

Meningokoksik Hastalık Tanısı Alan 106 Olguda Epidemiyolojik ve Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Murat Elevli, İbrahim Aktan, Celal Devocioğlu, Mehmet Ali Taş, Sacit Günbey

Özet: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1989-1992 yılları arasında meningokoksik hastalık tanısı alan 106 olguda epidemiyolojik ve prognostik faktörler değerlendirildi. Olguların % 25'i 0-2 yaş, % 72'si 3-14 yaş grubunda idi. Cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların % 73'ü kış ve ilkbahar aylarında başvurmuşlardı. Mortalite oranı % 16 idi. Olguların % 58'i çevre illerden gönderilmişti. Cinsiyetlerin mortalite üzerine etkisi gösterilemedi. Hastalığın fulminan seyrettiği olgularda mortalite oranı çok yüksek bulundu. Mortalite oranını artıran parametreler önem sırasına göre hipotansiyon, döküntülerin hızlı yayılması, bilinç değişikliği, lökositozun olmaması, yaygın peteşi ve purpura ve menenjitin olmaması idi. Ateş, konvülsiyon ve sedimentasyon hızının mortalite üzerine etkisi bulunmadı.

Anahtar Sözcükler: Meningokoksik hastalık, epidemiyoloji, prognoz.

Summary: The importance of epidemiologic and prognostic factors in meningococcal disease: an analysis of 106 cases. 106 cases with meningococcal disease admitted to Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Dicle University have been studied retrospectively. Epidemiologic features and prognostic factors have been investigated. 28% of patients, were between 0-2 years and 72% were between 3 and 14 years. Sex difference was not significant. 73% of patients were admitted in winter and spring. The mortality rate was 16%. 58% of cases were sent for intensive medical care from neighbour provinces. The mortality rate was increased significantly in cases with hypotension, the rapidly spread of skin eruptions, disturbed consciousness, existence of diffuse petechiae or purpura, and in cases without meningitis or leukocytosis. High fever, convulsions and erythrocyte sedimentation rate did not show any effect on mortality.

Key Words: Meningococcal disease, epidemiology, prognosis.

Giriş

Çocuklardaki meningokok infeksiyonları, asemptomatik seyredebildiği gibi, septisemi ve/veya menenjit şeklinde süratle tıbbi müdahale yapılmazsa fatal olarak sonuçlanabilen klinik tablolara da sebep olabilmektedir (1,2).

Bu araştırmanın amacı, tüm dünyada gerek çocuklar gerekse erişkinlerde önemli morbidite ve mortalite sebebi olan meningokoksik hastalık tanısı ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Servisine yatırılan 106 hastada epidemiyolojik ve prognostik faktörlerin önemini belirlemektir.

Yöntemler

1989-1992 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda meningokoksik hastalık tanısı alan 106 hasta çalışmaya dahil edildi. Meningokoksik hastalık tanısı aşağıdaki kriterlerden bir ya da birkaçı bir arada olduğu zaman konuldu: [1] kan veya BOS kültürlerinde *Neisseria meningitidis* üremesi; [2] BOS veya deri döküntülerinden yapılan yaymalarda Gram-negatif diplokok görülmesi; [3] klinik bulguların ve hastalığın seyrinin meningokoksik hastalığı düşündürmesi. Başvurudan itibaren 12-24 saat içinde hipotansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma ve bilinç değişikliğinin ortaya çıkması fulminan seyir olarak değerlendirildi. Döküntülerin başlangıçtan itibaren 24 saat içinde tüm vücuda yayılması döküntülerin hızlı yayılması olarak kabul edildi. Sonuçlar χ^2 ve yüzdeler arası farkın önemini belirten oran testi ile yorumlandı.

Sonuçlar

Hastaların en küçüğü 1 aylık, en büyüğü 14 yaşında olup yaş ortalaması 3.9 yıldır. Vakaların 64 tanesi erkek, 42 tanesi kız olup cinsiyetlere göre dağılımlarında anlamlı bir fark yoktur. Hastaların diğer özellikleri aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 1-17).

Tablo 1. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Vaka Sayısı (n=106)	%
0-24 ay	30	(28)
0-6 ay	8	(8)
7-12 ay	7	(7)
13-24 ay	15	(14)
3-14 yaş	76	(72)
3-6 yaş	44	(42)
7-10 yaş	21	(20)
11-14 yaş	11	(10)

Tablo 2. Hastaların Mevsimlere Göre Dağılımı

Mevsimler	Vaka Sayısı (n=106)	(%)
Kış	41	(39)
İlkbahar	32	(30)
Yaz	21	(20)
Sonbahar	12	(11)

İrdeleme

Meningokok hastalığı dünyanın her tarafında sık olarak görülen, etkili antibiyotiklerin kullanılmasına rağmen hala önemli derecede mortaliteye sebep olan bir infeksiyon hastalığıdır (1,2). Hastalık 3 ayın altında nadiren görülür (3). Bunun nedeni anneden transplental geçen antikorların koruyucu olmasıdır. Batılı ülkelerden yapılan birçok bildiride meningokok hastalığının çocukluk çağında, özellikle okul öncesi dönemde pik yaptığı bildirilmiştir (4-9). Hindistan'da 4-8 yaşları arasında, Gambiya'da ise 5-15 yaşları arasında hastalık daha sık görülmüştür (9,10). Bizim araştırmamızda vakaların % 14'ünün infant döneminde % 70'inin 6 yaş altında olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 3. Hastaların Klinik Tabloya Göre Dağılımı

Klinik Tablo	Vaka Sayısı (n=106)	(%)
Sepsis	38	(36)
Sepsis ve menenjit	43	(41)
Menenjit	25	(24)

Tablo 4. Hastaların Cinsiyet ve Mortaliteye Göre Dağılımı

Cinsiyet	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Kız	38	4	42	(10)
Erkek	51	13	64	(20)
Toplam	89	17	106	(16) (p>0.05)

Hastalarımızın büyük çoğunluğu kış ve ilkbahar aylarında kliniğimize başvurmuştur (Tablo 2). Pek çok epidemiyolojik çalışmada hastalığın, mevsimin soğuk ve yağışlı olduğu kış ve ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (5,6,11,12). Hastalarımızın klinik tabloya göre dağılımı incelendiğinde en sık görülen klinik tablo meningokok sepsisi ve menenjitin birlikte olduğu tabloydu (Tablo 3). Literatürde de sıklık sırası benzerdir (13,14). Birçok seride de belirtildiği gibi (15-17) cinsiyetin mortalite üzerine etkisini gösteremedik (Tablo 4, p>0.05). Olgularımızın büyük çoğunluğu çevre illerden gelmişti. Diyarbakır veya çevre illerden müracaatın mortalite üzerine etkisi görülmedi (Tablo 5, p>0.05). Meningokoksemi düşünülen hastanın stabil hale gelmeden ve tedavi başlatılmadan sevk edilmesi mortaliteyi artırabilir (18). Bu nedenle penisilin tedavisine teşhisten şüphe edildiği zaman başlanmalıdır (6). Hastayı sevk mutlaka gerekli ise sevk eden hekim ile hastane hekimleri arasında yakın işbirliği kurulmalı ve hasta sevk edilirken epikriz verilmesi unutulmamalıdır. Araştırmamızda mortalite oranı % 16 olarak belirlendi (Tablo 5). Meningokok enfeksiyonlarında mortalite oranları ülkelere göre değişiklik göstermekte ve epidemiler esnasında bu oran daha da yükselmektedir. Mortalite oranları Amerika Birleşik Devletle-

Tablo 5. Ölen Hasta Sayısı ve Bölgesel Dağılımı

İli	Hasta Sayısı	Ölen	(%)
Diyarbakır	44	10	(23)
Çevre iller	62	7	(11)
Toplam	106	17	(16) (p>0.05)

Tablo 6. Yaş Grupları ve Mortalite İlişkisi

Yaş	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
0-2 yaş	24	6	30	(20)
0-6 ay	4	4	8	(50)
7-12 ay	5	2	7	(29)
12-24 ay	15	-	15	-
3-14 yaş	65	11	76	(14)
3-6 yaş	32	8	44	(18)
7-10 yaş	19	2	21	(10)
11-14 yaş	10	1	11	(9)
Toplam	89	17	106	(16)

p<0.05 (0-6 ay ile 7-24 aylık hastalar arasında)
p>0.05 (2 yaşından büyük ve küçük hastalar arasında)
p>0.05 (1-6 yaş ile diğer tüm yaş grupları arasında)

Tablo 7. Fülminan Seyir ve Mortalite Dağılımı

Klinik Seyir	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Fülminan	15	16	31	(52)
Normal	74	1	75	(16)
Toplam	89	17	106	(p<0.001)

Tablo 8. Menenjit ve Mortalite İlişkisi*

Menenjit	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Yok	35	7	42	17
Var	58	2	60	3
Toplam	93	9	102	9 (p<0.05)

*Fülminan seyirli 4 olguda LP yapılamadı

rinde % 10 (8), Hindistan'da % 13.2 (16), Yeni Zelanda'da ise % 7 (15) olarak bildirilmiştir. Mortalite oranımızın (% 16) yüksek olmasının başlıca nedeni hastaların başvuruda gecikmesi gibi hasta ve çevreden kaynaklanan bazı olumsuz faktörlerdir. Ayrıca hastalarımızın çoğunun bir hekim tarafından sevk edilmesine rağmen gönderilmeden önce penisilin ya da diğer antibiyotiklerin sadece az sayıda hastaya yapılmış olması ve hastanın stabil hale gelmeden sevk edilmesi mortaliteyi etkilemiş olabilir. Bazı serilerde mortalitenin küçük yaşlarda yüksek olduğu (19-21), bazı yayınlarda ise yaşın mortalite üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (14-16,22). Araştırmamızda 0-6 ay ile 7-24 aylık hastalar arasında mortalite oranı farklı olmasına rağmen (p<0.05) bu yaş gruplarında vaka sayısı fazla olmadığı için bu sonuç yanıltıcı olabilir. Diğer yaş grupları arasındaki mortalite oranı anlamlı derecede fark göstermiyordu (Tablo 6, p>0.05).

Fülminan seyirli olgularımızda mortalite oranı anlamlı derecede yüksek idi (Tablo 7, p<0.001). Çeşitli ülkelerden yapılan bir-

Tablo 9. Ateş ve Mortalite İlişkisi

Ateş	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
>39°C	16	1	17	(6)
<39°C	73	16	89	(18)
Toplam	89	17	106	(16) (p>0.05)

Tablo 10. Bilinç Değişiklikleri ve Mortalite İlişkisi

Bilinç Değişikliği	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite
Yok	38	-	38	(38)
Var	51	17	68	(25)
Toplam	89	17	106	(16) (p<0.01)

Tablo 11. Peteşiyal Döküntü ve Mortalite İlişkisi

Döküntü şekli	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Yaygın	45	14	59	24
Seyrek	44	3	47	6
Toplam	89	17	106	16 (p<0.05)

Tablo 12. Hipotansiyon ve Mortalite ilişkisi

Hipotansiyon	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Var	12	15	27	56
Yok	77	2	79	3
Toplam	89	17	106	16 (p<0.001)

Tablo 13. Lökosit Sayısı ve Mortalite ilişkisi

Lökosit Sayısı	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
>10 000/mm ³	52	2	54	(4)
<10 000/mm ³	33	11	44	(25)
Bilinmeyen	4	4	8	
Toplam	89	17	106	(16) (p<0.001)

Tablo 14. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve Mortalite ilişkisi

ESH	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
<30 mm/saat	19	1	20	(6)
>30 mm/saat	60	-	60	-
Toplam	89	17	106	(16) (p>0.05)

çok bildiride de aynı sonuç vurgulanmıştır (16,17,23). Bazı araştırmacılar ateşi kötü prognoz faktörü olarak değerlendirmişlerdir (17,24-26).

Ancak araştırmamızda ateş ve konvülsiyonun mortalite üzerine etkisi saptanamadı (Tablo 9 ve 15, p>0.05). Ölen hastalardan biri hariç diğerlerinin eritrosit sedimentasyon hızları kayıtlarda bulunmadığı için sedimentasyon ile mortalite arasındaki ilişki sağlıklı olarak değerlendirilemedi (Tablo 14, p>0.05).

Çalışmamızda hipotansiyon ve döküntülerin hızlı yayılması mortalite ile en çok ilişkisi olan risk faktörleri idi (Tablo 12 ve 16, p<0.001). Birçok yayında meningokoksik hastalıkta mortaliteyi en çok etkileyen faktörün hipotansiyon olduğu belirtilmiştir (10,13,14,16,17). Döküntülerin süratle yayılması da kötü prognoz faktörleri arasında belirtilmiştir (3,27). Bilinç değişikliklerinin gelişmiş olduğu olgularda mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür (14-16,27). Araştırmamızda bilinç değişikliği olan grupta mortalite oranı anlamlı olarak yüksekti (Tablo 10, p<0.01).

Tablo 15. Konvülsiyon ve Mortalite ilişkisi

Konvülsiyon	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Yok	34	8	42	(19)
Var	55	9	64	(14)
Toplam	89	17	106	(16) (p>0.05)

Tablo 16. Döküntülerin Yayılma Hızı ve Mortalite ilişkisi

Döküntünün Yayılması	Yaşayan	Ölen	Toplam	Mortalite (%)
Hızlı	14	13	27	(48)
Yavaş	75	4	79	(5)
Toplam	89	17	106	(16) (p<0.001)

Tablo 17. Risk Faktörleri ve Mortalite

Risk Faktörü	Hasta Sayısı	Eksitus Sayısı	Mortalite (%)
Hipotansiyon	27	15	(56)
Döküntülerin hızlı yayılması	27	13	(48)
Bilinç değişiklikleri	68	17	(25)
Lökositözün olmaması	44	11	(25)
Yaygın peteşi ve purpura	59	14	(24)
Menenjitin yokluğu	42	7	(17)

Şok, purpura, diseminan intravasküler koagülasyon ve organ yetmezliği gibi sistemik özelliklerin şiddeti, kompleman aktivasyonu (28), tümör nekroz faktörünün salınmasına (29), önemli bazı plazma proteinlerindeki eksikliğe (30) ve olasılıkla meningokokların B lenfosit fonksiyonunu bozma yeteneğine (31) bağlıdır. Kısa süre içinde ortaya çıkan yaygın peteşi ve purpura, tüketim koagülopatisinin habercisidir. Çalışmamızda yaygın peteşi ve purpura olan grupta mortalite oranı literatürde belirtildiği gibi (15, 16,24,32) yüksek idi.

Hayvan deneylerinde lipopolisakarid verildikten sonra gelişen tüketim koagülopatisinde pıhtı içeriğinin bol miktarda nötrofil içerdiği, nötrofillerin pıhtı oluşumuna katılması ile kan değerlerinin düştüğü gözlenmiş ve meningokoksik hastalıkta, mortaliteyle lökosit sayısı arasında ters orantı olduğu ileri sürülmüştür (14,17, 22,29). Bizim serimizde lökosit sayısının mm³'te 10 000'in altında olduğu grupta mortalite anlamlı derecede yüksek idi (Tablo 13, p<0.001).

Birçok araştırmacı gibi (10,16,23,26), biz de menenjit yokluğunu mortalite üzerinde olumsuz etki yapan bir kötü prognoz faktörü olarak saptadık (Tablo 8, p<0.05)

Sonuç olarak çocukluk çağında hâli önemli bir mortalite nedeni olan meningokoksik infeksiyonların erken tanı ve tedavisine önem verilmeli, hasta ile temas edenlere ve portörlere kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Epidemilerde tip tayini yapılarak mevcut aşılardan faydalanılabilir. Ancak daha da önemlisi meningokokların bütün gruplarına karşı uzun süreli koruma sağlayacak yeni aşıların bir an önce geliştirilmesine çalışılmalıdır. Ayrıca son zamanlarda meningokoksik hastalığa bağlı mortalitenin azaltılması için meningokoksik hastalık kuşkusu olan bütün hastalara hastahaneye sevk edilmeden önce parenteral benzil penisilin verilmesi önem kazanmaktadır (33,34). Çünkü antibakteriyel tedavideki bir iki saatlik bir gecikme bile hızla gelişen endotoksik şok ve diseminan intravasküler koagülasyon ile birlikte fatal bir sonuç doğurabilir (35).

Kaynaklar

- Gold E, Joyce NR. Meningococcal infections. In: Rudolph AM, Hoffman JL. *Pediatrics*. 18th ed. Norwalk: Appleton-Lange, 1987: 516-8
- Apicella MA. Neisseria meningitidis. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1600-12
- Feigin RD, Snider R. Meningococcal infections. In: Behrman RE, Kligman RM, Nelson WE, Woughan VC. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 713-6
- Band JD, Chamberland ME, Platt T, et al. Trends in meningococcal diseases in the United States, 1975-1980. *J Infect Dis* 1983; 148: 754-8
- Stuart JM, Cartwright KAV, Dawson JA, et al. Risk factors for meningococcal disease: a case control study in South West England. *Community Med* 1988; 10: 139-46
- Raman GV. Meningococcal septicemia and meningitis: a rising tide. *Br Med J* 1988; 296: 1141-2
- Jones DM. Epidemiology of meningococcal infection. *Br J Hosp Med* 1987; 7: 383

8. Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 224-7
9. Wall RA. Current problems in meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1988; 26: 163-5
10. Paul VK, Verma IC, Deorari AK. Clinical aspect of meningococcal infections. *Indian J Pediatr* 1988; 55: 207-17
11. Pousse H, Ben Mubarek R. Meningococcosis in Tunisia. *Med Trop (Mars)* 1989; 49: 357-63
12. Bhavsar BS, Saxena MD, Kantharia SL. Meningococcal meningitis in an industrial area adjoining Surat City. *J Commun Dis* 1989; 21: 96-106
13. Singh S, Singhal PK, Kumar H, et al. Clinical profile of meningococcal infection in Delhi. *Indian Pediatr* 1987; 24: 985-90
14. Tesono LJ, Selbst SM. Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991; 145: 218-20
15. Kahn A, Blum D. Factors for poor prognosis in fulminating meningococemia. *Clin Pediatr* 1978; 17(6):680-7
16. Deorari AK, Verma IC, Meheshwari MC, et al. Prognostic factors related to mortality in meningococcal disease. *Indian J Med Res* 1987; 86:212-7
17. Niklasson PM, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1971; 3: 17-25
18. Sarıalioğlu F. Meningokokse mide acil tedavi. *Katkı* 1984; 5: 1174-80
19. Lenno O, Voss L, Sinclair J, et al. An outbreak of meningococcal disease in Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 11-5
20. Peltola H, Kataja JM, Makeala PH. Shift in the age distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet* 1982; 2: 595-7
21. Berger U, Sonntag HG, Ulbrich C. Epidemiology of meningococcal infections in the Federal Republic of Germany, 1966-1984. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1988; 268: 83-102
22. Stiehm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 1966; 68: 457-67
23. Andersen BM. Mortality in meningococcal infections. *Scand J Infect Dis* 1978; 10:277-82
24. Gardlung B. Prognostic evaluation in meningococcal disease. *Intens Care Med* 1986; 12: 302-7
25. Sinclair JF, Skoeh CH, Hallworth D. Prognosis of meningococcal septicemia. *Lancet* 1987; 2: 38
26. Vikmo H, Lote K, Nodoy A. Disseminated intravascular coagulation in patients with meningococcal infection: laboratory diagnosis and prognostic factors. *Scand J Infect Dis* 1978; 10: 187-91
27. Lewis LS. Prognostic factors in acute meningococemia. *Arch Dis Child* 1979; 54: 44-8
28. Greenwood BM, Onyews II, Whittle HC. Complement and meningococcal infection. *Am J Dis Child* 1976; 127: 173-6
29. Wage A, Halstensen A, Esperik T. Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 3: 55-7
30. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, et al. Purpura fulminans with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1987; 317: 571-2
31. Kaplan JM, Gronvik KO, Murgita RA. Selective impairment of B cell function by *Neisseria meningitidis*. *Cell Immunol* 1986; 100: 247-59
32. Toews WH, Bass JW. Skin manifestation of meningococcal infection. An immediate indicator of prognosis. *Am J Dis Child* 1974; 127: 173-6
33. Public Health Laboratory Service Meningococcal Infections Working Party. The epidemiology and control of meningococcal disease. *Commun Dis Rep* 1989; 88: 3-6
34. Cartwright K, Strang J, Reilly S, White D. Mortality in meningococcal disease. *Br Med J* 1992; 304: 116
35. Anonymous. Fever and petechiae. *Lancet* 1990; (8694): 889-90