

Meningokoksemik hastalıkta mortaliteyi etkileyen faktörler

Başak Akyıldız¹, Nedret Uzel², Agop Çitak³, Demet Soysal⁴

Metin Karaböcüoğlu², Raif Üçsel³

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Uzmanı

SUMMARY: Akyıldız B, Uzel N, Çitak A, Soysal D, Karaböcüoğlu M, Üçsel R. (Department of Pediatrics, İstanbul University İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). The factors affecting mortality in meningococcal disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 26-30.

Meningococemia is a disease characterized by petechiae, purpuric rash and fever, and may cause multiple organ failure and septic shock. In this study, we aimed to evaluate the course of the disease, and the effect of developing complications on mortality in childhood. Between January 2000 and December 2005, 65 patients were enrolled retrospectively to the study. Demographic data, symptoms, Glasgow coma score, PRISM score, the necessity of mechanical ventilation and the length of ventilation, medical treatment, hematological and biochemical parameters, length of hospital stay, organ involvement, and complications were evaluated. Thirty-three patients were male (50.7%) and 32 (49.3%) were female, with mean age of 45±32.2 months and 41.5±29.4 months, respectively. Meningococemia and meningitidis were coexistent in 15 patients (15%), meningitidis alone in 20 patients (30.7%) and meningococemia alone in 30 patients (46.1%). In this study, 12 cases died (10 meningococemia, 2 meningococemia+meningitidis). The mortality rate was found high in girls and in those younger than two years ($p<0.05$). In nonsurvivors, Glasgow coma score was found low and PRISM score high ($p<0.05$). The existence of prolonged PT and PTT, neutropenia and thrombocytopenia was found to be significant in increasing the ratio of mortality ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$). Plasma sodium and calcium levels were significantly lower in nonsurvivors ($p<0.05$). Mortality was significantly higher in patients with involvement of more than four organs ($p<0.0001$). The cardiovascular system was mostly involved. In 11 patients, complications due to meningococemia were detected (4 arthritis, 3 myocarditis, 2 acute respiratory distress syndrome and 2 acute renal failure). In meningococemia, it is essential to prevent complications by early diagnosis and aggressive therapy.

Key words: meningococemia, petechiae, multiorgan failure.

ÖZET: Meningokoksemi ateş, peteşiyal döküntü ile karakterize purpura fulminans, septik şok ve çoklu organ yetersizliğine neden olan bir hastalık olup, çocuklardaki gidişi ve gelişebilecek komplikasyonların mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında meningokoksemik hastalık tanısı ile yatan 65 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, başvuru semptomları ve şekli, Glasgow koma skoru (GKS) ve PRISM III skoru, yatış süreleri, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, uygulanan ilaçlar, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, kültürde üreme özellikleri ve gelişen komplikasyonlar ve organ tutulumları açısından değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların %50.7'si erkek, (n=33), %49.3'ü (n=32) kızdı. Yaş ortalaması kızlarda 41.5±29.4 ay, erkeklerde 45±32.2 ay (4.5 ay-10 yaş) idi. Hastaların %23'ünde (n=15) meningokoksemi ve menenjit, %30.7'sinde (n=20) menenjit, %46.1'inde (n=30) sadece meningokoksemi tespit edildi; 12'si (10 meningokoksemi, iki meningokoksemi ve menenjit) kaybedildi. İki yaşından küçüklerde ve kızlarda mortalite anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Ölenlerde yaşayanlara göre GKS düşük, PRISM III skoru yüksekti ($p<0.05$). PT, PTT uzunluğu, nötropeni ve trombositopeni

varlığının mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$). Serum sodyum ve kalsiyum düzeyleri ölen vakalarda düşüktü ($p<0.05$). Dördün üzerinde organ tutulumu olanlarda mortalite yüksekti ($P<0.0001$). En sık kardiyovasküler sistem tutulumu tespit edildi. On bir hastada meningokokseміye ait komplikasyon (dördünde artrit, üçünde miyokardit, ikisinde respiratuar distres sendromu, ikisinde akut böbrek yetmezliği) saptandı. Meningokokseמידе gelişebilecek komplikasyonların bilinerek bunları önlemeye yönelik erken dönemde hızlı ve agresif tedavi yapılması önemlidir.

Anahtar kelimeler: meningokokseмі, peteşi, çoklu organ yetersizliği.

Meningokokseмі ateş ve peteşiyal döküntü ile karakterize, purpura fulminans, septik şok ve çoklu organ yetersizliğine neden olan mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarda her yıl dünya genelinde N. meningitidis'e bağlı yaklaşık 50.000 ciddi sepsis olgusu bildirilmekte olup sıklığı genel popülasyonda 1.6:10.000'dir¹. Meningokokseмі genellikle beş yaş altı çocuklarda görülmekle birlikte beş ay ve üç yaş arası zirve yapar. Kompleman C5-9 eksikliği ve asplenisi olan çocuklar ek risk altındadır². A, B, C, Y ve W-135 suşları sistemik hastalıktan sorumludur, ancak serogrup dağılımı yere ve zamana göre değişebilmektedir. A grubu meningokok enfeksiyonları çoğunlukla Afrika ve Asya ülkelerindeki salgınlarla ilişkilidir³. Meningokokseמידе prognozu etkileyen birçok faktörler öne sürülmesine rağmen vakaların erken dönemde tanınarak, antibiyotik tedavisinin başlanması ve yoğun bakım olanaklarının hızlıca sağlanması sonucu olumlu yönde etkileyen en önemli etkenlerdir⁴. Bu makalede hastalarımızın prognozlarını etkileyen faktörler değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metot

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'nda Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında meningokoksik hastalık tanısı ile yatan 65 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların hepsinde başlangıçta kan kültürü, beyin-omurilik sıvısı incelemesi, deri sürüntü kültürü, lateks aglütinasyon testi incelemesi yapılarak ateş, peteşiyal döküntü ve bilinç değişikliği olan vakalar meningokokseмі olarak kabul edildi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet, başvuru anındaki semptomları (ateş, purpura, konvülsiyon), Glasgow koma skoru (GKS), PRISM III skoru (Pediatric Risk of Mortality), başlanan antibiyotik ve ne zaman verildiği, yoğun bakım ve genel yatış süreleri, mekanik ventilasyon

ihtiyacı ve süresi, hemodinamik destek tedavisi ve uygulanan ilaçlar (dopamin, dobutamin, adrenalin, noradrenalin, nitroprussid, vazopressin, hidrokortizon), kültürde üreme özellikleri (kan kültürü, BOS, deri sürüntü kültürü), laboratuvar parametreleri ve gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Kranial inceleme ve göz dibi incelemesi yapılarak hastalara lomber ponksiyon yapıldı ve başvuru şekillerine göre menenjit, meningokokseмі, meningokokseмі ve menenjit olarak üç gruba ayrıldı. Organ tutulumları P-MODS (Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome) kriterlerine göre değerlendirildi. Veriler SPSS 10.0 programında khi testi ile değerlendirildi ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

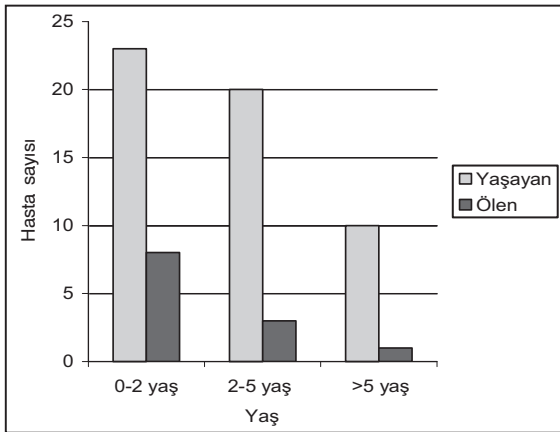
Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların %50.7'si erkek ($n=33$), %49.3'ü ($n=32$) kızdı. Yaş ortalaması kızlarda 41.5 ± 29.4 ay, erkeklerde 45 ± 32.2 ay (4.5 ay-10 yaş) idi. Tüm grupta 6-120 ay ortanca (median) yaş 36 ay idi. Başvuru sırasında %95.3'ünde ateş, %92.3'sinde purpura, %39'unda olguda şok, %7.6'sında konvülsiyon, %27.6'sında bilinç değişikliği, %4'ünde purpura fulminans, %9'unda ishal tablosu vardı. Vakaların %43'ü başka bir merkezden tanı alarak kabul edilirken, %57'si doğrudan hastaneye başvurmuştu. Hastaların %23'ünde ($n=15$) meningokoseмі ve menenjit, %30.7'sinde ($n=20$) menenjit, %46.1'sinde ($n=30$) sadece meningokokseмі tespit edildi (Tablo I).

Tablo I. Meningokokseміli hastaların dağılımı

| | Yatan | Mortalite |
|----------------------------|-----------|------------|
| Meningokokseмі | 30 (%46) | 10 (%33) |
| Meningokokseмі ve menenjit | 15 (%23) | 2 (%13) |
| Menenjit | 20 (%31) | 0 |
| Toplam | 65 (%100) | 12 (%18.4) |

Ortalama yatış süreleri 21.9 ± 2.7 gün, yoğun bakım yatış süreleri 7.8 ± 2.1 gün idi. Yüzde 18.4'ü ($n=12$, sekizi kız, dördü erkek) kaybedildi. Bu hastaların %33.3'ünde ($n=10$) meningokoksemi, %13'ünde ise ($n=2$) meningokoksemi ve menenjit vardı. Ölenlerin 12'sinde refrakter şok, yaşayanların 15'inde sıvı, inotrop ve vazopressör ilaçlara cevaplı şok saptandı. Şok ile gelen hastalarda mortalite oranı %44.4 idi. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Yaşlara göre ise yaşayan ve ölen hastalar üç grupta değerlendirildi (Şekil 1). İki yaşından küçüklerde ve kızlarda mortalite anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). GKS ölenlerde (10.8 ± 2.3), yaşayanlara (6.0 ± 1.8) göre düşük, PRISM III skoru ise ölenlerde (12.6 ± 2.3) yaşayanlara (5.5 ± 3.1) göre yüksekti. Her iki grup arasında GKS ve PRISM skorları açısından anlamlı düzeyde fark saptandı ($p<0.05$).



Şekil 1. Yaşlara göre hastaların dağılımı.

Hastaların 41'inde (%63) antibiyotik (35'inde seftriakson, altısında penisilin kristalize) ilk 24 saatte başlanmıştı. Erken dönemde antibiyotik başlama ile mortalitenin anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Ortalama antibiyotik kullanma süresi 11.0 ± 4.3 gün idi. Yüzde 52'sinde (14 yaşayan, 19 ölen, $n=33$) inotropik destek (dopamin, dobutamin, adrenalin, norepinefrin) uygulandı. Bir hastada (%0.15) ek olarak vazopressin kullanıldı. Hidrokortizon %17'sinde ($n=11$) tedaviye eklendi. Mekanik ventilasyon süreleri açısından sırasıyla yaşayanlar (1.5 ± 0.5 gün) ve ölenler (3.8 ± 2.1 gün) arasında anlamlı derecede fark saptandı ($p<0.05$).

Yaşayan ve ölenler laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde yaşayanların 17'sinde anemi (hemoglobin <10 gr/dl), ikisinde nötropeni ($<1500/\text{mm}^3$), beşinde lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$), birinde lökositoz ($>12000/\text{mm}^3$), üçünde trombositopeni ($<150000/\text{mm}^3$); ölenlerin 12'sinde anemi yedisinde lökopeni, 12'sinde nötropeni, dokuzunda ise trombositopeni saptandı. Yine yaşayanların altısında, ölenlerin 12'sinde protrombin zamanı (PT >13 sn) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT >35 sn) uzundu. PT ve PTT uzunluğu ile nötropeni ve trombositopeni varlığının mortaliteyi anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$). Serum sodyum ve kalsiyum düzeylerine bakıldığında yaşayanların yedisinde hiponatremi (<135 mmol/L), dördünde hipokalsemi (<8 g/dl); ölenlerin 12'sinde hiponatremi, sekizinde hipokalsemi saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında ölen vakalarda anlamlı düzeyde fark vardı ($p<0.05$) (Tablo II).

Tablo II. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

| | Yaşayan | Ölen | p |
|----------------------------|-----------------------|--------------------|-----------|
| Glasgow koma skoru | $12.6.0 \pm 2.3$ | 10.8 ± 2.3 | $p<0.05$ |
| PRISM skoru | 5.5 ± 3.1 | 6.0 ± 1.8 | $p<0.05$ |
| Cinsiyet | 24 kız/29 erkek | 8 kız/4 erkek | $p<0.05$ |
| İki yaş altı | 23 (12 kız, 11 erkek) | 8 (6 kız, 2 erkek) | $p<0.05$ |
| İki yaş üstü | 30 (12 kız, 18 erkek) | 4 (2 kız, 2 erkek) | $p>0.05$ |
| Elektrolit dengesizliği | | | |
| Hiponatremi | 7 | 12 | $p<0.05$ |
| Hipokalsemi | 4 | 8 | $p<0.05$ |
| Hematolojik anormallikler | | | |
| Lökeni | 5 | 7 | $p>0.05$ |
| Anemi | 17 | 12 | $p>0.05$ |
| Nötropeni | 2 | 12 | $p<0.01$ |
| Trombositopeni | 3 | 9 | $p<0.05$ |
| PT-PTT uzunluğu | 6 | 12 | $p<0.05$ |
| Mekanik ventilasyon süresi | 1.5 ± 0.5 gün | 3.8 ± 2.1 gün | $p<0.05$ |
| Inotropik tedavi ihtiyacı | 14 | 19 | $p<0.05$ |
| Organ tutulumu sayısı >4 | 1 | 12 | $p<0.001$ |

Organ tutulumları P-MODS kriterlerine göre değerlendirildi ve dördün üzerinde organ tutulumu olanlarda mortalite anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$). En sık kardiyovasküler sistem tutulumu (% 68) tespit edildi. Otuzunda (%46) Gram boyamada mikroorganizma tespit edilirken, %92'sinde ($n=60$) (35'inde BOS, 25'inde) lateks aglütinasyonu yapılmış olup sonuç pozitif. Kan kültüründe üreme tespit edilen üç vakada *N. meningitidis* tip C, bir vakada *N. meningitidis* A üredi. Birinde ise BOS kültüründe *N. meningitidis* tip A tespit edildi. Onbir (%16.9) hastada meningokokseміye ait komplikasyon [dördünde artrit (geç), üçünde miyokardit (fatal), ikisinde respiratuar distres sendromu (ARDS), ikisinde akut böbrek yetmezliği] gelişti.

Tartışma

İnvaziv meningokok enfeksiyonları genellikle menenjit tablosunda olup vakaların %10'u sepsis, %40'ı sepsis ve menenjit şeklinde ortaya çıkar⁵. *Hemophilus influenzae* aşısının rutine girmesi ile pnömokok menenjitlerinden sonra en sık ikinci menenjit etkeni olarak görülmektedir⁶.

Meningokokseміde tanı hastaların erken dönemde antibiyotik başlanarak bir merkeze yönlendirilmesi nedeni ile zor olabilmektedir. Kan kültürü ve BOS kültür pozitifliği uygun alındığı takdirde %50-80 arasında değişmektedir⁷. Peteşiyal döküntülerden örnekleme ve sinoviyal sıvı gibi diğer steril sıvıların örnekleme de tanıda yardımcıdır⁵. Lateks aglütinasyon testi ise daha çok BOS incelemeleri için yardımcı bir tanı aracı olup kan incelemeleri için aynı hassasiyete sahip değildir². Tanı için yaptığımız örnekleme sadece dört vakada kültür (üç kan kültürü, bir BOS kültürü) 60 vakada lateks aglütinasyon pozitifliği, 30'unda ise Gram boyamada gram negatif diplokok tespit edilmişti. Kan kültüründe tespit etme oranımızın düşük olmasını hastaların bir kısmının antibiyotik başlandıktan hastanemize gönderilmiş olmasına ya da uygunsuz kan örneklerinin alınmış olmasına bağladık.

Alhan ve arkadaşlarının⁸ 59 vakadan oluşan bir çalışmada hastaların %39'unda ($n=23$) menenjit, %27.1'inde ($n=16$) meningokokseмі, %33.9'ununda ($n=20$) menenjit ve meningokokseмі bildirilmiştir. Meninks irritasyonu olan hastalarda herniasyon riski ve vital

bulguların yeterince stabilize olmaması nedeni ile akut dönemde lomber ponksiyon yapılması önerilmemektedir⁹. Çalışmamızda bu kriterlere uygun olan 53 hastaya lomber ponksiyon yapılmıştı ve bunun sonucunda %23'ünde ($n=15$) menenjit ve meningokokseмі, %30.7'sinde ($n=20$) menenjit, %46'sında ($n=30$) meningokokseмі tespit edilmişti.

Yapılan çalışmalarda meningokokseміde prognozu etkileyen çeşitli faktörler bildirilmiştir. Prognozu tahmin etmede birçok skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Damrosh kriterleri, Glasgow meningococcal septisemia prognostic score gibi). Birçok çalışmada da PRISM III skorlama sisteminin prognozu belirlemede en iyi skorlama sistemlerinden biri olduğu gösterilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda PRISM III skorunun yüksekliği ve Glasgow koma skorunun düşüklüğü anlamlı idi.

Meningokokseмі sırasında ortaya çıkan iki temel değişiklik şok gelişimi ve dissemine intravasküler koagülasyondur. Her iki değişiklik de birbirinden bağımsız değildir; birinin ortaya çıkışı sonucu diğeri tetiklenir. Bu durum organ fonksiyonlarını bozar ve farklı klinik tablolar görülebilir. Çalışmamızda başvuru anında şok varlığı mortaliteyi etkileyen bir faktör olarak tespit edilmedi. Bu yaşayan ve ölen hastaların sayısının birbirine yakın olması yanı sıra resüstasyonun uygun bir şekilde yapılmış olmasına bağlanabilir. Wong ve arkadaşları¹¹ 100 meningokokseмі başvuru anında menenjitin olmaması, hipotermi, konvülsiyon, lökopeni ve trombositopeni bulunmasını kötü prognoz kriterleri olarak bildirmiştir. Peters ve arkadaşları¹² da 227 meningokokseмі vakasında nötropeni ve trombositopeni varlığını kötü prognoz kriterleri olarak bildirmişlerdir. Vakalarımızda hematolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde PT ve PTT uzunluğu, nötropeni trombositopeni, hiponatremi ve hipokalseminin mortaliteyi anlamlı düzeyde arttırdığını tespit ettik. Yine literatürde erken dönemde antibiyotik tedavisi başlanmasının prognoza olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir¹³. Çalışmamızda erken dönemde antibiyotik tedavisi başlanması sonucu mortalitenin anlamlı düzeyde azaldığını tespit ettik.

İnvaziv meningokokal hastalıkta multiorgan disfonksiyonu olan ve üçün üzerinde organ tutulumu olan vakalarda mortalitenin art-

tığı bildirilmiştir¹⁴. Vakalarımızda en sık kardiyovasküler sistem tutulumu olup dördün üzerinde organ tutulumu olan hastalarda mortalite anlamlı düzeyde yüksekti. Yapılan araştırmalarda meningokoksik sepsisin ağırlığı ile kalp fonksiyonları arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmektedir. Meningokoksemiden ölen hastaların %80'inde miyokardit saptanmıştır. Nitekim miyokardit saptadığımız üç hastanın üçü de kaybedilmişti. Bu vakalarda kreatin kinaz (CK), CK-MB yüksekliği ve ekokardiyografik inceleme ile tanısı konulmuştu. Onbir (%16.9) vakada ise meningokoksemiye ait komplikasyon (dördünde geç dönemde artrit, üçünde miyokardit, ikisinde ARDS, ikisinde akut böbrek yetmezliği) gelişmişti.

Çalışmamızda mortalite oranını %18.4 bulduk. Tüm dünyada ise meningokoksemik hastalığa ait mortalite oranı yaklaşık %7-19 olarak bildirilmektedir⁵. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 1992 yılında mortalite %23 iken sağlık sisteminin iyileştirilmesi sonucu 1997 yılında bu oran %2'lere kadar düşmüştür¹⁵. Türkiye Devlet İstatistik Enstitüsü'nün il ve ilçelerin ölüm tutanaklarından elde edilen verilere göre 1992-2001 verilerine göre sırasıyla meningokoksemik hastalıktan ölen 1992'de 2237, 1993'te 1962, 1994'te 2229, 1995'te 2298, 1996'da 3348, 1997'de 3242, 1998'de 3897, 1999'da 3933, 2000'de 3464, 2001'de 3079 vaka bildirilmiştir¹⁶. Oysaki Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 1992-2001 verilerine göre meningokoksemik hastalıktan ölen vaka sayısı 11-151 arasında değişmektedir¹⁷. Meningokoksemik hastalığın ihbarı mecburidir. Ancak ülkemizde hastalıkların bildirimlerinin eksik ve yetersiz yapıldığı bilinmektedir. Her iki devlet kurumunun verdiği bilgiler arasındaki büyük tutarsızlık bu durumu yansıtmaktadır. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün verdiği bilgiler ölüm tutanaklarından elde edildiği için verdiği bilgiler gerçeği daha iyi göstermektedir.

Çalışmamızda çoklu organ tutulumu ve buna bağlı laboratuvar ve klinik anormallikleri gelişen vakaların hepsi kaybedilmişti. Bu nedenle meningokosemi halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Meningokokseminin erken tanınması, hızlı ve agresif destek ve antibiyotik tedavisi yapılması meningokoksemiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltmada ve sağkalım oranının yükseltilmesinde büyük önem taşır.

KAYNAKLAR

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. MMWR 2000; 49 (RR07): 1-10.
- Meningococcal infections. In: Pickering LK (ed). 2000 Red Book American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases Elk Grove Village, IL 2000.
- Rosentein NE, Perkins BA, Stephen DS, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease. J Infect Dis 1999; 180: 1894-1901.
- Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al. Emergency management of meningococcal disease. Arch Dis Child 1999; 80: 290-296.
- Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, et al. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. Pediatr Infect Dis 1996; 15: 967-978.
- Pollard AJ, Moxon ER. The meningococcus tamed? Arch Dis Child 2002; 87: 13-17.
- Pollard AJ, Britto J, Nadel S, Levin M. Abandoning empirical antibiotics for febrile children. Arch Dis Child 1997; 350: 811-812.
- Alhan E, Bozdemir N, Yüksel B. Epidemiology of meningococcal infections in children in mid-southern part of Turkey. Eur J Epidemiol 1996; 11: 393-396.
- Dhanani S, Cox P. Infectious syndromes in pediatric intensive care unit. In: Fuhrmann B, Zimmerman J (eds). Pediatric Critical Care (3rd eds). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 1374-1393.
- Leteurtre S, Leclerc F, Martinot A, et al. Can generic scores (Pediatric Risk of Mortality and Pediatric Index of Mortality) replace specific scores in predicting the outcome of presumed meningococcal septic shock in children? Crit Care Med 2001; 29: 1239-1246.
- Wong VK, Hitcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 8-11.
- Peters MJ, Russel R, Debbie D. Early severe neutropenia and thrombocytopenia identifies the highest risk cases of severe meningococcal disease. Pediatr Crit Care Med 2001; 2: 225-231.
- Cartwright K, Strang J, Gossain S, Begg N. Early management of meningococcal disease. BMJ 1992; 305: 774.
- Proulx F, Fayon M, Farrell CA, et al. Epidemiology of sepsis and multiorgan dysfunction in children. Chest 1996; 109: 1033-1037.
- Booy R, Habibi P, Nadel S, C, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. Arch Dis Child 2001; 85: 386-390.
- T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü İl ve İlçe merkezlerinde Ölüm İstatistikleri 2001. Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, 2002: 14-61.
- T.C. Sağlık Bakanlığı 1992-2001 yılı Bulaşıcı Hastalıklar İstatistik Verileri. www.saglik.gov.tr