

MENİNGOKOK İNFEKSİYONLARI: KLİNİK, TANI VE TEDAVİ

Ayper SOMER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL
ayper.somer@gmail.com

ÖZET

Meningokok infeksiyonları çocukluk çağında yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu hastalıklarda hızlı tanı ve agresif tedavi yaşam kurtarıcı olmaktadır. Tedavinin ilk hedefi derhal antibiyotik tedavisinin başlatılmasının yanı sıra şok gibi meningokokal infeksiyon komplikasyonlarının geliştiği vakaları erken saptayarak uygun tedavinin başlatılması olmalıdır. Bu yazıda meningokok infeksiyonlarının klinik tabloları, tanısı ve tedavi yaklaşımı gözden geçirilmektedir.

Anahtar sözcükler: çocuk, meningokok infeksiyonları, şok, yaygın damar içi pıhtılaşması

SUMMARY

Meningococcal Infections: Clinic, Diagnosis and Therapy

Meningococcal infection remains an important health problem in children, with significant mortality and morbidity. Prompt recognition and aggressive early treatment can reduce mortality. This requires immediate administration of antibiotic therapy, and the recognition and treatment of patients who may have complication of meningococcal infection such as shock. This review focused on the clinical presentation, diagnosis and treatment of meningococcal infections.

Keywords: children, disseminated intravascular coagulopathy, meningococcal infections, shock

Neisseria meningitidis'in neden olduğu meningokokal hastalık tüm dünyada çocuk ve genç erişkinlerin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir^(1,9,13). Bakteriyel menenjitin en sık rastlanan üç etkeninden *Haemophilus influenzae* tip b ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı geliştirilen etkin aşıların uygulanması ile bu patojenlerin sıklığının azalmasından sonra *N.meningitidis* aşısı geliştirme çalışmalarının en önemli hedefi olmuştur. Meningokokal hastalık en sık koruyucu antikorların henüz oluşmadığı 3 ay-1 yaş arasındaki çocuklarda görülür^(3,9,11-13). İkinci insidans artışı ise 15-17 yaş arası adolesanlarda saptanmaktadır^(3,9). En iyi tedavi koşullarında bile mortalite % 10-15 arasında değişmektedir^(12,13). Yaşayanların yaklaşık % 20'sinde işitme kaybı, konvülsiyon, mental retardasyon ve ekstremitte kaybı gibi kalıcı sekeller gelişir^(4,10). Bu yazıda meningokok infeksiyonlarının kliniği, tanı ve tedavisinden söz edilecektir.

Klinik tablolar: Meningokokal hastalık kliniği tüm epidemiyolojik durumlarda benzer

ise de bilinmeyen bir nedenle salgınlar arasında bazı farklılıklar bildirilmektedir. Örneğin Afrika salgınlarında fulminan sepsis tablosu Batı Avrupa ülkelerine göre daha nadir görülmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki endemik veya epidemik hastalık vakalarının % 28-77'sinde başvuru sırasında hemorajik deri döküntüleri saptanmaktadır. Bu lezyonlar tüm vücutta görülebilir, hatta mukoza ve skleralarda da olabilir. Özellikle ekstremitelerde yoğundur. Meningokoksemi peteşileri trombositopeniye bağlı purpura, lökositik vaskülit, kusma ve öksürüğe bağlı gelişen peteşilerden daha geniş ve daha mavidir⁽¹⁴⁾. Diğer klinik tablolar ise döküntü olmaksızın gelişen dolaşım kollapsı ve menenjitir. Dermisten alınan biyopsi örneklerinde mikrovasküler endotelial hücreler içinde ve etrafında meningokoklar gösterilebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gelişen hastalarda ekimozlar olabilir. Bazı vakalarda ise 1 cm.den ufak olan maküller tek bulgudur^(1,2,6).

İnvazif meningokokal hastalıkta en sık

rastlanan klinik tablo menenjit olup gelişmiş ülkelerde vakaların % 60'ında şok olmaksızın menenjit şeklinde görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran çok daha yüksektir⁽¹⁴⁾. Menenjitli hastalarda plazmada meningokok ve endotoksin düzeyi düşük iken beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksektir. Sistemik dolaşımda sitokin ve kompleman aktivasyonu ile saptanan inflamatuvar yanıt daha hafiftir. İnflamasyon BOS ile sınırlıdır⁽¹⁵⁾.

Fulminan meningokoksemin meningokokların dolaşımda hızla çoğalması ve endotoksin düzeylerinin hızla artması ile karakterizedir. Hasta ağır ve 24 saatten uzun süren şoktabidir; belirgin menenjit bulguları yoktur. BOS'ta çok az bakteri vardır. Hızla çoğalan bakteriler nedeniyle gelişen ani ve aşırı inflamatuvar yanıt sonucu ilerleyici dolaşım kollapsı ve ağır koagülopati gelişir⁽¹⁵⁾. Hastada böbrek, adrenal ve akciğer fonksiyonlarında bozulma söz konusudur. DİK sonucu deri, ekstremiteler, böbrekler, adrenal bezler, koroid pleksüs ve bazen akciğerlerde trombotik lezyonlar saptanır⁽⁷⁾. Vasküler komplikasyonlar sonucu ekstremitte kayıpları gelişir ve yaşayanlar sakat kalır. Fulminan vakalarda hastalığın ilk bulgularının ortaya çıkışı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre 12 saat olup bu süre menenjit ile gelen vakalara göre belirgin olarak kısadır⁽¹⁵⁾.

Belirgin menenjit veya fulminan sepsis bulguları olmayan % 30 civarında hasta ise peristan hipotansiyon ile başvurur⁽⁵⁾. Bu hastalar ateş ve peteşi nedeniyle yatırılırlar; plazma ve BOS'ta bakteri, endotoksin ve inflamatuvar sitokin miktarları düşüktür. Ancak erken ve uygun tedavi edilmezlerse menenjit veya şok gelişebilir^(5,14).

Ateş ve nonspesifik döküntü ile karakterize olan ve kan kültüründe rastlantısal olarak meningokok saptanan "Geçici meningokoksemin" vakaları da görülebilir. Bu vakalarda ateş ve döküntü tedavi edilmeden de 2-5 günde kaybolur. Kronik meningokoksemin ise haftalar veya aylar sürebilen aralıklı ateş, artralji ve nonspesifik makülopapüler döküntü ile karakterize bir tablodur⁽¹⁴⁾. Meningokokal infeksiyonlarda perikardit, pürülen veya immün kompleks artriti, konjunktivit, panoftalmit, pnömoni (özellikle serogrup Y ile), ürogenital sistem infeksiyonları

gelişebilir^(1,2,6,14).

Tanı: Meningokok infeksiyonlarının tanısında klinik çok önemlidir. Ateş ve peteşi ile başvuran her hastada ön planda meningokok infeksiyonları düşünülmelidir. Kesin tanı için kan kültürü ve BOS kültürü gerekmektedir. Ayrıca derideki lezyonların biyopsilerinde de etken gösterilebilir. Son yıllarda meningokokal hastalıkların tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile bakteri DNA'sının saptanması önemli bir tanı yöntemi olmuştur^(2,14).

Meningokok infeksiyonlarının tedavisinde penisilin G (250,000-400,000 U/kg/gün, 4-6 saatte bir iv) hala önerilen antibiyotiktir. Bu tedavinin alternatifi olarak sefotaksim (200 mg/kg/gün) veya seftriakson (100 mg/kg/gün) kullanılabilir. Tedavi süresi 5-7 gün olmalıdır. Antibiyotik tedavisi öncesi meningokok infeksiyonlarının mortalitesi % 70-90 iken bu oran tedavi ile % 10'a dek indirilmiştir^(1,6,14). Meningokok infeksiyonlarının erken tedavisi ciddi sekel-lerin gelişimini önlemektedir. Tedavinin en önemli aşamalarından biri de destek tedavisidir. Hastalar yoğun bakımda izlenmeli, şok, DİK, beyin ödemi gibi komplikasyonlar zamanında saptanıp tedavi edilmelidir⁽⁶⁾.

Kontrol önlemleri ve kemoprofilaksi

İnfekte hasta ile yakın teması olan kişilere profilaksi verilmesi ikincil vakaların önlenmesi açısından çok önemlidir. Kemoprofilaksi indeks vaka ile yakın temas edenlerde riskli bakteriyi elimine etme amacını taşımaktadır. Yapılan çalışmalar ikincil meningokok vakalarının % 33'ünün indeks vakanın saptanmasından 2-5 gün sonra ortaya çıktığını göstermektedir^(8,16). Yakın temas ile, hastanın ev halkı, okul veya yuva arkadaşları ve ağız salgıları ile doğrudan temas edenler (öpüşme) kastedilmektedir. Hastane personeli ise özel risk altında değildir. Burada tek istisna ağızdan ağza solunum yapanlar veya herhangi bir şekilde hastanın sekresyonlarına maruz kalanlardır. Normal hasta bakımı sorun yaratmaz⁽¹⁾. Risk altındaki kişilerin belirlenmesinde nazofarengeal sürüntü örneklerinin alınması da önerilmemektedir.

Kemoprofilaksi, mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. İdeal olarak indeks olgunun saptanmasını izleyen ilk 24 saat içinde pro-

filaksi verilmelidir. Çocuklarda meningokok profilaksisinde rifampin ilk seçenektir. 10 mg/kg/doz olarak günde iki kez iki gün süreyle (toplam dört doz) oral olarak kullanılır. Maksimal doz 600 mg'dır. Rifampin profilaksisi gebe kadına önerilmez. Tek doz intramüsküler enjeksiyon olarak verilen seftriakson iki günlük oral rifampinin yerini tutmaktadır. Seftriakson 15 yaş altındakilerde 125 mg; 15 yaş üzerindekiilerde ise 250 mg olarak uygulanır. Erişkinlerde en uygun tedavi tek doz oral siprofloksasin (500 mg) kullanımıdır. Yeni bir seçenek ise tek doz 500 mg azitromisin kullanımıdır. Kemoprofilaksi meningokok alt grubuna bağlı değildir ve aşılama oranla daha avantajlıdır^(1,2).

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections, "Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). Red Book 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29.baskı" kitabında s.500-9, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL (2012).
2. Anderson MS, Glodé MP, Smith AL. Meningococcal infections, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Cherry JD, Kaplan SL (eds). Textbook of pediatric infectious diseases, 6.baskı" kitabında s.1350-66, Saunders Elsevier, Philadelphia (2009).
3. Balmer P, Miller E. Meningococcal disease: how to prevent and how to manage, *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(3):275-81.
<http://dx.doi.org/10.1097/00001432-200206000-00010>
PMid:12015462
4. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices, *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-7):1-21.
PMid:15917737
5. Brandtzaeg P, van Deuren M. Meningococcal infections at the start of the 21'st Century, *Adv Pediatr* 2005;52:129-62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yapd.2005.03.005>
PMid:16124339
6. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal vaccines, "Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). Vaccines, 4. baskı" kitabında s.959-87, Saunders, Philadelphia (2004).
7. Hazelzet JA, Risseuw-Appel IM, Kornelisse RF et al. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura, *Thromb Haemost* 1996;76(6):932-8.
PMid:8972013
8. Kaiser AB, Hennekens CH, Saslaw MS, Hayes PS, Bennett JV. Seroepidemiology and chemoprophylaxis of diseases due to sulfonamide-resistant *Neisseria meningitidis* in a civilian population, *J Infect Dis* 1974;130(3):217-24.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/130.3.217>
PMid:4213375
9. Kvalsvig AJ, Unsworth DJ. The Immunopathogenesis of meningococcal disease, *J Clin Pathol* 2003;56(6):417-22.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.56.6.417>
PMid:12783966 PMCID:1769980
10. Offit PA, Peter G. The meningococcal vaccine: public policy and individual choices, *N Eng J Med* 2003;349(24):2353-6.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs035678>
PMid:14668463
11. Pollard AJ, Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):333-45.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200004000-00015>
PMid:10783026
12. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996, *J Infect Dis* 1999; 180(6):1894-901.
<http://dx.doi.org/10.1086/315158>
PMid:10558946
13. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes J. Meningococcal disease, *N Engl J Med* 2001;344(18):1378-88.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105033441807>
PMid:11333996
14. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*, *Lancet* 2007;369(9580): 2196-2210.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61016-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61016-2)
15. 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.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.1.144-166.2000>
PMid:10627495 PMCID:88937
16. Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX et al. School-based clusters of meningococcal disease in United States: Descriptive epidemiology and a case-control analysis, *JAMA* 1997;277(5):389-95.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03540290041030>