



Çocuklarda Meningokok Enfeksiyonlarının Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Prognozlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Clinical, Laboratory Findings and Prognoses of Meningococcal Infections in Children: A Single Center Experience

Gülsüm Alkan¹(ID), Melike Emiroğlu¹(ID), Şadiye Kübra Tüter Öz¹(ID), Meltem Kıymaz¹(ID), Uğur Arslan²(ID), Hatice Türk Dağı²(ID), Ahmet Emre Aycan³(ID), Mehmet Ceyhan³(ID)

¹ Division of Pediatric Infectious Diseases, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Türkiye

² Department of Medical Microbiology, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Türkiye

³ Division of Pediatric Infectious Diseases, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Alkan G, Emiroğlu M, Tüter Öz ŞK, Kıymaz M, Arslan U, Türk Dağı H ve ark. Çocuklarda meningokok enfeksiyonlarının klinik, laboratuvar bulguları ve prognozlarının değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2023;17(4):217-227.

Öz

Giriş: *Neisseria meningitidis*'in neden olduğu invaziv meningokok enfeksiyonu, menenjit ve sepsis kliniği ile seyreden yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde, çocuklarda toplumsal kaynaklı menenjitin en sık etkenlerindedir. Meningokok hastalığının erken tanı ve tedavisi hayat kurtarıcıdır. Çalışmamızda, invaziv meningokok hastalığı (İMH) nedeniyle takip ettiğimiz çocuk hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve prognozlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmada, İMH nedeniyle Ocak 2013-Aralık 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde takip edilen 26 çocuk hastanın dosyaları değerlendirildi. Hastalar ≤5 yaş ve >5 yaş olmak üzere iki gruba ayrılarak laboratuvar ve klinik bulguları karşılaştırıldı. Hastaların mikrobiyolojik tetkikleri, saptanan serotipler, mortalite ve morbiditeler değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 45.5 (min-maks= 1-203) ay ve %61.5 (n= 16)'i erkekti. Ateş şikayeti tüm hastalarda vardı. Bulantı-kusma (%84.6), huzursuzluk (%80.8), döküntü (%53.8), takipne ve ense sertliği (%46.2), taşikardi (n= %42.3) en sık saptanan klinik bulguları. Hastaların %88.4'ünde *N. meningitidis* mikrobiyolojik tetkiklerde gösterilmişken, %11.5'inde klinik olarak tanı konuldu. Hastaların %57.7'sinde (n= 15) izole menenjit, %38.5 (n= 10)'inde sepsis ve menenjit kliniği saptan-

Abstract

Objective: Invasive meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* leads to meningitis and sepsis with high mortality and morbidity and is a serious public health problem all over the world. In our country, it is one of the most common causes of community-acquired meningitis in children. Rapid diagnosis and therapy are life-saving. In our study, it was aimed to evaluate the clinical features, risk factors, laboratory findings and prognosis of pediatric patients we followed up in our clinic for invasive meningococcal disease (IMD).

Material and Methods: In this retrospective study, records of 26 children with IMD who were followed in the Pediatric Infectious Diseases Clinic of Selçuk University Faculty of Medicine between January 2013 and December 2022 were evaluated. The patients were divided into two groups as ≤5 years and >5 years, and their laboratory and clinical findings were compared. Microbiological examinations of the patients, serotypes, mortality and morbidities were evaluated.

Results: Median age of the patients was 45.5 (min-max= 1-203) months and 61.5% (n= 16) were males. Fever was present in all patients. Nausea-vomiting (84.6%), restlessness (80.8%), rash (53.8%), tachypnea and nuchal rigidity (46.2%), tachycardia (n= 42.3%) were the most common clinical findings. While *N. meningitidis* was shown in microbiological examinations in 88.4% of the patients, clinical diagnosis was made in 11.5% of the patients. Isolated meningitis was 57.7% (n= 15), sepsis and

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Gülsüm Alkan

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Konya, Türkiye

E-mail: galkan-85@hotmail.com

Geliş Tarihi: 02.05.2023

Kabul Tarihi: 03.08.2023

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.12.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

di. Artrit, bronşiyolit ve miyokardit eş zamanlı gözlenen bulgularandı. Hastaların %3.8 (n= 1)'inde izole perikardit, plevrit bulguları saptandı. Hastaların %69.2 (n= 18)'inde kültürde üreme olmayıp beyin omurilik sıvısı polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği saptandı. İzole menenjit >5 yaş grubunda daha yüksek orandayken (p= 0.005), sepsis-menenjit birlikteliği ≤5 yaş daha yüksek oranda (p= 0.014) saptandı. Hastaların %50'si yoğun bakımda takip edildi. Mortalite %7.6 (n= 2), morbidite %19.2 (n= 5; işitme kaybı, cilt-ekstremitte nekrozu, nörolojik defisit) oranında saptandı.

Sonuç: Rutin meningokok aşılmasının yapılmadığı ülkemizde ateş, genel durum bozukluğu olan çocuklar meningokoksemi için ayrıntılı değerlendirilmelidir. Meningokoksemi klinik bulguları saatler içinde gelişebileceği için ateş ve genel durum bozukluğu olan çocuklar hastanede gözlem altında takip edilmelidir. Hastaların nadir klinik bulgularla başvuru-rabilecekleri de akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, menenjit, meningokoksemi, mortalite

Giriş

Neisseria meningitidis gram-negatif, kapsüllü diplokok bir bakteridir. Kapsüldeki polisakarit bileşimine göre 13 serogrupta sınıflandırılır. En sık invaziv meningokok hastalık (İMİH) yapan serotipler A, B, C, W, X ve Y serogruplarıdır (1). Nadir olmasına rağmen İMİH; çocukluk çağı enfeksiyöz nedenli ölümlerin önde gelen nedenidir, çocukluk çağı mortalitelerinin %8'inden sorumludur (2). Türkiye'de İMİH'den <18 yaş grubu daha çok etkilenmektedir; 1985-2006 yıllarındaki İMİH insidansı 1.01-5.5/100.000 olup ülkemiz orta düzeyde endemik bölge olarak kabul edilmektedir (3). Sonrasında yapılan süreyans çalışmalarında 2006-2012 yıllarında 0.6-1.9/100.000, 2013-2014 yıllarında 0.3-0.9/100.000 saptanmıştır. İMİH'nin %75'i <5 yaş çocuklardır, adolesan ve genç erişkinlerde insidanda ikinci küçük pik görülmektedir (4).

Yalnızca insanda enfeksiyon yapan *N. meningitidis*'in nazo-orofaringeal mukoza kolonizasyonu asemptomatik taşıyıcılığa (%10) neden olmaktadır. Taşıyıcılığın çoğu kendiliğinden eradike olur. Bazı durumlarda patojen nazo-orofaringeal mukozadan geçerek kan dolaşımına girip İMİH'ye neden olabilir. İnkübasyon süresi 1-14 gündür (5). Kolonizasyondan invaziv hastalık oluşumu; konak duyarlılığı, çevresel faktörlere ve bakteri virülansına bağlı olduğu düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda İMİH nedeniyle takip ettiğimiz hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru semptomları, altta yatan risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları, aldıkları tedaviler, prognozları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda, Ocak 2013-Aralık 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Kliniğinde İMİH nedeniyle takip edilen 26 hastanın dosya kayıtları retros-

pektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya, beyin omurilik sıvısı (BOS) Gram, kültür/polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya kan kültüründe *N. meningitidis* saptanan veya klinik olarak meningokoksemi düşünülen hastalar dahil edildi.

Conclusion: There is no routine meningococcal vaccination in our country, so children with fever and poor general condition should be evaluated in detail for meningococemia. Clinical findings of meningococemia may develop within hours, therefore children with fever and poor general condition should be closely monitored in the hospital. It should be kept in mind that patients may present with rare clinical findings.

Keywords: Child, meningitis, meningococemia, mortality

Hastalar yaş grubuna göre grup 1 (≤5 yıl) ve grup 2 (>5 yıl) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaneye başvuru semptomları, altta yatan risk faktörleri, klinik bulguları (izole menenjit, izole sepsis, menenjit ve sepsis birlikteliği) değerlendirildi. Nadir klinik bulguları olan ve anamnezde spesifik bulguları olan hastalar kaydedildi. Hastaneye başvurudaki hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, koagülasyon parametreleri (INR, PT, PTT), fibrinojen, D-dimer, BOS tetkikleri (Gram, PCR, kültür), kan kültürü, antibiyogram, *N. meningitidis* serotipleri, beyin görüntülemeleri, uygulanan tedaviler, yoğun bakım ihtiyaçları, hastaneye yatış süreleri, mortalite ve morbidite (işitme kaybı, cilt nekrozu, ampütasyon, nörolojik defisit) durumları kaydedildi.

Hastalar yaş grubuna göre grup 1 (≤5 yıl) ve grup 2 (>5 yıl) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaneye başvuru semptomları, altta yatan risk faktörleri, klinik bulguları (izole menenjit, izole sepsis, menenjit ve sepsis birlikteliği) değerlendirildi. Nadir klinik bulguları olan ve anamnezde spesifik bulguları olan hastalar kaydedildi. Hastaneye başvurudaki hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, koagülasyon parametreleri (INR, PT, PTT), fibrinojen, D-dimer, BOS tetkikleri (Gram, PCR, kültür), kan kültürü, antibiyogram, *N. meningitidis* serotipleri, beyin görüntülemeleri, uygulanan tedaviler, yoğun bakım ihtiyaçları, hastaneye yatış süreleri, mortalite ve morbidite (işitme kaybı, cilt nekrozu, ampütasyon, nörolojik defisit) durumları kaydedildi.

BOS pleositozu >4 lökosit/mm³, protein yüksekliği >45 mg/dL, glukoz düşüklüğü <40 mg/dL olarak değerlendirildi. Menenjit etkenlerinin araştırılması için multipleks PCR uygulaması Fast Track Diagnostics (FTD) bakteriyel ve viral menenjit kitleri (Fast Track Diagnostics, Junglinster, Lüksemburg) kullanılarak bir real-time PCR cihazı olan Rotor Gene Q QIAGEN (Hollanda) cihazında çalışıldı. Hastalardan alınan kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) veya BACTEC 9240 (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültür cihazlarında takip edildi. Üreme sinyali veren şişelerden %5 koyun kanlı Columbia agar (bioMérieux, Fransa), çikolata agar (bioMérieux, Fransa) ve eozin metilen mavisi agar (Oxoid, İngiltere) besiyerlerine pasajlandı. BOS kültürleri %5 koyun kanlı Columbia agar (bioMérieux, Fransa), çikolata agar (bioMérieux, Fransa) ve eozin metilen mavisi agar (Oxoid, İngiltere) besiyerlerine ekildi. Besiyerleri 35 °C'de aerop ve %5 CO₂'li ortamda 18-24

saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 (bio-Mérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılarak tanımlandı. Hastanemizde *N. meningitidis* PCR pozitif gelen veya klinik şüphesi olan hastaların -80 °C'de saklanmış BOS numuneleri Hacettepe Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarına gönderildi. PCR pozitifliği saptanan (GeneAmp PCR system model 9700; Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) örneklerde *N. meningitidis* serogrup tayini; serogrup X için ctrA X geninde, B, C, W, Y için siaD geninde, serogrup A için orf-2 geninde oligosakkaritlerin tespitiyle yapıldı. Tüm amplikonlar, standart %3 agaroz jeller üzerinde elektroforez ile analiz edildi ve UV floresan kullanılarak görselleştirildi.

Çalışma için, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2023/189).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler Windows için SPSS 22.0 versiyonu ile istatistiksel olarak analiz edildi. Nicel değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzdelik (%) olarak belirtildi. İstatistiksel değerlendirmelerde nicel verilerin analizi için Mann-Whitney U testi, nitel verilerin analizi için Fisher's exact ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Hastaların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörleri

İMH nedeniyle takip edilen 26 hastanın %57.7'si ≤ 5 yaş idi. Hastaların ortanca yaşı 45.5 (min-maks= 1-203) ay ve %61.5 (n= 16)'i erkekti. İMH olan hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.428$). Hastaların %30.7 (n= 8)'si ilkbahar, %26.9 (n= 7)'u kış, %23 (n= 6)'ü sonbahar, %19.2 (n= 5)'si yaz ayında başvurdu. Hastalarda konjenital veya edinsel immün yetmezlik, fonksiyonel veya anatomik asplenizm, immünsupresif tedavi alma (ekulizumab vb.) öyküsü, meningokok aşılama öyküsü yoktu. Hastaların İMH için risk olabilecek durumları Tablo 1'de özetlendi.

Umre seyahatine giden bireylerle temas öyküsü; 1, 10, 13, 26. hastalarda vardı. Babası umre öncesi meningokok aşısı olmasına rağmen birinci hastada, babasının umreden dönüşünün beşinci gününde İMH gelişti. Öğrenci yurdunda kalma öyküsü olan iki ergende (ikinci ve 13. hastalar) izole menenjit saptandı. Hidrosefali ve prematür doğum öyküsü olan üçüncü hastada sepsis ve menenjit nedeniyle takip ve tedavi edildi, fakat mortal seyretti. Hastaneye başvurudan yirmi gün önce kafasına sert cisimle travma öyküsü olan beşinci hastada izole meningokok menenjit saptandı. İkiz kardeşi evde sabah yatakta ölü bulunan ve postmortem muayene bulguları İMH ile

uyumlu olan yedinci hasta, aynı sabah ateş, döküntü şikayetiyle başvurmuş ve meningokok menenjit tanısı almıştı. Hastaların ikisinde (16. ve 17. hastalarda) prematür doğum öyküsü olup infant dönemde İMH gelişti. İMH tanısından bir hafta önce, 26. hastanın dış merkezde solunum yolu panelinde influenza pozitifliği saptanmıştı.

Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların semptomların başlangıcından hastaneye başvuru arasındaki süre ortalama 42.9 (12-168) saatti. Ateş şikayeti tüm hastalarda varken, bulantı-kusma (n= 22, %84.6), huzursuzluk (n= 21, %80.8), döküntü (n= 14, %53.8), takipne ve ense sertliği (n= 12, %46.2), taşikardi (n= 11, %42.3), baş ağrısı, kutis marmaratus ve fontanel bombeliği (n= 10 %38.5), bilinç kaybı ve bacak ağrısı (n= 9, %34.6), hipotansiyon, intrakraniyal basınç artışı (n= 6, %23.1), purpura fulminans (n= 4, %15.4), ve fotofobi (n= 1, %3.8) saptandı. Huzursuzluk, takipne, taşikardi, kutis marmaratus oranı 1. grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptanırken; ense sertliği, baş ağrısı grup 2'de daha yüksek saptandı.

Hastaların %88.4 (n= 23)'ünde *N. meningitidis* kültür (kan/BOS) veya BOS PCR ile gösterilmişken, %11.5 (n= 3)'ünde klinik olarak tanı konulmuştu.

Hastaların %57.7 (n= 15)'sinde izole menenjit, %38.5 (n= 10)'inde sepsis ve menenjit kliniği saptandı. Hastaların dördünde purpura fulminans gelişti. İzole sepsis olan hasta yokken, yedi aylık bir hastada (23.) plevral ve perikardiyal efüzyon saptandı. Ateş, huzursuzluk şikayetiyle başvuran hastada alt ekstremitede iki-üç adet peteşiyel lezyonu vardı, meningokoksemi şüphesiyle incelenen BOS'ta hücre görülmedi, kan kültürü de alınarak sefotaksim tedavisiyle takip edildi. Hastanın döküntüleri 24 saatte kayboldu, bronşiyolit tablosu gelişti. Kan ve BOS kültüründe üreme yokken yatışının dördüncü gününde takipne, taşikardi gelişti, akciğer grafisinde dört cm plevral efüzyon, ekokardiyografide bir cm perikardiyal efüzyon saptandı. Plevral sıvıda *N. meningitidis* PCR pozitif saptandı. Sepsis ve menenjit nedeniyle takip edilen 12. hastanın başvurusunda bronşiyolit bulguları vardı. Sepsis-menenjiti olan ve purpura fulminans gelişen 15. hastanın takiplerinin sekizinci gününde diz ekleminde artrit bulguları saptandı. Prematür doğum öyküsü olan iki aylık (17.) hastanın başvuruda taşikardi, takipnesi vardı; troponin değeri 38.5 (0-14) ng/L ılımlı yüksek, ekokardiyografi normal saptandı.

İzole menenjit grup 2'de istatistiksel olarak daha yüksek oranda ($p = 0.005$), sepsis-menenjit birlikteliği grup 1'de daha yüksek oranda ($p = 0.014$) saptandı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de özetlendi.

Tablo 1. İnvaziv meningokok hastalığı olan çocukların risk faktörleri, klinik ve mikrobiyolojik bulguları

Hasta	Yaş (ay)	Risk faktörü	Klinik bulgu	Tanı yöntemi	Serotip
1.	81	Babada umre seyahati	Sepsis + menenjit	BOS (Gram + PCR + kültür)	Bakılamadı
2.	174	Yurtta kalma	İzole menenjit	BOS PCR	Bakılamadı
3.	49	Prematürite-hidrosefali	Sepsis + menenjit	BOS PCR	Bakılamadı
4.	69	-	İzole menenjit	BOS PCR	Tiplendirilemeyen
5.	3	Kafa travması öyküsü	İzole menenjit	BOS PCR	Tiplendirilemeyen
6.	18	-	İzole menenjit	BOS (Gram + PCR)	Bakılamadı
7.	33	İkiz kardeş meningoksemiden eksitus	İzole menenjit	BOS (Gram + PCR)	MenB
8.	1	-	İzole menenjit	BOS PCR	Tiplendirilemeyen
9.	25	-	Sepsis + menenjit	BOS PCR	MenB
10.	7	Babaannede umre seyahati	Sepsis + menenjit + PF	BOS PCR + kan kültürü	Bakılamadı
11.	95	-	İzole menenjit	BOS PCR	Tiplendirilemeyen
12.	4		Sepsis + menenjit + bronşiyolit	BOS PCR	MenW
13.	198	Umreye gidenle temaslı yurtta kalma	İzole menenjit	BOS PCR	Bakılamadı
14.	123	-	İzole menenjit	BOS PCR	MenB
15.	46	-	Sepsis + menenjit + artrit + PF	Klinik tanı	Bakılamadı
16.	6	Prematürite	İzole menenjit	BOS PCR	Tiplendirilemeyen
17.	2	Prematürite	Sepsis + menenjit + miyokardit	BOS PCR	MenA
18.	20	-	Sepsis + menenjit + PF	Klinik tanı	Bakılamadı
19.	61	-	İzole menenjit	Klinik tanı	Bakılamadı
20.	45	-	Sepsis + menenjit	BOS (PCR + kültür)	MenB
21.	3	-	Sepsis + menenjit + PF	BOS Gram + PCR + kültür + kan	MenB
22.	104	-	İzole menenjit	BOS PCR	Bakılamadı
23.	7	-	Sepsis + bronşiyolit + perikardit + plevrit	Plevra PCR	Tiplendirilemeyen
24.	75	-	İzole menenjit	BOS PCR	MenB
25.	203	-	İzole menenjit	BOS PCR	MenB
26.	167	Dedede umre ziyareti, influenzae PCR +	İzole menenjit	BOS Gram + PCR	MenY

BOS: Beyin omurilik sıvısı, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, PF: Purpura fulminans.

Tablo 2. İnvaziv meningokok hastalığı sebebiyle takip edilen çocukların yaş gruplarına göre klinik bulgu ve prognozları

	Toplam hasta, n= 26 (%100)	≤5 yıl (grup 1), n= 15 (%57.7)	>5 yıl (grup 2), n= 11 (%42.3)	p
Yaş (ay)	45.5 (1-203)	7 (1-49)	104 (61-203)	-
Cinsiyet (K/E)	10/16 (38.5/61.5)	7/8 (46.7-53.3)	3/8 (27.3-72.7)	0.428
Klinik bulgular				
Ateş	26 (%100)	15 (%100)	11 (%100)	-
Bulantı-Kusma	22 (%84.6)	11 (%73.3)	11 (%100)	0.113
Huzursuzluk	21 (%80.8)	15 (%100)	6 (%54.5)	0.007
Döküntü	14 (%53.8)	7 (%46.7)	7 (%63.6)	0.646
Takipne	12 (%46.2)	10 (%66.7)	2 (%18.2)	0.040
Ense sertliği	12 (%46.2)	3 (%20.0)	9 (%81.8)	0.06
Taşikardi	11 (%42.3)	10 (%66.7)	1 (%9.1)	0.005
Baş ağrısı	10 (%38.5)	1 (%6.7)	9 (%81.8)	<0.05
Kutis marmoratus	10 (%38.5)	10 (%66.7)	-	0.001
Fontanel bombeliği	10 (%38.5)	10 (%66.7)	-	
Bilinç kaybı	9 (%34.6)	6 (%40.0)	3 (%27.3)	0.683
Bacak ağrısı	9 (%34.6)	3(%20.0)	6 (%54.5)	0.103
Hipotansiyon	6 (%23.1)	5 (%33.3)	1 (%9.1)	0.197
İntrakraniyal basınç artışı	6 (%23.1)	4 (%26.7)	2 (%18.2)	1
Purpura fulminans	4 (%15.4)	4 (%26.7)	-	0.113
Fotofobi	1 (%3.8)	-	1 (%9.1)	0.423
Tanı				
İzole menenjit	15 (%57.7)	5 (%33.3)	10 (%90.9)	0.005
İzole sepsis	-	-	-	-
Sepsis + menenjit	10 (%38.5)	9 (%60.0)	1 (%9.1)	0.014
Plevrit-perikardit	1 (%3.8)	1 (%6.7)	-	-
Tedavi				
Plazmaferez	1 (%3.8)	-	1 (%9.1)	0.423
İnotrop destek tedavi	5 (%19.2)	2 (%13.3)	3 (%27.3)	0.620
Yoğun bakım yatış	13 (%50.0)	10 (%66.7)	3 (%27.3)	0.044
Prognoz				
Mortalite	2 (%7.7)	2 (%13.3)	-	0.492
Morbidite	5 (%19.2)	3 (%20.0)	2 (%18.2)	1
İşitme kaybı	1 (%3.8)	1 (%6.7)	-	1
Cilt nekrozu	3 (%11.5)	3 (%20.0)	-	0.238
Fokal nörolojik araz	3 (%11.5)	1 (%6.7)	2 (%18.2)	0.556
Ekstremitte nekrozu	1 (%3.8)	1 (%6.7)	-	1
*Fisher's exact ki-kare testi.				

Laboratuvar, Radyolojik ve Mikrobiyolojik Tetkik Bulguları

Hastaların hastaneye başvuru laboratuvar verileri ortalama değerleri; lökosit 17.9 (3.950-35.85) K/ μ L, nötrofil 14.36 (1.88-33.01) K/ μ L, lenfosit 1.455 (0.43-14.2) K/ μ L, hemoglobin 11.8 (8.6-14.3) g/dL, trombosit 24 (87-964) (K/ μ L), sedimentasyon 9 (2-52) mm/h, CRP 196 (45-326) mg/L, prokalsitonin 74 (15-469) (μ g/L) olarak saptandı. Nötrofil sayısı ve CRP değerleri grup 2'de istatistiksel olarak daha yüksek ($p=0.009$, $p=0.051$), lenfosit sayısı daha düşük ($p=0.013$) saptandı. Grup 1'de hemoglobin değerleri istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($p=0.004$).

Hastaların %65.4 ($n=17$)'ünde nötrofil, %38.5 ($n=10$)'ünde anemi, %28 ($n=7$)'inde koagülopati, %19.2 ($n=5$)'inde lenfopeni, %11.5 ($n=3$)'ünde trombositopeni, %11.5 ($n=3$)'ünde

trombositoz saptandı; yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 3'de özetlendi.

Lomber ponksiyon (LP) öncesi göz dibi muayenesi yapılan 18 hastada papil ödem saptanmadı, sadece 21. hastada bilateral retinal damarlarda tortiozite görünüm saptandı. LP öncesi beyin BT çekilen ($n=6$) hastalardan 10. hastada yaygın iske mi saptandı; diğerleri normal olarak değerlendirildi. Beyin MR görüntülemesi yapılan dokuz hastadan altısında normal olarak değerlendirilirken, dokuzuncu hastada parietookspitalde difüzyon kısıtlılığı, 21. hastada bazal sisternalar ve beyin saptı düzeyinde artmış meningeal kontrastlanma, 14. hastada pansinüzit saptandı.

Tüm hastalara başvuruda veya takipte LP yapıldı; altı hastada BOS basıncı >20 cm H₂O saptandı. BOS tetkikleri değeren-

Tablo 3. İnvaziv meningokok hastalığı nedeniyle takip edilen çocukların yaş gruplarına göre laboratuvar bulguları

	Toplam hasta, ($n=26$, %100)	<5 yıl ($n=15$, %57.7), grup 1	>5 yıl ($n=11$, %42.3), grup 2	p
Laboratuvar bulgusu				
Lökosit (K/ μ L)	17.9 (3.950-35.85)	16.2 (3.95-35.85)	20.9 (5.1-35.16)	0.164 [#]
Lökositoz	17 (65.4%)	8 (53.3%)	9 (81.8%)	0.217*
Nötrofil (K/ μ L)	14.36 (1.88-33.01)	7.3 (1.88-19.98)	18.2 (2.16-33.010)	0.009[#]
Nötrofil	17 (65.4%)	8 (53.3%)	9 (81.8%)	0.217*
Lenfosit (K/ μ L)	1.455 (0.43-14.2)	1.8 (0.81-14.2)	1.070 (0.430-2.210)	0.013[#]
Lenfopeni	5 (19.2%)	1 (6.7%)	4 (36.4%)	0.128*
Hemoglobin (g/dL)	11.8 (8.6-14.3)	10.9 (8.6-13.1)	12.7 (10.4-14.3)	0.004[#]
Anemi	10 (38.5%)	7 (46.7%)	3 (27.3%)	0.428*
Trombosit (K/ μ L)	242 (87-964)	235 (87-964)	264 (171-456)	0.574 [#]
Trombositopeni	3 (11.5%)	3 (20.0%)	-	0.238*
Trombositoz	3 (11.5%)	2 (13.3%)	1 (9.1%)	1*
Sedimentasyon (mm/h)	9 (2-52)	3.5 (2-51)	22 (2-52)	0.349 [#]
C-reaktif protein (mg/L)	196 (45-326)	125 (45-265)	253 (109-326)	0.051[#]
Prokalsitonin (μ g/L)	74 (15-469)	247 (74-469)	20 (15-74)	0.100 [#]
Koagülopati	7 (28%)	6 (%40)	1 (10%)	0.179*
Kan kültüründe üreme	2 (7.7%)	2 (13.3%)	0	0.492*
Bos bulguları				
BOS pleositoz	25 (96.2%)	14 (93.3%)	11 (100%)	1*
BOS bakteri	5 (19.2%)	3 (20%)	2 (18.2%)	1*
BOS glukoz (mg/dL)	57 (11-106)	60 (11-106)	54 (19-82)	0.721 [#]
BOS protein	64.2 (8.5-1972)	66 (8.5-937)	62.5 (18.5-1972)	0.760 [#]
BOS PCR pozitifliği	22 (88%)	12 (85.7%)	10 (90.9%)	1*
BOS glukoz düşüklüğü	6 (23.1%)	4 (26.7%)	2 (18.2%)	1*
BOS protein yüksekliği	15 (57.7%)	8 (53.3%)	7 (63.3%)	0.701*
BOS kültüründe üreme	3 (11.5%)	2 (13.3%)	1 (9.1%)	1*

*Fisher's exact ki-kare testi,

[#]Mann-Whitney U testi.

BOS: Beyin omurilik sıvısı, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

dirildiğinde; BOS pleositozu 25 (%96.2), BOS Gram boyamada bakteri beş (%19.2), BOS PCR pozitifliği 22 (%88), BOS glukoz düşüklüğü altı (%23.1) hastada, BOS protein yüksekliği 15 (%57.7), BOS kültüründe üreme üç (%11.5) hastada saptandı. BOS glukoz ortanca değeri 57 (11-106) mg/dL, BOS protein ortanca değeri 64.2 (8.5-1972) mg/dL saptandı; yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastaların %15.3 (n= 4)'ünde BOS ve/veya kan kültüründe üreme oldu. Hastaların %69.2 (n= 18)'sinde kültürlerinde üreme olmayıp sadece BOS PCR pozitifliği saptandı. Hastaların BOS bulguları Tablo 1 ve 3'de özetlendi.

BOS kültüründe üreme olan birinci hasta ve kan kültüründe üreme olan 10. hastada antibiyogram yapılamadı. BOS kültüründe üreme olan 20. hastada E testte MİK değerleri sefotaksim (0.004 mcg/mL, duyarlı), meropenem (0.004 mcg/mL, duyarlı) saptandı. Penisilin duyarlılığı çalışmadı. Kan ve BOS kültüründe üreme olan 21. hastada E test MİK değerleri penisilin (0.24 mcg/mL, orta duyarlı), sefotaksim (0.015 mcg/mL, duyarlı) meropenem (0.015 mcg/mL, duyarlı) saptandı. *N. meningitidis* serotip tayini 16 hastada yapıldı. Serotip A %0.06 (n= 1), serotip B %43.7 (n= 7), serotip Y %0.06 (n= 1), serotip W %0.06 (n= 1), non-grup %37.5 (n= 6) olarak saptandı. Serotip C saptanmadı.

Tedavi ve Prognoz Değerlendirilmesi

Hastaların %11.5 (n= 3)'i başvurudan önce oral antibiyotik almış, %19.2 (n= 5)'sine LP öncesi seftriakson tedavisi uygulanmıştı. BOS kültüründe üreme olan birinci hastanın antibiyotik kullanımı yokken, 20. hastanın LP öncesi seftriakson kullanımı vardı. Kan kültüründe üreme olan 10. hastanın oral amoksisilin-klavunat kullanım öyküsü varken, kan ve BOS kültüründe üreme olan 21. hastanın antibiyotik kullanım öyküsü yoktu.

Tüm hastalar (n= 26, %100) menenjit dozunda seftriakson (100 mg/kg/gün) veya sefotaksim (200-300 mg/kg/gün) ortalama 8.5 ± 2.9 gün tedavi aldı. Hastaların %34.6'sına genel durumları kötü olduğu vankomisin eklendi; *N. meningitidis* pozitifliği saptanınca kesildi. Takiplerinde nozokomiyal enfeksiyon gelişen 10. hastaya seftriakson tedavisi sonrası 46 gün piperasilin sülbaktam tedavisi verildi. İzole menenjit olan bir ergen 13. hasta deksametazon tedavisi (dört gün) aldı. Hastaların %50 (n= 13)'si yoğun bakımda takip edildi. Koagülopatisi olan %15.3 (n= 7) hasta taze donmuş plazma (TDP), %21.7 (n= 5) hasta inotrop tedavi aldı. Plazmaferez 18. hastaya yapıldı. Hastaların %7.6 (n= 2)'si mekanik ventilatörde takip edildi. Sepsis ve menenjiti olan üçüncü ve 21. hastalarda mortalite (%7.6) gelişti, morbidite %19.2 (n= 5) hastada saptandı. Hastalar, ortalama sekiz (min-maks= 5-51) gün hastanede takip edildiler.

Tartışma

Çalışmamızda, İMH hakkında pediatristlere farkındalığı oluşturmayı, mortalite ve morbiditesi yüksek olan hastalıkların önemi bir kez daha vurgulamayı amaçladık. *N.*

meningitidis'e bağlı İMH erken tanı ve uygun tedaviye rağmen mortalitesi yüksek olan aşı ile korunulabilen enfeksiyon hastalıklarındandır. Üçüncü basamak sağlık hizmeti veren üniversite hastanemizde 10 yıllık süreçte İMH nedeniyle takip edilen çocukların demografik bulguları, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, prognozları değerlendirildi. Literatür bilgileriyle benzer İMH klinik ve laboratuvar bulguları saptandı.

Meningokok hastalığı yıl boyunca görülebilmekle birlikte kış sonu ve bahar başlangıcında daha sık görülür (7). Çalışmamızda, hastaların çoğunluğu (%57.6) literatürle uyumlu olarak kış-ilkbahar döneminde tanı almış ve cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Thompson ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında İngiltere'de 448 İMH olan çocuk hastanın %66'sında sepsis, %22'sinde menenjit, %12'sinde sepsis ve menenjit saptanmış, adolesan yaş grubunda menenjit kliniğinin daha sık olduğu ve hastalığın daha iyi seyirli olduğu bildirilmiştir (8). Kaplan ve arkadaşlarının 2006 çok merkezli çalışmasında, 2001-2005 tarihleri arasındaki İMH olan 159 çocukta %70'inde menenjit, %27'sinde menenjit olmadan bakteriyemi olduğu bildirilmiştir (9). Brezilya'da 2000-2010 tarihleri arasında meningokok aşılmasında önceki dönemde meningokok menenjit olgularının yaşı 2-4 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (10). Hastalarımızın %96.1'inde menenjit bulgusu varken, yaşı <5 yıl olan çocuklarda sepsis, yaşı >5 yıl olan hastalarda izole menenjit oranı daha yüksekti.

İMH'de bulaş damlacık yoluyla. Geçirilmiş viral enfeksiyon, kalabalık aile, aktif ya da pasif sigara içimi, kompleman sistemi geç komponentlerinin (C5-9) ve properdinin eksikliği, fonksiyonel veya anatomik asplenizm, ekulizumab kullanımı ve HIV enfeksiyonu İMH için önemli risk faktörleridir (7). İMH ile ilişkili risk faktörlerini değerlendiren Fransa'da yapılan (2012-2017) vaka kontrollü bir çalışmada doğuştan ve edinsel immün yetmezlik, asplenizm/hiposplenizmin en önemli risk faktörleri olduğu, diğer risk faktörlerinin otoimmün hastalıklar, kronik solunum yolu enfeksiyonları, hemofili ve düşük ekonomik gelir olduğu saptanmıştır. Prematüritenin de bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (11,12). Hastalarımızda tanımlanan risk faktörlerinden prematürite üç hastada saptandı. Çalışmamızda dört hastada umre ziyaretine giden bireylerle temas öyküsü vardı. Tekin ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı (2017) çok merkezli çalışmada, 10-24 yaş grubundaki 1518 sağlıklı bireyde PCR ile yapılan meningokok nazofarengeal taramada %6.3'lük pozitif saptanmış; en sık MenW saptanırken MenC saptanmamıştır (13).

N. meningitidis, çocukluk ve ergenlik çağında görülen bakteriyel menenjitlerin en sık nedenidir; genellikle hematojen yayılım sonrası gelişir. Menenjit, tüm İMH vakalarının %80-85'ini oluşturur, vakaların %15-20'sinde yalnızca sepsis kliniği vardır. Menenjit vakalarının yarısında sepsis de vardır (2). Menenjit olan hastalarda ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, ense sertliği, bilinç bulanıklığı, miyalji, kusma bulguları vardır, meningokokse-

mi olan hastalarda peteşi veya purpura, halsizlik, hipotansiyon vardır (14). Bacak ağrısı, cilt rengi değişikliği, el-ayakta soğukluk semptomlarının İMH ilk 12 saatteki klinik bulgularından olduğu bildirilmekte, sepsisin erken döneminde periferik dolaşım bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Çocukların çoğunda ilk 4-6 saatte yalnızca spesifik olmayan semptomlar varken 24 saatte ölümle sonuçlanabilmektedir (8). İMH klinik bulguları geniş spektrumdadır ve başlangıç bulgular viral enfeksiyona benzer olmakla birlikte erken sepsis belirtilerinin takip edilmesi İMH ayırıcı tanısında önemlidir. Strelow ve arkadaşlarının çalışmasında İMH (n= 316)'li hastalarda; ateş %96, baş ağrısı %99, ense sertliği %94, peteşi %89 oranında saptandı. Çalışmamızda ateş %100 oranında saptanırken, baş ağrısı %38.5, ense sertliği %46.2, peteşi %53.8 daha düşük oranda saptandı (15).

Ateş ve peteşiyel döküntüyle başvuran hastaların %2-20'sinde etioloji meningokoksemiye bağlıdır (2,15). Purpura fulminans, meningokok hastalığının ciddi bir komplikasyonudur, meningokoksemitisi olanların yaklaşık %15-25'inde görülür. Tromboz ve yaygın damar içi koagülopatiye bağlı, akut başlangıçlı kutanöz hemoraji ve vasküler nekroz ile karakterizedir (16). Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak döküntü %53.8 saptandı. Purpura fulminans gelişen dört hastada mortalite (n= 1), ekstremitte nekrozu (n= 1), ve cilt nekrozu (n= 3) saptandı. Hastalarda nadir olarak septik artrit, perikardit, konjunktivit, üretrit, epiglottit, otitis media, gastroenterit ve invaziv pnömoni gibi fokal enfeksiyonlara da neden olabilmektedir (14). Pnömoni, İMH'de %5-15 oranında görülmekle birlikte tanı zordur; bakteri izolasyonunun taşıyıcılığa mı yoksa invazyona mı bağlı olduğu ayırt edilemez (2,15). Atipik klinikle başvuru farklı serotiplerde; akut gastroenterit (MenW), primer pnömoni (MenY), septik artrit (MenC ve MenW) bildirilmektedir (4).

Meningokokal pnömoni nadir görülmekle birlikte daha önce geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonu (özellikle influenza) ile ilişkilendirilmiştir. Young ve arkadaşlarının çalışmasında, erişkindeki meningokok enfeksiyon salgınında çoğu hastada influenzaya ait yakın zamanda geçirildiğine dair serolojik testler pozitif saptanmıştır (17). İMH tanısından bir hafta önce, 26. hastanın dış merkezde solunum yolu panelinde influenza pozitifliği saptanmış, pnömoni bulgusu saptanmamıştır.

Ladhani ve arkadaşlarının İngiltere'de 2010-2013 yıllarındaki çalışmasında, 129 İMH olgusunun klinik bulgularının çoğunluğunun septik artrit ve ciddi solunum yolu enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (18). İMH'de primer pürülan septik artrit immün kompleks artrit ile karşılaştırıldığında nadir görülmektedir. Benzer olarak pürülan perikardit nadir görülmektedir, tedavi altında iyileşme döneminde immünolojik nedenlere bağlı perikardit %19 oranında bildirilmektedir (19). Faye ve arkadaşlarının sunduğu beş İMH olgusunda iki çocuk hastada tedavinin beş ve yedinci günlerinde perikariyal efüzyon geliştiği bildirilmiş ve reaktif ekstrameningeal tutulum

olarak değerlendirilmiştir. İMH'de çocuklarda %15.3 oranında serogruplardan bağımsız immünkompleks ilişkili hastalık (artrit, vaskülit, plörezi) bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar genellikle hastalığın subakut döneminde antibiyotik tedavisinin 4-10. gününden sonra görülmektedir (20). Tedavi genellikle semptomatiktir, antipiretik, non-steroid anti enflamatuvar ilaçlar kullanılır. Çalışmamızda tedavi takiplerinde 15. hastada artrit, reaktif ve ekstrameningeal tutulum olarak değerlendirilmiştir. Plevrada *N. meningitidis* PCR pozitifliği saptanan 23. hasta pürülan perikardit nedeniyle takip edilmiştir. Hastaneye başvuruda iki aylık, 17. hastanın troponin değeri ılımlı yüksek, ekokardiyografi bulguları normal saptandı. Postmortem vakalarda İMH olan hastaların %50'sinden fazlasında miyokardit saptandığı bildirilmektedir (21). Akyıldız ve arkadaşlarının çalışmasında (2000-2005), 86 çocuk hastanın %4.6'sında miyokardit saptanmıştır (4).

Meningokok hastaları ilk kez kanda interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör vb. sitokinlerin saptandığı hasta grubu olmuşlardır, sitokin düzeyi ile hastalığın prognozunu etkilediği bildirilmiştir. İMH'de endotelial hasara bağlı mikrotrombüsler ve nekrotik purpuralar oluşmaktadır (22). Farklı sistemik enfeksiyonlarda sitokin cevabına bağlı CRP, prokalsitonin, sedimantasyon yüksekliği, nötrofil, nötropeni, trombositoz olduğu bilinmektedir (23). Hastaneye başvuruda hastalarımızda lökositoz ve nötrofil %65.4 (n= 17), lenfopeni %19.2 (n= 5), anemi %38.5 (n= 10), trombositoz %11.5 (n= 3) saptandı. Hastaların %26.9 (n= 7)'unda koagülopati, %11.5 (n= 3)'ünde trombositopeni gelişti.

LP öncesi beyin BT çekimi intrakraniyal kitleyi ekarte etmek için yapılmaktadır. Bu nedenle LP öncesi her hastaya beyin BT çekilmesi önerilmemektedir. İmmün yetmezlik, santral sinir sistem hastalık öyküsü olan, nöbet öyküsü, bilinç bozukluğu ve fokal nörolojik bulgusu olan hastalara LP öncesi görüntüleme yapılması önerilmektedir. Hasbun ve arkadaşlarının çalışmasında intrakraniyal kitle için risk faktörü olmayan 96 hastanın 93'ünde BT normal saptanmıştır (24). Çalışmamızda beyin MR veya tomografi görüntülemelerinde LP yapmak için kontrendikasyon saptanmamıştır.

Meningokok menenjitlerin vakaların çoğunda BOS basıncı artışı, pleositoz, protein yüksekliği, glukoz düşüklüğü vardır. BOS pleositozu, BOS protein yüksekliği, glukoz düşüklüğü birlikteliği hastalarımızın %24 (n= 6)'ünde hastamızda saptanırken Strelow ve arkadaşlarının çalışmasında %79 oranında saptanmıştır. Gram boyama ucuz, kolay bir metot olmakla birlikte, Gram boyamada mikroorganizma görülme oranı saptanma oranı klinik tecrübeye göre farklılık göstermektedir. Hastalarımızın %20 (n= 5)'inde gram-negatif diplokok saptanırken, bu oran literatürde %30-89 oranında değişmektedir (15).

PCR testi meningokok menenjit tanısında, serotip tayininde, özellikle BOS gram boyamada ve kültürde izole edilemediği durumda sıklıkla kullanılmaktadır (25).

Strelow ve arkadaşlarının meningokok menenjitini nedeniyle takip edilen 316 hastadan oluşan retrospektif çalışmasında Gram boyamada %90, PCR'de %91, kültürde %32 oranında pozitiflik bildirilmiştir (15). Çalışmamızda BOS kültüründe üreme %11.5 (n= 3), kan kültüründe üreme %7.6 (n= 2) düşük oranda saptanırken, BOS PCR pozitifliği %84.6 (n= 22) oranında saptandı.

Ülkemizde İMH surveyans çalışmasında 2005-2006 yıllarında MenW (%42.7), MenB (%31.1) en sık saptanan serogrupken; 2009-2010 yıllarında MenA (%36.6), MenW (%55.6), MenB (%7.3), 2011-2012 yıllarında MenW (%56.5), MenB (%6.5), MenA (%6.5) olarak saptanmıştır (26-27). 2013-2014 yıllarında MenB insidansı %32.9'a yükselmiş, MenW %42.4 oranında gözlenmiştir. 2015 yılında ise MenB insidansında azalma görülmüş (%15.8), MenW %42.1 oranında saptanmıştır (28). Ceyhan ve arkadaşlarının surveyans çalışmasında 2015-2018 yıllarında 994 BOS örneğinin %71'i *N. meningitidis* pozitif olup en sık MenB serotipi saptanmıştır (29). Çalışmamızda *N. meningitidis* serotip tayini 16 hastada yapılabilmektedir; en sık serotip B %43.7 (n= 7) ve tiplendirilemeyen %37.5 (n= 6) gözlenirken, serotip A, Y ve W sadece birer hastada gösterilmiştir. Hiçbir hastada serotip C saptanmamıştır.

Klinik olarak İMH şüphelenildiğinde antibiyotik tedavisinin acilen başlanması komplikasyonların azalmasını sağlar. Hastalarda prognozu belirleyen iki parametre şok ve intrakraniyal basınç artışıdır. Penisilin ve diğer antibiyotiklere duyarlı olmasına rağmen meningokok menenjitinde mortalite %10-15 oranındadır (30). Mortalitenin lipo-oligosakkarit gibi bakteri toksinlerine bağlı oluşan serebral ödeme bağlı olduğu bilinmektedir (31). Antibiyotik tedavisi plazmadaki antitoksin düzeyini hızlıca düşürmektedir (32). *N. meningitidis* suşlarında penisilin direncinin artması dünya genelinde endişe verici bir durumdur. Meningokok sepsisi ve menenjitinde duyarlılık sonuçları çıkıncaya kadar seftriakson veya sefotaksim başlanmalıdır. Amerika'da 2013-2020 tarihlerinde 372 *N. meningitidis* serogruplarında yaklaşık %9 oranında penisiline direnç, üçüncü kuşak sefoposporinlere duyarlılık saptanmıştır. Amerika'da 2012-2016 tarihlerinde 695 izolatın değerlendirildiği çalışmada tüm suşların sefotaksim, seftriakson, meropenem, rifampisine duyarlı olduğu, %25 oranında penisilin veya ampiciline orta duyarlı oldukları saptanmıştır (33,34). BOS kültüründe üreme olan hastalardan ikisine antibiyogram yapılabildi. Her iki hastada da sefotaksim, meropenem duyarlılığı saptandı. Penisilin E test çalışılan bir hastada orta duyarlılık (MİK= 0.24 mcg/mL) saptandı.

Tedaviye yeterli yanıt, ateşin düşmesi, kan basıncının, bilincin, hematolojik parametrelerin normale gelmesiyle değerlendirilir ve çocuklarda ortalama 5-7 gün tedavi önerilmektedir (35). Hastalarımızın hepsi seftriakson/sefotaksim ile tedavi edilmiştir. Meningokok menenjitinde deksametazon kullanımı

ile ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte, hastanede yatış gününü azalttığı bildirilmektedir, sepsis olgularında önerilmemektedir (36).

Doğu Akdeniz ve Kuzey Afrika ülkelerindeki İMH ilgili meta-analiz çalışmasında, çocukların hastanede yatış sürelerinin 9.8-21.9 gün, %30'unda yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve yatış süresinin 5-7.8 gün olduğu bildirilmiştir (4). Hastalarımız ortalama sekiz (min-maks= 5-51) gün hastanede takip edilmiştir ve %50'sinin yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Döküntü (p= 0.47), kutis marmaratus (p= 0.041), koagülopati (p= 0.07) ve yaşı <5 yıl (p= 0.047) olan hastaların yoğun bakım yatış oranları yüksek, izole menenjit olan hastaların (p= 0.015) yoğun bakım gereksinimleri daha düşük saptandı.

Morbidite oranı %10-30 arasında değişmektedir; işitme kaybı, mental retardasyon, hidrosefali nöbet, davranış bozuklukları, cilt nekrozu ve ortopedik girişim gerekecek ekstremitte iskemileri görülebilmektedir (2). Diğer pürülan menenjitlerle karşılaştırıldığında meningokok menenjitinde fokal nörolojik defisit daha nadir bildirilmiştir (31). Farklı çalışmalarda %5-11 oranında fokal nörolojik defisit bildirilmekle birlikte, menenjit olan iki hastamızda dört ve altıncı kraniyal sinir paralizi saptandı. Farklı çalışmalarda %50-55 oranında bildirilen şuur bozukluğu menenjit olan hastalarımızın %36'sında saptandı (15).

Mortalite oranı yaşa ve bölgeye göre değişmekle birlikte %5-25 oranında, infantlarda ve 65> yaş daha yüksek olduğu bilinmektedir (4). İMH'de fokal enfeksiyon olmadan sepsis vakalarının tanısı zor ve prognozu kötüyken, izole menenjit vakalarında hem teşhis kolay hem de prognoz iyidir. Mortalite meningokok menenjitinde (%1-5) iken, menenjit olmayan İMH'de %40'tır (37). Hastalarımızda mortalite oranının düşük olmasının, tümüne yakının menenjitinin de olmasıyla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

İMH, ciddi ve yaşamı tehdit eden, etkin tedaviye rağmen mortalite ve morbiditesi yüksek olan aşı ile önlenemeyen enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde rutin aşılama takviminde konjuge meningokok aşılı olmadığından ateş, genel durum bozukluğu olan her çocuk hasta meningokoksemi için ayrıntılı değerlendirilmelidir. Hastalığın erken döneminde bulguların non-spesifik olabileceği ve hastaların farklı klinik bulgularla başvurabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Klinisyen ve hastaların aşıya olan güvenin artırılması ve aşılama oranlarının yüksek tutulması hastalıktan korunmada önemli rol oynayacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2023/189, Tarih: 11.04.2023).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- GA, ME, ŞKTÖ, MK, UA, HTD, AEA, MC; Tasarım- GA, ME, UA, MC; Denetleme- GA, ME, ŞKTÖ, HTD, AEA; Kaynaklar- GA, HTD, AEA, MC; Veri toplanması ve/veya işleme- GA, ME, ŞKTÖ, MK, UA, HTD, AEA, MC; Analiz ve/veya yorum- GA, ME, ŞKTÖ, MK, UA, HTD, AEA, MC; Literatür taraması – GA, ME, HTD, AEA, MC; Yazıyı yazan- GA, ŞKTÖ, ME, MK, HTD, UA, MC, AEA; Eleştirel inceleme- GA, ŞKTÖ, ME, MK, HTD, UA, AEA, MC.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al; Global Meningococcal Initiative. The Global Meningococcal Initiative: Global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines* 2017;16(4):313-28. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1258308>
- Sabatini C, Bosis S, Semino M, Senatore L, Principi N, Esposito S. Clinical presentation of meningococcal disease in childhood. *J Prev Med Hyg* 2012;53(2):116-9.
- Tuysuz B, Ozlu I, Erginal A. Epidemiology of meningococcal diseases: A study of 140 patients. *Ist Çocuk Klin Derg* 1992;27:32-5.
- Dogu AG, Oordt-Speets AM, van Kessel-de Bruijn F, Ceyhan M, Amiche A. Systematic review of invasive meningococcal disease epidemiology in the Eastern Mediterranean and North Africa region [published correction appears in *BMC Infect Dis* 2021;21(1):1160]. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):1088. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06781-6>
- Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Infect Dis* 2011;11(8):584]. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):853-61. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70251-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70251-6)
- Batista RS, Gomes AP, Dutra Gazineo JL, Balbino Miguel PS, Santana LA, Oliveira L, et al. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *Asian Pac J Trop Med* 2017;10(11):1019-29. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.004>
- Kurugöl Z. Meningokok aşılıları. *Türk Ped Arş* 2007;42(11):51-8.
- Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367(9508):397-403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67932-4)
- Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, Byington CL, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006;118(4):e979-e984. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0281>
- Azevedo LC, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial meningitis in Brazil: Baseline epidemiologic assessment of the decade prior to the introduction of pneumococcal and meningococcal vaccines. *PLoS One* 2013;8(6):e64524 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064524>
- Tully J, Viner RM, Coen PG, Stuart JM, Zambon M, Peckham C, et al. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: Matched cohort study. *BMJ* 2006;332(7539):445-50. <https://doi.org/10.1136/bmj.38725.728472.BE>
- Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S, Emery C, Nachbar G, Pribil C, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: A retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(6):1858-66. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1849518>
- Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, Karbuz A, Salman N, Sutçu M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. *Hum Vaccines Immunother* 2017;13(5):1182-9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1268304>
- Stinson C, Burman C, Presa J, Abalos M. Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci. *Epidemiol Infect* 2020;148:e12. <https://doi.org/10.1017/S0950268819002152>
- Strelow VL, Miranda ÉJ, Kolbe KR, Framil JV, Oliveira AP, Vidal JE. Meningococcal meningitis: Clinical and laboratorial characteristics, fatality rate and variables associated with in-hospital mortality. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(11):875-80. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20160143>
- Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: Pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol* 1998;15(3):169-83. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.1998.1998015169.x>
- Young LS, LaForce FM, Head JJ, Feeley JC, Bennett JV. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. *N Engl J Med* 1972;287(1):5-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM197207062870102>
- Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, Campbell H, Gray S, Kaczmarek E, et al. Increase in endemic Neisseria meningitidis capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60(4):578-85. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu881>
- Morse JR, Oretsky MI, Hudson JA. Pericarditis as a complication of meningococcal meningitis. *Ann Intern Med* 1971;74(2):212-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-74-2-212>
- Goedvolk CA, von Rosenstiel IA, Bos AP. Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: Incidence and literature review. *Arch Dis Child* 2003;88(10):927-30. <https://doi.org/10.1136/adc.88.10.927>
- Boucek MM, Boerth RC, Artman M, Graham TP Jr, Boucek RJ Jr. Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr* 1984;105(4):538-42. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(84\)80416-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80416-3)
- Jarczok D, Nierhaus A. Cytokine storm-definition, causes, and implications. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):11740. <https://doi.org/10.3390/ijms231911740>
- Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: Early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(2):75-6. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00566-y>
- Campsall PA, Laupland KB, Niven DJ. Severe meningococcal infection: A review of epidemiology, diagnosis, and management. *Crit Care Clin* 2013;29(3):393-409. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.001>
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380(9854):1684-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61185-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61185-4)
- Ceyhan M, Gürler N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, et al. Meningitis caused by Neisseria meningitidis, hemophilus influenzae type B and Streptococcus pneumoniae during 2005-2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study [published correction appears in *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(7):2351]. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(9):2706-12. <https://doi.org/10.4161/hv.29678>

27. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1089-96. <https://doi.org/10.3201/eid1407.070938>
28. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Karadag Oncel E, Camcioglu Y, Salman N, et al. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study [published correction appears in *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(7):2349]. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(11):2940-5. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1209278>
29. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, Gurler N, Sali E, Keser Emiroglu M, et al. Multicenter hospital-based prospective surveillance study of bacterial agents causing meningitis and seroprevalence of different serogroups of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b, and *Streptococcus pneumoniae* during 2015 to 2018 in Turkey. *mSphere* 2020;5(2):e00060-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00060-20>
30. Heckenberg SGB, de Gans J, Brouwer MC, Weiffelt M, Piet JR, Spanjaard L, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(4):185-92. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318180a6b4>
31. Ducker TB, Simmons RL. The pathogenesis of meningitis. Systemic effect of meningococcal endotoxin within the cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 1968;18(2):123-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00470320025002>
32. Nadel S. Treatment of meningococcal disease. *J Adolesc Health* 2016;59(2 Suppl):S21-S28. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.04.013>
33. McNamara LA, Potts C, Blain AE, Retchless AC, Reese N, Swint S, et al. Detection of ciprofloxacin-resistant, β -lactamase-producing *Neisseria meningitidis* serogroup Y isolates - United States, 2019-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(24):735-9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924a2>
34. Potts CC, Rodriguez-Rivera LD, Retchless AC, Hu F, Marjuki H, Blain AE, et al. Antimicrobial susceptibility survey of invasive *Neisseria meningitidis*, United States 2012-2016. *J Infect Dis* 2022;225(11):1871-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac046>
35. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds) (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.519. <https://doi.org/10.1542/9781610025225-part03-ch081>
36. Tolaj I, Ramadani H, Mehmeti M, Gashi H, Kasumi A, Gashi V, et al. Does dexamethasone helps in meningococcal sepsis? *Med Arch* 2017;71(3):173-7. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.173-177>
37. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: Follow up at age 5 years. *BMJ* 2001;323(7312):533-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7312.533>