

UNIVERSITETI I PRISHTINËS
FAKULTETI I MJEKËSISË



Dr. Ilir Q. Tolaj

SEPSISI MENINGOKOKSIK NË KOSOVË
PËRVOJAT TONA NË PËRDORIMIN E
TERAPISË ADJUVANTE

Disertacion

Prishtinë 2004

Babait tim, Qazimit

Disertacioni është punuar në Klinikën Infektive në Prishtinë.

I jam mirënjohës mentorin tim Prof. Dr. Kajmak Gazideda, për mbështetjen e pakursyer morale e profesionale që më dha gjatë punës time.

Në mënyrë të veçantë e falenderoj familjen time për përkrahje dhe mirëkuptim.

SHKURTESAT

SM	sëmundja meningokoksike
SIM	sëmundja invazive meningokoksike
SFM	sepsisi fulminant meningokoksik
NKI	njesitë e kujdesit intenziv
PDM	preparati direkt mikroskopik
LTSH	lëngu trunoshpinor
HF	hemofiltrimi
CT	computerized tomography
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
ESR	shkalla e sedimentacionit të eritrociteve
FFP	fresh frozen plasma
PCR	polymerase chain reaction
TNF	tumor necrosis factor
IL	interleukine
DIC	disseminated intravascular coagulopathy
KID	koagulopatia intravaskulare e diseminuar
aCP	activated C protein

PËRMBAJTJA

HYRJE	7
I.1. Etiologjia	8
I.2. Trendet epidemiologjike	9
I.3. Kushtet për sëmundje invazive	10
I.3.a. Ekspozimi ndaj meningokokut	10
I.3.b. Kolonizimi i mukozës nazofaringjeale	10
I.3.c. Invazioni apo penetrimi i mukozës nazofaringjeale	11
I.3.d. Mbijetimi i meningokokut në sistemin e qarkullimit të gjakut	11
I.4. Manifestimi klinik i sëmundjes meningokoksike	13
I.5. Patofiziologjia e sëmundjeve invazive	14
I.5.a. Patofiziologjia e formave të SMF	14
I.5.b. Patofiziologjia e Shock-ut	15
I.5.c. Patofiziologjia e DIC-ut	16
I.5.d. Përfundimi i sepsisit meningokoksik fulminant	18
I.5.e. Patofiziologjia e meningjitit meningokoksik	19
I.5.f. Ecuria e meningjitit meningokoksik	19
I.6. Diagnostikimi dhe hospitalizimi i pacientëve të rrezikuar	20
I.7. Terapia	22
I.7.a. Tretmani me antibiotikë	22
I.7.b. Tretmani i Shock-ut	24
I.7.c. Tretmani i DIC-ut	25
I.7.d. Terapia imunomodulatore	26
I.7.e. Hemofiltrimi	26
I.7.f. Zëvendësimi i plazmës ose gjakut të plotë	27
I.7.g. Tretmani glukokortikoid	27
I.7.h. Tretmani i meningjitit	27
I.8. Profilaksia primare	28
I.9. Profilaksia sekondare	29
I.10. Epilogu	31
QËLLIMI I PUNIMIT	32

MATERIALI DHE METODAT	33
III.1. Popullata	33
III.2. Definicioni	33
III.3. Mbledhja e të dhënave	34
III.4. Statistika	35
III.5. Hipoteza	35
REZULTATET	36
IV.1. Të dhënat epidemiologjike	36
IV.2. Të dhënat klinike	46
IV.3. Ndërlikimet	47
IV.4. Trajtimi	48
IV.5. Të dhënat laboratorike	50
IV.5.a. ESR	51
IV.5.b. Leukocitet	54
IV.5.c. LTSH – elementet qelizore	57
IV.5.d. LTSH – glikorrakia	59
IV.5.e. LTSH – proteinorrakia	60
IV.6. Diagnoza etiologjike	62
IV.6.a. Hemokultura	62
IV.6.b. Likuorkultura	62
IV.6.c. Latex aglutinimi	63
IV.6.d. Ekzaminimi direkt mikroskopik	63
IV.7. Krahësimi plotësues i të dhënave për efektin e kortizonikëve	64
IV.7.a. Kohëzgjatja e hospitalizimit	64
IV.7.b. Glikorrakia dhe proteinorrakia	66
DISKUTIMI	70
PËRFUNDIMI	79
REZYME	81
SUMMARY	84
LITERATURA	87
SHËNIME PËR AUTORIN	122

I. HYRJE

Sepsisi është një infeksion i rëndë i përgjithshëm, i kushtëzuar nga rënjet masive të mikrobeve patogjene, të helmeve të tyre dhe të produkteve të dëmshme të dezintegritimit qelizor që burojnë nga një vatër septike parësore.

Sepsisi meningokoksik është sepsisi e shkaktuar nga *Neisseria meningitidis*.

Shumë kohë para erës së antibiotikëve dhe kujdesit intenziv, me 1919, lidhur me sepsisin meningokoksik, Herrick kishte deklaruar “se asnjë infeksion nuk rrëshqet më shpejtë” (217). Edhe pas më shumë se 80 vjetëve, kjo thënie ende është e vërtetë. Meqë viktimitë e kësaj sëmundjeje janë kryesisht fëmijët e vegjël të shëndoshë, ka incidencë në rritje e sipër dhe mortaliteti të lartë (10%), imponon domosdoshmerinë për vigjilencë të lartë sociale, mjekësore dhe shkencore (126, 204, 346, 348, 376).

Në literaturën e hershme mjekësore gjinden përshkrime të pakta për sëmundjen meningokoksike. Kjo dallohet si entitet klinik dhe epidemiologjik nga sëmundjet tjera ekzentematike febrile në fillim të shekullit XIX. Sëmundja është përshkruar me emërtime të ndryshme, si “Tyfua cerebrale”, “Ethet egzentematike”, “Ethet cerebrale”, etj. Studimi më i plotë epidemiologjik dhe klinik i kësaj sëmundjeje është bërë me rastin e shpërthimit të epidemisë në Gjenevë, në vitin 1805 dhe epidemisë së Medfordit, Massachusetts, ShBA, në vitin 1806. Meningokokun për herë të parë e panë në LTSH Machiafave dhe Çell, në vitin 1884, kurse Weichselbaum i pari e nxorri në kulturë të pastër me 1887 dhe e quajti *Neisseria intracelularis* (159).

Rezervoar i vetëm natyror i *Neisseria meningitidis* është mukoza nazofaringjeale e njeriut. Varësisht nga mosha, kushtet klimatike, vendi, statusi socioekonomik etj., përafërsisht 10% të popullatës janë mikrobartës. Megjithatë, sëmundja invazive është relativisht e rrallë. Kjo ndodh vetëm kur të plotësohen këto kushte:

- (i) kontakti me llojet virulente,
- (ii) kolonizimi i nazofaringsit nga ky lloj,
- (iii) depërtimi i bakteries nëpër mukozë dhe
- (iv) mbijetimi dhe shumimi i meningokokut në qarkullimin e gjakut.

Pasi që meningokoku të ketë depërtuar në qarkullimin e gjakut, shumimi i tij i mëtejshëm varet nga përgjigjja imune. Shumimi i shpejtë posaçërisht haset te fëmijët e vegjël, të cilët nuk kanë antitrupa specifik, si dhe pas shfaqjes së llojit të ri të meningokokut në popullatë. Shumimi masiv në gjak, brenda 12 orëve, shpie në sepsisin fulminant meningokoksik (SFM) i cili karakterizohet me përqendrim të larta intravaskulare të endotoksinës gjë që mundëson lirim të sasive të mëdha të mediatorëve proinflamatorë të cilët i takojnë: sistemit të komplementit, sistemit të kontaktit, sistemit fibrinolitik dhe sistemit të citokineve, që indukojnë shok-un dhe DIC-un. SFM mund të jetë fatale brenda 24 orësh, madje edhe para zhvillimit të shenjave të meningjitit. Përkundër shtimit të mundësive për trajtimin në njësitë të kujdesit intensiv, shkalla e mortalitetit për SFM ende është 30%. Depërtimi i bakterieve në hapësirën subaraknoidale mund të shpie në zhvillimin e meningjitit, i cili zakonisht paraqitet 24 deri në 36 orë pas shenjave të para të sëmundjes, me shkallë të mortalitetit prej 1-2%. Zbulimi i hershëm i SFM ul shkallën e përgjithshme të mortalitetit, gjë që nënkupton se studimi fundamental i kësaj sëmundjeje meriton një vëmendje më të madhe.

ETIOLOGJIA

Neisseria meningitidis është diplokok gram-negativ, i cili rrethohet nga kapsula polisaharidike, membrana e jashtme lipidike, membrana proteinike (OMPs) dhe lipopolisaharidet.

Meningokoku karakterizohet me shumëllojshmëri gjenetike më të madhe sesa bakteriet e tjera patogjene humane, gjë që shpjegohet me rekombinimin horizontal brenda llojit si dhe me përfshirjen e llojeve të përafërta të saj (80). Përshkrimi i këtyre llojeve bëhet në bazë të veprimit të antitropave që i njohin epitopet e vendosura në sipërfaqe të kapsulës apo membranës së jashtme. Në bazë të kësaj metode janë përcaktuar 13 serogrupe (që i identifikojnë antigjenet kapsulare), 20 serotipe (që i identifikojnë 2/3 e antigjeneve të OMP) dhe 10 nëntipe (që identifikojnë klasën 1 të antigjeneve të OMP) (151). Klasifikimi i 13 imunotipeve të tjera, të emëruara me shkronjën L, bëhet në bazë të tipareve antigjenike të lipooligosaharideve (LOS) (298, 413) dhe në bazë të tipareve antigjenike IgA1 proteazes dhe pili-eve (452). Sot, për klasifikim përdoret detektimi i ADN-it dhe PCR-i (36, 148, 124, 541).

TRENDET EPIDEMIOLOGJIKE

Sëmundja meningokoksike shfaqet në formë të infeksioneve endemike në tërë botën, varsësisht nga tiparet patogjenike të llojeve të *N. meningitidis* dhe nga rrethanat e ndryshme socioekonomike, të ambientit dhe ato klimatike (2, 80, 242, 346, 383, 421). Në vendet e zhvilluara numrin më të madh të infeksioneve e shkaktjnë serogrupet B dhe C, ndërsa në vendet në zhvillim dominojnë infeksionet me serogrupin A dhe në numër më të vogël, me serogrupin C (2, 80, 242, 315, 346, 383, 421). Gjatë 30 viteve të fundit incidenca e sëmundjeve meningokoksike në vendet e zhvilluara sillet prej 1–3 / 100.000 banorë ndërsa në disa vende në zhvillim sillet prej 10 - 25/100.000. Këto shkallë të ndryshme të incidencës reflektojnë veçoritë e ndryshme patogjenike të llojeve të *N. meningitidis* dhe kushtet e ndryshme socioekonomike, të ambientit dhe ato klimatike.

Pjesa Sub - Saharike e Afrikës e ka një model të veçant epidemiologjik. Ky regjion që është përcaktuar si zonë e meningjitit, së pari është përshkruar nga Lapeyssonie në vitin 1963 dhe i përfshinte 10 vende: Burkina Faso, Gana, Togo, Benin, Niger, Nigeria, Chad, Cameroon, Republika Qendrore Afrikane dhe Sudani (271). Më vonë këtij regjioni i janë shtuar edhe Etiopia, Mali, Guinea, Senegali dhe Gambia. Në këtë regjion sëmundja meningokoksike shkaktohet nga serogrupi A, me incidencë shumë të lartë në fund të stinëve të thata, dhe me të ulët pas fillimit të stinëve me shi (2, 271, 315, 346, 383, 421). Në kulmin e epidemisë, incidenca e sëmundjes mund të arrijë 1.000/100.000 banorë (383). Në fillim është menduar se paraqitet çdo 8 deri 12 vjet, gjë që nuk është konfirmuar në studimet e mëvonshme (271, 315, 383).

Në 30 vitet e fundit, në shumicën e vendeve të zhvilluara kanë dominuar llojet e serogrupit B, ndaj së cilës nuk ka vaksinë efikase. Shumica e këtyre llojeve u takojnë komplekseve klonale të pakta, të serogrupit B, por edhe C, B, W-135 dhe Y (2, 80, 85, 86, 242, 315, 346, 347, 357, 375, 383, 414, 415, 421, 444, 461, 503). Studimet moderne molekulare epidemiologjike kanë zbuluar se këto serotipe janë të përhapura në tërë botën, ndonëse mekanizmi me të cilin llojet patogjene shkaktjnë epidemi me shkallë të ndryshme, mbetet ende i panjohur (318). Shfaqja e sëmundjeve meningokoksike nuk kushtëzohet vetëm nga paraqitja e llojeve të reja të bakterieve virulente, por edhe nga faktorë të tjerë që e rrisin transmissin dhe sensibilitetin e popullatës (444)

Të dhënat për Kosovën janë të pakta. Kështu, incidenca e sëmundjes në Kosovë për vitet 1982-1993 lëkundet në mes vlerave 2.6 - 6.0/100.000 banorë, me vdekshmeri prej 2 - 4% (231).

KUSHTET PËR SËMUNDJE INVAZIVE

Për shfaqjen e sëmundjes invazive duhet të përmbushen së paku katër kushte (421): (i) ekspozimi ndaj patogjenit, (ii) kolonizimi i mukozës naso-orofaringjeale, (iii) kalimi nëpër mukozë dhe (iv) mbijetesa e meningokokut në sistemin e qarkullimit të gjakut. Të gjithë këta faktorë po ashtu varën nga prezenca e bakteries në ambient, kushtet klimatike dhe sociale, infeksionet virale që u paraprijnë apo i shoqërojnë dhe statusi imunitar i pacientit.

Ekspozimi ndaj meningokokut

Mukoza naso-orofaringjeale është një nga rezervuarët e vetme natyrore të *N. meningitidis*. Përhapja e meningokokut nga një person në tjetrin bëhet me kontakt direkt, apo përmes spërklave në distancë deri në 1 metër (331). Jeta e bakterieve në këto spërklave varet nga kushtet klimatike si temperatura dhe lagështia. Rreth 10% e popullatës e strehojnë meningokokun në mukozën e hundës gjatë periudhave me infeksione endemike (33, 77, 82, 83, 182). Shumica e adultëve dhe fëmijëve janë strehues të *Neisseria lactamica* jopatogjene (77,173). Shkalla e bartjes së meningokokut është më e lartë në shtresat e shoqërisë me kushte të dobëta socioekonomike, te rastet e grumbullimit të njerëzve nga regjione të ndryshme, në kushte jo të volitshme sikurse rekrutimet ushtarake, pelegrinazhi, konviktet e studentëve apo të burgosurit (175, 176, 318, 351, 418, 465).

Parashikimi i ecurisë së sëmundjes, në bazë të shkallës së përhapjes gjatë infeksioneve endemike, është i pamundshëm. Shkalla e përhapjes së kloneve virulente është e lartë dhe sëmundjet invazive zakonisht fillojnë brenda javës së parë pas infeksionit (130, 300), ndonëse disa persona me muaj apo vite të tëra mund të jenë bartës të meningokokut patogjen dhe mos të sëmurën (72, 82).



Kolonizimi i mukozës nazo-orofaringjeale

Pse disa lloje të mikrorganizmave e kolonizojnë mukozën nazo-orofaringjeale e disa të tjera jo, është temë për hulumtime të mëtejme (310, 329, 364). Pas kolonizimit vie deri te dëmtimi i epitelit ciliar të mukozës nazofaringjeale (379, 451). Pirja aktive apo pasive e duhanit (144, 199, 442, 458), streset dhe infeksionet virale, favorizojnë kolonizimin dhe invazionin nga meningokoku (78, 199, 317, 380). Faktori me i rëndësishëm gjatë adhezionit janë piliet, të cilat kontribuojnë për ngjitje me qelizat mukozale, gjegjësisht në receptorët CD 46 (251, 511). Pas lidhjes për receptor, bëhet përcjellja e sinjalit në qelizat e strehuesit (250).

Pas lidhjes primare, kontaktet e mëtejme me qelizat e strehuesit përforcohen përmes OMP, Opa dhe Opc të klasës 5. Opa lidhet me receptorët e antigenit karcioembriogenik CD66 (513), duke aktivizuar fagocitozën dhe produktet citokine (310), që pasohet nga kapja e meningokokut nga qelizat epiteliale dhe kalimi transqelizor.

Invazoni apo penetrimi i mukozës nazo-orofaringjeale

Si rezultat i endocitozës, meningokoku përmes vakuoleve të fagociteve, kalon nëpër epitelin mukozal i cili është proces aktiv metabolik (18, 306, 325, 329, 381, 401, 446, 448, 450, 510, 514).

Mycoplasma pneumoniae apo infeksionet virale (virusi A i influenzës) të traktit të sipërm respirator, shpesh u paraprijnë sëmundjeve invazive; supozohet se këto infeksione e ndihmojnë edhe invazionin (289, 317, 547, 339).

Mbijetesa e meningokokut në sistemin e qarkullimit të gjakut

Mbijetesa dhe shumëzimi i meningokokut në qarkullimin e gjakut varen nga virulenca bakteriale dhe nga forcat mbrojtëse të strehuesit. Kapsula polisaharidike është elementi themelor që e siguron ekzistencën e meningokokut në sistemin e qarkullimit të gjakut, si dhe e mbron meningokokun nga bakterioliza dhe fagocitoza (34,112,136, 137,239, 245, 248, 260, 323, 398, 525)

Pas infeksionit me meningokok organizmi reagon me përgjigje humorale dhe qelizore e që i përkasin sistemit imunitar të lindur dhe të fituar. Antitrukat specifike sigurojnë një mbrojtje të plotë. Sidoqoftë, mbrojtja fillestare ëshë e varur nga imuniteti i lindur, pasi që për krijimin e antitrukave nevojiten së paku një javë pas infeksionit.

Gurthemel i mbrojtjes së lindur është bakterioliza e ndërmjetësuar nga komplementi dhe opsonofagocitoza. Aktivizimi i hershëm i komplementit bëhet me rrugë alternative përmes lecitinës manozë lidhëse. Kështu, disa variante të lecitinës që lidhin manozën (219), defektet e rrugës alternative të komplementit, siç është deficiencia e properdinës X, mund të shpiejnë në sëmundje invazive (112, 138, 139, 140, 397, 435). Sidoqoftë, me që rastet me këto lloje të deficiencave janë të rralla, vetëm numër i kufizuar i rasteve me sepsisin meningokoksik mund të shpjegohen si pasojë e këtyre defekteve (115, 223).

Incidenca e sëmundjes meningokoksike ndërlidhet me titrin e antitropave specifike, dhe numri më i madh i rasteve paraqitet prej muajit të VI deri në muajin e XXIV të jetës, kur antitropat e trashëguar nga nëna humbin (175, 176). Gjatë jetës krijohen antitropa specifike, për arsye të kontaktit të vazhdueshëm me llojet e ndryshme të meningokokut, qofshin patogjene ose sprofitë (173, 175, 176, 247). Po ashtu, edhe disa lloje të bakterieve enterike posedojnë kapsulë identike në aspektin struktural dhe imunologjik, me kapsulën e meningokokut. Si shembull është *Bacillus Pumilus*, i cili siguron imunitet të gërshetuar ndaj serogrupit A të meningokokut si dhe *Escherichia coli* K I ndaj serogrupit B (178, 253, 504). Në anën tjetër është supozuar se antitropat IgA të cilët nuk e aktivizojnë komplementin, mund të bllokojnë veprimin baktericid të komplementit paraprakisht të aktivizuar nga antitropat IgG dhe IgM (185, 186). Edhe pse antitropat specifike sigurojnë mbrojtje të plotë kundër sëmundjes invazive, vetëm një numër i vogël i rasteve është shfaqur te pacientët me hipogamaglobulinemi (62, 266). Splenektomia është një nga faktorët e rrezikut për përhapjen e infeksioneve të shkaktuara nga bakteriet e kapsuluara, por sëmundja meningokoksike invazive është hasur shumë rrallë në këto raste (227, 294). Të sëmuret me sëmundje autoimmune, përdoruesit e barërave imunosupresive, janë më të rrezikuar nga sëmundja invazive, për dallim që prania e HIV virusit nuk konsiderohet si faktor i rrezikshëm (63, 334, 447).

Si përfundim, shumimi i meningokokut në qarkullimin e gjakut mund të ndodhë në ato raste kur është e mundur mbijetesa intravaskulare e meningokokut, qoftë për shkak të rezistencës së vet meningokokut apo për arsye të dobësimit të sistemit imun të strehuesit.

MANIFESTIMI KLINIK I SËMUNDJES INVAZIVE MENINGOKOKSIKE

Pas depërtimit të meningokokut në qarkullimin e gjakut, mund të zhvillohen manifestime të ndryshme të sëmundjes. Te pacientët me shkallë të ulët të bakteremisë, bakteremia zgjat shkurt, e ashtuquajtura meningokoksemi transitorë, që karakterizohet me një epizodë të shkurtër të temperaturës që i ngjet gripit (104, 162, 427, 459). Por, në rastet kur bakteremia përziston, sëmundja behët e dukshme klinishtë. Rëndesa e sëmundjes varet nga sasia e endotoksinës së liruar dhe nga veçoritë e statusit imun të strehuesit.

Gjatë rritjes dhe shkatërrimit të meningokokut, endotoksina lirohet nga formacionet vezikulare të membranës së jashtme, e cila përbënë deri në 50% LOS dhe OMP (117, 479), të cilat mund të vizualizohen me mikroskop elektronik në plazmë dhe në LTSH (48, 445). Serotipet e meningokokut, të cilat shkaktojnë shock septik, lirojnë sasi më të madhe të endotoksinës sesa llojet e izoluar te pacientët me meningokoksemi kronike (64, 54, 55, 57, 64, 129, 194, 326, 386, 495, 517, 518, 535).

Te gati të gjithë pacientët të cilët është zhvilluar shock-u dhe në shumicën e pacientëve me meningjit, fillimi i fazës së bakteriemisë shënohet me ethe, temperaturë akute, dhembje të shpinës, dhembje të kofshëve apo me dhembje të gjeneralizuar të muskujve (296). Forma fulminante e sepsës meningokoksike mund të zhvillohet brenda disa orëve, pa simptoma të meningjitit. Kjo gjendje paraqitet për arsye të koncentrimin të lartë të endotoksineve dhe të citokineve në plazmë. Për shkak të prirjes së meningokokut që të atakojë meningjet, te pacientët me proliferim bakterial të ulët në qarkullimin e gjakut dhe nivel të ulët të citokineve, simptomat e meningjitit paraqiten pas 18-36 orësh.

Te këta pacientë, gjatë kohës së hospitalizimit, kulturat e gjakut shpesh janë negative (50, 495). Pacientët me sëmundje meningokoksike invazive, në bazë të ecuresë patofiziologjike, mund të klasifikohen në 4 grupe (163): (i) pacientët me bakteriemi që nuk shoqërohet me shock, (ii) pacientët me bakteriemi dhe me shock por që nuk shoqërohen me meningjit (p.sh SFM), (iii) pacientët me shock dhe meningjit, (iv) pacientët vetëm me meningjit. Ky klasifikim është në raport me inkubimin e sëmundjes para hospitalizimit, vendin, shkallën dhe formën e aktivizimit të mediatorëve si dhe prognozën e sëmundjes. Klasifikimi i pacientëve në një nga këto grupe është një ndihmë e madhe për vendosjen e diagnozës klinike, veçanërisht për kujdesin intensiv të menjëhershëm (54, 55, 192, 193, 495, 498, 517).

Ndonjëherë sëmundja invazive, posaçërisht kur shkaktohet nga serogrupi C, mund të manifeston infeksione metastatike, siç janë artriti, perikarditi etj. (38, 404, 529). Po ashtu është hasur edhe celuliti dhe endoftalmi (292, 338). Infeksionet metastatike nuk duhet të ngatërrohen me artritin apo perikarditin imun reaktiv, i cili shoqërohet me ekzantemë në lëkurë dhe rishpërthim të etheve, që në 10 deri 20% të pacientëve paraqiten gjatë stadii rekonvaleshent të sëmundjes, ndërmjet ditës së 4-të dhe ditës së 7-të (184). Në më pak se 1% të të sëmurëve, kryesisht të adultëve, mund të përsëriten një apo më shumë episoda me ethe, artralgi apo artrit si dhe ekzantema rekurente. Ky sindrom është përshkruar si meningokoksemi kronike beninje (360).

Përveç këtyre infeksioneve të gjakut, janë raportuar edhe infeksione të tjera të shkaktuara nga meningokoku, siç është konjuktiviti meningokoksik primar, pneumonia, sialoadeniti, adneksiti apo sëmundjet inflamatorë të pelvikut (9, 20, 24, 164, 402). Pneumonia e shkaktuar nga meningokoku paraqitet kryesisht te pacientët me imunitet të dobësuar apo te pacientët e moshuar (447) dhe mund të diagnostifikohet lehtë (246), me izolimin e shkaktarit në kulturat e sekretit respirator (105). Infeksionet meningokoksike të pjesës së sipërme dhe të poshtme të traktit respirator, organeve gjenitale dhe anusit, diferencohen qartas prej sëmundjeve invazive, pasi zhvillohen pa iu paraprirë bakteriemia (246, 337, 395).

PATOFIZIOLOGJIA E SËMUNDJEVE INVAZIVE

Patofiziologjia e formave të sepsës meningokoksike fulminante (SFM)

Format e SFM manifestohen me shock dhe DIC, e që janë dy procese të ndërlidhura. Shock dhe DIC e kanë një mekanizëm të përbashkët të shkakimit dhe e përforcojnë njëri tjetrin. Për shembull, tromboza mikrovaskulare shpie deri në hipoperfuzion (p.sh shock-u) dhe shock-u shkakton dëmtimin e endotelit dhe DIC. Të theksohet një citat i Hardway "Shock është shkaktar dhe rezultat i DIC" (200).

Patofiziologjia e shock-ut

Shock-u shkaktohet nga derdhja e lëngut kapilar, nga tonusi vaskular i zvogëluar, mikrotrombet intravaskulare dhe disfunksioni i miokardit. Endotoksina e meningokokut është faktori kryesor që e nxit këtë çrregullim (6, 69, 212) dhe ecuria e shock-ut është në raport me nivelin e endotoksinemisë (54, 55, 57, 495), të citokineve (TNF, IL-1B, IL-6, IL-8, etj.), citokineve anti-inflamatore (IL-10, IL-12), receptorëve antagonistë të IL-1 (IL1Ra) dhe receptorëve të tretshëm të TNF (TNFRs) (113, 162, 168, 192, 210, 263, 283, 495, 496, 498, 517, 518, 526, 527). Roli i saktë i këtyre citokineve në gjenezën e shock-ut është vështirë të definohet, pasi që aktiviteti i tyre është moduluar nga prezenca e njëkohësishme e receptorëve të tretshëm të citokineve.

Që në fillim të sëmundjes endotoksina e meningokokut aktivizon zimogjenet që i takojnë sistemit të komplementit, sistemit të kontaktit dhe sistemit kalikrein – bradikinin (88, 440). Endotoksina gjithashtu e nxitë krijimin, paraqitjen dhe lirimën e mediatorëve si faktorin tissu (TF), aktivizuesin e tissu plasminogjenin (TPA) dhe citokinet pro dhe antiinflamatore. Pothuajse të gjithë këta mediatorë, qoftë vetëm apo në bashkëveprim, mund të nxisin paraqitjen e shock-ut.

Në fazat e hershme të sëmundjeve invazive komplementi aktivizohet kryesisht nga lidhjet alternative dhe pjesërisht nga lidhjet klasike apo lidhja manozë – lecitinë (51, 55, 209). Shkalla e aktivizimit të komplementit është në raport me ecurinë e paraqitjes së shock-ut (14, 55, 154, 169, 209, 224).

Sidoqoftë, studimet e kohës së fundit e theksojnë rëndësinë e citokineve proinflamatore në mbrojtjen fillestare kundër bakterieve. Në fazat e hershme të sëmundjeve invazive krijimi i citokineve proinflamatore nga qelizat periferike të gjakut është i dobët (493, 496). Studime të ndryshme sugjerojnë se, te format fulminante të shock-ut, pavarësisht nga gjendja proinflamatore e zhvilluar, reagimi antinflamator është më i lartë (56, 206, 500, 531).

Pavarësisht nga rrjedha klinike, koncentrimi në plazmë i të gjitha citokineve dhe mediatorëve të tjerë, të përfshirë në gjenezën e shock-ut dhe të DIC, bie në mënyrë rapide pas fillimit të terapisë me antibiotikë (158, 488, 493, 496, 517, 526, 527).

Në studimet klinike nuk është demonstruar asnjë rast i rritjes së nivelit të endotoksineve apo citokineve pas dhënies së antibiotikëve (54, 158, 487, 517).

Këto të dhëna e mbështesin mos shtyerjen e terapisë me antibiotikë.

Gjysmëkoha e nevojshme për rënien e nivelit të endotoksineve është përafërsisht 3 orë me lëkundje nga 1-6 orë (52, 54, 157, 158, 283, 488, 489, 494, 498, 517). Është interesant të theksohet se sistemi i komplementit është një nga sistemet e vetme ndërmjetësuese që e paraqet aktivizimin e vazhdueshëm brenda 12 deri 24 orëve të para, pavarësisht nga fillimi i terapisë me antibiotikë (51, 55, 209), gjë që shpie deri te hipoteza se keqësimi i gjendjes klinike që është vërejtur në disa raste pas fillimit me terapi (reakcioni Jarisch-Herxheimer) (30) është i shkaktuar nga aktivizimi i pandërprerë i komplementit. DIC dhe depresioni miokardial e favorizojnë keqësimin e gjendjes së shock-ut (32, 39, 45, 202, 208, 268, 309, 314). Kjo gjendje kardiodepresive mund të vazhdojë për 1 deri 10 ditë. Përfshirja e sistemit konduktiv mund të shkaktojë bradiaritmi vdekjeprurëse (392, 426). Tamponada kardiake si pasojë e perikarditit steril të ndërmjetësuar nga imunokomplekset, mund të shpie në keqësim hemodinamik gjatë fazës konvaleshente të cilitdo infeksion invaziv meningokoksik (321, 356).

Patofiziologjia e DIC

Gjakderdhjet në lëkurë janë shenja të sëmundjeve invazive meningokoksike. Këto leziona, mikroskopikisht karakterizohen me dëmtim të endotelit të rrethuara me gjakderdhje si dhe me mikrotrombe në kapilarë, e që përputhet me reaksionin e gjeneralizuar Sanarelli-Shwartzman. Lezionet janë pasojë e veprimit të endotoksinës dhe citokineve – vaskuliti primar, e që është i ndërmjetësuar nga adhezionin i molekulave në endotel dhe degranulimi i neutrofileve të aktivizuara (220, 322, 439). Klinikisht, këto janë manifestime të dukshme të DIC-ut dhe koagulopative. Gjithashtu, DIC është një fenomen i gjeneralizuar, i cili i atakon të gjitha organet, ku veçanërisht janë të dëmtuara gjëndrat mbiveshkore. Gjakderdhjet mbiveshkore, të diagnostikuara postmortem si sindromi Waterhouse-Friderichen, mund të çojnë deri te insuficienca adrenale kalimtare (39, 43, 201, 522). Është interesant se vazat intracerebrale mbesin të kursyera gjatë SFM.

Shumica e njohurive për sepsën-shkaktimin e DIC, kanë prejardhje nga eksperimentet in vivo me endotoksinë (218, 287, 288, 412, 486). Endotoksina është aktivizues i njohur i faktorit të Hegmanit (FXII) (320). Te pacientët me shock septik është i aktivizuar FXII, ndërsa është i ulur niveli i C1-IN dhe L2 –makroglobulinave, inhibitorë natyror të FXII (106, 107). Gjatë sepsës, aktivizimii FXII ka efekte të shumfishta. FXIIa është proteazë inicuese në sistemin e kontaktit dhe aktivizues i fibrinolizës, ashtu si edhe aktivizues i komplementit. FXIIa më tej e nxitë shndërrimin e prokalikreinës në kalikrein, enzim që e ndan kininogjenin me masë molekulare të lartë në bradikininë jopeptidike

vazodilatatore. Të dyja këto procese, aktivizimi i komplementit dhe krijimi i bradikininës shkaktojnë hipotension. Gjithashtu, FXIIa e nxitë lirim të elastazës nga neutrofilet, e që, me sa duket, luan një rol të rëndësishëm në gjenezën e sindromit të distresit respirator (ARDS) (79, 124).

Te infeksionet meningokoksike është demonstruar aktivizimi i kontaktit. Te pacientët me forma fulminante të sepsës (SFM), është gjetur niveli i ulët i prokalikreinës (60) dhe niveli i lartë i kompleksit elastazë – antiproteazë, që e paraqet aktivizimin e neutrofileve nga endotoksina, TNF, FXIIa apo komplementi (53, 440).

Rëndësia e aktivizimit të kontaktit, te rastet letale të sepsës, është demonstruar me inhibimin e FXIIa me antitropa monoklonal. Inhibimi i FXIIa e pengon hipotensionin, e dobëson komplementin dhe lirim të elastazës, por nuk e inhibon DIC-un (238, 358). Sidoqoftë, për shkak të interaksioneve të panumërta midis rrjetit të shumtë të mediatorëve, lidhjeve të afërta në mes të shock-ut dhe DIC-ut dhe faktit se aktivizimi i lidhjes intrinsike të koagulimit në SFM është mirë i vendosur (543), janë të nevojshme studimet e mëtejme për sqarimin e rolit të aktivizimit të FXII në gjenezën e DIC-ut te pacientët me SFM.

Te infeksionet meningokoksike, format e rënda të DIC-ut shoqërohen me prognozë shumë të keqe (211, 507). Osterud dhe Flaegstad kanë vërtetuar se rritja e aktivitetit të TF në monocite shoqërohet me shkallë të lartë të mortalitetit (341). Shenjat tjera paralajmëruese për prognozë jo të mirë janë koncentrimet e ulta në plazmë të FVII, FX, FV, FVIII dhe të fibrinogjenit, duke pasqyruar formë të rëndë të koagulopatisë shpenzuese dhe rritje të nivelit të fibrinopeptideve A, që reflektohen në formacionet e fibrinës (58, 101, 141, 170, 217, 307). Gjithashtu, edhe koncentrimi i ulët i faktorëve antikoagulant antitrombin II (AT-III), proteinës C dhe proteinës S shoqërohet me prognozë jo të mirë (58, 142, 272, 278, 365, 317). Ngjashëm me këtë, niveli i ulët i plasminogjenit në fazat e hershme dhe koncentrimi i lartë i PAI-1, duke bërë inhibimin e fibrinolizës, shoqërohet me prognozë jo të mirë (52, 53, 134, 263). Faktori i fundit ka një rëndësi të veçantë, pasi që kohëve të fundit është vërtetuar se personat që kanë prirje për të prodhuar sasi më të madhe të PAI-1, kanë gjasa më të mëdha për të zhvilluar shock të rëndë (215, 261, 530).

Përfundimi i sepsisit meningokoksik fulmimat

Shkalla e mortalitetit nga SFM është e lartë dhe në studimet e ndryshme sillet prej 20-80%. Kjo shtrirje kaq e gjerë pjesërisht mund të shpjegohet me seleksionimin e mostrave me kritere të ndryshme dhe përkufizimeve të ndryshme të sëmundjes.

Studimete klinike i përfshijnë kryesisht pacientët me shock mirë të definuar, ndërsa shumë studime epidemiologjike e definojnë sepsën kryesisht në bazë të prezencës së ekzantemave apo kulturave pozitive të gjakut. Janë të nevojshme përkufizimet e qarta për një krahasim të besueshëm të pacientëve, të terapisë dhe të rezultateve (316, 340).

Keqësimet klinike mbizotrojnë dhe përafërsisht gjysma e pacientëve të cilët vdesin, do të vdesin brenda 24 orëve pasi të paraqiten simptomat e para. Në bazë të të dhënave të raportuara në literaturë (66, 133, 290, 299, 307, 309, 333), 1/3 e pacientëve me sëmundje vdekjepruese vdesin brenda 6 orëve pas pranimit në spital, ndërsa 1/3 vdesin brenda 6 deri 18 orëve. Vdekja në fazat e mëvonshme ende përcaktohet nga ecuria e sëmundjes në orët e hershme, e që është dokumentur me faktin se shkaku kryesor i vdekjes pas 24 orëve është ndërprerja e mjekimit për arsye të prognozës së varfër neurologjike, pas një hipoperfuzioni cerebral të prolonguar në orët e para (313).

Shërimi mund të komplikohet me gjakderdhje, ARDS, anuri dhe insuficiencë multiple të organeve (MOF). Në disa raste ARDS zhvillohet brenda disa orëve pas pranimit (537). Nekrozat e lëkurës dhe të gjymtyrëve, që kërkojnë amputim apo intervenim kirurgjik plastik, janë hasur në 10-20% të pacientëve. Nekroza muskulare përfundon me miooglobinuri, e cila pas 2-3 ditësh shpie deri në insuficiencë renale (47, 490). Iskemia e kockave mund të shpie deri te osteonekroza (67).

Pas 4 deri 10 ditësh, 10-20% e pacientëve me infeksione meningokoksike kanë rishfaqje të etheve, që shoqërohen me ekzantema e ndonjëherë edhe me artrit apo perikardit steril (131, 321, 404, 535). Pasi që këto manifestime të ndërmjetësuar nga imunokomplekset qetësohen vetvetiu, është i nevojshëm vetëm trajtimi simptomatik.

Patofiziologja e meningjtit meningokoksik

Një pjesë e njohurive tona për meningjtin bakterial bazohet në eksperimentet në të cilat bakteriet janë të inokuluara brenda ventrikujve (372, 480). Si pasojë, këto modele nuk i përfshijnë efektet imunologjike dhe endokrinologjike të bakteriemisë pararendëse. Studimet e rralla që shfrytëzojnë sfidimin bakterial intranazal e mimikojnë më afër situatën në njerëz (408).

Mekanizmat pasues që e shpjegojnë prirjen e meningokokut për të invaduar meningjet dhe hapësirat e tyre, përmes barrierës hematoencefalike, nuk janë të qartë (327, 329).

Meningokoku mund të proliferojë pa u penguar (57) në hapësirën subarraknoidale, pasi që forcat mbrojtëse humorale dhe qelizore të strehuesit janë të dobëta (432, 555). Endotoksina e liruar kështu nxjerrë jashtë citokinet proinflatore të kufizuara (të kufizuara në hapësirën subarraknoidale) sikur TNF, IL-1, IL-6, IL-8, oksidi nitrik, faktorin stimulues të kolonisë së monociteve, faktorin e aktivizimit të trombociteve dhe citokineve inflamatorë siç janë IL-1sR, IL-10, IL-12, TNFsR -p55, TNFsR-p75 dhe IL-1sR tip II (IL-1sRII) (12, 57, 192, 264, 295, 429, 498, 502, 517, 519, 521). Përveç kësaj, TNF dhe IL-1 e rrisin permeabilitetin e barrierës hematoencefalike dhe e ndihmojnë grumbullimin e neutrofileve (258, 374, 377, 428). Lirimi i mëtejshëm i produkteve neutrofile kontribuon në zhvillimin e simptomave klinike të meningjtit.

Antibiotikët nuk pengojnë proceset inflamatorë në meningje menjëherë pas dhënies (11, 467, 469). Disa studime paraqesin edhe komplikimin kalimtar të inflamacionit pas dhënies së antibiotikëve, e që mund të ndodhë për shkak të shtimit të lirim të endotoksinës (153, 324). Këto të dhëna janë në kundërshtim të theksuar me studimet e bëra për sepsën, ku nuk është vërejtur lirimi i endotoksinës nën veprimin e antibiotikëve. Një shpjegim i mundshëm për këtë mosmarrëveshje është se largimi i endotoksinës dhe/apo rregullimi i prodhimit të citokineve në LTSH dallojnë nga ai në gjak.

Ngjashëm me koncentrimin e lartë të endotoksinës, TNF, IL-1 dhe IL-6 në plazmën e pacientëve me SFM, edhe te pacientët me meningjit koncentrimi i këtyre mediatorëve në LTSH është i rritur. Veprimi i citokineve në LTSH nuk është i njëjtë me veprimin e tyre në gjak gjatë SFM (495, 498). Kjo jongjashmëri mund të shpjegohet nga vetitë e ndryshme kinetike të këtyre mediatorëve, burimi i ndryshëm qelizor apo ndërveprimi i ndryshëm me

sistemet tjera mediatore, meqë zimogjenet, aktorët fillestarë në përgjegjen imune në gjak, mungojnë në LTSH.

Dallimet në mes të SFM dhe meningjitit janë të dukshme klinikisht dhe histopatologjikisht. Dallimi më i madh në mes të sepsës dhe meningjitit është se te meningjiti reaksioni inflamator është i lokalizuar në hapësirat jashtëvaskulare, ndaras nga zimogjenet që i takojnë komplementit dhe sistemit të koagulimit. Derisa sepsisi meningokoksik është një nga format më të rënda të sepsës, me shkallë të lartë të mortalitetit dhe të sekuelave të shkaktuara nga inflamacioni dhe tromboza endovaskulare, meningjiti meningokoksik në krahasim me meningjitet tjera bakteriale ka shkallë relativisht të ulët të mortalitetit dhe të sekuelave neurologjike (21, 172, 419).

Ecuria e meningjitit meningokoksik

Pasi që kafka nuk mund të zgjerohet, edema cerebrale rezulton me rritjen e presionit intrakranial dhe perfuzion cerebral të çrregulluar (16). Ndonjëherë ndodhë edhe hernia e trungut trunor, që është vdekjepruese. 1-5% e shkallës së mortalitetit të meningjitit meningokoksik, shkaktohet kryesisht nga këto komplikime të rënda vdekjepruese (335, 316). Në autopsitë e bëra, në shumicën e rasteve vërehet jo vetëm meningjiti, por edhe encefaliti në regjionet afër meningjeve.

Rreth 8-20% të personave që kanë mbijetuar, vuajnë nga sekuelat neurologjike siç janë shurdhërimi sensoneural, retardimet mentale, spasticitet dhe/ose konvulzionet, e deri te çrregullimet në koncentrim (21, 123, 131, 135, 363, 410). Incidenca e sekuelave neurologjike pas meningjitit meningokoksik është më e ulët sesa pas meningjitit pneumokoksik (21), ndoshta për arsye se te meningjiti meningokoksik inflamacioni subaraknoidal zhduket më shpejtë (393).

DIAGNOSTIKIMI DHE HOSPITALIZIMI I PACIENTËVE TË RREZIKUAR

Sëmundjet meningokoksike akute, veçanërisht SFM, mund të jenë vdekjepruese brenda disa orëve. Për këtë, diagnostifikimi i hershëm dhe njohja e menjëhershme e keqësimit kërcënues është e rëndësishë qëndrore.

Diagnostifikimi i hershëm i meningokoksemeve është shumë i vështirë dhe kërkon shkallë të lartë të vëmendjes gjatë ekzaminimit të pacientëve (179, 180, 388). Në rastet tipike, fëmija plotësisht i shëndoshë ankohet për sulm të papritur me dhembje të muskujve, ethe dhe temperaturë (296). Pas 4 deri 6 orëve mund të ketë përmirësim kalimtar të gjendjes klinike, e që e maskon keqësimin e mëtejshëm që po zhvillohet. Në këto faza të hershme, simptomat dhe shenjat e sëmundjes mungojnë ose nuk janë të qarta (97, 524). Manifestimet klinike fillestare në lëkurë i ngjajnë një ekzanteme virale (303, 388, 478), qafa është e lëvizshme dhe ekzaminimi i LTSH, duke e përfshirë ngjyrosjen sipas Gramit, është jobindës (93). Të dhënat e marra nga pacientët të cilët janë kthyer nga emergjenca në shtëpitë e tyre në këtë stad, e ilustron në mënyrë dramatike këtë humnerë diagnostike (97). Në orët e para të sëmundjes, brengosja e prindërve është, me gjasë, udhëzuesi më i mirë (491). Në stadet e mëvonshme, kur lezionet hemoragjike të lëkurës bëhen të dukshme, diagnostikimi i sëmundjes është më i lehtë. Te pacientët me SFM këto leziona bëhen të dukshme 6-12 h pas fillimit të sëmundjes. Fazat e hershme të meningjtit meningokoksik janë të ngjashme me ato të SFM, pasi që simptomat e hershme paraqiten me depërtimin e meningokokut në qarkullimin e gjakut. Lezionet hemoragjike në lëkurë bëhen të dukshme 12 deri 18h pas simptomave të para të sëmundjes dhe paraqiten në 80% të pacientëve (49, 400, 477). Kur pacienti ka temperaturë, kokëdhembje, fotofobi, ekscitim, të vjella, humbje të vetëdijes, shtangim të qafës dhe leziona në lëkurë, diagnostifikimi nuk është i vështirë. Mirëpo, kur dominojnë simptomat neurologjike fokale apo çrregullimet e sjelljes dhe mungojnë lezionet e lëkurës, diagnoza e saktë është shumë e vështirë (19).

Diagnostikimi i shpejtë bakteriologjik te pacientët me SFM është i mundshëm me ngjyrosjen sipas Gramit të materialit të marrë me biopsi nga lezionet në lëkurë, apo LTSH (349, 499). Te pacientët me meningjit meningokoksik në lezionet në lëkurë nuk izolohet meningokoku dhe vetëm kulturat e LTSH janë pozitive. Kulturat janë pozitive pas 12 deri 24h. Terapia e hershme me antibiotik, e rrezikon gjetjen e baktereve në kulturat e gjakut dhe LTSH, por nuk e rrezikon gjetjen në materialin nga biopsia lëkurore (499). Metodat e tjera që nuk kanë ndikim nga dhënia e mëhershme e antibiotikëve janë: zbulimi i antigenëve apo PCR në ADN të meningokokut në gjak apo LTSH (40, 41, 81, 332, 484).

Diagnostikimi i hershëm i SFM dhe pranimi i hershëm i pacientëve të rrezikuar, janë vendimtar për fillimin me kohë të trajtimit me antibiotikë dhe terapinë anti-shock. Në vitin 1966 Stiehm dhe Damrosch kanë publikuar sistemin e rezultateve prognostike për identifikimin e pacientëve të rrezikuar (454). Ndërkohë është publikuar sistemi multipël i

poentimit duke u bazuar në parametrat e hershëm klinik dhe parametrat laboratorik (23, 26, 42, 116, 133, 149, 156, 160, 163, 170, 193, 211, 249, 262, 274, 277, 293, 333, 340, 473, 475, 483, 507, 518, 539).

Si përmbledhje, treguesit e SFM dhe ecurisë së jofavorshme të sëmundjes janë moshat ekstreme, koha e shkurtër në mes fillimit të sëmundjes dhe hospitalizimit, mungesa e meningjtit, lezionet lëkurore progresive apo shumë të përhapura, shocku që shoqërohet me rimbushje kapilare të ngadalësuar, aktrat e ftohta, hipotensioni apo acidoza metabolike, koncentrimi lehtësisht i rritur apo normal i proteinës C-reaktive në serum, mungesa e leukocitozës dhe prezenca e trombocitopenisë, DIC dhe hipofibrinogjenemia. Siç është cekur më herët (shih "Patofiziologjia e shock-ut"), koncentrimi i lartë i citokineve në plazmë shoqërohet me prognozë të dobët (213). Ndonëse niveli i këtyre mediatorëve është pasqyrim i drejtëpërdrejtë i procesit inflamator, koha e gjatë e kthimit të analizave laboratorike e bën të papërshtatshëm vlerësimin e prognozës në praktikën e përditshme.

Gjatë orëve të para, pacientët duhet të jenë nën kujdes intenziv, sepse shocku mund të zhvillohet pas fillimit të tretmanit me antibiotik (236). Duhet të kemi të ngulitur në mendje se te fëmijët, monitorimi i shtypjes sistolike të gjakut është tregues i pamjaftueshëm për përcjelljen e ecurisë së shock-ut. Treguesit më të mirë janë: shtypja e ulët diastolike, rimbushja e ngadalshme e kapilarëve, ekstremitetet e ftohta dhe takikardia. Asgjë nuk mund ta zëvendësojë mbikqyrjen e mirë klinike të mbështetur nga monitorimi i shpeshtë laboratorik. Si shembull, ecuria e DIC mund të përcillet lehtë duke e mbikqyrrur rritjen në numër dhe në madhësi të gjakderdhjeve lëkurore dhe zvogëlimin e numrit të trombociteve (492).

TERAPIA

Përkundër shtimit të mundësive të NKI, mbijetimi i pacientëve me sëmundje invazive meningokoksike është përmirësuar pak në disa dekada të fundit (21, 207). Keqësimi i shpejtë i gjendjes klinike të pacientëve me SFM, zakonisht kërkon kujdes dhe terapi intenzive maksimale. Për shkak të mungesës së provave klinike, të cilat për arsye të ndryshme ndoshta asnjëherë nuk do të mund të bëhen, pjesa më e madhe e kësaj terapie është ende e diskutueshme. Një pajtim i përgjithshëm ekziston vetëm për dy aspekte: terapia asnjëherë nuk guxon të shtyhet nga procedurat diagnostike dhe antibiotikët janë

gurthemel i tretmanit. Sidoqoftë, tretmani i shock-ut dhe përdorimi i gluokortikoideve, plazmës së freskët, zëvendësimit të plazmës dhe terapia tjetër me imunomodulator, janë tema për t'u diskutuar (65, 222, 255, 259, 313, 361, 430).

Duke u bazuar në praktikën klinike dhe ndriçimin e patofiziologjisë së sëmundjes, çdo regjim terapeutik duhet të ketë për qëllim që të sigurojë (i) pranimin e hershëm, (ii) fillimin e shpejtë me terapi antibiotike parenterale dhe (iii) vlerësimin e drejtë dhe të shpeshtë të ecurisë së sëmundjes. Te pacientët me shenja të dobëta të zhvillimit të sëmundjes, terapisë duhet t'i shtohet rehidrimi i menjëhershëm, ventilimi mekanik dhe transferimi në ndonjë NKI me pajisje adekuatë.

Tretmani me antibiotikë

Antibiotikët janë gurthemeli i tretmanit. Në fillim të këtij shekulli Jochman në Gjermani dhe Flexner në SHBA kanë aplikuar terapinë me serum, të përfituar nga imunizimi i kuajve, i cili e ka reduktuar mortalitetin afërsisht prej 100 në 30% (145, 241). Sulfonamidet që prej aplikimit të tyre në vitin 1937, e kanë zvogëluar mortalitetin në 10% (423). Në vitet e 50-ta dhe të 60-ta rezistenca në sulfonamide bëri që të kalohet në terapi me penicilinë apo kloramphenikol. Që nga vitet e 80-ta në shumë vende (Spanjë, Greqi, Zvicër, Rumani, Francë, Britani të Madhe, Malavi, Afrikë Jugore, Kanada dhe SHBA), është raportuar për zvogëlim të ndjeshmërisë në penicilinë ($MIC \geq 0.25$ mg/l) (235, 501). Kjo ndjeshmëri e zvogëluar është shkaktuar nga reduktimi i afinitetit të penicilinës për të lidhur tipin 2 të proteinës (403). Ndonjëherë është hasur rezistenca në penicilinë, për shkak të plasmidit të lidhur me prodhimin e B - laktamazës (122). Gjithashtu është raportuar për rezistencën në chloramphenikol 155). Për pacientët të cilët janë të infektuar me llojet rezistente në penicilinë, rekomandohen cefalosporinet (p.sh. ceftriaxoni).

Me terapi me antibiotikë duhet të fillohet sa më herët që është e mundur. Dhënia e hershme e antibiotikëve nuk e pengon diagnozën mikrobiologjike, kur përdoret materiali i mirë për biopsi apo PCR (173). Mendimi se dhënia e hershme e antibiotikëve e keqëson gjendjen klinike, duke shkaktuar nxitjen e lirim të endotoksinës nga antibiotikët (30, 230, 370), asnjëherë nuk është konfirmuar klinikisht (54, 158, 161, 195, 369). Si kundërshtim, shtyrja e terapisë me antibiotikë do të rezultojë me rritje të masës bakteriale dhe me përgjigje të fortë inflamatorë (161). Kur rastet e kontaktit të pacientëve me sëmundje

meningokoksike që bëhen febril, trajtohen me antibiotikë parenteral, në ata nuk zhvillohet sëmundja (22, 161, 225). Kur fillohet me dhënien e mëvonshme të antibiotikëve gjatë sëmundjes p.sh kur lezionet iskemike kanë përparuar, shumë bakterie mund t'i shpëtojnë efektit të antibiotikut, meqenëse meningokoku mund të qëndrojë në hapësirat e paperfuzionuara të lezioneve deri në 13 orë pas fillimit të terapisë (499). Faktet për dhënien e antibiotikëve janë bindëse (75, 102, 456, 464), prandaj shtyrja e dhënies së tyre për qëllime studiuese është konsideruar si joetike.

Duke u bazuar në këto shqyrtime dhe në supozimet intuitive, tretmani do të jetë më efektiv kur fillohet para se të ndodh dëmtimi (373). Në vende të ndryshme janë përhapur udhëzime duke ju lejuar mjekëve dhënia e terapisë preventive me antibiotikë (28). Fatkeqësisht, kompliansa me këto udhëzime është e kufizuar për shkak të mungesës së vigjilencës klinike (343, 534, 542). Mungesa më e madhe e vigjilencës mund të ndodh në spitale, ku procedurat diagnostike siç janë punkcioni lumbal te pacientët me SFM apo CT te meningjiti, e shtyjnë dhënien e terapisë me antibiotikë (373, 463, 536, 540).

Tretmani i shock-ut

Tretmani i shock-ut kërkon kanulimin e menjëhershëm të enëve të mëdha të gjakut (221). Po ashtu, duhet të bëhet rehidrimi i hershëm dhe fillimi i menjëhershëm i ventilimit mekanik. Rehidrimi i pacientëve me SFM duhet të bëhet gradualisht, nga 20 ml/kg. Në përgjithësi, kërkohet që të ipen 60 ml/kg në orën e parë dhe 120 ml/kg në 4-6 orët e ardhshme (70). Ndonjëherë është e domosdoshme 200 ml/kg, gjatë 24 orëve të para. Prezenca e meningjtit konkomitant nuk e justifikon terapinë e kufizuar me lëngje (367, 434). Plazma e freskët e ngrirë (FFP) është lëng i zgjedhur (112, 284, 397).

Fazat e hershme të SFM karakterizohen me forma të rënda të depresionit kardiak, për shkak të përshkueshmerisë së rritur kapilare (45, 314), gjë që kërkon përdorimin e substancave vazoaktive siç janë dobutamina, norepinefrina ose alfa adrenegjikëve tjerë (225, 255, 259, 309, 509). Hipokalcemia jonizuese, me gjasë e shkaktuar nga koncentrimet e shtuara të IL-1 në plazmë, është gjetur në rastet e rënda dhe kontribuon në uljen e performansave kardiake dhe vazoplegji (46, 71). Infuzionet me kalcium në këta pacientë e ngrisin përkohësisht tensionin e gjakut (90). Në infantët e rinjë mund të shfaqet hipoglikemia e cila duhet të korrigojë menjëherë (349).

Në trajtimin e SFM me ecuri fulminante dhe refraktore, disa trajtime alternative janë provuar, p.sh. aplikimi i naloksone (191) apo oksigjenimi membranor ekstrakorporal (ECMO) (174), por pa efekte të dëshirueshme.

Në stadin akut, SFM mund të ndërlikohet nga anuria, për shkak të nekrozës tubulare akute apo nekrozës kortikale (301). Insuficiencia renale për shkak të mioglobinurisë, mund të zhvillohet pas 2 deri në 4 ditësh (490).

Me qëllim të parandalimit insuficiencën renale të indukuar te mioglobina, te pacientët me rabdomiolozë të rëndë, rekomandohen alkalinizimi dhe dializa.

Meqë koagulopatia dhe inflamacioni sistemik janë gati universal në pacientët me sepsë të rëndë, kohëve të fundit është aktual trajtimi i këtyre çrregullimeve me drotrecogin alfa (të aktivuar), që në mënyrë të drejtëpërdrejtë adreson këto çrregullime dhe në mënyrë substanciale redukton shkallën e morbiditetit dhe mortalitetit, me të vetmin rrezik potencial për gjakderdhje gjatë aplikimit të aCP-së (31).

Trajtimi i DIC- ut

Terapia e vetme e suksesshme anti-DIC është terapia anti-shock. Megjithatë, tromboza endovaskulare, iskemia dhe autoamputimi kërcënues, mund të kërkojnë trajtim plotësues. Për këtë qëllim është propozuar një varg strategjish të ndryshme. Heparina është përdorur për vite të tëra (100, 437). Edhe pse disa studime sugjerojnë se aplikimi i heparinës ka efekt në shfaqjen më të vogël të nekrozave distale, në disa studime tjera nuk është vërejtur ndonjë ndikim në mbijetimin e pacientëve (159, 198, 270, 299).

Pasojat e DIC-ut janë nekroza masive e lëkurës apo nekroza periferike e anësive, e cila kërkon tretman kirurgjik (165, 203, 228, 229, 406, 425, 203, 228). Po ashtu, rezultatet e fasciotomisë dekompressive në përgjithësi kanë qenë zhgënjyese (127, 228).

Deri tash asnjë nga tretmanet e reja, si të vetme, nuk kanë treguar se janë "plumbi magjik".

Tash për tash, plazma e freskët e ngrirë është alternativa më e mirë, si për zëvendësimin e komponenteve të shpenzuara të plazmës e po ashtu edhe për imunomodulimin e reaksionit inflamator.

Terapia imunomodulatore

Për trajtimet imunomodulatore janë shfrytëzuar dy strategji të mëdha, ajo antiendotoksine dhe strategjia anticitokine.

Përkundër rezultateve fillestare euforike lidhur me strategjitë antiendotoksine (196), studimet e mëvonshme të kontrolluara, në modelet ekperimentale dhe në të sëmurë, nuk konfirmuan arsyeshmerinë e saj (114, 233, 328, 508, 516, 534).

Me qëllim të modulimit të kaskadës mediatore më distalisht, strategjitë anticitokine janë provuar te pacientët me etiologji të ndryshme të sepsës. Antitruapat anti-TNF, konstruktet TNFsR dhe IL-1Ra nuk kanë ofruar ndonjë mbrojtje. Në fakt, disa nga këto strategji madje kanë patur efekte të dëmshme (550). Trajtimet anticitokine ende nuk janë aplikuar në pacientët me sëmundjen meningokoksike. Në vend të kësaj, janë të nevojshme terapitë e kombinuara të përqendruara në stadi të ndryshme të procesit patologjik (297).

Hemofiltrimi

Ka për qëllim eliminimin e citokineve polimorfonukleare dhe faktorit deprimues të miokardit (FDM). Deri me sot HF nuk është treguar i suksesshëm pasi që gjatë SFM sasia e prodhuar e citokineve është mbi 30 ml/kg/h, ndërsa me ultrafiltrim mund të largohen nga plazma maksimalisht 10-20 ml/kg/h (29, 152, 188, 267, 409, 437, 487, 488).

Zëvendësimi i plazmës ose i gjakut të plotë

Transfuzionet zëvendësuese janë shfrytëzuar për vite të tëra në trajtimin e sepsës neonatore (482). Me 1979, Schafman dhe bp e kanë shpjeguar plazmaferezën e parë në sepsën meningokoksike. Së paku 16 raporte të rasteve klinike apo serive klinike kanë sugjeruar efektet të favorshme të zëvendësimit të plazmës apo të gjakut të plotë me apo pa leukaferesis (35, 59, 67, 91, 125, 157, 158, 206, 237, 267, 313, 416, 494). Megjithatë, meqë studimet klinike të plota mungojnë, kjo teknikë është ende kontraverse (361).

Matja e nivelit të TNF në plazmë, para dhe gjatë sesioneve zëvendësuese, ka treguar se ulja natyrore e nivelit të TNF në plazmë është e shpejtuar gjatë procedurës zëvendësuese (158, 487). Mirëpo, meqë sesionet zëvendësuese bëhen në mënyrë të

herëpashershme (59, 158, 494), efekti i përgjithshëm i procedurës në uljen e nivelit të TNF në 24 orët e para është i kufizuar (487). Efekti i teknikave zëvendësuese në përqëndrimin e mediatorëve në plazmë që kanë klirens endogjen më të ulët, siç është CRP dhe receptorët solubël TNF, IL-1 dhe IL-6, është më i qartë (154, 487, 489, 498), por deri më sot nuk është e sqaruar se a ka ndonjë rëndësia e tij klinike.

Duhet theksuar se zëvendësimi i plazmës ose i gjakut të plotë nuk e zhvendos vetëm plazmën, por i zëvendëson edhe përbërësit e ndryshëm imunomodulator siç janë AT-III dhe C1-INH (serpins) dhe faktorët antikoagulant, proteina C dhe proteina S (443). Meqë sasi të këtyre përbërësve të infuzionuar gjatë proceduarve zëvendësuese janë të përafërta me sasi të përdorura në studimet me një prej produkteve të vetme (387, 437), mund të jetë se efekti i dobishëm i zëvendësimit të plazmës shpjegohet me infuzionimin e këtyre sasive të mëdha të përbërësve imunomodulatorë. Për shkak të dështimit të strategjive imunomodulatore me një produkt të vetëm, zëvendësimi i plazmës ose gjakut të plotë mund të jetë më shumë se “veprim heroik në pacientin e sëmurë rëndë” (68).

Tretmani glukokortikoid

Përdorimi i glukokortikoideve në trajtimin e SFM është kontraverz (102, 282, 441). Një arsye pse disa ende e këshillojnë përdorimin e glukokortikoideve te pacientët me SFM është shfaqja e mundshme e nekrozave hemorragjike adrenale, ndryshim ky i gjetur në 70% të autopsive (8, 39, 66, 156, 201, 307, 333). Edhe pse nivelet preterminale të kortizolit nuk korrespondojnë me mortalitetin (290, 548), pacientë të caktuar mund të vuajnë nga insuficienca adrenale (43, 205, 354, 522). Përkundër faktit se qendra të caktuara spitalore e kanë në protokolet e trajtimit standard të SFM përdorimin e glukokortikoideve, në dritën e efekteve anësore, aplikimi i tyre mbetet i diskutueshëm.

Tretmani i meningjitit

Në mungesë të kërcënimit nga hernia cerebrale dhe shock-u, trajtimi i meningjitit meningokoksik është relativisht i thjeshtë dhe kërkon vetëm aplikimin e antibiotikëve parenteral dhe monitorimin e vazhdueshëm të të sëmurit. Restriksioni i lëngjeve nuk është i indikuar (367, 434, 468, 481).

Qëllimi primar i terapisë është që të arrijë efekt të shpejtë baktericid në LTSH (373). Procedurat diagnostike si CT, kurrë nuk duhet ta vonojnë fillimin e administrimit të

antibiotikëve (128, 463). Disa hulumtues kanë gjetur se antibiotikët ekzacerbojnë inflamacionin e meningjeve duke e stimuluar lirimin e endotoksineve (11, 324) dhe për këtë kanë sugjeruar shtyrjen e trajtimit me antibiotikë derisa nuk është dhënë deksametasoni (405). Megjithatë, këto rekomandime janë të rrezikshme, me që bakteriet e proliferauara lirojnë më shumë endotoksin sesa ato të nënshtruara antibiotikëve dhe vonesa e sterilizimit të LTSH e keqëson prognozën (153, 273).

Glukokortikoidet, në dozën e rekomanduar të deksametasonës të katër administrimeve të 0.15 mg/kg/ditë për 3 ditë, e zbusin inflamacionin cerebral dhe sipas disa studimeve, e reduktonë rrezikun nga sekuelat neurologjike në meningjitin e shkaktuar nga *Haemophilus influenzae* (372, 523). Me që efekti i dobishëm në tipet tjera të meningjiteve nuk është demonstruar, përdorimi i kësaj terapie në infeksionet meningokoksike është kontraverz (373, 405). Terapi tjera imunomodulatore nuk janë provuar ende në meningitin bakterial human.

Punksioni lumbal e rrezikon inkarcerimin e trungut trunor dhe për këtë kundërrindikohet kur janë prezente shenjat e hernisë cerebrale iminente (382, 544). Këta pacientë duhet t'i nënshtrohen trajtimit të menjëhershëm me antibiotikë dhe atij intenziv (ventilimi mekanik, eventualisht manitol dhe doza të larta të barbiturateve). Ky trajtim nuk duhet të vonohet për shkak të nevojës për procedura të ndryshme diagnostike (128, 373, 463).

Në përgjithësi, punkcioni i dytë lumbal apo CT skanimit gjatë mjekimit nuk është i indikuar. Meningjiti meningokoksik reagon në antibiotikë adekuat dhe absceset cerebrale nuk janë vërejtur kurrë.

PROFILAKSIA PRIMARE

Sëmundja invazive ndodh vetëm te pacientët pa antitrupa baktericidë apo opsonizues specifikë ndaj meningokokut. Për këtë, mënyra më e mirë për të parandaluar sëmundjen është që të indukohen këta antitrupa me anë të vaksinimit. Në mënyrë ideale, vaksinimi nuk duhet të influencojë kolonizimin nazo-faringjeal, rezervoarin natyror të meningokokeve, meqë presioni selektiv mund të shkaktojë variabilitetin e mëtejshmë imunogjenik të meningokokeve.

Vaksina polisaharide e bazuar në kapsulën e grupit A dhe C u zhvillua në vitin 1960 (177). Sot është në disponim vakcina katërvalente që përmban serogrupet A, C, W-135 dhe Y (286). Këto vakcina polisaharide të pakonjuguara bëjnë mbrojtjen e personave të moshës mbi 2 vjeç (411). Vaksinimi është treguar i sukseshem në kontrollimin e epidemive në kazerma apo të epidemive të mëdha si ato në shtetet afrikane të brezit meningjeal (285, 304, 396, 505). Vaksinimi nuk e redukton transferin e bakterieve te personat e pavaksinuar kështu që statusi i bartësit është i paprekur (304, 316).

Pavarësisht nga kjo, vlera e vaksinave polisaharide të pakonjuguara është e kufizuar me që këto vakcina "timus të pavarura" nuk indukojnë memorie imunologjike që për pasojë ka përgjegjen e dobët në fëmijët të moshës nën 2 vjeç (84, 348). Indukimi i memories imunologjike dhe efikasiteti më i lartë mund të realizohet me konjugimin e vaksinës polisaharide në protein (150, 181, 364). Vlera e vaksinave të konjuguara të zhvilluara kohëve të fundit në vaksinimin masiv është ende duke u studiuar.

E meta kryesore e vaksinave që tash janë në dispozicion në vendet e Evropës Përqendrore është mungesa e vaksinës kundër meningokokeve të grupit B, meqë polisaharidi i këtij grupi ka strukturë antigjenike të ngjashme me qelizat nervore dhe rrezikon të indukojë reaksione autoimune (143, 187). Sot bëhen përpjekje që të shfrytëzohet kapsula e konjuguar e grupit B (121, 240, 364, 506). Disa studime të bëra me këtë vaksinë në Çile, Kubë, Norvegji dhe Brazil, kanë dhënë shkallë të ndryshme suksesi (37, 110, 311, 431, 554).

Administrimi i vaksinës meningokoksike (grup B), si aerosol, me rrugë intranazale indukon titra efektiv të antitrapave baktericid (197).

PROFILAKSIA SEKONDARE

Sëmundja mund të parandalohet me eradikimin e statusit të bartësit te personat që pritet të bartin meningokoket virulente, p.sh. anëtarët e familjes së pacientit indeks (422).

Anëtarët e familjes dhe cimerët e pacientit indeks kanë shansë 1000 herë më të lartë që të fitojnë sëmundje invazive, krahasuar me pjesëtarët e popullatës së gjerë; për kontaktet e parashkollorëve, rreziku shtohet për 50 herë (96, 120, 308, 339). Një arsye për këtë rritje mund të jetë se kushtet e nevojshme për sëmundje invazive, në veçanti konstalacioni gjenetik dhe shfaqja e infeksioneve virale të mëparme, janë të njëjta në

mesin e anëtarëve të familjes. Meqë ky nuk është rasti për personelin e spitaleve dhe laboreve, rastet sekondare spitalore janë të rralla (10, 344, 384, 395).

Rekomandohet kimioprofilaksia për anëtarët e familjes, ata të kujdesit ditor, kontaktet e puthjes dhe personelin mjekësor i cili është në kontakte intensive me sekretet orale. Rifampina është bar i zgjedhjes; ciprofloksacina, ofloksacina, minociklina (jo për fëmijët) dhe ceftriaxone janë alternativa të mira (167, 243, 371, 420). Për të parandaluar futjen e sërishme të serotipeve patogjenike ndër anëtarët e familjes pas daljes nga spitali i të sëmurëve të trajtuar me penicilin, amoksisilin ose kloramfenikol, barna këto që nuk e sterilizojnë mukozën nazofaringjeale (1), është sugjeruar profilaksi plotësuese para lëshimit të pacientit nga spitali (308). Megjithatë, studimet detaje i kanë gjetur meningokoket patogjenike vetëm në përqindje të vogël (rreth 1%) të pacientëve pas lëshimit nga spitali, prandaj efikasiteti i sterilizimit të nazo-orofaringut para lëshimit nga spitali është kontravers (7, 528).

Kimioprofilaksia mund të dështojë nëse ipet shumë vonë, i ipet personit të gabuar, për shkak të moskomplancës (96, 146, 243, 308). Rezistencës në Rifampin, që për fat është e rrallë, është një shkak tjetër i dështimit (96, 98, 418). Efekti i kimioprofilaksisë kufizohet edhe për shkak se nuk parandalon shfaqjen e sërishme të serotipeve patogjenike nga bartësi jashtë grupit, për çka mund të ndodhin rastet e reja më vonë (457).

Bazuar në observimet se përafërsisht gjysma e rasteve sekondare në familje zhvillohen brenda 24 orëve të fëmijët më të ri se 15 vjeç, autoritetet shëndetësore në Norvegji këshillojnë trajtimin e këtyre rasteve të mundshme koprimare me fenoksilpenicilin për një javë (161, 225, 265). Edhe pse kjo strategji ka reduktuar në mënyrë dramatike numrin e rasteve fatale koprimare në familje, studime të kontrolluara nuk janë bërë kështu që kjo strategji është diskutueshme në shumë vende tjera. Një prej brengave lidhur me këtë strategji është të zhvilluarit e rezistencës në penicilin.

EPILOGU

Meqë në shumë raste vaksinimi është i pamundur kurse kimioprofilaksia ka vlerë të kufizuar, diagnoza e hershme dhe trajtimi adekuat i menjëhershëm mbeten rrugë të vetme për reduktimin e morbiditetit dhe mortalitetit. Kjo kërkon jo vetëm mendjemprehtësi dhe ekspertizë mjekësore, por gjithashtu vigjilencë permanente nga popullata e informuar mirë

(179, 180, 388). Për fat të keq, kjo e fundit mungon. Publiciteti medial shpesh dezinformon dhe dezorienton vigjilencën, duke potencuar përtej mase veçoritë si kokëdhembja, nausea e shtangia e qafës dhe duke neglizhuar në anën tjetër ndryshimet lëkurore, që janë të hershme dhe karakteristike (474). Madje, edhe në vitin 2000, mendimi i vjetër se sëmundja meningokoksike konsiston pikësëpari në meningjit, jeton ende në mendjen e shumë njerëzve, përfshirë këtu edhe mjekët (345). Lidhur me këtë, pak gjë ka ndryshuar që nga koha e Herrick-ut, i cili e fillon artikullin e tij në vitin 1919 me këto fjalë (217): "Pamja klinike meningjeale që rezulton nga infeksioni meningokoksik ka përqëndruar aq shumë vëmendjen e klinikistëve dhe patologëve sa që mundësia për infeksionin ekstrameningjeal ka njohje të zbehtë. Kjo ka rezultuar në dështim të përgjithshëm për ta zbuluar natyrën fundamentale të sëmundjes si septikemi meningokoksike, që ka në anën tjetër pasoja të rëndësishme në fushën e diagnozës dhe trajtimit".

II. QËLLIMI I PUNIMIT

Qëllimi kryesor i punimit ishte që të vlerësohet arësyeshmëria e përdorimit të kortikosteroideve, si terapi adjuvante, në trajtimin e të sëmurëve me sepsisin meningokoksik, pavarësisht nga forma klinike e tyre, duke e krahasuar efektin e tyre në raport me:

1. Ecurinë klinike të sëmundjes, gjegjësisht:

- a. Kohëzgjatjen e hospitalizimit,
- b. Ndërlikimet dhe
- c. Vdekshmërinë,

2. Parametrat laboratorik:

- a. Të dhënat rutinore laboratorike,
- b. Të dhënat nga egzaminimi mikroskopik dhe biokimik i LTSh.

Qëllimi tjetër i punimit ishte që të analizohen veçoritë epidemiologjike, klinike dhe laboratorike të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik sipas:

- a. Moshës dhe gjinisë,
- b. Komunave,
- c. Periudhës kohore - viteve dhe muajve të shfaqjes,
- d. Kohëzgjatjes së hospitalizimit,
- e. Formës klinike të sëmundjes – sepsis me apo pa meningjit,
- f. Të dhënave laboratorike,
- g. Diagnozës klinike dhe etiologjike.

III. MATERIALI DHE METODAT

Popullata

Janë studiuar historitë e sëmundjes të rasteve të hospitalizuara në Klinikën e Sëmundjeve Ngjitëse të Qendrës Klinike Univesitare në Prishtinë nga Sepsis meningococcica brenda periudhës kohore 1990 – 2001.

Definicioni

Sepsisi meningokoksik (SM) është identifikuar si bakteremi me ose pa meningjit, e shkaktuar nga *Neisseria meningitidis* e zbuluar përmes hemokulturës dhe/ose likuorkulturës, përmes analizës së latex aglutinimit të gjakut dhe/ose likuorit apo edhe përmes ekzaminim të preparatit direkt mikroskopik të LTSh.

Për shkaqe objektive, në studim janë përfshirë edhe rastet me gjakderdhje petekiale lëkurore, megjithqë edhe shkaktarë të tjerë, pos *N.meningitidis*, mund të jenë përgjegjës për gjendje të këtillë klinike.

Pleocitoza e LTSh është identifikuar si numër i leukociteve në LTSh mbi 10 elemente/ml.

Në mungesë të pleocitozës së LTSh pacienti është klasifikuar të ketë infeksion të SNQ vetëm nëse rezultatet i likuorokulturës, Latex aglutinimit apo ekzaminimit të PDM kanë qenë pozitive për *Neisseria meningitidis*.

Kështu, të gjitha rastet janë ndarë në dy grupe:

1. Grupi i të sëmurëve me formën klinike të sepsisit të konfirmuar qoftë me kulturë apo me shenjat klinike, pa shenjat e afeksionit të SNQ, d.m.th. pa pleocitozë të LTSh, dhe
2. Grupi i të sëmurëve me formën klinike të sepsisit me shenjat e afeksionit të SNQ, d.m.th. me pleocitozë të LTSh.

Me qëllim të vlerësimit të efektit të aplikimit të kortikosteroideve në ecurinë e sëmundjes, të dy grupet janë ndarë në nëngrupe:

a. nëngrupet e rasteve me formë të caktuar klinike, në të cilat janë aplikuar kortikosteroidet dhe

b. nëngrupet tjera në të cilat nuk janë aplikuar kortikosteroidet, si grup kontrollues.

Për shkak të sistemit të dobët të referimit në sistemin shëndetësorë të Kosovës, nuk ka patur të dhëna të sakta lidhur me atë se a është trajtuar ndonjë pacientë me antibiotikë para se të hospitalizohet në klinikën tonë, që do të mund të kishte efekt negativ në rezultatet e fituara nga hemokultura dhe/ose likuorkultura.

Një e metë e këtillë është tentuar të eliminohet përmes anamnezës dhe heteroanamnezës së përsëritur për fillimin e sëmundjes dhe ndihmën mjekësore të ofruar në atë fazë, duke ardhur në përfundim se, për shkak të gjendjes së rëndë klinike, rastet janë udhëzuar pa humbur kohë në klinikën tonë.

Ndërlikime janë konsideruar të gjitha ato ndryshime të cilat kanë përzistuar edhe pas përfundimit të mjekimit. Kështu janë përfshirë nekrozat e lekurës së regjioneve të ndryshem të trupit por që nuk kanë kompromituar funksionalitetit e ekstremiteteve, nekrozat e pjesëve distale të ekstremiteteve që kanë rezultuar me amputim të gishtërinjve apo edhe të pjesëve të shuplakave ose shputave duke lënë pas vetes invaliditet të shkallës së caktuar, humbja e të dëgjuarit, paraliza ose pareza e ndonjë prej nervave kranial dhe konvulsionet. Tri ndërlikimet e fundit janë përcjelluar për kohë të kufizuar prej 6 muajsh pas përfundimit të mjekimit në klinikën tonë.

Presioni i ulur i gjakut është definuar si presion sistolik nën 80 mmHg, për grup-moshat nën 5 vjeç, ndërsa për grup-moshat me të vjetra se 5 vjeç, si presion sistolik nën 90 mmHg.

Pacientët janë vlerësuar se kanë përfuzion të dobët nëse kanë patur cianozë, zbehje apo ftohje të ekstremiteteve, në lidhje me presion e ulur sistolik të gjakut.

Mbledhja e të dhënave

Studimi konsiston në përpunimin retrospektiv të të dhënave për të mjekuarit nga Sepsis meningococcica nga vitit 1990 e deri në qershor të vitit 1999, dhe në atë prospektiv, që nga qershori 1999 e deri në dhjetor 2001.

Janë mbledhur të dhënat demografike, ato klinike dhe laboratorike, nga historitë e sëmundjes, duke shfrytëzuar formularin e standardizuar për mbledhjen e të dhënave. Për të përcaktuar ecurinë e sëmundjes dhe efektin e trajtimit, janë mbledhur të dhënat e fituara me rastin e pranimet për mjekim në klinikën tonë dhe të dhënat e fituara në ditët 1-4 të mjekimit, pastaj në ditët 5-8 dhe nga dita e 9-të e deri në fund të javës së dytë të mjekimit.

Statistika

Ndryshimet në variablat e vazhdueshme janë studiuar përmes testit T të studentit.

Krahasimi i variablave kontinuale në mes dy grupeve dhe nëngrupeve është bërë përmes analizës njëkahëshe të variansës – ANOVA.

Testi Scheffe i krahasimit të shumëfishtë është shfrytëzuar për dallimet në mes çifteve specifike të grupeve.

Testi X^2 është shfrytëzuar për variablat kategorike.

Testi Bonferroni është shfrytëzuar për krahasimet e shumëfishta.

Vlerat $p < 0.05$ janë konsideruar sinjifikante.

Të gjitha analizat statistike janë bërë me Statistical Package for the Social Science për Windows (SPSS) dhe STATA Statistical Software. Të dhënat e fituara janë paraqitur në mënyrë tabelare dhe grafike.

Hipoteza

Trajtimi i të sëmurëve me sepsisin meningokoksik, pavarësisht nga forma klinike, me apo pa meningjit, me dexametazon, si terapi adjuvante, ka efekt sinjifikant në ecurinë e sëmundjes dhe në përfundimin e saj.

IV. REZULTATET

IV. 1. Të dhënat epidemiologjike

Janë studiuar 147 të sëmurë me sepsisin meningokoksik e të trajtuar në Klinikën për Sëmundje Ngjitëse në Prishtinë, prej viti 1990 e deri në fund të vitit 2001.

Prej numrit të përgjithshëm të të sëmurëve të përfshirë në këtë studim, gjinisë mashkullore i takonin 87 të sëmurë (59.18 %), kurse asaj femërore 60 të sëmurë (40.82 %).

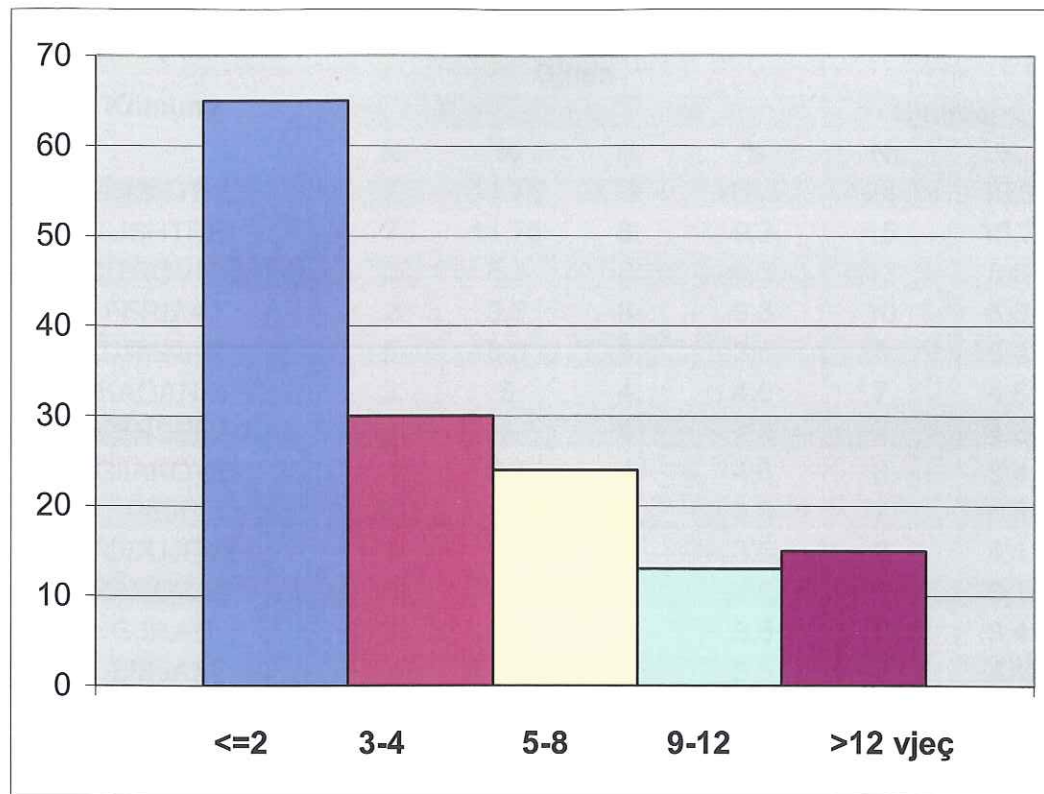
Prej numrit të përgjithshëm të të sëmurëve, grup-moshës deri në 2 vjeç i takonin 65 të sëmurë ose 44.22%, grup moshës 3 - 4 vjeç, 30 të sëmurë ose 20.41 %, asaj 5 - 8 vjeç, 24 të sëmurë ose 16.33% të të sëmurëve. Numri më i madh i të sëmurëve i takonte grup-moshës nga 0 - 8 vjeç, gjithsej 119 (80.96%) të sëmurë. Grup-moshave më të rritura u takonin gjithsej 28 të sëmurë (19.04%).

Mosha mesatare e të sëmurëve tonë të gjinisë femërore ishte 5.62 vjeç, kurse e atyre të gjinisë mashkullore ishte 4.05 vjeç, ndërsa mosha mestare e të gjithë të sëmurëve të përfshirë në studim ishte 4.76 vjeç (0 – 33 vjeç) (Tab. 1dhe Graf. 1).

Tab.1. Të ekzaminuarit sipas moshës dhe gjinisë

Grup-mosha		GJINIA						
		F		M		Gjithsej		
		N	%	N	%	N	%	
<=2		23	38.33	42	48.28	65	44.22	
3-4		12	20	18	20.69	30	20.41	
5-8		13	21.67	11	12.64	24	16.33	
9-12		4	6.67	9	10.34	13	8.84	
>12		8	13.33	7	8.05	15	10.2	
Gjithsej		N	60	100.0	87	100.0	147	100.0
		%	40.82	-	59.18	-	100.0	-

Graf. 1. Të sëmurët tonë sipas grup-moshës



Në përpunimin statistikor të grup-moshave nuk është gjetur dallim sinjifikant statistikor në mes dy gjinive ($p>0.05$).

Shumica e të sëmurëve të përfshirë në këtë studim u takonin 14 komunave të Kosovës, gjegjësisht 131 të sëmurë (89.12%). Numri më i madh i të sëmurëve ishin nga komuna e Prishtinës (24 të sëmurë ose 16.33%), Vushtrisë (15 të sëmurë ose 10.20 %), Mitrovicës (13 të sëmurë ose 8.84%), dhe Ferizajt (10 të sëmurë ose 6.80%).

Pason Rahoveci me 9 të sëmurë (6.12%), pastaj Gjakova dhe Drenasi me nga 8 të sëmurë (5.44%), Peja, Skenderaj dhe Kaçaniku, me nga 7 të sëmurë (4.76%), Prizreni, Podujeva dhe Lipjani me nga 6 të sëmurë (4.08%) dhe Gjlani me 5 të sëmurë (3.40%).

Të sëmurët tjerë (16 të sëmurë ose 10.88%) u takonin 10 komunave tjera të Kosovës (Tab. 2).

Tab.2. Të ekzaminuarit sipas komunave

Komuna	Gjinia					
	F		M		Gjithsej	
	N	%	N	%	N	%
PRISHTINË	7	11.75	17	19.5	24	16.3
VUSHTRRI	7	11.75	8	9.3	15	10.2
MITROVICË	5	8.3	8	9.3	13	8.8
FERIZAJ	2	3.3	8	9.3	10	6.8
DRENAS	5	8.3	3	3.5	8	5.4
KAQANIK	3	5	4	4.6	7	4.8
SKENDERAJ	3	5	4	4.6	7	4.8
GJAKOVË	4	6.7	4	4.6	8	5.4
PEJË	4	6.7	3	3.5	7	4.8
PODUJEVË	3	5	3	3.5	6	4.1
RAHOVEC	5	8.3	4	4.6	9	6.1
GJILAN	2	3.3	3	3.5	5	3.4
LIPJAN	3	5	3	3.5	6	4.1
PRIZREN	2	3.3	4	4.6	6	4.1
Gjithsej (14 komuna)	55	91.7	76	87.9	131	89.1
Komunat tjera (10)	5	8.3	11	12.1	16	10.9
Gjithsej	60	100.0	87	100.0	147	100.0

Numri më i madh i të sëmurëve brenda një viti është regjistruar në vitin 2000, gjithsej 21 të sëmurë (14.29%), kurse numri më i vogël është shënuar në vitin 1995, gjithsej 4 të sëmurë (2.27%).

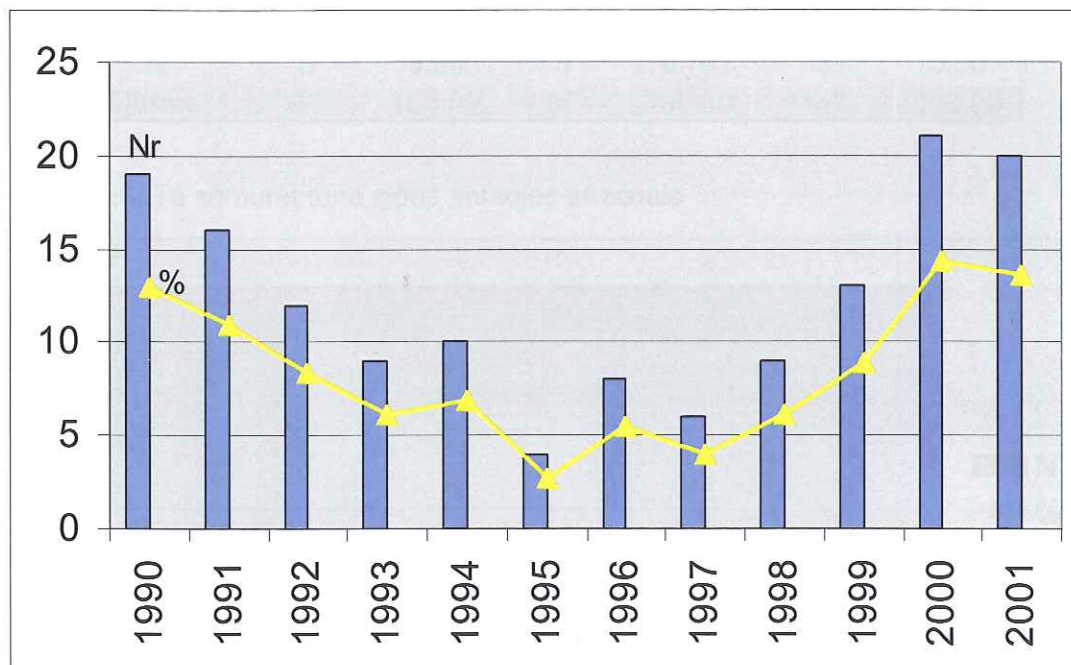
Në vitin 1990 janë regjistruar 19 të sëmurë (12.90%), në vitin 1991, 16 të sëmurë (10.90%), në vitin 1992 janë regjistruar 12 të sëmurë (8.30%), në vitin 1993, 9 të sëmurë (6.10%), me 1994, 10 të sëmurë (6.80%), më 1995, 4 të sëmurë (2.70%), më 1996, 8 të sëmurë (5.40%), më 1997, 6 të sëmurë (4.00%), më 1998, 9 të sëmurë (6.10%), më 1999, 13 të sëmurë (8.90%), në vitin 2000, 21 të sëmurë (14.30%) dhe në vitin 2001 janë regjistruar 20 të sëmurë (13.60%).

Shikuar në përgjithësi, vërehet një rënie e konsiderueshme e të sëmurëve të trajtuar në klinikën tonë gjatë viteve 1995 e deri më 1999, për t'u shtuar ky numër nga gjysma e dytë e këtij viti duke prezentuar tendencë rritjeje në vitet vijuese (Tab. 3 dhe Graf. 2).

Tab.3. Të ekzaminuarit sipas viteve

VITI	GJINIA				Gjithsej	
	F		M			
	N	%	N	%	N	%
1990	9	15.00	10	11.50	19	12.90
1991	6	10.00	10	11.50	16	10.90
1992	7	11.60	5	5.75	12	8.30
1993	4	6.70	5	5.70	9	6.10
1994	4	6.70	6	6.90	10	6.80
1995	3	5.00	1	1.25	4	2.70
1996	1	1.70	7	8.00	8	5.40
1997	1	1.70	5	5.70	6	4.00
1998	4	6.70	5	5.70	9	6.10
1999	5	8.30	8	9.30	13	8.90
2000	8	13.30	13	14.90	21	14.30
2001	8	13.30	12	13.80	20	13.60
Gjithsej	60	100.00	87	100.00	147	100.00

Graf. 2. Të sëmurët tonë sipas viteve të shfaqjes



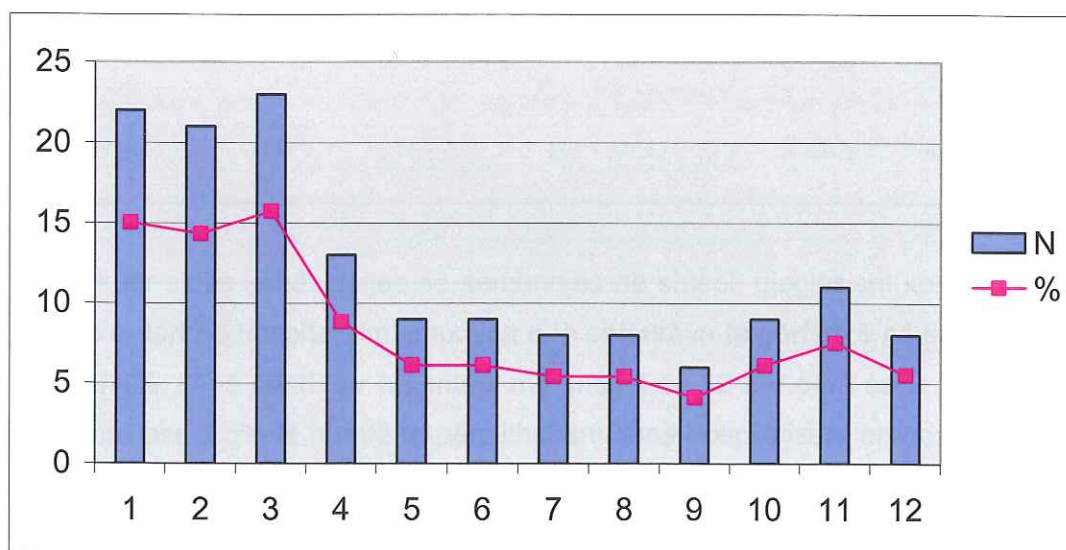
Shikuar sipas shfaqjes sezonale, numri më i madh i të sëmurëve është shënuar në janar - 22 të sëmurë (14.97%), shkurt -21 të sëmurë (14.30%), mars -23 të sëmurë (15.70%), prill - 13 të sëmurë (nga 8.80%), në nëntor – 11 të sëmurë (7.50%), në maj, qershor dhe tetor, nga 9 të sëmurë (6.10%).

Në korrik, gusht e dhjetor janë hospitalizuar nga 8 të sëmurë (5.40%) kurse në shtator – 6 të sëmurë (4.10%) (Tab. 4 dhe Graf. 3)

Tab.4. Të ekzaminuarit sipas muajve të shfaqjes

MUAJI	GJINIA				Gjithsej	
	F		M			
	N	%	N	%	N	%
1	10	16.70	12	13.80	22	15.00
2	8	13.30	13	14.90	21	14.30
3	7	11.70	16	18.60	23	15.70
4	6	10.00	7	8.00	13	8.80
5	3	5.00	6	6.90	9	6.10
6	4	6.70	5	5.70	9	6.10
7	4	6.70	4	4.60	8	5.40
8	3	5.00	5	5.70	8	5.40
9	2	3.20	4	4.70	6	4.10
10	4	6.70	5	5.70	9	6.10
11	6	10.00	5	5.70	11	7.50
12	3	5.00	5	5.70	8	5.50
Gjithsej	60	100.00	87	100.00	147	100.00

Graf.3. Të sëmurët tonë sipas shfaqjes sezonale

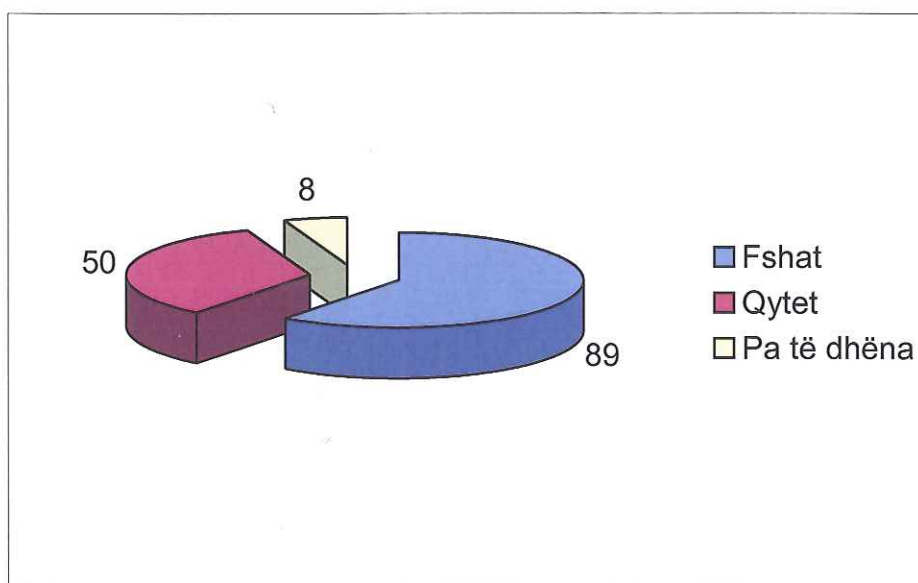


Të sëmurët tonë janë analizuar edhe sipas prejardhjes së tyre, fshat – qytet. Prej numrit të përgjithshëm të të sëmurëve, 89 ose 60.5% të të sëmurëve janë nga fshati, 50 të sëmurë ose 34% të numrit të përgjithshëm janë nga qyteti, kurse për 8 të sëmurë ose 5.5% të tyre, të dhënat që disponojmë nuk mjaftojnë për të konkluduar lidhur me prejardhjen (Tab. 5 dhe Graf. 4).

Tab. 5. Të ekzaminuarit sipas prejardhjes fshat – qytet

Vendbanimi	Rastet	%
Fshat	89	60.5
Qytet	50	34.0
Pa të dhëna	8	5.5
Gjithsej	147	100.0

Graf.4. Prejardhja e të ekzaminuarve me sepsisin meningokoksik

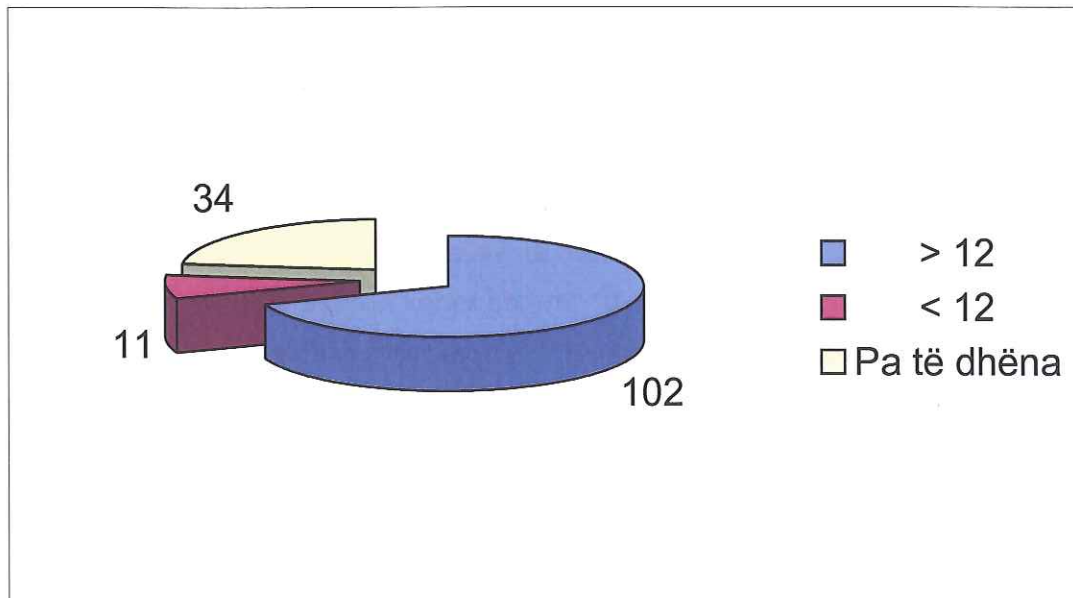


Shikuar sipas kohëzgjatjes së sëmundjes në shtëpi, gjegjësisht kohës nga fillimi i sëmundjes e deri në hospitalizim, shumica e të sëmurëve të përfshirë në studim, 102 prej tyre ose 69.4%, kanë qëndruar në shtëpi më shumë se 12 orë para se të hospitalizohen, 11 të sëmurë ose 7.5% të numrit të përgjithshëm, janë hospitalizuar brenda 12 orëve nga fillimi i sëmundjes, kurse për 34 të sëmurë ose 23.1% të tyre nuk ka të dhëna relevante lidhur me kohën e kaluar nga fillimi i sëmundjes e deri te hospitalizimi (Tab. 6 dhe Graf. 5).

Tab. 6. Kohëzgjatja e sëmundjes para hospitalizimit

Koha / orë	Rastet	%
> 12	102	69.4
< 12	11	7.5
Pa të dhëna	34	23.1
Gjithsej	147	100.0

Graf. 5. Fillimi i sëmundjes para hospitalizimit



Nga numri i përgjithshëm i të sëmurëve të ekzaminuar me sepsisin meningokoksik, 16 prej tyre (10.88%) u takojnë familjeve me nga 4 e më pak anëtarë, 56 të sëmurë (38.10%) familjeve me 5-8 anëtarë, 28 të sëmurë (19.05%) familjeve me 9-12 anëtarë dhe 19 të sëmurë (12.93%) familjeve me më shumë se 12 anëtarë.

Për 28 të sëmurë (19.05%) kanë munguar të dhënat për numrin e anëtarëve të familjeve të tyre (Tab. 7).

Tab. 7. Numri i anëtarëve të familjes të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik

Anëtarë në familje	GJINIA		Gjithsej	
	F	M	N	%
<=4	5	11	16	10.88
5-8	25	31	56	38.10
9-12	12	16	28	19.05
>12	6	13	19	12.93
Pa të dhëna	12	16	28	19.05
Gjithsej	60	87	147	100.00

Kohëzgjatja mesatare e hospitalizimit të të sëmurëve me sepsis meningokoksik të mjekuar në klinikën tonë ka qenë mesatarisht 16 ditë (1–50 ditë).

Numri më i madh i të sëmurëve (59 të sëmurë ose 40.14%) i takon grupit të të sëmurëve të mjekuar në intervalin kohor 11-15 ditë, kurse 44 të sëmurë (29.93%) i takon grupit të të sëmurëve të mjekuar në intervalin kohor prej 16-20 ditë.

Prej numrit të përgjithshëm të të sëmurëve, 27 të sëmurë ose 18.37% janë mjekuar në intervalin kohor mbi 21 ditë, kurse 17 të sëmurë, ose 11.56 % i takon grupit të të sëmurëve të mjekuar në intervalin kohor deri në 10 ditë. Në këtë grup janë përfshirë edhe të sëmurët që kanë përfunduar me vdekje, 12 të sëmurë (8.2%), të gjitha në ditën e parë të hospitalizimit.

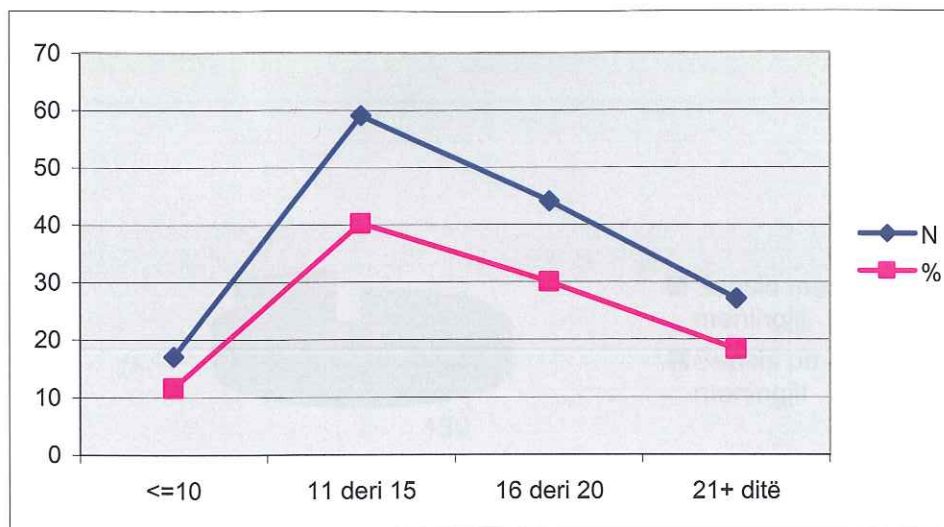
Të sëmurët e gjinisë femërore janë mjekuar në klinikë mesatarisht 15.80 ditë, kurse ata të gjinisë mashkullore 16.20 ditë (Tab. 8 dhe Graf. 6).

Tab.8. Kohëzgjatja e hospitalizimit të të sëmurëve të ekzaminuar

Ditë qëndrimi në spital	GJINIA				Gjithsej	
	F		M			
	N	%	N	%	N	%
-10	7	11.67	10	11.50	17	11.56
11-15	31	51.66	28	32.20	59	40.14
16-20	18	30.00	26	29.90	44	29.93
21+	4	6.67	23	26.40	27	18.37
Gjithsej	N 60	100.00	87	100.00	147	100.00
	% 40.80	-	59.20	-	100.00	-
Mesatarja	15.80		16.20		16.00	

Variacioni 1-50 ditë

Graf.6. Kohëzgjatja e hospitalizimit të të sëmurëve tonë

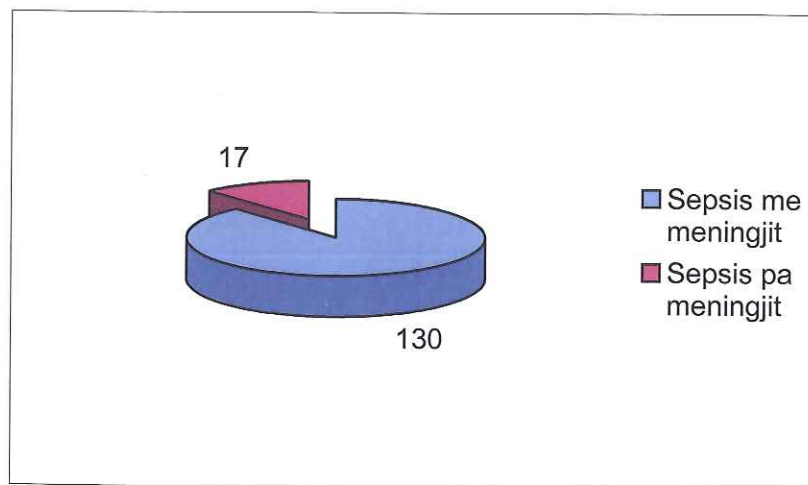


Prej numrit të përgjithshëm të të sëmurëve, 130 (88.40%) prej tyre kanë prezentuar me formën klinike të sepsisit meningokoksik me meningjit, ndërsa në 17 të sëmurët tjerë (11.60%) nuk është zhvilluar meningjiti (Tab. 8 dhe Graf 7).

Tab. 9. Të sëmurët sipas diagnozës përfundimtare dhe gjinisë

Diagnoza		GJINIA				Gjithsej	
		F		M			
		N	%	N	%	N	%
Sepsis me meningjit	N	56	93.30	74	85.05	130	88.40
	%	43.00	-	57.00	-	100.00	-
Sepsis pa meningjit	N	4	6.70	13	14.95	17	11.60
	%	23.50	-	76.50	-	100.00	-
Gjithsej	N	60	100.00	87	100.00	147	100.00
	%	40.80	-	59.20	-	100.00	-

Graf. 7. Forma klinike e sëmundjes meningokoksike



Nga numri i përgjithshëm i të sëmurëve, 12 prej tyre (8.2%) kanë përfunduar me vdekje. Prej numrit të përgjithshëm të të sëmurëve që kanë përfunduar me vdekje, në 9 prej tyre (75%) është zhvilluar së bashku me sepsisin edhe meningjiti, kurse në 3 të sëmurë (25%) shenjat e meningjitit nuk janë gjetur (Tab. 10).

Tab. 10. Vdekshmëria e të sëmurëve tanë sipas diagnozës përfundimtare dhe gjinisë

Diagnoza		GJINIA						
		F			M		Gjithsej	
		N	%	N	%	N	%	
Sepsis me meningjit	N	3	60.00	6	85.70	9	75.00	
	%	33.30	-	66.70	-	100.00	-	
Sepsis pa meningjit	N	2	40.00	1	14.30	3	25.00	
	%	66.70	-	33.70	-	100.00	-	
Gjithsej	N	5	100.00	7	100.00	12	100.00	
	%	50.00	-	50.00	-	100.00	-	

Shkalla më e lartë e letalitetit është regjistruar për të sëmurët me sepsis pa meningjit, 17.65%, krahasuar me 6.92% sa ishte shkalla e letalitetit për të sëmurët me sepsis me meningjit (Tab. 11).

Tab. 11. Shkalla e letalitetit sipas diagnozës përfundimtare dhe gjinisë

Diagnoza	Ecuria		Gjinia		Gjithsej
			M	F	
Sepsis me meningjit	Të sëmurë	N	56	74	130
	Të vdekur	N	3	6	9
		%	5.35	8.1	6.92
Sepsis pa meningjit	Të sëmurë	N	4	13	17
	Të vdekur	N	2	1	3
		%	50	7.7	17.65
Gjithsej	Të sëmurë	N	60	87	147
	Të vdekur	N	5	7	12
		%	8.33	8.05	8.2

IV.2. Të dhënat klinike

Fillimi i sëmundjes në të gjitha të sëmurët ka qenë i vullshëm, ndërsa ecuria me zhvillim të shpejtë progresiv. Në të gjithë të sëmurët tonë që kanë përfunduar me vdekje, nga fillimi i sëmundjes e deri në momentin e vdekjes kanë kaluar me pak se 24 orë.

Simptomat fillestare më të shpështa në të sëmurët tonë ishin temperatura e lartë trupore (38.5°C) dhe të vjellat. Saktësisht, në 145 të sëmurë (98.6%) temperatura trupore ka qenë e lartë, kurse 144 të sëmurë (98.0%) kanë patur të vjella.

Të përgjumurit, si shenjë fillestare e sëmundjes, është raportuar në 91 të sëmurë (61.9%), për të pasuar kokëdhimbja, në 67 të sëmurë (45.6%), dhimbjet abdominale, në 30 të sëmurë (20.4%), dhimbjet e muskujve, në 28 të sëmurë (19.05%) dhe konvulsionet, në 25 të sëmurë (17.0%).

Gjatë ekzaminimit objektiv të të sëmurëve tanë, me rastin e pranimit për mjekim, në 132 të sëmurë (89.8%) janë gjetur gjakderdhjet lëkurore të karakterit petekial, në 111 të sëmurë (75.5%) është shënuar takikardia mbi 110/min, ekstremitetet e ftohta në 59 të sëmurë (40.1%), ndërsa hipotensioni (presioni sistolik nën 80 mmHg) në vetëm 10 të sëmurë (6.8%).

Në 100 të sëmurë (68%) është regjistruar somnolencë, 67 të sëmurë (45.6%) kanë qenë konfuz, 59 të sëmurë (40.1%) të eksctuar dhe 17 të sëmurë (11.6%) në komë të thellë.

Shenjat meningjeale kanë rezultuar pozitive në 111 të sëmurë (75.5%) (Tab.12).

Tab. 12. Simptomat fillestore dhe shenjat e sëmundjes me rastin e hospitalizimit të të sëmurëve tanë

Simptomat fillestore	Gjithsej	
	N	%
Të ekzaminuar	147	100
Temperaturë (38+)	145	98.6
Të vjellja	144	98
Dhembje koke	67	45.6
Dhembje abdominale	30	20.4
Mialgji	28	19
Konvulzione	25	17
Gjakderdhje lëkurore	132	89.8
Tahikardi	111	75.5
Ekstremitete të ftohta	59	40.1
Hipotension	10	6.8
Somnolencë	91	61.9
Konfuzion	67	45.6
Eksctim	59	40.1
Komë e thellë	17	11.6
Sy meningjeale poz.	111	75.5

IV.3. Ndërlikimet

Ndërlikimet janë shënuar në numër të kufizuar të të sëmurëve, në gjithsej 6 të sëmurë (4.1 %), prej të cilëve 4 (2.5 %) ishin me formën klinike të sepsisit me meningjit, kurse 2 të sëmurë (1.4 %) me sepsis pa meningjit. Kështu, nga numri i përgjithshëm i të sëmurëve, në 129 të sëmurë (87.7%) ecuria ka qenë pa ndërlikime, në 6 të sëmurë (4.1%) ecuria e sëmundjes është përcjellur me ndërlikime të caktuara, kurse 12 të sëmurë (8.2%) kanë përfunduar me vdekje (Tab. 13).

Tab.13. Ndërlikimet në të sëmurët tonë

Forma klinike	Me ndërlikime	%	Pa ndërlikime	%	Te vdekur	%	Gjithsej	%
Sepsis me meningjit	4	2.5	117	79.6	9	6.1	130	88.4
Sepsis pa meningjit	2	1.4	12	8.1	3	2.1	17	11.6
Gjithsej	6	4.1	129	87.7	12	8.2	147	100

Nga numri i përgjithshëm i të sëmurëve më ndërlikime, në 3 prej tyre janë zhvilluar nekroza në ekstremitete, prej të cilëve 2 kanë përfundur me cikatrikse që nuk kanë kompromituar funksionalitetin e ekstremiteteve, kurse në një rast është dashur që të intervenohet kirurgjikisht për të amputuar pjesët distale të të gjitha ekstremiteteve.

Në 3 të sëmurët tjerë ndërlikimet kanë qenë në kuptim të labirintit akut, paralizës së nervit facial djathtas dhe gonartritit të dyanshëm.

IV.4. Trajtimi

Trajtimi i të sëmurëve tonë ka konsistuar në trajtimin etiologjik me antibiotikë, dhe atë simptomatik-mbështetës, varësisht nga forma klinike dhe pesha e sëmundjes.

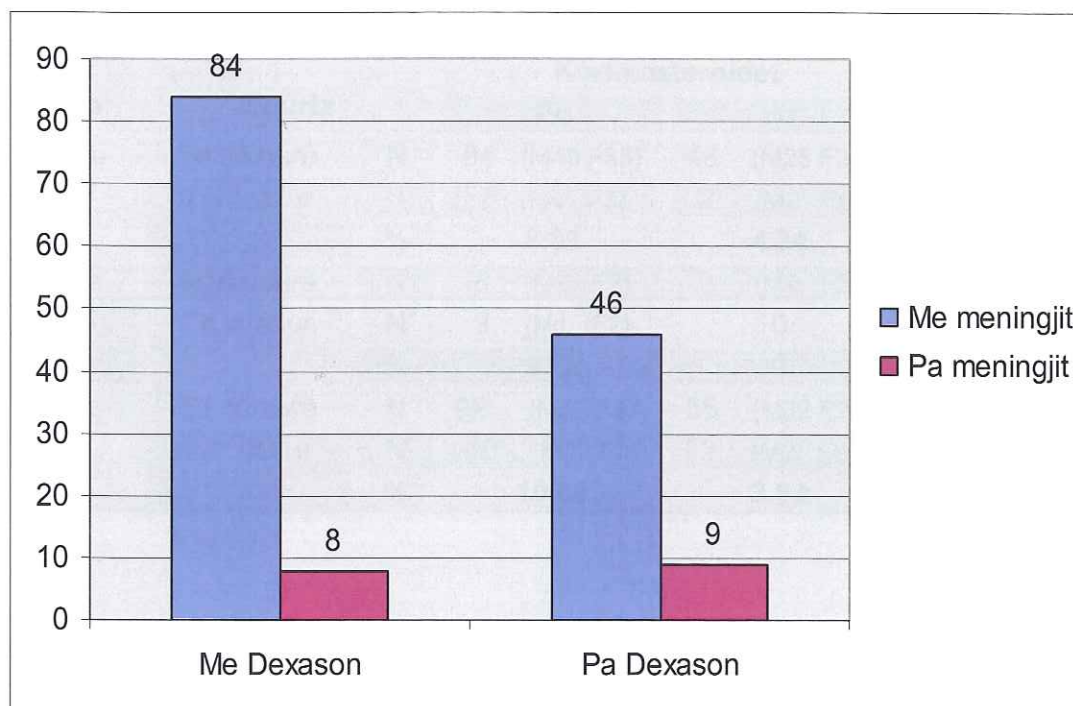
Në numër të konsiderueshëm të të sëmurëve është aplikuar edhe doza e parë e kortikosteroideve dhe këtë deri në gjysmë ore para fillimit të aplikimit të antibiotikëve. Nga 130 të sëmurët me formën klinike të sepsisit me meningjit, në 84 (91.3%) është aplikuar *Dexamethason* në dozë 0.15 mg/kg pt, në 6 orë I.V., 4 ditë, kurse nga 17 të sëmurët me formën klinike të sepsisit pa meningjit, kortikosteroidet, në dozë të njejtë, janë aplikuar në 8 prej tyre (8.7%).

Nga numri i përgjithshëm i të sëmurëve (147 të sëmurë), pavarësisht nga forma klinike, në 92 prej tyre (62.6%) janë aplikuar kortikosteroidet së bashku me trajtimin tjetër adekuat, kurse në trajtimin e 55 të sëmurëve tjerë (37.8%) nuk janë përdorur kortikosteroidet sipas përshkrimit të lartëshënuar (Tab. 14 dhe Graf. 8).

Tab.14. Të sëmurët tonë sipas formës klinike të sëmundjes dhe trajtimit me kortikosteroide

Diagnoza		Përdorimi i kortikosteroideve					
		PO		JO		Gjithsej	
		N	%	N	%	N	%
Sepsis me meningjit	N	84	91.3	46	83.6	130	88.4
	%	64.6	-	35.4	-	100.0	-
Sepsis pa meningjit	N	8	8.7	9	16.4	17	11.6
	%	47.0	-	53.0	-	100.0	-
Gjithsej	N	92	100.0	55	100.0	147	100.0
	%	62.6	-	37.4	-	100.0	-

Graf. 8. Trajtimi me dexamethason i formave të ndryshme klinike të sëmundjes meningokoksike



Nga 84 të sëmurët me sepsis me meningjit të trajtuar me kortikosteroide, 7 të sëmurë (8.33%) kanë përfunduar me vdekje, për dallim prej 46 të sëmurëve të patrajtuar me kortikosteroide, ku vetëm 2 prej tyre (4.34%) kanë përfunduar me vdekje.

Shkalla e vdekshmërisë të sepsisi me meningjit, pavarësisht prej aplikimit të kortikosteroideve, ishte 6.92%.

Nga 8 të sëmurët me sepsis pa meningjit të trajtuar me kortikosteroide, 3 prej tyre (37.5%) kanë përfunduar me vdekje, për dallim të të sëmurëve të patrajtuar me kortikosteroide (9 të sëmurë) ku nuk ka pasë të vdekur.

Shkalla e vdekshmërisë tek sepsis pa meningjit, pavarësisht nga trajtimi me kortizonik ishte, 17.64%.

Shkalla e përgjithshme e vdekshmërisë, pavarësisht nga forma klinike e sëmundjes apo edhe trajtimi, ishte 8.16% (Tab.15).

Tab.15. Shkalla e vdekshmërisë sipas formës klinike të sëmundjes dhe trajtimit me kortikosteroide

Diagnoza	Ecuria		Kortikosteroidet				Gjithsej
			Po		Jo		
Sepsis me meningjit	Të sëmurë	N	84	(M49 F35)	46	(M25 F21)	130
	Të vdekur	N	7	(M4 F3)	2	(M2 F0)	9
		%	8.33		4.34		6.92
Sepsis pa meningjit	Të sëmurë	N	8	(M6 F2)	9	(M7 F2)	17
	Të vdekur	N	3	(M1 F2)	0		3
		%	37.5		0		17.64
Gjithsej	Të sëmurë	N	92	(M55 F37)	55	(M32 F23)	147
	Të vdekur	N	10	(M5 F5)	2	(M2 F0)	12
		%	10.86		3.63		8.16

IV.5. Të dhënat laboratorike

Janë bërë analizat rutinore laboratorike, ekzaminimi mikroskopik i LTSH për prezencën e elementeve qelizore dhe ekzaminimi biokimik i LTSH, me rastin e hospitalizimit dhe në periudhën pasuese të mjekimit.

Me qëllim të vënies së diagnozës etiologjike është bërë preparati direkt mikroskopik (PDM) i LTSH, janë marrë mostrat e gjakut për hemokulturë, ato të likuorit për kulturë të LTSH dhe është bërë analiza e latex aglutinimi për prezencën e antitropave ndaj *N.meningitidis*.

Rezultatet e analizave rutine laboratorike, ato të ekzaminimit të LTSH për elementetet qelizore ashtu edhe të biokimisë së LTSH, janë krahasuar në mënyrë të kryqëzuar në mes vete, për të përcaktuar faktorët e rrezikut dhe ata parashikues për të sëmurët, si dhe për të vlerësuar ndikimin e kortikosteroideve në ecurinë e sëmundjes.

Varësisht prej formës klinike të sëmundjes, sepsis pa apo me meningjit, të gjithë të sëmurët janë ndarë në dy grupe kryesore, për tu krahasuar pastaj të dhënat në mes të sëmurëve të grupit të njëjtë të cilët janë trajtuar me kortikosteroide dhe atyre në trajtimin e të cilëve nuk janë përdorur kortikosteroidet, si grup kontrollues.

Shkalla e sedimentacionit të eritrociteve - ESR

Vlera mesatare e ESR në të sëmurët me **sepsis pa meningjit**, gjithsej 14 të sëmurë të ekzaminuar, është e përafërt, si në të sëmurët kur janë dhënë kortikosteroidet ashtu edhe në ata kur nuk janë dhënë.

Në nëngrupin e parë - **A** (5 të sëmurë), kur janë dhënë kortikosteroidet, vlera mesatare e ESR ishte 44.6/h (min 10/h – max 80/h), gjegjësisht 19.25/h (min 14/h – max 25/h) në ekzaminimin e dytë (**B**), kurse në nëngrupin e dytë - **C** (9 të sëmurë), kur kortikosteroidet nuk janë dhënë, vlera mesatare ishte 40.78/h (min 12/h – max 94/h) me rastin e hospitalizimit dhe 24.28/h (min 3/h – max 46/h) me rastin e ekzaminimit kontrollues - **D** (Tab.16).

Sa i përket grupit të të sëmurëve me formën klinike të **sepsis me meningjit**, gjithsej 119 të sëmurë të ekzaminuar, vlera mesatare në nëngrupin e parë - **E** (77 të sëmurë), të sëmurë të trajtuar me kortizonikë, ishte 43.25/h (min 5/h – max 120/h) gjegjësisht 30.22/h (min 4/h – max 112/h) (**F**), ndërsa në të sëmurët e trajtuar pa kortizonikë, 42.57/h (min 6/h – max 126/h) (**G**) (42 të sëmurë), gjegjësisht 26.38/h (min 3/h – max 115/h) (**H**) në nëngrupin e dytë (Tab.16).

Tab. 16. Vlerat e ESR në të sëmurët tonë

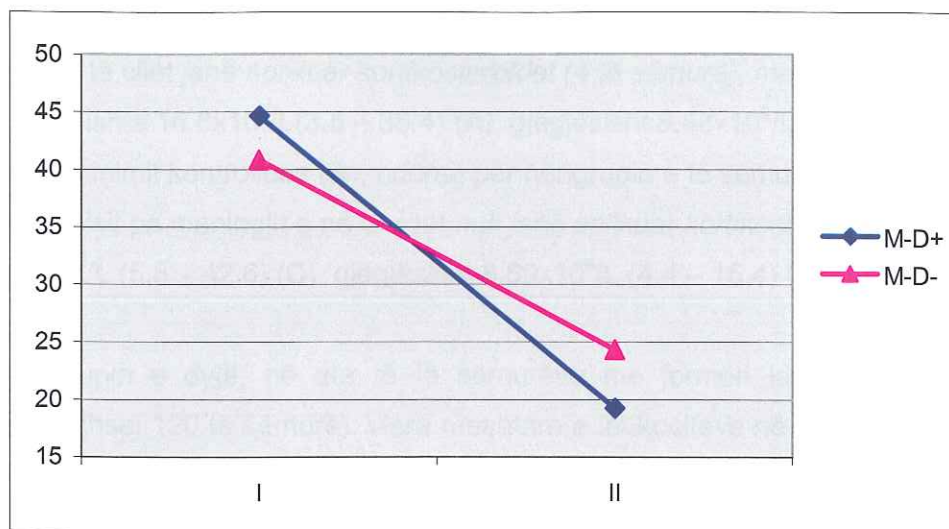
Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95%CI	U95%CI	Min	Max
A(M-D+1)	5	44.6	30	13.4	50	7.3	81.9	10	80
B(M-D+2)	4	19.2	4.5	2.3	19	12	26.5	14	25
C (M-D-1)	9	40.8	26.2	8.7	35	20.6	61	12	94
D (M-D-2)	7	24.3	17.4	6.6	26	8.1	40.4	3	46
E(M+D+1)	77	43.2	30.4	3.5	35	36.3	50.1	5	120
F(M+D+2)	49	30.2	23.5	3.6	25	23.5	36.9	4	112
G(M+D-1)	42	42.5	27.5	4.2	40	34	51.1	6	126
H(M+D-2)	34	26.4	22.2	3.8	20	18.6	34.1	3	115

Vlerat e fituara të ESR me rastin e hospitalizimit dhe me rastin e ekzaminimit kontrollues janë krahasuar në mënyrë të kryqëzuar midis formave të ndryshme klinike të sëmundjes meningokoksike dhe trajtimit me ose pa dexamethason (Tab. 17 dhe Graf. 9 dhe 10).

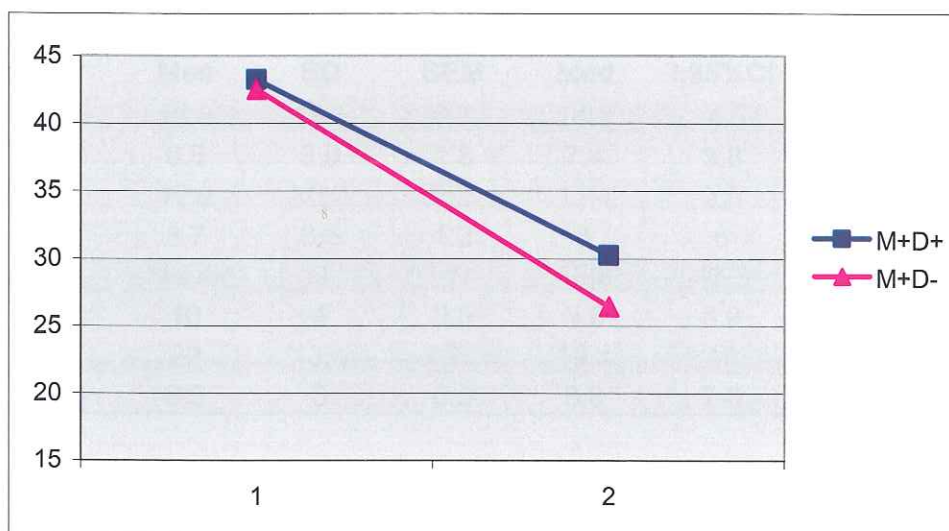
Tab. 17. Krahasimi i kryqëzuar i vlerave të ESR te të sëmurët me sepsis meningokoksik

Krahasimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
M-D+1 vs M-D-1	3.822	0.234	p > 0.05
M-D+1 vs M+D+1	1.353	0.1	p > 0.05
M-D+1 vs M+D-1	2.029	0.146	p > 0.05
M-D-1 vs M+D+1	-2.469	0.239	p > 0.05
M-D-1 vs M+D-1	-1.794	0.166	p > 0.05
M+D+1 vs M+D-1	0.675	0.12	p > 0.05
M-D+2 vs M-D-2	-5.036	0.36	p > 0.05
M-D+2 vs M+D+2	-10.794	0.946	p > 0.05
M-D+2 vs M+D-2	-7.132	0.605	p > 0.05
M-D-2 vs M+D+2	-5.939	0.659	p > 0.05
M-D+2 vs M+D-2	-2.097	0.226	p > 0.05
M+D+2 vs M-D-2	3.842	0.772	p > 0.05

Graf. 9. Ecuria e ESR në të sëmurët me sepsis meningokoksik pa meningjit



Graf. 10. Ecuria e ESR në të sëmurët me sepsis meningokoksik me meningjit



Krahasimi i kryqëzuar i të dhënave të fituara nuk ka treguar dallim sinjifikant statistikor ($p > 0.05$).

Leukocitet

Vlera mesatare e leukociteve në të sëmurët me formën klinike të **sepsisit pa meningjit**, në të cilët janë aplikuar kortikosteroidet (4 të sëmurë), me rastin e hospitalizimit, ishte $16.8 \times 10^9/L$ (3.5 – 35.4) (**A**), gjegjësisht $8.48 \times 10^9/L$ (5.0 – 14.6), me rastin e ekzaminimit kontrollues (**B**), ndërsa për nëngrupin e të sëmurëve me formën klinike të sepsisit pa meningjit e në të cilat nuk janë aplikuar kortikosteroidet (9 të sëmurë) ishte $17.9 \times 10^9/L$ (5.8 – 42.6) (**C**), gjegjësisht $8.69 \times 10^9/L$ (4.4 – 15.4) (**D**) (Tab.18).

Në grupin e dytë, në atë të të sëmurëve me formën klinike të **sepsisit me meningjit** (gjithsej 120 të sëmurë), vlera mesatare e leukociteve në nëngrupin e parë, kur janë aplikuar kortikosteroidet (77 të sëmurë) (**E**), ishte $19.37 \times 10^9/L$ (5.7 – 52.0), gjegjësisht $10.05 \times 10^9/L$ (4.0 – 22.4) me rastin e ekzaminimit kontrollues (**F**), ndërsa në nëngrupin e dytë (43 të sëmurë) (**G**), kur nuk janë aplikuar kortikosteroidet, rezultatet e fituara ishin $22.05 \times 10^9/L$ (6.0 – 81.8) dhe $8.86 \times 10^9/L$ (4.0 – 16.4) (**H**) (Tab. 18).

Tab.18. Vlerat e leukociteve në të sëmurët tonë

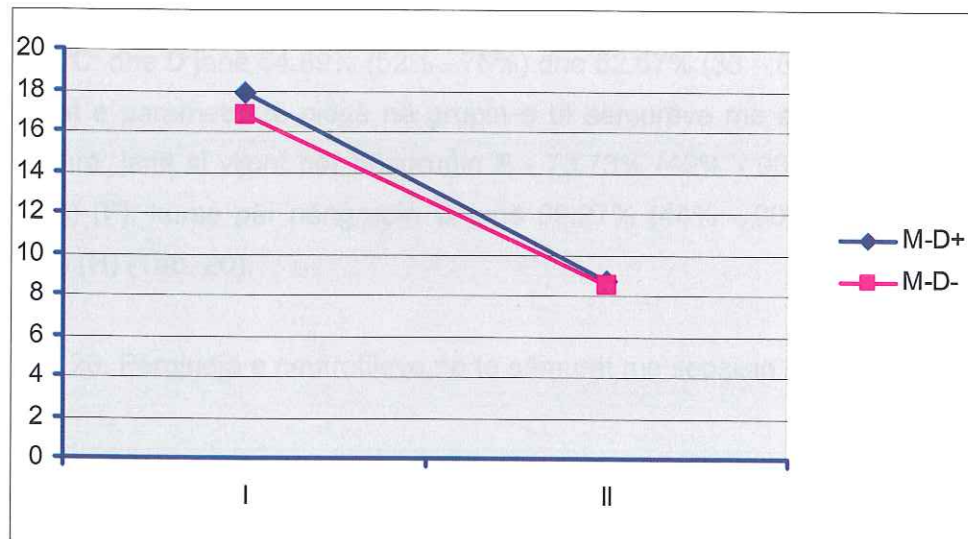
Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95%CI	U95 %CI	Min	Max
A (M-D+1)	4	16.8	13.5	6.7	14.2	-4.6	38.2	3.5	35.4
B (M-D+2)	5	8.5	3.9	1.8	7.4	3.8	13.3	5	14.6
C (M-D-1)	9	17.9	10.3	3.4	15.4	9.9	25.8	5.8	42.6
D (M-D-2)	9	8.7	3.5	1.2	8	6	11.4	4.4	15.4
E(M+D+1)	77	19.4	9	1	16.6	17.3	21.4	5.7	52
F(M+D+2)	52	10	4	0.5	9.6	8.9	11.2	4	22.4
G(M+D-1)	43	22	13.4	2	19.4	18	26.2	6	81.8
H(M+D-2)	36	8.9	3	0.5	8.6	7.8	9.9	4	16.4

Vlerat e fituara të leukociteve me rastin e hospitalizimit dhe me rastin e ekzaminimit kontrollues janë krahasuar gjithashtu në mënyrë të kryqëzuar mes formave të ndryshme klinike të sëmundjes meningokoksike dhe trajtimit me ose pa dexamethason (Tab. 19 dhe Graf. 11 dhe 12).

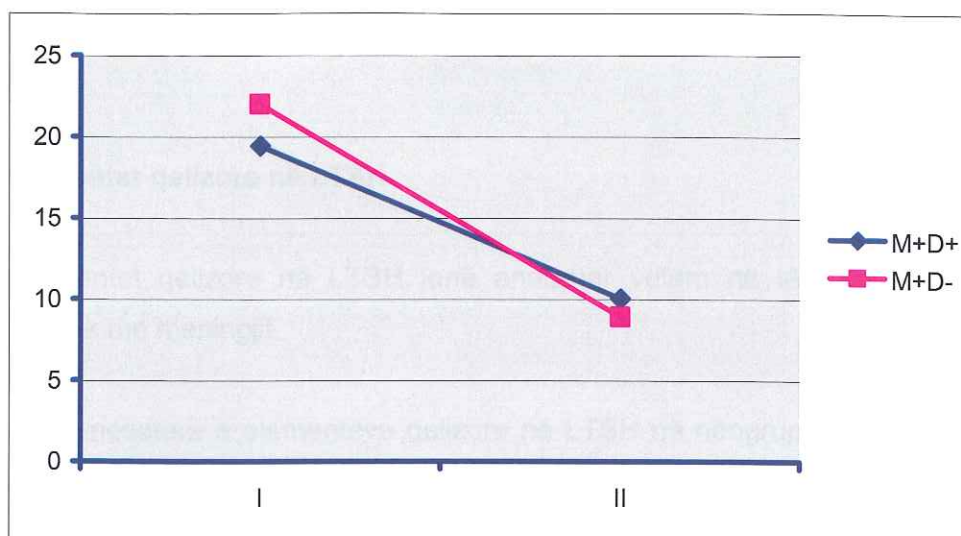
Tab. 19. Krahasimi i kryqëzuar i vlerave të Le në të sëmurët e sepsisit meningokoksik

Krahasim			Diferenca e mesatares	t	Vlera p
M-D+1	vs	M-D-1	-1.075	0.165	$p > 0.05$
M-D+1	vs	M+D+1	-2.543	0.458	$p > 0.05$
M-D+1	vs	M+D-1	-5.228	0.924	$p > 0.05$
M-D-1	vs	M+D+1	-1.468	0.384	$p > 0.05$
M-D-1	vs	M+D-1	-4.153	1.047	$p > 0.05$
M+D+1	vs	M+D-1	-2.686	1.304	$p > 0.05$
M-D+2	vs	M-D-2	-0.208	0.102	$p > 0.05$
M-D+2	vs	M+D+2	-1.572	0.919	$p > 0.05$
M-D+2	vs	M+D-2	-0.381	0.218	$p > 0.05$
M-D-2	vs	M+D+2	-1.363	1.034	$p > 0.05$
M-D+2	vs	M+D-2	-0.172	0.126	$p > 0.05$
M+D+2	vs	M-D-2	1.191	1.504	$p > 0.05$

Graf. 11. Ecuria e numrit të Le në të sëmurët me sepsis pa meningjit



Graf. 12. Numri i Le të të sëmurët me sepsis me meningjit



Krahasimi i kryqëzuar i rezultateve të Le edhe në këtë rast nuk ka treguar dallim sinjifikant statistikor ($p > 0.05$).

Sa i përket formulës leukocitare, gjegjësisht përqindjes së neutrofileve, vlerat e fituara të nëngrupit **A** dhe **B** janë 72.67% (60% - 80%) dhe 61.6% (50% - 70%), ndërsa ato të nëngrupit **C** dhe **D** janë 64.89% (52% - 76%) dhe 52.67% (36 - 66%).

Vlerat e parametrit të njëjtë në grupin e të sëmurëve me sepsis me meningjit – 115 të sëmurë, janë si vijon: për nëngrupin **E** - 73.73% (42% - 90%) gjegjësisht 58.96% (36% - 78%) (**F**), kurse për nëngrupin **G** janë 69.27% (44% - 90%) gjegjësisht 56.71% (32% - 74%) (**H**) (Tab. 20).

Tab. 20. Përqindja e neutrofileve në të sëmurët me sepsisin meningokoksik

Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95% CI	U95 %CI	Min- Max
A (M-D+1)	3	72.7	11	6.3	78	45.3	100	60 80
B (M-D+2)	5	61.6	9	4	66	50.4	72.7	50 70
C (M-D-1)	9	64.9	9.1	3	68	57.8	71.9	52 76
D (M-D-2)	9	52.7	9.1	3	52	45.6	59.7	36 66
E(M+D+1)	74	73.8	10.2	1.2	74	71.3	76.1	42 90
F(M+D+2)	46	58.9	9.9	1.5	60	56	61.9	36 78
G(M+D-1)	41	69.2	11.8	1.8	70	65.5	73	44 90
H(M+D-2)	31	56.7	9.4	1.7	58	53.2	60.1	34 74

Krahasimi i kryqëzuar i vlerave të fituara nuk ka treguar dallim sinjifikant statistikor ($p>0.05$).

LTSH

Elementet qelizore në LTSH

Elementet qelizore në LTSH janë analizuar vetëm në të sëmurët me sepsis meningokoksik me meningjit.

Vlera mesatare e elementeve qelizore në LTSH në nëngrupin e të sëmurëve *kur janë aplikuar kortikosteroidet* (77 të sëmurë) **(A)** të grupit me formën klinike të **sepsisit meningokoksik me meningjit** (gjithsej 121 të sëmurë), ishte 4894.37/mm³, respektivisht 158.68/mm³ **(B)**, kurse në grupin e të sëmurëve *ku nuk janë aplikuar kortikosteroidet* (44 të sëmurë) **(C)**, vlera mestare ishte 7323.84/mm³, respektivisht 61.45/mm³ **(D)** (Tab. 21).

Në të sëmurët me formën klinike të sepsisit me meningjit në të cilat janë aplikuar kortikosteroidet (77 të sëmurë), vlera mesatare e përqindjes së elementeve qelizore të segmentuara ishte 71.12%, me rastin e PL të parë, gjegjësisht 8.31% me rastin e PL të dytë.

Tab. 21. Elementet qelizore në LTSH në të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit

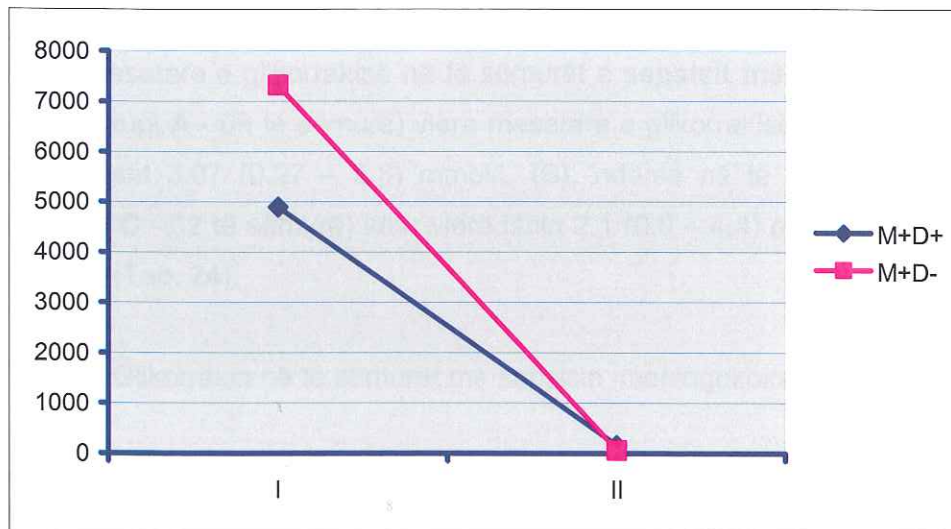
Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95%CI	U95%CI	Min - Max
A(M+D+1)	77	4894.4	4472	509.6	3637	3877.8	5911	10 10000
B(M+D+2)	70	158.7	553.6	66	26.5	26.6	290.8	0 4266
C(M+D-1)	44	7323.8	3906	588.8	6135.7	6135.7	8512	0 10000
D(M+D-2)	42	61.4	77.6	11.3	37	38.5	84.4	0 288

Vlerat e fituara për numrin e elementeve qelizore prezent në LTSH, te të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit, me rastin e hospitalizimit dhe gjatë mjekimit, janë krahasuar mes grupeve të të sëmurëve të trajtuar *me* dhe *pa dexamethason* (Tab. 22 dhe Graf. 13).

Tab. 22. Krahاسimi i elementeve qelizore në LTSH te të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit

Krahاسimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
M+D+1 vs M+D-1	-2429.5	4.213	$p < 0.01$
M+D+2 vs M+D-2	97.243	0.163	$p > 0.05$

Graf. 13. Elementet qelizore te të sëmurët e sepsisit meningokoksik me meningjit



Krahاسimi i kryqëzuar i ndryshimeve në numrin e elementeve qelizore brenda ekzaminimit të parë, me rastin e hospitalizimit, dhe atij në javën e dytë të hospitalizimit, në mes të sëmurëve që janë trajtuar dhe atyre që nuk janë trajtuar me kortikosteroide, nuk ka treguar dallim sinjifikant statistikor ($p > 0.05$).

Vlera mestare e elementeve qelizore të segmentuara me rastin e PL të parë në grupin e të sëmurëve në të cilat nuk janë aplikuar kortikosteroidet (44 të sëmurë) ishte 89.82%, gjegjësisht 1.95% në LTSH të fituar nga punkcioni i dytë i bërë.

Gjithashtu, krahاسimi i elementeve qelizore të segmentuara në LTSH te të sëmurët e njejta, d.m.th. te të sëmurët e sepsisit meningokoksik me meningjit, gjegjësisht ecurisë së këtij parametri brenda dy ekzaminimeve, nuk ka treguar dallim statistikor sinjifikant ($p > 0.05$) (Tab. 23).

Tab. 23. Krahasimi i elementeve qelizore të segmentuara në LTSH të të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit

Krahasimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
M+D+1 vs M+D-1	-18.688	3.769	p < 0.01
M+D+2 vs M+D-2	6.357	1.245	p > 0.05

Glikorrakia

Vlerat mesatare e glikorrakisë në të sëmurët e **sepsisit me meningjit** të trajtuara me kortizonik (grupi **A** - 69 të sëmurë) vlera mesatare e glikorrakisë ishte 2.57 (0.0 – 6.7) mmol/L gjegjësisht 3.07 (0.27 – 5.8) mmol/L (**B**), ndërsa në të sëmurët e trajtuar pa kortizonik (grupi **C** - 32 të sëmurë) këto vlera ishin 2.1 (0.0 – 4.4) mmol/L dhe 2.47 (1.0 – 4.5) mmol/L (**D**) (Tab. 24).

Tab. 24. Glikorrakia në të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit

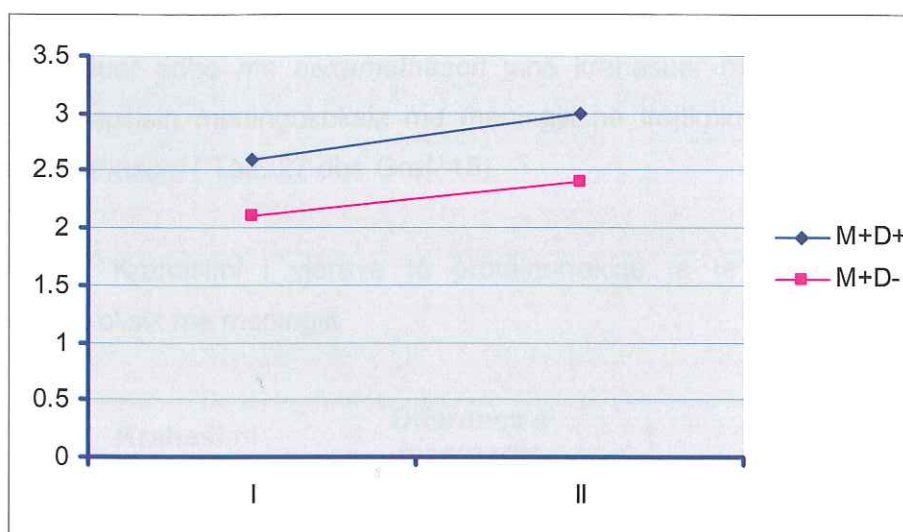
Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95%CI	U95%CI	Min – Max
A(M+D+1)	69	2.6	1.6	0.2	2.4	2.2	2.9	0 6.7
B(M+D+2)	58	3	1	0.1	3	2.8	3.3	0.3 5.8
C(M+D-1)	32	2.1	1.3	0.2	2	1.6	2.5	0 4.4
D(M+D-2)	38	2.4	0.8	0.1	2.5	2.2	2.7	1 4.5

Vlerat e glikorrakisë të grupit të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik me meningjit të trajtuar edhe me *dexamethason* janë krahasuar me vlerat e grupit të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik me meningjit në trajtimin e të cilëve *nuk është aplikuar dexamethasoni* (Tab. 25 dhe Graf.14).

Tab. 25. Krahاسimi i glikorrakisë të të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit

Krahاسimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
M+D+1 vs M+D-1	0.469	1.482	$p > 0.05$
M+D+2 vs M+D-2	0.591	3.045	$p < 0.05$

Grafiku 14. Ecuria e glikorrakisë në të sëmurët me sepsis me meningjit



Krahاسimi i kryqëzuar i vlerave mesatare të glikorrakisë në mes grupit të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik me meningjit të trajtuar me *dexamethason* dhe atij të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik me meningjit, në trajtimin e të cilëve nuk është dhënë *dexamethasoni*, tregon dallim sinjifikant statistikor ($p < 0.05$).

Proteinorrakia

Vlerat mesatare të proteineve në LTSH në grupin e të sëmurëve me **sepsisin meningokoksik me meningjit** të trajtuar me *kortizonikë*, grupi **A** – 54 të sëmurë, ishin 1.54 g/L (0.16 – 5.04) dhe 0.52 (0.15 – 1.25) g/L (**B**), kurse vlerat mesatare të të sëmurëve

të trajtuar *pa kortizonikë*, grupi **C** dhe **D**, ishin 2.29 (0.34 – 5.67) g/L dhe 0.65 (0.18 – 2.7) g/L (Tab. 26).

Tab. 26. Proteinorrakia në të sëmurët tonë

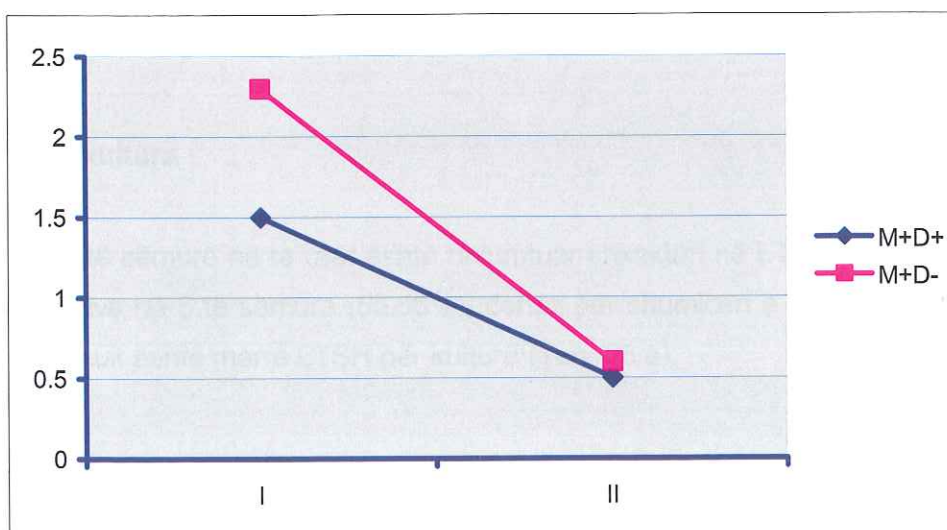
Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95%CI	U95%CI	Min - Max
A(M+D+1)	54	1.5	1.2	0.2	1.1	1.2	1.9	0.1 5
B(M+D+2)	62	0.5	0.2	0	0.5	0.4	0.6	0.1 1.2
C(M+D-1)	36	2.3	1.4	0.2	1.9	1.8	2.8	0.3 5.6
D(M+D-2)	42	0.6	0.5	0.1	0.5	0.5	0.8	0.2 2.7

Vlerat e proteinorrakisë të grupit të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik me meningjit të trajtuar edhe *me dexamethason* janë krahasuar me vlerat e grupit të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik me meningjit në trajtimin e të cilave *nuk është aplikuar dexamethasoni* (Tab. 27 dhe Graf. 15).

Tab. 27. Krahasimi i vlerave të proteinorrakisë te të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit

Krahasimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
M+D+1 vs M+D-1	0.756	2.813	p < 0.05
M+D+2 vs M+D-2	0.137	1.76	p > 0.05

Graf.15. Ecuria e proteinorrakisë në të sëmurët e sepsisit me meningjit



Krahasimi i kryqëzuar i vlerave të proteinorrakisë, në varshmëri nga përdorimi ose mospërdorimi i *dexamethasonit*, nuk ka treguar dallim sinjifikant statistikor ($p>0.05$).

IV.5. Diagnoza etiologjike

Diagnoza etiologjike është vënë në 73 të sëmurë (49,65%). Për këtë qëllim jemi shërbyer me hemokulturë, likuorokulturë, PDM nga LTSH, dhe Latex testin.

Hemokultura

Diagnoza etiologjike përmes izolimit të shkaktarit në hemokulturë është vënë në 12 të sëmurë (10.53%) nga 114 të sëmurët për të cilat është marrur hemokultura, gjersa në 33 të sëmurë (22.45%) fare nuk është bërë hemokultura (Tab. 28).

Tab.28. Diagnoza etiologjike e të sëmurëve tona përmes hemokulturës

Forma klinike		Hemokultura		Me analiza		Pa analiza		Gjithsej
		NEG	POZ	N	%	N	%	
Sepsis me meningjit	N	82	9	91	76.47	28	23.53	119
	%	90.11	9.89	-	-	-	-	-
Sepsis pa meningjit	N	20	3	23	82.14	5	17.86	28
	%	86.96	13.04	-	-	-	-	-
Gjithsej	N	102	12	114	77.55	33	22.45	147
	%	89.47	10.53	-	-	-	-	100.0

LTSH kultura

Nga 9 të sëmurë në të cilat është hulumtuar shkaktari në LTSH, likuorkultura ka rezultuar pozitive në 5 të sëmurë (55.56%), derisa për shumicën e të sëmurëve (138 ose 93.88%) fare nuk është marrë LTSH për kulturë (Tab. 28.a).

Tab. 28 a. Diagnoza etiologjike përmes LTSH kulturës

Forma klinike		LTSH KULTURA		Me analiza		Pa analiza		Gjithsej
		NEG	POZ	N	%	N	%	
Sepsis me meningjit	N	4	4	8	6.72	111	93.28	119
	%	50	50	-	-	-	-	-
Sepsis pa meningjit	N	0	1	1	3.57	27	96.43	28
	%	0	100	-	-	-	-	-
Gjithsej	N	4	5	9	6.12	138	93.88	147
	%	44.44	55.56	-	-	-	-	100.0

Latex aglutinimi

Latex aglutinimi është bërë në 88 të sëmurë dhe rezultati ka rezultuar pozitiv në 66 të sëmurë (77,0%). Duhet theksuar se Latex-i ishte pozitiv te 9 të sëmurët me likuorkulturë pozitive, dhe 8 të sëmurë me PDM negativ.

Ekzaminimi direkt mikroskopik

Ekzaminimi direkt mikroskopik i LTSH për shkaktarin (PDM) është bërë në 118 të sëmurë (80.27%), prej të cilëve është fituar rezultat pozitiv në 52 të sëmurë (44.07%) (Tab. 28 b).

Tab. 28. b. Diagnoza etiologjike përmes ekzaminimit direkt mikroskopik

Forma klinike		PDM		Me analiza		Pa analiza		Gjithsej
		NEG	POZ	N	%	N	%	
Sepsis me meningjit	N	49	47	96	80.67	23	19.33	119
	%	51.04	48.96	-	-	-	-	-
Sepsis pa meningjit	N	17	5	22	78.57	6	21.43	28
	%	77.27	22.73	-	-	-	-	-
Gjithsej	N	66	52	118	80.27	29	19.73	147
	%	55.93	44.07	-	-	-	-	100.0

IV.6. Krahasimi plotësues i të dhënave për efektin e kortizonikëve

Me qëllim të analizës së efektit të mundshëm të kortizonikëve në ecurinë e sëmundjes, në mënyrë të kryqëzuar janë krahasuar të dhënat lidhur me kohëzgjatjen e hospitalizimit dhe të dhënat për glikorrakinë dhe proteinorrakinë, saktësisht procesin e normalizimit të këtyre vlerave gjatë ecurisë së formave të ndryshme klinike të sëmundjes, të trajtuara me dhe pa kortizonikë.

Kohëzgjatja e hospitalizimit

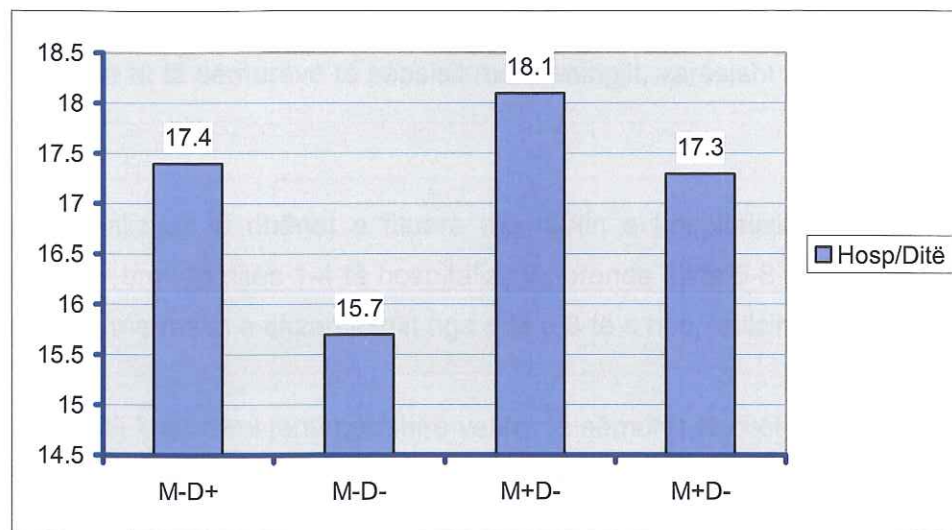
Në llogaritjen e kohëzgjatjes mesatare të hospitalizimit për grupet e veçanta nuk kanë hyrë rastet që kanë përfunduar me vdekje (të gjitha në ditën e parë të hospitalizimit) dhe një rast që është transferuar për trajtim në një qendër tjetër mjekësore, po të njëjtën ditë kur është hospitalizuar.

Kështu, kohëzgjatja e hospitalizimit të të sëmurëve me formën klinike të sepsisit pa meningjit, e të trajtuara me kortikosteroide (grupi **A** - 5 të sëmurë) ishte 17.4 ditë, për të sëmurët me formën klinike të sepsisit pa meningjit e të patrajtuara me kortikosteroide (grupi **B** - 9 të sëmurë) ishte 15.7 ditë, për të sëmurët me formën klinike të sepsisit me meningjit të patrajtuara me kortikosteroide (grupi **C** - 43 të sëmurë) kohëzgjatja mesatare e hospitalizimit ishte 18.1 ditë, kurse për të sëmurët me formën klinike të sepsisit me meningjit e të patrajtuara me kortikosteroide (grupi **D** - 77 të sëmurë), hospitalizimi mesatar ishte 17.3 ditë (Tab. 29 dhe Graf. 16).

Tab.29. Kohëzgjatja e hospitalizimit për format klinike të ndryshme me trajtim të ndryshëm të sepsisit meningokoksik

Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95% CI	U95 %CI	Min - Max
A (M- D+)	5	17.4	5.4	2.4	15	10.7	24	11 23
B (M- D -)	9	15.7	6.6	2.2	16	11.1	20.4	8 24
C (M+ D-)	43	18.1	5.5	0.8	16	16.4	19.8	11 32
D (M+D+)	77	17.3	5.2	0.6	16	16.1	18.5	11 38

Grafiku 16. Kohëzgjatja e hospitalizimit për grupe të veçanta të të sëmurëve



Të dhënat e fituara për kohëzgjatjen e hospitalizimit midis grupeve me formë të ndryshme klinike të sëmundjes meningokoksike dhe me trajtim të ndryshëm terapeutik (me apo pa dexamethason) janë krahasuar në mënyrë të kryqëzuar (Tab. 30).

Tab. 30. Krahasimi i kohëzgjatjes së hospitalizimit të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik

Krahasimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
M-D+ vs M-D-	1.622	0.539	P > 0.05
M-D+ vs M+D-	-0.693	0.272	P > 0.05
M-D+ vs M+D+	0.127	0.051	P > 0.05
M-D- vs M+D-	-2.315	1.171	P > 0.05
M-D- vs M+D+	-1.495	0.787	P > 0.05
M+D- vs M+D+	0.82	0.799	P > 0.05

Krahasimi i kryqëzuar i kohëzgjatjes së hospitalizimit të grupeve të të sëmurëve me forma të ndryshme klinike (me dhe pa meningjit) apo me trajtim të ndryshëm (me dhe pa kortikosteroide) nuk tregon dallim sinjifikant statistikor ($p > 0.05$ sipas ANOVA).

Glikorrakia dhe proteinorrakia

Procesi i normalizimit të vlerave të glikorrakisë dhe proteinorrakisë është krahasuar midis dy grupeve të të sëmurëve të sepsisit me meningjit, varësisht nga trajtimi me apo pa dexamethason.

Janë analizuar të dhënat e fituara me rastin e hospitalizimit (dita 0), pastaj të dhënat e fituara brenda ditës 1-4 të hospitalizimit, brenda ditës 5-8 të hospitalizimit dhe të dhënat e fituara me rastin e ekzaminimit nga dita e 9-të e hospitalizimit e tutje.

Gjatë këtij krahasimi janë përfshirë vetëm të sëmurët të cilët kanë prezentuar vlera patologjike të glikorrakisë dhe proteinorrakisë me rastin e hospitalizimit.

Vlera mesatare e glikorrakisë në grupin të sëmurëve të sepsisit me meningjit të trajtuar me dexason, me rastin e PL të bërë në ditën e hospitalizimit, ishte 1.3 mmol/L, në ditën 1-4, 3.8 mmol/L, në ditën 5-8, 3.3 mmol/L dhe në ditën 9+, 2.5 mmol/L.

Vlera mesatare e glikorrakisë së grupit të të sëmurëve të sepsist me meningjit që nuk janë trajtuar me dexason, ishte, në ditën e hospitalizimit, 1.1 mmol/L, në ditën 1-4, 2.7 mmol/L, në ditën 5-8, 2.4 mmol/L dhe në ditën 9+, 2.5 mmol/L (Tab. 31).

Tab.31. Ecuria e glikorrakisë te sepsisi meningokoksik

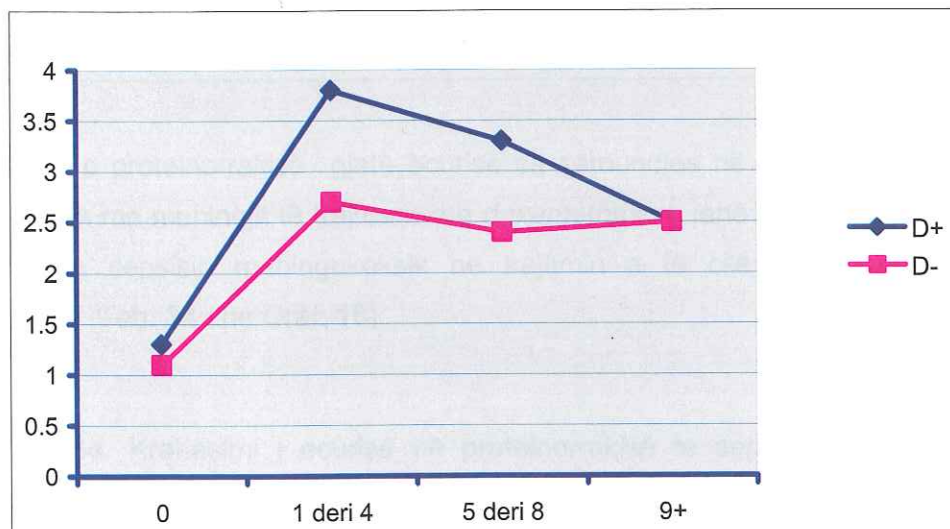
Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95%CI	U95%CI	Min - Max
A (0 D+)	24	1.3	0.5	0.1	1.3	1	1.5	0.2 - 1.9
B (1 - 4D+)	20	3.8	1.3	0.3	3.6	3.2	4.4	1.4 - 6.3
C (5 - 8D+)	15	3.3	1.2	0.3	3.1	2.6	4	1.5 - 5.7
D (9+ D+)	6	2.5	0.6	0.3	2.6	1.8	3.1	1.7 - 3.3
E (0 D-)	15	1.1	0.5	0.1	1	0.8	1.4	0.3 - 2.1
F (1 - 4D-)	12	2.7	0.7	0.2	2.7	2.2	3.1	1.4 - 3.6
G (5 - 8D-)	10	2.4	0.5	0.2	2.6	2	2.8	1.5 - 3
H (9+ D-)	7	2.5	0.5	0.2	2.5	2	3	1.9 - 3.6

Vlerat e glikorrakisë gjatë ecures së sëmundjes, në të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit të trajtuara me dexamethason janë krahasuar me ato të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik në trajtimin e të cilëve nuk është përdorur dexamthasoni (Tab. 32 dhe Graf. 17).

Tab. 32. Krahasimi i ecures së glikorrakisë te sepsisi meningokoksik me meningjit varësisht nga trajtimi (me apo pa dexamethason)

Krahasimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
0 D+ vs 0 D-	0.129	0.46	$p > 0.05$
1-4 D+ vs 1-4 D-	1.128	3.622	$p < 0.05$
5-8 D+ vs 5-8 D-	0.883	2.536	$p > 0.05$
9+ D+ vs 9+ D-	-0.028	0.06	$p > 0.05$

Graf. 17. Ecuria e glikorrakisë te të sëmurët tonë



Krahasimi i kryqëzuar i vlerave të fituara midis grupeve të trajtuara me dhe pa dexamethason ka treguar dallim sinjifikant në mes të sëmurëve të sepsisit meningokoksik me meningjit të trajtuar me dexamethason kundrejt atyre që në trajtim nuk kanë patur dexamethason dhe këtë në periudhën mes ditëve 1-4 të hospitalizimit ($p < 0.05$ sipas ANOVA).

Vlera mesatare e proteinorrakisë për të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit, që nuk janë trajtuar me dexamethason në ditën e hospitalizimit ishte 2.1 g/L, në ditën 1-4, 0.9 g/L, në ditën 5-8, 0.7 g/L dhe në ditën 9+, 0.5 g/L.

Vlera mesatare e proteinorrakisë për të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit, që janë trajtuar me dexason ishte si vijon: në ditën e hospitalizimit, 2.0 g/L, në ditën 1-4, 0.6 g/L, në ditën 5-8, 0.5 g/L dhe në ditën 9+, 0.4 g/L (Tab. 33).

Tab.33. Ecuria e proteinorrakisë te sepsisi meningokoksik me meningjit

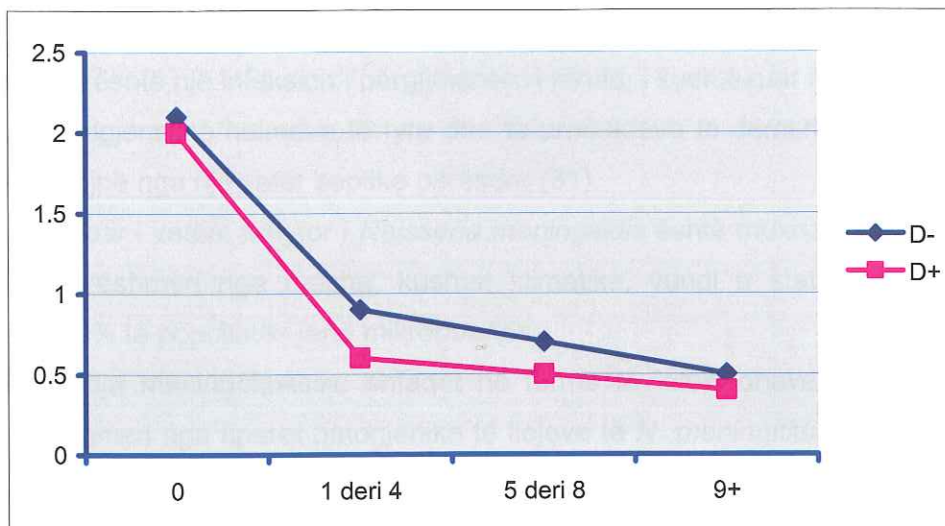
Grupi	Nr	Mes	SD	SEM	Med	L95%CI	U95%CI	Min - Max
A (0 D-)	29	2.1	1.2	0.2	0.9	1.7	2.6	0.6 - 5
B (1- 4D-)	26	0.9	0.3	0.07	0.8	0.7	1.0	0.4 - 1.9
C (5 - 8D-)	30	0.7	0.4	0.6	0.6	0.6	0.9	0.3 - 1.2
D (9+ D-)	13	0.5	0.3	0.3	0.4	0.3	0.6	0.1 - 1.2
E (0 D+)	37	2.0	1.2	0.2	2.0	1.6	2.4	0.5 - 5.0
F (1 - 4D+)	26	0.6	0.3	0.05	0.6	0.5	0.7	0.1 - 1.5
G (5 - 8D+)	17	0.5	0.2	0.04	0.4	0.4	0.6	0.2 - 0.9
H (9+ D+)	12	0.4	0.1	0.04	0.5	0.4	0.5	0.3 - 0.7

Vlerat e proteinorrakisë gjatë ecures së sëmundjes në të sëmurët me sepsisin meningokoksik me meningjit të trajtuara me *dexamethason*, janë krahasuar me ato të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik në trajtimin e të cilëve nuk është përdorur *dexamthasoni* (Tab. 34 dhe Graf. 18).

Tab. 34. Krahasimi i ecures së proteinorrakisë te sepsisi meningokoksik me meningjit varësisht nga trajtimi (me apo pa dexamethason)

Krahasimi	Diferenca e mesatares	t	Vlera p
0 D+ vs 0 D-	-0.08	0.433	p > 0.05
1-4 D+ vs 1-4 D-	-0.281	1.35	p > 0.05
5-8 D+ vs 5-8 D-	-0.279	1.223	p > 0.05
9+ D+ vs 9+ D-	-0.015	0.052	p > 0.05

Graf.18. Ecuria e proteinorrakisë në të sëmurët e sepsisit meningokoksik me meningjit



Krahasimi i kryqëzuar i ecurisë së proteinorrakisë midis grupeve me trajtim të ndryshëm (*me dhe pa dexason*), nuk tregon dallim sinjifikant statistikor ($p > 0.05$).

V. DISKUTIMI

Sepsisi është një infeksion i përgjithshëm i rëndë, i kushtëzuar nga rëniet masive të mikrobeve patogjene, të helmeve të tyre dhe të produkteve të dëmshme të dezintegrimit qelizor që burojnë nga një vatër septike parësore (31).

Rezervoar i vetëm natyror i *Neisseria meningitidis* është mukoza nazofaringjeale e njeriut. Në varëshmëri nga mosha, kushtet klimatike, vendi e statusi socioekonomik, përafërsisht 10% të popullatës janë mikrobartës.

Sëmundja meningokoksike shfaqet në formë të infeksioneve endemike në tërë botën në varshmeri nga tiparet patogjenike të llojeve të *N. meningitidis* dhe rrethanave të ndryshme socioekonomike, të ambientit dhe atyre klimatike (2, 80, 183, 242, 343, 346, 357, 383, 386, 421, 447, 465). Kohëpaskohe, sëmundja meningokoksike mund të shpërthejë edhe në formë të epidemive (2, 97, 186, 242, 289, 305, 315, 347, 421). Situata epidemike në botë është e studiuar mirë, me incidencë dhe vdekshmëri të qartë (2, 80, 242, 346, 383, 421), për dallim nga të dhënat për Kosovën, të cilat janë të pakëta dhe të pakonfirmuara. Kështu, incidenca e sëmundjes në Kosovë për vitet 1982-1993 lëkundet në mes vlerave 2.6 - 6.0/100.000 banorë, me vdekshmëri prej 2% - 4%. Ngjajshëm si në Shqipëri ku incidenca e sepsisit meningokoksik për vitet 1989-1995 ishte 1.4-4.4/100.000 (231).

Hallkat e invazionit të organizimit me meningokok fillojnë me kolonizimin e nazofaringsit. Pse disa lloje të mikroorganizmave e kolonizojnë mukozën nazo-orofaringjeale e disa të tjera jo është temë për hulumtime të mëtejme (310, 329, 364). Pas kolonizimit vie deri te dëmtimi i epitelit ciliar të mukozës nazofaringjeale (379, 451). Pirja aktive apo pasive e duhanit (144, 199, 442, 458), streset dhe infeksionet virale, favorizojnë kolonizimin dhe invazionin nga meningokoku si dhe depërtimin e tij në gjak (78, 199, 317, 380).

Si përfundim, shumimi i meningokokut në qarkullimin e gjakut mund të ndodhë në ato raste kur është e mundur mbijetesa intravaskulare e meningokokut, qoftë për shkak të rezistencës së vet meningokokut apo për arsye të dobësimit të sistemit imun të strehuesit.

Forma më e rëndë e invazionit me meningokok, SFM manifestohet me Shock dhe DIC, që janë dy procese të ndërlidhura. Shock dhe DIC e kanë një mekanizëm të

përbashkët të shkaktimit dhe e përforcojnë njëri-tjetrin. Për shembull, tromboza mikrovaskulare shpie deri në hipoperfuzion - Shock, ndërkaq Shock-u shkakton dëmtimin e endotelit dhe DIC (200). Endotoksina e meningokokut është faktori kryesor që e nxit këtë çrregullim (6, 69, 212), ecuria e Shock-ut është në raport të drejtë me nivelin e endotoksinemisë (54, 55, 57, 495), të citokineve (TNF, IL-1B, IL-6, IL-8, etj.), citokineve anti-inflamatore (IL-10, IL-12), receptorëve antagonist të IL-1 (IL1Ra) dhe receptorëve të tretshëm të TNF (TNFRs) (113, 162, 168, 192, 210, 263, 283, 495, 496, 498, 517, 518, 526, 527).

Përkundër shtimit të mundësive të NKI, mbijetesa e pacientëve me sëmundje invazive meningokoksike është përmirësuar pak në dekadat e fundit (21, 207). Një pajtim i përgjithshëm ekziston vetëm për dy aspekte: terapia asnjëherë nuk guxon të shtyhet nga procedurat diagnostike dhe antibiotikët janë gurthemel i tretmanit. Sidoqoftë, tretmani i Shock-ut dhe përdorimi i glikortikoideve, plazmës së freskët, zëvendësimit të plazmës dhe terapia tjetër me imunomodulator, janë tema për t'u diskutuar (65, 222, 255, 259, 313, 361, 430).

Antibiotikët janë gurthemeli i tretmanit i cili duhet të fillohet sa më herët që është e mundur, dhënia e hershme e tyre nuk e keqëson gjendjen klinike dhe as nuk e pengon diagnozën mikrobiologjike, kur përdoret materiali i mirë për biopsi apo PCR (173).

Tretmani i Shock-ut i cili kërcënon të sëmurët kërkon rehidrimin e shpejt dhe korrekt, ku duket të ipen 60 ml/kg në orën e parë dhe 120 ml/kg në 4 - 6 orët e ardhshme (70), e ndonjëherë është e domosdoshme 200 ml/kg, gjatë 24 orëve të para. Prezenca e meningjtit konkomitant nuk e justifikon terapinë e kufizuar me lëngje (367, 434). Plazma e freskët e ngrirë (FFP) është lëng i zgjedhur (112, 284, 397). Te këta të sëmurë rol jo me pak të rëndësishëm ka përdorimi i substancave vazoaktive siç janë dobutamina, norepinefrina ose alfa adrenegjikët tjerë (225, 255, 259, 309, 509), infuzionet me kalcium si dhe korigjimi i hipoglikemisë.

Për dallim nga kjo, aplikimi i naloxone-s apo oksigjenimi memebnor ekstrakorporal (ECMO), është i paefekt (174, 191).

Përkundër rezultateve fillestare euforike lidhur me strategjitë antiendotoksine (196), studimet e mëvonshme të kontrolluara nuk konfirmuan arsyeshmerinë e saj, si në modelet ekperimentale ashtun dhe në të sëmurë (114, 233, 328, 508, 516, 534), gjë që vlen edhe për hemofiltrimin. Për shkak të dështimit të strategjive imunomodulatore me një produkt

vetëm, zëvendësimi i plazmës ose gjakut të plotë mund të jetë më shumë se "veprim heroik në pacientin e sëmurë rëndë" nga kjo sëmundje (68).

Përdorimi i glikokortikoidëve në trajtimin e SFM është kontraverz (102, 282, 441).

Drotrecogin alfa (i aktivuar) (proteina C humane rekombinante e aktivuar) është një preparat i ri mjaft premtues në trajtimin e pacientëve me sepsis të rëndë, pa marrë parasysh etiologjinë (31).

Bazuar në të gjitha këto të dhëna dhe në faktin se në Kosovë deri tash nuk ka pasë një studim të kësaj natyre për sepsisin meningokoksik, qëllimi kryesor i punimit ishte që të vlerësohet arësyeshmëria e përdorimit të kortikosteroideve, si terapi adjuvante, në trajtimin e të sëmurëve me sepsisin meningokoksik. Qëllimi tjetër i punimit ishte që të analizohen veçoritë epidemiologjike, klinike dhe laboratorike të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik në Kosovë.

Prej vitit 1990 e deri në fund të vitit 2001 janë studiuar 147 të sëmurë me sepsisin meningokoksik të trajtuar në Klinikën Infektive në Prishtinë. Dominoi gjinia mashkullore me 87 (59.18 %) raste, por pa dallim sinjifikant statistikor në mes dy gjinive ($p > 0.05$).

Prej numrit të përgjithshëm të rasteve, grup-moshës deri në 2 vjeç i takuan 65 raste (44.22%), grup moshës 3 - 4 vjeç, 30 raste (20.41 %), asaj 5 - 8 vjeç, 24 raste (16.33%). Numri më i madh i rasteve i takoi grup-moshave nga 0 – 8 vjeç, gjithsej 119 (80.96%) raste. Grupmoshave më të rritura u takojnë gjithsej 28 raste (19.04 %).

Shumica e rasteve të përfshira në këtë studim u takonin 14 komunave të Kosovës, gjegjësisht 131 raste (89.12%). Numri më i madh i rasteve ishin nga komuna e Prishtinës 24 raste, Vushtrrisë 15 raste, Mitrovicës 13 raste, dhe Ferizajt 10 raste. Numri më i madh i rasteve brenda një viti është regjistruar në vitin 2000, gjithsej 21 të sëmurë (14.29%), kurse numri më i vogël i rasteve është regjistruar në vitin 1995, gjithsej 4 raste (2.70%). Vërehet një rënie e numrit të rasteve të trajtuara në klinikën tonë që nga viti 1993 e deri me 1999, gjë që përkon me periudhën e vështirë nëpër të cilën ka kaluar sistemi shëndetësor dhe Kosova në përgjithësi.

Shikuar sipas shfaqjes sezonale, numri më i madh i rasteve është shënuar gjatë muajve janar, shkurt dhe mars 66 raste (44,9%). Prej numrit të përgjithshëm të rasteve, 89 (60.5%) janë nga fshati, 50 raste (34%) janë nga qyteti, ndërsa për 8 raste (5.5%), të dhënat që disponojmë nuk mjaftojnë për të konkluduar lidhur me prejardhjen.

Shikuar sipas kohëzgjatjes së sëmundjes në shtëpi, gjegjësisht kohës nga fillimi i sëmundjes e deri në hospitalizim, shumica e rasteve të përfshira në studim, 102 (69.4%), kanë qëndruar në shtëpi më shumë se 12 orë para se të hospitalizohen, 11 raste (7.5%) janë hospitalizuar brenda 12 orëve nga fillimi i sëmundjes, ndërsa për 34 raste (23.1%) nuk ka të dhëna relevante lidhur me kohën e kaluar nga fillimi i sëmundjes e deri te hospitalizimi.

Se gjasat për marrjen e sëmundjes rriten me numrin e anëtarëve në familje e vërteton edhe ky punim. Kështu, vetëm 10% të rasteve nga numri i gjithmbarshëm u takon familjeve me deri 4 anëtarë, ndërsa pjesa tjetër familjeve shumëanëtarëshe.

Të dhënat tona mbi epidemiologjinë e sepsisit meningokoksik përkojnë me të dhënat nga literatura (2, 8, 163, 183, 186, 189, 259, 302, 339, 351, 372, 414, 421).

Kohëzgjatja mesatare e hospitalizimit të rasteve me sepsisin meningokoksik të mjekuara në klinikën tonë ka qenë 16 ditë (1–50 ditë). Prej numrit të përgjithshëm të rasteve, 130 (88.40%) prej tyre kanë prezentuar me formën klinike të sepsisit meningokoksik me meningjit, ndërsa në 17 (11.60%) rastet tjera nuk është zhvilluar meningjiti.

Sëmundja kishte letalitet të përgjithshëm prej 8.2%. Shkalla më e lartë e letalitetit është regjistruar për rastet e sepsisit pa meningjit, 17.65%, krahasuar me 6.92% sa ishte shkalla e letalitetit për rastet e sepsisit me meningjit.

Në studimin tonë, përkundër faktit se dallimi nuk ka rezultuar me sinjifikancë statistikore, është vërtetuar edhe një herë se sepsisi meningokoksik pa meningjit ka letalitet më të lartë sesa sepsisi meningokoksik me meningjit, duke e potencuar kështu rëndësinë e zhvillimit të meningjitit në kuadrin e sepsist meningokoksik si faktor të rëndësishëm prognostik për ecurinë e sëmundjes (26, 65, 133, 156, 249, 290, 293, 297, 333, 454).

Fillimi i sëmundjes në të gjitha rastet ka qenë i vullshëm, ndërsa ecuria me zhvillim të shpejtë progresiv. Në të gjitha rastet tona që kanë përfunduar me vdekje, nga fillimi i sëmundjes e deri në momentin e vdekjes kanë kaluar me pak se 24 orë. Simptomat më të shpeshta fillestare në rastet tona ishin temperatura e lartë trupore (98.6%) dhe të vjellat (98.0%), pastaj te përgjumurit 61.9% kokëdhembja 45.6%, dhembjet abdominale 20.4%, dhembjet e muskujve 19.0% dhe konvulzionet 17.0%. Gjatë ekzaminimit objektiv të të sëmurëve tanë, me rastin e pranimi për mjekim, në 132 raste (89.8%) janë gjetur

gjakderdhjet lëkurore të karakterit petekial, në 111 raste (75.5%) është shënuar takikardia mbi 110/min, ekstremitetet e ftohta në 59 raste (40.1%), ndërsa hipotensioni (presioni sistolik nën 80 mmHg) në vetëm 10 raste (6.8%). Shkallët e ndryshme të turbullimeve të vetëdijes janë hasur shumë shpesh. Kështu, 100 raste (68%) kanë qenë somnolentë, 67 raste (45.6%) kanë qenë konfuz, 59 raste (40.1%) të ekscituar dhe 17 raste (11.6%) në komë të thellë. Syndroma meningjeale ka rezultuar pozitive në 111 raste (75.5%).

Këto të dhëna janë në korelacion me të dhënat nga literatura (163, 217, 259, 343, 376, 388, 410, 444, 524, 539).

Për dallim nga autorët të cilët kanë gjetur edhe shenja tjera të sëmundjes si pneumonia (20, 105, 246, 395, 402), conjunctivitis (24, 337), pericarditis (38, 321, 356), osteonecrosis (67), cellulitis dhe sialadenitis (164), ne nuk i kemi gjetur këto në të sëmurët tanë.

Ndërlikimet janë shënuar në numër të kufizuar të të sëmurëve, në 6 raste (4.1 %), prej të cilave 4 raste (2.5 %) ishin me formën klinike të sepsisit me meningjit, kurse 2 raste (1.4 %) me sepsis pa meningjit.

Natyra e ndërlikimeve të sepsist meningokoksik në rastet tona dhe nevoja e intervenimeve shtesë përkon me të dhënat nga literatura (123, 131, 135, 165, 203, 228, 363, 406, 425, 430).

Trajtimi i rasteve tona ka konsistuar në trajtimin etiologjik me antibiotikë, dhe atë simptomatik-mbështetës, varësisht nga forma klinike dhe pesha e sëmundjes. Trajtimi me antibiotikë i bërë nga ne është në përputhshmëri të plotë me trajtimin e prezentuar në literaturë (1, 22, 73, 75, 127, 195, 222, 423, 456, 464, 469, 542).

Te një numër i konsiderueshëm i rasteve është aplikuar edhe doza e parë e kortikosteroideve, si terapi adjuvante, deri në gjysmë ore para fillimit të aplikimit të antibiotikëve.

Nga 130 rastet me formën klinike të sepsisit me meningjit, në 84 (64.6%) është aplikuar Dexamethason në dozë 0.15 mg/kg peshë trupore në çdo 6 orë, 4 ditë, kurse nga 17 rastet me formën klinike të sepsisit pa meningjit, kortikosteroidet janë aplikuar në 8 raste (47.0%) në dozë të njëjtë.

Nga numri i përgjithshëm i rasteve (147 raste), pavarësisht nga forma klinike, në 92 prej tyre (62.6%) janë aplikuar kortikosteroidet së bashku me trajtimin tjetër adekuat, kurse në trajtimin e 55 rasteve tjera (37.4%) nuk janë përdorur kortikosteroidet sipas përshkrimit të lartëshënuar.

Nga 84 rastet e sepsisit me meningjit të trajtuara me kortikosteroide, 7 raste (8.33%) kanë përfunduar me vdekje, për dallim prej 46 rasteve të patrajtuara me kortikosteroide ku vetëm 2 raste (4.34%) të tyre kanë përfunduar me vdekje.

Nga 8 rastet e sepsisit pa meningjit të trajtuara me kortikosteroide, 3 prej tyre (37.5%) kanë përfunduar me vdekje, për dallim të rasteve të patrajtuara me kortikosteroide (9 raste) ku nuk ka pasë të vdekur.

Ndikimi eventual i këtillë jo i favorshëm i deksametazonit në rastet tona duhet të komentohet me kujdes. Gjendja e përgjithshme shumë e rëndë e pacientit ka qenë determinuese në vendimin për trajtimin me kortizonikë. Te të sëmurët me formë më të lehtë të sëmundjes dhënia e kortizonikëve varej nga qëndrimi individual i mjekut, i cili bënte pranimin e të sëmurit.

Nga ana tjetër, koha e shkurtër nga hospitalizimi e deri në vdekje (<24 h) nuk mundësoi vlerësimin adekuat të veprimit të kortikosteroideve në shkallën e vdekshmërisë të të sëmurëve me SM, pavarësisht nga forma klinike.

Kështu, shkalla e vdekshmërisë nuk varej nga dhënia ose mosdhënia e kortizonikëve, por nga faktorë tjerë (54, 55, 57, 367, 434 456, 464, 469, 495, 542).

ESR, ngjashëm me të dhënat nga literatura, edhe në këtë studim nuk paraqiti faktor të rëndësishëm prognostik. Kjo vlenë si për sepsisin meningokoksik me meningjit ashtu edhe pa meningjit, të trajtuar ose jo me kortizonikë (156,213,290,333).

Nuk është vërejtur dallim sinjifikant ($p > 0.05$) në vlerat e leukociteve mes grupeve të të sëmurëve me forma të ndryshme klinike të sëmundjes, pavarësisht nga trajtimi me apo pa dexason. Edhe formula leukocitare në të gjitha grupet dhe nëngrupet, prezantoi neutrofili deri në neutrofili absolute, gjithashtu pa dallim sinjifikant statistikor ($p > 0.05$). Kjo mbështetë faktin se dhënja kohëshkurtër e kortizonikëve nuk ka ndikim afatgjatë në përgjegjen immune të të sëmurëve me sepsisin meningokoksik (156,282).

Elementet qelizore në LTSH janë analizuar vetëm në rastet e sepsisit meningokoksik me meningjit. Vlera mesatare e elementeve qelizore në LTSH në nëngrupin e rasteve kur janë aplikuar kortikosteroidet (77 raste) (A) të grupit me formën klinike të sepsisit meningokoksik me meningjit (gjithsej 121 raste), ishte 4894.37/mm³, respektivisht 158.68/mm³ (B), kurse në grupin e rasteve ku nuk janë aplikuar kortikosteroidet (44 raste) (C), vlera mestare ishte 7323.84/mm³, respektivisht 61.45 mm³ (D). Krahاسimi i kryqëzuar i ndryshimeve në numrin e elementeve qelizore brenda egzaminimit të parë, me rastin e hospitalizimit dhe atij në javën e dytë të hospitalizimit,

midis rasteve që janë trajtuar dhe atyre që nuk janë trajtuar me kortikosteroide, nuk ka treguar dallim sinjifikant statistikor ($p>0.05$).

Nga këto të dhëna shihet qartë se kortizonikët nuk ndikuan në shpejtësinë e normalizimit të pleocitozës në LTSH. Këto të dhëna janë konform me të dhënat e autorët tjerë (92, 155). Ka edhe mendime se kortizonikët mund të zgjasin kohën e nevojshme për mjekimin e meningjitit meningokoksik, që nuk u konfirmuan me rezultatet tona (126).

Në rastet me formën klinike të sepsisit me meningjit, në të cilat janë aplikuar kortikosteroidet (77 raste), vlera mesatare e përqindjes së elementeve qelizore të segmentuara ishte 71.12%, me rastin e PL të parë, gjegjësisht 8.31% me rastin e PL të dytë. Vlera mestare e elementeve qelizore të segmentuara me rastin e PL të parë në grupin e rasteve në të cilat nuk janë aplikuar kortikosteroidet (44 raste) ishte 89.82%, gjegjësisht 1.95% në LTSH të fituar nga punkcioni i dytë. Gjithashtu, krahasimi i elementeve qelizore të segmentuara në LTSH të rastet e njejta, d.m.th. të rastet e sepsisit meningokoksik me meningjit, gjegjësisht ecurisë së këtij parametri brenda dy ekzaminimeve, nuk ka treguar dallim sinjifikant statistikor ($p>0.05$).

Vlerat mesatare e glikorakisë në rastet e sepsisit me meningjit të trajtuara me kortizonikë (grupi A - 69 raste) ishte 2.57 mmol/L (0.0 – 6.7) gjegjësisht 3.07 mmol/L (0.27 – 5.8) (B), gjersa në rastet e trajtuara pa kortizonikë (grupi C - 32 raste) këto vlera ishin 2.1 mmol/L (0.0 – 4.4) dhe 2.47 mmol/L (1.0 – 4.5) (D).

Vlera mesatare e glikorakisë në grupin e rasteve të sepsisit me meningjit të trajtuara me dexason me rastin e PL të bërë në ditën e hospitalizimit ishte 1.3 mmol/L, në ditën 1 - 4, 3.8 mmol/L, në ditën 5 - 8, 3.3 mmol/L dhe në ditën 9+, 2.5 mmol/L. Vlera mesatare e glikorakisë së grupit të rasteve të sepsisit me meningjit që nuk janë trajtuar me dexason, ishte, në ditën e hospitalizimit, 1.1 mmol/L, në ditën 1 - 4, 2.7 mmol/L, në ditën 5 - 8, 2.4 mmol/L dhe në ditën 9+, 2.5 mmol/L. Krahasimi i kryqëzuar i vlerave të fituara mes grupeve të trajtuara me dhe pa dexason ka treguar dallim sinjifikant midis rasteve të sepsisit meningokoksik me meningjit të trajtuara me dexason kundrejt atyre që në trajtim nuk kanë patur dexason dhe këtë në periudhën mes ditëve 1 - 4 të hospitalizimit ($p<0.05$ sipas ANOVA).

Kjo e dhënë sugjeron se përdorimi i kortizonikëve në 72-96 orët e para në mënyrë sinjifikante modifikon shkallën e dëmtimit të barrierës hematoencefalike, duke i rivendosë funksionet e saja, gjë që prezentohet përmes normalizimit të vlerave të glikorakisë dhe proteinorakisë në LTSH. Kjo e dhënë është konform të dhënave nga studime të tjera (126, 372, 373).

Vlerat mesatare të proteineve në LTSH në grupin e rasteve të sepsisit meningokoksik me meningjit të trajtuara me kortizonikë, grupi A – 54 raste, ishin 1.54 g/L (0.16 – 5.04) dhe 0.52 g/L (0.15 – 1.25) (B), kurse vlerat mesatare të rasteve të trajtuara pa kortizonik, grupi C, ishin 2.29 g/L (0.34 – 5.67) dhe 0.65 g/L (0.18 – 2.7) (D).

Vlera mesatare e proteinorrakisë në rastet e sepsisit meningokoksik me meningjit që nuk janë trajtuar me dexamethason në ditën e hospitalizimit ishte 2.1 g/L, në ditën 1-4, 0.9 g/L, në ditën 5-8, 0.7 g/L dhe në ditën 9+, 0.5 g/L. Vlera mesatare e proteinorrakisë për rastet e sepsisit meningokoksik me meningjit që janë trajtuar me dexamethason ishte si vijon: në ditën e hospitalizimit, 2.0 g/L, në ditën 1-4, 0.6 g/L, në ditën 5-8, 0.5 g/L dhe në ditën 9+, 0.4 g/L. Krahاسimi i kryqëzuar i ecurisë së proteinorrakisë në mes grupeve me trajtim të ndryshëm (me dhe pa dexason), nuk tregoi dallim sinjifikant ($p>0.05$).

Pavarësisht se krahاسimi i vlerave të proteinorrakisë për periudhën e hospitalizimit nga dita 1-4 nuk është sinjifikant nga aspekti statistikor, në këtë interval kohor vërehet rënje evidente e përqendrimit të proteineve në LTSH të rasteve të sepsisit meningokoksik me meningjit të trajtuara me dexason, gjë që përkon me efektin pozitiv të kortizonikëve në rivendosjen e funksioneve të barierës hematoencefalike (126, 372, 373, 467).

Në studimin tonë nuk është vërtetuar ndikim përmbajtësor i kortizonikëve në kohëzgjatjen e hospitalizimit të rasteve me sepsisin meningokoksik, pavarësisht nga forma klinike e saj.

Kështu, kohëzgjatja e hospitalizimit të rasteve me formën klinike të sepsisit pa meningjit, e të trajtuara me kortikosteroide (grupi A - 5 raste) ishte 17.4 ditë, për rastet me formën klinike të sepsisit pa meningjit e të patrajtuara me kortikosteroide (grupi B - 9 raste) ishte 15.7 ditë, për rastet me formën klinike të sepsisit me meningjit të patrajtuara me kortikosteroide (grupi C - 43 raste) kohëzgjatja mesatare e hospitalizimit ishte 18.1 ditë, kurse për rastet me formën klinike të sepsisit me meningjit e të patrajtuara me kortikosteroide (grupi D - 77 raste), hospitalizimi mesatar ishte 17.3 ditë. Krahاسimi i kryqëzuar i kohëzgjatjes së hospitalizimit të grupeve të të sëmurëve me forma të ndryshme klinike (me dhe pa meningjit) apo me trajtim të ndryshëm (me dhe pa kortikosteroide) nuk tregon dallim sinjifikant statistikor ($p>0.05$ sipas ANOVA).

Përkundër faktit se SM ka kuadër klinik mjaft të qartë, për të konfirmuar diagnozën jemi shërbyer me analiza mikrobiologjike dhe serologjike. Kështu, diagnoza etiologjike përmes izolimit të shkaktarit në hemokulturë është vënë në 12 nga 114 raste (10.53%), likuorkultura ka rezultuar pozitive në 5 nga 9 rastet (55.56%), Latex aglutinimi ka rezultuar

pozitiv në 66 nga 88 raste (75.0%) dhe ekzaminimi direkt mikroskopik i LTSH (PDM) ishte pozitiv në 52 nga 118 raste (44.07%).

Këto të dhëna janë në korelacion me faktin se të sëmurët tonë në numër të konsiderueshëm para hospitalizimit janë trajtuar më doza të vogla të antibiotikëve, të mjaftueshme për të zvogëluar përqindjen pozitive në kultura bakteriologjike por të pamjaftueshme për trajtim adekuat. Në këto raste, Latex aglutinimi ishte testi më i mirë për konfirmimin etiologjik, i pasuar nga PDM dhe likuorkultura.

Në bazë të rezultateve të fituara mund të konkludojmë se hipoteza e parashtuar është vërtetuar. Fakti se në rreth 90% të rasteve të sepsisit meningokoksik preken edhe meningjet dhe fakti se kortizonikët ndihmojnë rivendosjen e funksioneve të dëmtuara të barierës hematoencefalike, arësyeton përdorimin e tyre si terapi adjuvante, sipas udhëzimeve të përcaktuara.

VI. PËRFUNDIME

1. Në Klinikën për Sëmundje Infektive në Prishtinë prej vitit 1990 e deri në fund të vitit 2001 janë trajtuar dhe studiuar 147 të sëmurë me sepsisin meningokoksik, me dominim të të sëmurëve të gjinisë mashkullore (87 të sëmurë ose 59.18 %) dhe të grup-moshës 0 – 8 vjeç (119 të sëmurë ose 80.96%).
2. Numri më i madh i të sëmurëve është shënuar gjatë muajve janar, shkurt dhe mars - 66 të sëmurë (44,9%).
3. Shumica e të sëmurëve, 102 prej tyre (69.4%), kanë qëndruar në shtëpi më shumë se 12 orë para se të hospitalizohen dhe 90 % të të sëmurëve ishin nga familjet me më shumë se 4 anëtarë.
4. Prej numrit të përgjithshëm të të sëmurëve, 130 (88.40%) prej tyre kanë prezentuar me formën klinike të sepsisit meningokoksik me meningjit, gjersa në 17 (11.60%) të sëmurët tjera nuk është zhvilluar meningjiti.
5. Simptomat dhe shenjat fillestare më të shpeshta në të sëmurët tonë ishin temperatura e lartë trupore (98.6%) dhe të vjellat (98.0%), gjakderdhjet lëkurore të karakterit petekial (89.8%), shenjat meningjeale pozitive (75.5%), takikardia mbi 110/min (75.5%) dhe shkallë e caktuar e somnolencës (68%).
6. Sëmundja kishte letalitet të përgjithshëm prej 8.2%. Shkalla më e lartë e letalitetit është regjistruar për të sëmurët e sepsisit pa meningjit, 17.65%, krahasuar me 6.92% sa ishte shkalla e letalitetit për të sëmurët e sepsisit me meningjit.
7. Ndërlikimet janë shënuar në 6 të sëmurë (4.1 %), prej të cilave 4 të sëmurë (2.5 %) ishin me formën klinike të sepsisit me meningjit, kurse 2 të sëmurë (1.4 %) me sepsis pa meningjit.

8. Kortikosteroidet janë aplikuar në 62.60% të të sëmurëve.
9. Koha e shkurtër nga hospitalizimi e deri në vdekje (<24 h) nuk mundësoi vlerësimin adekuat të veprimit të kortikosteroideve në shkallën e vdekshmërisë të të sëmurëve me SM.
10. Kortizonikët nuk ndikuan në kohëzgjatjen e hospitalizimit të gupeve të të sëmurëve me forma të ndryshme klinike të SM.
11. Përdorimi i kortizonikëve nuk ndikoi në pleocitozën me polimorfonuklearë në LTSh në të sëmurët me SMM.
12. Kortizonikët, në 72-96 orët e para, përshpejtuan normalizimin e vlerave të glikorrakisë në LTSh në mënyrë sinjifikante ashtu si dhe të proteinorrakisë, ndonëse në mënyrë josinjifikante, duke ndihmuar në rivendosjen e funksionit të dëmtuar të barierës hematoencefalike.
13. Hipoteza e parashtruar për ndikimin e favorshëm të kortizonikëve në trajtimin e SM pavarësisht nga forma klinike, është vërtetuar.

VII. REZYME

Sepsisi meningokoksik është një sëmundje shumë e rëndë sistemike e shkaktuar nga *Neisseria meningitidis*. Përkundër mënyrave të ndryshme të mjekimit, sëmundja ende shoqërohet me vdekshmëri të lartë. Mekanizmat patogjenikë të cilët përcaktojnë ecurinë e sëmundjes dhe fatin e të sëmurit janë objekt i hulumtimeve të vazhdueshme shkencore. Hulumtimet janë fokusuar në zbulimin e sistemit me efikas të mjekimit me qëllim të rritjes së mbijetesës të të sëmurëve. Edhe pse mekanizmat e çrregullimeve që shfaqen pas invazionit sistematik nga meningokoku kryesisht janë të njohur, ende nuk dihet aq shumë për rendin dhe mekanizmat që zënë fill në faza dhe forma të ndryshme të sëmundjes.

Qëllimi i këtij punimi ishte hulumtimi i sepsisit meningokoksik në Kosovë, me fokusim në arsyeshmerinë e dhënies të kortizonikëve në format e ndryshme të sëmundjes.

Ekzaminimet janë kryer në të sëmurët e hospitalizuar në Klinikën Infektive në Prishtinë në periudhën 1990-2001, ndërsa si grup kontrollues kanë shërbyer të sëmurët e mjekuar pa kortizonikë. Brenda kësaj periudhe janë trajtuar gjithsej 147 të sëmurë të grupmoshave të ndryshme.

Nga 130 të sëmurët me formën klinike të sepsisit meningokoksik me meningjit, në 84 (91.30 %) prej tyre është aplikuar Deksametazon në dozë 0.15 mg/kg peshë trupore, 4 ditë, me rrugë parenterale, kurse nga 17 të sëmurët me formën klinike të sepsisit pa meningjit, kortikosteroidet janë aplikuar në 8 (8.70 %) prej tyre, në dozë dhe me rrugë të njejtë. Në përgjithësi, nga numri i përgjithshëm i rastve, 92 (62.6%) prej tyre janë trajtuar me kortikosterioide, ndërsa në trajtimin e 55 (37.8%) rasteve tjera, kortikosteroidet nuk janë përdorur.

Numri më i madh i rasteve është regjistruar gjatë muajve janar, shkurt dhe mars, gjithësej 66 aste (44.9%). Dominuan meshkujtë, 119 raste (80.96%) ishin meshkuj.

Letaliteti i përgjithshëm nga sepsisi meningokoksik ishte 8.16 %. Shkalla më e lartë e vdekshmërisë është shënuar te sepsisi meningokoksik pa meningjit, 17.64 %, krahasuar me 6.92% sa ishte për rastet me sepsisin meningokoksik me meningjit. Letaliteti nga sepsisi meningokoksik pa meningjit dhe të mjekuar me kortizonikë ishte 37.5 %, ai nga

sepsisi meningokoksik pa meningjit, të trajtuar me kortizonikë ishte 0 %, letaliteti nga sepsisi me meningjit dhe të trajtuar me kortizonik ishte 8.33 %, ndërsa letaliteti nga sepsisi

me meningjit dhe të mjekuar pa kortizonikë ishte 4.34 %. Të gjitha rastet letale përfunduan me vdekje në ditën e parë të hospitalizimit.

Kohëzgjatja mesatare e hospitalizimit ishte 16 ditë (1-50 ditë). Nuk ka dallim sinjifikant në kohëzgjatjen e hospitalizimit mes rasteve me sepsisin meningokoksik me meningjit (17.4 dhe 15.7 ditë) dhe rasteve me sepsisin meningokoksik pa meningjit (18.1 dhe 17.3 ditë), pavarësisht a janë trajtuar apo jo me deksametazon, si terapi adjuvante.

Fillimi i vrullshëm i sëmundjes ishte karakteristik për të gjitha rastet, kurse progredimi i sëmundjes ishte i shpejtë. Simptomet dhe shenjat me të shpeshta inciale të sëmundjes ishin temperatura e lartë (98.6%), të vjellat (98.0%), gjakderdhjet petekiale (89.8%), sindroma meningjiale pozitive (75.5%) dhe shkallë të ndryshme të afeksionit të vetëdijes, si somnoloncë (68.0%), konfuzion (45.6%), ekscitim (40.1%) dhe komë e thellë (11.6%).

Ndërlikimet janë shënuar në 6 të sëmurë (4.1 %), 4 prej të cilëve (2.5 %) ishin me formën klinike të sepsisit më meningjit, kurse 2 të tjerë (1.4 %) me sepsis pa meningjit.

Nuk ka dallim sinjifikant në numrin e elemneteve qelizor në LTSH mes rasteve me sepsisin meningokoksik me meningjit, pavarësisht se a janë trajtuar apo jo me krotikosteroide (4894.37/mm³ dhe 158.68/mm³, versus 7323.84/mm³ dhe 61.45/mm³).

Ka dallim sinjifikant ($p < 0.05$) në vlerat e glikorrakisë të rasteve të trajtuara me deksametazon (2.57 mmol/L dhe 3.07 mmol/L) dhe atyre të patrtuara me këtë terapi adjuvante (2.1 mmol/L dhe 2.47 mmol/L). Ky dallim sinjifikant është regjistruar nga dita 1-4 e hospitalizimit dhe e trajtimit.

Krahasimi i vlerave mesatare të proteinorrakisë mes rasteve të trajtuara me deksametazon (1.54 g/L dhe 0.52 g/L) dhe atyre të trajtuara pa deksametazon (2.29 g/L dhe 0.65 g/L) nuk ka treguar dallim sinjifikant, mirëpo është vërejtur normalizim më i shpejtë i vlerave të proteinorrakisë mes pacientëve të trajtuar me deksametazon.

Etiologjia është përcaktuar përmes hemokulturës, kulturës së LTSH, PDM të LTSH dhe Latex aglutinit në 73 (49.65 %) nga 147 të sëmurët. Testi me i përshatshëm ishte Latex aglutinimi, i cili rezultoi pozitiv në 75.0 % të të sëmurëve të ekzaminuar.

Duke u bazuar në të dhënat e fituara te të sëmurët e mjekuar me kortizonikë është konkluduar se kortizonikët ndihmojnë në rivendosjen me të shpejtë të funksioneve të barrierës hematoencefalike përmes normalizimit të glikorrakisë dhe proteinorrakisë, në 72-96 orët e para të trajtimit; se nuk ndikojnë në LTSh pleocitozën në të sëmurët me SMM,

nuk ndikojnë në kohëzgjatjen e hospitalizimit dhe se nuk ndikojnë në shkallën e ndërlikimeve në të sëmurët me SM.

Këto të dhëna, vërtetojnë hipotezën e parashtruar për arsyeshmërinë e ordinimit të kortizonikëve në trajtimin e të sëmurëve me sepsisin meningokoksik.

Në bazë të këtyre të dhënave, rekomandohet ordinimi i kortikosteroideve, si terapi adjuvante, në pacientët me sepsisin meningokoksik, në 72-96 orët e para të trajtimit.

VIII. SUMMARY

Meningococcal sepsis is a severe systematic disease caused by *Neisseria meningitidis*. Even though there are various ways of treatments, still the disease is associated with high death rate. Pathogenic mechanisms that determine the disease and the fate of sick persons are object of continuous scientific researches. Researches are focused in revealing an efficacious system of treatment in order to increase the survival of patients. Even though the variable bewilderment mechanisms that appear after the systemic invasion from *N. meningitidis* are mainly known, there is not known very much about the order and mechanisms that nascent in different phases and forms of disease.

The aim of this study was to research meningococcal sepsis in Kosova, with particular attention paid to reasonability of use of the corticosteroid therapy in different stages of the disease.

Examinations are conducted in hospitalized patients in the University Hospital for Infectious Disease in Prishtina during the period 1990-2001, and as a control group were patients treated without corticosteroids. A total of 147 patients of different age groups were treated during this period.

From a total random of 130 patients with a clinical form of meningococcal sepsis with meningitis, in 84 (91.30 %) of them was applied Dexamethasone in dose of 0.15 mg/kg body weight, 4 days, in parental way, whereas from 17 patients with clinical form of sepsis without meningitis, corticosteroids were applied in 8 of them (8.70%), by the same way and dose. In general, from a total number of cases, 92 (62.6%) of them were treated with corticosteroids, while in the treatment of other 55 (37.8%) cases, the corticosteroids were not used.

The highest number of patients was recorded during January, February and March, the total of 66 patients (44.9%). Males dominated among cases, 119 of them (80.96%) were male.

The overall lethality from meningococcal sepsis among our patients was 8.16%. The highest level of lethality was recorded among cases with meningococcal sepsis

without meningitis, 17.65%; compared to 6.92% as was the lethality level for cases with meningococcal sepsis with meningitis. Lethality from meningococcal sepsis without meningitis and treated with corticosteroids was 37.5%, compared with 0% among the

cases with meningococcal sepsis without meningitis. Lethality from meningococcal sepsis with meningitis, treated with Dexamethasone was 8.33%, compared with 4.34% among the cases with meningococcal with meningitis also treated with the same adjuvant therapy. All lethal cases died on the first day of hospitalization.

The medium length of hospitalization was 16 days (1-50 days). There is no significant difference on the length of hospitalisation between cases with meningococcal sepsis with meningitis (17.4 and 15.7 days) and cases of meningococcal sepsis without meningitis (18.1 and 17.3 days), no matter if they were treated or not with dexamethasone, as an adjuvant therapy.

The sudden onset of the disease was the characteristic in all cases, while the development of the disease was with very speed progression. The most frequent initial symptoms and signs were high fever (98.6%), vomitus (98.0%), petechial rash (89.8%), positive meningeal syndrome (75.5%), and different stages of affection of the consciousness, like somnolences (68.0%), confusion (45.6%), excitation (40.1%), and deep coma (11.6%).

Complications were observed in 6 patients (4.1%), 4 of them (2.5%) belong to cases with the clinical form of sepsis with meningitis, whereas other 2 (1.4%) had sepsis without meningitis.

There is no significant difference between the medium number of cell elements on the CSF between cases of meningococcal sepsis with meningitis, no matter if they were or not treated with Dexamethasone (4894.37/mm³ and 158.68/mm³, versus 7323.84/mm³ and 61.45/mm³).

There is a significant difference ($p < 0.05$) in CSF sugar levels between the cases treated with Dexamethasone (2.57 mmol/L and 3.07 mmol/L) and those not treated with dexamethasone (2.1 mmol/L and 2.47 mmol/L). This significant difference is registered during the period 1-4 days of hospitalisation and treatment.

The comparison of the medium values of the CSF proteins of the cases with meningococcal sepsis treated with Dexamethasone (1.54 g/L and 0.52 g/L) versus cases not treated with Dexamethasone (2.29 g/L and 0.65 g/L), did not show the significant difference, but the faster normalisation of the CSF protein levels among the patient group treated with Dexamethasone was recording during the same period.

Etiology was determined with blood culture, CSF culture, direct microscopic examination of the CSF and Latex agglutination in 73 (49.65%) cases. The most suitable test to determine the etiology was Latex agglutination, which resulted positive in 75.0% of the examined patients.

Based on the data from the patients treated with corticosteroids, it is concluded that the corticosteroids influence the renewal and recovery of hematoencephalic barrier functions through normalization of CSF sugar and protein levels, in first 72-96 hours of treatment; that they do not have any impact on the CSF pleocytosis, on the length of hospitalization, and on the incidence of complications.

Based on these findings, we can conclude that the our hypothesis is confirmed.

The recommendation for use of the corticosteroids as adjuvant treatment for patients with meningococcal sepsis, is reasonable in the first 72-96 hours of the treatment.

IX. LITERATURA

1. **Abramson, J. S., and J. S. Spika.** 1985. Persistence of *Neisseria meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* **151**:370-371 [Medline].
2. **Achtman, M.** 1995. Global epidemiology of meningococcal disease, p. 159-175. *In* K. Cartwright (ed.), *Meningococcal disease*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, United Kingdom.
3. **Achtman, M., R. A. Wall, M. Bopp, B. Kusecek, G. Morelli, E. Saken, and M. Hassan King.** 1991. Variation in class 5 protein expression by serogroup A meningococci during a meningitis epidemic. *J. Infect. Dis.* **164**:375-382 [Medline].
4. **Aiuto, L. T., S. R. Barone, P. S. Cohen, and R. A. Boxer.** 1997. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit. Care Med.* **25**: 1079-1082 [Medline].
5. **Algren, J. T., S. Lal, S. A. Cutliff, and B. J. Richman.** 1993. Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit. Care Med.* **21**:447-452 [Medline].
6. **Alpert, G., G. Baldwin, C. Thompson, N. Wainwright, I. J. Novitsky, Z. Gillis, J. Parsonnet, G. R. Fleisher, and G. R. Siber.** 1992. *Limulus* antilipopolysaccharide factor protects rabbits from meningococcal endotoxin shock. *J. Infect. Dis.* **165**:494-500 [Medline].
7. **Alvarez, F., A. Aguilera, and M. Garcia-Gago.** 1991. Effect of chemoprophylaxis on the meningococcal carrier state after infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **10**:700.
8. **Andersen, B. M.** 1978. Mortality in meningococcal infections. *Scand. J. Infect. Dis.* **10**:277-282 [Medline].
9. **Andersen, J., and I. Lind.** 1994. Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates and clinical features of meningococcal conjunctivitis in ten patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **13**:388-393 [Medline].
10. **Anonymous.** 1992. Laboratory-acquired meningococcal infection. *Commun. Dis. Rep. Weekly* **2**:39.
11. **Arditi, M., L. Ables, and R. Yogev.** 1989. Cerebrospinal fluid endotoxin levels in children with *H influenzae* meningitis before and after administration of intravenous ceftriaxone. *J. Infect. Dis.* **160**:1005-1011 [Medline].
12. **Arditi, M., K. R. Manogue, M. Caplan, and R. Yogev.** 1990. Cerebrospinal fluid cachectin/tumor necrosis factor- α and platelet-activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children. *J. Infect. Dis.* **162**:139-147 [Medline].
13. **Argenbright, L. W., and R. W. Barton.** 1992. Interactions of leukocyte integrins with intercellular adhesion molecule 1 in the production of inflammatory vascular injury in vivo. The Schwartzman reaction revisited. *J. Clin. Invest.* **89**:259-272 [Medline].
14. **Arranz, E., A. Blanco-Quiros, P. Solis, and J. A. Garotte.** 1997. Lack of

- correlation between soluble CD 14 and IL-6 in meningococcal septic shock. *Pediatr. Allergy Immunol.* **8**:194-199 [Medline].
15. **Ashton, F. E., J. A. Ryan, A. Borczyk, D. A. Caugant, L. Mancino, and D. Huang.** 1991. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis* serotype 2a that is associated with meningococcal group C disease in Canada. *J. Clin. Microbiol.* **29**:2489-2493 [Medline].
 16. **Ashwal, S., W. Stringer, L. Tomasi, S. Schneider, J. Thompson, and R. Perkin.** 1990. Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J. Pediatr.* **117**:523-530 [Medline].
 17. Referenca e fshirë.
 18. **Ayala, P., L. Lin, S. Hopper, M. Fukuda, and M. So.** 1998. Infection of epithelial cells by pathogenic neisseriae reduces the levels of multiple lysosomal constituents. *Infect. Immun.* **66**:5001-5007 [Abstract/Full Text].
 19. **Baldwin, L. N., A. Henderson, P. Thomas, and M. Wright.** 1993. Acute bacterial meningitis in young adults mistaken for substance abuse. *Br. Med. J.* **306**:775-776.
 20. **Ball, J. H., and D. A. Young.** 1974. Primary meningococcal pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* **109**:480-483 [Medline].
 21. **Baraff, L. J., S. I. Lee, and D. L. Schriger.** 1993. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **12**:389-394 [Medline].
 22. **Baraff, L. J., S. Oslund, and M. Prather.** 1993. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics* **92**:140-143 [Abstract].
 23. **Barquet, N., P. Domingo, J. A. Caylà, J. Gonz'ález, C. Rodrigo, P. Fernández-Viladrich, F. A. Moraga-Llop, F. Marco, J. Vázquez, J. A. Sáez-Nieto, J. Casal, J. Canela, and M. Foz for the Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group.** 1997. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. *JAMA* **278**:491-496 [Medline].
 24. **Barquet, N., I. Gasser, P. Domingo, F. A. Moraga, A. Macaya, and R. Elcuaz.** 1990. Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. *Rev. Infect. Dis.* **12**:838-847 [Medline].
 25. Referenca e fshirë.
 26. **Bausher, J. C., and R. C. Baker.** 1986. Early prognostic indicators in acute meningococcemia: implications for management. *Pediatr. Emerg. Care* **2**:176-179 [Medline].
 27. Referenca e fshirë.
 28. **Begg, N.** 1992. Reducing mortality from meningococcal disease. *Br. Med. J.* **305**:133-134.
 29. **Bellomo, R., P. Tipping, and N. Boyce.** 1993. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit. Care Med.* **21**:522-526 [Medline].
 30. **Berkowitz, F. E., P. Vallabh, D. I. Altman, F. Diamantes, H. J. P. Van Wyk, and J. M. M. Stroucken.** 1983. Jarisch-Herxheimer reaction in meningococcal meningitis. *Am. J. Dis. Child.* **137**:599 [Medline].
 31. **Bernard, G. R.** 2003. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit. Care Med.* Vol. 31, No.1 (suppl.).
 32. **Berthier, J. C., and E. Hartemann.** 1987. L'incompétence myoeardique dans le

- purpura méningococcique de l'enfant. Etude hémodynamique précoce. Presse Med. 16:519-522 [Medline].
33. **Bevanger, L., K. Bergh, G. Gísnás, D. A. Caugant, and L. O. Freholm.** 1998. Identification of nasopharyngeal carriage of an outbreak strain of *Neisseria meningitidis* by pulsed-field gel electrophoresis versus phenotypic methods. J. Med. Microbiol. 47:993-998 [Medline].
 34. **Bjerknes, R., H.-K. Guttormsen, C. O. Solberg, and L. M. Wetzler.** 1995. Neisserial porins inhibit human neutrophil actin polymerization, degranulation, opsonin receptor expression, and phagocytosis but prime the neutrophils to increase their oxidative burst. Infect. Immun. 63: 160-167 [Abstract].
 35. **Bjorvatn, B., L. Bjertnaes, H. O. Fadnes, T. Flaegstad, T. J. Gutteberg, B.-E. Kristiansen, J. Pape, O. P. Rekvig, B. Osterud, and L. Aanderud.** 1984. Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. Br. Med. J. Clin. Res. Ed. 288:439-441 [Medline].
 36. **Bjorvatn, B., M. Hassan-King, B. Greenwood, R. T. Haimanot, D. Fekade, and G. Sperber.** 1992. DNA fingerprinting in the epidemiology of African serogroup A *Neisseria meningitidis*. Scand. J. Infect. Dis. 24:323-332 [Medline].
 37. **Bjune, G., E. A. Hoiby, J. K. Gronnesby, O. Arnesen, J. H. Fredriksen, A. Halstensen, E. Holten, A.-K. Lindbak, H. Nokleby, E. Rosenqvist, L. K. Solberg, O. Closs, J. Eng, L. O. Froholm, A. Lystad, L. S. Bakktcig, and B. Hareide.** 1991. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 338: 1093-1096 [Medline].
 38. **Blaser, M. J., A. L. Reingold, R. N. Alsever, and A. Hightower.** 1984. Primary meningococcal pericarditis: a disease of adults associated with serogroup C *Neisseria meningitidis*. Rev. Infect. Dis. 6:625-632 [Medline].
 39. **Böhm, N.** 1982. Adrenal, cutaneous and myocardial lesions in fulminating endotoxemia (Waterhouse-Friderichsen syndrome). Pathol. Res. Pract. 174:92-105 [Medline].
 40. **Borrow, R., H. Claus, M. Guiver, L. Smart, D. M. Jones, E. B. Kaczmarek, M. Frosch, and A. J. Fox.** 1997. Non-culture diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by a sialyltransferase (siaD) PCR ELISA. Epidemiol. Infect. 118:111-117 [Medline].
 41. **Borrow, R., M. Guiver, F. Sadler, E. B. Kaczmarek, and A. J. Fox.** 1998. False positive diagnosis of meningococcal infection by the IS1106 PCR ELISA. FEMS Microbiol. Lett. 162:215-218 [Medline].
 42. **Borschsenius, F., J. N. Bruun, T. E. Michaelsen, and I. Tonjun.** 1986. Serum C-reactive protein in systemic infections due to *Neisseria meningitidis*. NIPH Ann. 15: 21 [Medline].
 43. **Bosworth, D. C.** 1979. Reversible adrenocortical insufficiency in fulminant meningococemia. Arch. Intern. Med. 139:823-824 [Medline].
 44. Referenca e fshirë.
 45. **Boucek, M. M., R. C. Boerth, M. Artman, T. P. Graham, Jr., and R. J. Boucek, Jr.** 1984. Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. J. Pediatr. 105:538-542 [Medline].
 46. **Boyce, B. F., A. J. Yates, and G. R. Mundy.** 1989. Bolus injections of recombinant human interleukin-1 cause transient hypocalcemia in normal mice. Endocrinology 125:2780-2783 [Abstract].

47. **Brandtzaeg, P.** 1995. Pathogenesis of meningococcal infections, p. 71-114. In K. Cartwright (ed.), *Meningococcal disease*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, United Kingdom.
48. **Brandtzaeg, P., K. Bryn, P. Kierulf, R. Ovstebo, E. Namork, B. Aase, and E. Jantzen.** 1992. Meningococcal endotoxin in lethal septic shock plasma studied by gas chromatography, mass-spectrometry, ultracentrifugation. and electron microscopy. *J. Clin. Investig.* **89**:816-823 [Medline].
49. **Brandtzaeg, P., J. S. Dahle, and E. A. Hoiby.** 1983. The occurrence and features of hemorrhagic skin lesions in 115 cases of systemic meningococcal disease. *NJPH Ann.* **6**:1 83-190 [Medline], 202-203.
50. **Brandtzaeg, P., A. Halstensen, P. Kierulf, T. Espevik, and A. Waage.** 1992. Molecular mechanisms in the compartmentalized inflammatory response presenting as meningococcal meningitis or septic shock. *Microb. Pathog.* **13**:423-431 [Medline].
51. **Brandtzaeg, P., K. Hogåsen, P. Kierulf, and T. E. Mollnes.** 1996. The excessive complement activation in fulminant meningococcal septicemia is predominantly caused by alternative pathway activation. *J. Infect. Dis.* **173**:647-655 [Medline].
52. **Brandtzaeg, P., G. B. Joe, B. Brusletto, and P. Kierulf.** 1990. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *Thromb. Res.* **57**:271-278 [Medline].
53. **Brandtzaeg, P., and P. Kierulf.** 1992. Endotoxin and meningococcemia: intravascular inflammation induced by native endotoxin in man, p. 327-346. In J. L. Ryan, and D. C. Morrison (ed.), *Bacterial endotoxic lipopolysaccharides.. vol. II. Immunopharmacology and pathophysiology*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.
54. **Brandtzaeg, P., P. Kierulf, P. Gaustad, A. Skulberg, J. N. Bruun, S. Halvorsen, and E. Sorensen.** 1989. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* **159**:195-204 [Medline].
55. **Brandtzaeg, P., T. E. Mollnes, and P. Kierulf.** 1989. Complement activation and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* **160**:58-65 [Medline].
56. **Brandtzaeg, P., L. Osnes, R. Ovstebo, G. B. Joe, A.-B. Westvik, and P. Kierulf.** 1996. Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: identification of interleukin- 10 as a major functional deactivator of human monocytes. *J. Exp. Med.* **184**:51-60 [Abstract].
57. **Brandtzaeg, P., R. Ovstebo, and P. Kierulf.** 1992. Compartmentalization of lipopolysaccharide production correlates with clinical presentation in meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* **166**:650-652 [Medline].
58. **Brandtzaeg, P., P. M. Sandset, G. B. Joe, R. Ovstcbo, U. Abildgaard, and P. Kierulf.** 1989. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin. protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb. Res.* **55**:459-470 [Medline].
59. **Brandtzaeg, P., K. Sirnes, B. Folsland, H. C. Godal, P. Kierulf, J. N. Bruun, and J. Dobloug.** 1985. Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicaemia with DIC and fibrinolysis. Preliminary data on eight patients. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* **178**(Suppl. 45): 53-55 [Medline].
60. **Brandtzaeg, P., A. Waage, T. E. Mollnes, O. Oktedalen, and P. Kierulf.** 1991. Severe human septic shock involves more than tumor necrosis factor, p. 25. In A.

- Sturk, S. J. H. van Deventer, J. W. ten Cate, H. R. Büller, L. G. Thijs, and J. Levin (ed.), *Bacterial endotoxins: cytokine mediators and new therapies for sepsis*. Wiley Liss, New York, N.Y.
61. Referenca e fshirë.
 62. **Bredius, R. G. M., B. H. F. Derkx, C. A. P. Fijen, T. P. M. de Wit, M. de Haas, R. S. Weening, J. G. J. van de Winkel, and T. A. Out.** 1994. Fc gamma receptor IIa (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children. *J. Infect. Dis.* **170**:848-853 [Medline].
 63. **Brindle, R., P. Simani, R. Newnham, P. Waiyaki, and C. Gilks.** 1991. No association between meningococcal disease and human immunodeficiency virus in adults in Nairobi, Kenya. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **85**:651 [Medline].
 64. **Bruin, K. F.** 1994. Ph.D. thesis. University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.
 65. **Busund, R., B. Straume, and A. Revhaug.** 1993. Fatal course in severe meningococemia: clinical predictors and effect of transfusion therapy. *Crit. Care Med* **21**:1699-1705 [Medline].
 66. **Cahalane, S. F., and M. Waters.** 1975. Fulminant meningococcal septicaemia. A hospital experience. *Lancet* **ii**: 120-121.
 67. **Campbell, W. N., M. Joshi, and D. Sileo.** 1997. Osteonecrosis following meningococemia and disseminated intravascular coagulation in an adult: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* **24** : 452-455 [Medline].
 68. **Campion, E. W.** 1992. Desperate diseases and plasmapheresis. *N. Engl. J. Med.* **326**:1425-1427 [Medline].
 69. **Caputo, G. L., G. Baldwin, G. Alpert, J. Parsonnet, Z. A. Gillis, G. Siber, and G. Fleisher.** 1992. Effect of meningococcal endotoxin in a rabbit model of shock. *Circ. Shock* **36**:104-112 [Medline].
 70. **Carcillo, J. A., A. L. Davis, and A. Zaritsky.** 1991. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* **266**:1242-1245 [Medline].
 71. **Cardenas-Rivero, N., B. Chernow, M. A. Stoiko, S. R. Nussbaum, and I. D. Todres.** 1989. Hypocalcemia in critically ill children. *J. Pediatr.* **114**:946-951 [Medline].
 72. **Cartwright, K.** 1995. Meningococcal carriage and disease, p. 115-146. *In* K. Cartwright (ed.), *Meningococcal disease*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, United Kingdom.
 73. **Cartwright, K., and S. Kroll.** 1997. Optimising the investigation of meningococcal disease. Early treatment with benzylpenicillin is important and doesn't jeopardise diagnosis. *Br. Med. J.* **315**:757-758 [Full Text].
 74. **Cartwright, K., R. Morris, H. Rumke, A. Fox, R. Borrow, N. Begg, P. Richmond, and J. Poolman.** 1999. Immunogenicity and reactogenicity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (PorA) outer membrane proteins. *Vaccine* **17**:2612-2619 [Medline].
 75. **Cartwright, K., S. Reilly, D. White, and J. Stuart.** 1992. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *Br. Med. J.* **305**:143-147.
 76. Referenca e fshirë.
 77. **Cartwright, K. A., J. M. Stuart, D. M. Jones, and N. D. Noah.** 1987. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol. Infect.* **99**:591-601 [Medline].
 78. **Cartwright, K. A. V., D. M. Jones, A. J. Smith, J. M. Stuart, E. B. Kaczmariski,**

- and S. R. Palmer. 1991. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* **338**:554-557 [Medline].
79. **Carvalho, A. C., S. DeMarinis, C. F. Scott, L. D. Silver, A. H. Schmaier, and R. W. Colman.** 1988. Activation of the contact system of plasma proteolysis in the adult respiratory distress syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* **112**:270-277 [Medline].
 80. **Caugant, D. A.** 1998. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* **106**:505-525 [Medline].
 81. **Caugant, D. A., E. A. Hoiby, L. O. Froholm, and P. Brandtzaeg.** 1996. Polymerase chain reaction for case ascertainment of meningococcal meningitis: application to the cerebrospinal fluids collected in the course of the Norwegian meningococcal serogroup B protection trial. *Scand. J. Infect. Dis.* **28**:149-153 [Medline].
 82. **Caugant, D. A., E. A. Hoiby, P. Magnus, O. Scheel, T. Hoel, G. Bjune, E. Wedege, J. Eng, and L. O. Froholm.** 1994. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J. Clin. Microbiol.* **32**:323-330 [Abstract].
 83. **Caugant, D. A., B. E. Kristiansen, L. O. Froholm, K. Bovre, and R. K. Selander.** 1988. Clonal diversity of *Neisseria meningitidis* from a population of asymptomatic carriers. *Infect. Immun.* **56**:2060-2068 [Medline].
 84. **Ceesay, S. J., S. J. Allen, A. Menon, J. E. Todd, K. Chain, G. M. Carlone, S. H. Turner, L. L. Gheesling, W. DeWitt, B. D. Plikaytis, and B. Greenwood.** 1993. Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization. *J. Infect. Dis.* **167**:1212-1216 [Medline].
 85. **Centers for Disease Control and Prevention.** 1995. Serogroup B meningococcal disease—Oregon, 1994. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* **44**: 121-134 [Medline].
 86. **Centers for Disease Control and Prevention.** 1997. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* **46**:13-21 [Medline].
 87. Referenca e fshirë.
 88. **Chan, B., P. Kalabalikis, N. Klein, R. Heyderman, and M. Levin.** 1996. Assessment of the effect of candidate anti-inflammatory treatments on the interaction between meningococci and inflammatory cells *in-vitro* in a whole blood model. *Biotherapy* **9**:221-228 [Medline].
 89. Referenca e fshirë.
 90. **Chernow, B.** 1990. Calcium: does it have a therapeutic role in sepsis? *Crit. Care Med.* **18**: 895-896 [Medline].
 91. **Churchwell, K. B., M. L. McManus, P. Kent, J. Gorlin, D. Galaeki, D. Humpbreys, and S. V. Kevy.** 1995. Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J. Clin. Apheresis* **10**:171-177 [Medline].
 92. **Ciana, G., Paraman, V., Antoni, C., et al.** 1995. Effectiveness of adjunctive with steroids in reducing short-treatment mortality in high risk population of children with bacterial meningitis. *J. Trop. Pediatr.* **41**(3); 164-168.
 93. **Coll, M.-T., M.-S. Uriz, V. Pineda, D. Fontanals, F. Bella, J. M. Nava, F. Deulofeu, M.A. Morera, C. Marti, J. bite, J. Garau, and B. Font.** 1994.

- Meningococcal meningitis with 'normal' cerebrospinal fluid. *J. Infect.* **29**:289-294 [Medline].
94. Referenca e fshirë.
 95. Referenca e fshirë.
 96. **Cooke, R. P. D., T. Riordan, D. M. Jones, and M. J. Painter.** 1989. Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7. *Br. Med. J.* **298**:555-558.
 97. **Cookson, S. T., J. B. Corrales, J. O. Botero, M. Regueira, N. Binsztein, M. W. Reeves, G. Ajello, and W. R. Jarvis.** 1998. Disco fever: epidemic meningococcal disease in northeastern Argentina associated with disco patronage. *J. Infect. Dis.* **178**:266-269 [Medline].
 98. **Cooper, E. R., R. T. Ellison III, G. S. Smith, M. J. Blaser, L. B. Reller, and J. W. Paisley.** 1986. Rifampicin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampicin. *J. Pediatr.* **108**:93-96 [Medline].
 99. Referenca e fshirë.
 100. **Corrigan, J. J., Jr., and C. M. Jordan.** 1970. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. Effect on mortality and on correction of hemostatic defects. *N. Engl. J. Med.* **283**:778-782 [Medline].
 101. **Cremer, R., F. Leclere, B. Jude, A. Sadik, S. Beteurtre, C. Fourier, A. Martinot, and J. F. Diependaele.** 1999. Are there specific haemostatic abnormalities in children surviving septic shock with purpura and having skin necrosis or limb ischaemia that need skin grafts or limb amputations? *Eur. J. Pediatr.* **158**: 127-132 [Medline].
 102. **Cronin, B., D. J. Cook, J. Carlet, D. K. Heyland, D. King, M. A. Bansang, and C. J. Fisher, Jr.** 1995. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit. Care Med.* **23**:1430-1439 [Medline].
 103. Referenca e fshirë.
 104. **Dashefsky, B., D. W. Teele, and J. O. Klein.** 1983. Unsuspected meningococcemia. *J. Pediatr.* **102**:69-72 [Medline].
 105. **Davies, B. I., B. Spanjaard, and J. Dankert.** 1991. Meningococcal chest infections in a general hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **10**:399-404 [Medline].
 106. **De Boer, J. P., A. A. Creasey, A. Chang, J. J. Abbink, D. Roem, A. J. Eerenberg, C. E. Hack, and F. B. Taylor, Jr.** 1993. Alpha-2-macroglobulin fnnetions as an inhibitor of fibrinolytic, clotting, and neutrophilic proteinases in sepsis: studies using a baboon model. *Infect. Immun.* **61**:5035-5043 [Abstract].
 107. **De Boer, J. P., A. A. Creasey, A. Chang, D. Roeni, A. J. M. Eercnberg, C. E. Hack, and F. B. Taylor, Jr.** 1993. Activation of the complement system in baboons challenged with live *Escherichia coli*: correlation with mortality and evidence for biphasic activation pattern. *Infect. Immun.* **61**:4293-4301 [Abstract].
 108. **Dehio, C., S. D. Gray-Owen, and T. F. Meyer.** 1998. The role of neisserial Opa proteins in interactions with host cells. *Trends Microbiol.* **6**:489-495 [Medline].
 109. **De Kleyn, E., R. de Groot, J. Labadie, R. Lafeber, C. van den Dobbelsteen, L. van Alphen, G. W. van Ommen, M. Wale, R. Jultman, and H. C. Rumke.** Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer membrane vaccine in children of 2-3 and 7-8 years of age. *Vaccine*, in press.
 110. **De Moraes, J. C., B. A. Perkins, M. C. C. Camargo, N. T. R. Hidalgo, H. A. Barbosa, C. T. Sacchi, I. M. Landgraf, V. L. Gattas, H. D. C. Vasconcelos, B. D. Plikyatis, J. D. Wenger, and C. V. Broome.** 1992. Protective efficacy of a

- serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* **340**:1074-1078 [Medline].
111. Referenca e fshirë.
 112. **Densen, P.** 1989. Interaction of complement with *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin. Microbiol. Rev.* **2**(Suppl.): S 11-S 17.
 113. **Derkx, B., A. Marchant, M. Goldman, R. Bijlmer, and S. van Deventer.** 1995. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J. Infect. Dis.* **171**:229-232 [Medline].
 114. **Derkx, B., 3. Wittes, and R. McCloskey.** 1999. Randomized placebo-controlled trial of HA-IA, a human monoclonal anti-endotoxin antibody, in children with meningococcal septic shock. *Clin. Infect. Dis.* **28**:770-777 [Medline].
 115. **Derkx, H. H., E. J. Kuijper, C. A. Fijen, M. Jak, J. Dankert, and S. J. van Deventer.** 1995. Inherited complement deficiency in children surviving fulminant meningococcal septic shock. *Eur. J. Pediatr.* **154**:735-738 [Medline].
 116. **Derkx, H. H. E., J. van den Hoek, W. K. Redckop, R. P. G. H. Bijlmer, S. J. H. van Deventer, and P. M. M. Bossuyt.** 1996. Meningococcal disease: a comparison of eight severity scores in 125 children. *Intensive Care Med.* **22**:1433-1441 [Medline].
 117. **DeVoe, I. W., and J. E. Gilchrist.** 1973. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. *J. Exp. Med.* **138**:1156-1167 [Medline].
 118. **De Vries, F. P., R. Cole, J. Dankert, M. Frosch, and J.P. van Putten.** 1998. *Neisseria meningitidis* producing the Opc adhesin binds epithelial cell proteoglycan receptors. *Mol. Microbiol.* **27**:1203-1212 [Medline].
 119. **De Vries, F. P., A. van Der Ende, J. P. van Putten, and J. Dankert.** 1996. Invasion of primary nasopharyngeal epithelial cells by *Neisseria meningitidis* is controlled by phase variation of multiple surface antigens. *Infect. Immun.* **64**:2998-3006 [Abstract].
 120. **De Wals, P., L. Hertoghe, I. Borlée-Grimée, S. De Maeyer-Cleempoel, G. Reginster Haneuse, A. Dachy, A. Bouckaert, and M. F. Lechat.** 1981. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J. Infect.* **3**(Suppl. I):53-61.
 121. **Diaz Romero, J., and I. M. Outschoorn.** 1994. Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular? *Clin. Microbiol. Rev.* **7**:559-575 [Abstract].
 122. **Dillon, J. R., M. Pauzé, and K.-H. Yeung.** 1983. Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* **i**:779-781.
 123. **Djupešland, G., and T. W. Gedde-Dahl.** 1983. Sequelae of meningococcal disease studied about six weeks after hospital admission. *NIPH Ann.* **6**:85-90 [Medline].
 124. **Donnelly, S. C., I. MacGregor, A. Zamani, M. W. G. Gordon, C. E. Robertson, D. J. Steednian, K. Little, and C. Haslett.** 1995. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **151**:1428-1433 [Abstract].
 125. **Drapkin, M. S., J. S. Wisch, J. A. Gelfand, J. G. Cannon, and C. A. Dinarello.** 1989. Plasmapheresis for fulminant meningococcemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8**:399-400 [Medline].

126. **Dreshaj, Sh.** 2003. Ph.D. thesis, Prishtina University, Kosova.
127. **Duncan, A.** 1997. New therapies for severe meningococcal disease but better outcomes? *Lancet* **350**:1565-1566 [Medline].
128. **Durand, M. L., S. B. Calderwood, D. J. Weber, S. I. Miller, F. S. Southwick, V. S. Caviness, Jr., and M. N. Swartz.** 1993. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N. Engl. J. Med.* **328**:21-28 [Abstract/Full Text].
129. **Edwards, E. A.** 1974. Immunological investigations of meningococcal disease. II. Some characteristics of group C antigen of *Neisseria meningitidis* in the sera of patients with fulminant meningococcemia. *J. Infect. Dis.* **129**:53 8-544 [Medline].
130. **Edwards, E. A., L. F. Devine, G. H. Sengbusch, and H. W. Ward.** 1977. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand. J. Infect. Dis.* **9**:105-110 [Medline].
131. **Edwards, M. S., and C. J. Baker.** 1981. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J. Pediatr.* **99**:540-545 [Medline].
132. **Eisele, B., M. Lamy, L. G. Thijs, H. O. Keinecke, H. P. Schuster, F. R. Matthias, F. Fourrier, H. Heinrichs, and U. Delvos.** 1998. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a metaanalysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med.* **24**:663-672 [Medline].
133. **Emparanza, J. I., L. Aldamiz-Echevarria, E. G. Perez-Yarza, P. Larraflaga, J. L. Jimenez, M. Labiano, and I. Ozcoidi.** 1988. Prognostic score in acute meningococcemia. *Crit. Care Med.* **16**:168-1 69 [Medline].
134. **Engbretsen, L. F., P. Kierulf, and P. Brandtzaeg.** 1986. Extreme plasminogen activator inhibitor and endotoxin values in patients with meningococcal disease. *Thromb. Res.* **42**:713-716 [Medline].
135. **Erickson, L., and P. De Wals.** 1998. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin. Infect. Dis.* **26**:1159-1164 [Medline].
136. **Estabrook, M. M., N. C. Christopher, J. M. Griffiss, C. J. Baker, and R. E. Mandrell.** 1992. Sialylation and human neutrophil killing of group C *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.* **166**:1079-1088 [Medline].
137. **Estabrook, M. M., J. M. Griffiss, and G. A. Jarvis.** 1997. Sialylation of *Neisseria meningitidis* lipooligosaccharide inhibits serum bactericidal activity by masking lacto-N-neotetraose. *Infect. Immun.* **65**:4436-4444 [Abstract].
138. **Fijen, C. A., B. H. Derkx, E. J. Kuijper, M. Mannens, S. R. Poort, M. Peters, M. R. Daha, and J. Dankert.** 1995. Fulminant meningococcal septic shock in a boy with combined inherited properdin and protein C deficiency. *Clin. Exp. Immunol.* **102**:290-296 [Medline].
139. **Fijen, C. A. P., E. J. Kuijper, A. J. Hannema, A. G. Sijeholm, and J. P. M. van Putten.** 1989. Complement deficiencies in patients over ten years old with meningococcal disease due to uncommon serogroups. *Lancet* **iii**:585-588.
140. **Fijen, C. A. P., E. J. Kuijper, H. G. Tjia, M. R. Daha, and J. Dankert.** 1994. Complement deficiency predisposes for meningitis due to nongroupable meningococci and *Neisseria*-related bacteria. *Clin. Infect. Dis.* **18**: 780-784 [Medline].
141. **Fijnvandraat, K., B. Derkx, M. Peters, R. Bijlmer, A. Sturk, M. H. Prins, S. J. H. van Deventer, and J. W. ten Cate.** 1995. Coagulation activation and tissue

- necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb. Haemostasis* **73**:15-20 [Medline].
142. **Fijnvandraat, K., M. Peters, B. Derkx, S. van Deventer, and J. W. ten Cate.** 1994. Endotoxin induced coagulation activation and protein C reduction in meningococcal septic shock. *Prog. Clin. Biol. Res.* **388**:247-254 [Medline].
 143. **Finne, J., M. Leinonen, and P. H. Makelä.** 1983. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet* **ii**:355-357.
 144. **Fischer, M., K. Hedberg, P. Cardosi, B. D. Plikaytis, F. C. Hoesly, K. R. Steingart, T. A. Bell, D. W. Fleming, J. D. Wenger, and B. A. Perkins.** 1997. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **16**:979-983 [Medline].
 145. **Flexner, S.** 1913. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J. Exp. Med.* **17**:553-576.
 146. **Foster, G., H. Panigrahi, and M. Walker.** 1986. Failure of chemoprophylaxis to prevent meningococcal disease. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* **292**:886-887 [Medline].
 147. **Fourrier, F., P. Lestavel, C. Chopin, A. Marcy, J. Goudemand, A. Rime, and J. Mangalaboyi.** 1990. Meningococcemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med.* **16**:121-124 [Medline].
 148. **Fox, A. J., D. M. Jones, S. J. Gray, D. A. Caugant, and N. A. Saunders.** 1991. An epidemiologically valuable typing method for *Neisseria meningitidis* by analysis of restriction fragment length polymorphisms. *J. Med. Microbiol.* **34**:265-270 [Medline].
 149. **Frappat, P.** 1987. Aspects épidémiologique et pronostique des purpuras fulminans de l'enfant. Enquête régionale. *Pédiatrie* **42**:41-43 [Medline].
 150. **Frasch, C. E.** 1989. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Clin. Microbiol. Rev.* **2**(Suppl.):5134-5138.
 151. **Frasch, C. E., W. D. Zollinger, and J. I. Poolman.** 1985. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev. Infect. Dis.* **7**:504-510 [Medline].
 152. **Freeman, B. D., I. Vatsiv, C. Natanson, M. A. Solomon, Z. M. Quezado, R. L. Danner, S. M. Banks, and W. D. Hoffman.** 1995. Continuous arteriovenous hemofiltration does not improve survival in a canine model of septic shock. *J. Am. Coll. Surg.* **180**:286-292 [Medline].
 153. **Friedland, I. R., H. Jafari, S. Ehrett, S. Rinderknecht, M. Paris, M. Coulthard, H. Saxen, K. Olsen, and G. H. McCracken, Jr.** 1993. Comparison of endotoxin release by different antimicrobial agents and the effect on inflammation in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J. Infect. Dis.* **168**:657-662 [Medline].
 154. **Frieling, J. T. M., M. van Deuren, J. Wijdenes, R. van Dalen, A. K. M. Bartelink, C. J. van der Linden, and R. W. Sauerwein.** 1996. Interleukin-6 and its soluble receptor during acute meningococcal infections: effect of plasma or whole blood exchange. *Crit. Care Med.* **24**: 1801-1805 [Medline].
 155. **Gans, J., van der Beek, D.** 2002. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *NEJM.* **347**(20): 1549-1561.
 156. **Gårdlund, B.** 1986. Prognostic evaluation in meningococcal disease. A retrospective study of 115 cases. *Intensive Care Med.* **12**:302-307 [Medline].
 157. **Gårdlund, B., J. Sjölin, A. Nilsson, M. Roll, C.-J. Wickerts, B. Wikstrom, and B.**

- Wretlind.** 1993. Plasmapheresis in the treatment of primary septic shock in humans. *Scand. J. Infect. Dis.* **25**:757-761 [Medline].
158. **Gårdlund, B., J. Sjolín, A. Nilsson, M. Roll, C.-J. Wickerts, and B. Wretlind.** 1995. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J. Infect. Dis.* **172**:296-301 [Medline].
159. **Gazideda, K.** 1981. Ph.D. thesis, Prishtina University, Kosova.
160. **Gedde-Dahl, T. W., P. Bjark, E. A. Hoiby, J. H. Host, and J. N. Bruun.** 1990. Severity of meningococcal disease: assessment by factors and scores and implications for patient management. *Rev. Infect. Dis.* **12**:973-992 [Medline].
161. **Gedde-Dahl, T. W., E. A. Hoiby, P. Brandtzaeg, J. R. Eskerud, and K. Bovre.** 1990. Some arguments on early hospital admission and treatment of suspected meningococcal disease cases. *NIPH Ann.* **13**:45-60 [Medline].
162. **Gedde-Dahl, T. W., IL. A. Hoiby, and J. R. Eskerud.** 1990. Unbiased evidence on early treatment of suspected meningococcal disease. *Rev. Infect. Dis.* **12**:359, 361-354.
163. **Gedde-Dahl, T. W., IL. A. Hoiby, A. Schillinger, A. Lystad, and K. Bovre.** 1983. An epidemiological, clinical and microbiological follow-up study of incident meningococcal disease cases in Norway, winter 1981-1982. Material and epidemiology in the MenQPP project. *NIPH Ann.* **6**:155-168 [Medline].
164. **Gelfand, M. S., K. O. Cleveland, C. Campagna, and A. Zolyomi.** 1998. Meningococcal cellulitis and sialadenitis. *South. Med. J.* **91**:287-288 [Medline].
165. **Genoff, M. C., M. M. Hoffer, B. Achauer, and P. Formosa.** 1992. Extremity amputations in meningococcemia-induced purpura fulminans. *Plast. Reconstr. Surg.* **89**:878-881 [Medline].
166. **Gerson, W. T., J. D. Dickerman, IL. G. Bovill, and IL. Golden.** 1993. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: treatment with protein C concentrate. *Pediatrics* **91**:418-422 [Medline].
167. **Gilja, O. H., A. Halstensen, A. Digranes, H. Mylvaganam, A. Aksnes, and E. A. Hoiby.** 1993. Use of single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**:2024-2026 [Abstract].
168. **Girardin, IL., G. IL. Grau, J.-M. Dayer, P. Roux-Lombard, The J5 Study Group, and P. H. Lambert.** 1988. Tumor necrosis factor and interleukin- 1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N. Engl. J. Med.* **319**:397-400 [Abstract].
169. **Girardin, IL., P. Roux-Lombard, G. E. Grau, P. Suter, H. Gallati, The J5 Study Group, and J.-M. Dayer.** 1992. Imbalance between tumour necrosis factor-alpha and soluble TNE receptor concentrations in severe meningococcaemia. *Immunology* **76**:20-23 [Medline].
170. **Giraud, T., J. -F. Dhainaut, B. Schremmer, B. Regnier, P. Desjars, P. Loirat, D. Journois, and J. -J. Lanore.** 1991. Adult overwhelming meningococcal purpura. A study of 35 cases, 1977-1989. *Arch. Intern. Med.* **151**:310-316 [Medline].
171. **Giroir, B. P., P. A. Quint, P. Barton, IL. A. Kirsch, L. Kitchen, B. Goldstein, B. J. Nelson, N. J. Wedel, S. F. Carroll, and P. J. Scannon.** 1997. Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet* **350**:1439-1443 [Medline].
172. **Gold, R.** 1983. Bacterial meningitis—1982. *Am. J. Med.* **75**:98-101 [Medline].
173. **Gold, R., I. Goldschneider, M. L. Lepow, T. F. Draper, and M. Randolph.** 1978.

- Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. J. Infect. Dis. **137**:112-121 [Medline].
174. **Goldman, A. P., S. J. Kerr, W. Butt, M. J. Marsh, I. A. Murdoch, T. Paul, R. K. Firmin, R. C. Tasker, and D. J. Macrae.** 1997. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. Lancet **349**:466-469 [Medline].
 175. **Goldschneider, I., E. C. Gotschlich, and M. S. Artenstein.** 1969. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J. Exp. Med. **129**:1307-1326 [Medline].
 176. **Goldschneider, I., E. C. Gotschlich, and M. S. Artenstein.** 1969. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. J. Exp. Med. **129**:1327-1348 [Medline].
 177. **Gotschlich, E. C., I. Goldschneider, and M. S. Artenstein.** 1969. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. J. Exp. Med. **129**: 1367-1384 [Medline].
 178. **Grados, O., and W. H. Ewing.** 1970. Antigenic relationship between *Escherichia coli* and *Neisseria meningitidis*. J. Infect. Dis. **122**:100-103 [Medline].
 179. **Granier, S., P. Owen, R. Pill, and L. Jacobson.** 1998. Recognising meningococcal disease in primary care: qualitative study of how general practitioners process clinical and contextual information. Br. Med. J. **316**:276-279 [Abstract/Full Text].
 180. **Granier, S., P. Owen, and N. C. H. Stott.** 1998. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. Br. J. Gen. Pract. **48**:1167-1171 [Medline].
 181. **Granoff, D. M., B. Forrest, and R. Rappuoli.** 1997. Meningococcal polysaccharideprotein conjugate vaccines. Int. J. Infect. Dis. **1**:152-157.
 182. **Greenfield, S., P. R. Sheehe, and H. A. Feldman.** 1971. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. J. Infect. Dis. **123**:67-73 [Medline].
 183. **Greenwood, B. M.** 1987. The epidemiology of acute bacterial meningitis in tropical Africa, p. 61-91. In Bacterial meningitis. Academic Press, Ltd., London, United Kingdom.
 184. **Greenwood, B. M., I. Mohammed, and H. C. Whittle.** 1985. Immune complexes and the pathogenesis of meningococcal arthritis. Clin. Exp. Immunol. **59**:513-519 [Medline].
 185. **Griffis, J. M.** 1995. Mechanisms of host immunity, p. 35-70. In K. Cartwright (ed.), Meningococcal disease. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, United Kingdom.
 186. **Griffiss, J. M.** 1982. Epidemic meningococcal disease: synthesis of a hypothetical immunoepidemiologic model. Rev. Infect. Dis. **4**:159-172 [Medline].
 187. **Griffiss, J. M., R. Yamasaki, M. Estabrook, and J. J. Kim.** 1991. Meningococcal molecular mimicry and the search for an ideal vaccine. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **85** (Suppl. 1):32-36.
 188. **Grootendorst, A. F., E. F. H. van Bommel, B. van der Hoven, L. A. M. G. van Leengoed, and A. L. van Osta.** 1992. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. Intensive Care Med. **18**:23 5-240 [Medline].
 189. **Guibourdenche, M., E. A. Hoiby, J. Y. Riou, F. Varaine, C. Joguet, and D. A.**

- Caugant.** 1996. Epidemics of serogroup A *Neisseria meningitidis* of subgroup III in Africa, 1989-94. *Epidemiol. Infect.* **116**:115-120 [Medline].
190. **Hack, C. E., A. C. Ogilvie, B. Eisele, A. J. Eerenberg, J. Wagstaff, and L. G. Thijs.** 1993. C1-inhibitor substitution therapy in septic shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Intensive Care Med.* **19**:S19-S28 [Medline].
191. **Hackshaw, K. V., G. A. Parker, and J. W. Roberts.** 1990. Naloxone in septic shock. *Crit. Care Med.* **18**:47-51 [Medline].
192. **Halstensen, A., M. Ceska, P. Brandtzaeg, H. Redl, A. Naess, and A. Waage.** 1993. Interleukin-8 in serum and cerebrospinal fluid from patients with meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* **167**:471-475 [Medline].
193. **Halstensen, A., S. J. H. Pedersen, B. Haneberg, B. Bjorvatn, and C. O. Solberg.** 1987. Case fatality of meningococcal disease in western Norway. *Scand. J. Infect. Dis.* **19**:35-42 [Medline].
194. **Haistensen, A., H. Sjursen, S. E. Vilset, L. O. Froholm, A. Naess, R. Matre, and C. O. Solberg.** 1989. Serum opsonins to serogroup B meningococci in meningococcal disease. *Scand. J. Infect. Dis.* **21**:267-276 [Medline].
195. **Halstensen, A., S. E. Vilset, B. Haneberg, E. A. Hoiby, and C. O. Solberg.** 1987. Antimicrobial therapy and case fatality in meningococcal disease. *Scand. J. Infect. Dis.* **19**:403-407 [Medline].
196. **Hameter, B. M., P. Westra, F. L. van der Zande, D. J. Versluis, J. W. van't Wout, E. Maartense, and W. de Kievit.** 1993. Immunotherapy with human monoclonal antibody against endotoxin (HA-IA) in meningococcal sepsis/shock. *Clin. Intensive Care.* **4**:116-120.
197. **Haneberg, B., R. Dalseg, E. Wedege, E. A. Hoiby, I. L. Haugen, F. Oftung, S. R. Andersen, L. M. Naess, A. Aase, T. E. Michaelsen, and J. Hoist.** 1998. Intranasal administration of a meningococcal outer membrane vesicle vaccine induces persistent local mucosal antibodies and serum antibodies with strong bactericidal activity in humans. *Infect. Immun.* **66**:1334-1341 [Abstract/Full Text].
198. **Haneberg, B., T. J. Gutteberg, P. J. Moe, B. Osterud, B. Bjorvatn, and E. H. Lehmann.** 1983. Heparin for infants and children with meningococcal septicemia. Results of a randomized therapeutic trial. *NIPH Ann.* **6**:43-47 [Medline].
199. **Haneberg, B., T. Tonjum, K. Rodahl, and T. W. Gedde Dahl.** 1983. Factors preceding the onset of meningococcal disease, with special emphasis on passive smoking, stressful events, physical fitness and general symptoms of ill health. *NIPH Ann.* **6**:169-173 [Medline].
200. **Hardaway, R. M.** 1982. Pathology and pathophysiology of disseminated intravascular coagulation, p. 186-197. *In* R. A. Cowley, and B. F. Trump (ed.), *Pathophysiology of shock, anoxia and ischaemia*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md.
201. **Hardman, J. M., and K. M. Earle.** 1967. Meningococcal infections: a review of 200 fatal cases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **26**:119.
202. **Hardman, J. M., and K. M. Earle.** 1969. Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections. *Arch. Pathol.* **87**:318-325 [Medline].
203. **Harris, N. J., and M. Gosh.** 1994. Skin and extremity loss in meningococcal septicaemia treated in a burn unit. *Burns* **20**:471-472 [Medline].
204. **Hart, C. A., and T. R. F. Rogers.** 1993. Meningococcal disease. *J. Med. Microbiol.* **39**:3-25 [Medline].

205. **Hatherill, M., S. M. Tibby, T. Hilliard, C. Turner, and I. A. Murdoch.** 1999. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch. Dis. Child.* **80**:51-55 [Abstract/Full Text].
206. **Haupt, W., H. Fritzsche, W. Hohenberger, and H. Zirngibl.** 1996. Selective cytokine release induced by serum and separated plasma from septic patients. *Eur. J. Surg.* **162**:769-776 [Medline].
207. **Havens, P. L., J. S. Garland, M. M. Brook, B. A. Dewitz, E. S. Stremski, and T. J. Troshynski.** 1989. Trends in modality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8**:8-11 [Medline].
208. **Hazelzet, J. A., and R. de Groot.** 1994. Sepsis-related problems in pediatric patients, p. 217-228. *In* K. Reinhart, K. Eyrich, and C. Sprung (ed.), *Sepsis: current perspectives in pathophysiology and therapy*, 18th ed. Springer-Verlag KG, Berlin, Germany.
209. **Hazelzet, J. A., R. de Groot, G. van Mierlo, K. F. M. Joosten, E. van der Voort, A. Eerenberg, M. H. Suur, W. C. J. Hop, and C. E. Hack.** 1998. Complement activation in relation to capillary leakage in children with septic shock and purpura. *Infect. Immun.* **66**:5350-5356 [Abstract/Full Text].
210. **Hazelzet, J. A., R. F. Kornelisse, T. C. T. H. van der Pouw Kraan, K. F. M. Joosten, E. van der Voort, G. van Mierlo, M. H. Suur, W. C. J. Hop, R. de Groot, and C. E. Hack.** 1997. Interleukin 12 levels during the initial phase of septic shock with purpura in children: relation to severity of disease. *Cytokine* **9**:711-716 [Medline].
211. **Hazelzet, J. A., I. M. Rissceuw-Appel, R. F. Kornelisse, W. C. J. Hop, I. Dekker, K. F. M. Joosten, R. de Groot, and C. E. Hack.** 1996. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb. Haemostasis* **76**:932-938 [Medline].
212. **Hazelzet, J. A., R. Stubenitsky, A. B. Petrov, G. W. van Wieringen, E. van der Voort, J. Hess, W. C. Hop, L. G. Thijs, D. J. Duncker, J. T. Poolman, and P. D. Verdouw.** 1999. Cardiovascular aspects of experimental meningococcal sepsis in young and older awake piglets: age-related differences. *Shock* **12**:145-154 [Medline].
213. **Hazelzet, J. A., E. van der Voort, J. Lindemans, P. G. J. ter Heerdt, and H. J. Neijens.** 1994. Relation between cytokines and routine laboratory data in children with septic shock and purpura. *Intensive Care Med.* **20**:371-374 [Medline].
214. **Herbert, M. A., P. T. Heath, and R. T. Mayon-White.** 1995. Meningococcal vaccines for the United Kingdom. *Commun. Dis. Rep. Rev.* **5**:R130-R135 [Medline].
215. **Hermans, P. W., M. L. Hibberd, R. Booy, O. Daramola, J. A. Hazelzet, R. de Groot, and M. Levin.** 1999. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activatorinhibitor-i gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* **354**:556-560 [Medline].
216. **Hermaszewski, R. A., and A. D. B. Webster.** 1993. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q. J. Med.* **86**:31-42 [Medline].
217. **Herrick, W. W.** 1919. Extrameningeal meningococcus infections. *Arch. Intern. Med.* **23**:409-418.
218. **Heyderman, R. S., N. J. Klein, O. A. Daramola, S. Hammerschmidt, M. Frosch, B. D. Robertson, M. Levin, and C. A. Ison.** 1997. Induction of human endothelial tissue factor expression by *Neisseria meningitidis*: the influence of bacterial killing and adherence to the endothelium. *Microb. Pathog.* **22**:265-274 [Medline].
219. **Hibberd, M. L., M. Sumiya, J. A. Summerfield, R. Booy, M. Levin, and the**

- Meningococcal Research Group.** 1999. Association of variants of the gene for mannosebinding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* **353**:1049-1053 [Medline].
220. **Hill, W. R., and T. D. Kinney.** 1947. The cutaneous lesions in acute meningococcemia. A clinical and pathologic study. *JAMA* **134**:513-518.
221. **Hodge, B.** 1985. Intraosseous infusions: a review. *Pediatr. Emerg. Care* **1**:215-218 [Medline].
222. **Hodgetts, I. J., A. Brett, and N. Castle.** 1998. The early management of meningococcal disease. *J. Accid. Emerg. Med.* **15**:72-76 [Medline].
223. **Hogåsen, K., T. Michaelsen, O. J. Mellbye, and G. Bjune.** 1993. Low prevalence of complement deficiencies among patients with meningococcal disease in Norway. *Scand. J. Immunol.* **37**:487-489 [Medline].
224. **Hogåsen, K., I. E. Mollnes, and P. Brandtzaeg.** 1994. Low levels of vitronectin and clusterin in acute meningococcal disease are closely associated with formation of the terminal-complement complex and the vitronectin-thrombin-antithrombin complex. *Infect. Immun.* **62**:4874-4880 [Abstract].
225. **Hoiby, E. A., P. J. Moe, A. Lystad, L. O. Froholm, and K. Bovre.** 1986. Phenoxymethylpenicillin treatment of household contacts of patients with meningococcal disease. *Antonie Leeuwenhoek* **52**:255-257.
226. Referenca e fshirë.
227. **Holmes, F. F., T. Weyandt, J. Glazier, F. E. Cuppage, L. A. Moral, and N. J. Lindsey.** 1981. Fulminant meningococcemia after splenectomy. *JAMA* **246**:1119-1120 [Medline].
228. **Huang, S., and J. A. Clarke.** 1997. Severe skin loss after meningococcal septicaemia: complications in treatment. *Acta Paediatr.* **86**:1263-1266 [Medline].
229. **Hudson, D. A., E. A. Goddard, and K. N. Millar.** 1993. The management of skin infarction after meningococcal septicaemia in children. *Br. J. Plast. Surg.* **46**:243-246 [Medline].
230. **Hurley, J. C.** 1992. Antibiotic-induced release of endotoxin: a reappraisal. *Clin. Infect. Dis.* **15**: 840-854 [Medline].
231. **Instituti Kombëtar për Shëndet Publik.** 1982 –1993. Raportet vjetore për sëmundjet ngjitëse në Kosovë. Prishtinë. Kosovë.
232. Referenca e fshirë.
233. **J5 Study Group.** 1992. Treatment of severe infectious purpura in children with human plasma from donors immunized with *Escherichia coli* J5: a prospective double-blind study. *J. Infect. Dis.* **165**:695-701 [Medline].
234. **Jackson, L. A., A. Schuchat, M. W. Reeves, and J. D. Wenger.** 1995. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA* **273**:383-389 [Medline].
235. **Jackson, L. A., F. C. Tenover, C. Baker, B. D. Plikaytis, M. W. Reeves, S. A. Stocker, R. E. Weaver, J. D. Wenger, and The Meningococcal Disease Study Group.** 1994. Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. *J. Infect. Dis.* **169**:438-441 [Medline].
236. **Jacobs, R. F., M. K. Sowell, M. M. Moss, and D. H. Fiser.** 1990. Septic shock in children: bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **9**:196-200 [Medline].
237. **Janbon, B., J.-P. Vuillez, F. Carpentier, D. Barnoud, P. André-Poyaud, G. Barbe, and M. Guignier.** 1992. Removal of circulating tumor necrosis factor. Its

- role in septic shock treatment. *Ann. Med. Interne Paris.* **143** (Suppl.1):13-16.
238. **Jansen, P. M., R. A. Pixley, M. Brouwer, I. W. de Jong, A. C. Chang, C. E. Hack, F. B. Taylor, Jr., and R. W. Colman.** 1996. Inhibition of factor XII in septic baboons attenuates the activation of complement and fibrinolytic systems and reduces the release of interleukin6 and neutrophil elastase. *Blood* **87**:2337-2344 [Abstract].
 239. **Jarvis, G. A., and N. A. Vedros.** 1987. Sialic acid of group B *Neisseria meningitidis* regulates alternative complement pathway activation. *Infect. Immun.* **55**:174-180 [Medline].
 240. **Jennings, H. J.** 1997. N-propionylated group B meningococcal polysaccharide glycoconjugate vaccine against group B meningococcal meningitis. *Int. J. Infect. Dis.* **1**:158-164.
 241. **Jochmann, G.** 1906. Versuche zur Serodiagnostik und Serothérapie der epidemischen Genickstarre. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1**:788-793.
 242. **Jones, D.** 1995. Epidemiology of meningococcal disease in Europe and the USA, p. 147-157. In K. Cartwright (ed.), *Meningococcal disease*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, United Kingdom.
 243. **Jones, D. M.** 1989. Control of meningococcal disease. Chemoprophylaxis for some carriers and some contact groups. *Br. Med. J.* **298**:542-543.
 244. Referenca e fshirë.
 245. **Jones, D. M., R. Borrow, A. J. Fox, S. Gray, K. A. Cartwright, and J. T. Poolman.** 1992. The lipooligosaccharide immunotype as a virulence determinant in *Neisseria meningitidis*. *Microb. Pathog.* **13**:219-224 [Medline].
 246. **Jones, E. M., N. M. Brown, J. IL. Harvey, D. S. Reeves, and A. P. MacGowan.** 1997. Three cases of meningococcal pneumonia. *Thorax* **52**: 927-929 [Abstract].
 247. **Jones, G. R., M. Christodoulides, J. L. Brooks, A. R. Miller, K. A. Cartwright, and J. E. Heckels.** 1998. Dynamics of carriage of *Neisseria meningitidis* in a group of military recruits: subtype stability and specificity of the immune response following colonization. *J. Infect. Dis.* **178**:451-459 [Medline].
 248. **Kahler, C. M., L. IL. Martin, G. C. Shih, M. M. Rahman, R. W. Carlson, and D. S. Stephens.** 1998. The (alpha2 —8)-linked polysialic acid capsule and lipooligosaccharide structure both contribute to the ability of serogroup B *Neisseria meningitidis* to resist the bactericidal activity of normal human serum. *Infect. Immun.* **66**:5939-5947 [Abstract/Full Text].
 249. **Kahn, A., and D. Blum.** 1978. Factors for poor prognosis in fulminating meningococcemia. Conclusions from observations of 67 childhood cases. *Clin. Pediatr. Phila.* **17**:680-682 [Medline], 687.
 250. **Kallstrom, H., M. S. Islam, P. O. Berggren, and A. B. Jonsson.** 1998. Cell signaling by the type IV pili of pathogenic *Neisseria*. *J. Biol. Chem.* **273**:21777-21782 [Abstract/Full Text].
 251. **Kallstrom, H., M. K. Liszewski, J. P. Atkinson, and A. B. Jonsson.** 1997. Membrane cofactor protein (MCP or CD46) is a cellular pilus receptor for pathogenic *Neisseria*. *Mol. Microbiol.* **25**:639-647 [Medline].
 252. **Kalter, IL. S., M. R. Daha, J. W. ten Cate, J. Verhoef, and B. N. Bouma.** 1985. Activation and inhibition of Hageman factor-dependent pathways and the complement system in uncomplicated bacteremia or bacterial shock. *J. Infect. Dis.* **151**:1019-1027 [Medline].

253. **Kasper, D. L., J. L. Winkelhake, W. D. Zollinger, B. L. Brandt, and M. S. Artenstein.** 1973. Immunochemical similarity between polysaccharide antigens of *Escherichia coli* 07:K1(L):NM and group B *Neisseria meningitidis*. *J. Immunol.* **110**:262-268 [Medline].
254. Referenca e fshirë.
255. **Kennedy, N. J., and A. W. Duncan.** 1996. Acute meningococcaemia: recent advances in management (with particular reference to children). *Anaesth. Intensive Care* **24**:197-216 [Medline].
256. **Kertesz, D. A., M. B. Coulthart, J. A. Ryan, W. M. Johnson, and F. IL. Ashton.** 1998. Serogroup B, *electrophoretic* type 15 *Neisseria meningitidis* in Canada. *J. Infect. Dis.* **177**: 1754-1757 [Medline].
257. **Kilpi, T., M. Anttila, M. J. Kallio, and H. Peltola.** 1991. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* **338**:406-409 [Medline].
258. **Kim, K. S., C. A. Wass, A. S. Cross, and S. M. Opal.** 1992. Modulation of blood-brain barrier permeability by tumor necrosis factor and antibody to tumor necrosis factor in the rat. *Lymphokine Cytokine Res.* **11**:293-298 [Medline].
259. **Kirsch, IL. A., R. P. Barton, L. Kitchen, and B. P. Giroir.** 1996. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococccemia: a review and recent experience. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **15**:967-978 [Medline].
260. **Klein, N. J., C. A. Ison, M. Peakman, M. Levin, S. Hammerschmidt, M. Frosch, and R. S. Heyderman.** 1996. The influence of capsulation and lipooligosaccharide structure on neutrophil adhesion molecule expression and endothelial injury by *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.* **173**:172-179 [Medline].
261. **Kornelisse, R. F.** 1996. Ph.D. thesis. University of Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands.
262. **Kornelisse, R. F., J. A. Hazelzet, W. C. J. Hop, L. Spanjaard, M. H. Suur, E. van der Voort, and R. de Groot.** 1997. Meningococcal septic shock in children: clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score. *Clin. Infect. Dis.* **25**:640-646 [Medline].
263. **Kornelisse, R. F., J. A. Hazelzet, H. F. J. Savelkoul, W. C. J. Hop, M. H. Suur, A. N. J. Borsboom, I. M. Risseeuw-Appel, E. van der Voort, and R. de Groot.** 1996. The relationship between plasminogen activator inhibitor- 1 and proinflammatory and counterinflammatory mediators in children with meningococcal septic shock. *J. Infect. Dis.* **173**:1148-1165 [Medline].
264. **Kornelisse, R. F., K. Hoekman, J. J. Visser, W. C. J. Hop, J. G. M. Huijmans, P. J. C. van der Straaten, A. J. van der Heijden, R. N. Sukhai, H. J. Neijens, and R. de Groot.** 1996. The role of nitric oxide in bacterial meningitis in children. *J. Infect. Dis.* **174**:120-126 [Medline].
265. **Kristiansen, B. E., and A. B. Knapskog.** 1996. Secondary prevention of meningococcal disease. High risk contacts should be given chemoprophylaxis and preventive treatment with penicillin. *Br. Med. J.* **312**:591-592 [Full Text].
266. **Kristiansen, B. E., and E. Thorsby.** 1980. HLA histocompatibility antigens and meningococcal disease. *NIPH Ann.* **3**:75-79 [Medline].
267. **Kumar, A., N. S. Kanagasundaram, T. A. Collins, and A. M. Davison.** 1998. Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **13**:484-487 [Medline].
268. **Kumar, A., V. Thota, L. Dee, J. Olson, E. Uretz, and J. E. Parrillo.** 1996. Tumor

- necrosis factor α and interleukin 113 are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J. Exp. Med.* **183**:949-958 [Abstract].
269. **Kunzer, W., F. Sehinder, W. Schenck, and H. Schumacher.** 1972. Waterhouse Friderichsen Syndrom, Abgrenzung, Pathogenese, und Therapie mit Streptokinase. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **97**:270-273 [Medline].
 270. **Kuppersmann, N., S. H. Inkelis, and R. Saladino.** 1994. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **13**:867-873 [Medline].
 271. **Lapeyssonnie, L.** 1963. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull. W.H.O.* **28**(Suppl.1):3-114.
 272. **Laursen, B., V. Faber, A. Brock, J. Gormsen, and H. Sorensen.** 1981. Disseminated intravascular coagulation, antithrombin III, and complement in meningococcal infections. *Acta Med. Scand.* **209**:221-227 [Medline].
 273. **Lebel, M. H., and G. H. McCracken, Jr.** 1989. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* **83**:161-167 [Abstract].
 274. **Leclerc, F., R. Beuscart, B. Guillois, J. F. Diependaele, G. Krim, D. Devictor, V. Bompard, and T. van Albada.** 1985. Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med.* **11**: 140-143 [Medline].
 275. **Leclerc, F., M. Chenaud, F. Delepouille, J. F. Diependaele, A. Martinot, and V. Hue.** 1991. Prognostic value of C-reactive protein level in severe infectious purpura: a comparison with eight other scores. *Crit. Care Med.* **19**:430-432 [Medline].
 276. **Leclerc, F., F. Delepouille, J. F. Diependaele, A. Martinot, V. Hue, V. Flurin, C. Fourier, and M. Chenaud.** 1995. Severity scores in meningococcal septicemia and severe infectious purpura with shock. *Intensive Care Med.* **21**:264-265 [Medline].
 277. **Leclerc, F., T. Giraud, F. Delepouille, V. Hue, A. Martinot, and V. Flurin.** 1993. Facteurs de gravité des meningococcémies, p. 105-122. *In* Reanimation urgences. Arnette, Paris, France.
 278. **Leclerc, F., J. Hazelzet, B. Jude, W. Hofhuis, V. Hue, A. Martinot, and E. Van der Voort.** 1992. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med.* **18**:202-205 [Medline].
 279. Referenca e fshirë.
 280. Referenca e fshirë.
 281. **Lederman, H. M., and J. A. Winkelstein.** 1985. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* **64**:145-156 [Medline].
 282. **Lefering, R., and E. A. Neugebauer.** 1995. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* **23**:1294-1303 [Medline].
 283. **Lehmann, A. K., A. Halstensen, S. Sornes, O. Rokke, and A. Waage.** 1995. High levels of interleukin 10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect. Immun.* **63**:2109-2112 [Abstract].
 284. **Lehner, P. J., K. A. Davies, M. J. Walport, A. P. Cope, R. Würzner, A. Orren, B. P. Morgan, and J. Cohen.** 1992. Meningococcal septicemia in a C6-deficient patient and effects of plasma transfusion on lipopolysaccharide release. *Lancet* **340**:1379-1381 [Medline].

285. **Lennon, D., B. Gellin, D. Hood, L. Voss, H. Heffernan, and S. Thakur.** 1992. Successful intervention in a group A meningococcal outbreak in Auckland, New Zealand. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **11**:617-623 [Medline].
286. **Lepow, M. L., J. Beeler, M. Randolph, J. S. Samuelson, and W. A. Hankins.** 1986. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J. Infect. Dis.* **154**:1033-1036 [Medline].
287. **Levi, M., H. ten Cate, T. van der Poll, and S. J. H. van Deventer.** 1993. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* **270**:975-979 [Medline].
288. **Levi, M., T. van der Poll, H. ten Cate, and S. J. H. van Deventer.** 1997. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur. J. Clin. Investig.* **27**:3-9 [Medline].
289. **Levitt, L. P., J. O. Bond, I. E. Hall, Jr., G. M. Dame, E. E. Buff, C. Marston, and E. C. Prather.** 1970. Meningococcal and ECHQ-9 meningitis. Report of an outbreak. *Neurology* **20**:45-51 [Medline].
290. **Lewis, L. S.** 1979. Prognostic factors in acute meningococcaemia. *Arch. Dis. Child.* **54**:44-48 [Abstract].
291. Referenca e fshirë.
292. **Lin, V. H., R. S. Parekh, M. A. McQuillan, D. K. Braun, and D. M. Markovitz.** 1995. Meningococcal endocarditis presenting as cellulitis. *Clin. Infect. Dis.* **21**:1023-1025 [Medline].
293. **Lodder, M. C., R. L. Schildkamp, H. A. Bijlmer, J. Dankert, D. J. Kuik, and R. J. P. M. Scholten.** 1996. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. *J. Med. Microbiol.* **45**:16-20 [Medline].
294. **Loggie, B. W., and E. J. Hinchey.** 1986. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J. Pediatr. Surg.* **21**:326-330 [Medline].
295. **Lopez Cortés, L. F., M. Cruz-Ruiz, J. Gomez-Mateos, D. Jiménez-Hernández, J. Palomino, and E. Jiménez.** 1993. Measurement of levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-1P in the CSF of patients with meningitis of different etiologies: utility in the differential diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* **16**:534-539 [Medline].
296. **Louria, U. B., P. Sen, R. Kapila, E. Johnson, L. Smith, and R. Roberts.** 1985. Anterior thigh pain or tenderness. A diagnostically useful manifestation of bacteremia. *Arch. Intern. Med.* **145**:657-658 [Medline].
297. **Malley, R., Stanley, H., et al.** 1998. Cerebrospinal fluid pleocytosis and prognosis in invasive meningococcal disease in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **17**:855-9.
298. **Mandrell, R. E., and W. D. Zollinger.** 1977. Lipopolysaccharide serotyping of *Neisseria meningitidis* by hemagglutination inhibition. *Infect. Immun.* **16**:471-475 [Medline].
299. **Manios, S. G., F. Kanakoudi, and E. Maniati.** 1971. Fulminant meningococemia. Heparin therapy and survival rate. *Scand. J. Infect. Dis.* **3**:127-133 [Medline].
300. **Marks, M. I., C. E. Frasch, and R. M. Shapera.** 1979. Meningococcal colonization and infection in children and their household contacts. *Am. J. Epidemiol.* **109**:563-571 [Abstract].
301. **Marotto, M. S., P. C. Marotto, J. Sztajnbock, and A. C. Seguro.** 1997. Outcome of acute renal failure in meningococemia. *Renal Failure* **19**:807-810 [Medline].
302. **Martin, D. R., S. J. Walker, M. G. Baker, and D. R. Lennon.** 1998. New Zealand

- epidemic of meningococcal disease identified by a strain with phenotype B:4:P1 .4. J. Infect. Dis. 177:497-500 [Medline].
303. **Marzouk, O., A. P. J. Thomson, J. A. Sills, C. A. Hart, and F. Harris.** 1991. Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash. Arch. Dis. Child. 66:485-487 [Abstract].
 304. **Masterton, R. G., E. R. Youngs, J. C. Wardle, K. F. Croft, and D. M. Jones.** 1988. Control of an outbreak of group C meningococcal meningitis with a polysaccharide vaccine. J. Infect. 17:177-182 [Medline].
 305. **McGee, L., H. J. Koornhof, and D. A. Caugant.** 1998. Epidemic spread of subgroup III of *Neisseria meningitidis* serogroup A to South Africa in 1996. Clin. Infect. Dis. 27:1214-1220 [Medline].
 306. **McGee, Z. A., D. S. Stephens, L. H. Hoffman, W. F. d. Schlech, and R. G. Horn.** 1983. Mechanisms of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. Rev. Infect. Dis. 5(Suppl.4):5708-5714.
 307. **McGehee, W. G., S. I. Rapaport, and P. F. Hjort.** 1967. Intravascular coagulation in fhlminant meningococcemia. Ann. Intern. Med. 67:250-260 [Medline].
 308. **Meningococcal Disease Surveillance Group.** 1976. Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. JAMA 235:261-265 [Medline].
 309. **Mercier, J.-C., F. Beaufils, J.-F. Hartmann, and U. Azéma.** 1988. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. Crit. Care Med. 16:27-33 [Medline].
 310. **Meyer, T. F.** 1999. Pathogenic neisseriae: complexity of pathogen-host cell interplay. Clin. Infect. Dis. 28:433-441 [Medline].
 311. **Milagres, L. G., S. R. Ramos, C. T. Sacchi, C. E. A. Melles, V. S. D. Vieira, H. Sato, G. S. Brito, J. C. Moraes, and C. E. Frasch.** 1994. Immune response of Brazilian children to a *Neisseria meningitidis* serogroup B outer membrane protein vaccine: comparison with efficacy. Infect. Immun. 62:441 9-4424 [Abstract].
 312. **Mitchell, S. R., P. Q. Nguyen, and P. Katz.** 1990. Increased risk of neisserial infections in systemic lupus erythematosus. Semin. Arthritis Rheum. 20:174-184 [Medline].
 313. **Mok, Q., and W. Butt.** 1996. The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. Intensive Care Med. 22:259-263 [Medline].
 314. **Monsalve, F., L. Rucabado, A. Salvador, J. Bonastre, J. Cuñat, and M. Ruano.** 1984. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. Crit. Gare Med. 12:1021-1023 [Medline].
 315. **Moore, P. S.** 1992. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. Clin. Infect. Dis. 14:515-525 [Medline].
 316. **Moore, P. 5., L. H. Harrison, E. E. Telzak, G. W. Ajello, and C. V. Broome.** 1988. Group A meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia. JAMA 260:2686-2689 [Medline].
 317. **Moore, P. 5., J. Hierholzer, W. DeWitt, K. Gouan, D. Djoré, I. Lippeveld, B. Plikaytis, and C. V. Broome.** 1990. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. JAMA 264: 1271-1275 [Medline].
 318. **Moore, P. S., M. W. Reeves, B. Schwartz, B. G. Gellin, and C. V. Broome.** 1989. Intercontinental spread of an epidemic group A *Neisseria meningitidis* strain. Lancet ii:260-263.
 319. Referenca e fshirë.

320. **Morrison, D. C., and C. G. Cochrane.** 1974. Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *J. Exp. Med.* **140**:797-811 [Medline].
321. **Morse, J. R., M. I. Oretsky, and J. A. Hudson.** 1971. Pericarditis as a complication of meningococcal meningitis. *Ann. Intern. Med.* **74**:212-217 [Medline].
322. **Movat, H. Z., and C. E. Burrowes.** 1985. The local Schwartzman reaction: endotoxin-mediated inflammatory and thrombo-hemorrhagic lesions, p. 260-302. *In* L. J. Berry (ed.), *Handbook of endotoxin*, vol. 3. Cellular biology of endotoxin. Elsevier Science Publisher BV, Amsterdam, The Netherlands.
323. **Mulks, M. H., and A. G. Plaut.** 1978. IgA protease production as a characteristic distinguishing pathogenic from harmless neisseriaceae. *N. Engl. J. Med.* **299**:973-976 [Abstract].
324. **Mustafa, M. M., J. Mertsola, O. Ramilo, X. Sáez-Llorens, R. C. Risser, and G. H. McCracken, Jr.** 1989. Increased endotoxin and interleukin-1¹³ concentrations in cerebrospinal fluid of infants with coliform meningitis and ventriculitis associated with intraventricular gentamicin therapy. *J. Infect. Dis.* **160**:891-895 [Medline].
325. Referenca e fshirë.
326. **Nadel, S., M. J. Newport, R. Booy, and M. Levin.** 1996. Variation in the tumor necrosis factor-cc gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* **174**:878-880 [Medline].
327. **Nassif, X.** 1999. Interaction mechanisms of encapsulated meningococci with eucaryotic cells: what does this tell us about the crossing of the blood-brain barrier by *Neisseria meningitidis*? *Curr. Opin. Microbiol.* **2**:71-77.
328. **Nassif, X., J. C. Mathison, E. Wolfson, J. A. Koziol, R. J. Ulevitch, and M. So.** 1992. Tumour necrosis factor alpha antibody protects against lethal meningococcaemia. *Mol. Microbiol.* **6**:591-597 [Medline].
329. **Nassif, X., and M. So.** 1995. Interaction of pathogenic neisseriae with nonphagocytic cells. *Clin. Microbiol. Rev.* **8**:376-388 [Abstract].
330. **Natanson, C., W. D. Hoffman, L. A. Koev, D. P. Dolan, S. M. Banks, J. Bacher, R. L. Danner, H. G. Klein, and J. E. Parrillo.** 1993. Plasma exchange does not improve survival in a canine model of human septic shock. *Transfusion* **33**:243-248 [Abstract].
331. **Nelson, J. D.** 1996. Jails, microbes, and the three-foot barrier. *N. Engl. J. Med.* **335**:885-886 [Full Text].
332. **Newcombe, J., S. Dyer, L. Blackman, K. Carlwright, W. H. Palmer, J. McFadden, and L. Blackwell.** 1997. PCR-single-stranded conformational polymorphism analysis for non-culture-based subtyping of meningococcal strains in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* **35**:1809-1812 [Abstract].
333. **Niklasson, P.-M., P. Lundbergh, and T. Strandell.** 1971. Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand. J. Infect. Dis.* **3**:17-25 [Medline].
334. **Nitta, A. T., J. M. Douglas, G. Arakere, and J. B. Ebens.** 1993. Disseminated meningococcal infection in HIV-seropositive patients. *AIDS* **7**: 87-90 [Medline].
335. **Nugent, S. K., J. A. Bausher, E. R. Moxon, and M. C. Rogers.** 1979. Raised intracranial pressure: its management in *Neisseria meningitidis* meningoencephalitis. *Am. J. Dis. Child.* **133**:260-262 [Medline].
336. **Nuijens, J. H., C. C. M. Huijbregts, A. J. M. Eerenberg-Belmer, J. J. Abbink, R. J. M. Strack van Schijndel, R. J. F. Felt-Bersma, L. G. Thijs, and C. E. Hack.** 1988. Quantification of plasma factor XIIa-C 1-inhibitor and kallikrein-C 1-inhibitor

- complexes in sepsis. *Blood* **72**:1841-1848 [Abstract].
337. **Odegaard, A.** 1983. Primary meningococcal conjunctivitis followed by meningitis and septicemia. *NIPH Ann.* **6**:55-57 [Medline].
338. **Odegaard, A.** 1983. Unusual manifestations of meningococcal infection. A review. *NIPH Ann.* **6**:59-63 [Medline].
339. **Olcén, P., J. Kjellander, D. Danielsson, and B. L. Lindquist.** 1981. Epidemiology of *Neisseria meningitidis*: prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. *Scand. J. Infect. Dis.* **13**:105-109 [Medline].
340. **Olivares, R., J. Bouyer, and B. Hubert.** 1993. Risk factors for death in meningococcal disease. *Pathol. Biol. Paris* **41**:164-168 [Medline].
341. **Osterud, B., and T. Flaegstad.** 1983. Increased tissue thromboplastin activity in monocytes of patients with meningococcal infection: related to an unfavourable prognosis. *Thromb. Haemostasis* **49**: 5-7 [Medline].
342. **Pajkrt, D., J. E. Doran, F. Koster, P. G. Lerch, B. Arnet, I. van der Poll, J. W. ten Cate, and S. J. H. van Deventer.** 1996. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J. Exp. Med.* **184**:1601-1608 [Abstract].
343. **Palmer, S. R., J. Corson, R. Hall, S. Payne, J. Ludlow, B. Deere, H. Jones, S. Kaul, J. Stubbins, R. Williams, M. Walapu, A. Spence, P. Jenkins, and D. Donald.** 1992. Meningococcal disease in Wales: clinical features, outcome and public health management. *J. Infect.* **25**:321-328 [Medline].
344. **Paradis, J. F., and D. Grimard.** 1994. Laboratory-acquired invasive meningococcus — Quebec. *Can. Commun. Dis. Rep.* **20**:12-14 [Medline].
345. **Peltola, H.** 1993. Early meningococcal disease: advising the public and the profession. *Lancet* **342**:509-510 [Medline].
346. **Peltola, H.** 1983. Meningococcal disease: still with us. *Rev. Infect. Dis.* **5**:71-91 [Medline].
347. **Peltola, H., J. M. Kataja, and P. H. Makela.** 1982. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet* **2**:595-597 [Medline].
348. **Peltola, H., H. P. Mäkelä, H. Käyhty, H. Jousimies, E. Herva, K. Hällström, A. Sivonen, O.-V. Renkonen, O. Pettay, V. Karanko, P. Ahvonen, and S. Sarna.** 1977. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N. Engl. J. Med.* **297**:686-691 [Abstract].
349. **Periappuram, M., M. R. H. Taylor, and C. T. Keane.** 1995. Rapid detection of meningococci from petechiae in acute meningococcal infection. *J. Infect.* **31**:201-203 [Medline].
350. Referenca e fshirë.
351. **Pether, J. V., N. F. Lightfoot, R. J. Scott, J. Morgan, A. P. Steele-Perkins, and S. C. Sheard.** 1988. Carriage of *Neisseria meningitidis*: investigations in a military establishment. *Epidemiol. Infect.* **101**:21-42 [Medline].
352. Referenca e fshirë.
353. **Pettersson, A., J. T. Poolman, P. van der Ley, and J. Tommassen.** 1997. Response of *Neisseria meningitidis* to iron limitation. *Antonie Leeuwenhoek.* **71**:129-136 [Medline].
354. **Piccioli, A., G. Chini, M. Mannelli, and M. Serio.** 1994. Bilateral massive adrenal

- hemorrhage due to sepsis: report of two cases. *J. Endocrinol. Investig.* **17**:821-824 [Medline].
355. Referenca e fshirë.
356. **Pierce, H. I., and E. B. Cooper.** 1972. Meningococcal pericarditis. Clinical features and therapy in five patients. *Arch. Intern. Med.* **129**:918-922 [Medline].
357. **Pinner, R. W., B. G. Gellin, W. F. Bibb, C. N. Baker, R. Weaver, S. B. Hunter, S. H. Waterman, L. F. Mocca, C. E. Frasc, and C. V. Broome.** 1991. Meningococcal disease in the United States—1986. Meningococcal Disease Study Group. *J. Infect. Dis.* **164**:368-374 [Medline].
358. **Pixley, R. A., R. De La Cadena, J. D. Page, N. Kaufman, E. G. Wyshock, A. Chang, F. B. Taylor, Jr., and R. W. Colman.** 1993. The contact system contributes to hypotension but not disseminated intravascular coagulation in lethal bacteremia. In vivo use of a monoclonal anti-factor XII antibody to block contact activation in baboons. *J. Clin. Investig.* **91**:61-68 [Medline].
359. **Pixley, R. A., R. A. DeLa Cadena, J. D. Page, N. Kaufman, E. G. Wyshock, R. W. Colman, A. Chang, and F. B. Taylor, Jr.** 1992. Activation of the contact system in lethal hypotensive bacteremia in a baboon model. *Am. J. Pathol.* **140**:897-906 [Abstract].
360. **Ploysangam, T., and A. P. Sheth.** 1996. Chronic meningococcemia in childhood: case report and review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* **13**:483-487 [Medline].
361. **Pollack, M.** 1992. Blood exchange and plasmapheresis in sepsis and septic shock. *Clin. Infect. Dis.* **15**:431-433 [Medline].
362. Referenca e fshirë.
363. **Pomeroy, S. L., S. J. Holmes, P. R. Dodge, and R. D. Feigin.** 1990. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N. Engl. J. Med.* **323**:1651-1657 [Abstract].
364. **Poolman, J. T.** 1995. Development of a meningococcal vaccine. *Infect. Agents Dis.* **4**:13-28 [Medline].
365. **Powars, D., R. Larsen, J. Johnson, T. Hulbert, T. Sun, M. J. Patch, R. Francis, and L. Chan.** 1993. Epidemic meningococcemia and purpura fulminans with induced protein C deficiency. *Clin. Infect. Dis.* **17**:254-261 [Medline].
366. Referenca e fshirë.
367. **Powell, K. R., L. I. Sugarman, A. E. Eskenazi, K. A. Woodin, M. A. Kays, K. L. McCormick, M. E. Miller, and C. D. Sladek.** 1990. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J. Pediatr.* **117**:515-522 [Medline].
368. **Prins, J. M., F. N. Lauw, B. H. F. Derkx, P. Speelman, IL. J. Kuijper, J. Dankert, and S. J. H. van Deventer.** 1998. Endotoxin release and cytokine production in acute and chronic meningococcaemia. *Clin. Exp. Immunol.* **114**:215-219 [Medline].
369. **Prins, J. M., P. Speelman, IL. J. Kuijper, J. Dankert, and S. J. van Deventer.** 1997. No increase in endotoxin release during antibiotic killing of meningococci. *J. Antimicrob. Chemother.* **39**:13-18 [Abstract].
370. **Prins, J. M., S. J. van Deventer, E. J. Kuijper, and P. Speelman.** 1994. Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**:1211-1218 [Medline].
371. **Pugsley, M. P., D. L. Dworzack, E. A. Horowitz, T. A. Cuevas, W. E. Sanders, Jr., and C. C. Sanders.** 1987. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of

- nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. J. Infect. Dis. **156**:211-213 [Medline].
372. **Quagliarello, V., and W. M. Scheld.** 1992. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. N. Engl. J. Med. **327**:864-872 [Medline].
 373. **Quagliarello, V. J., and W. M. Scheld.** 1997. Treatment of bacterial meningitis. N. Engl. J. Med. **336**:708-716 [Full Text].
 374. **Quagliarello, V. J., B. Wispelwey, W. J. Long, Jr., and W. M. Scheld.** 1991. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. Characterization and comparison with tumor necrosis factor. J. Clin. Invest. **87**:1360-1366 [Medline].
 375. **Racoosin, J. A., C. G. Whitney, C. S. Conover, and P. 5. Diaz.** 1998. Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991-1997. JAMA **280**:2094-2098 [Medline].
 376. **Raman, G. V.** 1988. Meningococcal septicaemia and meningitis: a rising tide. Br. Med. J. Clin. Res. Ed. **296**:1141-1142 [Medline].
 377. **Ramilo, O., X. Sáez-Llorens, J. Mertsola, H. Jafari, K. B. Olsen, E. J. Hansen, M. Voshinaga, S. Ohkawara, H. Nariuchi, and G. H. McCracken, Jr.** 1990. Tumor necrosis factor α /cachectin and interleukin 1β initiate meningeal inflammation. J. Exp. Med. **172**:497-507 [Abstract].
 378. **Raymond, N. J., M. Reeves, G. Ajello, W. Baughman, L. L. Gheesling, G. M. Carlone, J. D. Wenger, and D. S. Stephens.** 1997. Molecular epidemiology of sporadic (endemic) serogroup C meningococcal disease. J. Infect. Dis. **176**:1277-1284 [Medline].
 379. **Rayner, C. F., A. Dewar, E. R. Moxon, M. Virji, and R. Wilson.** 1995. The effect of variations in the expression of pili on the interaction of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal epithelium. J. Infect. Dis. **171**:113-121 [Medline].
 380. **Raza, M. W., O. R. El Ahmer, M. M. Ogilvie, C. C. Blackwell, A. I. Saadi, R. A. Elton, and D. M. Weir.** 1999. Infection with respiratory syncytial virus enhances expression of native receptors for non-pilate *Neisseria meningitidis* on HEP-2 cells. FEMS Immunol. Med. Microbiol. **23**:115-124 [Medline].
 381. **Read, R. C., A. J. Fox, K. Miller, T. Gray, N. Jones, R. Borrows, D. M. Jones, and R. G. Finch.** 1995. Experimental infection of human nasal mucosal explants with *Neisseria meningitidis*. J. Med. Microbiol. **42**:353-361 [Medline].
 382. **Rennick, G., F. Shann, and J. de Campo.** 1993. Cerebral herniation during bacterial meningitis in children. Br. Med. J. **306**:953-955.
 383. **Riedo, F. X., B. D. Plikaytis, and C. V. Broome.** 1995. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. Pediatr. Infect. Dis. J. **14**:643-657 [Medline].
 384. **Riewerts Eriksen, N. H., F. Espersen, L. Laursen, P. Skinhoj, N. Hoiby, and I. Lind.** 1989. Nosocomial outbreak of group C meningococcal disease. Br. Med. J. **298**:568-569.
 385. Referenca e fshirë.
 386. **Ringuette, L., M. Lorange, A. Ryan, and F. Ashton.** 1995. Meningococcal infections in the Province of Quebec, Canada, during the period 1991 to 1992. J. Clin. Microbiol. **33**:53-57 [Abstract].
 387. **Rintala, E., O. -P. Seppälä, P. Kotilainen, V. Pettilä, and V. Rasi.** 1998. Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease. Crit. Care Med. **26**:965-968 [Medlie].
 388. **Riordan, F. A. I., A. P. J. Thomson, J. A. Sills, and C. A. Hart.** 1996. Who spots the spots? Diagnosis and treatment of early meningococcal disease in children. Br.

- Med. J. **313**:1255-1256 [Full Text].
389. **Ritter, R.** 1967. Behandlung des Waterhouse-Friderichsen Syndrom (bei Meningokokkensepsis) mit Trasylol. Munch. Med. Wochenschr. **109**:2238-2242 [Medline].
 390. **Rivard, G. E., M. David, C. Farrell, and H. P. Schwarz.** 1995. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. J. Pediatr. **126**:646-652 [Medline].
 391. **Roback, M. G., A. M. Stack, C. Thompson, C. Brugnara, H. P. Schwarz, and R. A. Saladino.** 1998. Activated protein C concentrate for the treatment of meningococcal endotoxin shock in rabbits. Shock **9**: 138-142 [Medline].
 392. **Robboy, S. J.** 1972. Atrioventricular-node inflammation—mechanism of sudden death in protracted meningococemia. N. Engl. J. Med. **286**: 1091-1093 [Medline].
 393. **Rome, I., L. M. Foncea, W. Ledermann, and H. Peltola.** 1995. Slow recovery of cerebrospinal fluid glucose and protein concentrations distinguish pneumococcal from *Haemophilus influenzae* and meningococcal meningitis in children. Pediatr. Infect. Dis. J. **14**:905-907 [Medline].
 394. **Romijn, J. A., M. H. Godfried, C. Wortel, and H. P. Sauerwein.** 1990. Hypoglycemia, hormones and cytokines in fatal meningococcal septicemia. J. Endocrinol. Investig. **13**:743-747 [Medline].
 395. **Rose, H. D., I. E. Lenz, and N. K. Sheth.** 1981. Meningococcal pneumonia. A source of nosocomial infection. Arch. Intern. Med. **141**:575 -577 [Medline].
 396. **Rosenstein, N., O. Levine, J. P. Taylor, D. Evans, B. D. Plikaytis, J. D. Wenger, and B. A. Perkins.** 1998. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. JAMA **279**:435-439 [Medline].
 397. **Ross, S. C., and P. Densen.** 1984. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. Medicine (Baltimore) **63**:243-273 [Medline].
 398. **Ross, S. C., P. J. Rosenthal, H. M. Berberich, and P. Densen.** 1987. Killing of *Neisseria meningitidis* by human neutrophils: implications for normal and complement-deficient individuals. J. Infect. Dis. **155**:1266-1275 [Medline].
 399. Referenca e fshirë.
 400. **Rubenstein, R., and N. B. Esterly.** 1986. Meningococcal meningitis with a benign skin rash. Pediatr. Dermatol. **3**:414-416 [Medline].
 401. **Rudel, T., A. Schmid, R. Benz, H. A. Kolb, F. Lang, and T. F. Meyer.** 1996. Modulation of *Neisseria* porin (PorB) by cytosolic ATP/GTP of target cells: parallels between pathogen accommodation and mitochondrial endosymbiosis. Cell. **85**:391-402 [Medline].
 402. **Sacks, H. S.** 1986. Meningococcal pneumonia and empyema. Am. J. Med. **80**:290-291 [Medline].
 403. **Sáez-Nieto, J. A., R. Lujan, S. Berrón, J. Campos, M. Villas, C. Fusté, J. A. Vazquez, Q.-Y. Zhang, L. D. Bowler, J. V. Martinez Suarez, and B. G. Spratt.** 1992. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1989). Clin. Infect. Dis. **14**:394-402 [Medline].
 404. **Schaad, U. B.** 1980. Arthritis in disease due to *Neisseria meningitidis*. Rev. Infect. Dis. **2**: 880-888 [Medline].
 405. **Schaad, U. B., S. L. Kaplan, and G. H. McCracken, Jr.** 1995. Steroid therapy for

- bacterial meningitis. Clin. Infect. Dis. **20**:685-690 [Medline].
406. **Schaller, R. T., Jr., and J. F. Schaller.** 1986. Surgical management of life-threatening and disfiguring sequelae of fulminant meningococcemia. Am. J. Surg. **151**:553-556 [Medline].
 407. Referenca e fshirë.
 408. **Scheifele, D. W., R. S. Daum, V. P. Syriopoulou, D. R. Averill, and A. L. Smith.** 1980. *Haemophilus influenzae* bacteremia and meningitis in infant primates. J. Lab. Clin. Med. **95**:450-462 [Medline].
 409. **Schetz, M., P. Ferdinande, G. Van den Berghe, C. Verwaest, and P. Lauwers.** 1995. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? Intensive Care Med. **21**:169-176 [Medline].
 410. **Schildkamp, R. L., M. C. Lodder, H. A. Bijlmer, J. Dankert, and R. J. Scholten.** 1996. Clinical manifestations and course of meningococcal disease in 562 patients. Scand. J. Infect. Dis. **28**:47-51 [Medline].
 411. **Schlesinger, M., R. Greenberg, J. Levy, H. Kayhty, and R. Levy.** 1994. Killing of meningococci by neutrophils: effect of vaccination on patients with complement deficiency. J. Infect. Dis. **170**:449-453 [Medline].
 412. **Schlichting, E., T. Lyberg, O. Solberg, and B. M. Andersen.** 1993. Endotoxin liberation from *Neisseria meningitidis* correlates to their ability to induce procoagulant and fibrinolytic factors in human monocytes. Scand. J. Infect. Dis. **25**:585-594 [Medline].
 413. **Scholten, R. J., B. Kuipers, H. A. Valkenburg, J. Dankert, W. D. Zollinger, and J. T. Poolman.** 1994. Lipo-oligosaccharide immunotyping of *Neisseria meningitidis* by a whole-cell ELISA with monoclonal antibodies. J. Med. Microbiol. **41**:236-243 [Medline].
 414. **Scholten, R. J. P. M., H. A. Bijlmer, J. I. Poolman, B. Kuipers, D. A. Caugant, L. van Alphen, J. Dankert, and H. A. Valkenburg.** 1993. Meningococcal disease in The Netherlands, 1958-1990: a steady increase in the incidence since 1982 partially caused by new serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis*. Clin. Infect. Dis. **16**:237-246 [Medline].
 415. **Scholten, R. J. P. M., J. T. Poolman, H. A. Valkenburg, H. A. Bijlmer, J. Dankert, and D. A. Caugant.** 1994. Phenotypic and genotypic changes in a new clone complex of *Neisseria meningitidis* causing disease in The Netherlands, 1958-1990. J. Infect. Dis. **169**:673-676 [Medline].
 416. **Schott, U., and E. Bjorsell-Ostling.** 1995. Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicaemia. Can. J. Anaesth. **42**:64-68 [Abstract].
 417. **Schryvers, A. B., and G. C. Gonzalez.** 1990. Receptors for transferrin in pathogenic bacteria are specific for the host's protein. Can. J. Microbiol. **36**:145-147 [Medline].
 418. **Schubiger, G., J. Munzinger, C. Dudli, and U. Wipfli.** 1986. Meningokokken-Epidemie in einer Internatsschule: Sekundärerkrankung mit rifampicin-restistentem Erreger unter Chemoprophylaxe. Schweiz. Med. Wochenschr. **116**:1172-1175 [Medline].
 419. **Schuchat, A., K. Robinson, J. D. Wenger, L. H. Harrison, M. Farley, A. L. Reingold, L. Lefkowitz, and B. A. Perkins.** 1997. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. N. Engl. J. Med. **337**:970-976 [Abstract/Full Text].

420. **Schwartz, B., A. Al-Tobaiqi, A. Al-Ruwais, R. E. Fontaine, J. A'Ashi, A. W. Hightower, C. V. Broome, and S. I. Music.** 1988. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* i: 1239-1242.
421. **Schwartz, B., P. S. Moore, and C. V. Broome.** 1989. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2(Suppl.): S118-S124.
422. **Schwarz, B.** 1991. Chemoprophylaxis for bacterial infections: principle of and application to meningococcal infections. *Rev. Infect. Dis.* 13(Suppl. 2):S170-S173.
423. **Schwentker, F. F., S. Gelman, and P. H. Long.** 1937. The treatment of meningococcic meningitis with sulfanilamide. Preliminary report. *JAMA* 108:1407-1408.
424. **Selander, R. K., D. A. Caugant, H. Ochman, J. M. Musser, M. N. Gilmour, and T. S. Whittam.** 1986. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. *Appl. Environ. Microbiol.* 51:873-884 [Medline].
425. **Seyfer, A. E., R. Kiefer, and A. C. Smith.** 1989. The management of dermal necrosis after acute *Neisseria* infection. *Mil. Med.* 154: 598-600 [Medline].
426. **Shapira, M. V., B. Hirshberg, and A. Ben-Vehuda.** 1997. Asymptomatic temporary atrioventricular dissociation complicating meningococcal meningitis. *Int. J. Cardiol.* 62:277-278 [Medline].
427. **Shapiro, E. D., N. H. Aaron, E. R. Wald, and D. Chiponis.** 1986. Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteremia. *J. Pediatr.* 109:15-19 [Medline].
428. **Sharief, M. K., M. Ciardi, and E. J. Thompson.** 1992. Blood-brain barrier damage in patients with bacterial meningitis: association with tumor necrosis factor- α but not interleukin- 1β . *J. Infect. Dis.* 166:350-358 [Medline].
429. **Shimoda, K., S. Okamura, V. Mizuno, N. Harada, A. Kubota, M. Yamada, T. Hara, T. Aoki, H. Akeda, K. Ueda, and V. Niho.** 1993. Human macrophage colony-stimulating factor levels in cerebrospinal fluid. *Cytokine* 5: 250-254 [Medline].
430. **Shneerson, J. M., and I. W. Fawcett.** 1979. The complications and management of meningococcal meningitis. *Intensive Care Med.* 5:5-9 [Medline].
431. **Sierra, G. V. G., H. C. Campa, N. M. Varcacel, I. L. Garcia, P. L. Izquierdo, P. F. Sotolongo, G. V. Casanueva, C. O. Rico, C. R. Rodriguez, and M. H. Terry.** 1991. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann.* 14:195-207 [Medline].
432. **Simberkoff, M. S., N. H. Moldover, and J. J. Rahal, Jr.** 1980. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. A regional host defense deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 95:362-372 [Medline].
433. Referenca e fshirë.
434. **Singhi, S. C., P. D. Singhi, B. Srinivas, H. P. Narakesri, N. K. Ganguli, R. Sialy, and B. N. S. Walia.** 1995. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14:495-503 [Medline].
435. **Sjöholm, A. G., E. J. Kuijper, C. C. Tijssen, A. Jansz, P. Bol, L. Spanjaard, and H. C. Zanen.** 1988. Dysfunctional properdin in a Dutch family with meningococcal

- disease. N. Engl. J. Med. **319**:33-37 [Medline].
436. Referenca e fshirë.
437. **Smith, O. P., B. White, D. Vaughan, M. Rafferty, L. Claffey, B. Lyons, and W. Casey.** 1997. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. Lancet **350**:1590-1593 [Medline].
438. Referenca e fshirë.
439. **Sotto, M. N., B. Langer, S. Hoshino-Shimizu, and T. de Brito.** 1976. Pathogenesis of cutaneous lesions in acute meningococemia in humans: light, immunofluorescent, and electron microscopic studies of skin biopsy specimens. J. Infect. Dis. **133**:506-514 [Medline].
440. **Speer, C. P., M. Rethwilm, and M. Gahr.** 1987. Elastase-alpha 1 -proteinase inhibitor: an early indicator of septicemia and bacterial meningitis in children. J. Pediatr. **111**:667-671 [Medline].
441. **Sprung, C. L., P. V. Caralis, E. H. Marcial, M. Pierce, M. A. Gelbard, W. M. Long, R. C. Duncan, M. 9. Tendler, and M. Karpf.** 1984. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. N. Engl. J. Med. **311**:1137-1143 [Abstract].
442. **Stanwell-Smith, R. E., J. M. Stuart, A. O. Hughes, P. Robinson, M. B. Griffin, and K. Cartwright.** 1994. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. Epidemiol. Infect. **112**:315-328 [Medline].
443. **Stegmayr, B. G.** 1996. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. Blood Purif. **14**:94-101 [Medline].
444. **Stephens, D. S.** 1999. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. Lancet **353**:941 -942 [Medline].
445. **Stephens, D. S., K. M. Edwards, F. Morris, and Z. A. McGee.** 1982. Pili and outer membrane appendages on *Neisseria meningitidis* in the cerebrospinal fluid of an infant. J. Infect. Dis. **146**:568 [Medline].
446. **Stephens, D. S., and M. M. Farley.** 1991. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. Rev. Infect. Dis. **13**:22-33 [Medline].
447. **Stephens, D. S., R. A. Hajjeh, W. S. Baughman, R. C. Harvey, J. D. Wenger, and M. M. Farley.** 1995. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. Ann. Intern. Med. **123**:937-940 [Medline].
448. **Stephens, D. S., L. H. Hoffman, and Z. A. McGee.** 1983. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa: attachment and entry into columnar epithelial cells. J. Infect. Dis. **148**:369-376 [Medline].
449. **Stephens, D. S., and Z. A. McGee.** 1981. Attachment of *Neisseria meningitidis* to human mucosal surfaces: influence of pili and type of receptor cell. J. Infect. Dis. **143**:525-532 [Medline].
450. **Stephens, D. S., P. A. Spellman, and J. S. Swartley.** 1993. Effect of the (alpha 2-8)-linked polysialic acid capsule on adherence of *Neisseria meningitidis* to human mucosal cells. J. Infect. Dis. **167**:475-479 [Medline].
451. **Stephens, D. S., A. M. Whitney, M. A. Melly, L. H. Hoffman, M. M. Farley, and C. E. Frasch.** 1986. Analysis of damage to human ciliated nasopharyngeal epithelium by *Neisseria meningitidis*. Infect. Immun. **51**:579-585 [Medline].
452. **Stephens, D. S., A. M. Whitney, J. Rothbard, and G. K. Schoolnik.** 1985. Pili of *Neisseria meningitidis*. Analysis of structure and investigation of structural and

- antigenic relationships to gonococcal pili. J. Exp. Med. **161**:1539-1553 [Abstract].
453. Referenca e fshirë.
454. **Stiehm, E. R., and D. S. Damrosch.** 1966. Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. J. Pediatr. **68**:457-467 [Medline].
455. Referenca e fshirë.
456. **Strang, J. R., and E. J. Pugh.** 1992. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. Br. Med. J. **305**:141-143.
457. **Stuart, J. M., K. A. Cartwright, P. M. Robinson, and N. D. Noah.** 1989. Does eradication of meningococcal carriage in household contacts prevent secondary cases of meningococcal disease? Br. Med. J. **298**:569-570.
458. **Stuart, J. M., K. A. V. Cartwright, P. M. Robinson, and N. D. Noah.** 1989. Effect of smoking on meningococcal carriage. Lancet **ii**:723-725.
459. **Sullivan, T. D., and L. J. LaScolea, Jr.** 1987. *Neisseria meningitidis* bacteremia in children: quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. Pediatrics **80**:63-67 [Abstract].
460. Referenca e fshirë.
461. **Swartley, J. S., A. A. Marfln, S. Edupuganti, L. J. Liu, P. Cieslak, B. Perkins, J. D. Wenger, and D. S. Stephens.** 1997. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **94**:271-276 [Abstract/Full Text].
462. Referenca e fshirë.
463. **Talan, D. A., J. J. Guterman, G. D. Overturf, C. Singer, J. R. Hoffman, and B. Lambert.** 1989. Analysis of emergency department management of suspected bacterial meningitis. Ann. Emerg. Med. **18**:856-862 [Medline].
464. **Talan, D. A., J. R. Hoffman, T. T. Yoshikawa, and G. D. Overturf.** 1988. Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art. Rev. Infect. Dis. **10**:365-376 [Medline].
465. **Tappero, J. W., R. Reporter, J. D. Wenger, B. A. Ward, M. W. Reeves, T. S. Missbach, B. D. Plikaytis, L. Mascola, and A. Schuchat.** 1996. Meningococcal disease in Los Angeles County, California, and among men in the county jails. N. Engl. J. Med. **335**:833-840 [Abstract/Full Text].
466. Referenca e fshirë.
467. **Täuber, M. G., H. Khayam-Bashi, and M. A. Sande.** 1985. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. J. Infect. Dis. **151**:528-534 [Medline].
468. **Täuber, M. G., E. Sande, M. A. Fournier, J. H. Tureen, and M. A. Sande.** 1993. Fluid administration, brain edema, and cerebrospinal fluid lactate and glucose concentrations in experimental *Escherichia coli* meningitis. J. Infect. Dis. **168**:473-476 [Medline].
469. **Täuber, M. G., A. M. Shibl, C. J. Hackbarth, J. W. Larrick, and M. A. Sande.** 1987. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental *Escherichia coli* meningitis in rabbits. J. Infect. Dis. **156**:456-462 [Medline].
470. Referenca e fshirë.
471. **Taylor, F. B., Jr., A. Chang, C. T. Esmon, A. D'Angelo, S. Vigano-D'Angelo, and K. E. Blick.** 1987. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of

- Escherichia coli* infusion in the baboon. J. Clin. Investig. **79**:918-925 [Medline].
472. **Taylor, F. B., Jr., A. Chang, W. Rut J. H. Morrissey, L. Hinshaw, R. Catlett, K. Blick, and T. S. Edgington.** 1991. Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. Circ. Shock **33**:127-134 [Medline].
473. **Tesoro, L. J., and S. M. Selbst.** 1991. Factors affecting outcome in meningococcal infections. Am. J. Dis. Child. **145**:218-220 [Medline].
474. **Thomson, A. P. J., and G. K. Hayhurst.** 1993. Press publicity in meningococcal disease. Arch. Dis. Child. **69**:166-169 [Medline].
475. **Thomson, A. P. J., J. A. Sills, and C. A. Hart.** 1991. Validation of the Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score: a 10-year retrospective survey. Crit. Care Med. **19**:26-30 [Medline].
476. Referenca e fshirë.
477. **Toews, W. H., and J. W. Bass.** 1974. Skin manifestations of meningococcal infection; an immediate indicator of prognosis. Am. J. Dis. Child. **127**:173-176 [Medline].
478. **Tonjum, T., F. Nilsson, J. N. Bruun, and B. Haneberg.** 1983. The early phase of meningococcal disease. NIPH Ann. **6**:175-181 [Medline].
479. **Troelstra, A.** 1998. Ph.D. thesis. University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands.
480. **Tunkel, A. R., and W. M. Scheld.** 1993. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin. Microbiol. Rev. **6**:118-136[Abstract].
481. **Tureen, J. H., M. G. Täuber, and M. A. Sande.** 1992. Effect of hydration status on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid lactic acidosis in rabbits with experimental meningitis. J. Clin. Investig. **89**:947-953 [Medline].
482. **Vain, N. E., J. R. Mazlumian, O. W. Swarner, and C. C. Cha.** 1980. Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia. Pediatrics **66**:693-697 [Abstract].
483. **Valmari, P., M. Mäkelä, M. Kataja, and H. Peltola.** 1987. Multivariate prognostication in bacterial meningitis of childhood. Scand. J. Infect. Dis. **19**:29-34 [Medline].
484. **Van der Ende, A., I. G. Schuurman, C. T. Hopman, C. A. Fijen, and J. Dankert.** 1995. Comparison of commercial diagnostic tests for identification of serogroup antigens of *Neisseria meningitidis*. J. Clin. Microbiol. **33**:3326-3327 [Abstract].
485. **Van der Ley, P., and J. T. Poolman.** 1992. Construction of a multivalent meningococcal vaccine strain based on the class 1 outer membrane protein. Infect. Immun. **60**:3156-3161 [Abstract].
486. **Van der Poll, T., and S. F. Lowry.** 1995. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? Shock **3**:1-12.
487. **Van Deuren, M.** 1998. Ph.D. thesis. University of Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands.
488. **Van Deuren, M.** 1997. Extracorporeal techniques to accelerate the clearance of TNF-cc and IL-1P in septic patients, p. 140-147. In J. L. Vincent (ed.), Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer Verlag KG, Berlin, Germany.
489. **Van Deuren, M., J. T. M. Frieling, J. van der Ven-Jongekrijg, C. Neeleman, F. G. M. Russel, H. J. J. van Lier, A. K. M. Bartelink, and J. W. M. van der Meer.** 1998. Plasma patterns of tumor necrosis factor- α (TNF) and TNF soluble receptors during acute meningococcal infections and the effect of plasma exchange. Clin. Infect. Dis. **26**:918-923 [Medline].
490. **Van Deuren, M., C. Neeleman, K. J. M. Assmann, J. F. M. Wetzels, and J. W. M.**

- van der Meer. 1998. Rhabdomyolysis during the subacute stage of meningococcal sepsis. *Clin. Infect. Dis.* **26**:214-215 [Medline].
491. Van Deuren, M., C. Neeleman, and J. W. M. van der Meer. 1998. Meningokokkenziekte: snel herkennen, snel handelen. *Tijdschr. Huisartsgeneesk.* **15**:397-400.
492. Van Deuren, M., C. Neeleman, L. G. F. M. van't Hek, and J. W. M. van der Meer. 1998. A normal platelet count at admission in acute meningococcal disease does not exclude a fulminant course. *Intensive Care Med.* **24**:157-161 [Medline].
493. Van Deuren, M., M. G. Netea, A. Hijmans, P. N. M. Demacker, C. Neeleman, R. W. Sauerwein, A. K. M. Bartelink, and J. W. M. van der Meer. 1998. Posttranscriptional down-regulation of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β production in acute meningococcal infections. *J. Infect. Dis.* **177**:1401-1405 [Medline].
494. Van Deuren, M., F. W. Santman, R. van Dalen, R. W. Sauerwein, L. F. Span, and J. W. van der Meer. 1992. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin. Infect. Dis.* **15**:424-430 [Medline].
495. Van Deuren, M., J. van der Ven Jongekrijg, A. K. M. Bartelink, R. van Dalen, R. W. Sauerwein, and J. W. M. van der Meer. 1995. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J. Infect. Dis.* **172**:433-439 [Medline].
496. Van Deuren, M., J. van der Ven Jongekrijg, P. N. M. Demacker, A. K. M. Bartelink, R. van Dalen, R. W. Sauerwein, H. Gallati, J. L. Vannice, and J. W. M. van der Meer. 1994. Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections. *J. Infect. Dis.* **169**:157-161 [Medline].
497. Referenca e fshirë.
498. Van Deuren, M., J. van der Ven-Jongekrijg, E. Vannier, R. van Dalen, G. Pcsman, A. K. M. Bartclink, C. A. Dinarello, and J. W. M. van der Meer. 1997. The pattern of interleukin-1 β (IL-1 β) and its modulating agents IL-1 receptor antagonist and IL-1 soluble receptor type II in acute meningococcal infections. *Blood* **90**:1101-1108 [Abstract/Full Text].
499. Van Deuren, M., B. J. van Dijke, R. J. J. Koopman, A. M. Horrevorts, J. F. G. M. Meis, F. W. Santman, and J. W. M. van der Meer. 1993. Rapid diagnosis of acute meningococcal infections by needle aspiration or biopsy of skin lesions. *Br. Med. J.* **306**:1229-1232.
500. Van Dissel, J. T., P. van Langevelde, R. G. Westendorp, K. Kwappenberg, and M. Frolich. 1998. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* **351**:950-953 [Medline].
501. Van Esso, D., D. Fontanals, S. Uriz, M. A. Morcra, T. Juncosa, C. Latorre, and M. Duran. 1987. *Neisseria meningitidis* strains with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **6**:438-439 [Medline].
502. Van Furth, A. M., E. M. Seijmonsbergen, J. A. M. Langermans, P. H. P. Groeneveld, C. E. de Bel, and R. van Furth. 1995. High levels of interleukin 10 and tumor necrosis factor- α in cerebrospinal fluid during the onset of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* **21**:220-222 [Medline].
503. Van Looveren, M., P. Vandamme, M. Hauchecorne, M. Wijdooghe, F. Canon, D. A. Caugant, and H. Goossens. 1998. Molecular epidemiology of recent Belgian isolates of *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J. Clin. Microbiol.* **36**:2828-2834

[Abstract/Full Text].

504. **Vann, W. F., T. -Y. Liu, and J. B. Robbins.** 1976. *Bacillus pumilus* polysaccharide cross-reactive with meningococcal group A polysaccharide. *Infect. Immun.* **13**:1654-1662 [Medline].
505. **Veeken, H., K. Ritmcijer, and B. Hausman.** 1998. Priority during a meningitis epidemic: vaccination or treatment? *Bull. W. H. O.* **76**:135-141.
506. **Venheul, A. F. M., H. Snippe, and J. 1. Poolman.** 1993. Meningococcal lipopolysaccharides: virulence factor and potential vaccine component. *Microbiol. Rev.* **57**:34-49 [Abstract].
507. **Vik Mo, H., K. Lote, and A. Nordoy.** 1978. Disseminated intravascular coagulation in patients with meningococcal infection: laboratory diagnosis and prognostic factors. *Scand. J. Infect. Dis.* **10**:187-191 [Medline].
508. **Villand, J., P. Roux-Lombard, A. Hugh, and J.-M. Dayer.** 1993. Could natural inhibitors of tumor necrosis factor- α modify the clinical course of fulminant meningococcemia? *Crit. Care Med.* **21**:1396-1400 [Medline].
509. **Vincent, J. -L., A. Roman, and R. J. Kahn.** 1990. Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit. Care Med.* **18**:689-693 [Medline].
510. **Virji, M.** 1996. Microbial utilization of human signalling molecules. *Microbiology* **142**:3319-3336 [Medline].
511. **Virji, M., C. Alexandrescu, D. J. Ferguson, J. R. Saunders, and E. R. Moxon.** 1992. Variations in the expression of pili: the effect on adherence of *Neisseria meningitidis* to human epithelial and endothelial cells. *Mol. Microbiol.* **6**:1271-1279 [Medline].
512. **Vinji, M., K. Makepeace, I. R. Peak, D. J. Ferguson, M. P. Jennings, and E. R. Moxon.** 1995. Opc- and pilus-dependent interactions of meningococci with human endothelial cells: molecular mechanisms and modulation by surface polysaccharides. *Mol. Microbiol.* **18**:741-754 [Medline].
513. **Virji, M., S. M. Watt, S. Barker, K. Makepeace, and R. Doyonnas.** 1996. The N-domain of the human CD66a adhesion molecule is a target for Opa proteins of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol. Microbiol.* **22**:929-939 [Medline].
514. **Vitovski, S., R. C. Read, and J. R. Sayers.** 1999. Invasive isolates of *Neisseria meningitidis* possess enhanced immunoglobulin A1 protease activity compared to colonizing strains. *FASEB J.* **13**:331-337 [Abstract/Full Text].
515. **Vogel, U., H. Claus, G. Heinze, and M. Frosch.** 1999. Role of lipopolysaccharide sialylation in serum resistance of serogroup B and C meningococcal disease isolates. *Infect. Immun.* **67**:954-957[Abstract/Full Text].
516. **Waage, A., and A. O. Aasen.** 1992. Different role of cytokine mediators in septic shock related to meningococcal disease and surgery/polytrauma. *Immunol. Rev.* **127**:221-230 [Medline].
517. **Waage, A., P. Brandtzaeg, A. Halstensen, P. Kierulf, and T. Espevik.** 1989. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J. Exp. Med.* **169**:333-338 [Abstract].
518. **Waage, A., A. Halstensen, and T. Espevik.** 1987. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* **i**:355-357.
519. **Waage, A., A. Halstensen, T. Espevik, and P. Brandtzaeg.** 1993.

- Compartmentalization of TNF and IL-6 in meningitis and septic shock. *Mediators Inflamm.* **2**:23-25.
520. **Waage, A., A. Halstensen, T. Espevik, and P. Brandtzaeg.** 1994. Cytokines in meningococcal disease. *Ballière's Clin. Infect. Dis.* **1**:97-108.
521. **Waage, A., A. Halstensen, R. Shalaby, P. Brandtzaeg, P. Kierulf, and T. Espevik.** 1989. Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response. *J. Exp. Med.* **170**:1859-1 867 [Abstract].
522. **Wajchenberg, B., C. E. Leme, M. Tambascia, M. Boulos, H. Okada, F. P. Cesar, R. R. Pieroni, and E. Mattar.** 1978. The adrenal response to exogenous adrenocorticotrophin in patients with infections due to *Neisseria meningitidis*. *J. Infect. Dis.* **138**:387-391 [Medline].
523. **Wald, E. R., S. L. Kaplan, E. O. Mason, Jr., D. Sabo, L. Ross, M. Arditi, B. L. Wiedermann, W. Barson, K. S. Kim, R. Yogov, and B. Hofkosh for the Meningitis Study Group.** 1995. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* **95**:21-28 [Abstract].
524. **Waldum, H. L., and J. E. Fuglesang.** 1977. Fulminant meningococemia starting as an acute gastroenteritis. *Scand. J. Infect. Dis.* **9**:309-310 [Medline].
525. Referenca e fshirë.
526. **Waring, P. M., J. Presneill, D. W. Maher, J. E. Layton, J. Cebon, L. J. Waring, and D. Metcalf.** 1995. Differential alterations in plasma colony-stimulating factor concentrations in meningococcaemia. *Clin. Exp. Immunol.* **102**:501 -506 [Medline].
527. **Waring, P. M., L. J. Waring, and D. Metcalf.** 1994. Circulating leukemia inhibitory factor levels correlate with disease severity in meningococemia. *J. Infect. Dis.* **170**:1224-1228 [Medline].
528. **Weis, N., and I. Lind.** 1994. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* before and after treatment of meningococcal disease. *J. Med. Microbiol.* **41**:339-342 [Medline].
529. **Wells, M., and R. B. Gibbons.** 1997. Primary meningococcal arthritis: case report and review of the literature. *Mil. Med.* **162**:769-772 [Medline].
530. **Westendorp, R. G., J. J. Hottenga, and P. E. Slagboom.** 1999. Variation in plasminogenactivator-inhibitor-i gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet* **354**:561-563 [Medline].
531. **Westendorp, R. G., J. A. Langermans, I. W. Huizinga, A. H. Elouali, C. L. Verweij, D. I. Boomsma, and J. P. Vandenbroucke.** 1997. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* **349**:170-173 [Medline].
532. Referenca e fshirë.
533. **Westendorp, R. G. J., J. A. M. Langermans, C. E. de Bel, A. E. Meinders, J. P. Vandenbroucke, R. van Furth, and J. 1. van Dissel.** 1995. Release of tumor necrosis factor: an innate host characteristic that may contribute to the outcome of meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* **171**:1057-1060 [Medline].
534. **Wester, J. P., R. Breumelhof, and A. B. Gecrs.** 1992. Monoclonal antibodies in the treatment of adult fulminant meningococcaemia. *Eur. J. Med.* **1**:372-373 [Medline].
535. **Whittle, H. C., B. M. Greenwood, N. M. Davidson, A. Tomkins, P. Tugwell, D. A. Warrell, A. Zalin, A. D. M. Bryceson, E. H. J. Parry, M. Brueton, M. Duggan, J. M. V. Oomen, and A. D. Rajkovic.** 1975. Meningococcal antigen in diagnosis

- and treatment of group A meningococcal infections. *Am. J. Med.* **58**:823-828 [Medline].
536. **Wilks, D., and A. M. M. Lever.** 1996. Reasons for delay in administration of antibiotics to patients with meningitis and meningococcaemia. *J. Infect.* **32**:49-51 [Medline].
537. **Wilson, D. C., P. M. Crean, and J. G. Jenkins.** 1991. Adult respiratory distress syndrome (ARDS) complicating meningococcaemia. *Ir. J. Med. Sci.* **160**:10-11.
538. Referenca e fshirë.
539. **Wong, V. K., W. Hitchcock, and W. H. Mason.** 1989. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8**:224-227 [Medline].
540. **Wood, A. L., and S. J. O'Brien.** 1996. How long is too long? Determining the early management of meningococcal disease in Birmingham. *Public Health* **110**:237-239 [Medline].
541. **Woods, J. P., D. Kersulyte, R. W. Tolan, Jr., C. M. Berg, and D. E. Berg.** 1994. Use of arbitrarily primed polymerase chain reaction analysis to type disease and carrier strains of *Neisseria meningitidis* isolated during a university outbreak. *J. Infect. Dis.* **169**:1384-1389 [Medline].
542. **Woodward, C. M., E. G. Jessop, and M. C. Wale.** 1995. Early management of meningococcal disease. *Commun. Dis. Rep. Rev.* **5**:R135-137 [Medline].
543. **Wuillemin, W. A., K. Fijnvandraat, B. H. Derkx, M. Peters, W. Vreede, H. ten Cate, and C. E. Hack.** 1995. Activation of the intrinsic pathway of coagulation in children with meningococcal septic shock. *Thromb. Haemostasis* **74**:1436-1441 [Medline].
544. **Wylie, P. A., D. Stevens, W. Drake III, J. Stuart, and K. Cartwright.** 1997. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *Br. Med. J.* **315**:774-779 [Abstract/Full Text].
545. Referenca e fshirë.
546. Referenca e fshirë.
547. **Young, L. S., F. M. LaForce, J. J. Head, J. C. Feeley, and J. V. Bennett.** 1972. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. *N. Engl. J. Med.* **287**:5-9 [Medline].
548. **Zachmann, M., A. Fanconi, and A. Prader.** 1974. Plasma cortisol in children with fulminating meningococcal infection. *Helv. Paediatr. Acta* **29**:245-250 [Medline].
549. **Zangwill, K. M., A. Schuchat, F. X. Riedo, R. W. Pinner, D. T. Koo, M. W. Reeves, and J. D. Wenger.** 1997. School-based clusters of meningococcal disease in the United States. Descriptive epidemiology and a case-control analysis. *JAMA* **277**:389-395 [Medline].
550. **Zeni, F., B. Freeman, and C. Natanson.** 1997. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit. Care Med.* **25**:1095-1100 [Medline].
551. Referenca e fshirë.
552. **Zenz, W., W. Muntean, S. Gallistl, G. Zobel, and H. M. Grubbauer.** 1995. Recombinant tissue plasminogen activator treatment in two infants with fulminant meningococemia. *Pediatrics* **96**:144-148.
553. **Zhu, P., X. Hu, and L. Xu.** 1995. Typing *Neisseria meningitidis* by analysis of restriction fragment length polymorphisms in the gene encoding the class 1 outer membrane protein: application to assessment of epidemics throughout the last 4

- decades in China. *J. Clin. Microbiol.* **33**:458-462 [Abstract].
554. **Zollinger, W. D., J. Boslego, E. Moran, J. Garcia, C. Cruz, S. Ruiz, B. Brandt, M. Martinez, J. Arthur, P. Underwood, W. Hankins, J. Mays, J. Gilley, and The Chilean National Committee for Meningococcal Disease.** 1991. Meningococcal serogroup B vaccine protection trial and follow-up studies in Chile. *NIPH Ann.* **14**:211-212 [Medline].
555. **Zwahlen, A., U. E. Nydegger, P. Vaudaux, P. H. Lambert, and F. A. Waldvogel.** 1982. Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. *J. Infect. Dis.* **145**:635-646 [Medline].

X. SHËNIME PËR AUTORIN

Ilir Q. Tolaj u lind me 25/04/1961 në Gjakovë. Shkollën fillore, të mesmen dhe Fakultetin e Mjekësisë i kreu në Prishtinë, në vitin 1985. Në vitin 1992 kreu specializimin nga Infektologjia në Qendrën Klinike Universitare në Lubjanë, Slovenia. Po këtë vit u zgjodh asistent në lëndën e Infektologjisë në Fakultetin e Mjekësisë në Prishtinë. Me 1994 në Prishtinë, mbrojti temën e magistraturës me titulli “ Poliomieliti në Kosovë për periudhën 1968 –1992”. Në vitin 1999/2000 në Universitetin e Shkencave Shëndetësore, në Budapest, Hungari, kreu trajnimin për menaxhment shëndetësor. Në vitin 2003 në Montpellier të Francës, kreu trajnimin e avansuar për terapinë antiretrovirale, të organizuar nga EACS (European Aids Clinical Society). Gjithashtu, po këtë vit, në Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, SHBA avanson njohuritë për terapinë antiretrovirale.

Ilir Q. Tolaj, është pjesëmarrës i shumë konferencave dhe tubimeve me karakter ndërkombëtar nga lëmi i shëndetësisë dhe politikës. Me 1996 në Georgia të SHBA-ve ftohet në Konferencën ndërkombëtare për shëndetësinë, të organizuar nga MAP International. Me 1998 prezantohet me punim në Kongresin botëror për sëmundjet infektive, në Boston, MA, SHBA. Me 1999 ftohet në Wilton Park Conference, Steyning, në Britani të Madhe, në konferencën “Achieving Stability in the Balkans and SE Europe”. Në vitin 2000 merr pjesë në Konferencën “Integrating SE Europe in the European mainstream”, Wilton Park Conference, Steyning, Britani e Madhe. Në vitin 2001 ftohet nga US Department of State, Washington DC, SHBA, në International Visitors Programme. Në vitin 2002 sërish merr pjesë në Konferencën ndërkombëtare “Investing in Health for Reduction of the Poverty” të organizuar nga Wilton Park Confernece, Britani e Madhe. Në vitin 2003 merr pjesë në Konferencën e 9-të Evropiane për AIDS, të organizuar nga EACS, në Varshavë të Polonisë.

Ilir Q. Tolaj, gjatë periudhës 1982/1983, ishte Kryetar i Konferencës Universitare të studentëve të Universitetit të Kosovës. Në vitin 1990 ishte njeri prej themeluesve të Sindikatës së Pavarur të Shëndetësisë në Kosovë. Në vitin 1998 i bashkangjitet ICRC

(International Committee of the Red Cross) të Gjenevës, për të shërbyer në zonat e përfshira me luftë në Kosovë. Me 1999 bëhet konsultant për Women's Human Rights Health and Advocacy, Prangins, Zvicër, që punonte për ICTH. Gjithashtu, po këtë vit ushtron detyrën e anëtarit të Komitetit të përbashkët civil të UNMIK-ut për shëndetësinë në Kosovë. Në vitin 2000 emrohet Zëvendës Drejtori i QKU dhe të Drejtor i Klinikës Infektive në Prishtinë. Gjatë viteve 2001/2003 ishte Drejtor i Departamentit të Shëndetësisë, Mirëqenjes Sociale dhe Strehimit Social për Prishtinën.

Tash është Shef i Repartit për HIV/AIDS në Klinikën Infektive në Prishtinë dhe Assitent në Fakultetin e Mjekësisë në Prishtinë.

