

Olgu Sunumu

Meningokoksemili Çocukta Erken Tedavi

Tamer Özşarı*, Gülhan Arvas**, Dolunay Karaduman***, Bülent Kaya****, Kahraman Yakut*****, Aydoğan Bora**

Özet

Meningokoksemi ani başlangıçlı, hızlı seyirli, ateş ve peteşiyal döküntü ile karakterize, purpura fulminans, septik şok ve çoklu organ yetersizliğine neden olan mortalitesi yüksek bir hastalıktır. İki gün öncesinden ateş ve halsizlik şikayeti olan 10 aylık kız hasta son 3 saat içinde vulvada döküntülerinin çıkması üzerine getirildiği çocuk acil servisinde meningokoksemi tanısıyla hastanemize kabul edildi. Takibinde purpura fulminans gelişen hastanın uygun antibiyotik ve destek tedavisi ile genel durumu düzeldi. Bu yazıda meningokoksemi sırasında oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde erken antibiyotik ve destek tedavisinin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, meningokoksemi, purpura fulminans, tedavi

Neisseria meningitidis yalnız insanda enfeksiyon etkeni olan Gram negatif aerobik diplokoktur. Peptidoglikan tabakayla ayrılmış iç (sitoplazmik) ve dış zar olmak üzere iki zara sahiptir. Dış zar, polisakkarit bir kapsülle çevrilmiştir. Polisakkarit kapsül, bakteriyi fagositoza ve kompleman aracılıklı lizise dayanıklı hale getirerek patojenisitede önemli rol oynar (1). *Neisseria meningitidis* yalnız insanda enfeksiyon etkenidir. İnsan nazofarinksini bilinen tek rezervuarıdır ve insandan insana, direkt temasla veya solunum yollarından damlacıklarla bulaşır (2). Nazofarenkste asemptomatik kolonizasyon yapabileceği gibi mukoza invazyonu yaparak meningokoksemi ve/veya menenjitte neden olabilir (3). Meningokoksemi ateş ve peteşiyal döküntü ile karakterize, purpura fulminans, septik şok ve çoklu organ yetersizliğine neden olan mortalitesi

yüksek bir hastalık olup en sık beş yaş altı özellikle 12 aydan küçük süt çocuklarında görülür (1). Purpura fulminans, genellikle fatal seyirli şok, anemi, alt ekstremitelerde ani ve hızla yayılan simetrik deri kanamaları ile seyreden ekstremitelerde tromboz ve gangrenle karakterize ani başlangıçlı yaşamı tehdit eden bir durumdur (2,3). Bu makalede peteşiyal döküntü ve ateş şikayeti ile gelen hastalarda meningokoksemisinin düşünülmesi ve tanı ve tedavide hızlı davranılmasını hatırlatmak amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

İki gündür ateş ve halsizliği olan 10 aylık kız hasta vulvasında birkaç tane olan döküntünün son üç saat içinde artması üzerine acil servisimize getirildi. Fizik incelemede hastanın genel durumu orta, bilinci açık, glaskow koma skoru 12, vücut sıcaklığı; 38.7°C, kalp tepe atımı;120/dk, solunum sayısı; 40/dk, tansiyon arteriyel; 110/70 mm/Hg idi. Hasta orta derecede dehidrateydi, orofarenks hiperemikti ve vulvada peteşiyal döküntüler mevcuttu. Diğer sistem bulguları doğaldı. Hastanın orta derecede dehidrate olmasından dolayı bir kez 20cc/kg dan izotonik %0.9 sodyum klorür sıvı ile yüklemesi yapıldı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı; 12.330/mm³ (periferik yaymasında %78 oranında polimorf nüveli lökosit, %15 lenfosit, %7 monosit, nötrofillerde toksik granülasyon vardı) hemoglobin;11.4 gr/dL, trombosit sayısı;163.000/mm³, C-reaktif protein (CRP);12.7 mg/dL, üre; 60 mg/dL, kreatin;0.86 mg/dL idi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopik değerlendirilmesinde BOS görünümü berrak, BOS'un thoma lamında mikroskopik

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Denizli

**Yüzüncü Yıl Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van

***Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Pamukkale

****İğdir Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İğdir

*****Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Gülhan ARVAS

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD, Van

Gsm: 507 349 17 09

E-mail: gulhanarvas@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 12.02.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 20.05.2014

incelemesinde polimorf nüveli lökosit; $30/\text{mm}^3$, BOS biyokimyasında protein: 25mg/dL , glukoz; 52mg/dL , eş zamanlı serum kan şekeri 72mg/dL olarak saptandı. Lateks aglütinasyon testi negatif bulundu ve BOS gram boyamasında mikroorganizma ve hücre görülmedi. Kan, BOS ve idrar kültürleri alındı. Vulvadaki döküntüler nedeniyle öncelikle meningokoksemi olabileceği düşünüldü ve hastaya günde iki doz 100mg/kg seftriakson tedavisi başlandı. Yatışından itibaren döküntüleri sürekli artan hastanın yatışının dördüncü saatinde özellikle ekstremitelerinde yaygın birleşmeye eğilimli purpurik döküntüleri oluştu (Resim 1).



Resim 1. Vulvada peteşiyel döküntü ile başvuran hastanın yatışının 4. saatinde gelişen purpura fulminans.

Bu görünümüyle meningokoksemiye bağlı purpura fulminans düşünülen hastaya yatışının 4. saatinde 2 kez 20cc/kg dan izotonik $\%0.9$ sodyum klorür sıvı tekrar sıvı yüklemesi yapıldı. Yatışının sekizinci saatinde kalp tepe atımı; $150/\text{dk}$, solunum sayısı; $48/\text{dk}$, tansiyon arteriyel; $66/44$ mm/Hg, kapiller dolun zamanı; $3/\text{sn}$



Resim 2. Yatışının 48. saatinde alt ekstremitelerde yaygın ekimotik alanlar büller gelişti.

bulunurken periferik nabızları da zayıf palpe ediliyordu. Bu bulgularla septik şok düşünülerek hastaya santral venöz basınç $10\text{ cmH}_2\text{O}$ 'ya çıkıncaya kadar mayi replasmanı yapıldı (60cc/kg) ve 1cc/kg/saat idrar çıkışı sağlandı. Yatışının onuncu saatinde bakılan koagülasyon parametrelerinden PT; $17.4/\text{sn}$, aPTT; $46.2/\text{sn}$, INR; 1.55 saptanırken, tam kan sayımında trombosit sayısının $63.000/\text{mm}^3$ 'e düştüğü gözlemlendi. Hastaya K vitamini, trombosit ve taze donmuş plazma destekleri verildi. Tekrarlanan mayi desteğine rağmen dolaşım bozukluğu devam eden ve hipotansif seyreden hastanın ekokardiyografik değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu $\%40$ olarak saptandı ve hastaya 10mcg/kg/dk dopamin infüzyonu başlandı. Purpurik lezyonları yaygınlaşan hastada alt ekstremitelerde büllöz ve nekrotik lezyonlar gelişti (Resim 2 ve 3). Ateşi devam eden hastanın 48. saatinde bakılan tetkiklerinde CRP 23.8 mg/dL lökosit sayısının $16.100/\text{mm}^3$, hemogloblin sayısının 7.7 gr/dL , trombosit sayısı $39.000/\text{mm}^3$, PT; $15.7/\text{sn}$, aPTT; $45.6/\text{sn}$ INR; 1.42 olarak bulundu. Hastanın yatışının dördüncü günü ateşi düştü ve genel durum düzelmeye başladı. BOS kültüründe üreme olmayan hastanın kan kültüründe *Neisseria meningitidis tip B* üredi. Hastanın özelliklerinde ayaklarında yaygın olan nekrotik lezyonlarına günlük pansuman yapılarak demarkasyon hattının gelişmesi beklendi. Demarkasyon hattının gelişmesini takiben ortopedi tarafından nekrotik yumuşak doku bölgelerinin debrimanı yapılarak kemik eksizyonu yapılmadan sekonder iyileşmeye bırakıldı. Hasta 14 günlük izlemin sonunda tamamen iyileşti ve sekelsiz ve lezyon bölgelerinde skar kalmaksızın olarak taburcu edildi (Resim 4).



Resim 3. Alt ekstremitelerde büller yaygınlaştı.



Resim 4. Tedavi sonrası tam iyileşme sağlandı.

Tartışma

Meningokokal enfeksiyonlar tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (4). İnvaziv meningokok enfeksiyonları tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, her yıl tüm dünyada 500.000 yeni vaka görülmekte, 50.000 ölüm ve tüm tedavilere rağmen hastalık sonrası yaşayan kişilerde ise % 10-20 oranında ciddi sekellere yol açmaktadır (5).

Meningokoksemi birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Semptomların başlamasından sonraki birkaç saat içinde hastanın durumu hızla kötüleşebilir (3). Sıklıkla tanı sadece hastalığın tipik klinik gidişi ile desteklenir. Tanı ve tedavide çabuk davranmak bu açıdan önem taşır (2).

Meningokoksemide en sık görülen semptomlar ateş ve purpurik döküntüdür (6). Bunlara ek olarak kusma, baş ağrısı, karın ağrısı gibi semptomlar ile birlikte laboratuvar bulgularından lökosit sayısında artma, trombosit sayısında azalma, koagülasyon parametrelerinde bozulma, fizik muayenede ense sertliği eşlik edebilir (7). Meningokoksemi oluşumunda ortaya çıkan iki temel mekanizma şok ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğudur (8). Yaygın damar içi pıhtılaşmanın ağırlığına bağlı olarak purpurik döküntü yanında büyük ekimozlar gelişebilir ve bu tablo purpura fulminansa kadar ilerleyebilir. Purpura fulminans; akut, genellikle ölümcül dissemine intravasküler koagülasyon ve purpurik deri döküntüsü ile karakterize bir durumdur. Purpura fulminans'ın en sık bakteriyel nedeni *Neisseria meningitidis*'tir Purpura fulminansa bağlı olarak doku perfüzyon gereksinimlerini karşılamada yetersiz kaldığında, iskemik ve gangren oluşmaktadır (9).

Meningokoksemide dolaşım bozukluğunun en önemli nedenlerinden biri de miyokard tutulumudur. Hastamızda da dolaşım bozukluğu ve miyokard tutulumu mevcuttu Böyle vakalarda inotrop ajanlar ile kalbin kasılabilirliğinin artırılması ve sonuçta yeterli atım hacmi ve yeterli doku perfüzyonunun sağlanması esastır. Zamanında uygun sıvı ve inotrop ajanlar ile yeterli doku perfüzyonu sağlanan hastamızın böbrek fonksiyonlarında bozulma olmamıştı ve iskemik lezyonları hızlı bir şekilde düzelmişti.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada hastalık şüphesinde erken antibiyotik tedavisi, meningokoksik hastalıkta uzmanlaşmış merkezle ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinin kurulması sonucu 1992 yılında mortalite %23 iken, 1997 yılında %2'lere kadar gerilediği bildirilmiştir (10). Bu nedenle şüpheli vakalarda ilk bir saat içinde 40 ml/kg sıvı resüsitasyonunun yapılması, ısrar eden şok ve GKS 8 ve altı olduğu durumlar ile nörolojik durumun hızla kötüleştiği hastalarda elektif entübasyonun yapılması, erken dönemde antibiyotik tedavisinin başlanarak yoğun bakım izlemine alınması gerekmektedir (11). Meningokoksemi tedavisinde penisilin G, ampisilin seftriakson, sefotaksim kullanılabilir (10).

Ülkemiz sağlık bakanlığı verilerine göre her yıl 47-151 meningokoksemiden ölen vaka bildirilmekte ve her yıl bu oran artmaktadır. Ülkemizde beş yaş altı çocuk ölümlerinin %9.5'inden meningokoksik menenjit sorumludur. Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre, meningokoksik menenjit beş yaş altı ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır. *N.meningitis*'in A,B,C,Y ve W-135 serotipleri sistemik hastalıklardan sorumludur. Ancak

serotip dağılımı yere ve zamana göre değişebilmektedir. Ülkemizde Şubat 2005 - Ocak 2006 tarihlerinde yapılan bir çalışmada süt çocuğu döneminde en sık etken serogrup B saptanırken erişkin döneme doğru serogrup W-135'in en sık ön plana çıktığını tespit etmişlerdir (12). Doğançı tarafından ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da en sık W -135 serotipinin salgın yaptığı, ikinci sıklıkta serogrup B'nin (%3.1) saptandığı bildirilmiştir (13). Meningokokal hastalık riski 5 yaşından küçük çocuklarda yüksek olup, ikinci pik adölesan döneminde görülmektedir (14). Epidemiyolojik ve yaşa bağlı meningokok serogruplarındaki değişimlerden dolayı ülkelerin meningokok aşısı tercihinde, ülkedeki meningokok seroepidemiolojisi temel ölçüt olmalıdır (15). Ülkemizde *Neisseria meningitidis*'e yönelik aşılama programı içinde uygulanan aşılar da bulunan serotipler A, C, Y ve W135'dir. Serotip B için güvenle kullanılabilir bir aşı bulunmamaktadır (16,17). Çünkü, *Neisseria meningitidis* serogrup B polisakaritli zayıf immünojendir ve yapısal olarak insan nöral hücre adezyon molekülüne benzerliği nedeniyle aşı geliştirilmesi için kullanımı mümkün olmamaktadır (18,19). Meningokok serogrup B'ye karşı aşı çalışmaları devam etmektedir.

Sonuç olarak meningokoksemi halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çok hızlı ve fatal seyirli olabilmesi, ayrıca erken antibiyotik ve destek tedavisinin hastalığın prognozunda çok önemli olması sebebiyle tedaviye başlamak için lomber ponksiyon, bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılması ya da hastanın transferinin sağlanması beklenmemeli; tedavi derhal başlanmalıdır. Meningokoksemi ve buna bağlı purpura fulminans tedavisinde en önemli noktalar antibiyotik tedavisi ve hastaya uygulanacak destek tedavileridir.

Early Treatment in Meningococemia Children

Abstract

Meningococemia is rapidly progressive, highly mortal disease that is characterized by fever and petechial rash, purpura fulminans, septic shock and multiple organ failure. A 10-month-old girl was presented to the emergency department with fever and malaise for two days and rash on the vulva which occurred in the last 3 hours was diagnosed with meningococemia. During the follow-up general condition and purpura fulminans of the patient were improved with appropriate antibiotic and supportive therapy. We want to emphasise that fatal course of meningococemia can be prevented with timely and appropriate interventions.

Key words: Child, meningococemia, purpura fulminance, treatment

Kaynaklar

1. Kurugül Z. Meningokok aşılıarı. Türk Pediatri Arşivi 2007; 42:51-58.
2. Baines PB, Hart CA. Severe meningococcal disease in childhood. Br J Anaesthesia 2003; 90(1):72-83.
3. Kirsch EA, Barton RP, Kitcahen L, Giror BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. Pediatr Infect Dis J 1996; 15(11):967-979.
4. Akyıldız B, Uzel N, Çitak A, Soysal D, Karaböcüoğlu M, Üçsel R. Meningokoksemik hastalıkta mortaliteyi etkileyen faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51:26-30.
5. Dinleyici EÇ. Yeni Meningokok Aşılıarı. ANKEM Dergisi 2012; 26:50-60.
6. Nielsen HE, Andersen EA, Andersen J, Böttiger B, Christiansen KM, Daugbjerg P, et al. Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. Arch Dis Child 2001; 85(2):160-165.
7. Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. Arch Dis Child 2003; 88(7):608-614.
8. Hussain SN, Roussos C. Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. J Appl Physiol 1985; 59(6):1802-1808.
9. Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment. Br J Haematol 1999; 104(2):202-207.
10. Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. Arch Dis Child 2001; 85(5):386-390.
11. İnce E. Çocuklarda Sepsis ve septic şok yönetimi: Antibiyotik tedavisi. ANKEM Derg 2009; 23(Ekim):258-268.
12. Ceyhan M, Yıldırım I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M ve ark. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis 2008; 14(7):1089-1096.
13. Doğançı L, Baysallar M, Saraçlı MA, Hascelik G, Pahsa A. *Neisseria meningitidis* W135, Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 10(5):936-937.
14. Hancerli Törün S, Salman N. İnvaziv Meningokok Hastalığı ve Aşılıarı. Çocuk Dergisi 2013; 13:1-5.
15. Badur S, Bakır M. Aşı kitabı. Akademi Yayınevi, Meningokok aşılıarı, 245-253.
16. Kepenekli E, Tuygun N, Tanır G. Çocuklarda invaziv Meningokokkal Hastalık: 7 Hastada klinik özellikler ve tedavi yaklaşımının değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2008; 2:152-155.

17. Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (12 suppl):285-292.
18. Akyıldız B, Soysal D, Uzel N, Çitak A, Karaböcüoğlu M, Üsel R. Çocuklarda meningokosemi: dört vaka sunumu. *Çocuk Dergisi* 2008; 8:44-49.
19. Jódar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002; 359(9316):1499-1508.