

Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Meningokoksemini: Demografik, Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler

Meningococemia in Pediatric Intensive Care Units: Demographic, Epidemiological and Clinical Features

Tanıl Kendirli¹, Dinçer Yıldızdaş², Mehmet Boşnak³, Tolga Köroğlu⁴, Murat Duman⁵, Deniz Tekin⁶, Hayri Levent Yılmaz⁷, Ümit Çelik⁸, Çağlar Ödek¹, Erdal İnce⁹, Metin Karaböcöoğlu¹⁰

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁷Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁸Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹⁰İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Meningokoksemini tanısıyla çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) izlenen hastaları demografik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından değerlendirmek.

Yöntemler: Dört farklı ÇYBÜ’de takip ve tedavisi yapılan, menenjitin eşlik ettiği veya tek başına meningokoksemini tanısı almış 1 ay-18 yaş arası çocukların tıbbi kayıtları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 33 hasta dahil edildi ve ortalama yaş 3.4±2.1 yıldı. Hastaların 22 (%67)’si erkekti. Hastaların %84’ünde ateş ilk semptomdu ve %97’sinde tanı anında meningokoksemini ait döküntü saptandı. Lomber ponksiyon hastaların %45’ine yapıldı ve 7 (%21)’sinde eşlik eden menenjit olduğu görüldü. *N. meningitidis* 7 hastanın kan kültüründe ve 2 hastanın BOS kültüründe üretilbildi. Hastaların %93’ü hastaneye başvurduktan sonraki ilk 1 saat içerisinde ortalama 60 ml/kg sıvı bolusu aldı. İnotropik ve vazopressör tedavi olarak 18 (%54.5) hastaya dopamin, 9 (%27.2) hastaya dobutamin ve 4 hastaya (%12.1) epinefrin infüzyonu verildi. Hastaların %58’inde steroid, %12’sine ise dissemine intravasküler koagülasyon ve purpura fulminans nedeniyle heparin infüzyonu uygulandı. Ortalama yoğun bakım yatış süresi 6 gün (1-29 gün), mortalite oranı %21’di.

Sonuç: Çalışmamızdaki hastaların demografik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri daha önce yapılan çalışmalarla benzer olmakla birlikte, mortalite oranı yüksek olarak bulunmuştur CAYD 2015;2(1):7-12.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, menenjit, meningokoksemini, septik şok

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to review demographic, epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of meningococemia patients in pediatric intensive care units (PICU).

Methods: Investigators from 4 different PICUs reviewed the medical records of children aged between 1 month to 18 years and diagnosed with meningococemia with or without meningitis.

Results: There were a total of 33 patients in the study period. The median age at admission was 3.4±2.1 years. In all, 22 (67%) were male. Fever was the first symptom in 84% of the patients and 97% of them had meningococemic rashes at admission. Lumbar puncture was performed to 45% of the patients and 7 (21%) of them had meningitis with meningococemia. *N. meningitidis* was cultured from 7 blood and 2 cerebrospinal fluid samples. An average of 60 mL/kg fluid bolus was given to 93% of the patients within the first hour of hospital admission. Dopamine, dobutamine, and epinephrine were given to patients who required inotropic and vasopressor infusions (54.5%, 27.2%, 12.1% of the patients,

Kayıt Tarihi: 17.12.2014

Kabul Tarihi: 12.02.2015

İletişim: Tanıl KENDİRLİ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastaneleri, Çocuk Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Dikimevi 06100 Ankara - Türkiye

respectively). Fifty-eight percent of the patients received steroid therapy and 12% of them received heparin infusion for disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans. The mean length of PICU stay was 6 days (1 to 29 days) and the overall mortality rate was 21% (7 patients).

Conclusion: Although demographic, epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of our patients were similar to previous reports, mortality rate was higher CAYD 2015;2(1):7-12.

Keywords: Meningitis, meningococemia, child, septic shock

GİRİŞ

Neisseria meningitidis aerobik, gram negatif bir diplokoktur. İnsanlarda normal nazofarenks florasının bir üyesidir ancak patojen suşlar ile kolonizasyon gerçekleşirse, nazofaringeal mukozaya penetrasyon ile kan akımına karışarak hastalık tablosu oluşturabilir (1-4). Hastalık çocuklarda genellikle 3 ay ile 5 yaş arasında görülür (1, 5-9). İnvaziv enfeksiyon meningokoksemini, menenjit veya ikisinin birlikteliği ile sonuçlansa da, epiglottit, pnömoni, perikardit, artrit ve konjonktivit gibi farklı tablolara neden olabilir. Klinik bulgular viral enfeksiyonları taklit eden ateş, halsizlik, kas ağrısı ve okkült bakteriyemi ile sınırlı olabileceği gibi, yaygın peteşiyal ve purpurik döküntüler, diseminat intravasküler koagülasyon (DIC), böbrek yetmezliği, hipotansiyon ve şok ile karakterize, koma ve ölüme neden olabilen meningokoksemini tablosu şeklinde de olabilir (2, 7, 10-16). Tedavinin temel ilkeleri uygun antibiyotik kullanımı, sıvı tedavisi, kan ürünü replasmanı ve çocuk yoğun bakım ünitesinde monitörizasyon ve destek tedavidir (1, 4, 12). Bu çalışmada, Türkiye'deki dört farklı çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) takip ve tedavisi yapılan meningokoksemini çocukların demografik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri sunulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya katılan merkezler ve hasta popülasyonu: Çalışmaya Ankara Üniversitesi, Çukurova

Üniversitesi, Dicle Üniversitesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültelerinin Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri katılmıştır. Tüm merkezlerde en az bir çocuk yoğun bakım uzmanı görev yapmakta olup, tüm hastaların takip ve tedavisi çocuk yoğun bakım uzmanları tarafından yapılmıştır. Ocak 2003-Kasım 2005 tarihleri arasında meningokoksemini (menenjit ile birlikte veya tek başına) tanısı alan ve tedavileri yukarıda adı geçen merkezlerde yapılan 1 ay – 18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Meningokoksemini tanısı klinik bulgularla konulmuş, bazı hastalarda kan veya beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe *N. meningitidis* üretilmesi ile doğrulanmıştır. Menenjit tanısı ise BOS kültüründe *N. meningitidis*'in izole edilmesi veya pozitif kan kültürü varlığında BOS mikroskopik incelemesinde $\geq 10/\text{mm}^3$ lökosit saptanması ile konulmuştur.

VERİLERİN TOPLANMASI VE İSTATİSTİK

Her merkezden bir çalışmacı hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulguları ile uygulanan tedavi bilgilerini retrospektif olarak toplamış ve oluşturulan standart çalışma formuna kaydetmiştir. Hazırlanan forma hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, vital bulguları, şok bulguları ve periferik perfüzyon, döküntülerin varlığı, bilişsel durumu, organ yetmezliği, izlemde gelişen kardiyopulmoner arrest, tam kan sayımı, organ fonksiyon testleri, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri, BOS proteini, BOS şekeri, BOS hücre sayısı, kan ve

Tablo 1. Hastaların Tanı Anındaki ve Laboratuvar Bulguları

Klinik bulgular	%	Laboratuvar bulguları	%
Şok	100	Lökositoz	54
Döküntü	97	Metabolik asidoz	54
Ateş	84	Hiperglisemi	45
Hipotansiyon	39	DIC	42
Bilinç değişikliği	39	Trombositopeni	30
Purpura fulminans	21	KC fonksiyon testleri	21
Hipotermi	15	Akut renal hasar	21
Solunum yetmezliği	18	Lökopeni	12
Kardiyopulmoner arrest	3		

DIC; diseminat intravasküler koagülasyon, KC; karaciğer

BOS kültür sonuçları, uygulanan sıvı tedavisi, antibiyotik, inotrop ve vazopressör desteği, steroid kullanımı, kan ürünü desteği ve sonuç kaydedildi. Tanımlayıcı istatistik analizler SPSS 11 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Belirlenen zaman diliminde toplam 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anındaki ortalama yaş 3.4 ± 2.1 olup hastaların 22 (%67)'si erkekti. Yaş dağılımına bakıldığında %21'i 0-1 yaş, %17'si 1-2 yaş, %42'si 2-5 yaş, %17'si 5-10 yaş ve %3'ü 10-18 yaş aralığındaydı. Beş hastada menenjit tanısı almış bir kişiyle temas öyküsü mevcuttu. Hastaların %84'ünde ateş ilk semptomdu ve %97'sinde tanı anında meningokoksemiye ait döküntü saptandı. Lomber ponksiyon hastaların %45'ine yapılabildi ve 7 (%21)'sinde eşlik eden menenjit olduğu görüldü. N. meningitidis 7 hastanın kan kültüründe ve 2 hastanın BOS kültüründe üretilbildi. Hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Başlangıç antibiyoterapisi olarak tüm hastalara seftriakson veya intravenöz penisilin tedavisi verildi. Hastaların %93'ü hastaneye başvurduktan sonraki ilk 1 saat içerisinde 20-80 ml/kg aralığında izotonik sodyum klorür bolusu aldı. İnotropik ve vazopressör tedavi olarak 18 (%54.5) hastaya dopamin, 9 (%27.2) hastaya dobutamin ve 4 hastaya (%12.1) epinefrin infüzyonu verildi. Katekolamin dirençli refrakter şok nedeniyle 3 hastaya hidrokortizon ve 4 hastaya ise metilprednizolon verildi. Hastaların %12'sine DIC ve purpura fulminans nedeniyle heparin infüzyonu uygulandı. Hastaların %66'sı taze donmuş plazma, %45'i eritrosit süspansiyonu ve %21'i de trombosit süspansiyonu desteğine ihtiyaç duydu.

Yedi (%21) hasta mekanik ventilatöre bağlandı. Yedi hastada tanı anında akut renal hasar (ARH) vardı. Bir hastada ARH sıvı ve inotroplara yanıt vermediğinden dolayı periton diyalizi uygulandı. Periton diyalizi başladıktan bir süre sonra hastanın idrar çıkışı ve böbrek fonksiyonları düzeldi. Üç hastada ekstremiteleri ilgilendiren ciddi trombotik olaylar gelişti; ikisine cerrahi debridman ve rekonstrüksiyon yapılırken, bir hastaya ekstremit amputasyonu yapılması gerekti. İki hastada ise hipoksik iskemik ensefalopati ve epilepsi olmak üzere nörolojik sekel gelişti.

Yoğun bakımda ortalama yatış süresi 6 gündü (1-29 gün). Toplam mortalite oranı %21 (7)'di. Altı hasta refrakter septik şok, bir hasta ise akciğer ödemeine bağlı solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Meningokoksemiye menenjitin eşlik

ettiği hastalarda mortalite oranı %14 iken, sadece meningokoksemisi olanlarda bu oran %38'di.

TARTIŞMA

Meningokoksemi ateş, halsizlik, başağrısı, miyalji, kusma, ishal, makülopapüler döküntü gibi semptom ve bulguları nedeniyle başlangıçta viral enfeksiyonları taklit edebilir. Fulminan vakalarda, hastalık saatler içerisinde hipotansiyon, asidoz, DIC, böbrek yetmezliği, adrenal kanama/yetmezlik, kalp yetmezliği ve koma ile karakterize meningokoksik septik şok tablosuna ilerler. Purpura fulminans gelişebilir. Hastalık tablosuna menenjit eşlik edebilir (17-23). Süpüratif artrit, pnömoni, miyokardit ve pürülan perikardit gözlenebilir (4, 10, 24-26). Tzeng ve arkadaşları, invaziv meningokokkal hastalığı olan 100 çocuğu içeren çalışmalarında, başvuru esnasında hastaların %71'inde ateş, %49'unda peteşi ve/veya purpura, %42'sinde hipotansiyon ve periferik perfüzyonda bozulma, %34'ünde kusma, %16'sında purpura fulminans ve %11'inde makülopapüler ve/veya püstüler döküntü olduğunu bildirmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda hastaların %97' sinde peteşi ve/veya purpura, %84' ünde ateş, %39' unda bilinç değişikliği, %21'inde purpura fulminans, %18'inde solunum yetmezliği, %15'inde ise hipotermi saptandı. Tüm hastalarımız şok tablosunda olup, hipotansiyon (dekompanse şok) %39'unda bulunmaktaydı. Sonuçlarımız Tzeng ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzer olmakla birlikte, peteşi/purpura varlığı bizim çalışmamızda belirgin olarak yüksek saptandı (19).

Kaplan ve arkadaşlarının ABD'de, Ocak 2001 – Mart 2005 tarihleri arasında 10 farklı hastanede 159 meningokoksemili çocukla yaptıkları çalışmada hastaların %26'sı 0-1 yaş, %22'si 1-2 yaş, %18 2-5 yaş, %13'ü 5-10 yaş ve %21' i 10-18 yaş aralığında olup, bizim çalışmamızda 2-5 yaş aralığındaki hastaların daha sık olması dışında sonuçlarımız benzerdi (27). Toplam mortalite oranı %8 ile bizim çalışmamıza göre belirgin derecede düşüktü. Menenjitin eşlik ettiği meningokoksemi vakaları ile sadece meningokoksemisi olan hastalar arasında mortalite açısından fark bulunmazken, bizim çalışmamızda sırasıyla %38 ve %14 olarak bulundu.

Meningokokseminin tedavisinde başlangıç sıvı tedavisinden sonra, intravasküler volümü optimize etmek için tekrarlayan sıvı boluslarına ihtiyaç duyulabilir ve verilecek sıvı miktarı santral venöz basınca ve yüklenme bulgularına göre ayarlanabilir. Miyokardiyal disfonksiyon ve vazodilatasyon nedeniyle epinefrin ve norepinefrin gibi vazodilatatif ilaçların yüksek dozlarına gereksinim duyulabilir. Ancak adrenal yetmezlik tablosu geliştiğinde inotrop

ve vazopressörlere yanıt azalmaktadır ve bu hastalarda hidrokortizon kullanılması gerekmektedir (12, 14, 21). Bizim hastalarımızda da inotropik ve vazopressör destek için dopamin, dobutamin ve epinefrin tek başına ya da birlikte kullanılmıştır. Hastalarımızın 7 (%21)'sinde katekolamin dirençli şok nedeniyle steroid kullanılması gerekmiş, ancak ülkemiz koşullarında hidrokortizon her zaman bulunamadığı için 4 hastada metilprednizolon uygulanmıştır.

Meningokoksemili hastaların çoğunda, şok tablosunun ciddiyeti ile orantılı olarak, renal perfüzyonda azalma gelişmektedir. Çoğu hastada sıvı tedavisi ve kardiyak debideki düzelme ile birlikte böbrek perfüzyonu düzelmekte ve idrar çıkışı normale dönmektedir. Ancak böbrek perfüzyon bozukluğu ilerlese akut tübüler nekroz gelişmekte, hastada oligoanüri ile birlikte volüm yükü gelişmektedir. Bu durumdaki hastalara renal replasman tedavisi (RRT) uygulanmalıdır. Renal replasman tedavisi olarak periton diyalizi veya sürekli RRT seçenekleri kullanılabilir. Nadiren kalıcı böbrek hasarı gelişebilir (23, 26). Hastalarımızın 7 (%21)'sinde tanı anında akut renal hasar mevcuttu. Altı hastada böbrek fonksiyonları destek tedavileri ile düzelirken, bir hastaya periton diyalizi uygulandı ve bu hastaların tamamı iyileşerek taburcu oldular.

Meningokoksemilerde, menenjitte ve/veya yetersiz organ perfüzyonuna bağlı olarak sıklıkla bilinç değişikliği bulunur. Menenjit varlığında, inflamasyon ve artmış kafa içi basıncı bilinç değişikliğinden sorumlu mekanizmalardır (14,17). Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %70'inde menenjitin eşlik ettiği, %27'sinde ise sadece bakteriyemi olduğu gözlenmiştir (27). Malley ve arkadaşlarının çalışmasında ise 291 meningokoksemili hastaya LP yapılmış ve 204 (%70,1)'ünde BOS'ta pleositozla birlikte menenjit, 35 (%12)'inde pleositoz olmadan menenjit ve 52 (%17,9)'sinde sadece bakteriyemi tespit edilmiştir. En kötü prognoz BOS'ta pleositoz olmadan menenjit saptanan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızda ise hastaların %45'ine lomber ponksiyon yapılabilmiş ve bunların %46'sında (7/33) menenjit saptanmıştır. Menenjitin eşlik ettiği meningokoksemili olgularda mortalite, menenjiti olmayanlara göre düşük bulunmuştur (sırasıyla %14 ve %38).

SONUÇ

Bu çalışma ile ülkemizde çocuk yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavileri yapılan meningokoksemili hastaların demografik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 33 hastanın %80'i 0-5 yaş

aralığındaydı. Ateş hastaların %84'ünde ilk semptomdu. Hastaların tamamında şok bulguları olmakla birlikte, hipotansiyon %39'unda mevcuttu. Başlangıç sıvı tedavisi hastaların %93'ünde ilk 1 saatte ve 20 ila 80 ml/kg aralığında uygulandı. İnotrop kullanım oranı %93,8'di. Otuz üç hastanın yedisi mekanik ventilatöre bağlanırken akut renal hasar gelişen yedi hastanın birine periton diyalizi uygulandı. Lomber ponksiyon hastaların %45'ine yapılabildi ve yedi hastada menenjit saptandı. Mortalite oranı %21 ile daha önceki çalışmalara göre yüksekti. Bunun en muhtemel nedeni olarak hastaneye geç başvuru ve tanıdaki gecikme ele alınabilir. Meningokoksemili çocuklara uygun ve zamanında tedavi verilmediğinde mortalite oranı yüksektir. Bu nedenle erken tanı, uygun antibiyotik, sıvı ve destek tedavisi hayat kurtarıcıdır.

KAYNAKLAR

1. Hazelzet JA. Diagnosing meningococemia as a cause of sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:50-4.
2. Dhainaut JF, Yan SB, Coriou A, Mira JP. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C, and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:318-24.
3. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child.* 2003;88:601-7.
4. Namork E, Brandtzaeg P. Fatal meningococcal septicaemia with "blebbing" meningococcus. *Lancet.* 2002;360:1741.
5. Brandtzaeg P, von Deuren M. Current concepts in the role of the host response in *Neisseria meningitidis* septic shock. *Current Opin Infect Dis.* 2002;15:247-52.
6. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th ed. Philadelphia, Elsevier; 2005:2498-513.
7. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen LRN, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Ped Infect Dis J.* 1996;15:967-78.
8. Woods CT. *Neisseria meningitidis* (meningococcus). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders; 2004:896-9.
9. Anderson MS, Glode MP, Smith A. Meningococcal disease. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia, Saunders; 2004:1265-80.
10. Briassoulis G, Narlioglou M, Zavras N, Hatzis T. Myocardial injury in meningococcus induced purpura fulminans in children. *Intensive Care Med.* 2001;27:1073-82.
11. Pathan N, Sandiford C, Harding SE, Levin M. Characterization of a myocardial depressant factor in meningococcal septicemia. *Crit Care Med.* 2002;30:2191-8.
12. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, Westerterp M, De Groot R, et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are

- associated with poor outcome in children severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:330-6.
13. Sprong T, Møller AS, Bjerre A, Wedege E, Kierulf P, et al. Complement activation and complement-dependent inflammation by *Neisseria meningitidis* are independent of lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 2004;72:3344-9.
 14. Boucek MM, Boerth RC, Artman M, Graham TP Jr, Boucek RJ Jr. Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr.* 1984;105:538-42.
 15. Monsalve F, Rucabado L, Salvador A, Bonastre J, Cunat J, Ruano M. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med.* 1984;12:1021-3.
 16. Munford RS. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease.* 6th ed. Philadelphia, Elsevier; 2005:906-26.
 17. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med.* 2001;29:48-52.
 18. Fisher RT, Darville T. Systemic inflammatory response syndrome. In: Levin DL, Morriss FC (eds). *Essentials of Pediatric Intensive Care.* 2nd ed. New York, Churchill Livingstone; 1997:266-79.
 19. Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect.* 2000;2:687-700.
 20. Grioir BP, Kitchen L. Meningococemia. In: Levin DL, Morriss FC (eds). *Essentials of Pediatric Intensive Care.* 2nd ed. New York, Churchill Livingstone; 1997:421-7.
 21. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:144-66.
 22. Ferguson LE, Hormann MD, Parks DK, Yetman RJ. *Neisseria meningitidis*: presentation, treatment, and prevention. *J Pediatr Health Care.* 2002;16:119-24.
 23. Eisenhut M, Wallace H, Barton P, Gaillard E, Newland P, et al. Pulmonary edema in meningococcal septicemia associated with reduced epithelial chloride transport. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:119-24.
 24. Fischer M, Hilinski J, Stephens DS. Adjuvant therapy for meningococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:177-8.
 25. Skoczynska A, Kadlubowski M, Knap J, Szule M, Janusz-Jurczyk M, et al. Invasive meningococcal disease associated with a very high case fatality rate in North-West of Poland. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;46:230-5.
 26. Zenz W, Zoehrer B, Levin M, Fanconi S, Hatzis TD, et al. Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit Care Med.* 2004;32:1777-80.
 27. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics.* 2006;118:e979-84.

