

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

99334

**MENİNGOKOKSİK İNFEKSİYONLARDA
PRO İNFLAMATUAR VE ANTI İNFLAMATUAR
SİTOKİNLERİN ROLÜ**

ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ
DENEYİMANTASYON BİLİMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özlen Kaya

İSTANBUL - 2000

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Günay Saner , Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülker Öneş ve Anabilim Dalı eski başkanı Sayın Prof. Dr. Talat Cantez ve olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezimin gerçekleşmesinde her aşamada bana yardımcı olan, beni yönlendiren, desteğini esirgemeyen ve aynı zamanda rahat bir çalışma ortamı sağlayan tez hocam Sayın Doç. Dr. Metin Karaböcüoğlu'na,

Tez vakalarımın ulaşmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, dostluklarını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca verdikleri destek dolayısıyla sevgili aileme,

Hiçbir konuda esirgemediği desteğinden ve tez çalışmalarım süresince gösterdiği sonsuz özveriden dolayı Dr. Sadık Çardak'a en içten teşekkürlerimle.

İstanbul, 2000

Dr. Özlen Kaya

KISALTMALAR

AMSS	:	Akut Meningokoksik Septik Şok
ARDS	:	Erişkinin Solunum Sıkıntısı Sendromu (Adult Respiratory Distress Syndrome)
AT-III	:	Antitrombin III
BT	:	Beyin Tomografisi
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
CARS	:	Kompansatuar Anti inflamatuvar Yanıt Sendromu (Compensatory Anti inflammatory Response Syndrome)
ÇOYS	:	Çoklu Organ Yetersizliği Sendromu
DİK	:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon (Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma)
DSS	:	Dakika solunum sayısı
EEG	:	Elektensefalogram
EKG	:	Elektrokardiogram
ELISA	:	Enzime bağlı immunosorbent (Enzym-Linked Immunosorbent Assay)
FDP	:	Fibrin yıkım ürünleri (Fibrin Destruction Products)
FM	:	Fulminan Meningokoksemi
IF	:	İnterferon
IL	:	İnterlökin
LBP	:	Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein
LPS	:	Lipopolisakkarid
MARS	:	Mikst Antagonist Yanıt Sendromu
MSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
PT	:	Protrombin Zamanı
PTT	:	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
SIRS	:	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SMH	:	Sistemik Meningokoksik Hastalık
TDP	:	Taze Donmuş Plazma
TNF	:	Tümör Nekroz Faktörü

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
N. MENİNGİTİDİS	
Epidemioloji	3
Patogenez	6
Klinik belirti ve bulgular	8
Tanı yöntemleri	10
Tedavi	12
Korunma	17
SEPSİS	19
Tanımlar	
Patogenez	22
MENİNGOKOKSİK HASTALIKLARIN PROGNOZU	29
MATERYAL VE METOD	32
BULGULAR	36
TARTIŞMA	53
ÖZET	63
KAYNAKLAR	65

GİRİŞ

N. meningitidis' in neden olduğu "sistemik meningokoksik hastalık" (SMH) gerek mortalite gerekse ciddi morbiditesinden dolayı halen tıp dünyasını korkutan acil bir tablodur. Tüm çabalara rağmen meningokoksik infeksiyonların mortalitesi son 20 yılda pek değişmemiştir. Halen mortalite oranı % 7 ile % 20 arasında değişmektedir (31,34,36). Bu nedenle bilimsel araştırmalarda ve uygulamalarda peteşi, purpura ile birlikte sepsis bulguları olan hastalar aksi ispat edilene kadar SMH olarak kabul edilir ve hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Bu hastaların bir kısmında viral infeksiyonlar olabileceği gibi, SMH olarak tanımlananların da hepsi aynı derecede ağır değildir. SMH bazı olgularda sadece basit bir infeksiyon olarak kalırken bazı olgularda ise şok, organ yetersizlikleri, koma ve ölüme kadar çok değişik klinik tablolara neden olmaktadır.

Peteşi ve purpura ile başvuran hastaların bu klinik tablolardan hangisi ile uyumlu olduğunu hasta ilk geldiğinde anlamak genellikle olanaksızdır. Bu nedenle acil pediatrienin en önemli altın kuralı olan 'en kötü senaryonun tedavisi' gereği SMH şüphesi olan tüm hastalar yatırılır ve tedaviye başlanır. Bu durum bir yandan bazı hastaların gereksiz yatırılmasına yol açarken diğer yandan daha ciddi ağır septik şok gelişecek hastalar önceden bilinemediği için yoğun bakım tedavilerinin gecikmesine yol açabilir.

Bu çalışmanın birinci amacı acil pediatri polikliniğimize peteşi, purpura ve sepsis bulguları ile başvuran hastaların prognozlarını önceden tahmin etmede IL-6 ve IL-10'un rolünü araştırmak ve böylece uygun tedaviyi hızlandırmaya yardımcı olacak yeni kriterler bulmaktır.

SMH bir gram negatif sepsistir. Bugünkü bilgilerimize göre sepsis bir infeksiyonun yol açtığı sistemik inflamatuvar yanıttır. Yakın zamana kadar sepsis sadece artmış proinflamatuvar yanıt olarak değerlendirilmekteydi. İlk kez 1997 yılında R.C.Bone

antiinflamatuvar olaylarında sepsiste rol oynadığını ifade ederek sepsisin vücuttaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar dengelerdeki değişimlerden kaynaklandığına dikkat çekmiştir (9).

Konağın vücudundaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olayların şiddeti sepsis ve septik şokun bireyler arasında farklı ağırlıkta seyretmesinin temel nedeni olarak gösterilmektedir.

Bu çalışmanın ikinci amacı proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 ve antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeylerine bakarak SMH'da bu iki sistemin arasındaki dengeyi incelemektir. Bu sayede SMH'ın farklı bireylerde farklı şiddette seyretmesinin nedeni ve sepsis patogenezi hakkında yeni bilgilere ulaşmak mümkün olabilir.

GENEL BİLGİLER

A) NEISSERIA MENİNGİTİDİS

Epidemioloji

Neisseria meningitidis ilk kez 1879'da Dr. Albert Neisser tarafından tanımlanmıştır. Meningokoksik hastalık ise çok daha önce 1805'de Gaspard Veusseaux tarafından tanımlanmış, "epidemik serebrospinal ateş" olarak isimlendirilmiştir (31). *Neisseria* cinsi içinde insanlar için patojen olan iki tür bulunmaktadır: *N. meningitidis* (meningokoklar) ve *N. gonorrhoeae* (gonokoklar). Patojen olmayan türler yerleşik floranın birer üyesi olabildiklerinden ilk izolasyonda patojen türlerle karıştırılabilirler (*N. mucosa*, *N. sicca*, *N. flava*, *N. perflava*, *N. lactamica*, *N. elongata*...).

N. meningitidis insanda epidemik menenjit oluşturan tek etkidir. Kapsüler polisakkaritlerine göre gruplandırılırlar: A, B, C, D, X, Y, Z, W135, 29e ve L olarak isimlendirilen serogruplar içinde A, B ve C grupları hastalıkların % 90'ından sorumludur. *N. meningitidis* dış membran protein antijenlerine ve lipopolisakkarit (LPS) antijenitesine göre de sınıflandırılmaktadır. Örneğin grup B meningokoklar dış membran protein antijenlerine göre 12 serotipe ayrılırlar. Amerika ve Kanada'daki olguların % 50' sinden fazlasında tip 2 protein antijeni izole edilmiştir. Bu protein antijenleri sadece epidemiyolojik açıdan değil, koruyucu bakterisidal antikor oluşturmaları nedeniyle de önemlidir.

N. meningitidis üretilmesi çok zor bir bakteridir, üremesi için uygun besiyeri ile ortam gerekir. Sadece insanda infeksiyon etkenidir ve insan dışı kaynağı yoktur. Normal popülasyonda sağlıklı kişilerin nazofarinksinde ortalama % 5-15 oranında bulunur. Epidemiler esnasında taşıyıcılık oranı % 95' e çıkabilir, bunların % 1'den daha az bir kısmında hastalık gelişir (34,36,37).

Meningokoksik hastalığın en sık gözlenen iki formu menenjit ve sistemik meningokoksik hastalıktır (SMH). Meningokoksik menenjitte bakteri primer olarak

meninksleri tutar ve klinik olarak diğer bakteriyel menenjitlerden ayırlamayacak bir tablo ortaya çıkar. SMH'ta ise bakteri ve toksinleri sistemik dolaşımdadır. SMH sadece peteşi, purpura ve sistemik inflamatuvar yanıt bulguları ile karakterize olabildiği gibi bazı olgularda şok, koma ve ölüme kadar gidebilen tablolarada neden olabilir. Bu tabloya "ağır meningokoksik septik şok" (AMSS) (=Fulminan meningokoksemi) denir.

Meningokoksik hastalıklar yüksek ölüm oranı ve epidemilere neden olması ile önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünyanın her yerinde endemik olarak görülebilir, insidansın yüzbinde 1-5 arasında olduğu epidemilerde bu değer 20-50 kat arttığı bildirilmektedir (31). İstanbul'da yapılan bir çalışmada 1985-1989 yılları arasında insidans yüzbinde 2.1 olarak saptanmıştır (69).

Meningokoksik hastalıklar her yaşta görülebilmekle birlikte % 60- 90'ı çocuklarda gözlenmektedir ve bunların % 46'sını 2 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır (36). İki yaş altındaki çocuklarda bakterisidal antikor düzeyinin düşük oluşu bu sıklığın nedenidir. Yenidoğan döneminde de nadir olmakla birlikte hastalığın görüldüğünü bildiren yayınlar vardır (4,55). Dört yaş altında atak hızı 8 / 100000 olarak belirlenmiştir ki bu oran erişkinlerdeki atak hızından 16 kat yüksektir (2). Tüm çalışmalarda erkek predominansı vurgulanmaktadır. Çocukların dışında fonksiyonel veya anatomik asplenik kişiler, kompleman eksikliği (C5- C8) , properdin eksikliği olanlar (27), okul- yurt gibi kalabalık ortamda yaşayanlar ve indeks olgu ile yakın temasta olanlar risk grubunu oluştururlar (31,36). Edinsel kompleman eksikliğine neden olan sistemik lupus eritematosus, nefrotik sendrom, mutiple myelom gibi hastalıklarda da meningokoksik infeksiyonlar için artmış risk söz konusudur (31). İlginç olarak HIV infeksiyonu gibi immun yetersizlik durumunda meningokoksik infeksiyonlar için risk artışı tarif edilmemektedir, fakat bu konuda çok ayrıntılı çalışmalar mevcut değildir.

Sağlık personeli eğer hastanın nazofaringeal sekresyonları ile temas etmişse (resusitasyon, trakeal entübasyon veya aspirasyon esnasında) risk grubundan sayılır, aksi halde toplumun geneline göre artmış bir risk söz konusu değildir (44).

Meningokoksik hastalıklar genellikle sporadik olarak görülür fakat endemik veya epidemik olabilir. *N. meningitidis serogrup B* ve *C* Amerika' da bildirilen epidemilerin başlıca nedenidir (36) . Avrupa'da son yıllarda izole edilen meningokoklar içinde en sık B grubuna rastlanmaktadır (37). Grup C ise Afrika'da ve Brezilya'da salgınlara neden

olmakadır. Ülkemizde *N. meningitidis* epidemilerine yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde 1973- 1974 yıllarında 114 olgudan izole edilen *N.meningitidis grup B* epidemisi dikkati çekmektedir (25). Serogrup W135 ve Y suşlarıyla da epidemiler oluşabildiği bildirilmiştir.

Yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte toplumda değişen oranlarda *N. meningitidis* taşıyıcılığı söz konusudur. Norveç'te yapılan, tüm yaş gruplarını dahil edildiği bir çalışmada taşıyıcılık oranı % 9.6 olarak bulunmuştur (24). İstanbul'da Punar M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 9-11 yaş grubunda bu oran % 22 olarak saptanmıştır.

Beş yaşın altındaki çocuklarda düşük olan taşıyıcılık oranı yaşla birlikte artar, yaşlılarda ise tekrar düşük olarak saptanır. Norveç'de yapılan çalışmada taşıyıcılık oranının en yüksek olduğu yaş grubu 15-24 yaş olarak saptanmıştır (% 32.7) (24). Meningokok taşıyıcılığı için erkek cinsiyet de bir risk faktörüdür. Tonsillektomi sonrası taşıyıcılık oranının arttığı saptanmıştır (39).

Aktif ve pasif sigara içiciliği de meningokok taşıyıcılığı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (61). Sigara içen kişilerde bu oranın 3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (24).

Patogenez

İmmünopatofizyoloji

Meningokoklar yakın temasla damlacık yoluyla taşıyıcı kişilerden bulaşır. Temas ve invazif hastalığın geliştiği dönem arasındaki zaman genellikle iki haftadan kısadır. Bakterinin hangi mekanizmayla dolaşıma geçerek invazif hastalığa yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Konakta nazofarengeal kolonizasyona yeni bir bakterinin eklenmesiyle sistemik infeksiyona yol açacak olaylar dizisi başlamış olur.

Mukoza kolonizasyonunun ilk basamağı adezyondur. Bakteride bulunan tüysü uzantılar (piluslar) mukoza reseptörleriyle özgül olarak etkileşerek adezyonu kolaylaştırır. Tüysü uzantılar nazofarinks adezyonunda rol oynamalarına karşılık menenjit gelişiminde gerekli değildir. Mukoza sekresyonlarında bulunan salgısal IgA (sIgA) gibi doğal antikorlar bakterilerin mukoza yüzeylerine yapışmasını engelleyebilir. Bir çok *N. meningitidis* suşu 'IgA1 proteaz' üreterek mukoza yüzeylerindeki sIgA'yi parçalar ve epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarını bozar. IgA1 proteaz meningokoksik infeksiyonların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu molekül immunmodülatör etkiyle, periferik kandaki mononükleer hücrelerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indükler (41).

N. meningitidis'in mukoza yüzeyindeki sIgA'yı parçalamasından sonra siliyer hücrelerin harabiyeti ve siliostaz gözlenir. Bakteri siliyasız epitel hücrelerine tüysü uzantıları yardımıyla tutunur ve çoğalıp mikrokoloniler oluşturur. Daha sonra hücre içi veya hücreler arası yollarla mukoza ve submukozayı geçer. *N. meningitidis*'e karşı yüksek düzeyde IgA oluşursa bunlar bakteriye bağlanarak, IgG ve IgM' nin aktivitesini bloke ederler ve böylece hastalığın gelişmesini kolaylaştırabilirler.

Meningokoklar diğer meninks patojenlerinden farklı olarak fagositik vakuol içerisinde (endositoz ile) siliyasız nazofarinks silindirik epitel hücresine taşınır. Bu olaylar invazif *N. meningitidis* infeksiyonlarının oluşabilmesi için gereklidir. Eş zamanlı viral üst solunum yolu infeksiyonları ve pasif sigara içimi meningokoksemi riskini arttırmaktadır (36,61). Bu faktörlerin nazofarengeal hasara yol açarak bakteriyel translokasyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Ayrıca lokal olarak üretilen TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi

proinflatuar mediatörlerin de epitel hücre hasarına yol açarak veya siliyer aktiviteyi bozarak infeksiyon gelişimini kolaylaştırdıkları belirtilmektedir (36).

Mukoza engelini geçtikten sonra dolaşıma karışan mikroorganizmanın sistemik hastalık oluşturabilmesi için konak savunma mekanizmalarını aşması gerekir. Duyarlı kişilerde *N. meningitidis*'in mukozal kolonizasyonu sonrası yeterli immun yanıt gözlenmez. Bu aşamada polisakkarit kapsül, monosit ve makrofajların komplemana bağlı fagositik aktivitesini önleyebilir. Kapsül çok önemli bir virülans faktörüdür. Kapsül komplemanın klasik yolla aktivasyonuna karşı koymasına ek olarak, nötrofillerin fagositozunu da inhibe ederek bakterinin dolaşımında kaldığı süreyi uzatır ve damar içinde çoğalmasını kolaylaştırır. Ayrıca lokal olarak üretilen IgA, IgG ve IgM'nin bakterisidal aktivitesini azaltabilir. Meningokoklarla ortak yüzey antijenlerine sahip mikroorganizmaların enterik kolonizasyonu serumda meningokokkal IgA artışı gözlenir, bu da meningokok infeksiyonu riskini artırır (36).

Konağın savunma sistemine rağmen meningokok kan dolaşımına karışıp çoğalırsa ortama endotoksin (lipopolisakkarit [LPS] veya lipooligosakkarit) salgılanır. Ciddi meningokoksemide dolaşımdaki endotoksin miktarı diğer gram-negatif infeksiyonlarda saptanan endotoksin miktarının 50-100 katı olabilir. Meningokokların dış membranlarındaki vesiküllerde, diğer gram-negatif mikroorganizmalardan daha fazla LPS bulunması buna neden olarak gösterilmektedir. Dolaşımdaki LPS oranının hastalığın derecesiyle ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (3,5,14,58).

LPS kompleman sistemini aktive ederek anafilotoksin (C3a, C4a, C5a) salınımına ve endotel hücre hasarına yol açarak kapillerlerden sıvı kaçağına ve vazomotor tonus kaybına neden olur (36). Sonuçta bağışıklık yanıtının ve dolaşımın bozulması; yaygın damar içi pıhtılaşma (YDIP) ile sonlanır.

Klinik belirti ve bulgular

Meningokoksik hastalığın klinik spektrumu; kendiliğinden düzelen asemptomatik geçici bakteriyemiden saatler içinde ölümlü sonlanan fulminan infeksiyon ve septik şoka kadar geniş bir yelpazede kendini gösterir. Akut olgular temel olarak iki grupta toplanabilir: Sistemik meningokoksik hastalık (SMH) ve ağır meningokoksik septik şok (AMSS). AMSS'un klinik seyri oldukça hızlı olabilir, ateş başlangıcından ölüme kadar geçen süre genellikle 12 saatten kısadır, bu nedenle sistemik meningokoksik hastalık şüphesinde bile gecikmeden tedaviye başlanmalı, aksi ispat edilene kadar mümkünse hasta yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir.

Meningokoksik hastalıkların klinik spektrumu

1. AKUT

a. Fokal

b. Sistemik

- Sistemik meningokoksik hastalık (SMH)
- Ağır meningokoksik septik şok (AMSS)

Menenjitli

Menenjitsiz

2. KRONİK

Meningokoksemi başlangıçta ateş, halsizlik, baş ağrısı, myalji ve farenjit gibi viral infeksiyon benzeri klinik tabloya neden olur. Hematojen yayılımla birlikte hastalık hızla ilerler; hipotansiyon, böbrek yetmezliği, asidoz, adrenal kanama, YDIP, myokardiyal yetersizlik, koma ve septik şok saatler içinde gelişebilir. Hipotansiyon çocuklarda şokun geç bulgusudur (36). Hızlı ilerleyen vakalarda genellikle menenjit gözlenmez. Septik artrit, pnömoni, myokardit ve perikardit de tabloya eşlik edebilir. Konvülsiyon % 20 vakada

gözlenebilir. Nadiren yaygın beyin tutulumu ile meningoensefalit görülebilir. Fokal nörolojik bulgular ve konvülziyon; *pnömokok* ve *H. influenzae* menenjitlerinden daha az sıklıkta görülür.

Yüz olgunun incelendiği bir çalışmada olguların % 71'inin ateş ile, % 4'ünün hipotermi ile ve % 42' sinin çok tablosunda başvurduğu saptanmıştır (79).

SMH'lı hastaların çoğunda peteşiyal veya purpurik döküntü bulunmaktadır. Peteşiyal döküntü genellikle hasta mental olarak normalken başlar. Lezyonlar birkaç peteşiden purpura fulminans, hızla yayılan ekimoz ve vücudun büyük bir kısmını kaplayan hemorajik büllere kadar değişen özelliklerde olabilir. Sadece makülopapüler döküntü ile başvuran vakalar olduğu gibi (49) ekimotik veya püstüler lezyonlarla başvuran hastalarda tarif edilmiştir. Wong ve ark. bir çalışmasında döküntü saptanan meningokoksemili hasta oranı % 71 olarak ifade edilmektedir. Farklı kaynaklarda döküntü için değişik oranlar verilmeyle birlikte tüm yayınlarda bu oran % 50'nin üstündedir. Purpura fulminans hastaların % 16'sında saptanmıştır (79). *H. influenzae* ve *S. pneumonia* menenjitlerinde de benzer döküntülerin olabileceği unutulmamalıdır. Akut *S. aureus* endokarditine menenjit eşlik ettiğinde de çok seyrek olarak bu tip lezyonlar görülebilir. Echo ve Cocsaki virüsler gibi enteroviral infeksiyonlarda da maküler veya peteşiyal deri lezyonlarına rastlanabilmesi ayırıcı tanıda güçlükler yol açmaktadır.

Meningokoklar bakteriyemi esnasında büyük olasılıkla dermise yerleşmekte, burada endotel hücre hasarına, lokal mediatör ve eritrosit salınımına neden olmakta; sonuçta lokal vaskülit, hemoraji ve trombüs oluşumu gözlenmektedir (36). Düşük kalp debisi, periferik vazokonstriksiyon, vaskülit, YDİP ve mikrotrombüslere bağlı olarak parmak ve ekstremitelerde iskemi, nekroz ve hatta amputasyon gerektirebilecek komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Eşlik eden diğer bulgular; irritabilite (% 21), letarji (% 30), kusma (% 34) olarak saptanmıştır (79). Artrit, diare, rinore, öksürtük ve konvülziyonlar daha nadir görülen belirti ve bulgulardır (%6-10). SMH esnasında çocukların yaklaşık % 5'inde artrit saptanmıştır (36). Çoğu zaman büyük eklemler tutulur; eklemden şişme, kızarıklık ve ağrı gözlenir. Radyolojik değişiklikler nadirdir. Eklem aspirasyon sıvısından meningokok izole edilebilir.

SMH'da daha nadir görülen durumlar; endokardit, pürülan perikardit, pnömoni, mesenterik lenfadenit, peritonit, salpenjit, endoftalmit, konjonktivit ve osteomyelit olarak sıralanabilir. Erişkinde osteonekroz geliştiğini bildiren çalışmalar vardır (18). Meningokoklar sinüzit, otitis media ve periorbital selülit etkeni olarak da izole edilmiştir. Primer meningokoksik pnömoni vakaların % 15' inde plevral efüzyon ve ampiyemle birlikte dir. *N. meningitidis* nadiren genitoüriner sistemden izole edilmiş, üretrit, servisit ve vajinit oluşturabileceği de belirtilmiştir (31).

“Kronik meningokoksemi” çocuklarda ve erişkinlerde görülebilen nadir bir tablodur. Ateş, baş ağrısı, artalji, döküntü ve nontoksik görünüm ile karakterizedir. Döküntü yaygın gonokoksik infeksiyonlardakine benzer. Semptomlar gelip gidicidir, döküntü genellikle ateşle birlikte ortaya çıkar. Hastalığın ortalama süresi 6-8 haftadır. Kan kültürleri steril olabilir. Tedavi edilmezse menenjit gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilir.

Tanı yöntemleri

Meningokoksik hastalıkların kesin tanısı kan, BOS veya sinoviyal sıvı gibi steril vücut sıvılarından meningokokların izolasyonu ile konur. Fakat tipik klinik gidiş gösteren olgularda mikrobiolojik tanı yapılamasa da klinik tanı mümkündür. Nazofarinksten mikroorganizmanın izole edilmesi disemine hastalık tanısı için anlamlı değildir, çünkü bu şekilde sadece meningokok taşıyıcıları saptanabilir.

N. meningitidis üretilmesi zor bir bakteridir. Disemine meningokoksik hastalık geçiren kişilerin yaklaşık yarısında hemokültürde bakteri saptanabilir. Wong ve ark. çalışmasında 100 hastanın 48'inde pozitif hemokültür sonucu elde edilmiştir (79). Peteşiyal veya papüler deri lezyonlarından yapılan gram boyama ile de meningokoklar gösterilebilir.

Meningokoksik menenjitte morfolojik ve klinik özellikler diğer menenjitlerden farklıdır. Meningokoksemili hastaların bir kısmında BOS'da pleositoz görülmeden

önce BOS kültüründe bakteri izole edilebilir (35,79). Daha önce antibiotik alan hastalarda BOS kültürü negatif sonuçlanabilir.

Tanıda kullanılan bir diğer yöntem “lateks aglutinasyon testleri”dir. Vücut sıvılarında bakteriyel antijenleri çok hızlı saptayabilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. BOS veya kanda meningokokların kapsül polisakkaritlerini saptayarak tanıda faydalı olmaktadır. Özellikle hastaneye başvurmadan önce parsiyel tedavi gören ve bu nedenle kültür sonucu negatif gelen vakalarda yarar sağlar. *H. influenzae tip b* için oldukça duyarlı olan bu yöntemin *N. meningitidis* için özgüllüğü ve duyarlılığı daha düşüktür. Meningokoklar için idrar örneğinde bakılan lateks aglutinasyon testlerinin ise tanıda faydası olmadığı kanıtlanmıştır, idrar örneğine fekal kontaminasyon ile *E. coli* antijenlerinin karışması duyarlılığı azaltmaktadır(13). Bu yöntemin bir diğer dezavantajı *Neisseria* antijenleri ile *E. coli K1, K92* ve *H. parainfluenzae* antijenlerinin çapraz reaksiyon vermeleridir. *N. meningitidis tip B* polisakkarit kapsülü sialik asit polimeridir, kimyasal ve immunolojik olarak *E. coli K1* kapsülüne benzer, bu nedenle *N. meningitidis* için yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir.

N. meningitidis menenjitisi tanısında PCR incelemesi de kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir ancak yalancı pozitifliğin problem olduğu unutulmamalıdır (20).

Tedavi

Meningokoksik infeksiyonların çok hızlı ilerlemesi ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle meningokoksik hastalık düşünüldüğü an tedaviye başlanmalıdır. Ölüm oranını düşürebilmek için erken tanı, uygun antibiotik tedavisinin hemen başlanması ve gelişebilecek komplikasyonların erkenden fark edilip tedavi edilmesi gerekir.

Meningokoksemi tedavisinde 1900'lerin başında ilk olarak anti meningokoksik at serumu kullanılmış, beraberinde serebrospinal sıvı drenajı ve intraspinal serum uygulanması ile mortalitede düşüş sağlandığı ifade edilmiştir. Sülfonamidlerin bulunmasıyla tedavideki başarı oranı artmıştır, ancak sülfonamidlere dirençli suşların gelişmesi meningokoksemi tedavisinde kullanılabilir yeni bir antibiotik arayışını doğurmuştur. Bu dönemde tedaviye eklenen penisilinle çok başarılı sonuçlar alınmış ve penisilin günümüze kadar meningokoksemide etkili bir antibiotik olarak kullanılmıştır.

Halen meningokoksik infeksiyonların tedavisinde penisilin ilk seçenek olmakla birlikte penisiline dirençli meningokokların giderek arttığı unutulmamalıdır. Ülkemizde de saptanan penisilin duyarlılığı azalmış suşlarla oluşan menenjitlerin tedavisinde yüksek doz penisilin etkili olmasına karşın, seyrek görülen β -laktamaz oluşturan suşların neden olduğu infeksiyonlarda yeterli olmayabilir (46). Kullanılabilir diğer antibiotikler seftriakson veya sefotaksimdir.

Penisilin G	500.000 ü/kg/gün	6 dozda
Seftriakson	100 mg/kg/gün	1-2 dozda
Sefotaksim	200 mg/kg/gün	3 dozda
Kloramfenikol	100 mg/kg/gün	4 dozda

Penisilin allerjisi olanlarda kloramfenikol alternatif tedavidir. Penisilin kullanılırken aminoglikozit veya kloramfenikol gibi ek bir ilacın kullanılması tanı kesinleşene kadar diğer potansiyel gram-negatif infeksiyonların da tedavisini sağlar. İntravenöz yol kullanılamıyorsa seftriakson intramüsküler olarak kullanılabilir. Eğer

mümkünse antibiyotik uygulanmadan önce hemokültür alınmalıdır, ancak bu işlem nedeniyle antibiyotik tedavisi geciktirilmemelidir. Ön tanı klinik bulgularla konacağı için laboratuvar sonuçlarını bekleyerek tedavi geciktirilmemelidir.

Tuncer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada meningokoksemi ve meningokoksik menenjit saptanan 42 hastada penisilin ve seftriakson tedavileri karşılaştırılmış, penisilin alan grupta nekrotik deri lezyonlarının daha sık görüldüğü saptanmıştır. Diğer komplikasyonlar ve mortalite oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (65).

Antibiyotik tedavisinin yanında hastalar çok yakından takip edilmelidir. Antibiyotik başlangıcından sonraki 24 saat içinde hasta izole edilmelidir, eğer şartlar uygunsa pediatrik yoğun bakım ünitesinin olduğu bir merkeze transfer edilmelidir. Sıvı replasmanı çok önemlidir. İlk 24 saat içinde dolaşım hacminin birkaç katı kadar sıvı replasmanı gerekebilir. Hastanın spontan solunumunun yeterli ve ventilasyonunun iyi olduğu dönemde bile gerek görülürse entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanabilir.

Tedaviden beklenen ilk yanıtlar perfüzyonun, cilt renginin düzelmesi, nabızların alınabilmesi, kapiller dolum zamanının normale dönmesi, kan basıncı ve idrar akımının artması ve mental durumun düzelmesidir. Sıvı tedavisinin ilk birkaç saatinde düzelen hastalar hiperdinamik bir duruma geçerler ve 3-5 gün devam eder. Daha sonra kapillerlerden sızıntı kaybolur, diürez normale döner, kan basıncı inotropik ajanlar kesilse bile normal değerini korur. Bu hastalar ilk birkaç gün inotropik ajan infüzyonundaki değişikliklere karşı oldukça hassastır, bazen düşük doz adrenalın infüzyonunu 1-2 hafta sürdürmek gerekebilir.

Steroid tedavisi: Meningokoksemide steroid kullanımı halen tartışmalıdır. *H. influenzae tip b* menenjitlerinde ilk doz antibiyotik ile birlikte uygulanan deksametazonun nörolojik sekelleri (işitme kaybı gibi) azalttığı kesin olarak gösterilmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalarda pnömokok menenjitinde de steroidin meningeal inflamasyonu azattığı saptanmıştır, fakat meningokoksik menenjit için benzer veriler bulunmamaktadır (57). Ancak meningokokların neden olduğu menenjitte fizyopatolojik değişikliklerin diğer menenjitlerden farklı olduğunu gösteren bir bulgu da yoktur.

SMH tedavisinde rutin adrenal replasman tedavisini destekleyecek kesin bulgu yoktur. Fakat nadir de olsa tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik nedeniyle ölen hastalar

olması nedeniyle yoğun sıvı replasmanı ve inotropik destek almasına rağmen hipotansiyonu düzelmeyen olgulara hidrokortizon (1-2 mg/ kg) uygulanabilir (36).

YDİP Tedavisi: SMH'ın ilk 24-48 saatinde YDİP hızla ilerleyebilir, kan ve kan ürünleri verilmesi gerekebilir. Eğer hastanın protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) normalin 2-3 katı ise, fibrinojen < 100 mg/dl veya hasta aktif olarak kanıyorsa taze donmuş plazma (TDP) verilmelidir. Trombosit sayısı < 20.000/mm³ veya hızla düşüyorsa ya da aktif kanama varsa trombosit verilmelidir. Doku oksijenasyonunu sağlayacak hematokriti koruyabilmek için gerektiğinde eritrosit suspansiyonu kullanılmalıdır.

Kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS) Tedavisi: Artmış intrakranial basınç meningokoksik menenjitin ve hipotansiyon-serebral iskemi gelişmiş SMH'ın olası komplikasyonudur. Tedavinin esas amacı oksijenasyonun, ventilasyonun ve serebral perfüzyon basıncının korunmasıdır. Başın orta hatta ve 30° yüksekte tutulması, aspirasyonların minimale indirilmesi de alınabilecek ilk tedbirlerdir. Hava yolu emniyetini sağlamak için gerekirse KİBAS'lı hasta entübe edilmeli ve CO₂ normalin alt sınırında tutulmalıdır. Hiper osmolar sıvı tedavisi için % 20'lik mannitol 0,5-1 gr/ kg dozundan uygulanabilir. Menenjitli hastalarda intrakranial basıncın monitorizasyonu tartışmalıdır ve YDİP gelişmiş hastalarda oldukça tehlikelidir. Sedasyon, analjezi ve konvulziyonların kontrolü serebral metabolik hızın artmasını ve sekonder beyin hasarını önlemede yardımcı olabilir.

Metabolik bozuklukların tedavisi: Meningokoksik hastalarda gelişen metabolik bozukluklar da tedavi edilmelidir. Özellikle kalsiyum, fosfor, potasyum ve glikoz düzeyleri çok yakın takip edilmelidir. Bu metabolik bozukluklar myokardiyal depresyona neden olabilecekleri için hızla düzeltilmelidir. Ciddi şok gelişen hastalarda sık olarak metabolik asidoz gözlenir. Bikarbonat kullanımı tartışmalı olmakla birlikte eğer pH < 7.2 ise sodyum bikarbonat infüzyonu önerilmektedir (45).

Tedavide dikkat edilmesi gereken diğer noktalar yeterli beslenmenin sağlanması, sedasyon ve analjezi ihtiyacı için hastanın değerlendirilmesi ve ARDS, böbrek yetmezliği ve sekonder infeksiyon gelişiminin önlenmesidir. Amputasyon, greft gibi cerrahi girişimler gerektiğinde hasta hemodinamik olarak stabilize olduktan sonra plastik cerrahi ekibi tarafından değerlendirilmelidir. Debridman operasyonları genellikle tekrarlayan şok ataklarına neden

olabilir. Uzun süreli takipte sekellerin tedavisi, greft ve prostetik alet ihtiyacı ve psiko-motor rehabilitasyon önemlidir.

Deneysel tedaviler:

Meningokoksik infeksiyonların tedavisinde pek çok deneysel çalışma mevcuttur:

- 1) Anti-endotoksin tedavisi
- 2) Anti-sitokin tedavisi
- 3) YDİP'yı azaltıcı tedaviler
- 4) Bölgesel vazokonstriksiyonu azaltıcı tedaviler

1) Anti-endotoksin amaçlı denenmekte olan tedavi yaklaşımı **bakterisidal/permeabilite arttırıcı protein (BPI)**'dir. Bu protein nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunmaktadır. Endotoksine bağlanıp onu nötralize etmekte ve direkt olarak bakteriyel öldürmeyi etkilemektedir. BPI invitro olarak LPS' e karşı oluşan bir çok yanıtı önlemekte ve konağı letal ve subletal endotoksin dozlarından korumaktadır. Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda BPI'nin güvenli bir şekilde kullanılabilir olduğu ve endotoksini etkili bir şekilde nötralize edip klirensini arttırdığı saptanmıştır. AMSS'lu çocuklar üzerinde yapılan faz I/II çalışmasında olumlu sonuçlar elde edilmiş ve BPI'nin çocuklarda da güvenli bir şekilde kullanılabileceği kanıtlanmıştır (33). Çok merkezli plasebo kontrollü faz III çalışmaları devam etmektedir. Anti-endotoksin tedavisinin tek dezavantajı hastalığın erken döneminde kullanılması gerekliliğidir. Eğer hastalığın başlangıcından çok uzun zaman geçmişse inflamatuvar zincirin daha ileri safhalarına etkili ajanların kullanımı daha uygun olacaktır.

2) IL-1 antagonisti ve anti-TNF antikorları gibi **anti sitokin tedaviler** ciddi sepsisi olan hastalarda denenmektedir. Fakat bu çalışmalar meningokoksik hastalığa özgü değildir. Ayrıca sitokinleri ve YDİP ile ilgili mediatörleri ortadan kaldırmak için küçük gruplar üzerinde **plazmaferez** deneyimleri bildirilmektedir. Meningokoksemili 10 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada plazmaferez yapılanlar ve kontrol grubunun

endotoksin, IL-1, IL-6 ve IL-1 reseptör antagonisti düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat plazmaferez yapılan grupta TNF klirensinde artış saptanmış.

3) YDİP'e yönelik tedaviler: Anti trombin-III (AT-III), doku faktör yolu inhibitörü, doku plazminojen aktivatörü (tPA), protein C ve heparindir. Deneysel çalışmalarda AT-III'ün hayvanlarda *E. coli* infüzyonunun ölümcül etkilerini önleyebildiği saptanmıştır. Meningokokseminde AT-III'ün etkilerini inceleyen çalışmalar devam etmektedir. Doku faktörüne karşı monoklonal antikorlar ve doku faktör yolu inhibitörleri hayvanlarda (babunlarda) gram-negatif bakteriyel sepsise bağlı koagülopatiyi azaltmaktadır. Klinik deneylerde kullanılabilir olası ajanlardır. Lokal olarak uygulanan doku plazminojen aktivatörünün de iskemiye azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Protein C babunlarda *E. coli*'nin pıhtılaşma bozukluğu yapıcı etkilerini önler ve YDİP gelişmiş SMH'lı hastalarda protein C ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Heparinin SMH'da başarıyla kullanıldığını gösteren çalışmalar bildirilmektedir. Erken dönemde ve terapötik dozlarda kullanıldığında SMH'ın yol açtığı purpura fulminansta ekstremitte nekrozunu azalttığı ifade edilmektedir (40). Fakat heparinin mortaliteyi azalttığını gösteren kontrollü çalışmalar yoktur. Heparinin kanama eğilimini arttırdığı da unutulmamalıdır.

4) Sempatik blokaj ve topikal nitrogliserin gibi bölgesel vazokonstriksiyonu azaltmaya, uzuv ve cilt perfüzyonunu arttırmaya yönelik tedaviler de henüz deneme aşamasındadır.

Korunma

Kemoprofilaksi: *N. meningitidis*'e bağlı sekonder vakaların önlenmesi ve taşıyıcılığın ortadan kaldırılması için kemoprofilaksi uygulanmaktadır. İndeks vakanın yakın çevresindekiler, özellikle okulda aynı sırayı paylaşan arkadaşları, ev halkı ve olgunun üst solunum yollarının yakından inspeksiyonunu yapmış ya da ağızdan ağıza yapay solunum yaptırmış sağlık personeli infeksiyon riski altındadır ve kemoprofilaksi tercihen ilk 24 saat içinde uygulanmalıdır. Meningokoksik hastalık geçiren kişi ile ev içi temasta bulunanlarda toplumun geneline göre hastalık riski 500-1000 kat artmıştır.

Penisilin ve ampisilin nazofaringeal taşıyıcılığı önlemede etkili değildir. Rifampisin iki gün süreyle günde iki kez (toplam 4 doz) 10 mg/kg dozundan (maksimum 600 mg) verilmelidir. Tedavi amaçlı verilen seftriakson dışındaki antibiyotikler *N. meningitidis* taşıyıcılığını ortadan kaldırmayabileceği için indeks olguya da eğer tedavide seftriakson kullanılmadıysa tedavi sonrası rifampisin verilmelidir. Okul salgınlarında rifampisin kemoprofilaksisi uygulanan okullarda sekonder vakaların engellendiği bildirilmektedir (80).

Rifampisine alternatif olarak seftriakson intramüsküler tek doz (< 12 yaş 125 mg, > 12 yaş 250 mg) uygulanabilir. Seftriakson gebelerde tercih edilmelidir. Erişkinlerde tek doz 500 mg siprofloksasin de profilakside kullanılabilir. Sulfonamid direnci yoksa sulfisoksazol de alternatif olarak kullanılabilir.

Meningokoksik hastalık profilaksisinde kullanılan ilaçlar:

Rifampisin

Erişkinler	600 mg po	12 saat arayla toplam 4 doz
Çocuklar	10mg/kg/gün po	12 saat arayla toplam 4 doz

Seftriakson

≥ 12 yaş	250 mg im	tek doz
< 12 yaş	125 mg im	tek doz

Siprofloksasin

500 mg po	tek doz (sadece erişkinler)
-----------	-----------------------------

Sulfisoksazol

> 12 yaş	1000 mg/doz	12 saat arayla toplam 4 doz
1-12 yaş	500 mg/doz	12 saat arayla toplam 4 doz
< 1 yaş	500 mg/gün	12 saat arayla toplam 4 doz

Aşılama: Aşının içerdiği serogruplarla oluşan meningokok epidemilerinde aşılama etkili bir korunma yöntemidir. Fakat çok sayıda dezavantajı vardır. Dünyada rutin olarak önerilmemektedir. A, C, W135 ve Y serogruplarının kapsüler polisakkaritlerine karşı geliştirilmiş olan aşı sadece epidemilerde ve yüksek risk gruplarına karşı kullanılabilir. Çalışmalar devam etmekle birlikte B grubu meningokoklara karşı henüz etkili bir aşı geliştirilememiştir. Ayrıca mevcut aşının < 2 yaş grubunda immunojenik etkisi zayıftır ve koruyuculuk süresi 2 yıldan azdır. Özellikle İngiltere’de son yıllarda C grubu meningokok infeksiyonlarının artması bu konudaki aşı çalışmalarına ağırlık verilmesine neden olmuştur. Bir yaş altında 3 doz olarak uygulanan meningokok serogrup C konjuge aşısının süt çocuklarında immunojenik olduğunu bildiren bir çalışma İngiltere’den bildirilmiştir (48). Erişkinlerde yapılan aşı çalışmalarında ise antikapsüler antikorların ve bakterisidal aktivitenin aşidan sonra 10 yıl devam ettiği bildirilmiştir (2,81).

Aşının meningokok taşıyıcılığını önlemediği ve epidemiler esnasında taşıyıcıların bulaştırıcılığının devam ettiği unutulmamalıdır. Aşidan 7-10 gün sonra koruyuculuk başladığı için bu süre içinde hastalık yayılımı da devam eder (80).

Aşılama 2 yaş üstündeki komplemanın terminal komponentinin eksik olduğu kişilere, fonksiyonel veya anatomik asplenisi olanlara, hiperendemik veya epidemik bölgelere seyahat edecek olanlara önerilmektedir. Dört yaşın altında aşılanan yüksek riskli çocuklar 2-3 yıl sonra tekrar aşılanmalıdır. B grubu meningokoklara karşı umut verici aşı çalışmaları devam etmekle birlikte küçük çocuklarda etkinliğinin olmaması hayal kırıcıdır.

B) SEPSİS

Tanımlar

Çok çeşitli bulgularla seyreden bir klinik sendrom olan sepsis'in klinik çalışmalarda farklı şekillerde tanımlanması sonucu oluşan karışıklığa çözüm getirmek amacıyla bu konuda bir uzlaşma konferansı yapılarak ortak kararlar alınmıştır (1). Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji ve Amerikan Yoğun Bakım Cemiyeti üyelerinin 1992 yılında görüş birliği ile kabul ettikleri sepsis terminolojisi ile ilgili kavramlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu toplantıda sepsis, septik şok ve ilgili klinik tablolar için yeni tanımlar yapılmıştır.

Vücudun infeksiyöz (örn:bakteriler..) ve noninfeksiyöz (örn:pankreatit..) nedenlere benzer yanıt verdiğini vurgulayan "sistemik inflamatuvar yanıt sendromu" (SIRS), yeni bir tanım olarak literatüre eklenmiştir. İnfeksiyon sonucu gelişen SIRS olarak tarif edilen "sepsis"; mikroorganizmalar (veya onların protein ve lipid ürünleri) tarafından başlatılan, konağın kendi immün sistemi tarafından yönetilen, bir seri olaylar zincirinin son durağıdır (11).

SIRS, 4 major klinik kriterle tanımlanmaktadır: vücut sıcaklığındaki değişiklikler, taşikardi, taşipne ve lökosit sayısındaki değişiklikler (Tablo 1). Sepsis de kanıtlanmış bir infeksiyon etkeni tarafından oluşturulan SIRS tablosu olarak ifade edilmiştir. SIRS aynı zamanda, hastaların inflamatuvar yanıtlarının hafiften ağıra kadar ilerlediği bir klinik tablonun parçası olarak da değerlendirilebilir. Bu sınıflandırmanın çocuklara uygulanabilir olmadığını iddia eden başka bir grup araştırmacı da yeni tanımlamalar yapmıştır. Bu iki grup arasındaki en belirgin farklılık; yaşa göre değişen taşipne ve taşikardi tanımlamalarıdır (47).

SEPTİK ŞOK: Sepsise hipotansiyon, dolaşım bozukluğu ve organ bozukluğu bulgularının eklenmesi septik şok olarak adlandırılır. Dolaşım bozukluğu bulgusu olarak kapiller dolma zamanının uzaması ve plazma laktat oranının artması kabul edilir. Septik şok yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenlerinden biridir, USA'da tüm ölüm nedenleri arasında 13. sıradadır. Septik şoklu hastalarda mortalite %20 - %80 arasında

değişmektedir (43). Tanımlamalardaki farklılıklar ve hasta grubunun çok heterojen olması mortalite oranının bu kadar farklı sınırlarda olmasına neden olmaktadır.

Şok parenteral sıvı tedavisi ve farmakolojik ajanlara yanıt verirse **erken septik şok** olarak adlandırılmaktadır. Farmakolojik ajan uygulaması ve 1 saatten fazla intravenöz sıvı verilmesine karşın düzeltilemeyen şok için **refrakter şok** tanımı önerilmiştir.

Akut böbrek yetmezliği, erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), YDİP, hepatobiliyer ve nörolojik disfonksiyon gibi bozuklukların herhangi birinin tabloya eklenmesi durumunda **çoklu organ yetersizliği sendromundan (ÇOYS)** söz edilmektedir (51).

ÇOKLU ORGAN YETERSİZLİĞİ SENDROMUNUN KRİTERLERİ:

1) Renal: Kreatinin düzeyinin artması (> 2 mg/ dl)

2) ARDS:

- Bilateral akciğerlerde infiltrasyon ve akciğer ödemi
- Pulmoner arter okluzyon basıncının (ölçülebilirse) 18 mmHg'nun altında olması
- $PaO_2/FiO_2 < 175$
- Pulmoner emboli veya bilateral pnömoni gibi primer akciğer hastalığı veya konjestif kalp yetersizliğinin olmaması

3) YDİP

4) Hepatik: Transaminazların normalin iki katında olması

Total bilirubin düzeyinin artması (> 2 mg/ dl)

5) MSS disfonksiyonu: Modifiye GKS'nun 15'in altında olması (Hasta paralitik veya sedatif bir ilaç almadan değerlendirilmelidir)

İlk kez sepsiste anti inflamatuvar olaylarında yer aldığı 1997'de RC Bone tarafından ileri sürülmüştür. RC Bone proinflamatuvar olaylarla birlikte anti inflamatuvar olayların ve sonuçta ikisi arasındaki dengenin sepsis patogenezinde etkili olduğunu bildirmiştir (9). Böylece 1991'deki sepsis ile ilgili uzlaşma konferansı sonucu kararlaştırılan tanımlara iki yeni kavram eklenmiştir: 1) Kompansatuvar antiinflamatuvar yanıt sendromu (Compensatory anti-inflammatory response syndrome = **CARS**), 2) Miks antagonist yanıt sendromu (Mixed antagonist response syndrome = **MARS**) (Tablo 1).

Tablo 1

SEPSİS TERİNOLOJİSİ

İnfeksiyon	Normal koşullarda steril olması gereken dokuların mikroorganizmalar tarafından invazyonu ve buna karşı gelişen inflamatuvar yanıt
Bakteriyemi	Kan dolaşımında canlı bakteri saptanması
SIRS	Değişik nedenlere karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu Aşağıdaki kriterlerden en az iki tanesi mevcut olmalıdır: Ateş: > 38°C veya < 36°C rektal KTA: > 90 / dak (erişkin) > 150 / dak (çocuk) > 160 / dak (süt çocuğu için) DSS: > 20 / dak veya PaCO ₂ < 32 mmHg > 50 / dak (çocuk), > 60 / dak (süt çocuğu) WBC: > 12000 / mm ³ veya < 4000 / mm ³ veya > %10 immatür nötrofil (çomak)
Sepsis Septik şok	<i>İnfeksiyon etkenlerine</i> karşı gelişen sistemik yanıt sendromu Sepsise eşlik eden hipotansiyon (yeterli sıvı tedavisine rağmen), hipoperfüzyon ± oligüri, laktik asidoz, akut bilinç değişikliği
Hipotansiyon	Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya bazal değerden > 40 mmHg düşüş
Refrakter şok	Bir saatten fazla iv sıvı tedavisi ve yüksek dozlarda vazopressör (Dopamin > 10 µg/kg/dak) ilaç tedavisine rağmen septik şok tablosunun devam etmesi
Çoklu organ yetersizliği	Aşağıdaki klinik durumların kombinasyonu: Akut böbrek yetmezliği, ARDS, YDİP, hepatobilyer disfonksiyon ve MSS disfonksiyonu
CARS	Kompansatuar anti inflamatuvar yanıt sendromu Monositlerdeki HLA-DR antijenlerinin < % 30 olması ve monositlerin IL- 6 ve TNF gibi inflamatuvar sitokinleri üretim yeteneğinin azalması, anti inflamatuvar sitokinlerin artması
MARS	Mikst antagonist yanıt sendromu SIRS ve CARS kriterlerinin birlikte var olması (MARS ve CARS'ın klinik özellikleri ve SIRS'ten farklılıkları henüz belirlenmemiştir)

Sepsis Patogenezi

En sık endotoksin oluşturan gram-negatif bakteriler septik şoka neden olmakla birlikte gram pozitif mikroorganizmalar, virüsler, parazitler ve mantarlara bağlı da sepsis ve septik şok gelişebilir. İnfeksiyon odağında mikroorganizmaların proliferasyonu ile olaylar zinciri başlar. Sepsis nedenleri arasında gram negatif mikroorganizmaların oranı % 30-80, gram pozitiflerin ise % 6-24 arasında değişmektedir. Mikroorganizma direkt olarak kan dolaşımına karışıp çoğalabilir veya bölgesel olarak çoğalıp çeşitli ürünlerini kan dolaşımına verir. Bu maddeler (endotoksin ve diğerleri) plazma öncü hücrelerinden (monosit, makrofaj, endotel hücreleri...) endojen mediatörlerin salgılanmasına neden olur ve sepsis patogenezinde önemli rol oynarlar (11,51).

Tıptaki yeni gelişmelerle birlikte immünsupresif ve sitotoksik ilaçların kanser tedavilerinde, organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanımlarında artış olduğu, damar içi kateter gibi malzemelerin giderek daha fazla kullanıldığı gözlenmektedir. Ayrıca sepsise yatkınlık oluşturan hastalıklarda beklenen yaşam süresinin uzaması ve dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonların artmasıyla sepsis ve septik şok sıklığında belirgin bir artış olmuştur (12). Çeşitli çalışmalarda sepsisli hastaların yaklaşık % 40'ında şok geliştiği ve septik şokun mortalitesinin % 40 –90 arasında değiştiği bildirilmektedir (51, 12). Bone ve arkadaşlarının bir çalışmasında şok olmayan sepsisli hasta grubunda mortalite % 13, şokla birlikte sepsis olan grupta % 28, sepsis tablosunda gelip daha sonra şok gelişmiş grupta ise % 43 olarak saptanmıştır (12).

Sepsise neden olan mikroorganizma sistemik dolaşıma karıştığında konağın savunma mekanizmaları yabancı cisimleri yok edebilmek için aktive olur. Olası hastalık etkenlerinin yok edilmesiyle hastalık gelişmesi önlenir. Bazen dolaşımdaki mikroorganizmanın virülansına, konağın yaşına, immunolojik dengesine ve tedavinin başlama zamanına göre değişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ortaya çıkmaktadır (51). SIRS yalnız infeksiyon etkenleriyle değil cerrahi, endokrinolojik, travmatik çeşitli streslerle de oluşabilmektedir (1,11,47).

Gram negatif bakteriyel sepsis ve septik şokun başlatıcısı bakteri dış zarının bir lipopolisakkarid (LPS) bileşeni olan endotoksindir. LPS, LPS bağlayıcı proteine (LBP) bağlanır; bu LPS-LBP kompleksi monositlerdeki CD14 reseptörü ve çözünebilir CD14 ile etkileşime girer ve sonuçta endotel hücreleriyle etkileşim başlar. CD14 ile etkileşim ekstrasik koagülasyon yolunun aktivasyonuna neden olur. LPS-LBP kompleksi aynı zamanda monosit, makrofaj ve nötrofillerdeki CD14 reseptörleriyle etkileşime girer ve bu hücrelerin sitotoksik enzimler, sitokinler ve inflamatuvar mediatörler salgılamasına neden olur. Ayrıca LPS, B-lenfositlerin güçlü bir inhibitörüdür.

İnfeksiyonlarda endotoksin uyarısı sonucunda öncelikle proinflamatuvar sitokinler üretilir (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, γ -IF). Kısa bir süre sonra ise bu proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile IL-10, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), soluble TNF reseptör antagonistleri (sTNFRa p55-p75), IL-4, IL-13, TGF- β gibi anti inflamatuvar sitokinler oluşur (28,62, 70-72, 75-78). Bu mediatörler anti inflamatuvar olarak adlandırılır çünkü yapılan çeşitli çalışmalarda deneysel endotoksemide mortaliteyi azalttıkları bildirilmiştir (22,32). Sitokinler; sepsis ve benzer durumlarda konağın inflamatuvar yanıtının başlatılması ve devamında major rol oynayan, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir grup peptid ailesidir (Tablo 2).

TNF- α (kasektin), çeşitli stimuluslar (örneğin: LPS..) ile mononükleer hücrelerden salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. Yarılanma ömrü 70 ± 11 dakika olarak belirlenmiştir. Deneysel olarak endotoksemi oluşturulan bir çalışmada; endotoksin verildikten 30-45 dakika sonra TNF'nin belirgin olarak yükseldiği ve 60-90 dak. içinde maksimum düzeye ulaştığı saptanmıştır (73). Ekstrasik koagülasyon yolunun uyarılmasına ve endotel hücrelerinde trombomodulin ekspresyonunu azaltarak protein C ve S aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Düşük konsantrasyonlarda TNF- α parakrin ve otokrin bir molekül gibi davranır; nötrofilleri aktive eder, monositlerden IL-1 ve IL-6 salınımını uyarır. Yüksek konsantrasyonlarda ise seruma karışarak endokrin hormon gibi etki gösterir. Bu durumda TNF- α bir endojen pirojen gibi davranır; mononükleer hücrelerden daha fazla sitokin salınımına neden olur, koagülasyon ve doku plazminojen aktivatörünün salınımını artırarak fibrinolitik sistemi aktive eder. Daha sonra fibrinolitik sistem, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 tarafından yavaşlatılır. Sonuç olarak deride,

ekstremitelerde ve organlarda mikrotrombüsler oluşur. Klinik olarak artan peteşi, purpura, mukozal kanamalar, iğne yerlerinden kanama; organ ve ekstremitelerin iskemisiyle yaygın damar içi pıhtılaşma (YDİP) tablosu gözlenir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise miyokardiyal depresyon ve hipotansiyona (nitrik oksit sentezinin indüksiyonuyla) neden olur. TNF- α düzeyi ile; sepsis, septik şok, menenjit ve meningokoksik infeksiyonlarda hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (19,30,38,50,71,75,77).

IL-1, TNF- α ile benzer özelliklere sahiptir. Aktive mononükleer hücrelerden salgılanır. İki formu vardır: IL-1 α ve IL-1 β . Aktif IL-1 β oluşumu için IL-1 converting enzim (ICE) gereklidir. IL-1 β yüksek düzeylere ulaştığında endokrin hormon gibi davranır; TNF- α gibi sitokin ve adezyon moleküllerinin sentezini indükler, fagosit fonksiyonlarını stimüle eder ve doku onarımında (anjiogenesis ve bağ dokusu formasyonunda) rol alır (62).

IL-6, akut faz reaksiyonunun temel mediatörlerindedir. Proinflamatuvar bir sitokindir. Monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, fibroblastlar ve T-lenfositleri tarafından üretilir. IL-6'nın yarılanma ömrü 103 \pm 27 dakika olarak ifade edilmektedir. Deneysel çalışmalarda IL-6'nın TNF'den 15 dak. sonra yükselmeye başladığı ve 120-150 dak. içinde maksimum düzeye ulaştığı saptanmıştır (73). Monositler herhangi bir stimulus olmadan IL-6 üretebilirken; T-lenfositler ancak monositlerin varlığında IL-6 üretebilirler. TNF- α ve IL-1; IL-6 üretimini stimüle eder. IL-6 reseptörleri hematopoetik hücrelerde ve doku hücrelerinde bulunur. İki alt ünitesi vardır: 1) Bağlayıcı subunit, 2) Signaling subunit. IL-6 esas olarak B-lenfositlerinin diferansiyasyonuna neden olur; T-lenfositlerini aktive eder; hepatositlerden fibrinojen üretimini indükleyerek sepsisteki akut faz yanıtının oluşumunda önemli rol oynar (36). IL-6'nın meningokoksik infeksiyonlarda hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (8,71,75).

IL-10 aktive monosit, makrofajlar ve T lenfositlerinden salgılanır, anti inflamatuvar bir sitokindir. Antigen sunan hücrelerin fonksiyonlarını inhibe eder, proinflamatuvar

sitokinlerin (TNF- α , IL-1..) ve makrofajlardaki bazı kemokinlerin üretimini inhibe eder; IL-1ra üretimini ise stimule eder (32,62,70). IL-10' un bu etkileri konakta "immunparalizi" olarak tanımlanabilir. Subaraknoid aralığa endotoksin verilmesiyle tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan MSS infeksiyonunda IL-10' un inflamasyonu azattığı saptanmıştır. Meningokoksik bakteriyemi, menejit \pm septik şok tanısı alan hastalarda serumda ve BOS'da IL-10 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, en yüksek serum IL-10 düzeyleri meningokoksik septik şoklu hastalarda saptanmıştır (28). Anti inflamatuvar sitokinlerin inflamasyonu baskılamak gibi faydalı yönlerinin yanısıra konağın savunma sistemine zararlı etkileri de olabilir. Bir çalışmada *Listeria* menenjitinde IL-10'un BOS'daki makrofajların bakterisidal etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir.



Tablo 2

Sitokinler / mediatörler	Kaynak hücre	Etkileri
IL-1(endojen pirojen)	Makrofaj, doku hüç.	<i>Proinflamatuvar</i> , vasküler permeabilite [↑] sitokin üretimi, nitrik oksit üretimi
TNF- α (Kaşektin)	Makrofaj, mast hüç. T hüç, NK hüç	<i>Proinflamatuvar</i> , sitokin üretimi, nitrik oksit üretimi, BOS'da yüksek düzeyde oluşu mortaliteyle ilişkili
TNF- β (Lenfotoksin)	T hüç, NK hüç	TNF- α benzeri
IL-4	T hüç (Th-2), mast hüç,bazofil	<i>Antiinflamatuvar</i> , allerjikinflamasyon, IgE sentezinde gerekli
IL-5	T hüç (Th-2), eozinofiller	Allerjik inflamasyon, eozinofil mobilizasyonu ve aktivasyonu
IL-6	Monosit, makrofaj, Endotel hüç, mast hüç	<i>Proinflamatuvar</i> , T hüç aktivasyonu, B hüç diferansiasyonu
IL-7	Stromal hüç, Kemik iliği hüç	B hüç öncülerinin, olgun T hüç.nin büyümesini destekler
IL-8	Makrofaj	<i>Proinflamatuvar</i> , nötrofil kemotaksisi ve Aktivasyonu
IL-9	CD4+ T hüç	CD4+ T hüç. klonlarının büyümesi
IL-10	Monosit, makrofaj T hüç (Th-2)	<i>Antiinflamatuvar</i> , sitokin kemokin üretiminin inhibisyonu
IL-11	ilik stromal hüç	B hüç/plazma hücresi büyümesi
IL-12	Monosit, makrofaj, Dendritik hüç	<i>Proinflamatuvar</i> , NK ve T hüç sitoliz, IF- γ üretimi , T hüç diferansiasyonu
IL-13	T hüç	<i>Antiinflamatuvar</i> , IL-4 benzeri
IF- γ	T hüç (Th-1) NK hüç	<i>Proinflamatuvar</i> , fagosit aktivasyonu MHC moleküllerinin sentezi
TGF- β	Lökositler, doku hüç	<i>Antiinflamatuvar</i> , proinflamatuvar sitokin fonksiyonlarının inhibisyonu,

Sitokin üretiminin genetik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Endotoksin uyarısı sonrası sitokin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada; IL-10 üretim kapasitesi yüksek olan ailelerde meningokokseminin riskinin 20 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (78).

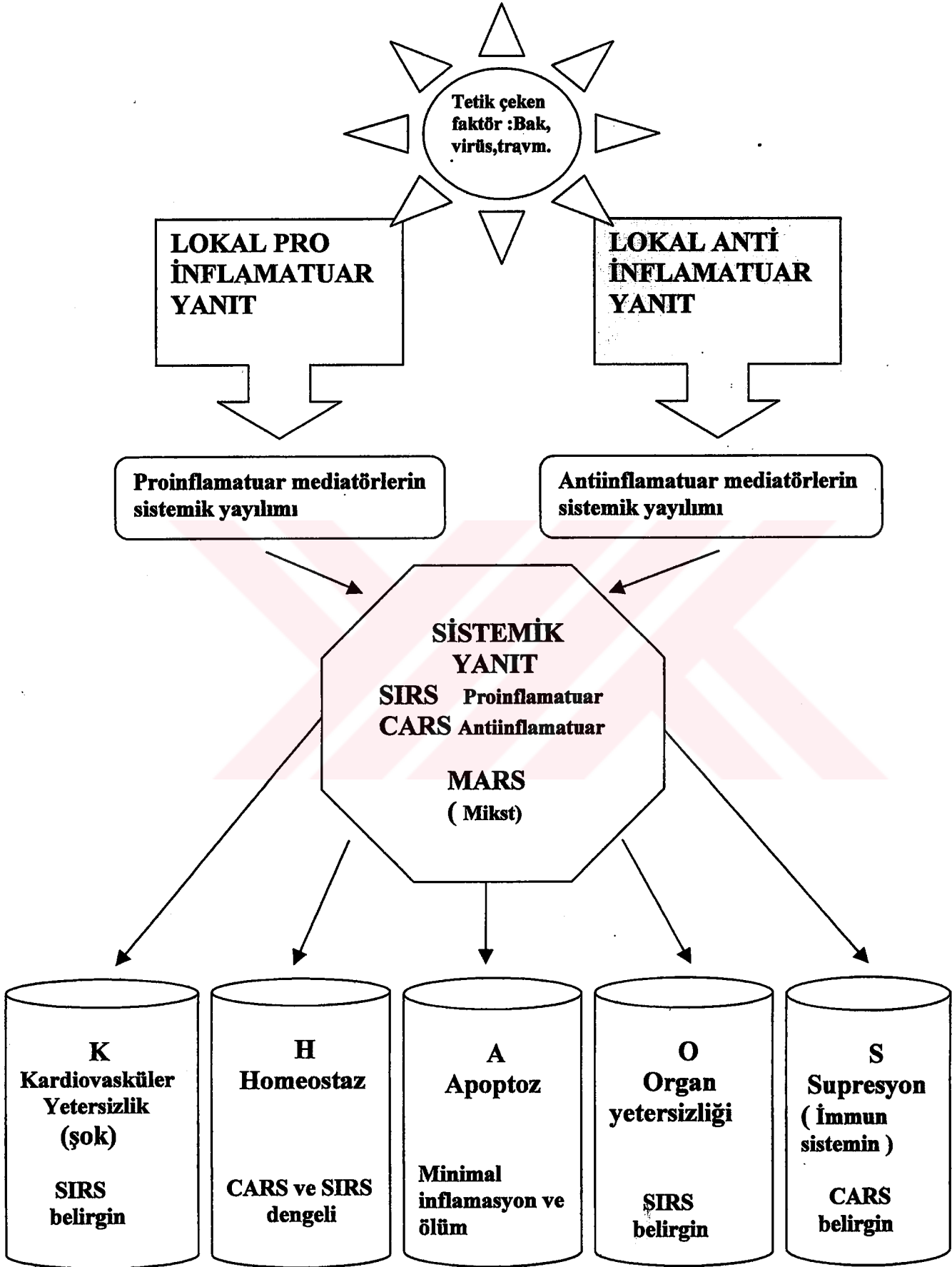
Sepsis patogeneğinde ilk kez anti inflammatuar olaylardan (CARS, MARS) söz eden RC Bone sepsisten organ disfonksiyonuna giden yolda 5 basamak tanımlamıştır (9).

1. İnfeksiyon olan veya hasarlı dokuda bölgesel yanıt
2. Başlangıçta sistemik yanıt ve proinflammatuar sitokinlerin salınımı
3. Masif sistemik inflamasyon
4. İmmüno-supresyon
5. İmmünolojik uyumsuzluk

Proinflammatuar sitokinlerin etkileri yıkıcıdır. Bunu takiben vücutta kompensatuar anti inflammatuar sitokinler (IL- 4, IL- 10, IL- 13, TGF-β...) oluşur ve proinflammatuar sitokinlerin hasar yapıcı etkileri dengelenmeye çalışılır.

Antiinflammatuar sitokinler monositik MHC Class 2 ekspresyonunu, antijen sunma aktivitelerini ve hücrelerin proinflammatuar sitokin üretimlerini azaltma yolunda işlev görürler. Proinflammatuar sitokinlerin dolaşıma salınması vücut için uyarıcı bir sinyaldir, mikroçevrenin olayları kontrol altına alamadığının göstergesidir. Proinflammatuar yanıt devam ederse SIRS olarak ifade edilen masif sistemik yanıt gelişir.

Vücudun SIRS yanıtını kompanse etme çabası sonucunda CARS olarak tanımlanan olaylar dizisi başlamış olur. Bazı yazarların ‘immun paralizi’ veya ‘immun yetersizlik penceresi’ olarak tanımladıkları tabloya CARS adı verilmiştir. CARS vücudun inflamasyonu kontrol mekanizması olup immun paraliziden daha fazlasını ifade eder. Tüm bu olayların sonucunda gelişen çoklu organ yetersizliği immunolojik uyumsuzluk ve immun sistemlerin kontrolden çıkmış yanıtı olarak tanımlanmıştır . Pek çok hastada SIRS ve CARS bulguları aynı anda görülebilir, bu tabloya MARS denir (9). Sonuçta pek çok klinik sekele meydana gelir. Bunların daha kolay akılda kalması için baş harfleri birleştirilerek KHAOS terimi oluşturulmuştur (Şekil 1) (9).



Şekil 1

C) MENİNGOKOKSİK HASTALIKLARIN PROGNOZU

Meningokoksik hastalıkta mortalite oranı % 7-20 arasında olup bu oran son 30 yılda fazla değişmemiştir (%18-53). Morbidite ise nörolojik disfonksiyon, ekstremitte kaybı ve deri grefti ihtiyacı olarak ifade edilmekte ve oranı % 11-19 arasında değişmektedir. Meningokoksemide mortalite ve morbidite tahminleri için birçok skorlama sistemi geliştirilmiş ve halen geliştirilmektedir.

İlk skorlama sistemi 1966'da Steim ve Damrosch tarafından yayınlanmıştır (59). Steim ve Damrosch 7 gün-14 yaş arası 63 olguyu incelemiş ve mortalite oranını % 50.8 olarak saptamış.

Kötü prognozu gösteren özellikler (Steim ve Damrosch 1966):

- 1) Başvurudan < 12 saat önce peteşi varlığı
- 2) Şok (sistolik kan basıncı ≤ 70 mmHg)
- 3) Menenjit yokluğu
- 4) Lökosit $< 10.000/mm^3$
- 5) Sedimentasyon hızı < 10 mm/sa

Bu 5 maddeden 3 veya daha fazlasının görüldüğü hastaların % 85'i kaybedilmiş, 4 veya daha fazlasının varlığının ise mortaliteyi % 100 göstermekte olduğu saptanmış.

Steim ve Damrosch'dan sonra klinik ve laboratuvar verilerini içeren pek çok skorlama sistemi geliştirilmiştir (6,63,64,68). Çoğu retrospektif olarak hazırlanan bu prognostik değerlendirmelerde genellikle seçilmiş gruplar üzerinde araştırmalar yapılmıştır.

Tüysüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 140 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Kötü prognozu gösteren faktörler hipotansiyon, bilinç değişikliği, diffüz peteşi ve menenjit yokluğu olarak belirtilmiştir (68).

Kötü prognozu gösteren özellikler (Tüysüz ve ark. 1993):

- 1) Hipotansiyon
- 2) Bilinç değişikliği
- 3) Diffüz peteşi
- 4) Menenjit yokluğu

Bunların arasında hipotansiyon prognozu en fazla etkileyen faktör olarak belirlenmiştir. Hipotansif hastaların mortalite oranının % 45 olduğunu ifade eden çalışmada bu değer normotansif hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,000001$). Çeşitli epidemiolojik çalışmalarda mortalitenin 2 yaş altında daha yüksek olduğu belirtilirken bu çalışmada 0- 2 yaş ve > 2 yaş gruplarının mortalite oranları arasında fark saptanmamıştır. Fakat < 6 aylık hastaların mortalitesi 7- 24 aylık hastalardan belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) (68).

Tüm yaş gruplarının dahil edildiği Barquet ve ark.nın çalışması ise prospektif olarak hazırlanmış ve toplam 907 olgu değerlendirilmiştir (6). Bu çalışmada saptanan kötü prognostik faktörler hemorajik diatez, fokal nörolojik bulgu ve hastanın 60 yaşın üstünde olmasıdır.

Kötü prognozu gösteren özellikler (Barquet ve ark. 1997)

- 1) Hemorajik diatez
- 2) Fokal nörolojik bulgu
- 3) > 60 yaş

Her özellik puanlanarak değerlendirildiğinde 3 puan ve üstündeki hastaların ölüm ihtimali % 100 olarak saptanmış (6).

Bazı yazarlara göre bu tip klinik skorlama sistemleri yerine CRP veya koagülopati ölçümleri gibi tek laboratuvar değerleri daha iyi prognostik belirleyici olabilir fakat bu değerler hastalığın klinik belirleyicileri olarak kullanılmak için yeterli değildir.

Kirsch ve ark.nın 95 vakalılık çalışmasında mortalite oranı % 7.4 olarak saptanmış (36). Tüm morbidite menenjiti olmayan sadece meningokoksemi saptanan grupta gözlenmiş: Nörolojik sorunlar (% 27), amputasyon (% 14), deri grefti (% 16). Bu çalışmada hastalar Glasgow meningokoksik septisemi prognostik skorlama (GMSPS) sistemine göre değerlendirilmiş (64).

GMSPS bugün için meningokoksik hastalıklarda en yaygın kullanılan skorlama sistemlerinden biridir. Yedi parametrenin yer aldığı bu sistemde temel olarak klinik özellikler değerlendirilir, laboratuvar parametresi olarak sadece baz açığının > 8 meq/l olmasına 1 puan verilir (Tablo 3).

Thomson ve arkadaşları 10 yıllık retrospektif bir çalışma ile GMSPS sistemini değerlendirmiş. Meningokokkal septisemi tanısı kanıtlanmış 123 vakanın incelendiği bu çalışmada kaybedilen 14 hastanın hepsinde GMSPS ≥ 8 olarak saptanmış. Skoru ≥ 10 olan olgularda bu prognostik skorlama yönteminin ölüm riskini önceden bildirmediği duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 98 bulunmuştur.

Tesoro ve arkadaşlarının çalışmasında diğer skorlama sistemlerinden farklı olarak menenjit yokluğu kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir. Stiehm ve Damrosch'un geliştirdiği sistemi kendi hastalarına uyarlamışlardır. Toplam 73 hasta incelenmiş mortalite oranı % 10 olarak saptanmıştır. Başvuru esnasındaki bilinç değişikliği, kötü prognostik faktör olarak menenjit yokluğundan daha değerli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (63).

Araştırmacılar bugün için halen meningokoksik hastalıklar için yeni skorlama sistemleri geliştirmeye devam etmektedirler.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Haziran 1998 - Haziran 2000 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Acil Pediatri bilim dalına başvuran ve sistemik meningokoksik hastalık ön tanısı ile acil servis ve çocuk yoğun bakım ünitelerine yatırılan ardışık 25 hasta alındı. Hastalar prospektif olarak olarak değerlendirildi.

SMH kriteri olarak peteşi ve/ veya purpurik döküntü ile birlikte SIRS kriterleri olan hastalar kabul edildi (21,60). SIRS kriterleri olarak vücut sıcaklığındaki değişiklikler, taşipne, taşikardi ve lökosit sayısındaki değişiklikler temel alınmıştır (Tablo 1) (47).

Çalışmaya alınan hastalarda ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneyi takiben tam kan sayımı, biokimyasal tetkikler, PT, PTT, kan gazı ve IL-6 ve IL-10 için kan alınıp, kliniğimizde uygulanan tedavi protokolüne göre tedavileri yapılmıştır. Hastalarda etiyolojik ajanı saptamak için kan, BOS ve lezyon kültürleri alınmış, ayrıca *N. meningitidis* antigenlerini lateks aglutinasyon yöntemi ile araştırmak için kan ve BOS örnekleri ayrılmıştır.

Hastaların takipleri aynı hekim tarafından yapılmıştır. Bilgiler her olgu için oluşturulan hasta izlem formlarına kaydedilmiş, temel olarak klinik bilgilere dayanan (kan basıncı, rektal-aksiller ateş farkı, menenjit varlığı, döküntü gibi) Glasgow Meningokoksik Septisemi Prognostik Skoru (GMSPS) (Tablo 3) tüm olgularda başvuru esnasında değerlendirilmiştir (64).

Her hastanın gelişte modifiye Glasgow Koma Skoru (GKS) ile nörolojik değerlendirmesi yapılmıştır (Tablo 4).

Tablo 3:Glasgow meningokoksik septisemi prognostik skrolama sistemi

Değişkenler	Toplam 15 puan
Kan basıncı < 75 mmHg < 4 yaş < 85 mmHg ≥ 4 yaş	3 puan
Aksiller-rektal ısı farkı > 3°C	3 puan
Modifiye GKS < 8 veya bir saat içinde ≥ 3 puan düşüş	3 puan
Menenjit yokluğu	2 puan
Skorlamadan önceki 1 saat içinde kötüleşme	2 puan
Purpurik döküntü veya yaygın ekimoz	1 puan
Baz açığı > 8	1 puan

Tablo 4: Modifiye Glasgow Koma Skoru

Göz Açma	> 1 Yaş	< 1 Yaş	
4	Spontan	Spontan	
3	Sözlü uyarıya yanıt	Bağırmaya yanıt	
2	Ağrıya yanıt	Ağrıya yanıt	
1	Yanıt yok	Yanıt yok	
Motor yanıt	> 1 Yaş	< 1	
6	İsteneni yapıyor	Spontan	
5	Ağrıyı lokalize ediyor	Ağrıyı lokalize ediyor	
4	Amaçsız fleksiyon yanıtı	Amaçsız fleksiyon yanıtı	
3	Dekortikasyon	Dekortikasyon	
2	Deserebrasyon	Deserebrasyon	
1	Yanıt yok	Yanıt yok	
Sözlü yanıt	> 5 Yaş	2- 5 Yaş	< 2 Yaş
5 Oryante, konuşuyor	Uygun kelimeler	Gülümser, izler	
4 Oryantasyonu bozuk konuşması ilgisiz	Uygun olmayan kelimeler	Ağlar, avutulabilir	
3 Anlamsız kelimeler	Devamlı ağlar, bağırır	Devamlı bağırır,ağlar	
2 Anlaşılmas sesler	Hırıltılı sesler çıkarır	Uyandırılmaz,	
1 Yanıt yok	Yanıt yok	Yanıt yok	

Hastalar kliniğimizdeki izlemleri sırasında hastalıkların seyrine göre:

Grup 1. Akut meningokoksik sepsik şok (AMSS) (n=11)

Grup 2 .Sistemik meningokoksik hastalık (SMH) (n=7)

Grup 3 .Şüpheli meningokoksemi/ purpurik sepsis (ŞM / PS) (n=7) olarak 3

grupta incelendi. AMSS tanımı için gerekli kriterler SIRS bulguları ile birlikte, peteşi ve/veya purpuranın olması, kan hacminin % 50'sinden fazla sıvı tedavisi ve/veya inotropik destek gerektiren hemodinamik düzensizliğin olması kabul edildi (36). Şok 4 yaşın altındaki hastalar için < 75 mmHg , 4-14 yaş grubunda olanlar için < 85 mmHg olarak kabul edildi (70). Klinik izlemleri süresince şok gelişmeyen, mikrobiyolojik olarak meningokokların gösterilemediği, infeksiyon göstergelerinin normal veya normale yakın olduğu, peteşi/ purpuranın çok belirgin olmadığı, döküntülerin daha çok maküler özellikte olduğu ya da aseptik menenjit bulguları saptanan hastalar 3. gruba (ŞM / PS) alındı.

Tüm hastalardan başvuru esnasında tam kan sayımı için EDTA'lı cam tüplere (Vacutainer system), serum glikoz, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, kalsiyum, SGOT, SGPT ölçümleri için düz cam tüplere kan örnekleri alındı. Kan gazı venöz olarak alındı. C-reaktif protein immunoturbidimetrik yöntemle bakıldı (Randox®, UK). PT, PTT, fibrinojen ve FDP ölçümleri için sitratlı özel cam tüplere (Vacutainer system) kan örneği alındı.

IL-6 ve IL-10 incelemeleri için başvuru esnasında (ilk bir saat içinde) tüm hastalardan kan örnekleri alındı. Farklı bir merkezden hastanemize gönderilen olgular dışında (n=4) tüm hastalardan ilk doz antibiotik öcesi kan örnekleri alındı. Santrifüj edildikten sonra serum olarak plastik tüpler içinde çalışmanın yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda saklandı. IL-6 ölçümleri İstanbul Tıp Fakültesi Biofizik Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı, immunometrik yöntem ve Immulite otoanalizör kit kullanıldı (Immulate®, BIODPC, USA). IL-10 ölçümleri İTF Çocuk endokrin laboratuvarında yapıldı, ELISA yöntemi kullanıldı (Milenia®, BIODPC, USA). Her serum örneği için çift çalışma yapıldı. Normal değerler IL-6 için < 5 pg/ml, IL-10 için 2- 24 pg/ml olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak sağlam çocuk polikliniğine başvuran ve başvuru esnasında herhangi bir sağlık sorunu olmayan benzer yaş grubundaki 25 olgu çalışmaya alındı. Bu çocuklardan kan örneği alınarak IL-6 ve IL-10 düzeylerine bakıldı.

Her hastanın yatışı esnasında akciğer grafisi çekildi. Konvülziyon geçiren hastalara EEG çektirildi. Myokardit şüphesi olan hastalara ekokardiografi yapıldı. Beyin ödemi şüphesi olan hastalara LP öncesi BBT incelemesi yapıldı. Her hastadan hemokültür alındı. Kontrendikasyon yoksa ilk 24 saat içinde tüm hastalara lomber ponksiyon yapılarak BOS örnekleri alındı. Kan ve BOS'ta lateks aglutinasyon yöntemi ile (BioMerieux, France) *N. meningitidis* (A, B, C, Y, W135) için antijen varlığı araştırıldı.

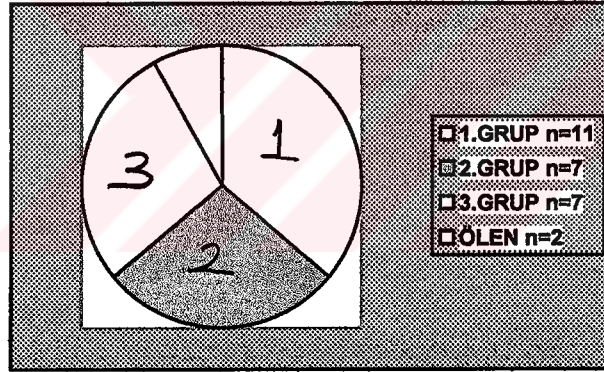
İki hastaya mekanik ventilasyon uygulandı. Tanıdan şüphe edildiği anda tüm kültürleri alınarak antibiyotik (seftriakson) tedavisine başlandı, gereken hastalara taze donmuş plazma, ertrosit ve trombosit süspansiyonları uygulandı. İnotropik destek olarak dopamin, dobutamin ve iki hastada adrenalin perfüzyonu kullanıldı. Hastalar taburcu olana kadar takip edildi ve komplikasyonlar kaydedildi.

İstatistik analizler için 'Statistical Package for Social Sciences' (SPSS) programından yararlanıldı. Sonuçlar mean \pm SD ve median olarak ifade edildi. Grupların parametre farklarının karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis testi", ikili karşılaştırmalarda "Dunn testi" kullanıldı. Ayrıca ölçüm yetersizliği olan parametreler için yapılan karşılaştırmalarda "Mann Whitney U testi"nden faydalanıldı. Tekrarlı ölçümlerin her gruptaki farkını da "Wilcoxon testi" gösterdi. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Duyarlılık ve özgüllük ölçümleri için relatif risk değerlendirme yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde İ. Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Acil Pediatri bilim dalına SMH ön tanısı ile toplam 25 hasta yatırıldı. Hastaların klinik ve epidemiolojik özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Hastaların 12'si (% 48) erkek 13'ü kızdı. (% 52). Ortalama yaş 52,9 ay olarak saptandı (8 ay- 16 yaş). 2 yaş ve altında 13 olgu (% 52), 3- 10 yaş arası 11 olgu (% 44) ve 10 yaşın üzerinde 1 olgu (% 4) saptandı. Hastalar klinik takip sonuçlarına göre üç gruba ayrılmış; akut meningokoksik septik şok (AMSS) grubunda 11 hasta, sistemik meningokoksik hastalık (SMH) grubunda 7 hasta ve şüpheli meningokoksemi / purpurik sepsis (ŞM/PS) grubunda 7 hasta incelenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2

a) EPİDEMİOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI:

Her üç grubun yaş ve cinsiyet özellikleri arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların yaş özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

NO	YAŞ	CİNS	Mevsim	Döküntü	Ateşüre	GMSPS	Menenjit	ŞOK	SF	TDP	Dopamin	Dobutamin	Org.yet	Yatış süresi
1-	7 y	E	Haz	5 SAAT	12 SAAT	4	+	+	1 KEZ		36 SAAT		1	17
2-	3 y	K	Haz	2 SAAT	6 SAAT	7	-	+	3 KEZ	3 KEZ	24 SAAT	24 SAAT	5	1.GÜN EX
3-	2 y	K	Eki	3 SAAT	4 SAAT	6	-	+	3 KEZ	4 KEZ	10 SAAT	10 SAAT	3	10.SA EX
4-	7 y	E	Ara	4 SAAT	12 SAAT	6	-	+	1 KEZ	4 KEZ	36 SAAT	36 SAAT	1	14
5-	1 y	E	Oca	24 SAAT	36 SAAT	5	+	+	1 KEZ	1 KEZ	24 SAAT	24 SAAT	3	25
6-	2 y	E	Oca	6 SAAT	24 SAAT	6	+	+	1 KEZ	1 KEZ	24 SAAT	24 SAAT	1	31
7-	16 y	E	Sub	12 SAAT	168 SAAT	9	-	+	3 KEZ	6 KEZ	120 SAAT	96 SAAT	4	99
8-	5 y	K	Nis	6 SAAT	12 SAAT	4	-	+	2 KEZ	2 KEZ	144 SAAT	144 SAAT	2	15
9-	8 ay	E	Agu	3 SAAT	12 SAAT	6	+	+	1 KEZ	2 KEZ	36 SAAT		2	7
10-	2 y	K	Mar	3 SAAT	12 SAAT	3	-	+	2 KEZ	2 KEZ		24 SAAT	0	7
11-	2 y	K	Oca	12 SAAT	24 SAAT	3	-	+	1 KEZ			24 SAAT	1	7
12-	18 ay	K	Eki	18 SAAT	24 SAAT	4	+	+		2 KEZ			1	5
13-	1 y	E	Oca	24 SAAT	24 SAAT	1	+	+					0	7
14-	2.5 y	K	Oca	72 SAAT	96 SAAT	0	+	+					0	7
15-	22 ay	E	Nis	-	96 SAAT	2	+	+					0	14
16-	6.5 ay	E	May	48 SAAT	-	2	+	+					0	7
17-	9 y	K	May	6 SAAT	12 SAAT	1	+	+	1 KEZ	1 KEZ			0	7
18-	4.5 y	K	Haz	6 SAAT	10 SAAT	2	-	-	1 KEZ		24 SAAT		1	7
19-	3 y	E	Agu	2 SAAT	24 SAAT	1	AM						0	7
20-	2 y	K	Eyl	8 SAAT	24 SAAT	2	-						0	2
21-	2 y	K	Eki	8 SAAT	8 SAAT	1	AM						0	2
22-	9 y	E	Eki	24 SAAT	48 SAAT	2	-						1	10
23-	1.5 y	K	Haz	12 SAAT	24 SAAT	3	-						1	5
24-	9 ay	E	Kas	6 SAAT	12 SAAT	4	AM		2 KEZ	1 KEZ	24 SAAT	24 SAAT	0	7
25-	3.5 y	K	May	24 SAAT	24 SAAT	3	-						0	10

AM: Aseptik menenjit

TDP: Taze donmuş plazma

Org. yet.: Organ yetersizliği

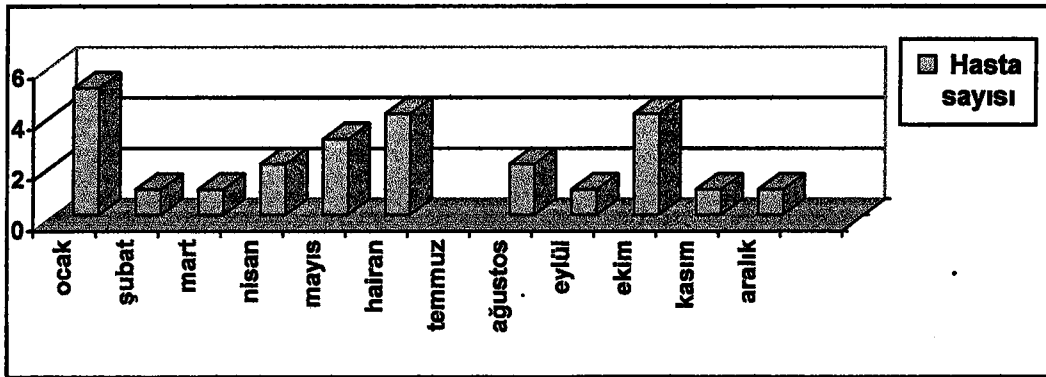
GMSPS: Glasgow meningokoksik septisemi prognostik skoru

Tablo 6: Hastaların yaş dağılımı (ay)

	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
1. GRUP n = 11	52 \pm 53.5	24 (8 – 192)
2. GRUP n = 7	46 \pm 35.8	30 (12 – 108)
3. GRUP n = 7	37.2 \pm 33.04	24 (9 – 108)
Toplam n = 25	52.9 \pm 53.8	24 (8 – 192)

p = 0,87

Hastaların başvurdukları aylara göre dağılımına bakıldığında hasta sayısının en fazla olduğu ay olarak ocak ayı göze çarpmakla birlikte diğer aylara göre bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3).

**Şekil 3: Hastaların mevsimsel dağılımı**

Dört hasta doğrudan fakültemize başvurmuş, 20 olgu ise farklı bir hastaneden sevk edilmişti. Bir olgu döküntüleri nedeniyle fakültemizin dermatoloji kliniğine başvurmuş ense sertliği saptanınca bölümümüze sevk edilmişti. Diğer hastanelerden sevk edilen 20 olgunun 4 tanesi transport öncesi antibiotik tedavisi almıştı (seftriakson, penisilin).

b) KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI:

Hastaneye başvuru esnasında ve takip süresinde biri dışında tüm hastalarda döküntü mevcuttu. Döküntünün başlangıcı ve hastaneye başvuru arasında geçen ortalama süre 14 saat olarak saptanırken AMSSŞ grubunda (grup 1) bu süre ortalama 7,27 saatti ($p < 0.05$) (Tablo 7). Peteşiyal ve purpurik döküntülerin yanında bir hastada makülopapüler döküntü saptandı. Bir hastada başvuru esnasında ateş normal sınırlardaydı. Ateşin başlangıcı ve hastaneye başvuru arasında geçen süre ortalama 31 saat olarak saptandı, gruplar arasında bu konuda anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 7: Döküntünün başlangıcı ve hastaneye başvuru arasında geçen sürenin karşılaştırılması (saat)

	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
1. GRUP n = 11	7.27 \pm 6.5	5 (2 - 24)
2. GRUP n = 7	29 \pm 26.13	18 (6 - 72)
3. GRUP n = 7	12 \pm 8.72	8 (2 - 24)

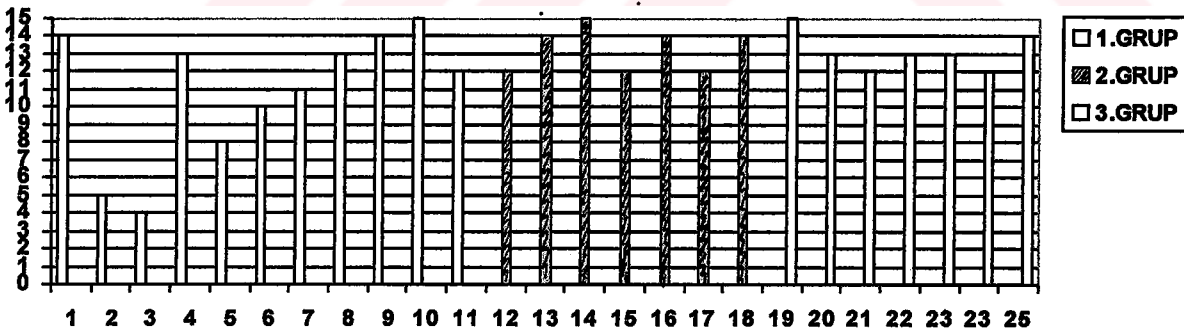
1. Grup ile 2.Grup arasında $p= 0.04$

Tablo 8: Ateşin başlangıcı ve hastaneye başvuru arasında geçen sürenin karşılaştırılması (saat)

	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
1. GRUP n = 11	29 \pm 46	12 (4 – 168)
2. GRUP n = 7	43 \pm 40	24 (10 – 96)
3. GRUP n = 7	23 \pm 12	24 (8 – 48)

p = 0,48

Hastaların başvuru esnasında saptanan Glasgow Koma Skoru ve Glasgow Meningokoksik Septisemi Prognostik Skoru gruplar arasında karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Kaybedilen hastalarda GKS sırasıyla 4 ve 5 olarak saptandı (Şekil 4).



Şekil 4: Hastaların GKS'lerinin karşılaştırılması (p= 0.2)

Meningit toplam 10 hastada saptandı (%40). Meningit oranı birinci grupta (fulminan meningokoksemi) % 36 iken, ikinci grupta (sistemik meningokoksik hastalık) % 85 olarak saptandı. Aralarındaki fark anlamlıydı (p= 0.01). Üçüncü gruptaki 3 meningit olgusunun BOS incelemeleri aseptik meningit ile uyumlu bulundu (Tablo 5).

c) LABORATUAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI:

Hastaların lökosit, trombosit, kalsiyum, elektrolit, glikoz, fibrinojen, CRP, sedimentasyon, pH, HCO₃, SGOT, SGPT, üre, kreatinin ve IL-6 ile IL-10 değerlerinin karşılaştırmalı sonuçları tablolar halinde verilmiştir (Tablo 9-24). Karşılaştırmalar sonucunda trombosit, CRP, pH, SGOT, SGPT, üre, kreatinin, IL-6 ve IL-10 arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Tablo 9: Hastaların lökosit değerlerinin karşılaştırılması (/ mm³)

	Ortalama ± SD	Median (DAĞILIM)
1. GRUP	9300 ± 7300	7300 (1500 - 21500)
2. GRUP	13600 ± 4700	11900 (9500 - 23700)
3. GRUP	18800 ± 7500	18900 (6500 - 31700)

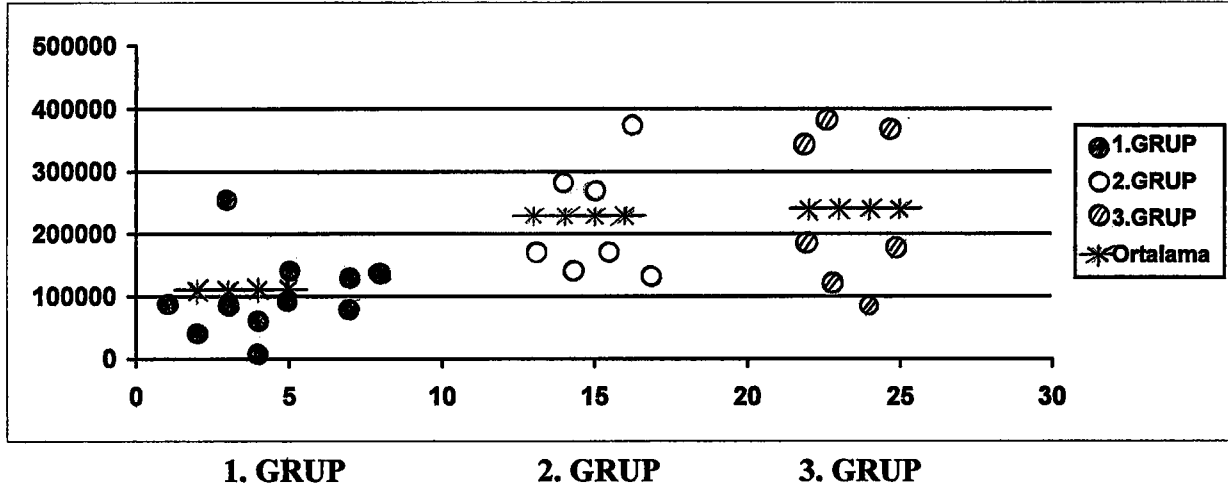
p = 0,06

Tablo 10: Hastaların trombosit değerlerinin karşılaştırılması (/ mm³)

	Ortalama ± SD	Median (DAĞILIM)
1.GRUP	111400 ± 77000	92000 (4300 - 254000)
2.GRUP *	229000 ± 80660	235000 (149000 - 375000)
3.GRUP**	240000 ± 12000	218000 (83000 - 383000)
Tüm hastalar	180000 ± 107900	154000 (4300 - 383000)

* : 1. Grup ile 2. Grup arasında p= 0.02

** : 1. Grup ile 3. Grup arasında p= 0.05



Şekil 5: Hastaların trombosit değerlerinin karşılaştırılması (/ mm³)

1. Grup ile 2. Grup arasında $p = 0.02$

1. Grup ile 3. Grup arasında $p = 0.05$

Ağır meningokoksik septik şok grubundaki (1. Grup) hastaların trombosit değerleri diğer 2 gruba göre anlamlı düşük olarak saptandı. 1. Grup ile 2. Grup arasında bu fark daha belirgindi ($p= 0.02$).

Tablo 11: Hastaların kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması (mg/ dl)

	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
1. GRUP	7.6 \pm 0.68	7.9 (6.1- 8.3)
2. GRUP	8.93 \pm 1.02	8.95 (7.3- 10)
3. GRUP	8.57 \pm 0.69	8.2 (7.9- 9.8)

1. Grup ile 2. Grup arasında $p = 0.01$

Akut meningokoksik septik şok grubundaki hastaların kalsiyum değerleri belirgin olarak diğer gruplardan düşük saptandı (Şekil 6).

Tablo 12: Hastaların Na ve K değerlerinin karşılaştırılması (mEq/ L)

	Na* (Ort ± SD)	Median	K** (Ort ± SD)	Median
1. GRUP	135.6 ± 4.4	136	3.7 ± 0.8	4.1
2. GRUP	138.4 ± 5.3	139	3.8 ± 0.7	3.9
3. GRUP	134.5 ± 3.6	135	4.3 ± 0.5	4.4

*: p = 0,24 (Na)

**: p = 0,23 (K)

Tablo 13: Hastaların glikoz değerlerinin karşılaştırılması (mg/dl)

	Ortalama ± SD	Median (Dağılım)
1.GRUP	111 ± 50	120 (45 – 229)
2.GRUP	126 ± 43	136 (78 - 204)
3.GRUP	147 ± 46	155 (89 - 214)

1. grup ile diğer gruplar arasındaki p = 0.22

Tablo 14: Hastaların sedimentasyon değerlerinin karşılaştırılması (mm/ saat)

	Ortalama ± SD	Median (Dağılım)
1.GRUP	54 ± 23	56 (12- 92)
2.GRUP	54 ± 43	41 (14- 145)
3.GRUP	36 ± 23	28 (7- 80)

1. grup ile diğer gruplar arasındaki p = 0.23

Tablo 15: Hastaların fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması (mg/ dl)

	Ortalama ± SD	Median (Dağılım)
1.GRUP	402.4 ± 127	374 (258- 691)
2.GRUP	553.7 ± 171	550 (366- 802)
3.GRUP	468.5 ± 155	471 (272- 710)

1. grup ile diğer gruplar arasındaki p = 0.15

Tablo 16: Hastaların CRP değerlerinin karşılaştırılması (mg/ dl)

	Ortalama ± SD	Median (Dağılım)
1.GRUP*	41.7 ± 42.02	19 (2.5- 96)
2.GRUP**	13.2 ± 6.93	17 (4.6- 20)
3.GRUP	6.6 ± 6.38	5 (0.7- 19.6)

*: 1. Grup ile 3. Grup arasında p = 0.02

** : 1. Grup ile 2. Grup arasında p = 0.88

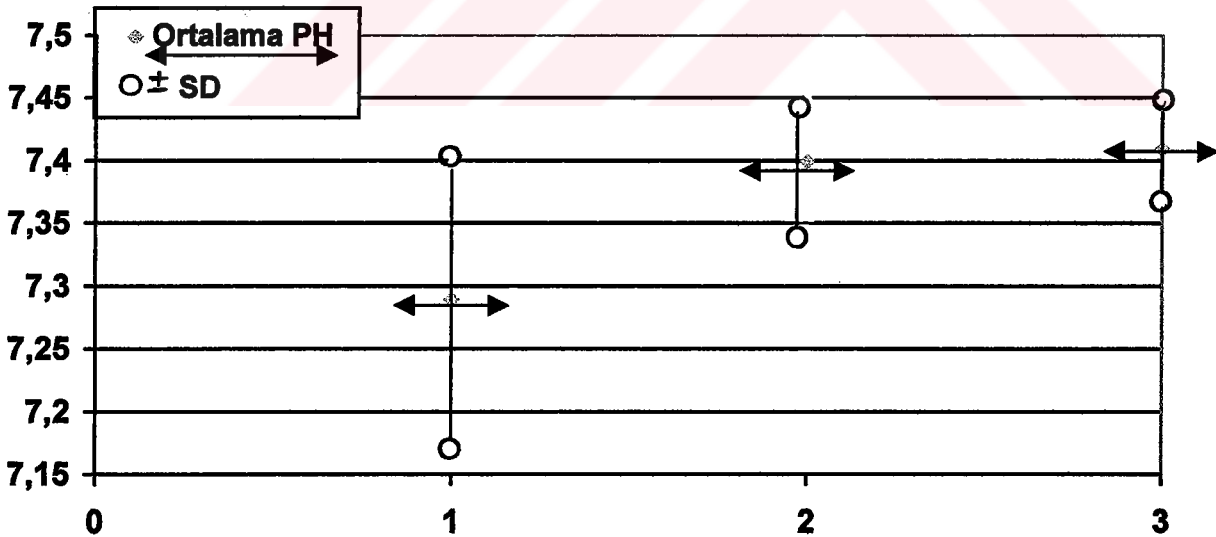
CRP akut meningokoksik septik şok grubundaki hastaları (Grup 1), sistemik meningokoksik hastalık grubundaki hastalardan (Grup 2) ayırmada anlamsız olarak saptandı.

Tablo 17: Hastaların pH değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
1.GRUP	7.29 \pm 0.12	7.35 (7.01- 7.43)
2.GRUP	7.40 \pm 0.05	7.38 (7.36- 7.48)
3.GRUP	7.41 \pm 0.04	7.42 (7.34- 7.45)

1. Grup ile 3. Grup arasında $p = 0.02$

Akut meningokoksik septik şok grubundaki hastaların (Grup 1) pH değerleri diğer hastalardan anlamlı olarak düşük saptandı. Sistemik meningokoksik hastalık grubunda (Grup 2) ise diğer gruplara göre anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 7).

**Şekil 7: Hastaların pH değerlerinin karşılaştırılması**

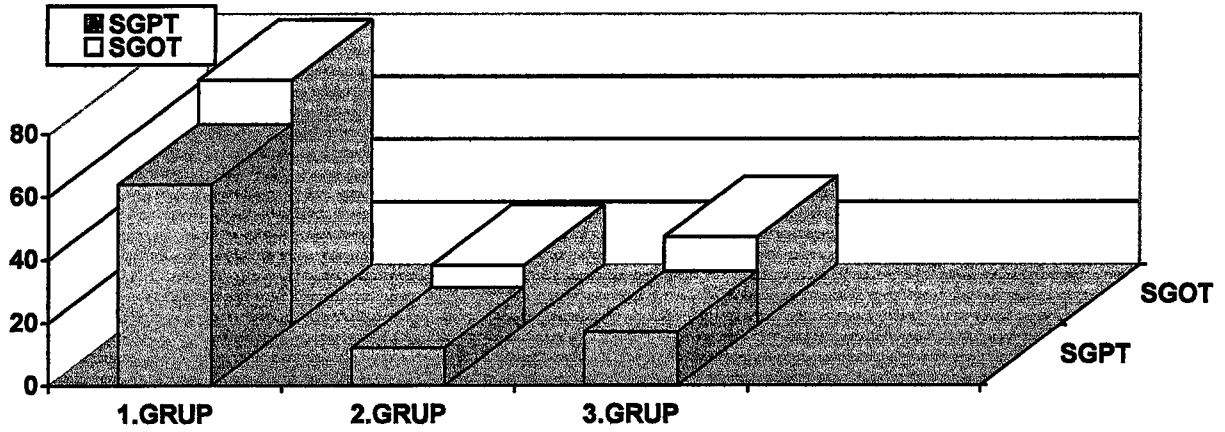
1. grup ile 3. Grup arasında $p = 0.02$

Tablo 18: Hastaların SGOT ve SGPT değerlerinin karşılaştırılması (U/ L)

	SGOT		SGPT	
	Ort \pm SD	Median(Dağılım)	Ort \pm SD	Median(Dağılım)
1.Grup	111 \pm 94	78 (26- 341)	81.6 \pm 69.7	64 (11- 208)
2.Grup	19.7 \pm 8	19 (10- 28)	10.7 \pm 2.6	12 (6- 14)
3.Grup	31.8 \pm 14	28 (12- 58)	15.1 \pm 5.5	17 (7- 24)

SGOT için 1. grup ile 2. Grup arasında $p < 0.001$
1. grup ile 3. Grup arasında $p = 0.06$
2. grup ile 3. Grup arasında $p = 0.73$

SGPT için 1. Grup ile 2. Grup arasında $p < 0.001$
1. grup ile 3. Grup arasında $p = 0.04$
2. grup ile 3. Grup arasında $p = 0.82$

**Şekil 8**

Tablo 19: Hastaların üre ve kreatinin değerlerinin karşılaştırılması (mg/ dl)

	ÜRE		Kreatinin	
	Ort ± SD	Median(Dağılım)	Ort ± SD	Median(Dağılım)
1.GRUP	47.2 ± 23	43 (15 - 94)	1.25 ± 0.6	1 (0.4 - 2.3)
2.GRUP	22.2 ± 6.05	22 (12 - 32)	0.64 ± 0.2	0.6 (0.3 - 1)
3.GRUP	24.7 ± 11.3	23 (14 - 49)	0.79 ± 0.3	0.7 (0.4 - 1.4)

ÜRE

- 1. grup ile 2. grup arasında $p = 0.049$
- 1. grup ile 3. grup arasında $p = 0.108$

KREATİNİN

- 1. grup ile 2. grup arasında $p = 0.048$
- 1. grup ile 3. grup arasında $p = 0.246$

Tablo 20: Hastaların HCO₃ değerlerinin karşılaştırılması (mEq/ L)

	Ortalama ± SD	Median (Dağılım)
1.GRUP	16.8 ± 5.7	19.6 (6.1- 23)
2.GRUP	18.8 ± 2.2	18.9 (16- 22)
3.GRUP	21.15 ± 4.5	19.6 (17.3- 29)

1.Grup ile diğer gruplar arasındaki $p = 0.60$

Tablo 21: İnterlökin- 6 (IL- 6) değerlerinin karşılaştırılması (pg/ ml)

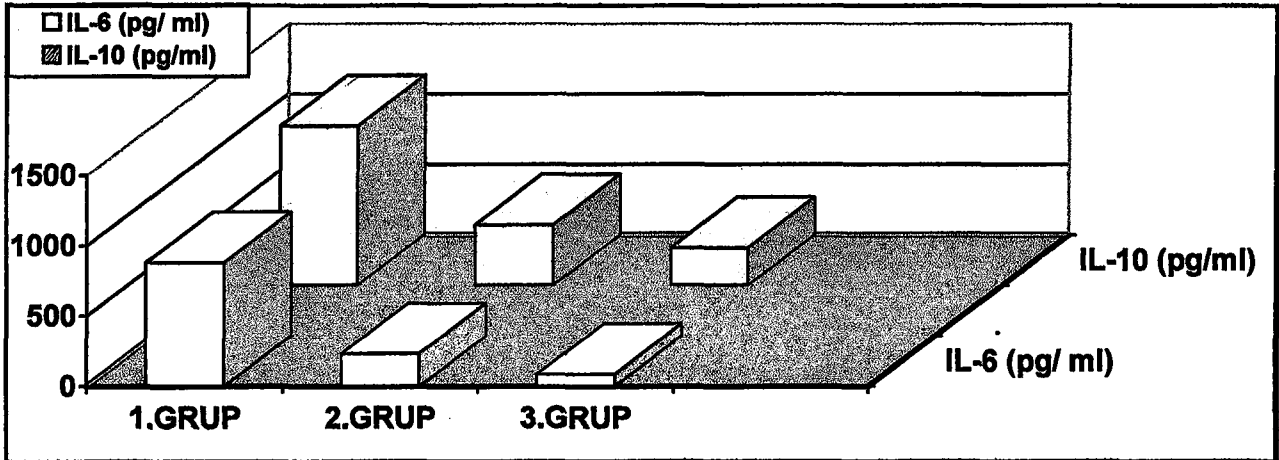
	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
Tüm hastalar	475.57 \pm 460	378 (5 – 1000)
1. GRUP	879.44 \pm 297.3	1000 (49 – 1000)
2. GRUP	230.91 \pm 370	30.7 (5 – 1000)
3. GRUP	85.5 \pm 136	17 (5 – 378)
KONTROL	5.08 \pm 0.25	5 (5 – 5.8)

Tüm hasta gruplarında IL- 6 kontrol gruplarından anlamlı yüksek ($p < 0.0001$)

1. grup ile 2. Grup arasında $p = 0.02$

1. grup ile 3. Grup arasında $p = 0.001$

1. Gruptaki hastaların (Akut meningokoksik septik şok) IL- 6 değerleri diğer tüm hastalardan anlamlı ölçüde yüksek olarak saptandı. Birinci grubun hem 2 hemde 3. Grup ile arasında anlamlı fark saptandı.



Şekil 9: IL- 6 ve IL- 10 ortalamaları

IL- 6 için 1. Grup ile 3. Grup arasında $p = 0.001$

IL- 10 için 1. Grup ile 3 Grup arasında $p = 0.01$

Tablo 22: IL- 10 değerlerinin karşılaştırılması (pg/ ml)

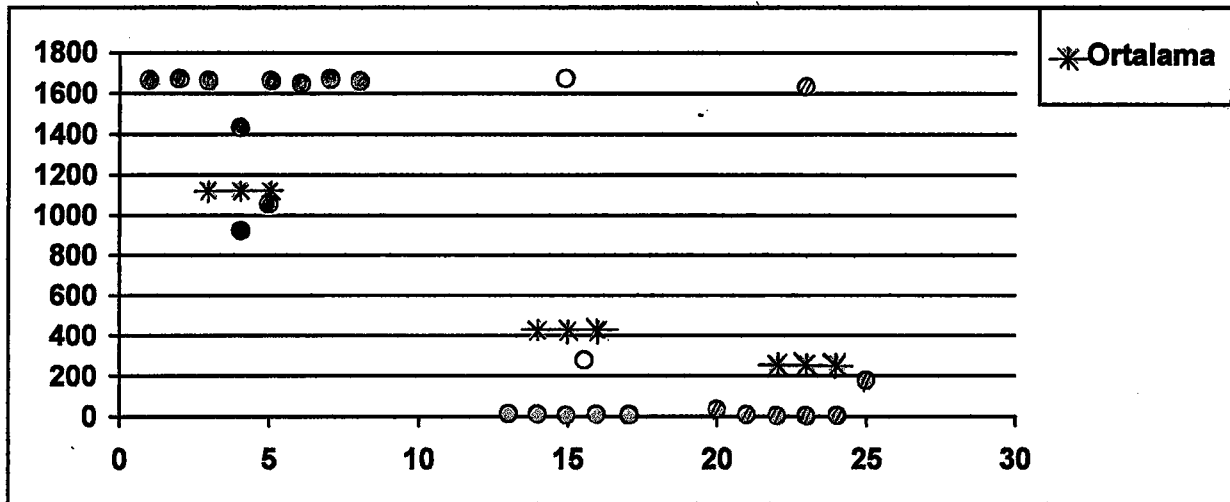
	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
Tüm hastalar	692.9 \pm 759	186 (0.6 – 1675)
1.GRUP	1130.7 \pm 674	1640 (45 – 1675)
2.GRUP	430.5 \pm 731	6.9 (3.4 – 1672)
3.GRUP	267.4 \pm 609	10 (0.6 – 1640)
KONTROL	6.88 \pm 9.08	4.3 (0 – 24)

1. Grup ile 3. Grup arasında $p = 0.01$

1. Grup ile 2. Grup arasında $p = 0.11$

Tüm hasta gruplarında IL-10 kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p < 0.001$)

IL-10 akut meningokoksik septik şok grubunda (grup 1) belirgin olarak yüksek saptanırken ($p = 0.01$), sistemik meningokoksik hastalık grubu (grup 2) ile arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0.11$).



Şekil 10: IL-10 ortalamalarının karşılaştırılması (pg /ml)

d) MORTALİTE, MORBİDİTE VE PROGNOZLA İLGİLİ SONUÇLAR

Çalışma süresi içinde iki hasta kaybedildi (mortalite % 8). Hastaların her ikisinde ilk 24 saat içinde kaybedildi. Bu hastaların birincisinde başvuru esnasında 5, ikincisinde 3 organ yetersizliği vardı. GMSPS sırasıyla 7 ve 6 olarak saptanmıştı. Her ikisinde kaybedildikleri ana kadar dopamin, dobutamin ve adrenalin desteği almışlardı (Tablo 5).

İkisi eks olan toplam üç hastaya mekanik ventilasyon uygulandı (% 12). Bir hastada ortopedik girişim gerektiren artrit tablosu gelişti. Konvülzyon 3 hastada (% 12), myokardit ve aritmi 1 hastada gözlemlendi (% 4). İnotropik destek tedavisi (dopamin ve/ veya dobutamin) AMSSŞ'lu tüm hastalara (n = 11) uygulanırken, ikinci ve üçüncü grupta sadece birer hastaya uygulandı (Tablo 5). Ayrıca AMSSŞ grubunda üç hastayada dopamin ve dobutamine ek olarak adrenalin perfüzyonu uygulandı.

Hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında akut meningokoksik septik şoklu hasta grubunun (grup 1) hastanede kalış süresi diğer gruplardan anlamlı derecede uzun olarak saptandı (Tablo 23).

Tablo 23: Hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması (gün)

	Ortalama \pm SD	Median (Dağılım)
1. GRUP	24.6 \pm 29	15 (7 -99)
2. GRUP	7.7 \pm 2.8	7 (5 - 14)
3. GRUP	6.14 \pm 3.3	7 (2 - 10)

1. grup ile diğer gruplar arasındaki $p = 0.01$

NO	YAŞ	CİNS	ŞOK	SF	TDP	Dopamin	Dobutamin	Hemokültür	KanLatex	BOSKültür	BOSLatex	SGOT	SGPT	ÜRE	Kreatinin
1-	7 y	E	+	1 KEZ		36 SAAT		+	+			26	22	42	1,2
2-	3 y	K	+	3 KEZ	3 KEZ	24 SAAT	24 SAAT		+			341	208	69	1,7
3-	2 y	K	+	3 KEZ	4 KEZ	10 SAAT	10 SAAT		+			55	78	51	0,9
4-	7 y	E	+	1 KEZ	4 KEZ	36 SAAT	36 SAAT		+			90	38	62	2,1
5-	1 y	E	+	1 KEZ	1 KEZ	24 SAAT	24 SAAT				+	127	64	33	0,4
6-	2 y	E	+	1 KEZ	1 KEZ	24 SAAT	24 SAAT	+				46	18	39	1
7-	16 y	E	+	3 KEZ	6 KEZ	120 SAAT	96 SAAT					219	156	94	2,3
8-	5 y	K	+	2 KEZ	2 KEZ	144 SAAT	144 SAAT					57	29	56	1,7
9-	8 ay	E	+	1 KEZ	2 KEZ	36 SAAT						138	178	15	0,8
10-	2 y	K	+	2 KEZ	2 KEZ		24 SAAT	+				44	11	43	0,7
11-	2 y	K	+	1 KEZ			24 SAAT					78	96	16	0,9
12-	18 ay	K			2 KEZ				+			27	12	22	0,6
13-	1 y	E										28	14	22	0,6
14-	2.5 y	K										10	6	12	0,3
15-	22 ay	E						+				10	12	26	1
16-	6.5 ay	E									+	16	9	20	0,8
17-	9 y	K		1 KEZ	1 KEZ							19	10	32	0,8
18-	4.5 y	K		1 KEZ		24 SAAT						28	12	22	0,4
19-	3 y	E										38	17	18	0,5
20-	2 y	K										24	7	23	1,4
21-	2 y	K										28	17	21	0,7
22-	9 y	E										36	24	25	0,7
23-	1.5 y	K			2 KEZ							58	17	49	0,7
24-	9 ay	E		2 KEZ	1 KEZ	24 SAAT	24 SAAT					27	10	23	0,4
25-	3.5 y	K										12	14	14	1,1

TDP: Taze donmuş plazma
BOS: Beyin omurilik sıvısı

TARTIŞMA

Tıp dünyasındaki tüm gelişmelere rağmen meningokoksik hastalıklar halen yüksek ölüm oranı ile birlikte epidemilere neden olmaktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte çocuklarda daha sık görülmekte ve daha ağır klinik tablolara neden olmaktadır (2,31,36).

Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilen meningokoksik sepsis ve septik şok patogeneğinde çeşitli inflamatuvar mediatörlerin yer aldığı bilinmektedir. Fakat son yıllara kadar sadece TNF, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin belirgin rol oynadığı düşünülmekteydi. Anti inflamatuvar sitokinlerin de patogeneşte yer aldığı son yıllarda Bone ve arkadaşlarının bu konudaki çalışmalarından sonra gündeme gelmiştir (9,11).

Bu çalışmada peteşi, purpura ve sepsis bulguları ile başvuran 25 hastanın epidemiolojik özellikleriyle birlikte, klinik ve laboratuvar bulgularıyla başvuru esnasındaki IL-6 ve IL-10 düzeylerini değerlendirdik.

Hastaların epidemiolojik özellikleri değerlendirildiğinde çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşı 59 ay olarak saptandı (8 ay- 16 yaş). Gruplar arasında yaş farkı saptanmadı. Bu hastaların yaklaşık yarısını 2 yaş ve altındaki hastalar oluşturmaktaydı (% 52). Tüm dünyadaki olgular incelendiğinde meningokoksik infeksiyonların % 90'ının çocuklarda görüldüğü ve bunların da yaklaşık yarısını 2 yaş ve altındaki çocukların oluşturduğu göze çarpmaktadır (36,37).

Literatürde meningokoksik infeksiyonlar için erkek predominansı vurgulanmakla birlikte (2) bu çalışmadaki hastaların cinsiyet oranı birbirine çok yakındı (% 48 erkek, % 52 kız).

Meningokoksik infeksiyonlar epidemisi şeklinde genellikle sonbahar ve kış aylarında görülürse de çoğunlukla sporadiktir (36). Çalışmamızda yer alan hastaların mevsimsel dağılımı incelendiğinde (Şekil 3) en fazla ocak ayında hasta görülmesine rağmen (n= 5) genel toplama bakıldığında yaz dönemi (nisan- eylül) ve kış dönemi (ekim- mart) arasında fark saptanmadı. Fakültemiz bir referans merkezi olduğundan ve seçilmiş olgular gönderildiğinden mevsimsel dağılımla ilgili genelleme yapmanın gerçekçi olmayacağı kanısındayız.

N. meningitidis üretilmesi zor bir bakteri olduğundan ve her hastada mikrobiolojik yöntemlerle etkeni üretmek mümkün olmadığından meningokoksik hastalıklarla ilgili çalışmalarda farklı tanı kriterlerine rastlamak mümkündür (8,36,21,60). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında 100 hastanın 48'inde pozitif hemokültür sonucu elde edilmiş ve meningokoksik infeksiyon tanısı aşağıdaki kriterlere göre konmuştur (79):

- 1) Etkenin izolasyonu (Kan, BOS veya lezyon kültüründen),
- 2) Etkenin BOS veya lezyondan yapılan gram boyamasında görülmesi,
- 3) BOS veya kanda *N. meningitidis* için lateks aglutinasyon testinin pozitif saptanması,
- 4) Meningokoksik infeksiyonlar ile uyumlu tipik klinik gidiş veya otopsi bulguları.

Bjerre ve arkadaşlarının çalışmasında meningokoksik infeksiyon tanısı BOS ve/ veya kanda *N. meningitidis* üretilmesiyle konmuş, BOS'ta minimal pleositoz ile birlikte hızla septik şoka neden olan meningokoksik infeksiyonlar "fulminan meningokoksik septisemi" olarak tanımlanmıştır (8). Aynı çalışmada hastaların % 70'inde hemokültürde *N. meningitidis* üretilmiştir.

Bizim çalışmamızda da hastaların % 40'ında *N. meningitidis* mikrobiolojik olarak tanımlanmıştır (Tablo 24). Diğer hastaların tanısı daha önce belirtildiği şekilde literatürdeki kriterler esas alınarak konmuştur (36,47,64,70).

Hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde döküntünün başlangıcı ve hastaneye başvuru arasında geçen sürenin akut meningokoksik septik şok grubundaki olgularda anlamlı olarak daha kısa olduğu saptandı ($p = 0,04$) (Tablo 7). Bu gruptaki hastaların tüm klinik özelliklerinin daha ağır olduğu ve tablo hızla ilerlediği için ailelerin kısa süre içinde hastaneye başvurdukları düşünülebilir. Ayrıca bu hastalarda LPS ve onun tetiklemesi ile sistemik dolaşıma salınan proinflamatuvar sitokinlerin miktarının fazla olması veya hastaların daha fazla duyarlılık göstermeleri bu konuda açıklayıcı olabilir. Kornelisse ve arkadaşlarının meningokoksik septik şoklu hastalarda yaptıkları bir çalışmada da kaybedilen hastalarda peteşilerin görülmesi ve hastaneye başvuru arasında geçen sürenin yaşayanlara göre anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır (37). Biri hariç tüm hastalarımızda mevcut olan ateş şikayeti ise döküntü kadar uyarıcı olmamış, ve ateşin başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır

Meningokoksik hastalıkların klinik spektrumu asemptomatik infeksiyondan septik şoka kadar geniş bir yelpazede kendini gösterdiği gibi başvuru esnasında hastaların bu klinik tablolardan hangisi ile uyumlu olduğunu anlamak her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle bazı hastalar zamanında yoğun bakım ünitelerine ulaşamazken, bazı hastalara da gereksiz tedaviler uygulanabilmektedir. Meningokoksik hastalıklar için geliştirilen prognostik skorlama sistemleri bu açıdan hekimlere fayda sağlamakta, yoğun tedavi gereksinimi olan hastaların önceden belirlenmesine yardımcı olmaktadır (59,63,64,68,79).

Prognostik skorlama sistemleri, hızlı ve yoğun tedavi ihtiyacı olan hastaların belirlenmesi ve prognozun önceden tahmin edilerek daha etkili tedavi uygulamalarının yapılabilmesi için çok faydalıdır. Bugüne kadar bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Oluşturulan skorlama sistemlerinin çoğunda meningeal irritasyon bulgularının varlığı veya BOS'ta lökosit artışı gibi özellikler değerlendirmeye alınmış ve bunların iyi prognozu gösterdiği belirtilmiştir (64,68,79). Ancak genel durumu kötü olan hastalarda her zaman LP yapılması mümkün olmadığı gibi ense sertliğinin değerlendirilmesi değerlendiriciye göre bazı durumlarda değişebilmektedir. Tesoro ve arkadaşları diğer prognostik skorlama sistemlerinin aksine menenjit varlığının iyi prognostik faktör olmadığını ifade etmişlerdir (63). Bizim çalışmamızda septik şoklu hasta grubunda menenjit oranı % 36 bulunurken SMH grubunda bu oran % 85 olarak saptandı. Aralarındaki fark anlamlıydı ($p = 0.01$). Bizim çalışmamızda alınan sonuçlar ışığında menenjit varlığı iyi prognostik kriter olarak yorumlanabilir.

Hastalarımızın başvuru esnasındaki GKS ve GMSPS değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4). Hastaneye başvuru anındaki bilinç durumlarını değerlendirmemizde objektif bir yöntem olarak kullanılan GKS kaybedilen iki hasta dışında tüm hastalarda 10 ve üzerindeydi. Kaybedilen hastalarımızın ise başvuru esnasında GKS 4 ve 5 olarak değerlendirildi fakat bu hastalarımızın sayısı az olduğu için istatistiksel olarak bu fark değerlendirilemedi.

Thomson ve arkadaşlarının GMSPS'nu değerlendirdiği on yıllık retrospektif bir çalışmada kaybedilen hastaların hepsinde skorun 8 ve üstünde olduğu saptanmış, skoru 10 ve üstünde olan hastalarda ise bu skorlama yönteminin ölüm riskini önceden belirlemedeki duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 98 olarak bulunmuştur (64). Buna karşılık son dönemde yapılan çalışmalarda GMSPS ile ilgili çelişkili sonuçlar saptanmış ve daha yüksek skorlarda bile yaşayan hastalar bildirilmiştir. Kirsch ve arkadaşlarının çalışmasında GMSPS 8 ve daha yüksek olan hastalarda mortalite oranı % 30 olarak bulunmuştur (36). Bizim çalışmamızda ise

kaybedilen 2 olgunun GMSPS 6 ve 7 olarak saptandı. Skoru 10 ve üstünde olan hasta saptanmadı.

Kornelisse ve arkadaşları prognostik skorlamalarda objektif laboratuvar kriterlerinin daha gerçekçi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Meningokoksik septik şoklu hastalarda lojistik regresyon analizi sonucunda 4 laboratuvar parametresinin ölümcül gidişi gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bu parametreler trombositopeni, hipopotasemi, negatif baz açığı ve CRP düşüklüğü olarak belirlenmiştir (37). Çalışmamızda bu parametrelerden sadece trombosit sayısı AMSSŞ'lu grupta diğer gruplardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Tablo 10, Şekil 5). SMH grubu ile AMSSŞ grubu arasındaki fark daha belirgindi ($p= 0.02$). Buna karşılık Bjerre ve arkadaşlarının yaptığı trombopoetin ve trombosit değerlerinin incelendiği bir çalışmada fulminan meningokoksik septisemili hastalarda trombositopeninin zaten beklenen bir bulgu hatta bir kural olduğu ifade edilmektedir (8).

Meningokoksik hastalıklarda ilk kullanılan prognostik skorlama sistemi olan Steim ve Damrosch'un 1966'da geliştirdiği sistemi hastalarımızda değerlendirdik. Bu sistemde başvurudan önceki 12 saat içinde peteşi varlığı, şok olması, menenjit yokluğu, lökosit sayısının $< 10000/ \text{mm}^3$ olması ve sedimentasyonun $< 10 \text{ mm/saat}$ olması kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (59). Bu faktörlerden 4 veya daha fazlasının varlığının mortaliteyi % 100 gösterdiği ifade edilmiştir.

Bu çalışmada kaybedilen her iki hastada bu faktörlerden 4 tanesi mevcuttu. Yaşayan hastalarımızda ise bu özelliklerden en fazla 3 tanesi bir arada saptanmıştı. Fakat kaybettiğimiz hasta sayısı az olduğu için bu verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi mümkün olmadı.

Bu çalışmada infeksiyon göstergesi olarak kullanılan CRP ve WBC değerlerini incelediğimizde AMSSŞ ve SMH grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Meningokoksik septik şoklu çocuklarda yapılan bir çalışmada kaybedilen hastaların WBC ve CRP değerleri düşük olarak saptanmış fakat CRP değerlerinin düşüklüğü istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (37).

Prognozu değerlendiren çeşitli çalışmalarda lökopeni kötü prognostik faktör olarak ifade edilmesine karşılık (37,59,79) çalışmamızda bu konuda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu konuda ilk yapılan çalışmalardan biri olan Stiehm ve Damrosch'un 1966'da

yayınladıkları çalışmada normal veya düşük WBC değerleri kötü prognostik faktör olarak ifade edilmiştir (59).

Wong ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında kaybedilen hastalarda lökopeninin belirgin olduğu ifade edilmektedir (79).

Bizim çalışmamızda toplam 25 hastadan ikisini kaybettiğimiz ve ölen hasta sayısı çok az olduğu için, ölen hastalarımızda trombositopeni ve lökopeni saptanmış olmasına karşılık bunları istatistiksel olarak değerlendirmemiz mümkün olmadı.

Çeşitli çalışmalarda sedimentasyon düşüklüğünün kötü prognozu gösterdiği ifade edilmektedir (59,63). Çalışmamızda tüm gruplar arasında sedimentasyon açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark saptanan bir diğer laboratuvar parametresi kalsiyumdu. AMSS' lu hastalarda belirgin hipokalsemi saptandı ($p= 0,01$) (Şekil 6,Tablo 11). Mallet ve arkadaşları da fulminan meningokoksemili hastalarda belirgin hipokalsemi saptamışlardır (42). Meningokoksik septik şoklu 75 hastada yapılan bir diğer alışmada hastaların çoğunda hipokalsemi görüldüğü ifade edilmektedir. Fakat kaybedilen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük kalsiyum düzeyleri saptanmış olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (37). Bu çalışmada hastalığın başlangıç döneminde konvülsiyon geçiren meningokoksik septik şoklu olgularda daha belirgin hipokalsemi olduğu da belirtilmektedir. Hipokalsemiyle birlikte hipotansiyon, asidoz ve elektrolit bozukluğu olan hastalarda miyokard fonksiyonları etkilenmektedir. Tüm bu faktörler aritmi ve kardiak arrest gelişimini kolaylaştırmaktadırlar. Ayrıca hipokalseminin meningokoksik hastalıklar dışında da sepsis ve septik şoklu hastalarda kötü prognozu gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (16,54).

Çalışmamızda baz açığı değerleri için gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken AMSS'lu hastalarda pH diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 17, Şekil 7). AMSS grubundaki hastaların ortalama HCO₃ değerleri diğer gruplardan düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı. Artan serum laktat düzeyleri ve metabolik asidoz AMSS'ta uç organ perfüzyonunun bozulduğunun işareti olarak algılanabilir. AMSS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda kaybedilen hastalarda belirgin metabolik asidoz gösterilmiştir (37). Septik şoklu hastalarda solunum kaslarının yorulması ya da şok akciğeri gelişmesi de CO₂ değerlerini etkileyerek asidoz gelişimine katkı sağlamaktadır.

AMSSŞ grubundaki hastaların (1. grup) dopamin ve dobutamin alma oranları % 81 iken SMH grubunda (2. grup) bu oranlar dopamin için % 28, dobutamin için % 14 olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p= 0,01$). Birinci gruptaki hastaların tamamına en az bir kez SF verilmiş, % 81'ine TDP transfüzyonu uygulanmıştı. İkinci grupta ise sadece 2 hastanın (% 28) TDP ihtiyacı olmuştu (Tablo 5). Bu bulgular hastaların klinik gidişleri ile karşılaştırıldığında uyumludur ve hastalarda şok tanısının doğru konduğunun bir göstergesidir.

Hastanede kalış süreleri açısından değerlendirildiğinde AMSSŞ grubunun ortalama 24.6 ± 29 gün, SMH grubunun 7.7 ± 2.8 gün, ŞM/ PS grubunun ise 6.14 ± 3.3 gün hastanede kaldığı saptandı. Birinci grubun hastanede kalış süresi diğer gruplara göre anlamlı derecede uzundu ($p= 0.01$) (Tablo 23).

Bu çalışmada SGOT, SGPT, üre ve kreatinin değerleri de AMSSŞ'lu hasta grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Özellikle SGOT ve SGPT için bu fark ileri derecede anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 18, Şekil 8). AMSSŞ'lu hastalarda organ yetersizliği bulgularının daha fazla görülmesi ve çoklu organ yetersizliği sendromunun hızla oluşması bu laboratuvar parametrelerindeki yüksekliği açıklamaktadır. Çalışmamızda AMSSŞ'lu hastalarda en fazla 5 organ yetersizliği bulgusu saptanmışken, diğer gruplardaki hastalarda en fazla 1 organ yetersizliği saptanmıştır ($p = 0,02$).

Aşırı şekilde artış gösteren sitokinlerin vücuttaki yıkıcı etkilerinin oluşmasıyla AMSSŞ'lu hastaların çoğunda ÇOYS tablosu gelişmektedir. Hastanın başvuru esnasında ne kadar çok organ yetersizliği bulgusu varsa prognoz da o kadar kötü olacağı söylenebilir.

Çalışmamızda mortalite oranını % 8 olarak saptadık. Tüysüz ve arkadaşlarının 140 hastayı incelediği 5 yıllık geriye dönük bir çalışmada (1985-1989) mortalite oranı % 8,6 olarak bulunmuştur (69). Mortalite oranı ülkeler arasında değişmekle birlikte % 5- 20 arasındadır, epidemiler esnasında ise % 40'a kadar yükselebildiği ifade edilmektedir (2,31,34).

N. meningitidis'in hastalarda asemptomatik bakteriyemiden ağır septik şoka kadar çok farklı klinik tablolara neden olmasında da sitokinlerin rolü büyüktür. Meningokoksik infeksiyonlarda proinflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinlerin incelendiği bir çalışmada meningokoksik menenjitte tüm bu sitokinlerin (IL-1, TNF, IL-1Ra, sTNFRp55, sTNFRp75) kanda normal olup BOS'da arttığı , menenjit (-) meningokoksik sepsiste ise kanda da atıkları saptanmıştır (70).

Waage ve arkadaşlarının endotoksin vererek deneysel olarak oluşturdukları meningokoksik menenjit tablosunda BOS' da proinflamatuvar sitokinlerin hızla arttığı gözlenmiş ve bunu takiben granülositlerin ortaya çıkışı ve protein artışı gerçekleşmiş (76). Sitokinlerin (TNF; IL-6) direkt BOS'a verilmesiyle benzer şekilde inflamatuvar yanıt oluştuğu gösterilmiştir. Bu sitokinlere karşı geliştirilen antikörlerin deneysel olarak oluşturulan menenjitte inflamasyonu azalttığı saptanmıştır, bu da sitokinlerin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (62).

Van Deventer ve ark. sağlıklı gönüllülerde deneysel olarak endotoksin vererek oluşan sitokin yanıtını incelemiştir. Endotoksin verildikten 30- 45 dakika sonra TNF değerlerinin arttığı ve 60- 90 dakika içinde maksimum düzeye ulaştığı saptanmıştır. IL- 6'nın ise TNF'den 15 dakika sonra artmaya başladığı ve 120- 150 dakika içinde maksimum düzeye ulaştığı belirtilmiştir. Endotoksin verildikten 50- 90 dakika sonra deneklerde baş ağrısı , kas ağrıları, mide bulantısı gibi semptomlar görülmeye başlamıştır. Hepsinde nabız ve vücut sıcaklığı artmış, 120 dakika sonra hipotansiyon gelişmiştir. Vücut sıcaklığının maksimum olduğu anda TA en düşük seviyelerde saptanmıştır (73).

Endotoksin verildikten sonra ilk 60 dakikada WBC düşüklüğü gözlenmiş fakat daha sonra artmaya başlamış. IL-6 düzeyinin en yüksek saptandığı saatlerde ateşinde en yüksek değerlerde olduğu ifade edilmektedir. Lökopeninin en belirgin olduğu zaman ve TNF yüksekliğinin en fazla olduğu dönem arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

Tüm bireylere aynı doz endotoksin verilmesine rağmen IL-6 yanıtları arasında çok belirgin fark olması makrofajların sitokin salınımları arasında kişisel farklılıklar olduğunu düşündürmektedir (73).

Çalışmamızda meningokoksik infeksiyonların akut döneminde proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 ve anti inflamatuvar bir sitokin olan IL- 10'un her ikisinde arttığını saptadık.

Hastaları akut meningokoksik septik şok (AMSS), sistemik meningokoksik hastalık (SMH) ve şüpheli meningokoksemi / purpurik sepsis (ŞM / PS) olarak üç farklı klinik tabloda değerlendirdik.

Akut meningokoksik septik şok grubunda IL- 6 ve IL- 10 değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 21 ve 22, Şekil 9). IL- 6 AMSS grubundaki hastalarda diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek saptanırken, IL-10 değerleri açısından AMSS ve SMH grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların başvuru esnasında prognozlarını önceden tahmin edebilme ihtimali değerlendirildi. IL- 6 için sınır değer 250 pg/ ml olarak kabul edilirse bu değer üstündeki değerlerin fulminan meningokoksemi göstermedeki duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 78 olarak saptandı. IL- 10 için sınır değer 100 pg/ ml olduğunda duyarlılığı % 90 özgüllüğü % 71 olarak saptandı.

Bu sonuçlar ışığında mortalitesi çok yüksek olan fulminan meningokoksemi hastaların başvuru anında tahmin ederek acil tedaviye başlamamızda IL-6' nın başarılı bir gösterge olduğunu ifade edebiliriz.

Çalışmamızda meningokoksik septik şokun başlangıç döneminde çok yüksek miktarda IL- 10' un sistemik dolaşıma salgılandığını saptadık (median 1640 pg/ ml).

IL-10 LPS ile aktive olmuş monositlerden pro inflamatuvar sitokinlerle birlikte salgılanır. IL-10'un aynı zamanda monosit ve makrofajlardan sitokin salınımına güçlü inhibitör etkisi de bilinmektedir (28). Ortama anti IL-10 antikoru eklendiğinde bu inhibitör etki ortadan kaldırılabilir. Bu inhibitör etkiler in vivo ortamda da gösterilmiştir. Gerard ve arkadaşları LPS uygulanmadan önce deneklere IL-10 reseptörü verildiğinde dolaşımdaki TNF ve IF- γ oranında azalma olduğunu ve LPS'in zararlı etkilerinin önlendiğini saptamışlardır (32). Anti IL-10 antikoru kullanılarak IL-10'un etkileri bloke edildiğinde artan pro inflamatuvar sitokinler mortalitede artışa neden olmaktadır. Benzeri invitro ve invivo çalışmalarda pro inflamatuvar sitokinlerdeki duyarlılık azalması, endojen IL-10'un doğal regülatör ve anti inflamatuvar rolünü vurgulamaktadır (28,70,74).

Derkx ve arkadaşları çocuklarda fulminan meningokoksik septik şokta pro inflamatuvar sitokinlerle birlikte IL-10'un da dolaşıma salgılandığını ve bunun diğer bakterilerle oluşturulan sepsis tablolarından daha yüksek miktarda olduğunu ifade etmişlerdir (28). IL-10'un bu kadar yüksek miktarlarda salgılanması meningokoksik septik şokun fulminan

özelliğinden kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda bu hastalarda diğer gram negatif bakteriler ile oluşan sepsis tablolarından daha fazla endotoksin dolaşıma salgılanmaktadır (14).

IL-10 doğal bir anti inflamatuvar ajan gibi davranır, immun sistemin inflamasyonu kontrol için gösterdiği bir çaba olarak değerlendirilebilir. Van Deuren ve arkadaşları meningokoksik sepsisli hastaların monositlerinin LPS ile in vitro uyarıldığında pro inflamatuvar sitokin üretiminde yetersiz olduklarını göstermişler ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldıklarında daha fazla anti inflamatuvar sitokin (IL-1ra) ürettiklerini saptamışlardır (71). Daha fazla anti inflamatuvar sitokin üretilmesinin vücudun kendini koruma mekanizması olabileceği ifade edilmektedir.

Sonuçta fulminan meningokoksik septik şokun erken fazında hem yaşayan hem de kaybedilen hastalarda masif düzeyde IL-10 üretilmektedir. Tedavi amacıyla denenmekte olan anti sitokin ilaçların hastalığın ancak çok erken döneminde uygulanırsa fayda sağlayacağı düşünülmelidir. IL-10'un önemli proinflamatuvar sitokinler üzerine inhibitör etkisinin olması nedeniyle septik şokta koruyucu bir rolü olduğu iddia edilebilir.

Amacı organizmayı korumak olan proinflamatuvar sitokinleri baskılayan bir maddenin (anti inflamatuvar sitokinler) nasıl olup da organizmanın lehine çalıştığı bugün için açıklanamamış bir konudur. Bu çelişkinin bugün için net açıklaması yapılamamakta ve konunun temelinde bir zamanlama farkı olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hem septik şok hem de SMH grubunda her iki sitokinin artmış bulunması salgılanan LPS miktarlarının farklı oluşu veya bu LPS'e verilen yanıtta kişisel farklılıklarla açıklanabilir. Vücuttaki inflamatuvar olayların karmaşıklığı pro inflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokinlerin anlaşılmasını da zorlaştırmaktadır. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla bu olayların ileride aydınlatılması mümkün olacaktır.

Çalışmamızda özeleştiri yapılacak olursa dikkat edilecek nokta teknik nedenlerle IL-6'nın 1000 pg/ ml'nin üzerinde okunamamış olmasıdır. Eğer bu değerler tam olarak ifade edilebilseydi IL-6 ve IL-10 oranlarına bakarak dengenin iki tarafındaki kuvvetlerin etkileşimlerini açıklayabilmek daha kolay olabilirdi.

Sonuç olarak bu çalışmada peteşi, purpura ve sepsis bulgularıyla başvuran hastalarda erken dönemde değerlendirilen IL- 6 ve IL- 10 ölçümlerinin klinik takip ve prognozu belirlemede iyi bir gösterge olabilecekleri gösterildi. Klinik bulgulardan döküntünün başlangıcı ve hastaneye başvuru arasındaki sürenin kısa olması; laboratuvar bulgularından trombositopeni, hipokalsemi, asidoz ve organ yetersizliklerinin göstergesi olan SGOT, SGPT, üre, kreatinin yüksekliği kötü prognostik faktörler olarak değerlendirildi.

IL- 6 ve IL- 10 ölçümleriyle ağır septik şok gelişecek olguların önceden belirlenmesiyle gereksiz hasta yatışlarının engellenebileceği düşünüldü. Ayrıca bu bulgular ışığında IL- 6 ve IL- 10'un halen infeksiyon göstergesi olarak kullanımda olan lökosit ve CRP' ye üstün oldukları kanısına varıldı.

Bu ve benzeri çalışmaların daha büyük gruplarda değerlendirilmesiyle AMSS'lu hastalarda IL- 10 veya IL- 6 ya da antikorlarının verilmesiyle başlamış olan inflamatuvar sürecin yönlendirilmesi ve bunun yeni bir tedavi umudu olabileceği fikrine varıldı.

ÖZET

Meningokoksik infeksiyonlar yüksek mortalite oranı ve tüm dünyada epidemilere yol açması nedeniyle halen önemli bir halk sağlığı problemidir. Tüm çabalara rağmen mortalite oranı son 20 yılda pek değişmemiştir (% 7-20). Meningokoksik hastalıkların klinik spektrumu asemptomatik infeksyondan septik şoka kadar çok geniş bir yelpazede kendini gösterir. Hızlı seyir gösteren olgular ilk 12 saat içinde kaybedilebilir. Bu nedenle bilimsel araştırmalarda ve uygulamalarda peteşi, purpura ile sepsis bulguları olan hastalar aksi ispat edilene kadar SMH olarak kabul edilir ve hastaneye yatırılarak tedavi edilir. Bu durum bir yandan bazı hastaların gereksiz yatırılmasına yol açarken diğer yandan daha ciddi ağır septik şok gelişecek hastalar önceden bilinemediği için yoğun bakım tedavilerinin gecikmesine yol açabilir.

Bu çalışmada peteşi, purpura ve sepsis bulguları ile hastaneye başvuran hastalarda IL-6 ve IL-10 düzeylerinin değerlendirilmesiyle hastaların prognozlarını önceden tahmin etmeye ve tedavilerini hızlandırmaya yardımcı olacak yeni kriterler bulunması amaçlandı.

Çalışma kapsamına Haziran 1998 – Haziran 2000 tarihleri arasında İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Acil Pediatri bilim dalına başvuran ve sistemik meningokoksik hastalık ön tanısı ile acil servis ve çocuk yoğun bakım ünitelerine yatırılan 25 hasta alındı. Herhangi bir sağlık sorunu olmayan benzer yaş grubundaki 25 çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Hastalar kliniğimizdeki izlemleri sırasında hastalıkların seyrine göre akut meningokoksik septik şok (1. Grup), sistemik meningokoksik hastalık (2. Grup) ve şüpheli meningokoksemi/ purpurik sepsis (3. Grup) olarak üç grupta incelendi. AMSŞ tanımı için gerekli kriterler SIRS bulguları ile birlikte peteşi ve/ veya purpuranın olması, kan hacminin % 50'sinden fazla sıvı tedavisi ve/ veya inotropik destek gerektiren hemodinamik düzensizliğin olması kabul edildi. Klinik izlemleri süresince şok gelişmeyen, mikrobiyolojik olarak meningokokların gösterilemediği, infeksiyon göstergelerinin normal veya normale yakın olduğu ya da aseptik menenjit bulguları saptanan hastalar 3. gruba alındı.

Hastalarda ve kontrol grubunda immunometrik yöntemle IL- 6 ve ELİSA yöntemiyle IL- 10 bakıldı. Tüm hastalarda GKS, GMSPS ve organ yetersizliği parametreleri değerlendirildi. Ayrıca hastalarda lökosit, trombosit, kalsiyum, glikoz, elektrolitler, fibrinojen, CRP, sedimentasyon, pH, HCO₃, SGOT, SGPT, üre ve kreatinin değerleri de incelendi.

Akut meningokoksik septik şok grubunda IL- 6 ve IL- 10 değerleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Klinik bulgulardan döküntünün başlangıcı ve hastaneye başvuru arasındaki sürenin kısa olması; laboratuvar bulgularından trombositopeni, hipokalsemi, asidoz ve organ yetersizliğinin göstergeleri olan SGOT, SGPT, üre ve kreatinin yüksekliği kötü prognostik faktörler olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak bu çalışmada peteşi, purpura ve sepsis bulgularıyla başvuran hastalarda erken dönemde değerlendirilen IL- 6 ve IL- 10 ölçümlerinin klinik takip ve prognozu belirlemede iyi bir gösterge olabilecekleri gösterildi.

KAYNAKLAR

1. ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644- 1655.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics* 1996; 97: 404-412.
3. Andersen BM, Solberg O. Endotoxin liberation and invasivity of neisseria meningitidis. *Scan J Infect Dis* 1984; 16: 247-254.
4. Arango CA, Rathore MH. Neonatal meningococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1134-1136.
5. Arditi M, Ables L, Yogev R. Cerebrospinal fluid endotoxin levels in children with H. Influenzae meningitis before and after administration of intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1989; 160: 1005-1011.
6. Barquet N, Domingo P, Cayla JA, et al. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. *JAMA* 1997; 278: 491-496.
7. Begg N. Reducing mortality from meningococcal disease. *BMJ* 1992; 305: 133-134.
8. Bjerre A, Ovstebo R, Kierulf P, et al. Fulminant meningococcal septicemia: Dissociation between plasma thrombopoietin levels and platelet counts. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 643-647.
9. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235- 243.
10. Bone RC. Modulators of coagulation. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1381-1389.
11. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi organ failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 332- 333.
12. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-469.

13. Boyer D, Gordon RC, Baker T. Lack of clinical usefulness of positive latex agglutination test for *Neisseria meningitidis* / *Escherichia coli* antigens in the urine. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 779-780.
14. Brantzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, et al. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 195-204.
15. Brantzaeg P, Molles TE, Kierulf P. Complement activation and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989; 160: 58-65.
16. Burchard KW, Simms HH, Robinson A, et al. Hypocalcemia during sepsis: relationship to resuscitation and hemodynamics. *Arch Surg* 1992; 127: 265-272.
17. Burroughs M, Cabellos C, Prasad S, et al. Bacterial components and pathophysiology of injury to the blood-brain barrier: Does cell wall add to the effects of endotoxin in gram-negative meningitis? *J Infect Dis* 1992; 165 (Suppl 1): S82-5.
18. Campbell WN, Joshi M, Sileo D. Osteonecrosis following meningococemia and disseminated intravascular coagulation in an adult: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 452-455.
19. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al. Circulating IL-1 and TNF in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 79-84.
20. Cartwright K, Kroll S. Optimising the investigation of meningococcal disease. *BMJ* 1997; 315: 757-758.
21. Cartwright K, Reilly S, White D, et al. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* 1992; 305: 143-147.
22. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, et al. IL-10 inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med* 1993; 178: 2207-2211.
23. Chavanet P, Bonnotte B, Guiguet M, et al. High concentrations of intrathecal interleukin-6 in human bacterial and nonbacterial meningitis. *J Infect Dis* 1992; 166: 428-431.
24. Cougant DA, Hoiby EA, Magnus P, et al. Aseptic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 323-330.
25. Çetin ET, Candan I, Töreci K. *Neisseria meningitidis* suşlarının tiplendirilmesi. *İst Tıp Fak Mecm* 1975; 38: 694-706.

26. Dellinger RP, Bone RC (Honorary). To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998; 26: 178-179.
27. Densen P, Weiller JM, Griffiss JM, et al. Familial properdin deficiency and fatal meningococcemia. *N Engl J Med* 1987; 316: 922-926.
28. Derkx B, Marchant A, Goldman M, et al. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171: 229-232.
29. Derkx B, Wittes J, McCloskey R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of HA-1A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 770-777.
30. Dulkerian SJ, Klipatrick L, Costarino AT, et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995; 126: 872-876.
31. Estabrook M: *Neisseria meningitidis*. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 2000, p 826- 829.
32. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177: 547-550.
33. Giroir BP, Quint PA, Barton P, et al. Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet* 1997; 350: 1439-1443.
34. Glode MP, Smith AL: *Meningococcal Disease*. In Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of pediatric infectious diseases*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 1993, p 1185-1197.
35. Günhan C, Özkan F, Erdem I, et al. Meningokoksemi ile seyreden beyin omurilik sıvısı bulguları normal bir meningokoksik menenjit olgusu. *Ege Tıp Derg* 1991; 30: 388-389.
36. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 967-979.
37. Kornelisse RF, Hazelzet JA, Hop WCJ, et al. Meningococcal septic shock in children: Clinical and laboratory features, outcome and development of a prognostic score. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 640-646.
38. Kornelisse RF, Savelkoul HFJ, Mulder PHG, et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor receptors in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1996; 173: 1498-1502.

39. Kristiansen, B-E, Elverland H, Hannestad K. Increased meningococcal carrier rate after tonsillectomy. *BMJ* 1984; 288: 974.
40. Kuppermann N, Inkelis SH, Saladino R. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 867-873.
41. Lorenzon DR, Dux F, Wolk U, et al. Immunoglobulin A1 protease, an exoenzyme of pathogenic *Neisseria*, is a potent inducer of proinflammatory cytokines. *J Exp Med* 1999; 190: 1049-1058.
42. Mallet E, Lanse X, Devaux AM, et al. Hypercalcitoninemia in fulminant meningococcaemia in children. *Lancet* 1983; 1: 294.
43. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471-1477.
44. Polard AJ, Begg N. Meningococcal disease and healthcare workers. *BMJ* 1999; 319: 1147-1148.
45. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80: 290-296.
46. Punar M, Kaygusuz A, Özsüt H, et al. Penisiline duyarlılığı azalmış *Neisseria meningitidis* menenjitisi. *Klinik Derg* 1996; 2: 101-102.
47. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117-123.
48. Richmond P, Barrow R, Miller E, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569-1572.
49. Riordan FAI, Thomson APJ, Sills JA, et al. Who spots the spots? Diagnosis and treatment of early meningococcal disease in children. *BMJ* 1996; 313: 1255-1256.
50. Roman J, Fernandez F, Valesco F, et al. Serum TNF levels in neonatal sepsis and septic shock. *Acta Paediatr* 1993; 82: 352-354.
51. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508.
52. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: A 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis* 1992; 14: 394-402.

53. Saez-Nieto JA, Vazquez JA, Marcos C. Meningococci moderately resistant to penicillin [Letter]. *Lancet* 1990; 336: 54.
54. Sanchez GJ, Venkataraman PS, Pryor RW, et al. Hypercalcitonemia and hypocalcemia in acutely ill children: studies in serum calcium, blood ionized calcium and calcium- regulating hormones. *J Pediatr* 1989; 114: 952- 956.
55. Sapan N, Cüneydi Ş, Ildırım İ, et al. Yenidoğan döneminde görülen bir meningokoksemi olgusu. *ANKEM Derg* 1992; 2: 254 .
56. SCCM Concensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
57. Schaad UB, Kaplan SL, McCracken GH. Steroid therapy for bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 685-690.
58. Shenep JL, Flynn PM, Barrett FF, et al. Serial quantitation of endotoxemia and bacteremia during therapy for gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1988 ; 157: 565-568.
59. Stiehm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 1966; 68: 457-467.
60. Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *BMJ* 1992; 305: 141-143.
61. Stuart JM, Cartwright KAV, Robinson PM, et al. Effect of smoking on meningococcal carriage. *Lancet* 1989; ii: 723-725.
62. Tauber MG, Moser B. Cytokins and chemokines in meningeal inflammation: Biology and clinical implications. *C Infect Dis* 1999; 28: 1-12.
63. Tesoro LJ, Selbst SM. Factors affecting outcome in meningococcal infections. *AJDC* 1991; 145: 218-220.
64. Thomson APJ, Sills JA, Hart CA, et al. Validation of the Glasgow meningococcal septicemia prognostic score: A 10 year retrospective survey. *Crit Care Med* 1991; 19:26-30 .
65. Tuncer M, Gür I, Ertem U, et al. Once daily ceftriaxone for meningococccemia and meningococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 711-713.
66. Tunkel AR, Scheld WM. Alterations in the blood-brain barrier in bacterial meningitis: in vivo and in vitro models. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 911-913.

67. Turner PC, Southern KW, Spencer NJ, et al. Treatment failure in meningococcal meningitis [Letter]. *Lancet* 1990; 335: 732-733.
68. Tüysüz B, Özlü İ, Aji DY, et al. Prognostic factors in meningococcal disease and a new scoring system. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1053-1056.
69. Tüysüz B, Özlü İ, Erginel A. Meningokok hastalıklarının epidemiyolojisi: 140 hastalık bir çalışma. *İst Çocuk Klin Derg* 1992; 27: 32- 35.
70. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AKM, et al. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 433-439.
71. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Demacker PNM, et al. Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections. *J Infect Dis* 1994; 169: 157-161.
72. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Vannier E, et al. The pattern of interleukin-1 β and its modulating agents IL-1 receptor antagonist and IL-1 soluble receptor type II in acute meningococcal infections. *Blood* 1997 ; 90: 1101-1108.
73. van Deventer SJH, Büller HR, ten Cate JW, et al. Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood* 1990; 76: 2520-2526.
74. van Furth AM, Seijmonsbergen EM, Langermans JA, et al. High levels of interleukin 10 and tumor necrosis factor α in cerebrospinal fluid during the onset of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 220-222.
75. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 14: 355-357.
76. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, et al. Local production of TNF, IL-1 and IL-6 in meningococcal meningitis. *J Exp Med* 1989; 170: 1859-1867.
77. Westendorp RGJ, Langermans JAM, de Bel CE, et al. Release of tumor necrosis factor: An innate host characteristic that may contribute to the outcome of meningococcal disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 1057-1060.
78. Westendorp RJG, Langermans JAM, Huizinga TWJ, et al. Genetic influence on cytokin production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 170-173.
79. Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 224-227.

80. Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX, et al. School-based clusters of meningococcal disease in the United States. *JAMA* 1997; 277: 389-395.
81. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. *J Infect Dis* 1994; 169: 847-852.

