen son 30 yıl içinde mortalite hızlarında önemli bir değişiklik kaydedilememiştir (4). Bu çalışmada çocuk infeksiyon servisinde izlenen, klinik olarak meningokoksemi tanısı almış olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1981-Şubat 1997 tarihleri arasında meningokoksemi tanısıyla izlenen 73 hasta incelemeye alınmıştır. Meningokoksemi tanısı, hastalığın tipik klinik seyrine dayanılarak konulmuştur. Olguların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, tedaviye yanıtları ve prognozları retrospektif olarak incelenmiştir. Yaş, başvuru anındaki bilinç düzeyi, peteşial döküntünün başlamasından kliniğimize getirilinceye kadar geçen süre, başvuru sırasındaki kan basıncı, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre ve trombosit sayısının prognostik kriter olarak anlamlı olup olmadıkları araştırılmıştır. Lomber ponksiyon yapılmayan 10 hastadan 9'u eksitus olduğundan menenjit prognostik kriter olarak değerlendirmeye alınmamıştır. Hastalar aldıkları antibiyotik tedavisine göre iki gruba ayrılmıştır. Antibiyotik olarak 39 hastaya penisilin G (500,000 Ü/kg/gün, 6 bölünmüş dozda, İV) veya penisilin G+kloramfenikol (100 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda, İV), 34 hastaya ise seftriakson (100 mg/kg/gün, tek dozda, İV) verilmiştir. Ayrıca endikasyon olduğu durumlarda her iki grup hastaya oksijen ve ventilasyon tedavisi, sıvı-elektrolit replasmanı, asidoz tedavisi, dopamin, steroid, heparin, taze donmuş plazma veya diğer kan ürünlerinin verilmesi gibi yoğun destekleyici tedaviler uygulanmıştır. Altmışüç olguya lomber ponksiyon yapılmıştır. İstatistiksel analiz Student t-testi ve Ki-kare testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de, hastaneye getiriliş yakınmalarının dağılımı tablo 2'de, fizik inceleme bulguları tablo 3'de ve bazı laboratuvar bulguları tablo 4'de gösterilmiştir. Lomber ponksiyon yapılan 63 olgunun 53'ünde menenjit (BOS incelemesinde nötrofil $> 20/mm^3$) saptanmıştır. Lateks aglütinasyon testi ile iki hastanın BOS'unda *Neisseria meningitidis* antijeni saptanmış, iki olguda ise deri lezyonlarından yapılan yaymada diplokoklar görülmüştür. Bir BOS ve bir kan kültüründe *N.meningitidis* üretilmiştir. Hastanın yaşının küçük olması (< 2 yaş) ($p=0.03$), peteşial/purpurik döküntülerin başvurudan 12 saatten daha az bir süre önce ortaya çıkması ($p=0.01$), hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 70 mm Hg) ($p=0.009$) ve trombositopeni ($100,000/mm^3$) ($p=0.00006$) kötü prognoz kriterleri olarak belirlenmiştir (Tablo 5). Olgular demografik özellikleri ve hastalığın prognostik kriterleri yönünden her iki tedavi grubunda homojen dağılım göstermiştir. Total mortalite hızı %21 olarak bulunmuştur. Penisilin/kloramfenikol grubunda 7 (%18), seftriakson grubunda ise 8(%23) hasta eksitus olmuştur ($p > 0.05$). Hastalardan 14'ü hastaneye kabul edildikten sonra 24 saat içinde, biri ise yatışının 4. gününde eksitus olmuştur. Kaybedilen olguların % 80'i 5 yaşın altında bulunmuştur. Purpura fulminans gelişen 6 olgudan 3'ü eksitus olmuş, diğer üçüne ise plastik ve ortopedik cerrahi

müdahaleler yapılmıştır. Dört hastada artrit, bir hastada myokardit ve perikardit, bir hastada epilepsi ve bir hastada hidrosefali gelişmiştir. İstenmeyen ilaç reaksiyonu olarak penisilin/kloramfenikol grubunda iki hastada ilaç erupsiyonu, seftiakson grubundan ise bir hastada ilaca bağlı ateş görülmüştür. İki grup arasında komplikasyon gelişimi, yaşayan hastaların hastanede yatış süreleri [11.6 ± 5.3 gün (penisilin/kloramfenikol grubu) ve 9.7 ± 3.2 gün (seftiakson grubu)] ve ilaç yan etkisi bakımından da anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Özellik	n	%
Cinsiyet		
Kız	34	47
Erkek	39	53
Yaş (yıl)		
<2	27	34
2-5	20	27
>5	26	36
Dağılım	3 ay - 15 yıl	
Ortalama \pm SD	5.6 ± 3.8 yıl	

Tablo 2. Hastaların hastaneye getiriliş yakınmalarının dağılımı.

Yakınma	n	%
Ateş	73	100
Kusma	54	74
Döküntü	52	71
Bilinç değişikliği	31	40
Baş ağrısı	14	19
Konvülsiyon	9	12
Karın ağrısı	9	12
Eklem ve kas ağrısı	5	7

Tablo 3. Hastaların fizik inceleme bulguları.

Bulgu	n	%
Peteşi ve/veya purpura	71	97
Ateş (>38 °C)	44	60
Meningeal irritasyon	39	53
Letarji veya koma	31	40
Şok (Sistolik kan basıncı <70)	15	21

Tablo 4. Laboratuvar bulguları.

Bulgu	Ortalama	Dağılım
Beyaz küre/lmm ³	14200	1000-102000
Trombosit/mm ³	172000	3100-375000
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	40	2-100
Nötrofil (BOS)	2000	0-12000

Tablo 5. Prognostik faktörler.

Faktör	n	Eksitus	%
Yaş			
≤2	29	10	35
		p= 0.03	
>2	44	5	11
Bilinç			
Açık	42	6	14
		p= 0.01	
Letarji koma	31	9	29
Döküntünün süresi			
<12 saat	31	11	36
		p=0.01	
> 12 saat	42	4	10
Sistolik kan basıncı			
≤70 mm Hg	15	7	47
		p=0.009	
>70 mm Hg	58	8	14
Beyaz küre sayısı			
<10,000/mm ³	26	7	27
		p= 0.1	
>10,000/mm ³	57	8	14
Trombosit sayısı			
<100,000/mm ³	14	9	64
		p=0.00006	
>100,000/mm ³	59	6	10
ESR			
<10 mm/saat	12	3	25
		p=0.4	
>10 mm/saat	61	12	20

TARTIŞMA

Ağır meningokoksemi ateşin başlangıcından sonraki 12 saat kadar kısa bir süre içinde ölümlerle sonuçlanabilir. Erken tanı ve tedavi hastalığın ilerlemesini önleyerek iyileşmeyi sağlayabilir. Tedavide gecikme hızla gelişen hemodinamik kollaps, yaygın damar içi pıhtılaşma, çoklu organ disfonksiyonu ve koma gelişimi ile mortalitenin ve sekellerin artmasına yol açar. Bu nedenle meningokoksemi tanısı ateş, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, mental depresyon ve miyalji gibi nonspesifik semptomlar yanında hızla yayılan peteşi/purpura varlığında klinik olarak konular (4). Genellikle hastanın yoğun bakım olanakları bulunan bir merkeze getirilmeden önce antibiyotik alması ve *N.meningitidis*'in güç üretilen bakterilerden biri olması nedeni ile klinik tanının mikrobiyolojik olarak doğrulanması zor olabilir.

Etkili tedavi büyük ölçüde hızlı müdahaleye bağlıdır. Son yıllarda anti-endotoksin, anti-sitokin ve bölgesel vazokonstriksiyon tedavisi gibi deneysel tedavi uygulamalarının yapılmış olmasına karşın, antibiyotik tedavisi halen yegane kesin tedavi biçimidir (4). Bu nedenle meningokoksemiden kuşku edildiği anda antibiyotik tedavisinin başlatılması zorunludur. Çalışmalar, bir merkeze gönderilmeden önce antibiyotik alan hastalarda prognozun, almanlara göre daha iyi olduğunu göstermiştir (7). Antibiyotik uygulamasından sonra lipopolisakkarit yoğunluğunun hızla düştüğü bildirilmiştir (2). Damar içine uygulanan penisilin G 500.000 Ü/kg/gün (4-6 doz/gün), seftriakson 100 mg/kg/gün (1-2 doz/gün) veya sefotaksim 200 mg/kg/gün (3 doz/gün) seçilebilecek antibiyotik rejimleridir. Kloramfenikol penisiline allerjisi olanlarda alternatif bir antibiyotiktir. Genellikle bakteriyostatik olarak kabul edilse de meningokoklara karşı bakterisidaldir ve yüksek yoğunlukta BOS'a geçer (5). Meningokoksemi tedavisinde penisilin uzun yıllar başarıyla kullanılmıştır. Yakın zamanlarda az sayıda da olsa dünyanın çeşitli bölgelerinden penisiline dirençli meningokok suşları bildirilmiştir (1,3,8). Seftriakson ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinler meningokok yanında diğer birçok Gram negatif bakteriye etkilidirler ve BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Özellikle tek doz uygulama ve tedaviye intramüsküler olarak devam edebilme olanakları nedeniyle seftriakson tercih edilmektedir. Tuncer ve ark. (9) seftriakson ve penisilin G alan meningokoksik menenjit ve meningokoksemili olgularını karşılaştırmışlar ve mortalite yönünden aralarında fark olmamasına karşın, seftriakson alan grupta nekrotik cilt lezyonlarının daha az görüldüğünü bildirmişlerdir.

Meningokoksemide %18'den %53'e kadar değişen mortalite bildirilmiştir ve son 30 yıl içinde prognozun iyileştirilmesinde önemli bir ilerleme kaydedilememiştir (4). Nörolojik bozukluk, ekstremitte kaybı ve deri grefti gereksinimi şeklinde görülen morbidite hızı %11-19 olarak bildirilmiştir (4). Verilerimiz hem penisilin hem de seftriaksonun meningokoksemi ve meningokoksik menenjitin ampirik tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Serimizde total mortalite hızı %21, morbidite hızı ise %10 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında mortalite ve morbidite bakımından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Meningokoksemiye bağlı mortalite ve morbiditeyi tahmin etmek amacıyla birçok puanlama sistemi kullanılmıştır. İlk puanlama sistemi 1966'da Steim ve Damrosch (6) tarafından geliştirilmiştir. Yazarlar 15 yıllık bir sürede izlenen 63 olguyu retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Peteşiyal döküntünün başvurudan önce 12 saatten daha kısa bir sürede ortaya çıkmış olması, şok (sistolik kan basıncının ≤ 70 mm Hg olması), menenjitin olmaması, lökosit sayısının $< 10,000/mm^3$ ve eritrosit sedimentasyon hızının < 10 mm/saat olması kötü prognoz kriterleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda bu beş kriterden menenjit dışında kalan dört kriter yanında yaş, başvuru sırasındaki bilinç düzeyi ve trombosit sayısının mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Yaşın ≤ 2 olması ($p=0.03$), peteşiyal döküntünün başvurudan 12 satten daha kısa süre önce ortaya çıkmış olması ($p=0.01$), hipotansiyon ($p=0.009$) ve trombosit sayısının $< 100,000/\text{mm}^3$ olması ($p=0.00006$) mortaliteyi arttıran faktörler olarak saptanmıştır. Serimizde başvuru sırasındaki bilinç düzeyinin baskılanmış olması, lökosit sayısının $< 10,000/\text{mm}^3$ olması ve eritrosit sedimentasyon hızının < 10 mm/saat olmasının mortalite üzerine etkili olmadığı görülmüştür (Tablo 5).

Çalışmamız penisilin/kloramfenikol veya seftriakson tedavi rejimlerini alan gruplar arasında mortalite, komplikasyon gelişimi, ilaç yan etkisi ve hastaların hastanede yatış süreleri yönünden fark olmadığını göstermiştir. Bakterinin kültürlerde üretilme oranının yükseltilmesi ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi ilaç seçiminde yol gösterici olacaktır. Meningokoksevide prognozu etkileyen kriterleri belirlemek amacıyla kullanılan puanlama sistemlerinde bilinç düzeyi ve trombositopeninin etkisi daha önce araştırılmış olmakla birlikte, yaş bir prognostik kriter olarak araştırılmamıştır. Serimizde genç yaşın (≤ 2 yaş) mortaliteyi artırdığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Botha P: Penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Southern Africa , *Lancet* 1: 54 (1988).
- 2- Brantzaeg P, Mollnes TE, Kierulf P: Complement activation and endotoxin levels in systemic meningococcal disease, *J Infect Dis* 160: 58 (1989).
- 3- Buck GE, Adams M: Meningococcus with reduced susceptibility to penicillin isolated in the United States, *Pediatr Infect Dis J* 13: 156 (1994).
- 4- Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, Giroir BP: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience, *Pediatr Infect Dis J* 15: 967 (1996).
- 5- Rahal JJ Jr, Simberkoff MS: Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 16: 13 (1979).
- 6- Steim ER, Damrosch DS: Factors in the prognosis of meningococcal infection, *J Pediatr* 68: 457 (1966) (4 no.'lu kaynakta site edilmiştir).
- 7- Strang JR, Pugh EJ: Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital , *Br J Med* 305: 141 (1992).
- 8- Sutcliffe EM, Jones DM, El- Sheikh S, Percival A: Penicillin-insensitive meningococci in the UK, *Lancet* 1: 657 (1988).
- 9- Tuncer AM, Gür İ, Ertem U, Ece A, Türkmen S, Deniz B, Gürman I, Tuncer S: Once daily ceftriaxone for meningococemia and meningococcal meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 7: 711 (1988).